

缙更昔洛韦预防肺移植术后人巨细胞病毒感染 13 例临床分析

徐 磊, 胡为才, 张文平, 张 全, 李基伟, 朱晓明, 张 宁, 陈 晓, 务 森, 魏 立

(郑州大学人民医院 河南省人民医院胸外科, 郑州 450003)

摘要:目的 探讨缙更昔洛韦预防肺移植术后人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染的效果。方法 回顾性分析 13 例肺移植患者的临床资料,根据患者术前血清学 HCMV 抗体 IgG、IgM 检测、HCMV-DNA 检测及供体血清学检测结果对患者进行 HCMV 感染危险分层。结果 13 例均为 HCMV 感染中危患者;肺移植术后给予缙更昔洛韦 900 mg/d,口服,共 3 个月,定期检测 HCMV 抗体 IgG、IgM 及 HCMV-DNA;1 例术后死亡,1 例失访,11 例随访 3~20 个月,患者血清学 HCMV 抗体 IgM 及 HCMV-DNA 均为阴性,均未发生 HCMV 感染,未发生白细胞计数及血小板计数减低等情况。结论 口服缙更昔洛韦 3 个月预防肺移植术后 HCMV 感染安全、有效。

关键词:人巨细胞病毒感染;肺移植术;缙更昔洛韦;预防

Effect of human valganciclovir on preventing cytomegalovirus infection after lung transplantation in 13 cases

XU Lei, HU Wei-cai, ZHANG Wen-ping, ZHANG Quan, LI Ji-wei,

ZHU Xiao-ming, ZHANG Ning, CHEN Xiao, WU Sen, WEI Li

(Department of Thoracic Surgery, Henan Provincial People's Hospital,

People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of valganciclovir on preventing human cytomegalovirus (HCMV) infection after lung transplantation. **Methods** The clinical data of 13 patients with lung transplantation were retrospectively analyzed, and the risk stratification of HCMV was evaluated according to preoperative serum cytomegalovirus IgG antibody, IgM and HCMV-DNA of the patients as well as the serological test results of donor lung. **Results** All 13 patients had moderate HCMV risk score. The patients were orally administrated with 900 mg/d of valganciclovir after lung transplantation for 3 months. The levels of IgG antibody, IgM antigen and HCMV-DNA were detected. Eleven patients were followed up for 3 to 20 months, one patient died after operation and one lost follow-up. IgM antibody and HCMV-DNA were negative in 11 patients, neither HCMV infection nor leucocytopenia and thrombocytopenia occurred.

Conclusion Oral administration of valganciclovir for 3 months is safe and effective for preventing HCMV after lung transplantation.

Key words: Human cytomegalovirus infection; lung transplantation; valganciclovir; prevention

肺移植是治疗终末期肺疾病的有效方法,但肺移植术后患者 5 a 存活率仅 50%^[1]。人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)是一种疱疹病毒组 DNA 病毒,也是同种异体肺移植患者主要的机会性感染病毒,其感染不仅可增加机体发生其他机会性感染的概率,且可增加肺移植术后急、慢性排斥和同种异体移植器官功能障碍的风险^[2]。肺移植术后合并 HCMV 感染多预示结局不良,因此,手术前、后有效预防 HCMV 感染对保证肺移植成功有重要意义。目前,临床尚无规范有效方法预防肺移植患者发生 HCMV 感染。本文回顾性分析 13 例肺移植患者的临床资料,探讨缙更昔洛韦对肺移植术后 HCMV 感染的预防作用,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 9 月—2017 年 7 月河南省人民医院行异体肺移植手术 13 例,男 11 例,女 2 例;年龄 27~66 岁,中位年龄 45 岁。原发疾病:慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭 1 例,矽肺或肺间质纤维化共 12 例。患者均在全身麻醉或体外循环支持下行同种异体单侧/双侧肺移植手术。

1.2 方法 分析 13 例肺移植患者的临床资料,根据术前血清学 HCMV 抗体 IgG、IgM 检测、HCMV-DNA 检测及供体血清学检测结果进行 HCMV 感染危险分层^[3]:(1)HCMV 抗体 IgG、IgM 及术前 HCMV-DNA 检测,供体 IgG、IgM 均为阳性或二者同时阳性者为 HCMV 感染高危患者;(2)HCMV 抗体 IgG 阳性、IgM 阴性,术前 HCMV-DNA 检测阴性或供体 IgG 阳性、IgM 阴性者为 HCMV 感染中危患者;(3)HCMV 抗体 IgG、IgM 检测,术前 HCMV-DNA 检测及供体 IgG、IgM 均为阴性者为 HCMV 感染低危患者。

2 结果

2.1 术前实验室检查结果 术前13例患者 HCMV 抗体 IgG 均阳性、IgM 均阴性, HCMV-DNA 阴性, HCMV-DNA $<5.00\text{E}+02$ u/mL, 均为 HCMV 感染中危患者。

2.2 治疗方法 行双肺移植1例, 单侧肺移植12例, 术后常规改善肺功能、抗感染治疗以及抗排异药物(他克莫司+强的松)应用, 根据患者个体他克莫司血药浓度、身体状况及体质量等维持治疗。于肺移植术后1~3 d 拔除气管插管后, 给予缙更昔洛韦(加拿大 Patheon Inc, 注册证号 H20150330, 450 mg/片) 900 mg/d, 口服, 共3个月。术后2周复查 HCMV 抗体 IgG、IgM 及 HCMV-DNA。

