

# 16 例心脏移植术后早期感染的防治

李增祺 廖崇先 廖东山 林潮 吴锡阶 黄雪珊 林雁娟

【摘要】 目的 探讨心脏移植术后早期感染发生的相关因素及其防治措施。方法 通过观察 16 例同种异体原位心脏移植术后的细菌学、病毒学检查及临床表现,了解受者感染的发生情况。结果 16 例受者术后早期均出现不同程度的亚临床感染,其中 9 例为临床感染,感染发生的最多部位是肺部,部分受者为多重感染或多器官、多菌种感染。16 例受者中,死亡 5 例,其中 2 例死因与感染直接相关。结论 心脏移植术后早期感染与术前准备、术后隔离条件、大剂量免疫抑制剂的应用等因素直接相关。外科手术切除病灶是治疗霉菌性肺炎的重要方法。

【关键词】 心脏移植;感染

Prevention and treatment of infection following cardiac transplantation at early stage in 16 cases LI Zengqi, LIAO Chongxian, LIAO Dongshan, et al. Xiehe Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

【Abstract】 Objectives To explore the cause and management of infection at early stage after heart transplantation. Methods From Aug. 1995 to April 2000, 16 patients with end-stage dilated cardiomyopathy underwent orthotopic heart transplantation, whose infections during operation were diagnosed through bacteriologic and virologic investigation, and manifestations of dissemination to some organs. Results The 16 patient at early stage after transplantation had subclinical infection in various sense. Nine of 16 cases had clinical infection. Infection after transplantation most frequently occurred in lung. Some patients had multi-infectious or multi-organs and multi-organisms infections. Two of 5 dead cases died of infection after transplantation. Eleven patients survived with good quality of life. Conclusions The causes of infection at early stage after heart transplantation is closely associated with preoperative preparation, postoperative protective isolation, large dose of immunosuppression and so on. Surgical resection of local lesion is very important in the treatment of local aspergillar pneumonia.

【Key words】 Heart transplantation; Infection

感染是心脏移植术后早期最常见的并发症之一。感染与急性排斥反应是心脏移植早期死亡的最主要原因。感染引起的死亡占移植后死亡率的 25%。我们自 1995 年 8 月至 2000 年 4 月共施行了 16 例同种异体原位心脏移植手术,术后早期大部分受者出现感染或菌群失调现象,现就其防治措施和经验总结如下。

## 临床资料

### 一、一般资料

观察心脏移植受者共 16 例,其中男性 13 例,女性 3 例,手术年龄最大为 52 岁,最小 13 岁。16 例受者术前均确诊为终末期扩张型心肌病,全心衰竭、

频发多源性室性早搏,除 1 例术前伴有重度肺动脉高压(肺周血管阻力 10.2 wood 单位)外,其余病例均伴轻~中度肺动脉高压。其中 2 例受者术前有糖尿病,2 例术前存在乙型肝炎表面抗原强阳性。1 例术前伴有潜在感染(风湿热活动期)。受者术前常规做弓形体、EB 病毒、巨细胞病毒、带状疱疹病毒及单纯疱疹病毒等血清学抗体检查及呼吸道、泌尿道菌群调查,除 2 例巨细胞病毒抗体阳性外,其余均为阴性。本组受者术前均经过内科积极治疗,未见明显疗效,且病情反复,呈渐进性加重,遂行心脏移植手术治疗。供者均为男性,脑死亡者,年龄 20~32 岁,术前病毒血清学检查未做。供、受者之间 ABO 血型一致,淋巴细胞毒抗体试验(PRA)阳性率 < 10%。

### 二、手术情况

体外循环下行原位心脏移植手术。手术方式:除 1 例行全心脏原位移植术外,其余 15 例均为改良标准式原位心脏移植手术。异地取供心,供心保存液均采用  $4^{\circ}\text{C}$  Stanford 大学溶液配方及福协 IV 号配方。供心热缺血时间约  $3\sim 16\text{ min}$ ,冷缺血时间  $80\sim 147\text{ min}$ ,体外循环(CPB)转流时间  $118\sim 212\text{ min}$ 。术后呼吸机使用时间  $16\sim 33\text{ h}$ ,Swan-Ganz 管一般于术后第  $2\sim 3\text{ d}$  拔除,心包腔引流管于术后第  $2\text{ d}$  拔除,深静脉导管一般于术后第  $8\sim 15\text{ d}$  拔除。

