

缙更昔洛韦预防肺移植术后巨细胞病毒感染：附 11 例临床观察

徐磊, 胡为才, 张文平, 张全, 李基伟, 朱晓明, 张宁, 陈晓, 务森, 魏立 (河南省人民医院胸外科, 河南 郑州 450003)

【摘要】目的 探讨缙更昔洛韦是否能够有效预防肺移植术后巨细胞病毒 (CMV) 感染。**方法** 回顾性分析 2015 年 9 月—2017 年 4 月河南省人民医院胸外科收治的 11 例肺移植患者的临床资料, 其中双肺移植 1 例, 单肺移植 10 例。根据术前 CMV 血清学 IgG、IgM 检测、HCMV-DNA 检测及供体肺血清学检测患者分为高危、中危及低危患者, 本中心患者均为 CMV 感染中危者, 术后 3 个月内口服缙更昔洛韦 900 mg/d, 其余药物常规服用。常规定期监测血常规、肝肾功能、感染指标、肺功能及胸部 CT。**结果** 共纳入 11 例手术, 男性 9 例, 女性 2 例; 平均年龄 (43.5 ± 13.1) 岁; 其中原发病为 COPD 呼吸衰竭 1 例, 矽肺 6 例, 弥漫性肺大疱 1 例, 肺间质纤维化 3 例。术后 2 例随访丢失, 9 例定期监测 CMV 抗体、白细胞及血小板等指标, 随访至今未发现 CMV 感染迹象。**结论** 肺移植术后口服缙更昔洛韦 3 个月能够有效预防 CMV 感染, 有助于降低术后并发症。

【关键词】 肺移植手术; 缙更昔洛韦; 巨细胞病毒感染; 预防

Prophylaxis using Valganciclovir for cytomegalovirus infection after lung transplantation : 11 cases observation.

Xu Lei, Hu Weicai, Zhang Wenping, Zhang Quan, Li Jiwei, Zhu Xiaoming, Zhang Ning, Chen Xiao, Wu Sen, Wei Li. Henan Provincial People's Hospital, Thoracic surgery, Zhengzhou 450003, Henan, China

Corresponding author: Wei Li, Email: wlixxt@sina.com

【Abstract】Objective To explore the prophylactic effect of Valganciclovir on cytomegalovirus (CMV) infection in lung transplantation. **Methods** The clinical data of 11 patients lung transplantation between September 2015 to April 2017 in thoracic surgery department, Henan Province People's Hospital, were analyzed retrospectively. One lung transplantation in 1 case, single lung transplantation in 10 cases. The patients were divided into high risk, middle risk and low risk according to the preoperative CMV serological IgG, IgM, HCMV-DNA and donor pulmonary serology detection. The patients received a prophylactic regimen of oral valganciclovir 900 mg/d for 3 months after operation. The blood, liver and kidney function, infection indicators, lung function and chest CT were monitored. **Results** Data of 11 patients were analyzed, including 9 male and 2 female patients; the average age was (43.5 ± 13.1) years old; COPD in 1 case, silicosis in 6 cases, diffuse lung blisters in 1 case, pulmonary interstitial fibrosis in 3 cases. 2 postoperative cases were followed up for loss, the CMV antibodies, white blood cells and platelets were monitored in other cases. No signs of CMV infection had been found in the 9 patients. **Conclusion** The preventive prophylaxis using Valganciclovir 3 months after the standard is exact and it may contribute to reducing postoperative complications.

【Key words】 Lung transplantation; Valganciclovir; Cytomegalovirus infection; Prevention

肺移植是对威胁生命的终末期肺疾病的有效治疗方式,但长期生存仍然令人失望,只有50%的患者在移植后5年存活^[1-3]。巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)是肺同种异体移植受者中最普遍的机会性感染,并且其发生预示着不良的结果。CMV可侵犯全身多个器官,CMV感染的直接表现包括症状性病毒血症和肺炎,不明原因的发热等^[4-5]。CMV还可能增加其他机会性感染,也会增加移植术后急慢性排斥和同种异体移植器官失功的风险^[6]。目前的策略有时无法预防大多数高危患者的CMV感染。CMV的管理方法在国内外移植中心之间的差别很大,现总结河南省人民医院肺移植中心11例肺移植术前及术后患者CMV检测相关的临床资料,探讨分析使用缙更昔洛韦预防肺移植术后CMV感染的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料:河南省人民医院自2015年9月—2017年4月共行异体肺移植手术11例,其中双肺移植1例,单肺移植10例;男性9例,女性2例;年龄为27~65岁,平均年龄为(43.5 ± 13.1)岁,中位年龄45岁(表1)。

1.2 方法:肺移植患者根据术前CMV血清学IgG、IgM检测,术前HCMV-DNA检测及供体肺血清学检测结果可分为高危患者(IgG、IgM检测,术前HCMV-DNA检测及供体肺IgG、IgM均为阳性或两者同时阳性者)、中危患者(IgG阳性、IgM阴

性,术前HCMV-DNA检测阴性或供体肺IgG阴性、IgM阴性者)、低危患者(IgG、IgM检测,术前HCMV-DNA检测及供体肺IgG、IgM均为阴性者);按此设计,本中心患者均为CMV感染中危患者,建议患者术后3个月内口服缙更昔洛韦900 mg/d,其余院外雾化药物及抗感染、抗排异药物常规服用,本院定期复查血常规、肝肾功能、他克莫司血药浓度、感染指标、肺功能、胸部CT等检查,必要时复查纤维支气管镜活检。

2 结果

其中1例患者术后37天因肝肾功能衰竭、支气管吻合口瘘、多重耐药菌感染休克死亡失访,1例患者2个月后外院复查失访;其余9例随访期间,2例患者肺移植术后2个月后气管稍狭窄,经气管镜下治疗痊愈。1例患者因私自调整伏立康唑用量,导致影响他克莫司血药浓度不稳定出现急性排异反应,给予激素冲击治疗、调整口服药物后痊愈;9例患者均口服缙更昔洛韦3个月,通过监测CMV抗体及定量测定、体温、白细胞、血小板等指标均在正常范围内后停用;继续随访定期复查指标,至今仍未发现CMV感染迹象。

根据专家共识标准预防,应用缙更昔洛韦3个月预防中危组肺移植术后CMV感染的疗效是确切的,有助于降低术后并发症。

3 讨论

由于CMV感染在肺移植受者的严重后果,

表1 11例患者的一般资料

例序	性别	年龄 (岁)	原发病	手术方式	术前 CMV 血清学	术前 HCMV-DNA	术后 HCMV-DNA	术后 随访时间	备注
例1	男性	65	COPD呼吸衰竭	双肺移植	IgG 阳性	阴性	阴性	37天	随访丢失
例2	男性	28	矽肺	右单肺移植	IgG 阳性	阴性	阴性	21个月	
例3	男性	33	矽肺	右单肺移植	IgG 阳性	阴性	阴性	17个月	
例4	女性	39	弥漫性肺大疱	右单肺移植	IgG 阳性	阴性	阴性	16个月	
例5	男性	53	矽肺	右单肺移植	IgG 阳性	阴性	阴性	2个月	随访丢失
例6	男性	51	肺间质纤维化	左单肺移植	IgG 阳性	阴性	阴性	13个月	
例7	男性	45	矽肺	右单肺移植	IgG 阳性	阴性	阴性	9个月	
例8	男性	27	矽肺	左单肺移植	IgG 阳性	阴性	阴性	9个月	
例9	男性	29	矽肺	右单肺移植	IgG 阳性	阴性	阴性	7个月	
例10	女性	54	肺间质纤维化	左单肺移植	IgG 阳性	阴性	阴性	5个月	
例11	男性	55	肺间质纤维化	右单肺移植	IgG 阳性	阴性	阴性	5个月	

注:第1例术后37天因肝肾功能衰竭,支气管吻合口瘘感染死亡失访;COPD为慢性阻塞性肺疾病;CMV为巨细胞病毒

有效的预防策略甚至是抢先预防对于改善人群的长期结果至关重要^[7]。目前的方法包括移植后疗程静脉内或口服缙更昔洛韦或 CMV 超免疫球蛋白。预防 CMV 感染可以降低移植后并发症,甚至对闭塞性细支气管炎综合征的预防也具有有益的作用。查阅相关文献发现在肺移植的 CMV 预防中,几乎完全基于回顾性,而且数据较少,还都是非随机研究^[8]。虽然 CMV 疾病的发病率较低,但仍然存在一定的风险。在研究随访期间,一般连续 CMV 监测和支气管镜作为日常的一部分。可能通过更严格的取样,例如活检及气管镜灌洗液,只要在任一组中检测到较高的 CMV,结果即为阳性。

