

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.53.012 [http://www.crter.org]

薛庆, 刘克普, 马帅军, 李智斌, 张更, 杨晓剑, 袁建林. 分期治疗肾移植后的重症肺部感染[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(53):9172-9175.

分期治疗肾移植后的重症肺部感染

薛庆, 刘克普, 马帅军, 李智斌, 张更, 杨晓剑, 袁建林(解放军第四军医大学西京医院泌尿外科, 陕西省西安市 710032)

文章亮点:

1 肾移植后强效免疫抑制剂的广泛应用, 有助于降低发生急性排斥反应, 延长移植植物存活, 但是同样增加了肾移植后肺部感染率。肾移植后肺部感染病情进展迅速, 出现进行性呼吸困难后, 病情危重, 治疗难度大, 死亡率高。

2 解放军第四军医大学西京医院泌尿外科针对肾移植后肺部感染的临床特点创新性地将病程分为3期, 并根据其各期特点针对性进行治疗, 取得了较好的治疗效果。

3 肾移植后定期随访和规律复查, 以及培养患者自我保护意识, 早发现、早治疗能有效预防肾移植后肺部感染。及时调整免疫抑制剂用量、用法, 根据临床检查经验性选用抗生素、抗真菌、抗病毒、抗结核类药物是治愈关键。根据病情早期使用呼吸机辅助呼吸能有效改善症状。

关键词:

器官移植; 肾移植; 肺部感染; 重症; 临床分期; 免疫抑制剂; 经验性用药; 并发症; 病例分析

主题词:

器官移植; 肾移植; 肺炎; 免疫抑制剂

薛庆, 男, 1971年生, 陕西省西安市人, 汉族, 2001年西安交通大学毕业, 主治医师, 主要从事肾移植、肾肿瘤方面的研究。

liukepu@126.com

中图分类号:R617

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2013)53-09172-04

修回日期: 2013-09-20

(20110320004/G·C)

摘要

背景: 肾移植后肺部感染 8%~16%发展为重症肺炎, 是目前预防与治疗的难点, 发生急性呼吸窘迫综合征概率高, 死亡率高。

目的: 回顾性分析肾移植后重症肺部感染的原因、临床特点及治疗经验。

方法: 总结 2007 年 7 月至 2010 年 3 月解放军第四军医大学西京医院泌尿外科收治 30 例肾移植后肺部重症感染患者的临床资料, 肾移植后肺部重症感染多发生于肾移植后 6 个月, 在减少或停用免疫抑制剂用量同时, 联合抗感染治疗。

结果与结论: 30 例患者中, 10 例死亡, 发生上消化道出血 6 例、心功能衰竭 5 例、肾功能衰竭 2 例, 3 例放弃治疗。1 例患者最长使用呼吸机辅助呼吸 14 d 后痊愈出院。肾移植后的肺部重症感染多为混合感染, 作者针对其临床特点创新性地将病程分为 3 期, 病情进展迅速, 死亡率高。定期随访和规律复查, 以及培养患者自我保护意识, 早发现、早治疗能有效预防。及时调整免疫抑制剂用量、用法, 根据临床检查经验性选用抗生素、抗真菌、抗病毒、抗结核类药物是治愈关键, 根据病情早期使用呼吸机辅助呼吸能有效改善症状。

Staging treatment for severe pulmonary infection after kidney transplantation

Xue Qing, Liu Ke-pu, