

## · 病例报告 ·

## 心脏移植术后侵袭性肺曲霉病 1 例

程德志, 郑亮承, 王珏, 池闯, 孙成超

关键词: 心脏移植; 曲霉感染; 侵袭性; 肺; 两性霉素 B; 脂质体

中图分类号: R379.6; R978.5 文献标识码: D 文章编号: 1009-7708(2008)05-0360-02

## Pulmonary aspergillosis in a heart transplantation patient

CHENG De-zhi, ZHENG Liang-cheng, WANG Jue, CHI Chuang, SUN Cheng-chao. (Department of Cardiothoracic Surgery, First Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China)

我院于 2004 年 3 月对 1 例重症终末期心脏病患者施行原位心脏移植术, 术后发生严重的肺曲霉感染, 两性霉素 B 脂质体治疗后痊愈。现患者术后已 45 个月, 生活质量良好, 报道如下。

## 临床资料

患者男, 19 岁。因“扩张型心肌病, 终末期心衰”入院。患者近期无发热、呼吸道及消化道病史, 乙型肝炎病毒标志物阳性。入院后予强心、利尿等处理, 不能缓解。安装主动脉内球囊反搏(IABP)及超滤, 患者生命体征勉强维持。后患者出现发热, 最高达 38.3℃。经亚胺培南与替考拉宁治疗后体温恢复正常, 予行心脏移植术。

术后应用亚胺培南、替考拉宁、阿昔洛韦及制霉菌素预防感染。术后第 4 天拔除经口气管插管。术中使用免疫抑制剂巴利昔单抗, 拔管后采用甲泼尼龙、吗替麦考酚酯及他克莫司三联。用两性霉素 B 雾化吸入预防真菌感染。术后超滤 1 次, 持续肾脏代替(CRRT)治疗 3 d。术后第 4 天追加巴利昔单抗 1 次。术后第 5 天撤除 CRRT。术后第 8 天出现大量心包积液, 并怀疑急性排斥反应, 予心包穿刺放液及甲泼尼龙冲击, 并应用 1 次巴利昔单抗, 后症状缓解。术后第 17 天, 患者体检发现右侧呼吸音减低, 无发热, 无明显咳嗽咳痰及其他不适, 床边摄 X 线胸片示右下肺结节状阴影, 遂行胸部 CT 检查, 示右上、中、下肺均有密度增高影, 其中下肺结节达 3 cm×3 cm。予 CT 引导下经皮肺穿刺, 肺组织培养结果示曲霉生长, 查血常规无明显异常, 随后的痰培养及血培养未能检出曲霉。当即予两性霉素 B 脂质体治疗, 最初剂量 5 mg/d, 逐步增加至 3~5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 稳定在 250 mg/d<sup>1</sup>(合 5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), 有 1 d 最大剂量 450 mg, 微泵注射给药。应用 4 周后, 感染灶开始缩小。使用过程中一

开始患者全身反应较重, 体温升高明显, 患者感极度不适, 有中断用药的危险, 其后在用药前予以地塞米松及异丙嗪, 患者耐受性较前改善。以后为方便观察, 每天在其他治疗结束后再进行两性霉素 B 脂质体治疗。应用过程中严密监测血糖及肝肾功能、电解质, 患者出现低钾血症及高血糖, 转氨酶轻度升高(术前转氨酶轻度升高), 肾功能无异常。另静脉炎较重, 使用后期出现两下肢无力、以右下肢更加明显、右足不能背屈, 排除低钾因素后, 考虑腓总神经病变, 予营养神经药物后恢复。其他未发现不良反应。两性霉素 B 脂质体总疗程 69 d, 总剂量 14 055 mg, 肺部结节完全消失。

患者无神经系统并发症发生, 此后经过平稳, 无感染及急排发生。现术后随访 45 个月, 未发生急性排异及感染事件。患者情况良好, 心功能 I 级, 无肺功能异常, 复查胸部 CT 除遗留纤维条索外肺部情况完全正常。

