

77例肾移植术后患者并发肺部感染的临床分析

李昱霖, 梁志欣, 骆海伦, 陈良安

解放军总医院 呼吸科, 北京 100853

摘要: **目的** 探讨77例肾移植术后肺部感染患者的临床特点及诊治措施。**方法** 回顾性分析1993-2013年我院呼吸科收治的77例肾移植术后肺部感染患者的临床资料。**结果** 77例中单一病原体感染33例(43%), 两种及以上病原体感染24例(31%), 不明病原体感染20例(26%)。其中检出细菌30例, 主要有结核分枝杆菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、凝固酶阴性葡萄球菌; 真菌26例, 主要为念珠菌、曲霉菌; 病毒24例, 主要为巨细胞病毒、流感病毒; 卡氏肺孢子菌5例; 肺炎支原体3例。治疗上主要给予吸氧、调整免疫抑制剂和糖皮质激素用量、抗感染等治疗, 77例中好转65例, 恶化2例, 死亡10例(10/77, 12.99%), 死亡原因均为重症肺炎。**结论** 肺部感染是肾移植术后的严重并发症, 易导致患者死亡。

关键词: 肾移植; 肺炎; 诊断; 治疗

中图分类号: R 692 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2014)06-0538-03 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2014.06.005

网络出版时间: 2014-02-13 09:52

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20140213.0952.001.html>

Pulmonary infection in patients after renal transplantation: A clinical analysis of 77 cases

LI Yu-lin, LIANG Zhi-xin, LUO Hai-lun, CHEN Liang-an

Department of Respiratory Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: CHEN Liang-an. Email: chenla301@263.net

Abstract: Objective To study the clinical features, diagnosis and treatment of pulmonary infection patients after renal transplantation. **Methods** Clinical data about 77 pulmonary infection patients after renal transplantation admitted to our department from January 1993 to August 2013 were retrospectively analyzed. **Results** Of the 77 patients, 33 (43%) were infected with a single pathogen, 24 (31%) with two or more pathogens, and 20 (26%) with unclear pathogens. The bacteria detected in 30 patients were mycobacterium tuberculosis, pseudomonas aeruginosa, acinetobacter baumannii, coagulase negative staphylococci. The fungi detected in 26 patients were candida and aspergillus. The viruses detected in 24 patients were CMV and influenza virus. PCP and mycoplasmal pneumonia were detected in 5 and 3 patients, respectively. The patients received oxygen inhalation therapy, immunosuppressant and glucocorticoid treatment with their dose adjusted, and anti-infection treatment. Of the 77 patients, 65 were cured, 2 had their condition deteriorated, and 10 died (12.99%). Severe pneumonia was the cause of death. **Conclusion** Pulmonary infection is a severe complication of renal transplantation and easy to result in death of patients.

Key words: kidney transplantation; pneumonia; diagnosis; therapy

同种异体肾移植是治疗终末期肾病的有效方法^[1]。随着外科手术技术的提高及术后激素和免疫抑制剂应用的进展, 肾移植患者的死亡率已显著降低, 但感染仍然是导致此类患者死亡的首位因素, 其中肺部感染是其最主要的并发症, 病死率达40%~78%^[2-3]。1993年1月-2013年8月我院呼吸科收治的具有完整临床资料的肾移植术后并发肺部感染患者共77例, 本文对其临床表现、病原学特点、治疗方法等方面进行分析。

资料和方法

1 研究对象 筛选1993年1月-2013年8月我院呼吸科收治的肾移植术后并发肺部感染的病例, 入选标准: 1) 既往曾行肾移植术, 术后长期服用免疫抑制剂; 2) 临床资料详实, 包括一般资料、肾移植手术日期、免疫抑制剂使用状况、入院24h内实验室及病原学检查结果、治疗及转归等; 3) 入院时诊断为肺部感染者。排除标准: 原有肺部基础疾病, 或新出现的肺部阴影不能排除为基础病进展所致者。

2 方法 收集患者的一般资料、临床表现、实验室检查、治疗方法、疾病转归、ICU入住时间等, 同时记录病原学检查结果。

3 病原学检查 1) 痰液或支气管肺泡灌洗液检测: 包括涂片(革兰菌染色、抗酸染色、真菌菌

收稿日期: 2013-10-31

基金项目: 全军医学科技“十二五”科研项目(BWS11J057)

