

文章编号:1000-7423(2004)-04-0245-03

肾移植后并发卡氏肺孢子虫肺炎 12 例临床研究

孙明, 杨宇如, 卢一平, 王莉, 唐科仕, 魏强, 李虹

【摘要】 目的 探讨肾移植后并发卡氏肺孢子虫(Pc)肺炎(PCP)的诊断、治疗和预防方法。方法 总结 12 例肾移植后确诊为 PCP 患者的临床表现、实验室检查、X 线胸片及肺部 CT、支气管镜检和活检等诊断方法和预防措施。结果 肺泡灌洗液涂片 Pc 检出率为 16.7%, 纤维支气管镜肺组织活检 Pc 包囊检出率为 66.7%。2 例痰标本 PCR 法检出 Pc 病原体。X 线胸片呈间质性肺炎表现占 58.3%, CT 肺部呈多发毛玻璃样改变占 50%, 肺泡实变影改变占 25%。预防和治疗药物为复方磺胺甲基噁唑(即磺胺甲基噁唑 SMZ/甲氧苄氨嘧啶 TMP)。除 1 例呼吸衰竭死亡, 其余均治愈, 肾功能维持正常水平。结论 肾移植后并发 PCP 患者早期表现为发热、干咳等非特异症状, 实验室检查无明显特异性, X 线胸片可提示 PCP 的存在, CT 可帮助对 PCP 病理改变的进一步理解。支气管镜肺组织活检, 查见卡氏肺孢子虫包囊可确诊。SMZ/TMP 为首选的综合预防、治疗药物。

【关键词】 卡氏肺孢子虫肺炎; 肾移植; 手术后并发症; 诊断; 药物疗法; 化学预防

中图分类号: R531.5

文献标识码: A

Diagnosis and Therapy of Pneumocystosis Complicated after Renal Transplantation

SUN Ming, YANG Yu-ru, LU Yi-ping, WANG Li, TANG Ke-shi, WEI Qiang, LI Hong

(Department of Urology, Westchina Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the early diagnosis, treatment and prevention of pneumocystosis complicated after renal transplantation. **Methods** Data from 12 cases of kidney transplant recipients who developed pneumocystosis were analyzed by clinical symptoms and signs, results of laboratory examination, imaging, bronchoscopy and biopsy. Combined TMP/SMZ was used for the prevention and treatment. **Results** *Pneumocystis carinii* (Pc) detection rate was 16.7% from alveolar douche, 66.7% with bronchoscopy and biopsy. Two cases was diagnosed by PCR method with sputum. Plain chest film showed 58.3% of lung cirrhosis. CT showed 50% frosted glass-like change in lungs and 25% with lung consolidation. Eleven cases were cured but one died. **Conclusion** Pc detection by bronchoscopy and biopsy, and PCR are most helpful in the diagnosis of pneumocystosis complicated with renal transplantation, in addition to plain chest film and CT scanning. Combined TMP/SMZ is effective in the prevention and treatment of pneumocystosis.

【Key words】 Pneumonia, *Pneumocystis carinii*; Kidney transplantation; Postoperative complications; Diagnosis; Drug therapy; Chemoprevention

肾移植后接受免疫抑制治疗的患者, 卡氏肺孢子虫(Pc)肺炎(PCP)的发病率较高, 且临床起病隐匿, 发展迅速, 如未及时治疗死亡率高达 100%。因此, 早期诊断、治疗和预防非常重要^[1]。作者自 2000 年 9 月以来诊治患者 12 例, 由于诊断及时、治疗得当, 效果满意。报告如下。

临床资料

1 一般情况

12 例因慢性肾小球肾炎行同种异体肾移植后并发 PCP 患者, 男性 9 例, 女性 3 例。年龄 17~55 岁, 平均 40.6 岁。术后给予环孢素 A (Cs A) 4~7

mg/(kg·d), 霉酚酸酯 (MMF) 1~1.5 g/d 及强的松 (pred) 10~20 mg/d 预防排斥反应。

2 临床表现

为不同程度发热、全身乏力酸痛、厌食饱胀等, 3~6 d 后出现干咳, 胸闷气短, 呼吸急促及轻度紫绀。其中 2 例病情凶险, 经抢救 1 例恢复, 另 1 例迅速发展成呼吸衰竭而死亡。10 例临床症状较轻, 治疗 5~8 d 后明显缓解, 2~4 周治愈。早期肺部听诊均无明显异常, 中、晚期可闻及散在干、湿性啰音。

3 实验室检查

患者白细胞计数多正常或轻度增高, 嗜酸粒细胞计数未见明显升高。血液气体监测均见明显的低氧血

作者单位: 四川大学华西医院泌尿外科, 成都 610041

症, 多数患者的动脉血氧分压在 60 mmHg 以下。肺泡-动脉血氧分压差增大, 肺总气量、肺活量均减少。

4 影像学检查

7 例患者早期胸片双肺呈间质性肺炎, 表现为肺门周围和下肺后、内基底段网状或网织结节状浸润病变, 后发展为整个肺部弥漫性实变影。伴有其他致病原的混合感染者, 胸部平片表现为肺部混合性实变影改变, 随病情发展可见肺实变影和肺间质纤维化病变。6 例肺部 CT 检查为多发毛玻璃样不透明区, 在这些区域能辨认肺血管, 3 例表现为肺泡实变影。CT 检查结果可加强对 PCP 病理改变的理解, 尤其高分辨率扫描能更好地观察肺小叶、小叶间隔及支气管的改变。

5 病原学检查

12 例患者多次痰涂片均未查见包囊。2 例肺泡灌洗液涂片查见 Pc 包囊确诊, 8 例分别在发病后 4~14 d 用纤维支气管镜肺组织活检, 六亚甲基四胺银 (GMS) 染色查见 Pc 包囊确诊, 2 例痰标本 PCR 法检出 Pc 病原体的特异性基因片段确诊。12 例中有 3 例伴巨细胞病毒感染, 2 例伴金黄色葡萄球菌感染, 1 例伴克雷伯杆菌感染, 1 例伴白色念珠菌感染。

6 预防措施

肾移植的无 PCP 症状患者, 在手术前或手术后尽早、定期给予广谱抗生素预防 PCP, 效果良好, 无明显毒副作用。10 例患者出现肺部感染, 怀疑 PCP, 立即预防性口服复方磺胺甲基噁唑 (即磺胺甲基噁唑 SMZ/甲氧苄氨嘧啶 TMP) (每片含 SMZ 160 mg 及 TMP 80 mg, 每天 1 片), 2 例不能耐受 SMZ/TMP 者服用氨苯砜 (每天 100 mg)。一经确诊为 PCP, 立即与非 PCP 患者隔离。3 例重度 PCP 患者早期使用了皮质类固醇药物有效地预防了呼吸衰竭的发生。

7 治疗方案

7.1 一般治疗 与其他患者隔离, 卧床休息, 加强呼吸道护理, 吸氧。5 例严重者予以呼气末正压给氧以改善通气。碱化尿液, 利尿, 减轻磺胺药物对肾的损伤。及时调整和维持水电解质及酸碱平衡, 加强营养, 保持气道湿化、呼吸道通畅, 必要时雾化吸入, 定时翻身拍背、吸痰等。动态观察血象、血气、血液生化指标及 X 线胸片变化等。

7.2 病原治疗 12 例患者均首选口服 SMZ/TMP 治疗, 剂量为 SMZ 60~70 mg/(kg·d), TMP 12~14

mg/(kg·d), 分 2~4 次给药, 疗程为 2~3 周。不能耐受 SMZ/TMP 者使用氨苯砜或阿托伐醌治疗。合并感染的 5 例患者选择有效药物抗细菌、病毒及抗真菌感染治疗。

7.3 调整免疫抑制治疗方案 12 例患者在治疗 PCP 期间, Cs A 可减至常用量的 75%~50% 左右、停用 MMF、Perd 减至 10 mg/d 或停用。除 1 例死亡外, 其余均在 PCP 痊愈后 2 周逐渐过渡到感染前的免疫抑制剂治疗方案, 但 Cs A 及 MMF 的用量较前有所减少。

结 果

早期诊断, 痰涂片 Pc 包囊检出率为 0, 肺泡灌洗液涂片 Pc 包囊检出率为 16.7%, 纤维支气管镜肺组织 (GMS 染色法) 活检 Pc 包囊检出率为 66.7%, 选择性行 PCR 法检出 2 例, 占 16.7%。早期胸片双肺表现为间质性肺炎者占 58.3%, CT 表现为肺部多发毛玻璃样变者占 50%, 肺泡实变影占 25%。使用 SMZ/TMP 预防和治疗的均较肯定。12 例 PCP 患者中, 除 1 例继发呼吸衰竭死亡外, 其余 11 例均治愈, 肾功能维持在正常水平。用 SMZ/TMP 治疗过程中, 有 3 例血肌酐及总胆红素一过性轻度升高, 停用后恢复正常; 另有 3 例发病时血肌酐升高, 病情控制后肾功能恢复正常。1~2 个月后 CT 复查, 所有病例两肺阴影均基本消失。随访 6~12 个月, 肾功能均良好, 无 1 例复发。

讨 论

肾移植术后早期, 患者抗排斥反应需要使用大量免疫抑制剂。由于患者自身免疫功能严重抑制, 极易并发 PCP。PCP 为机会性感染, Pc 潜伏寄生在肺泡内, 成簇粘附于肺泡上皮细胞, 在机体免疫功能低下时便可引发 PCP^[2]。本病起病隐匿, 病程进展迅速。本组资料表明肾移植患者的 PCP 高发期在肾移植术后 3~6 个月, 特别是免疫抑制剂用量较大时, 若在病程中患者有发热、呼吸急促、干咳或咳痰, 肺部闻及啰音等非特异性表现, 应高度警惕本病的发生。早期误诊或延误治疗可致严重后果。一旦怀疑本病, 应尽早实施有效的抗感染措施、寻找病原体明确诊断, 及时治疗。PCP 临床表现不具特异性, 确诊有赖于病原体的检出。作者认为, 病程早期行纤维支气管镜检并取肺泡组织活检, 可了解肺部病变、大大提高病原体的检出率, 在患者可耐受的情况下应列为首选诊疗手段。本组病例早期痰液检查阳性率低, 可能与检查方法有关。采用 24 h 全痰标本, 经氢氧化钠或消化

处理后,离心取沉淀涂片检查,可明显提高检出率^[3]。本组病例支气管肺泡灌洗液的检出率较低,用 PCR 检测病原体的敏感性和特异性较佳。以微量、快速、准确为特征的 PCR 法用于 PCP 诊断已成为目前研究的热点之一^[4]。

本组 12 例 PCP 患者的早期影像学表现, X 线胸片改变最初出现在肺门周围,下肺后、内基底段,然后向上肺叶蔓延。典型的 X 线胸片表现为网状或网织结节状浸润病变,后发展为肺部弥漫性实变影。首选 X 线胸片检查,可明确病变特点,提示 PCP 的存在,简单易行,价格低廉。

PCP 与以下 3 种肺炎鉴别方法:① 细菌性肺炎:气源性感染引起肺泡内浆液性或化脓性渗出性病变, X 线以肺叶、肺段大灶阴影为主,可单侧发病。而 PCP 实变,绝大部分呈双侧对称性改变,并表现为以肺小叶范围内融合成蝶翼状改变。气源性细菌感染在血常规、痰和血培养中发现白细胞增多,培养中以克雷伯氏菌生长多见。血源性肺部感染:表现为边缘模糊的结节状或球形阴影,常可见空洞形成,此时血培养可为阳性,多见于葡萄球菌感染。② 霉菌性肺炎:肾移植术后的霉菌感染以曲菌和隐球菌感染较常见。曲菌感染表现为局限性浸润,多呈块样并出现空洞,偶可出现两肺广泛的肺小叶范围浸润,但其改变比 PCP 发展缓慢。隐球菌的感染多表现为结节或肿块状阴影,可形成空洞。PCP 则极少形成空洞,病灶变化比隐球菌变化快,此类患者在血培养中常可找到隐球菌生长。③ 病毒性肺炎:肾移植术后以巨细胞病毒感染较常见,此病早期两肺野以弥漫性粟粒状改变为主,以中下肺野偏外带为主。而 PCP 早期则以网状为主,近肺门区可见散在的浅淡的片状影^[5]。