2.3 随访及预后 术后2个月失访1例, 肺移植术后37 d 因肝、肾功能衰竭、支气管吻合口瘘、多重耐药菌感染性休克死亡1例。余11例随访3~20个月, 其中2例术后2个月合并气管狭窄, 经气管镜下狭窄气管处扩张及冷冻治疗痊愈; 1例术后2个月出现急性排异反应(自行停用伏立康唑, 导致他克莫司血药浓度降低), 经激素冲击治疗和调整他克莫司口服药量后痊愈; 11例患者均完成缙更昔洛韦治疗3个月, HCMV 抗体 IgM 及 HCMV-DNA 测定均为阴性, 体温、白细胞、血小板指标均在正常范围。随访至2017年10月, 均未发生 HCMV 感染。

3 讨论

HCMV 感染是器官移植患者术后常见并发症^[4], 目前预防及治疗 HCMV 感染的方法包括移植后静脉滴注更昔洛韦或口服缙更昔洛韦、应用 HCMV 超免疫球蛋白等, 更昔洛韦可作为预防和治疗器官移植术后 HCMV 感染的首选药物^[5]。

但 HCMV 可通过其磷酸激酶基因(UL97)和/或 DNA 多聚酶基因(UL54)突变导致耐药, 更昔洛韦预防 HCMV 感染诱导耐药基因发生率高达25%^[6]。缙更昔洛韦是更昔洛韦的前药, 口服后在肠道和肝脏细胞中被酯酶迅速水解为更昔洛韦, 从而发挥药效, 其口服吸收的生物利用度为60%, 是更昔洛韦的10倍, 毒性低, 可降低诱导基因(UL97)和/或 DNA 多聚酶基因(UL54)突变的概率^[7]。根据专家共识及指南^[8]预防标准, 本组13例肺移植患者均为 HCMV 感染中危患者, 均于术后1~3 d 开始口服缙更昔洛韦(900 mg/d), 疗程3个月; 随访11例患者均未发生 HCMV 感染, 说明口服应用缙更昔洛韦3个月预防肺移植术后 HCMV 感染疗效确切。

目前有关肺移植术后 HCMV 的预防基本是基于回顾性分析, 数据少且均为非随机研究。接受血清 HCMV 阳性供者器官移植的 HCMV 阴性受者(即供者阳性/受者阴性, D+/R-)应视为 HCMV 感染极高风险人群。D-/R-移植受者 HCMV 感染发生率

最低($<5\%$)。虽然肺移植术后 HCMV 感染发生率较低, 但危害大^[2]。因此, 连续 HCMV 监测和支气管镜检查可作为日常监测 HCMV 感染的主要内容, 通过严格取样(如活检组织病理及气管镜灌洗液), 任何一组检验结果有较高 HCMV 即定义为 HCMV 阳性。

器官移植术后有可能发生迟发性 HCMV 感染, 因此, 规范术后预防性抗病毒治疗时间非常重要。肾移植术后 HCMV 感染主要发生在预防性用药停药后3~6个月。有研究^[9]显示, 术后预防性应用更昔洛韦治疗3个月的患者, 停药后6个月60%患者发生 HCMV 感染, 或因 HCMV 感染导致如慢性排异反应、终末细小支气管闭塞症($>30\%$ 发病率)等严重并发症。2012年10月实体器官移植 HCMV 病毒管理指南更新的第二次专家会议^[8]指出, 肺移植 HCMV 标准预防时间为3个月, 对 HCMV 感染高危患者建议将预防时间延长至6个月或更长时间。

本组患者肺移植术后均按 HCMV 标准预防方案给予缙更昔洛韦治疗3个月, 随访3~20个月(其中9例随访时间 >5 个月)患者 HCMV 血清学抗体 IgM 及 HCMV-DNA 检测均为阴性, 未见迟发性 HCMV 感染发生, 且无白细胞、血小板减低等骨髓抑制情况。说明口服缙更昔洛韦3个月预防肺移植术后 HCMV 感染安全、可行。

参考文献

- [1] 毛文君, 陈静瑜. 肺移植在治疗重症心力衰竭中的地位[J]. 器官移植, 2014, 5(2): 66-67.
- [2] 中华医学会器官移植学分会. 中国实体器官移植受者巨细胞病毒感染诊疗指南(2016版)[J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(9): 561-565.
- [3] 李欢, 张三陵, 邓建川, 等. 异基因造血干细胞移植术后患者血 CMV-DNA 的定期监测及危险因素分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(29): 4036-4038, 4041.
- [4] 韩永, 蔡明, 郭晖, 等. 移植肾术后急性抗体介导性排斥反应的诊断与治疗[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(1): 34-36.
- [5] 韩永, 黄海燕, 许晓光, 等. 肾移植术后巨细胞病毒感染诊断、预防与治疗[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(1): 52-54.
- [6] 赵士魁, 马康, 郭庆明, 等. 盐酸缙更昔洛韦的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(2): 120-122.
- [7] 周琳, 钱景, 蔡挺, 等. 心肺移植患者巨细胞病毒耐更昔洛韦基因突变研究[J]. 中华传染病杂志, 2002, 20(1): 37-40.
- [8] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation [J]. Transplantation, 2013, 96(4): 333-360.
- [9] Finlen Copeland CA, Davis WA, Snyder LD, et al. Long-term efficacy and safety of 12 months of valganciclovir prophylaxis compared with 3 months after lung transplantation: a single-center, long-term follow-up analysis from a randomized, controlled cytomegalovirus prevention trial[J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(9): 990-996.

收稿日期: 2017-08-23 修回日期: 2017-10-25 本文编辑: 徐小红