

外 科 学

心脏移植后的巨细胞病毒感染
抗巨细胞病毒性预防的回顾性分析
Cytomegalievirus-Infektion nach Herztransplantation
Retrospektive Analyse einer antiviralen CMV-Prophylaxe

H. Antretter, D. Höfer, A. Klaus, C. Larcher, J. Margreiter, R. Margreiter

心脏移植是公认的终末期心功能不全的治疗方法,围手术期的死亡率很低,术后 1 年的生存率为 80% ~ 90%,由于在心脏移植后早期阶段免疫抑制治疗使感染成为一个严重的问题,并与 25% 的死亡病例有关。除了细菌感染外,主要是人类巨细胞病毒(CMV)感染性疾病。它在病毒感染中占有特别重要的地位,在心脏移植后的早期阶段,巨细胞病毒感染有可能引起生命危险,将血清反应阳性的供体移植到未治疗的血清反应阴性受体,在 80% ~ 100% 的病例会造成巨细胞病毒感染,其中 50% ~ 70% 形成巨细胞病毒性疾病(表 1),此外它还与细胞介导的移植物排斥反应相关,与常常是真菌感染的机会感染有关。最后在常见有害的涉及到心脏移植长期预后的移植物血管病的发展中巨细胞病毒感染也发挥作用。巨细胞病毒感染亦能招致各种继发性的病理过程,通过抗感染治疗也无法使其消退。

表 1 CMV 病的临床表现

CMV 病	
轻(CMV 综合征)	重
发热	间质性肺炎
乏力	中枢神经系统发作
白细胞减少	脉络膜视网膜炎
胃肠道不适	肝炎、胰腺炎、胆囊炎
肝功能不良	食管炎、结肠炎

并发症:作为多器官疾病发作如中枢神经系、肺、肠等,往往以死亡告终。

轻度的感染(巨细胞病毒综合征)常常无特殊的表现,重度的感染(巨细胞病毒性疾病)由于多器官系统的受累,能够危及患者的生命。

由于巨细胞病毒感染和巨细胞病毒病与免疫抑制强度相关联,特别是那些经过了单克隆抗 T 细胞抗体、多克隆胸腺球蛋白或白细胞介素 II 受体拮抗剂治疗的

病人,由于在心脏移植的早期细胞免疫极大地下降,而受到明显的危害。

心脏移植后感染的方式通过血清学阳性器官表现出来,在巨细胞病毒阳性受体形成超强感染,在巨细胞病阴性受体出现早期感染,另一种可能就是在药物性的免疫抑制下已存在的巨细胞病毒的复发。在受体内巨细胞病毒主要播散到所接受的供体器官,当然受污染的血液制品也可传播巨细胞病毒。

多种方法能够诊断 CMV 感染(表 2),首先用能够证实 pp65 抗原或核酸的特异性抗原试验可快速、准确地诊断,其次是费时的或不确定的方法,如临床结果、IgM/IgG 滴度变化或人类的成纤维细胞培养,它们不适用于早期诊断。用抗原试验可监测 CMV。其它的一些高敏的、昂贵的定性方法,如病毒 DNA 片段扩增的 PCR(聚合酶链反应)在此不涉及。

表 2 CMV 感染的诊断

临床症状(发热、乏力)和非特异性实验室结果 (白细胞减少、血小板减少、相对性淋巴细胞增多症)
血清学证实特异性抗体
病毒(抗原)的证实
-pp65 抗原试验
-PCR
-成纤维细胞中的“shell vial”试验

在临床上通过口服或静脉给予一种合成的鸟嘌呤衍生物(Cymevene®),能够阻止疱疹病毒的复制,因此,可用它高危群体中进行有效的预防和预防性治疗。在试管内 Cymevene® 抗 CMV 作用强于 Aciclovir 26 倍,它也应该能阻止平滑肌细胞的增生和与 CMV 相关的移植物的硬化。

相应的 CMV 的预防是心脏移植后降低发病率和死亡率的最重要措施之一,此外血清学阴性的受体如果可能的话不应该接受血清学阳性的供体,只接受巨

细胞病毒阴性的供体和滤过的血液制品。

预防性给予免疫球蛋白或只给抗病毒药物或两者联合应用在学术上还存在争论,导致形成多种不同的预防方法,我们这个回顾性研究的目的是经静脉和口服联合应用抗 CMV 预防措施下,了解 CMV 感染、疾病和相关的合并症情况。