## 讨 论

Stanford 心脏中心 620 例心脏移植术后真菌感染发生 109 例次, 占感染总数的 10.2%, 最常见的真菌感染发生在肺部(37.6%), 病原菌以曲霉最为常见, 病死率较高<sup>[1]</sup>。西京医院报告 3 例心脏移植术后发生曲霉感染, 全部死亡<sup>[2]</sup>。真菌感染重在预防, 有文献报道使用两性霉素 B 雾化吸入后发生率大大下降<sup>[1,3]</sup>, 降低免疫抑制力度也会使其发病率下降。本例术前安装 IABP、超滤装置和中心静脉置管等操作均为有创操作, 存在感染可能, 术后双侧鼻孔填塞, 气管插管时间过长, 尤其是术后免疫抑制过强, 在没有明确病理诊断的情况下贸然予以抗排斥反应治疗, 以及术后超滤及 CRRT 等, 都可能是感染的诱因。

两性霉素 B 已成为治疗曲霉感染的标准用药, 但因其肾毒性、胃肠道反应、血栓性静脉炎以及寒战、高热、头痛等一系列严重并发症而限制其在临床应用。两性霉素 B 脂质体是利用磷脂双分子层膜形成的囊泡包裹药物分子而制成的具有靶向给药功能的新型药物制剂, 一方面它可以较多地分

胆固醇的结合而增强对真菌细胞麦角固醇的结合,从而较普通制剂具有更好的耐受性及疗效。王林辉等<sup>[4]</sup>报道 1 例肝肾联合移植患者术后第 3 天发生肺部曲霉感染,表现为胸腔积液,应用两性霉素 B 脂质体后恢复。实体器官移植患者手术切除曲霉结节效果尚不确切<sup>[5]</sup>,但在有高度破裂及致命性咯血风险的患者需行手术治疗。本例患者下肺曲霉球,但上、中肺都有感染灶,位置深在,而且患者情况较差,极可能难以承受短期内的 2 次手术打击,从而予保守治疗。黄雪珊等<sup>[6]</sup>报道 43 例中有 2 例肺部真菌感染 1 例为毛霉,手术切除后缓解,但遗留肺功能障碍。1 例为曲霉,双肺共 7 个病灶,行双侧开胸切除,术后死于药物性肝损并暴发型肝炎。

从本例看来,两性霉素 B 脂质体治疗侵袭性肺曲霉感染效果良好,可能不需要手术治疗。

参考文献:

[ 1 ] Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center[ J ]. Clin Infect Dis,

2001, 33(5): 629-640.  
[ 2 ] 苏明权, 樊新, 张建芳, 等. 器官移植术后曲霉菌感染致死 4 例[ J ]. 第四军医大学学报, 2002, 23(17): 1629.  
[ 3 ] Reichenspurner H, Gamberg B, Nitschke M, et al. Significant reduction in the number of fungal infections after lung, heart-lung, and heart transplantation using aerosolized amphotericin B prophylaxis[ J ]. Transplant Proc, 1997, 29(1-2): 627-628.  
[ 4 ] 王林辉, 徐振宇, 孙颖浩, 等. 两性霉素 B 脂质体治疗肝、肾联合移植后肺曲霉感染一例[ J ]. 中华器官移植杂志, 2004, 25(1): 51.  
[ 5 ] Robinson LA, Reed EC, Galbraith TA, et al. Pulmonary resection for invasive Aspergillus infections in immunocompromised patients[ J ]. J Thoracic Cardiovasc Surg, 1995, 109(6): 1182-1196.  
[ 6 ] 黄雪珊, 廖崇先, 李增棋, 等. 心脏移植术后肺部真菌球 2 例[ J ]. 疑难病杂志, 2002, 1(3): 138-139.

