

心脏移植围手术期感染的特点及处理

董然 陈宝田 孟旭 韩玲 李岩

【摘要】 目的 总结心脏移植术后感染的特点, 对其预防及治疗进行讨论。 方法 对北京安贞医院心脏外科 1992 年 3 月及 1997 年 11 月施行的 2 例原位心脏移植手术进行总结, 并结合有关文献对心脏移植术后感染的临床表现和治疗进行总结。 结果 1 例术后发生 5 次感染, 3 次为呼吸系统细菌感染, 2 次病毒感染[1 次为皮肤的带状疱疹感染, 1 次为支气管肺炎的人巨细胞病毒(HCMV)及 Epstein-Barr(EBV)感染]。尸检证实死亡原因为急性排斥反应及感染造成的右侧支气管肺炎, 存活 7 个月; 另 1 例目前情况良好, 已存活 8 个月, 未发生感染。 结论 心脏移植围术期感染确有一定的发病特点, 早期诊断和处理非常重要。

【关键词】 心脏移植 感染

Perioperation infection after cardiac transplantation: characteristics and management Dong Ran, Chen Baotian, Meng Xu, et al. Beijing Heart-Lung and Vessel Disease Research Institute, Beijing Anzhen Hospital, Beijing 100029.

【Abstract】 **Objective** To observe the characteristics of infection after cardiac transplantation and discuss the prophylaxis and management of infection after heart transplantation. **Method** Two cases of orthotopic cardiac transplantation were performed. We discussed the clinical characteristics and management of infection after heart transplantation with a review of the literature. **Result** Infection was noted for 5 time in one case; infection in the respiratory system caused by bacteria(3), and viral infection (2). Viral infection included zoster in skin (1) and infection of bronchus and lung by human cytomegalovirus(HCMV) and Epstein-Barr virus(1). One patient died 7 months after heart transplantation. Autopsy showed that death was due to acute rejection and bronchopneumonia resulted from viral infection. Another patient has been surviving for 8 months. **Conclusion** Infection after heart transplantation has some characteristics which are important for early diagnosis and management.

【Key words】 Heart transplantation Infection

心脏移植术后感染仍是造成患者死亡的重要原因之一^[1]。北京安贞医院心脏外科 1992 年 3 月及 1997 年 11 月先后施行 2 例原位心脏移植手术, 1 例术后 7 个月死于急性排斥反应及人巨细胞病毒感染; 另 1 例术后 8 个月, 目前情况良好。现结合文献进行讨论。

临床资料

例 1 女, 16 岁。诊断: 扩张性心肌病。心功能 V 级(NYHA)。手术前常规进行检查: 血常规, 尿常规, 大便常规, 肝脏功能, 肾脏功能正常; 病原学检查: 咽拭子培养, 痰培养, 血培养, 尿便培养无细菌及霉菌生长; 血清学检查: 人巨细胞病毒抗体(抗-HCMV IgM), 弓形体抗体, 细小病毒抗体(抗-PSV

IgM), 疱疹病毒抗体(抗-HPS IgM)均为阴性, Epstein-Barr 病毒抗体(抗-Ebv IgM)呈 1:10 弱阳性, 肝炎病毒抗原及抗体检查均为阴性, 结核菌素实验为阴性。供体的血清学检查除核心抗体阳性外, 其余均正常。

手术前及手术中的预防用药: 术前 1 日使用氧哌嗪青霉素 1.0 克, 先锋霉素 VI 号 1.0 克, 静脉注射, 预防杆菌及球菌感染, 制霉菌素 25 万单位预防霉菌感染; 手术当日麻醉诱导时给予氧哌嗪青霉素及先锋霉素 VI 号, 术中转流过程中再次追加 1 次。术后免疫抑制治疗: 使用抗胸腺球蛋白(ATG), 环孢菌素 A(CsA), 硫唑嘌呤, 强的松四联用药。

手术后感染的预防及处理: 第一次感染发生于术后 9 天, 体温 39℃, 咳嗽, 咽拭子培养及痰培养, 尿培养均为绿脓假单胞菌, 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, 根据药敏结果改用抗生素。使用抗生素 5 天后感染消失。术后

素及大蒜素治疗后消失, 抗-HSv IgM 阳性。第 3, 4 次感染分别发生于术后 94 天及 158 天, 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, 经抗菌素治疗后消失。手术后 188 天再次发热, 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 7 天后血抗-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, 经无环鸟苷, 干扰素及大蒜素治疗, 效果不佳, 术后 203 日突然猝死死亡, 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, 死亡时血抗-HCMV IgM 及抗-Elw IgM 强阳性。

例 2 女, 60 岁。诊断: 慢性风湿性心瓣膜病终末期。心功能 IV 级(NYHA)。术前各项检查同上一例, 供体及受体均正常。术前及术中感染预防性给药同上例。术后使用西力欣 0.75 g, 每日 2 次, 大扶康 50 mg/日, gancyclovir 2.5 mg \cdot kg⁻¹ \cdot day⁻¹, 静脉注射, 预防 CMV 感染, 7 天后改为 Acyclovir 100 mg, 每日 4 次, 术后 1 个月开始服用磺胺类药物预防肺包囊虫病。术后免疫抑制治疗: 使用环孢菌素 A(CsA) 每天 5~6 mg/kg, Cellcept 后改为硫唑嘌呤, 强的松由 2 mg/kg 递减为 2.5 mg, 每日 2 次。目前已存活 8 个月, 无感染出现。

