

• 临床研究 •

肺移植术后副流感病毒性肺炎一例 及文献复习

孔育珊¹ 伍造端¹ 田科¹ 谷刚¹ 李丽娟²

¹南华大学附属南华医院, 衡阳 421002; ²中日友好医院呼吸与危重症学科, 北京 100029
通信作者: 李丽娟, Email: lilijuan236@126.com

【摘要】 目的 探讨肺移植术后继发副流感病毒性肺炎的临床特点、诊治及预后。方法 回顾性分析 1 例肺移植术后合并副流感病毒性肺炎病例的诊治经过, 并总结国内外现有相关病例报道及文献复习。结果 受者因慢性阻塞性肺病、肺大疱、呼吸衰竭接受序贯式双肺移植术。术后常规抗排斥治疗。术后 14 个月, 受者因咳嗽、气促 1 个月余入院; 术后 15 个月连续 3 次查痰细菌、真菌涂片及培养均显示副流感病毒核酸检测阳性。明确诊断为肺移植术后副流感病毒性肺炎, 给予利巴韦林抗病毒治疗, 以及气管插管、有创呼吸机辅助通气, 后给予亚胺培南加多西环素联合抗感染治疗, 更昔洛韦抗病毒治疗, 反复行支气管镜吸痰灌洗治疗, 受者病情无改善, 并于术后 16 个月因呼吸衰竭、感染性休克死亡。结论 肺移植术后副流感病毒感染重在预防, PCR 法是快速检测病毒感染的最主要方法, 但尚无确定的治疗副流感病毒感染的方法, 特异性的副流感免疫球蛋白和 DAS181 雾化吸入可能是将来治疗肺移植受者副流感病毒感染的一种选择。

【关键词】 肺移植; 副流感病毒; 肺炎

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.07.010

Parainfluenza virus pneumonia after lung transplantation: a case report and literature review

Kong Yushan¹, Wu Zaoduan¹, Tian Ke¹, Gu Gang¹, Li Lijuan²

¹Affiliated Nanhua Hospital, Nanhua University, Hengyang 421002, China; ²Department of Respiratory & Critical Diseases, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Li Lijuan, Email: lilijuan236@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of parainfluenza virus (PIV) pneumonia after lung transplantation. **Methods** One case of PIV pneumonia after lung transplantation was retrospectively analyzed. The relevant domestic and foreign cases and literature review were summarized. **Results** The recipient underwent sequential bilateral lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease, bullae and respiratory failure. Donor lung was sourced from donation after cardiac death. Routine anti-rejection therapy was prescribed postoperatively. At 14 months, cough and shortness of breath lead to hospitalization for over 1 month. At 15 months, sputum/fungal smear and culture showed that nucleic acid of PIV was positive. The definite diagnosis was PIV pneumonia after lung transplantation. After ribavirin antiviral therapy, tracheal intubation and invasive ventilation, followed by imipenem plus doxycycline plus anti-infective therapy, ganciclovir antiviral therapy, repeated bronchoscopic sputum aspiration and lavage treatment, the patient's condition deteriorated and died from breathing failure and septic shock at 16 months. **Conclusions** Preventing PIV infection after lung transplantation is of vital importance. PCR is essential for a rapid detection of virus infection. However, there is no curative treatment of PIV infection. Specific parainfluenza immunoglobulin and DAS181 aerosol inhalation may be applied for future treatment of PIV infection in lung transplant recipients.

【Key words】 Lung transplantation; Parainfluenza virus; Pneumonia

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.07.010

肺移植是治疗终末期肺疾病的最有效的方法。然而肺移植术后合并感染严重影响移植疗效, 其中病毒性肺炎发生率仅次于细菌性肺炎^[1]。上呼吸道感染易迁延至下呼吸道, 使肺发生慢性排斥反应及机化性肺炎的风险升高, 病死率上升^[2-3]。肺移植后 5~7 年的时间里, 副粘病毒感染的发生率为 6%~21%, 死亡率可高达 20%, 越来越多的证据表

明, 副流感病毒(PIV)感染可能导致急性排斥反应和闭塞性支气管炎发生, 后者可导致肺移植受者肺功能及氧合下降, 也是导致移植失败和受者死亡最常见的原因^[4]。本研究中, 我们回顾性分析了 1 例肺移植术后合并副流感病毒性肺炎的病例, 并总结国内外现有的相关病例报道, 旨在探讨肺移植术后继发副流感病毒性肺炎的临床特点、诊治及预后。

资料与方法

一、一般资料

受者为男性,54 岁,因反复咳嗽、咳痰及气喘 20 年,再发加重 5 年半在北京中日友好医院诊断为“慢性阻塞性肺病、肺大疱、陈旧性肺结核,Ⅱ型呼吸衰竭,高血压病 3 级,鼻窦炎,2 型糖尿病”,否认肝炎、结核等病史,多次因病情加重住院治疗,长期卧床氧疗,生活质量严重下降,移植前半年每个月需到当地医院抗炎、平喘治疗,2016 年 7 月 8 日入住无锡市人民医院,入院查体:R24 次/min,HR 90 次/min, BP 130/80 mmHg,球结膜无水肿,口唇无发绀,双肺呼吸音低,可闻及湿性啰音,双下肢无浮肿。肺功能第 1 秒用力呼气容积(FEV₁) 0.79L,占预计值的 23.1%,经评估后拟行肺移植。供肺来源为器官捐献供者,由中国人体器官分配与共享计算机系统分配,手术方案经医院医学伦理委员会审核通过,受者及其家属签署知情同意书。术前受者曾多次在北京三级医院就诊,多次查痰病原学提示白色念珠菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺孢子菌核酸阳性。

二、肺移植手术及免疫抑制方案

手术方式采用序贯式双肺移植术。免疫抑制方案:他克莫司 3 mg(每 12 h 一次),吗替麦考酚酯 0.25 mg(每 12 h 一次),泼尼松 30 mg(每日一次),定期复查监测他克莫司及吗替麦考酚酯药物浓度,术后 3 个月内每周复查 1 次,6~12 个月每个月复查 1 次,1 年后每 3 个月复查一次,调整药物剂量,此次入院时使用他克莫司 4 mg(每 12 h 一次),泼尼松 5 mg(每日一次)。

三、术后情况

受者术后入重症监护病房,予以呼吸机辅助通气,术后 2 d(2016 年 7 月 9 日)脱机拔管,术后 4 d 转入普通病房,受者术后恢复良好,病情稳定,无发热,不吸氧下血氧饱和度(SpO₂)为 94%~96%,术后 6 d 出院。

四、术后副流感病毒性肺炎诊断经过

术后 14 个月(2017 年 9 月 3 日)受者因咳嗽、咳黄脓痰及气促 1 个月余入院,行气管镜检查发现右主支气管及右中间段支气管狭窄扭曲(直径分别 10 mm 和 8 mm)(图 1)住院期间 2 次行球囊扩张及 CO₂ 冷冻治疗,扩张后可见脓性分泌物溢出,予以气管镜灌洗治疗,术后受者咳嗽、咳脓痰症状明显改善。2017 年 9 月 25 日行第 3 次球囊扩张入院,入院时有活动后呼吸困难症状,未见明显咳嗽、咳痰及

发热症状,术前行胸部 X 线片检查显示肺内未见明显异常。2017 年 9 月 28 日行支气管镜检查+球囊扩张提示:右主支气管吻合口,右中间支气管瘢痕狭窄,右中间支气管软化,在右中间支气管球囊扩张 5 次,治疗后可见右下叶脓痰溢出,予以灌洗吸出(图 2)。灌洗液提示:细菌涂片:G-杆菌中等量,培养提示敏感的铜绿假单胞菌和黑曲霉,加用哌拉西林他唑巴坦 4.5g(8 h 一次)及伊曲康唑 250 mg(12 h 一次)抗感染治疗,因抗生素影响他克莫司代谢,受者入院后每 3 天监测一次他克莫司,波动在 5.6~15.7 ng/ml,调整他克莫司剂量维持在每日 3~8 mg。受者于 2017 年 10 月 3 日出现发热,最高体温 39.3 °C,伴呼吸困难明显加重,咳嗽、白色粘痰,不易咳出,查血常规:白细胞计数 11.22×10⁹/L,中性粒细胞总数 9.46×10⁹/L,淋巴细胞总数 0.8×10⁹/L;C 反应蛋白(CRP) > 190 mg/L,降钙素原(PCT)为 0.65 ng/L。肺部 CT 检查显示,新发双肺多发斑片状磨玻璃影,左下肺为甚(图 3)。10 月 6 日痰培养结果显示,副流感病毒核酸检测阳性,10 月 3 日至 6 日痰培养 3 次,细菌、真菌涂片及培养均为阴性。故明确诊断为肺移植术后副流感病毒性肺炎。

