

肾移植术后巨细胞病毒性重症肺炎的诊治

王建立, 牛玉坚, 刘航, 李朝阳, 杨洋, 史屹, 沈中阳

中国人民武装警察部队总医院器官移植研究所, 北京 100039

通信作者: 王建立 电话: 010-88276180, 传真: 010-68242910, 电子邮件: jianlidoc@sohu.com

关键词: 肾移植; 巨细胞病毒性重症肺炎; 诊断; 治疗

中图分类号: R657.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-503X(2009)03-0306-02

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2009.03.014

巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 性肺炎是肾移植后严重并发症, 病情发展快, 死亡率高, 目前尚无特效治疗方法。中国人民武装警察部队总医院器官移植研究所 2006 年 10 月 ~ 2008 年 9 月对 15 例肾移植术后发生重症 CMV 肺炎的患者采取了停用钙调神经蛋白抑制剂 (calcineurin inhibitors, CNI) 和细胞毒类免疫抑制剂, 静脉给予甲泼尼龙和免疫球蛋白并加强营养支持的治疗, 取得满意疗效。

对象和方法

对象 15 例肾移植术后重症 CMV 肺炎患者中, 男 9 例, 女 6 例, 平均年龄 35 岁 (23 ~ 51 岁); 平均发病时间为肾移植术后 3.5 个月 (1 ~ 12 个月); 14 例采用以环孢素为基础的三联免疫抑制方案, 1 例采用以他克莫司为基础的免疫抑制方案; 1 例因肾静脉血栓形成和急性排斥反应肾破裂出血行肾切除。所有患者均以发热、胸闷、呼吸困难为首发症状, 39℃ 以上高热持续超过 3 d, 有明显呼吸窘迫症状, 肺部听诊常无干湿性罗音, 病情进展迅速; 胸部 X 线或 CT 检查呈间质性肺炎表现并进行性加重; 实验室检查示外周血 CMV-IgM、DNA 或 PP65 阳性。

治疗 采取综合治疗方案: (1) 停用 CNI 和细胞毒类免疫抑制剂; 连续 14 d 静脉给予更昔洛韦 450 mg/次 每日 2 次, 序贯口服 3 个月; 因患者多合并普通细菌感染, 常规给予三代头孢菌素抗感染; 对不能排除肺卡氏囊虫病的患者加用复方新诺明 0.96 g 每日 2 次; 由于肺 CMV 感染患者很少合并真菌感染, 故除非有明确病原学证据, 一般不应用抗

真菌药物。(2) 对呼吸困难明显或肺部炎症渗出严重, 根据患者情况加用甲泼尼龙 80 ~ 120 mg/d, 临床症状好转后半量递减, 症状消失后改为口服维持, 并根据患者肾脏功能和免疫功能状况酌情加用 CNI 类和细胞毒类药物。(3) 连续 10 ~ 15 d 静脉给予免疫球蛋白 10 g/d, 本组有 1 例患者应用了 CMV 免疫球蛋白。(4) 加强营养支持治疗。(5) 对低氧血症明显患者给予高浓度吸氧或呼吸机辅助通气。(6) 密切监测患者血象变化, 当白细胞明显降低时, 及时应用升高白细胞药物, 必要时停用更昔洛韦。

结果

15 例患者中, 有 12 例治愈, 有效率为 80%; 3 例患者因呼吸衰竭死亡, 其中 2 例出现严重骨髓抑制, 白细胞最低达 $0.2 \times 10^9/L$ 。本组患者停用 CNI 和细胞毒类免疫抑制剂的时间平均为 24 d (8 ~ 32 d), 无 1 例患者出现排斥反应; 有 1 例患者血肌酐水平出现明显降低, 其余患者血肌酐水平稳定。

讨论

CMV 肺炎是肾移植术后最常见的病毒性感染, 通常发生于肾移植术后 6 个月内, 在 3 个月左右最常见, 推测其原因可能是此时应用大剂量免疫抑制剂抑制了患者免疫功能而导致条件致病病毒 CMV 感染。目前临床常用的抗 CMV 药物如更昔洛韦和膦甲酸钠只能阻止 CMV DNA 复制, 并不能直接杀灭病毒, 病毒清除还需依赖于机体的免疫功能, 其中起

主要作用的是 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞^[1-2]。淋巴细胞亚群监测结果显示,本组患者都存在不同程度免疫抑制,有些患者 CD4、CD8 淋巴细胞甚至下降至正常水平 10% 以下,因此停用免疫抑制剂有利于机体免疫功能恢复,从而有助于控制感染。本组患者停用免疫抑制剂后血肌酐水平稳定,无 1 例发生排斥反应,其中 1 例患者还出现血肌酐水平下降,提示可能存在免疫过度和药物肾毒性。

激素可减轻肾移植后 CMV 肺炎患者的肺泡炎性渗出,降低毛细血管通透性,有效减少肺实质和间质炎症反应,预防肺间质纤维化,缩短 CMV 肺炎病程。激素还可减轻患者发热症状,缓解由发热造成的缺氧。此外,激素还可预防因停用 CNI 和细胞毒类免疫抑制剂而发生的排斥反应。本组 15 例患者的激素使用量均在 160 mg/d 以下,治疗 2 周后有 11 例患者肺部影像表现明显改善,既达到治疗目的,又未引起炎症扩散。

CMV 免疫球蛋白 97% 的成分为 IgG 分子,含有较高滴度的 CMV 抗体,可通过多种途径影响机体对 CMV 的免疫力,是一种较为理想的抗 CMV 制剂,但目前在国内尚未上市,本组有 1 例患者从香港自购使用了 CMV 免疫球蛋白,效果良好。免疫球蛋白具有拮抗自身抗体的作用,对于停用免疫抑制剂后急性排斥反应的发生有一定预防作用^[3]。本组患者停用免疫抑制剂后无 1 例发生排斥反应,推测除患者免疫功能低下和应用激素外,还可能与丙种球蛋白

应用有关。

对于营养状况差、饮食不佳的患者,要加强营养支持治疗,必要时经深静脉插管,给予静脉营养支持治疗。此外,对 CMV 肺炎应给予面罩吸氧,必要时用呼吸机辅助呼吸。同时应密切监测患者血象变化,当发现患者白细胞明显降低时,应及时应用升高白细胞药物,必要时停用更昔洛韦。本组 3 例死亡患者,有 2 例出现严重骨髓抑制,推测可能是更昔洛韦副作用所致。

参 考 文 献

- [1] Razonable RR, Van Crujisen H, Brown RA, *et al.* Dynamics of cytomegalovirus replication during preemotive therapy with oral ganciclovir [J]. *J Infect Dis*, 2003, 187(11):1801-1808.
- [2] Gamadia LE, Remmerswaal EB, Weel JF, *et al.* Primary immune responses to human CMV: a critical role for IFN-gamma-producing CD4 T cells in protection against CMV disease [J]. *Blood*, 2003, 101(7):2686-2692.
- [3] Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, *et al.* Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial [J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(5):975-983.

(2009-05-06 收稿)