

心脏移植后并发巨细胞病毒肺炎诊断与治疗

1 例报告及国内文献综述(分析)*

瞿介明¹ 何礼贤¹ 姜红妮¹ 王春生² 陈 旻² 陈志强²

(1. 复旦大学附属中山医院肺科; 2. 上海心病研究所, 上海 200032)

近年来,我国心脏移植已逐渐开展,迄 2000 年底报道成功完成心脏移植 82 例。同样是发展中国家的巴西 2001 年报道的一项多中心调查显示,792 例心脏移植患者术后 1、4、8、12 年生存率分别为 66%、54%、40% 和 27%^[1]。在发达国家由于大量先进技术用于心脏移植前后辅助治疗,心脏移植患者生存率显著提高,如美国 1993~1999 年 536 例心脏移植患者 1、3、5 年生存率分别为 83%、77% 和 71%^[2]。心脏移植是终末期心脏病最为行之有效的治疗方法。而感染则是影响心脏移植患者生存率第一或第二位的因素^[1,3],其中肺部感染为最常见的感染之一。巨细胞病毒肺炎(Cytomegalovirus Pneumonia; CMVP)是发生于心脏移植患者中的重症肺部感染,病死率高。本文报告我院成功诊断和治疗心脏移植患者并发 CMVP 1 例并复习我国心脏移植并发 CMVP 文献报道,就 CMVP 的诊断及治疗进行讨论,旨在提高心脏移植患者并发 CMVP 诊治水平。

1 病例报告

男,34 岁。反复心慌、心悸 1 年,加重 1 月收住入院。1 年前无明显诱因出现干咳,活动后气急,诊断为扩张性心肌病、完全性左束支传导阻滞,并予安装临时心脏起搏器,症状一度好转。1 个月前症状明显加重。2001 年 1 月 11 日行全麻体外循环下原位心脏移植术,手术十分顺利。主动脉阻断 90min、体外循环 136min,并拆除永久性起搏器。术后序贯给予甲基强的松龙 120mg q8h×2d,强的松 20mg q12h×6d,强的松 15mg q12h×4d;环孢素 A200mg qd×1d,100mg q12h×40d,150mg q12h×8d,125mg q12h×42d;骁悉 0.5g q8h×60d 等免疫抑制抗排斥治疗。术后 60d(3 月 12 日)起出现咳嗽、无痰,乏力、发热。摄胸部 X 线片示:左下肺少许渗

出影、间质网状影,毛玻璃样改变。给予头孢呋辛 3g qd×4d,丁卡 0.4g qd×4d,症状无改善,改用泰能 0.5g q8h×4d,气急逐渐加重,无畏寒,干咳、高热明显。PE:T 39.6℃,R 36 次/min,右下背部闻及细湿罗音。口唇及四肢末端紫绀。血 WBC $11.1 \times 10^9/L$ 、N 87.3%、L 9.7%。血培养(-)。鼻导管吸氧 5L/min 动脉血气:pH 7.503, PaCO₂ 31mmHg, PaO₂ 53mmHg。胸片复查见:右下肺间质网织状毛玻璃样改变、实质渗出浸润明显增加,累及右中、右上、左中上肺。考虑 CMVP 可能,留血标本送检 CMV 抗体,停用泰能,予更昔洛韦 250mg bid×16d,用药第 4d 患者体温下降,气急好转。复查动脉血气(鼻导管吸氧气 5L/min):pH 7.473, PaCO₂ 37.2mmHg, PaO₂ 89mmHg。用药后第 10 天获报告 CMV-IgM 强阳性、IgG(+),进一步证实 CMVP。持续治疗至 2 周,复查动脉血气(呼吸室内空气):pH 7.470, PaCO₂ 29.6mmHg, PaO₂ 96.6mmHg。复查胸片病灶较前有所吸收好转,而肺部 HRCT 示两肺散在斑片模糊影,边界不清,内部密度不均匀,尤以右下、左下肺较明显。更昔洛韦改为 250mg qd×28d。治疗 6 周后复查 HRCT(肺部)肺内病灶已完全吸收,动脉血气(呼吸室内空气)pH 7.36, PaCO₂ 36mmHg, PaO₂ 98mmHg。治愈出院,随访至今未见复发。

2 文献复习

由于我国心脏移植开展较晚,病例数较少,至今共计百例左右,分散于全国十几个移植中心,不能形成有效统计资料。心脏移植后巨细胞病毒感染资料较少,除了总结国外资料外,国内见到北京安贞医院报道 1 例心脏移植术后 7 个月死于急性排斥反应及人巨细胞病毒感染^[4]。该院临床资料简述如下:

女,16 岁,扩张性心肌病,心功能 V 级(NY-

HA)。手术前检查人巨细胞病毒抗体阴性。术后免疫抑制治疗:使用抗胸腺球蛋白(ATG),环孢素A(CsA),硫唑嘌呤,强的松四联用药。术后第一次感染发生于术后 9d,体温 39℃,咳嗽,咽拭子培养及痰培养,尿培养均为铜绿假单胞菌,血培养为阴性,血常规检查:中性粒细胞核左移并有中毒颗粒,根据药敏结果改用菌必治 7d 后感染消失。术后 26d 肩胛部出现带状疱疹病毒感染,HSV-IgM 阳性。经阿昔洛韦,干扰素及大蒜素治疗后消失。第 3,4 次感染分别发生于术后 94d 及 158d,均出现于肺部,病原学检查分别为微球菌及 β -溶血性链球菌感染,经抗生素治疗后消失。手术后 188d 再次发热,轻度咳嗽,右侧胸腔积液,气急,胸闷,多次血培养,痰培养等均为阴性,大量胸腔积液需反复穿刺,但培养均为阴性,发热 7d 后血 CMV-IgM 强阳性,肝脏功能受损,血小板及白细胞计数下降,肝脾肿大,经阿昔洛韦,干扰素及大蒜素治疗,效果不佳,术后 203d 突然猝死。尸检结果:心脏急性排斥反应 III~IV 级,右肺下叶支气管肺炎并发败血症,死亡时血 CMV-IgM 及 EBV-IgM 强阳性。

3 讨论

心脏移植后最重要的病毒性肺炎当属 CMVP。同其他实质器官移植一样,CMVP 通常好发于移植术后 1~6 个月,主要与这一阶段大量免疫抑制剂的应用有关,我院报道的病例于术后 2 月发病。如使用某些特别的免疫抑制剂如 ATG、OKT3 等发生 CMVP 机率增加,北京安贞医院病例由于使用 ATG 抗排斥,其不仅多次发生细菌性肺炎,还发生单纯疱疹病毒感染,在术后 7 个月时发生 CMV 感染。

总体上说心脏移植后 CMVP 临床表现与其他病原体肺炎无明显差别,但是它在严重程度较其他病原体肺炎为高。值得注意的是 CMVP 起病较隐匿,临床表现多样性,缺乏特异性。尽管 CMVP 到出现低氧血症是一个渐进的过程,但由于 CMV 感染常伴发移植急性排斥反应、合并细菌感染、机会性感染等情况,使得早期诊断颇为困难。CMVP 表现为发热,干咳,部分患者逐渐发展呈现不同程度心率加快和呼吸困难,低氧血症,12h 内呼吸困难恶化则应考虑合并细菌或真菌二重感染。典型 CMV 感染可导致白细胞减少、血小板减少、轻度异型淋巴细胞增多,但值得注意的是有时白细胞并不降低,我院病例在无明显细菌感染情况下白细胞呈增高表

现。CMV 感染与心脏急性排斥反应及冠状动脉病变有关,可与 CMVP 伴发^[5]。北京安贞医院病例尸检发现 CMV 感染同时合并 EB 病毒感染及支气管肺部化脓性炎症,而且也发现冠状动脉弥漫性增厚狭窄。

CMVP 的胸部影像学表现呈多种多样,最常见的为双侧支气管血管周围肺间质和肺泡浸润性表现,主要累及肺脏下叶,极少呈局限性实性浸润。本例患者呈双侧肺间质和肺泡浸润,以间质改变为主,从下肺叶开始累及中上肺叶。目前诊断 CMVP 除了根据临床表现、影像学方法,主要依据血清 CMV-IgM 检测,或 CMV-IgG 滴度升高 4 倍,或 CMV 抗原、CMV DNA 血症检测,组织病理发现巨细胞包涵体可确诊。

治疗则需静脉大剂量更昔洛韦滴注,前 10~14 天应用 500mg 每日 1 次或每日 2 次,后改为 250mg 每日 1 次,连续 4~6 周。疗程必需足够,以免复发。更昔洛韦与抗 CMV 免疫球蛋白联合治疗 CMV 肺炎疗效更佳^[6]。另外膦甲酸钠治疗 CMV 肺炎也十分有效。阿昔洛韦对 CMVP 效果较差。对于心脏等实体器官移植患者并发 CMVP 者,应该密切观察呼吸功能、动脉血气变化,如果出现呼吸衰竭(包括明显低血氧症),则可给予无创机械通气辅助呼吸,必要时行有创(气管插管或气管切开)机械通气辅助呼吸,为积极抗感染治疗赢得时机。

参考文献

- 1 Bocchi EA, Fiorelli A. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20(6):637~645.
- 2 John R, Rajasinghe H, Chen JM, et al. Impact of current management practices on early and late death in more than 500 consecutive cardiac transplant recipients. *Ann Surg*, 2000, 232(3):302~311.
- 3 Esposito S, Renzulli A, Agozzino L, et al. Late complications of heart transplantation: an 11-year experience. *Heart Vessels*, 1999, 14(6):272~276.
- 4 董然,陈宝田,孟旭,等.心脏移植围手术期感染的特点及处理. *中华外科杂志*, 1998,36(S:S):41~43.
- 5 Valentine HA. Role of CMV in transplant coronary artery disease and survival after heart transplantation. *Transpl Infect Dis*, 1999, Suppl 1:25~30.
- 6 Valentine HA, Luikart H, Doyle R, et al. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation: a comparative study of combined prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus ganciclovir versus ganciclovir alone. *Transplantation*, 2001, 72(10):1647~1652.