

肾移植术后肺部感染的常见原因和诊治原则

刘懿禾¹, 于立新¹, 王 峪¹, 刘 蕾¹, 牛玉坚², 沈中阳¹

¹天津市第一中心医院器官移植研究所, 天津 300192

²中国人民武装警察总医院移植科, 北京 100039

通信作者: 刘懿禾 电话: 022-23627023, 电子邮件: r42072cn@yahoo.com.cn

摘要: 肺部感染在肾移植术后无论是早期还是远期都是常见并发症, 其病因及对移植物和受体的影响都有很多不确定性, 严重时可危及生命。在肾移植术后肺部感染的诊疗中强调尽早诊断、尽快采取有力的治疗措施, 同时下调免疫抑制剂用量。在抗巨细胞病毒和卡氏肺孢子菌感染时, 预防性用药比发病后治疗更为重要。

关键词: 肾移植; 肺部感染; 预防; 治疗

中图分类号: R617; R619 文献标识码: A 文章编号: 1000-503X(2009)03-0276-04

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2009.03.006

Causes and Therapeutic Principles of Pulmonary Infections in Renal Transplant Recipients

LIU Yi-he¹, YU Li-xin¹, WANG Yu¹, LIU Lei¹, NIU Yu-jian², SHEN Zhong-yang¹

¹Organ Transplantation Institute, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

²Department of Transplantation, General People's Armed Force Police Hospital of China, Beijing 100039, China

Corresponding author: LIU Yi-he Tel: 022-23637023, E-mail: r42072cn@yahoo.com.cn

ABSTRACT: Pulmonary infection after renal transplantation is a well recognized and prevalent postoperative complication, which can occur at either the early stage or late stage after transplantation. The etiology and this phenomenon and its impacts remains unclear. It may be life-threatening in severe patients. Early diagnosis and treatment are important; meanwhile, the dosage of immunosuppressant should be minimized. Prophylactic management should also be emphasized.

Key words: renal transplantation; pulmonary infection; prevention; therapy

Acta Acad Med Sin, 2009,31(3):276-279

肾移植术后发生肺部感染, 是其免疫抑制状态与接触可能导致感染环境共同作用的结果, 而发生感染后对移植器官功能和受者生命构成威胁的程度主要取决于以下因素间的相互平衡: (1) 患者免疫抑制程度; (2) 感染微生物的致病力和毒力; (3) 移植肾功能状态; (4) 是否及时准确实施诊治。

肾移植术后肺部感染的常见原因

免疫抑制 个体化免疫抑制用药在一定程度上降低了过度免疫抑制风险, 但肾移植术后免疫抑制状态普遍存在, 下列因素会增加患者过度免疫抑制的风险: (1) 中性粒细胞减少: 特别是当外周血中性粒细胞数 $< 1\ 000 \times 10^9/L$ 且时间超过 1 周时, 机会性感染风险明显增加。(2) 糖尿病: 控制血糖在

感染防治中的作用已受到广泛重视^[1]，暴露于高血糖下的淋巴细胞和吞噬细胞杀伤功能下降，中性粒细胞呼吸爆发功能也显著受损。(3) 移植肾功能不良：可能会因接受大剂量的免疫抑制剂治疗和血液透析而处于较高感染风险中。(4) 病毒感染：人类免疫缺陷病毒、巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）、Epstein-Barr 病毒、人类疱疹病毒-6 和丙型肝炎病毒的活动性感染都会对宿主免疫系统产生明显抑制，肾移植术后 90% 的感染都混有 1 种或 1 种以上上述病毒感染^[2]。(5) 幼儿或老年患者。

环境接触 肾移植受者在社区和医院环境中都为易感人群。肾移植受者除对导致社区感染的常见病原微生物，如流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、流感病毒、呼吸道合胞病毒等更加易感外，其发生感染后进展为肺炎和多种微生物重叠感染的风险均高于普通人群。此外，发生结核分枝杆菌感染或机会性病原微生物感染的风险也较大，如地域性真菌和寄生虫感染。因此，对于肾移植受者的社区感染，应广泛考虑所有可能病原体。一些病原微生物可以在人体内多年保持静止，但当肾移植患者免疫功能受到严重抑制时，潜伏感染可转变成进展性感染、血行性感染或形成转移性感染灶。例如，粪类圆线虫感染虽不经呼吸系统侵入，但在肾移植术后却可发展为致命的肺出血综合征。综上，了解患者的环境接触史，将对肾移植术后肺部感染的病因诊断提供帮助。

肾移植受者发生医院内感染在很大程度上与抗生素接触有关，患者应用抗生素的病史、在医院环境中接触的微生物流行特征和耐药状况等都是有价值的临床信息。近 3 个月内应用广谱抗生素，特别连续用时超过 1 周者，发生多重耐药的铜绿假单胞菌和不动杆菌属、耐甲氧西林葡萄球菌、耐药念珠菌、曲霉菌和军团菌感染的风险明显增加。