五、国内外现有相关病例的报道情况

通过计算机检索 PubMed、EMbase、万方医学网及知网等数据库,检索时间截至 2018 年 12 月,分析总结近年相关病例报道。

结 果

本例受者因咳嗽,咳脓痰及气促症状入院,入院后行支气管镜检查发现右主支气管及右中间支气管气道狭窄并伴有阻塞性炎症,予以球囊扩张及气管镜灌洗治疗,治疗后受者临床症状明显改善,为改善气道狭窄多次入院行支气管扩张治疗,在治疗过程中并发“肺移植术后副流感病毒性肺炎”,加用利巴韦林抗病毒治疗,但因受者基础免疫力低下,咳痰能力差,病情进展迅速,出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、呼吸衰竭,更改为无创呼吸机辅助通气,复查胸部 X 线片显示两肺渗出进行性加重,2017 年 10 月 26 日受者吸氧浓度上调至 100%亦不能维持氧合,给予气管插管、有创呼吸机辅助通气,复查血常规:白细胞计数 9.45×10⁹/L,中性粒细胞总数 5.44×10⁹/L,淋巴细胞总数 0.25×10⁹/L;CRP 98 mg/L, PCT 为 0.58 ng/L,痰及肺泡灌洗液培养提示伯克霍尔德菌(米诺环素-敏感,复方新诺明-敏感,头孢他定-

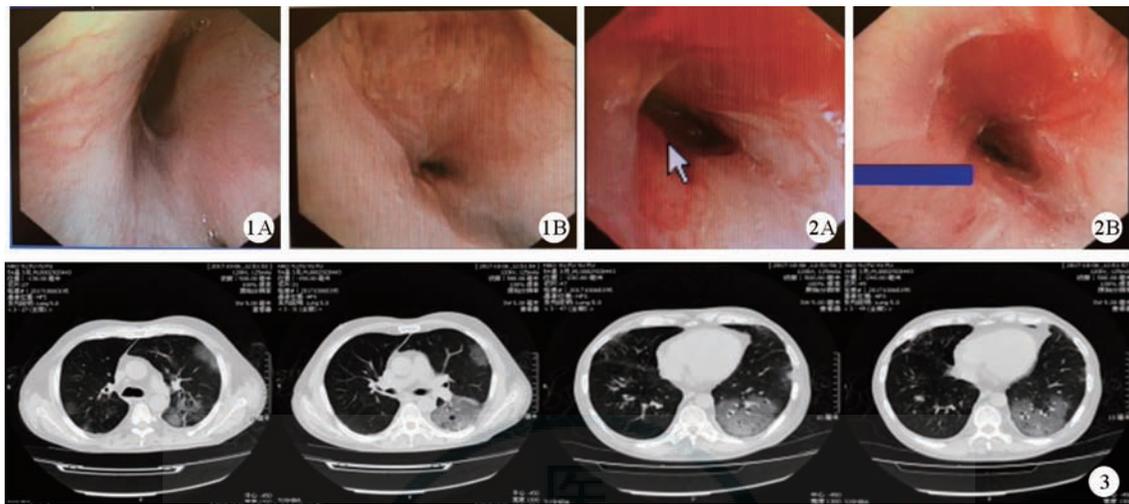


图 1 肺移植术后气管镜治疗前右主支气管及右中间支气管 A. 治疗前;B. 治疗后 图 2 球囊扩张治疗后右主支气管及右中间支气管 A. 治疗前;B. 治疗后 图 3 2017 年 10 月 6 日肺部 CT 示新发双肺多发性斑片状磨玻璃影, 左下肺为甚