此外,通过对肾移植 CMV 研究的深入发现迟发性疾病仍有可能发生,大多数肾移植研究发现,晚期发病的 CMV 疾病主要发生在预防性停药后的前 3 ~ 6 个月。事实上,一项美国的移植中心研究证实,在短期治疗组中,在预防性停药后 6 个月内发生大多数 CMV 感染(发生率 > 60%)或疾病(发病率 > 30%)^[9]。这个结果很令人震惊,在 2012 年 10 月召开关于实体器官移植 CMV 管理指南更新的第二次专家会议指出,肺移植 CMV 标准预防仍为 3 个月;但对于一些高危患者,提议将预防时间延长至 6 个月或更长时间^[10]。因此,我们后续对肺移植患者的 CMV 感染随访检测数据也要随访跟上,以此来进一步观察 CMV 感染规律;或许单中心研究特殊人群不同人种的数据不足以得出结论,在延迟预防中断后发生的晚期 CMV 疾病依然没有明显的的支持。

通过在供体 CMV 阳性而受体阴性(D⁺R⁻)肾移植受者中分组使用缙更昔洛韦 200 天和 100 天,来比较 CMV 普遍预防,以此研究缙更昔洛韦延长疗程至 200 天有效性和安全性^[11]。虽然已经发现 200 天的 CMV 预防的中间持续时间(相比于 100 天)在高风险肾移植患者中更有效,但是这些结果不能直接推广给肺移植受者,然而,如果 CMV 预防的持续时间可基于对 CMV 特异性免疫的个体化评估,则预防少于 12 个月的时间可能在肺移植中有效。在最近的研究中^[12],通过使用源自

CMV 磷蛋白的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)限制性肽和在缙更昔洛韦预防 5 个月期间和肺移植受者的早期,连续测量评估移植后的 CD8⁺T 细胞 CMV 特异性免疫,研究表明,CMV 特异性免疫的时间和程度有显著的变化。重要的是,许多 CMV 血清阳性患者发生病毒特异性免疫而他们仍然接受缙更昔洛韦预防,表明扩展疗法也不阻止自身免疫的发展。

若进行为时 3 个月的 CMV 标准预防治疗,专家对 CMV 移植后的预防争议焦点认为通常迟发性的 CMV 病会出现在 3 ~ 6 个月。因此,为了减少 CMV 病的发生率,提议将预防时间延长至 6 个月或更长时间。延长的缙更昔洛韦预防必须平衡其不良后果^[13]。随着疗程的延长,必须评估不良后果的可能性,包括对骨髓功能的永久影响。虽然延长预防可能证明对其他 CMV 高风险的患者群体如骨髓移植受者有益^[14],但我中心肺移植术后均按 CMV 标准预防治疗,9 例患者随访也均已超过 5 个月,仍未见迟发性的 CMV 病出现;证明 3 个月的 CMV 标准预防治疗仍有它的含金量;但本院肺移植中心开展移植工作较晚,例数较少,随访时间也较短;需要更久随访、更多移植中心、更大样本量的研究去为肺移植术后 CMV 病的预防提供证据。

参考文献

- [1] 朱艳红,陈静瑜,杨国仪,等. 纤维支气管镜肺活检对肺移植术后后慢性排斥的诊断价值[J]. 中华危重病急救医学,2009,21(2): 119-120.
- [2] 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.
- [3] 胡春晓,陈静瑜,王志萍,等. 肺移植麻醉 330 例临床分析[J/CD]. 实用器官移植电子杂志,2015,3(6): 337-341.
- [4] 鄢素琪,周佩珊,汤建桥,等. 早期干预胃扭转对巨细胞感染淤胆性肝病婴儿发生肺炎及预后影响的前瞻性随机对照研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2014,21(4): 249-253.
- [5] 刘龙梅,何雨峰,武建才,等. 探讨两种方法联检对巨细胞病毒感染临床诊断价值[J]. 实用检验医师杂志,2011,3(4): 241-242.
- [6] 鈴木,秀海,吉野, et al. Diagnosis of acute rejection and chronic rejection after lung transplantation [J]. 医学のあゆみ,2015, 255.
- [7] Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, et al. Risk factors and