收稿日期: 2008-02-13

。 医师问答 。

1. 不少感染科医师询问铜绿假单胞菌、金葡菌等细菌易形成生物膜,从而导致抗感染治疗失败,该生物膜是怎样一种结构?

答:细菌生物膜是指细菌在生长过程中附着于物体表面而形成的由细菌细胞及其分泌的胞外基质所组成的膜样多细菌复合体。胞外基质的成分包括胞外多糖、蛋白质、DNA、RNA、死细胞和磷脂等。在扫描电镜下可以观察到生物膜结构为多层的细菌细胞团块及黏液性的细胞外基质成分。细菌生物膜是细菌为适应自然环境而形成的特殊存在形式,它是与游走细胞相对应的存在形式。

2. 细菌生物膜是怎样形成的,它与细菌致病性有什么关系?

答:自然界中,细菌生物膜可由单一菌种形成,也可由多菌种共同形成,只要条件适宜,任何细菌均可形成生物膜。据估计,大约 65% 的人类细菌性感染与细菌生物膜有关。生物膜的形成过程大致分为以下几个阶段,黏附:浮游细菌与周围组织或材料表面发生特异性结合,黏附其上。生长:细菌生长、分裂、繁殖,其他游走性细菌继续附着,细菌分泌胞外多糖,形成微菌落。成熟:多个微菌落互相融合继续发展,形成彼此之间有液体通道相连的成熟的细菌生物膜。播散:成熟生物膜部分脱落或释放浮游细菌,这些浮游菌遇适宜表面继续附着、发展、成熟,形成循环往复,因此生物膜的形成是一个动态过程。临床上,人体内一些条件致病菌,如铜绿假单胞菌、表皮葡萄球菌、大肠埃希菌以及白念珠菌等细菌和真菌更易形成生物膜。

3. 细菌生物膜引起的感染有什么特征?

答:临床常见生物膜相关感染包括医疗器械相关感染和

形成细菌生物膜。另外,多种慢性细菌感染性疾病与生物膜有关,如牙周炎、中耳炎、慢性前列腺炎、肺囊性纤维化、弥漫性细支气管炎等。生物膜相关感染的典型表现是,经过数次抗菌治疗后,症状仍然反复出现,最终大多需要依靠外科手术方法切开引流或更换植入的医疗器械。

4. 细菌生物膜形成后,为何常导致抗感染治疗失败?临床上怎样防治易产生生物膜的细菌感染?

答:细菌生物膜形成后,生物膜内的胞外多糖可形成屏障阻止抗菌药物的渗透,并且可分泌抗生素灭活酶,从而降低抗菌药物疗效。生物膜外层细菌生长繁殖旺盛,而内层细菌的生长代谢低下及营养供应受限,因此内层细菌对抗菌药物不敏感,不易被抗菌药物杀灭。另外当机体内游走病原菌被杀死后,生物膜会不断释放脱落细菌,形成新的感染灶,引起感染持续状态。因此生物膜可以通过多种途径导致细菌耐药以及临床治疗失败。生物膜导致的感染性疾病治疗极为棘手,目前主要通过以下措施进行防治:①预防生物医学材料相关感染,在任何侵袭性诊疗措施中严格进行无菌操作,防止病原入侵。②药物防治:在生物膜开始形成的 72 h 内由于生物膜尚未形成稳态,抗菌药物尚可渗入感染部位,治疗可能奏效。据一些研究报道,大环内酯类抗生素(红霉素、罗红霉素、阿奇霉素等)以及磷霉素、利福平等易穿透细菌生物膜,两性霉素 B 脂质体具有脂溶性,能穿透白念珠菌等真菌形成的生物膜。对于可能形成生物膜的细菌感染治疗往往需要联合用药,联合用药需包括体外药敏对该细菌呈现敏感的抗菌药联合上述易透入生物膜的药物,但有关上述药物联合应用后临床疗效的报道较少。如对于内科长期治疗无效或症状反复的病例,必须更换植入的医疗器械或外科