敏感,美罗培南-中介,左氧氟沙星-耐药)及广泛耐药铜绿假单胞菌(头孢哌酮舒巴坦-敏感,哌拉西林他唑巴坦-耐药,头孢吡肟-耐药,亚胺培南-中介,环丙沙星-耐药,庆大霉素-敏感,妥布霉素-敏感,头孢他啶-耐药,氨曲南-耐药,左氧氟沙星-耐药,阿米卡星-耐药),副流感病毒核酸仍然阳性,痰巨细胞病毒核酸出现阳性,呼吸道合胞病毒、人巨细胞病毒及腺病毒核酸均阴性,予以亚胺培南加多西环素联合抗感染治疗,更昔洛韦抗病毒治疗,反复行支气管镜吸痰灌洗治疗,受者改善痰液引流,但受者终因呼吸衰竭,感染性休克于 2017 年 11 月 11 日死亡。

讨 论

目前关于肺移植受者出现副流感病毒感染文献报道病例总数不多,但发病率可达 5%~15%,严重程度可从无症状感染到严重的下呼吸道疾病,采集

标本的方式主要为支气管镜灌洗液(BAFL)、痰液以及鼻咽拭子,诊断方法主要为聚合酶链反应(PCR),免疫荧光试验及病毒培养,聚合酶链反应(PCR)结果可在 12~24 h 内获得,敏感性可达 72%~100%,特异性高,是目前最常使用的诊断手段,病毒分离培养虽然是呼吸道病毒最为经典的检测方法,但是诊断时间长,实验室条件要求高,临床难以采用(表 1)。治疗上利巴韦林及静脉注射免疫球蛋白是目前最常使用的临床治疗方式,但目前研究对疗效均不确定,利巴韦林雾化可使部分受者短期症状得到改善,但需要更多得临床随机研究证实,DAS181 是一种新型吸入性药物,一种融合分子,目前正在进行临床研究治疗流感和副流感,并取得一定疗效^[5-6]。

PIV 是一种单链有包膜的 RNA 病毒,归类粘病毒属^[12-13],可导致易感患者呼吸系统上皮细胞

表 1 肺移植术后副流感病毒性肺炎的相关病例报道

相关文献	发表时间	国籍或地区	样本数	标本	诊断方法	治疗方法	结果
Chalkias 等 ^[5]	2014	美国	2	鼻咽拭子、BAFL	PCR	吸入 DS181	1 例死亡,1 例好转
Drozd 等 ^[6]	2012	美国	1	口咽分泌物	PCR	吸入 DS181	好转
PatriciaE 等 ^[7]	2009	美国	6	鼻咽拭子,BAFL	免疫荧光试验、PCR、培养阳性	不确定	不确定
Saraswati 等 ^[8]	2013	美国	1	BAFL	病毒分离培养	不详	好转后再次入院
Keita 等 ^[9]	2015	日本	1	外周血	PCR	更昔洛韦	死亡
Deepali 等 ^[4]	2015	加拿大	4	鼻咽拭子	呼吸道病毒抗原检测、培养及 PCR	利巴韦林及免疫球蛋白	不确定
Lewis 等 ^[10]	2003	美国	15	鼻咽拭子及 BAFL	呼吸道病毒抗原检测、培养及 PCR	雾化利巴韦林	部分症状暂时改善
Regis 等 ^[11]	2002	美国	24	支气管肺泡灌洗和(或)经支气管活检	免疫荧光试验,病毒培养	未抗病毒治疗	1 例死亡

注:BAFL(支气管镜灌洗液);PCR(聚合酶链反应)

破坏,纤毛功能受损,病毒清除能力下降,引发宿主炎症反应,并导致细菌受体表达增加导致细菌感染机会增加,是下呼吸道感染最常见的病毒之一,也是免疫缺陷及移植受者导致死亡的重要病原体^[3, 8, 11]。而且 PIV 感染可激活肺移植后急性或慢性排斥反应,纤维增生性小气道病变被认为是肺移植后慢性排斥反应的组织病理学标志,临床表现为进行性气道受限及移植肺功能障碍,以及受者还出现肺容量测定的显著下降,1 秒内用力呼气量的下降范围为 13%~58%^[4, 14]。此外, Law 和 Kumar^[15] 研究认为,淋巴细胞减少、中性粒细胞减少和类固醇的使用是 PIV 导致下呼吸道感染重要危险因素,淋巴细胞减少低于 200/ μ l 被认为是 PIV 导致严重的肺炎和病毒血症的主要原因。长期使用免疫抑制剂及类固醇,气道狭窄,PIV 感染后移植肺功能障碍,淋巴细胞计数进一步下降,以及细菌感染机会增加是导致受者死亡重要因素。