Supported of the Military Special-purpose Program of "Twelfth Five-Year" (BWS11J057)

作者简介: 李昱霖, 女, 在读硕士。研究方向: 脓毒症。Email: liyulin0114@163.com

通信作者: 陈良安, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: chenla301@263.net

丝)、培养(细菌+真菌)、镜下找肺孢子菌包囊等; 2) 血液检测: 若怀疑真菌感染, 检测 1, 3- β -D 葡聚糖抗原(G 试验)、半乳甘露聚糖抗原(GM 试验); 怀疑巨细胞病毒感染, 检测 CMV-PP65 抗原、CMV-IgG、CMV-IgM、CMV-DNA(PCR); 怀疑卡氏肺孢子菌感染, 检测肺孢子菌 DNA(PCR); 怀疑结核杆菌感染, 检测结核抗体、结核杆菌特异性 T 淋巴细胞等。

结果

1 一般资料 按照纳入、排除标准共筛选入组 77 例患者, 其中符合美国感染学会/美国胸科学会(IDSA/ATS)重症肺炎诊断标准的有 17 例, 其余 60 例均为轻中度肺部感染^[4]。男性 49 例, 女性 28 例, 年龄 24~78(46.68 \pm 12.86)岁, 平均住院时间 22 d。肺部感染发生于肾移植术后 1 个月~14 年, 其中 1~3 个月者 12 例, 3~6 个月者 12 例, 6~12 个月者 7 例, >12 个月 46 例。

2 临床表现 以发热、咳嗽、咳痰为主要症状。平均体温(38.47 \pm 1.08)(35.5~40) $^{\circ}$ C, 其中 <37 $^{\circ}$ C 9 例, 37~38 $^{\circ}$ C 7 例, >38 $^{\circ}$ C 61 例。咳嗽者 56 例, 其中伴咳痰者 33 例, 痰中带血者 11 例, 部分患者伴呼吸困难、乏力、纳差、活动后气促、胸闷等。肺部体征较临床症状出现晚, 肺部啰音不常见。

3 免疫炎症指标 77 例中 WBC >10 \times 10⁹/L 者 19 例(25%), WBC <4 \times 10⁹/L 者 15 例(19%)。77 例中 26 例有淋巴细胞亚群检查结果, 其中 CD3 淋巴细胞亚群 0.72 \pm 0.12(0.41~0.91), CD4 淋巴细胞亚群 0.34 \pm 0.14(0.12~0.62), CD8 淋巴细胞亚群 0.39 \pm 0.11(0.16~0.58), 自然杀伤细胞平均 0.17(0.03~0.5), B 淋巴细胞平均 0.08(0.01~0.25)。

4 病原学 77 例中检出病原体 57 例, 其中单一病原体感染 33 例(58%, 33/57), 两种及以上病原体感染 24 例(42%, 24/57)。检出细菌 30 例, 其中革兰阴性菌 13 例, 主要有铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等; 革兰阳性菌 5 例, 主要为凝固酶阴性葡萄球菌。检出真菌 26 例, 主要为念珠菌、曲霉菌、假丝酵母菌。检出病毒 24 例, 主要为巨细胞病毒、流感病毒。检出卡氏肺孢子菌 5 例, 肺炎支原体 3 例。

5 治疗方法 1) 吸氧: 鼻导管或面罩吸氧 24 例, 无创机械通气 5 例, 有创机械通气 8 例。2) 调整免疫抑制剂和糖皮质激素用量: 感染初期症状轻者免疫抑制剂维持不变, 或据血药浓度调整, 若病情进展, 减量或停用骁悉, 激素用量不变, 同

时将环孢素和他克莫司维持在低剂量, 重症肺炎患者根据情况可停用全部免疫抑制剂, 仅给予激素作为基础维持^[5]。3) 抗感染治疗: 在病原学检测的同时先予经验性抗细菌、真菌、病毒、原虫治疗, 并遵循降阶梯治疗(de-escalation therapy, DET)方案, 待病原学结果明确后, 若为细菌感染根据药敏实验选取敏感抗生素进行针对性抗感染治疗, 若为结核分枝杆菌感染则进行规律抗结核治疗, 若为真菌感染应用氟康唑、伏立康唑或卡泊芬净等进行抗真菌治疗, 若为病毒感染给予更昔洛韦、奥司他韦或阿昔洛韦等, 若为卡氏肺孢子菌肺炎则应用复方磺胺甲噁唑^[6]。4) 血液净化: 本组中 12 例肾功能衰竭者接受连续血液净化治疗。5) 提高机体免疫力: 静脉滴注丙种球蛋白, 它能中和病原体, 激活补体、促进细胞吞噬功能等, 从而重建、修复机体细胞免疫功能, 增强抗感染能力, 降低病死率, 还能提高胶体渗透压, 减轻肺水肿, 提高氧合, 从而预防严重低氧血症的发生, 改善呼吸困难^[7-10]。6) 对症处理: 包括解痉、平喘、纠正电解质紊乱、维持酸碱平衡和营养支持等。

6 转归 本组 77 例患者中好转 65 例, 恶化 2 例, 死亡 10 例(12.99%, 10/77), 死亡原因均为重症肺炎, 其中不明病原体感染 5 例, 真菌感染 3 例, 细菌感染 1 例, 巨细胞病毒、真菌、细菌合并感染 1 例。

讨论

肾移植术后患者因长期服用免疫抑制剂导致抵抗力低下, 易受外界各种条件或非条件病原菌的侵袭, 极易感染, 特别是肺部感染, 是肾移植患者死亡的主要原因。本组 77 例中入院即为重症肺炎者 17 例, 占 22%, 高于一般人群中重症肺炎的发生率。

手术后半年移植肾功能不稳定, 为保证移植肾功能正常, 此时患者所用的免疫抑制剂剂量为最大, 是最易发生肺部感染的时期^[11]。据国际多个移植中心的统计, 肾移植后 12 个月约 75% 的受者发生过不同程度的感染, 感染部位多为呼吸系统。本组患者约 31% 发生于术后 6 个月内, 约 9% 发生于术后 6~12 个月, 与其他研究数据有些出入, 考虑可能与样本量较小有关。

肾移植术后肺部感染早期症状常较隐匿, 多以发热为首发症状, 甚至是唯一症状, 往往缺少肺部体征, 因此在疾病早期无法引起足够重视。本组 77 例入院时发热者 68 例, 约占 88%, 其中

高热 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) 者占大多数, 约为 79%。咳嗽者占 73%, 其中伴咳痰者占多数, 仅 5 例于肺部听诊时闻及干湿啰音。所以对于肾移植术后肺部感染患者, 即使没有明显的阳性体征, 也要积极抗感染治疗, 以免贻误治疗时机。

从本组患者肺部感染的病原体分布来看, 细菌感染检出 30 例 (34%), 真菌感染 26 例 (30%), 病毒感染 24 次 (27%), 卡氏肺孢子菌感染 5 例, 肺炎支原体感染 3 例。可见细菌仍是引起肾移植术后肺部感染的主要致病菌, 与文献报道相同, 其中最常见的是革兰阴性杆菌; 其次是真菌, 主要为念珠菌 (热带念珠菌), 24 例两种及以上病原菌感染中合并真菌感染就有 12 例 (50%)^[12]。文献报道对于侵袭性肺部真菌感染的异常表现和早期阶段, CT 影像比较敏感^[13]。另外, 现代分子生物学基因分析阐明, 卡氏肺孢子菌感染也应归为真菌感染。卡氏肺孢子菌感染多发生在肾移植术后 2 年, 与免疫抑制方案有关^[14]。但是研究发现定殖的卡氏肺孢子菌仍然会在肾移植术 2 年后引起肺部感染^[15]。痰中极难找到卡氏肺孢子菌, 最常用的如支气管肺泡灌洗和经支气管镜活检有较高的诊断价值, 阳性率 $> 90\%$ 。

目前多数学者主张对肾移植术后感染的患者给予“四联”治疗, 即抗细菌、抗病毒、抗真菌、抗原虫^[16]。本组患者大多数早期均已采用四联治疗, 77 例中治疗有效 (好转) 65 例 (84.42%), 无效 (恶化 + 死亡) 12 例 (15.58%), 其中死亡率 12.99%, 低于一般水平^[2]。由此可见, 早期多种抗生素联合治疗可以改善患者预后, 延长生存时间。