讨 论

心脏移植后大量免疫抑制剂的应用使机体对病原微生物的抵抗能力明显下降, 使感染发生率较高; 而且致病微生物的种类及发病特点与一般的术后感染不同, 在脏器移植的早期免疫抑制剂为非特异性的, 大剂量激素等使机体对病原微生物完全没有抵抗能力, 感染引起的死亡率极高, 随着免疫抑制剂特异性的提高, 尤其环孢菌素 A(CsA) 及小剂量联合用药的出现, 使感染发生率及死亡率有所下降, 但处理感染是术后仅次于排斥反应的第二大难题, 仍然是心脏移植存在的重要问题之一^[2,3]。

一、感染的发生率

Cooper 等^[2]报道 1974 年到 1981 年, 心脏移植术后感染的发生率 55%, 感染造成的死亡率为 39%, 其中 59% 的患者是在 1 年内死亡, 是仅次于急性排斥反应的危险因素。而到 1994 年 Birmingham 大学心脏移植资料研究组(cardiac transplant research data-

22% 的患者仅有一次感染, 9% 有一次以上的感染; 感染发生时间: 1 个月内感染的发生率为 17%, 6 个月内为 34%, 1 年内为 37%; 按平均每患者计, 移植后 3 个月内为 0.41 次, 6 个月内为 0.55 次, 1 年内为 0.62 次; 感染造成的总死亡率 13%, 但其中霉菌感染的死亡率为 36%^[1,3]。我们介绍的 2 例患者, 早期 1 例的死亡原因与感染有密切有关。

二、病原微生物的种类

心脏移植后造成感染的病原微生物种类繁多, 主要包括细菌, 病毒, 霉菌, 及原虫动物类。各类致病微生物造成感染的发生率在目前与心脏移植的早期阶段有所不同^[3]: 细菌致病率由早期的 59% 下降到 47%, 而病毒的致病率由 21% 提高到 41%, 霉菌感染由原来的 14% 降到 7%, 原虫动物类感染与以前统计大致相同, 为 5%。

我们的第 1 例患者术后共发生 5 次感染, 其中 3 次为细菌感染, 分别为绿脓假单胞菌, 微球菌及 α -溶血性链球菌; 2 次病毒感染, 分别为带状疱疹病毒和 CMV 病毒及 EB 病毒。

三、感染发生的部位及时间

肺部感染最多见, 约占全部感染的 28%, 死亡率 23%; 其次为血液感染, 占 26%, 死亡率为 19%; 胃肠道感染 17%, 泌尿道感染占 12%, 伤口感染仅占 3%; 心内膜感染较少, 但死亡率非常高。肺部感染时病原学统计: 细菌感染占 48%, 病毒 29%, 肺包囊虫 14%, 霉菌 10%^[1,3]。

心脏移植后感染发生的时间有一定阶段性, 这与免疫抑制剂用量有密切关系^[4]。细菌感染在第 1 个月内发生率最高, 但随免疫抑制剂用量的减少迅速下降, 大约在第五个月下降到低水平; 霉菌感染的发生率在第一个月内迅速上升, 达到最高峰后快速下降, 6 个月后霉菌感染非常少见, 对术后感染的判断有一定意义。病毒感染的发生率在第 1 个月内迅速上升, 大约在 1~2 个月之间达到最高点, 之后缓慢下降, 在 8 个月后达到较低水平。肺包囊虫感染发生较晚, 大约在 3.5 月达到高峰, 可能发生感染的持续时间较长, 第一年内均可发生肺包囊虫感染。

例 1 的 5 次感染中, 4 次均发生于呼吸道, 细菌感染时均有发热, 咳嗽, 气急等表现, 而 CMV 及 EB 病毒感染时, 无名明显发热, 咳嗽, 以大量胸腔积液为主要表现; 前两次感染均发生于术后 1 个月内, 与

1. 细菌感染: 包括皮肤、胸部创口、呼吸道、泌尿道、中枢神经系统、血液系统等; 尤以肺部感染最常见。其特点是: Gram 阴性菌是术后早期肺炎最常见的病原, 常为院内感染。但肺炎球菌和葡萄球菌感染也不少见; 其早期诊断要点: (1) 有呼吸道感染的临床表现: 咳嗽、气促、不适及发热, 胸部听诊可有湿罗音或哮鸣音; (2) X 线检查: 可仅有肺纹理增粗或局限性肺部浸润病灶; (3) 咽拭子培养阳性, 痰培养或 Gram 染色检查可发现病原菌; (4) 血培养及药敏检查对诊断及治疗十分必要, 当反复培养为阴性时应高度怀疑病毒或肺包囊虫病感染; (5) 当以上检查均为阴性时, 可进行纤维光学支气管镜活检及支气管肺泡灌洗, 但前者可引起出血 (25~100 ml; 发生率为 10%), 后者可使肺浸润区增大 (11%) 以及气胸 (3%)、发热 (6%) 等。治疗: 应根据细菌培养结果使用最小剂量的敏感抗生素, 切忌盲目使用大剂量广谱抗生素, 造成二重感染。