肺移植后呼吸道副流感病毒感染的典型症状是咳嗽(70%),呼吸急促(66%),发热(17%),流涕(24%),呼吸衰竭(20%)^[12]。PIV 感染的诊断主要通过鼻咽拭子、痰及肺泡灌洗液,检测方式有病毒分离培养,免疫荧光法、PCR,PCR 为代表的核酸扩增检测技术(NAT)是目前国内外检测病毒感染的最主要的方法^[10]。不同的病毒引起的下呼吸道感染在影像表现上有一定特异性,文献提示解剖分布方面 PIV 主要发生在较低的部位肺(69%)、流感病毒则表现在全肺(57%)、以及呼吸道合胞病毒(RSV)多在肺中上段(44%)。PIV 的 CT 上特征性表现为融合的磨玻璃斑片影(≥ 1 cm 或超过 1 节段水平)或弥漫性病变改变,也有部分报道为多发小结节(< 5 mm),树芽征及支气管粘膜增厚,流感病毒以磨玻璃及实变影常见,RSV 多表现为细支气管炎,支气管壁增厚和小叶中心结节,三种类型的胸腔积液并不少见,这些差异可能是由于研究病例数和严重程度不同有一定关系^[3]。移植受者出现咳嗽、发热,CT 影像提示有多发的磨玻璃或斑片影时警惕病毒感染的早期改变。

目前 PIV 治疗无有效的药物,主要是对症支持,包括氧疗、减少免疫抑制用量和使用舒张支气管药物,如并发的细菌或真菌感染,则应给予相应的治疗。利巴韦林及静脉注射免疫球蛋白是目前最常用的治疗手段,但疗效并不确定,Chalkias 等^[5] 及 Drozd 等^[6] 研究认为 DAS181 是一种新型的唾液酸酶融合蛋白,它能裂解 PIV 和流感病毒作用于呼吸

上皮细胞结合的唾液酸受体,减少病毒载量,不良反应是出现碱性磷酸酶水平轻微增高,停药后可改善,也有学者提出采用特异性的副流感免疫球蛋白治疗。该例受者使用利巴韦林静脉治疗后,反复查痰 PIV 均阳性,提示可能利巴韦林治疗对该受者效果不佳。该受者在呼吸衰竭早期一直使用无创呼吸机避免了气管插管,虽不利于痰液引流,受者没有出现其他病原微生物感染,由于受者免疫力低下,气道狭窄,咳痰无力,感染进一步加重,出现 ARDS 转入 ICU 行有创机械通气,后期并发多种病原微生物感染,最终因感染无法控制死亡。Antonelli 等^[16] 研究 40 例器官移植术后发生急性低氧性呼吸衰竭的免疫抑制受者,结果无创正压通气(NPPV)组的气管插管率(20.0%与 70.0%, $P=0.002$)及院内病死率(20.0%与 50.0%, $P=0.05$)较对照组更低。免疫抑制受者有创机械通气治疗,呼吸机相关性肺炎及感染性休克机会大大增加,死亡率达 60%~100%^[17], Cortegiani 等^[18] 研究 584 例 ICU 中免疫抑制患者采用无创通气(NIV)较有创通气(IMV)更常作为第一线治疗(20.9%与 15.9%, $P=0.0048$), ICU 死亡率 NIV 患者明显低于 IMV 患者(28.6%与 46.3%, $P=0.0078$)。目前大多数文献建议免疫抑制受者并发急性呼吸衰竭尽早使用 NPPV,高水平呼气末正压(PEEP)能改善氧合,尽可能延长 NPPV 的使用时间^[19]。

PIV 感染对肺移植受者的长期影响重大,控制感染的重点在预防,受者应每年接种减毒 PIV 疫苗,同时还应注重感染控制,这是预防 PIV 感染和传播最有效的对策,特异性的副流感免疫球蛋白及 DAS181 雾化吸入可能是将来治疗肺移植受者 PIV 的一种选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Grim SA, Reid GE, Clark NM. Update in the treatment of non-influenza respiratory virus infection in solid organ transplant recipients[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(8): 767-779. DOI: 10.1080/14656566.2017.1322063.
- [2] Manuel O, López-Medrano F, Keiser L, et al. Influenza and other respiratory virus infections in solid organ transplant recipients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(Suppl 7): 102-108. DOI:10.1111/1469-0691.12595.
- [3] Kim MC, Kim MY, Lee HJ, et al. CT findings in viral lower respiratory tract infections caused by parainfluenza virus, influenza virus and respiratory syncytial virus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(26): e4003. DOI: 10.1097/MD.0000000000004003.
- [4] Kumar D, Erdman D, Keshavjee S, et al. Clinical impact of