病人和方法

从 1997 年 1 月 1 日起,在我们移植部门行心脏移植的患者进行了为期 3 个月,静脉和口服联合进行抗 CMV 的预防,在心脏移植后的第 1 周内静脉给予 $2 \times 5\text{mg/d} \cdot \text{kg}$,紧接着在头 3 个月口服 $3 \times 1000\text{mg}$,只是 CMV-IgG 阴性的受体获得 CMV-IgG 阴性的供体除外。除了应用环孢霉素 A、硫唑嘌呤和强的松等三联免疫抑制治疗外,所有病人都依据血常规和肾功能情况进行了至少 4 天的抗胸腺球蛋白治疗。

从 1997 年 1 月 1 日~1998 年 12 月 31 日共进行了 45 例心脏移植,对这组病人进行了回顾性调查和所有血清学试验分析,包括 pp65 抗原试验和核酸试验等血液试验,在尿中成功地寻找到早期抗原。从 1998 年 6 月起不再进行尿的检查,由于尿液检查总是与血中 pp65 抗原相关联,没有提供更多有价值的信息,并且尿的取样、运输等一系列过程导致费用的增加。

在 pp65 抗原试验时,血液中的白细胞在红细胞溶解后被离心出来涂到载玻片上,然后用抗 CMV-磷蛋白 65 抗原的单克隆抗体孵化,然后用免疫荧光法或过氧化物酶免疫技术进行检查。磷蛋白 65 是一种在病毒表面和壳体之间的磷酸化蛋白的结合物质,它在病毒复制循环的早期结尾阶段和晚期阶段作为病毒基质蛋白被合成,首次出现于感染后 24~48h,pp65 试验只需花费 60 马克,要求 3ml EDTA 血,6h 后出结果,对 CMV 感染有高敏感性和特异性,可行半定量分析,因此它可作为免疫抑制的监测指标,在怀疑急性或恢复期 CMV 感染时作为治疗调整指标。

缺点是标本必须在 16h 内处理,以防止敏感性的下降,以及对结果的主观性判断,在中性白细胞明显减少时,这个试验无法进行。

核酸试验是另一种可能的选择,这个试验中白细胞被溶解。释放的病毒 DNA 与一种特殊的巨细胞病毒 RNA 样本杂交,并成为可被化学荧光法证实的杂交体,它更敏感,显阳性时间更早一些,血标本提取后可

于 72h 内进行处理,一次试验要贵一些,约花费 120 马克,在我们实验室中也不是每天可进行,因此,结果数天后才能得到,能行定量和定性分析。它很敏感,弱阳性结果都能被发现,但需要辅助其它一些监测,且费时。以上这二种实验只是在一些特别的实验室中可完成。

对所有 45 例患者的数据进行分析 and 判断。所有病人都行完整的药物预防,37 例是男性,占 82.2%,8 例是女性,占 17.85%,中值年龄 54.3 ± 8.5 岁(范围 34~68 岁,平均 56 岁),中值体重 $77.5 \pm 11.0\text{kg}$ (范围 33~94kg,平均 73kg)。121 例病人(占 46.7%)患终末期缺血性心肌病,19 例(占 42.2%)患扩张性心肌病,4 例(占 8.9%)患瓣膜心肌病,以及 1 例(占 2.2%)患肥厚梗阻型心肌病。

18 例患者(占研究群体的 40%)既往有手术史,总共 23 次手术中 13 次是在使用人工心肺机下施行的,3 例患者(占 6.7%)由于心脏状态迅速恶化紧急在欧洲移植中心登记,其中一个患者必须植入人工心脏(LVAD),另一个植入 ECMO(体外膜肺)。

25 例患者(占 55.5%)是 O 型血,17 例患者(占 37.8%)是 A 型血,3 例(占 6.7%)是 B 型血,2 例患者(占 4.4%)有淋巴细胞毒抗体,31 例患者(占 68.9%)在心脏移植时巨细胞病毒-IgG 血清学阳性,14 例(31.1%)血清学阴性,供体的平均年龄 32.9 ± 8.8 岁(中值 32 岁,范围 18~47 岁),平均体重 $74.9 \pm 10.2\text{kg}$ (中值 77kg,范围 55~100kg),平均身高 $175.1 \pm 8.7\text{cm}$ (中值 178cm,范围 152~195cm),由于在这组病人中只是相同血型的器官被移植,因而供体和受体有相同的血型分布,29 例供体(占 64.4%)是 CMV-IgG 血清学阳性,16 例(35.6%)是 CMV-IgG 血清学阴性,因此就产生了 4 组 CMV 混合体:血清学阳性受体/血清学阳性供体(21 例,46.7%)、血清学阳性受体/血清学阴性供体(10 例,22.2%)、血清学阴性受体/血清学阳性供体(8 例,17.8%)、血清学阴性受体/血清学阴性供体(6 例,13.3%)。