器官移植术后, 免疫抑制剂的应用可导致细胞和体液免疫的损害, 其中环孢素和他克莫司具有较强的抑制 CD4 细胞的作用, 而糖皮质激素也可抑制 T 淋巴细胞增生, 这是移植术后导致感染的主要原因^[17]。本组 26 例细胞免疫状况检查结果中 16 例淋巴细胞比例有不同程度的降低, 重症者下降更为明显。因此, 肾移植术后要严密监测细胞免疫受损情况, 以便及时调整免疫抑制剂和糖皮质激素的使用, 这既是治疗感染也是预防感染的首要原则。另外, 加强体液免疫支持, 联合应用丙种免疫球蛋白, 也是控制移植术后感染的手段之一。

综上所述, 肾移植术后肺部感染病原菌呈多样性, 但仍以细菌为主, 真菌、病毒亦不少见, 且多为混合感染, 缩短了患者的生存时间并严重影响了患者的生存质量。该病诊断和治疗均较为

复杂, 所以我们要高度警惕肾移植术后肺部感染的发生, 尽量早期诊断、早期降阶梯治疗, 待病原学明确后改用敏感抗菌药物, 以争取治疗时间, 提高治疗成功率^[18]。

参考文献

- Landreneau K, Lee K, Landreneau MD. Quality of Life in patients undergoing hemodialysis and renal transplantation—a meta-analytic review [J]. *Nephrol Nurs J*, 2010, 37 (1): 37–44.
- Matsui Y, Asano T, Shimada H, et al. Clinical study of infectious disease in renal transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 1992, 24 (4): 1559–1561.
- Mouloudi E, Massa E, Georgiadou E, et al. Infections related to renal transplantation requiring intensive care admission: a 20-year study [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44 (9): 2721–2723.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 (S2): S27–S72.
- Yang CY, Shih CJ, Yang WC, et al. Aggressive immunosuppressant reduction and long-term rejection risk in renal transplant recipients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [J]. *Exp Clin Transplant*, 2012, 10 (4): 344–349.
- Bodí M, Ardanuy C, Olona M, et al. Therapy of ventilator-associated pneumonia: the Tarragona strategy [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2001, 7 (1): 32–33.
- 黄云, 詹锋, 林书典, 等. 免疫球蛋白防治肾移植后 T 淋巴细胞降低肺部感染 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15 (18): 3267–3270.
- Jordan S, Cunningham-Rundles C, McEwan R. Utility of intravenous immune globulin in kidney transplantation: efficacy, safety, and cost implications [J]. *Am J Transplant*, 2003, 3 (6): 653–664.
- Leroy F, Sechet A, Abou Ayache R, et al. Cytomegalovirus prophylaxis with intravenous polyvalent immunoglobulin in high-risk renal transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38 (7): 2324–2326.
- 杜源, 石炳毅, 钱叶勇, 等. 肾移植术后重症肺炎的预后及治疗 [J]. *军医进修学院学报*, 2009, 30 (1): 59–61.
- Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, et al. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients [J]. *Clin Transplant*, 2000, 14 (2): 136–138.
- Pacholczyk MJ, Lagiewska B, Mészáros J, et al. Bacterial infections transmitted from the donor: antibiotic prophylaxis in the donor [J]. *Transplant Proc*, 1996, 28 (1): 184–185.
- Kim MJ, Lee KS, Kim J, et al. Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: frequency and related CT and clinical factors [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2001, 25 (2): 305–310.
- EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.1 Late infections. *Pneumocystis carinii* pneumonia [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17 (S4): 36–39.
- Fritzsche C, Riebold D, Fuehrer A, et al. *Pneumocystis jirovecii* colonization among renal transplant recipients [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2013, 18 (5): 382–387.
- 朱有华, 闵志廉, 姚亚成, 等. 肾移植患者重症肺部感染的诊断与救治 [J]. *中华器官移植杂志*, 2001, 22 (1): 14–16.
- 穆魁津, 何权瀛. 肺部感染 [M]. 1 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1996: 439–440.
- Hoyo I, Sanclemente G, Cervera C, et al. Opportunistic pulmonary infections in solid organ transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44 (9): 2673–2675.