- community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5 (8): 2031-2036. DOI:10.1111/j.1600-6143.2005.00971.x.
- [5] Chalkias S, Mackenzie MR, Gay C, et al. DAS181 treatment of hematopoietic stem cell transplant patients with parainfluenza virus lung disease requiring mechanical ventilation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2014, 16 (1): 141-144. DOI:10.1111/tid.12177.
- [6] Drozd DR, Limaye AP, Moss RB, et al. DAS181 treatment of severe parainfluenza type 3 pneumonia in a lung transplant recipient[J]. *Transpl Infect Dis*, 2013, 15 (1): E28-E32. DOI:10.1111/tid.12042.
- [7] Ferguson PE, Sorrell TC, Bradstock K, et al. Parainfluenza virus type 3 pneumonia in bone marrow transplant recipients; multiple small nodules in high-resolution lung computed tomography scans provide a radiological clue to diagnosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 (7): 905-909. DOI: 10.1086/597297.
- [8] Pokharel S, Merickel CR, Alatassi H. Parainfluenza virus-3-induced cytopathic effects on lung tissue and bronchoalveolar lavage fluid in a bone marrow transplant recipient; a case report[J]. *Diagn Cytopathol*, 2014, 42(6): 521-524. DOI: 10.1002/dc.22951.
- [9] Tamaki K, Kinjo T, Aoyama H, et al. Fatal pneumonia and viremia due to human parainfluenza virus type 1 in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma treated with mogamulizumab[J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(11): 820-823. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.07.001.
- [10] McCurdy LH, Milstone A, Dummer S. Clinical features and outcomes of paramyxoviral infection in lung transplant recipients treated with ribavirin[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22 (7): 745-753. DOI: 10.1016/s1053-2498 (02) 00569-7.
- [11] Vilchez R, McCurry K, Dauber J, et al. Influenza and parainfluenza respiratory viral infection requiring admission in adult lung transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2002, 73 (7): 1075-1078. DOI:10.1097/00007890-200204150-00010.
- [12] Weigt SS, Gregson AL, Deng JC, et al. Respiratory viral infections in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32 (4): 471-493. DOI: 10.1055/s-0031-1283286.
- [13] Liu WK, Liu Q, Chen DH, et al. Epidemiology and clinical presentation of the four human parainfluenza virus types[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13 (28): 1-8. DOI: 10.1186/1471-2334-13-28.
- [14] Vilchez RA, Dauber J, McCurry K, et al. Parainfluenza virus infection in adult lung transplant recipients; an emergent clinical syndrome with implications on allograft function[J]. *Am J Transplant*, 2003, 3 (2): 116-120. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2003.00024.x.
- [15] Law N, Kumar D. Post-transplant viral respiratory infections in the older patient; epidemiology, diagnosis, and management [J]. *Drugs Aging*, 2017, 34(10): 743-754. DOI:10.1007/s40266-017-0491-5.
- [16] Antonelli M, Conti G, Bui M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation a randomized trial [J]. *JAMA*, 2000, 283(2): 235-241. DOI:10.1001/jama.283.2.235.
- [17] Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, et al. Outcome in noninvasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure[J]. *Chest*, 2004, 126(4): 1299-1306. DOI:10.1378/chest.126.4.1299.
- [18] Cortegiani A, Madotto F, Gregoretti C, et al. Immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome; secondary analysis of the LUNG SAFE database [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 157. DOI:10.1186/s13054-018-2079-9.
- [19] 田野, 黄絮, 李敏, 等. 免疫抑制患者合并低氧性呼吸衰竭还需要无创通气吗? [J]. *中华重症医学电子杂志*, 2016, 2(4): 254-257. DOI:10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2016.04.006.
- (收稿日期:2019-03-13)