统计 由于标本小和不均匀分布,无法行统计学评估和组间比较,心脏移植后长期生存可能性用 SPSS 统计程序。

结 果

42 例患者(占 93.3%)进行了原位心脏移植,1 例

患者(占2.2%)行心肾联合移植,另1例病人经手术诊断为A型主动脉夹层动脉瘤,在心脏移植同期行升主动脉置换,另1例1984年行异位心脏移植,现行原位心脏移植,平均器官缺血时间 163.5 ± 50.1 min(中值178min,范围74~244min)。

42例患者存活占93.3%,3例围手术期死亡,其中1例术后第7天突然死亡,死亡原因不明,未发现排斥反应或感染的迹象,另1例患者于术后22天,由于肺梗死和继发性细菌性败血症死于多器官功能衰竭,第3例死亡病例是心肾联合移植后于术后第29天死于霉菌性败血症。

住院期间共进行了11次其它手术,包括3例由于出血再次开胸,3例行胸骨再固定(1例伴不稳定的胸骨,2例胸骨后感染),3例植入起搏器(1例DDD,1例AAI,1例VVI-R-起搏器),1例由于心内膜心肌活检后内出血和破裂行心包切开术,1例于心脏移植后14天行胆囊切除,至今的移植后平均时间 15.8 ± 6.7 个月(中值16个月,范围5~27个月)。在所有病人共经过的656个月随访中有4例患者死亡,包括2例死于恶性肿瘤,1例是长期嗜酒患者于移植后19个月死于肺炎,另1例女病人于移植后5个月猝死。

现在还有38例存活,占84.4%。31例无症状,心功能NYHA I级,7例在强体力负荷下有限制性功能障碍(NYHA II级)。

术后所有病人进行规律性血清学检查以早期发现CMV感染的迹象,心脏移植后早期每周检查,以后只是在临床怀疑有病毒感染时进行检查,出院后CMV抗原试验在诊断排斥反应的心内膜心肌活检同时期进行,在移植后第2、3个月,每2~3周检查一次(一般总依赖以前的检查结果)。在第3~6个月,每个月检查一次,以后每3个月检查一次至术后1年。再往后每年一次,或者只在怀疑感染或排斥反应时进行。

在24个月中共进行了580次CMV试验,每个病人平均12.9次,372次是pp65试验,占64.1%,107次是核酸试验,占18.4%,101次是尿中早期抗原定性。在372次pp65试验中阴性是363次,占97.6%,9次为阳性,占2.4%;在107次核酸试验中97次是阴性,占90.7%,2次为阳性,占1.7%,和8次为弱阳性,占7.5%;所有101次尿中早期抗原的定性均为阴性;这样580次试验中19次占3.2%阳性(表3)。每个病人平均 8.3 ± 4.7 次pp65试验(中值9次,范围0~17次), 2.4 ± 1.7 次核酸试验(中值2次,范围0~6次),

表3 CMV诊断:pp65抗原试验、核酸试验、早期抗原确诊的结果比较

试验	例数	%	阴性	%	阳性	%	弱阳性	%
PP65	372	64.1	363	97.6	9	2.4	-	-
NS	107	18.4	97	90.7	2	1.7	8	7.5%
EA(尿)	101	17.4	101	100	-	-	-	-
总计	580	100	561	96.7	19*	3.3*		

EA=早期抗原,NS=核酸试验,*包括NS弱阳性试验。

和 2.2 ± 3.53 次尿中早期抗原定性(中值0次,范围0~12次)。

在预防期间有3例患者呈阳性试验,值得注意的是,只有少量细胞被感染,继续药物预防之后所有其它试验都转阴,无1例患者有CMV病临床症状。预防后有2例患者感染了CMV,但无任何临床症状。他们比前3例在预防下受感染的患者有更多的细胞受累及,其中2例在移植后第8和第9个月出现CMV病,虽然1例患者表现重症中枢神经系统受累,在静脉治疗下两例效果均不明显,一个血清学阴性女病人获得血清学阳性器官因而属于高危群体,她表现为较轻的症状,在2例患者是血清学阳性,得到血清学阳性器官,在移植后4个月出现CMV感染,后治愈。再4个月对一例CMV脑膜脑炎进行了治疗,这个患者心脏移植后数天患化脓性纵隔炎,不久就被诊断出慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。