肾移植术后肺部感染的临床诊治

发生肺部感染后能否得到及时恰当的诊治是提高疗效、保全移植功能和受者生命的关键。在标准化应用免疫抑制剂前提下，肾移植术后感染的发生存在某种规律^[3]。但是，环境因素、预防措施实施状况及上述因素常会改变肾移植后感染发生的常规时间表，进而干扰医生对肾移植术后肺部感染的临床诊治。

诊疗时机 与普通人群相同，肾移植术后患者肺部感染的转归与致病微生物特性、宿主因素和治理措施是否及时正确有很大关系，不同的是其机会性致病微生物感染和多种致病微生物引起的混合性感染较多、致病微生物耐药发生率高，且免疫抑制剂可能会影响肺部感染的一般临床过程。肾移植受者肺部感染初期可能没有咳嗽、咯痰、肺部罗音等呼吸道症状和体征，仅表现为发热和呼吸频率增快，且气促症状又可能被自发限制活动掩盖。如不及时治疗，可在 2~3 d 内快速进展，发生重症肺炎、复杂肺炎旁胸腔积液、急性呼吸衰竭、脓毒症和脓毒症休克等。因此，早期诊疗在肾移植术后肺部感染诊治中具有特殊重要意义，应重点强调。

若肾移植术后发热患者血气分析存在不能用其他原因解释的呼吸性碱中毒，无论是否伴有低氧血症，均应引起重视，这可能是肺部感染的最早表现。此时患者的胸部 X 线片可表现为正常，最好行胸部 CT 检查，特别是高分辨胸部 CT 检查对肺部曲霉菌感染、呈间质性改变的肺部感染和血行播散型肺结核等早期诊断敏感性良好^[4]。

无论是病因明确的，或者暂时病因未明的病例，发生呼吸衰竭时均应及时给予氧疗和必要的呼吸支持，包括无创和有创机械通气。早期的呼吸支持可以为进一步诊治赢得时间，有助于降低病死率。

免疫抑制剂的调整 血液净化技术使肾脏成为非维持生命的必需器官，也使肾移植受者肺部感染的治疗有别于其他实体器官移植受者。当面对危及生命的感染时，医生可选择大幅度减用或停用免疫抑制剂，必要时还可行移植肾切除。两难问题是在免疫抑制剂减量或停用后如果发生肾功能异常，如何判断有无发生排斥反应。例如严重肺感染患者在停用免疫抑制剂条件下发生移植肾功能不良时，50% 以上源于非排斥反应因素。此外，即使是一个功能尚好的移植肾也可能因感染、缺氧、脱水、休克和药物等因素导致移植肾发生急性肾衰竭。原则上此时诊断排斥反应需要明确的病理诊断依据。

肾移植术后常见的肺部感染

肾移植较其他实体器官移植免疫抑制剂用量相对较大，特别是当供受者之间主要位点不匹配时。现行常规免疫抑制剂治疗方案对受者 T 细胞介导的防御机制影响很大。因此，肾移植术后病毒感染的

风险最大,其次是真菌感染和细菌感染。

CMV肺炎 肾移植术后可发生各种病毒感染,其中CMV因引起病毒性血管炎而危害深广。CMV肺炎以肺间质病变为主,伴严重低氧血症者对机械通气治疗反应差,病死率很高。当临床上遇有呼吸道症状轻微但快速出现呼吸衰竭,同时伴有外周血白细胞降低、血清CMV pp65阳性或CMV-DNA阳性患者,特别是那些:(1)供/受体CMV血清不匹配;(2)既往未曾规律进行CMV预防性治疗^[5];(3)移植肾配型较差;(4)存在免疫过度抑制;(5)同时存在移植器官功能不良或多器官功能障碍者,均应考虑CMV肺炎诊断。典型CMV肺炎的影像学表现为间质性肺炎或肺间质纤维化,但由于CMV肺炎同时极易合并其他机会性感染,故影像学表现多变,诊断时应予以足够重视。

治疗CMV肺炎的一线药物是更昔洛韦,疗程一般为2~4周。但有移植器官受累者疗程应适当延长,可改用缙更昔洛韦口服序贯治疗,最佳疗程尚无定论。磷酸钠目前用于对更昔洛韦不能耐受和治疗失败时。抗CMV特异性免疫球蛋白可用于辅助治疗。严重呼吸功能障碍患者同时应用中等剂量糖皮质激素(甲泼尼龙40~80 mg/d),并暂停其他免疫抑制剂。