### 三、术后早期常规治疗

1. 免疫抑制剂的应用:术前  $24\text{ h}$  受者口服环孢素 A(CsA)  $6\sim 10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  或他克莫司(FK506)  $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  与硫唑嘌呤(Aza)  $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  或霉酚酸酯(MMF)  $2.0\text{ g/d}$  (体重大于  $50\text{ kg}$  者),分 2 次口服。术中体外循环前及升主动脉开放前各用甲泼尼龙(MP)  $1\ 000\text{ mg}$  与  $500\text{ mg}$  静脉注射。前 2 例术后第 1 个  $24\text{ h}$  用 MP  $250\text{ mg}$ ,每隔  $8\text{ h}$  1 次,后 14 例术后  $72\text{ h}$  持续应用大剂量 MP(每天  $1\ 000\text{ mg}$  以上)。后改用泼尼松(Pred)口服,起始剂量  $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,术后 1 个月末剂量降至  $25\sim 30\text{ mg/d}$ ,术后 3 个月末剂量为  $15\sim 20\text{ mg/d}$ 。术后常规抗排斥反应药物应用按 CsA(或 FK506)、Pred 与 Aza(或 MMF)三联方案。CsA 或 FK506 用量依个体血浓度谷值(TDX 法检测)来调节,一般头 1 个月 CsA 血浓度谷值调节在  $400\sim 500\mu\text{g/L}$  之间,FK506 在  $20\sim 30\mu\text{g/L}$  之间,术后第 2、3 个月 CsA 血浓度谷值在  $300\sim 400\mu\text{g/L}$  之间,FK506 在  $15\sim 20\mu\text{g/L}$  之间。

2. 术后早期预防性用药:(1)抗细菌药:氧哌嗪青霉素+青霉素+氨苄青霉素或舒普深+青霉素+氨苄青霉素等三联用药。一般情况下,氧哌嗪青霉素或舒普深应用  $3\sim 5\text{ d}$ ,青霉素与氨苄青霉素应用  $7\sim 8\text{ d}$ 。(2)抗霉菌药:制霉菌素片,每天  $300$  万单位,分 3 次口服。选用两性霉素 B 或大扶康注射液经呼吸道雾化吸入,一般应用 1 个月左右。(3)抗病毒药:阿昔洛韦,每天  $800\text{ mg}$ ,分 4 次口服,持续  $2\sim 3$  个月。

3. 术后早期菌群跟踪监测:(1)术后早期隔天做 1 次痰细菌、霉菌培养,2 周后改为每周 2 次,直到结果为正常菌群 3 次为止。(2)术后头 1 个月每周做 1 次病毒学血清抗体检测,以后每个月检查 1

## 结 果

### 一、术后早期死亡原因

本组 16 例患者中,死亡 5 例,其中 3 例死于右心衰竭;另 2 例死亡与感染直接相关,其中 1 例术前伴有糖尿病、活动性感染,术后第 6 d 死于败血症、感染性休克;另 1 例术前 HBsAg 强阳性,术后第 1 周死于药物性肝损害并发重症暴发型肝炎致肝功能衰竭。

### 二、术后早期感染情况

1. 亚临床感染:指细菌学检查结果异常而无明显临床表现者,主要见于呼吸道菌群失调。本组病例术后早期痰细菌培养结果均有不同程度的异常菌群生长,这些异常菌群主要是克雷白杆菌、不动杆菌等革兰氏阴性菌及白色念珠菌。

2. 临床感染:指临床表现明显的感染患者。本组临床感染者有 9 例,部分患者为多重感染或多器官、多菌种感染。现以病种来统计,具体感染有:细菌性肺炎 5 例、毛霉菌性肺炎 1 例、曲霉菌性肺炎 1 例、急性霉菌性肠炎 3 例、粟粒型肺结核 1 例、腰椎结核 1 例、带状疱疹 4 例、重症暴发型肝炎(乙型)1 例、败血症伴感染性休克 1 例。除了最后 2 例与死亡直接相关外,其余感染经积极治疗均获痊愈。

## 讨 论

一、心脏移植受者术后早期感染与术前因素的关系

1. 糖尿病:本组有 2 例受者术前合并有糖尿病,术后早期由于大剂量类固醇激素与利尿剂的使用,使血糖水平较难控制,其中 1 例术前伴有活动性感染,术后第 5 d 感染突然加重,病情恶化迅猛,死于败血症、感染性休克;另 1 例术后 1 个月左右并发双肺多发性曲霉菌感染。所以在目前供心来源紧缺、经济困难的情况下,术前合并有严重的或难治性的糖尿病患者,不宜作为心脏移植的首选病例。

2. 活动性感染:本组有 2 例受者术前合并有活动性感染,其中 1 例术前反复膝、踝关节红、肿、热、痛发作,抗“O”及血沉均高,考虑风湿热活动;另 1 例术前合并有乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)强阳性,且在移植前 2 个多月时发作过急性戊型肝炎。前者于术后早期感染加重,并发感染性休克致死,后者于术后第 17 周出现急性重症肝炎,加上药物性肝

术前应给予高度警惕。

3. 陈旧性肺结核: 本组有 2 例受者术前合并有陈旧性肺结核, 其中 1 例由于术前病灶阴影较淡, 未被注意, 故术后 2 个月时出现粟粒型双肺结核; 另 1 例受者术后给予预防性用药, 至今已存活 3 个月, 未见复发。所以术前合并陈旧性结核的受者, 术前及术后应常规给予异烟肼等药口服, 预防性用药 6 个月<sup>[1]</sup>。

4. 病毒携带者: 心脏移植受者术后常见的病毒感染有: 巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、EB 病毒、肝炎病毒及人类免疫缺陷性病毒等。对于术前病毒血清学检查阳性的受者或接受病毒血清学检查阳性供者器官的阴性受者, 均应列入术后易感染发作的高危人群。对于携带巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、EB 病毒的高危受者, 术后应用阿昔洛韦 3~6 个月, 可以明显减少感染发生率。对于乙型肝炎病毒, 建议术后使用乙肝病毒疫苗或特异性抗乙肝病毒免疫球蛋白。对于携带人类免疫缺陷病毒的患者, 均不可作为移植的供、受者对象。

总之, 移植术后早期严重感染的发生多属手术感染, 其发生的主要原因与术前受者感染史、术前准备, 以及手术创伤、免疫抑制剂应用致机体抵抗力下降等因素直接相关, 其预防的重点之一应放在针对受者既往感染的预防性用药及正确评估供、受者是否存在活动感染<sup>[2]</sup>。

## 二、移植术后早期院内感染的预防

移植术后早期院内感染多属机会性感染, 其发生的主要原因与术后早期隔离措施、无菌操作、手术创伤、免疫抑制剂应用及术后广谱抗生素应用等因素密切相关。此类感染多为亚临床感染, 严重者可衍变成临床感染, 所以应以预防为主, 其主要措施如下:

1. 移植监护病房隔离的关键措施: (1) 空气净

化, 要求持续每小时更换室内容积的 35%~40% 无菌空气。(2) 用湿布擦所有平面, 以去除尘埃, 每 8 h 1 次。(3) 操作前均必需洗净双手。(4) 严格执行无菌操作。

2. 合理应用抗生素: (1) 术后预防性用药尽量选用青霉素类药物, 也可减少对肝、肾功能的损害。对于广谱抗生素多主张短程应用, 一般使用 3~5 d 以减少菌群失调。(2) 本组大部分病例术后早期出现痰培养白色念珠菌生长 (大于 100 个菌落), 该菌主要寄生于呼吸道及胃肠道, 所以术后常规给予呼吸道与胃肠道抗霉菌预防用药至关重要<sup>[3]</sup>。

3. 尽量减少激素的用量: 本组头几例术后早期口服泼尼松的剂量偏大, 出现肺部临床感染的病例较多, 后来减少泼尼松的剂量, 感染发生明显减少。所以减少激素用量可能是减少感染的主要因素之一。

## 三、外科手术在治疗霉菌性肺炎中的应用

由于移植术后早期大剂量免疫抑制剂的应用, 一旦出现霉菌性肺炎, 往往病情发展迅猛, 常规的抗霉菌药物治疗效果较差。本组 2 例术后早期出现霉菌性肺炎, 给予二性霉素 B 治疗, 病灶仍迅速扩大, 遂行手术切除病灶, 1 例行右肺下叶切除术, 另 1 例同时双侧开胸切除 7 个病灶, 术后继续应用二性霉素 B 静脉滴注及雾化吸入治疗 1 个月, 均告痊愈。所以, 对于移植术后局限性或多个占位性炎症病灶的霉菌性肺炎患者, 应尽早给予手术治疗。

## 参 考 文 献

- 1 夏求明, 主编. 现代心脏移植. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 128.
- 2 温集琨, 戴勇, 许香广. 心脏移植有关问题进展. 中华胸心血管外科杂志, 1995, 11; 116-118.
- 3 李增祺, 廖崇先, 陈道中, 等. 二例原位心脏移植成功的围术期处理. 中国胸心血管外科临床杂志, 1999, 6; 24-26.

(收稿日期: 2000-07-31)

。消息。

## 关于增补陈忠华教授任中华医学会器官移植学分会常委的通知

经中华医学会器官移植学分会于 2000 年 10 月 23 日常委扩大会议 (成都) 研究推荐, 并报中华医学会同意, 增补华中科技大学同济医学院器官移植研究所所长陈忠华教授任中华医学会器官移植学分会第三届委员会委员、常务委员。

中华医学会器官移植学分会

2001 年 5 月 10 日