总的来看,在被检查组中约6.7%在持续预防中出现无症状性感染,在预防结束后4.4%患者感染,另外4.4%形成有症状的巨细胞病毒病,对12周的药物有很好的耐受性,无因耐受问题而中断服药。同样,白细胞减少和移植后常规应用药物间的负性相互作用也不多见。

讨论

心脏移植后CMV感染不仅是常见的病毒性疾病,对移植物的存活和长期的预后也有重要的作用。因此预防有重要的意义。

在随机、双盲、安慰对照研究中,Merigen和他的同事于1992年就证实,静脉给予Ganciclovir 28天能明显减少血清学阳性病人心脏移植后CMV病的发生率。由此推论,在血清学阴性患者为了最大限度预防病毒复制,长期预防给予Ganciclovir也许是必须的,对血清学阴性受体获得血清学阳性供体的高危群体Valenza

和他的同事推荐了积极、主动预防 CMV 方案。Mullen 和他的同事借助于相似的联合抗病毒方案(静脉和口服 Ganciclovir)证实,CMV 病毒的数量与用 Aciclovir 相比明显减少。

之所以行药物预防,即疾病发生前进行治疗,基于在心脏移植后最危险阶段防止 CMV 感染,由于术后早期肠功能障碍使口服药物吸收不良,术后头 7 天静脉给药更有利。在心脏移植后头几天联合给予预防性 Ganciclovir 和抗淋巴细胞治疗在血清学阳性受体能明显减少 CMV 复制的危险。

给予口服 Ganciclovir 降低生物活性,因此,需要每日 3 次,每次 1g 的高剂量治疗,由此造成相对较高的药费。持续 6 个月的预防性抗病毒治疗,从费用上考虑也是无法忍受的,3 个月的 CMV 预防约花费 9000 马克,从临床效果方面衡量是合理的,自从采取这种预防方法后我们再也未见到术后早期 CMV 病。在持续预防过程中呈阳性的 pp65 试验与那些在预防结果后转阴的相比,在半定量的评价中意义不大。我们由此推论,在预防状态下病毒的复制明显受干扰,病毒无法长期滞留患者体内,亦无 CMV 相关的并发症出现。

出院后除了常规的心内膜心肌活检外,只在怀疑

CMV 感染时行实验检查,我们有 2 例 CMV 病分别出现于行心脏移植后 8 个月和 9 个月,其中 1 例属于典型的高危群体,应用抗原试验,主要是 pp65 抗原定性行准确的病毒和抗病毒效果的监测。pp65 抗原试验是有价值的快速诊断确定方法,试验结果的当天,往往是在出现症状之前就应开始治疗。

心脏移植后 CMV 感染诱发排斥反应,且是移植后血管病发展中的明显危险因素。早期给予 Ganciclovir 可减少移植物的硬化。当然还缺乏确切的证据,冠脉内的免疫全过程可用血管内动态超声准确判断。

在此介绍的另一种药物疗法就是应用抗原试验,每周筛选 CMV,在证实有病毒复制就开始抗病毒治疗,这种方法在高危群体中是否有价值,主要在出院后家庭护理中是否可行,这需行前瞻性研究。

在血清学证实感染后,与用治疗方法相比我们更倾向于心脏移植后的预防方法。最后,从由于 CMV 感染被移植物的结果上看,优先进行的、集中花费的预防方法更具合理性。

同济医科大学附属同济医院 付向宁 译

Dtsch Med Wschr, 2000, 125: 445-451

《国外医学·物理医学与康复学分册》征订启事

《国外医学·物理医学与康复学分册》是由卫生部中国医学科学院情报研究所主管,同济医科大学主办的情报性期刊(季刊)。ISSN 1001-117X; CN42-1186/R。它以综述、编译和文摘的形式及时报道本学科国外的康复功能评定、康复治疗、康复管理、康复工程、专科康复、社区康复、职业康复、教育康复等方面的新动态、新技术、新进展和新经验,促进了康复医学事业的发展。

读者对象为康复医学界的工作者,以及临床各科医务人员、民政与卫生系统行政领导等。主要为医疗、教学、科研、情报检索和本学科行政决策服务。国内公开发行人,全国各地邮局均可订阅。凡漏订者可以与编辑部直接联系,以便随时办理订阅手续。订价 4.5 元,全年 18 元(加邮费共收 20 元)。

联系地址:湖北省武汉市解放大道 1095 号 同济医院内《国外医学·物理医学与康复学分册》编辑部(430030)。