CT 检查主要征象有 3 种:① 毛玻璃型:表现为肺部多发毛玻璃样的不透明区,在这些区能辨认肺血管;② 斑片型:即肺泡实变影改变;③ 间质型:表现为肺小叶间隔增厚。CT 观察可更进一步帮助对 PCP 病理改变的理解,尤其高分辨率扫描能更好地观察肺小叶、小叶间隔及支气管的改变^[6]。

关于肾移植后 PCP 的预防,已知 PCP 可通过空气传播,血清学检验证实亚临床感染普遍存在,多数人在 4 岁以前感染过 Pc,发病与潜在感染的重新激活有关。有免疫缺陷的感染动物,经 SMZ/TMP 治疗

后,呼吸道内未再查见病原体,但有再次感染空气中存在的病原体的可能性。再感染和潜在感染的激活是其发病的主要原因^[7]。因此必须将 PCP 患者与肾移植的非 PCP 患者隔离,避免交叉感染。T 淋巴细胞功能抑制的患者尤其容易感染 Pc。一旦确诊或怀疑感染 Pc,则 MMF 应减量或停用。在肾移植术后 6 个月内,感染的可能性较大,应尽早、定期给予抗生素常规预防药物,一般应维持 6 个月以上。合理预防可防止肾移植患者发生 PCP 及其并发症^[8]。

SMZ/TMP 对 PCP 疗效确切,且较经济、方便,为治疗本病的首选药物。但该药易形成结晶尿,长期大剂量服用可能损害肾功能,故对肾移植后并发 PCP 患者应注意用药的个体化。用药剂量, SMZ 60~80 mg/(kg·d)、TMP 12~15 mg/(kg·d) 为宜,疗程满 2 周病情缓解后,减至 SMZ 50 mg/(kg·d)、TMP 10 mg/(kg·d)。不能耐受 SMZ/TMP 的病例,可用喷他脒(pentamidine, PTD)替代^[9]。还要注意 PCP 患者常伴细菌、病毒、真菌等感染,在诊治过程中应合理分析,全面治疗^[10]。

参 考 文 献

- [1] 孙明,杨宇如,卢一平. 器官移植后并发卡氏肺孢子虫肺炎研究进展[J]. 国外医学移植与血液净化分册, 2004, 2: 23-27.
- [2] Branten AT, Beckers PJ, Tiggeler RG, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal transplant recipients[J]. Nephrol Dial Transplant, 1995, 10: 1194-1197.
- [3] 明爱民,林民专,赵明. 肾移植术后并发卡氏肺孢子虫肺炎[J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24: 439-441.
- [4] 郭增柱,张铎,姜洪杰. 用半巢式 PCR 检测无创性标本诊断卡氏肺孢子虫肺炎的实验研究[J]. 中国人兽共患病杂志, 1999, 15(3): 64-67.
- [5] 赵大伟,张可,马大庆,等. 艾滋病合并卡氏肺囊虫肺炎的影像学表现[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36: 351-353.
- [6] Kuhlman JE. Pneumocystic infection: The radiologist's perspective[J]. Radiology, 1996, 198: 623-625.
- [7] 吴式秀,林锡芳. 卡氏肺囊虫肺炎临床诊治的初步体会[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21: 590-592.
- [8] 郑少玲,陈成水,李澄棣. 肾移植术后卡氏肺囊虫肺炎的临床研究[J]. 中华器官移植杂志, 2002, 23: 78-80.
- [9] 倪小毅,陈雅棠. 青蒿素衍生物抗卡氏肺孢子虫体外作用的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24: 164-166.
- [10] Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, et al. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients[J]. Clin Transplant, 2000, 14: 136-140.

(收稿日期: 2004-03-11 编辑: 富秀兰)