真菌感染 肾移植术后严重肺感染致死率最高的是CMV肺炎,其次是真菌性肺炎。真菌性肺炎病死率较高的主要原因是早期诊断困难和抗真菌药物的应用限制。对于侵袭性曲霉菌肺炎,高分辨胸部CT结合痰液的细菌学检查具有较好的敏感性和特异性,G试验和GM试验也有辅助诊断价值,关键问题是掌握检测的时机和频度。当高危患者出现痰中带血、咯血、胸痛等重要线索且高分辨胸部CT有特征性表现时,便足以拟诊并开始抢先治疗。对于真菌感染,早期治疗对于降低病死率起着关键作用。近年来关于曲霉菌肺炎的治疗药物和治疗理论都有长足发展,但在具体用药和疗程方面仍需提高认识。肾移植术后应用抗真菌药物除需要考虑抗菌谱外,还需要关注药物本身的肾毒性及其与免疫抑制剂之间的相互作用。治疗真菌感染的疗程较长,侵袭性曲霉菌感染的治疗需要6个月以上,或至病灶完全消失^[6]。停药后再遇过度免疫抑制因素,容易复发。

卡氏肺孢子菌肺炎 此为肾移植术后引起间质性肺炎和呼吸衰竭且病死率较高的另一重要病因。此类患者多数仅表现发热和进行性加重的低氧血症,

患者痰量极少,又难以耐受雾化导痰和支气管肺泡灌洗等检查,影像学亦无特异征象,因此临床确诊并不容易。80%卡氏肺孢子菌肺炎患者对甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲异噁唑反应良好。对于疑似病例,特别是未行预防治疗者,可试用甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲异噁唑,以免延误治疗^[7]。部分患者不能耐受大剂量磺胺类药物,或担心磺胺类药物的肾脏毒性,可试用卡泊分净治疗^[8]。

细菌性肺炎 肾移植术后细菌性肺炎经过恰当处理多预后良好。常见临床问题有:(1)对于少见的机会性致病菌肺炎缺乏认识导致诊治延迟(军团菌、结核杆菌等)。当常规抗生素治疗无效,且普通痰培养未发现有意义的阳性结果时,需考虑少见的特殊细菌感染。(2)非发酵类革兰氏阴性杆菌(铜绿假单胞菌、不动杆菌等)对抗生素耐药导致治疗失败。可采取联合用药和增加给药频度等方法。在治疗对所有抗生素耐药患者时,黏菌素可能是目前唯一选择,但黏菌素雾化给药不值得推荐^[9]。(3)在伴移植肾功能不全或行血液透析时,抗生素面临减量使用或被清除而不能维持有效杀菌浓度,需依据具体情况调整使用剂量和时间。此外,由于我国总体人群的肺结核发病率较高,应注意肾移植术后结核分枝杆菌感染。但在临床诊断上有时需要反复进行痰涂片和培养方能确诊。临床可疑肺结核拟行试验性治疗者,需要认真评价利弊及监测抗结核药物的毒副作用。

总之,肺部感染是影响肾移植术后生存率的重要因素,部分感染是可以预见的,可通过适当的预防用药降低其发生率。当感染发生时,通过及时诊治也可降低其危害程度。但由于肾移植术后免疫抑制力度较大、机会性感染和病原体耐药发生率较高、病情进展往往较快,所以对肾移植术后肺感染要保持高度警惕,早期诊治在保全肾脏功能和降低死亡率方面具有特殊重要的意义。

参 考 文 献

- [1] McCowen KC, Friel C, Sternberg J, *et al.* Hypocaloric total parenteral nutrition: effectiveness in prevention of hyperglycemia and infectious complications. A randomized, clinical trial [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(11):3606-3611.
- [2] Tolkoff- Rubin NE, Rubin RH. Recent advances in the diagnosis and management of infection in the organ transplant recipient [J]. *Semin Nephrol*, 2000, 20(2):148-163.

- [3] 黎磊石. 中国肾移植手册 [M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilins, 2005: 218.
- [4] Souza CA, Muller NL, Marchiori E, *et al.* Pulmonary invasive aspergillosis and candidiasis in immunocompromised patients [J]. *J Thorac Imaging*, 2006, 21(3):184-189.
- [5] Sun HY, Wagener MM, Singh N. Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: A systematic review [J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(10):2111-2118.
- [6] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, *et al.* Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(2):327-360.
- [7] Branten AJW, Beckers PJA, Tiggeler RGWL, *et al.* Pneumocystis carinii pneumonia in renal transplant recipients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10(7):1194-1197.
- [8] Riccardo U, Durante-Mangoni E, Basilio C, *et al.* Efficacy of caspofungin addition to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for severe pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2007, 84(6):685-688.
- [9] Hamer DH. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(1):328-330.

(2008-12-15 收稿)