2. 病毒感染: 巨细胞病毒是心脏移植后最常见的病毒感染病原体, 其次还有单纯疱疹病毒 (HSV), 带状疱疹病毒和 EB 病毒等。感染的部位常见有: 胃肠道、肺脏、皮肤、肝脏、血液、结肠、食管等。其早期诊断要点: (1) 侵及皮肤的病毒感染可引起皮肤的疱疹、疼痛、红肿, 排除手术创口外诊断较为简单。(2) 胃肠道感染: 表现为胃炎、胃溃疡、十二指肠炎、食管炎等, 症状有腹痛、发热、恶心、呕吐、隐性胃出血、腹泻等症状; 血象常表现为贫血、白细胞计数降低 (但如合并细菌感染时, 也可以升高); 血清学检查出现病毒抗体阳性; 如以上检查不能确诊时应行内窥镜检查: 胃窦部红肿糜烂、溃疡、结节、息肉, 组织染色可有病毒包含体。(3) 肺部感染: 早期诊断要点包括: 常见症状: 发热、轻度咳嗽、胸闷、胸腔积液可反复发生; 血常规检查: 白细胞及血小板降低; 血清学检查: CMV 抗体滴度由阴性变为阳性, 或间隔 4~8 周抗体滴度增加 4 倍以上。病毒感染的早期治疗: 一般心脏移植后应常规使用 acyclovir 100 mg, 每日 4 次预防病毒感染, 如确定为病毒感染, 则一般抗病毒药物干扰素、大蒜素、acyclovir 等对治疗无效, 应使用 gancyclovir 2.5 mg/kg 8 h, 静脉注射, 全疗程 14 天, 之后根据血清学检查结果调整用量。

六、几种特殊感染的预防及处理

1. CMV 病毒感染: CMV 感染是心脏移植后导致

患者发病及死亡的重要因素, CMV 感染与心脏移植后冠状血管病变有密切关系^[4]。CMV 感染检查包括血清学的 CMV 抗体检查及应用免疫组化进行活检组织细胞内 CMV 抗原检查^[5], 抗 CMV 抗体 IgM 在初次 CMV 感染后 1~7 天内出现, 滴度在 11~15 天内达到高峰, 之后逐渐下降, 一般在 2~4 个月 IgG 抗体建立后消失。CMV 感染的部位可见于血液、肺脏及胃肠道, CMV 感染肺炎或肺脓肿死亡率可达 13%, CMV 不匹配者, 术后应使用 ganciclovir 进行预防性治疗, 可大大降低 CMV 感染的发生率, 近来有报道大剂量使用 acyclovir, 口服 3 200 mg/天可以预防移植后 CMV 感染。

第 1 例患者尸检不仅发现与 CMV 及 EB 病毒感染造成的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, 可能与 CMV 感染有一定关系。提示在供受体 CMV 匹配时, 同样有感染的可能, 预防十分重要; CMV 及 EB 病毒支气管肺部感染时, 症状可不典型, 无名明显发热, 咳嗽, 以大量胸腔积液为主要表现, 反复的血液、痰液、胸腔积液, 咽拭子培养阴性提示病毒感染的可能, 不应盲目增加抗生素的用量, 忽略病毒感染耽误病情; 当血抗-CMV IgM 阳性时, 应用 ganciclovir 治疗。

2. 肺包囊虫感染: 肺包囊虫引起的肺脏感染, 以会厌炎症特征, 表现有呼吸困难, 气急, 占 91%, 发热 66%, 咳嗽 50% 及紫绀 39%, 肺部哮鸣 33%, 肝脏肿大 39%, 早期常没有大量痰液, 本病的早期诊断及治疗非常重要, 晚期因通气障碍需使用机械通气。

参 考 文 献

- 1 Bourge RG, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR, et al. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant*, 1993; 12: 549-564.
- 2 Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, et al. Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant*, 1994; 13: 381-393.
- 3 Behrendt DM, Billingham ME, Boucek MM, et al. Rejection/infection: the limits of heart transplantation success. *J Heart Lung Transplant*, 1991; 10: 841-850.
- 4 Balk AHMM, Linden MVD, Meeter K, et al. Is there a relation between transplant coronary artery disease and the occurrence of CMV infection. *J Heart Lung Transplant*, 1991; 10: 188-194.
- 5 Wu TC, Hruban RH, Ambinder RF, et al. Demonstration of cytomegalovirus nucleic acids in the coronary arteries of transplanted hearts. *Am J Pathol*, 1992; 140: 730-739.

(收稿: 1998-06-30 修回: 1998-10-10)

(本文编辑: 张钰)