- outcomes of ganciclovir resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients [J/OL]. Clin Infect Dis, 2017, [2017-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28369203>. [published online ahead of print March 29, 2017].
- [8] 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.
- [9] Palmer SM, Limaye AP, Banks M, et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation : a randomized, controlled trial [J]. Ann Intern Med, 2010, 152 (12) : 761-769.
- [10] Camille N, Kotton, Deepali, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation [J]. Transplantation, 2013, 96 (4) : 333-360.
- [11] Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO. Impact of cytomegalovirus

disease in D+/R- kidney transplant patients receiving 6 months low-dose valganciclovir prophylaxis [J]. Am J Transplant, 2011, 11 (9) : 1936-1942.

- [12] Westall GP, Mifsud NA, Kotsimbos T. Linking CMV serostatus to episodes of CMV reactivation following lung transplantation by measuring CMV-specific CD8⁺ T-cell immunity [J]. Am J Transplant, 2008, 8 (8) : 1749-1754.
- [13] Rinehart M, Hochard E, Rockey M, et al. Evaluation of cytomegalovirus reactivation and tolerability in seropositive umbilical cord transplant patients after implementation of an intensive prevention strategy [J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2016, 9 (3) : 105-111.
- [14] Ng W, Takahashi A, Muto Y, et al. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma in a Japanese allogeneic bone marrow transplant recipient on long-term voriconazole [J/OL]. J Dermatol, 2017, [2017-05-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28470790>. [published online ahead of print May 4, 2017].

(收稿日期: 2017-07-07)

徐磊, 胡为才, 张文平, 张全, 李基伟, 朱晓明, 张宁, 陈晓, 务森, 魏立. 缬更昔洛韦预防肺移植术后巨细胞病毒感染: 附 11 例临床观察[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5 (5) : 347-350.

· 国外医学之窗 ·

常温体外机械灌注后边缘供肝的肝移植

随着等待移植受体的病死率上升, 肝移植手术量供不应求。高风险器官的利用率低, 大量已获得的肝脏被弃用。本研究报告了通过肝脏常温机械灌注 (normothermic machine perfusion of the liver, NMP-L) 进行生存力评估的第一批 5 例移植排斥肝脏。评估方案由乳酸灌注液、胆汁量、血流量和肝脏外观组成。所有肝脏在开始 NMP-L 之前暴露于可变的静态冷保存期。在供体心脏死亡后, 4 个器官得到了恢复, 并由延长的热缺血时间而发生了排斥反应; 来自脑死亡供体的一个肝脏因肝功能检查 (liver function tests, LFTs) 异常而呈现下降趋势。移植物的中位保存期为 798 分钟 (724 ~ 951 分钟)。每个受者的手术都非常平稳, 所有移植物都具有即时功能。中位住院时间为 10 天 (6 ~ 14 天)。目前, 在 7 个月 (6 ~ 19 个月) 的中位随访期中, 所有受者一般情况均良好, 肝功能检测未见异常。使用 NMP-L 对高风险移植物进行生存力评估, 可获得关于肝功能的确切信息, 并阻止不必要的移植手术, 以使移植物失功能的风险最小化。这种新颖的方法可能会增加肝移植手术的肝源。NMP-L 是一种新技术, 通过在有氧、温度为 37℃ 并且存在营养物质的近生理条件下保存器官, 使得器官免受静态冷保存 (static cold storage, SCS) 的有害作用。在常温下保存时的代谢活性不仅可以防止由缺血引起的进一步的移植物损伤, 而且通过对肝脏生化、肝血流及胆汁量的客观评估, 使得离体监测肝功能得以实现。双重动脉和门静脉的复杂性被证实技术上是具有挑战性的。引入临床实践的第一台机器最近由牛津集团开发, 用于使用 NMP-L 保存的标准器官进行肝移植试验, 完全避免了 SCS。

孙纪三, 编译自 Am J Transplant, 2016, 16 (11) : 3235-3245.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27192971>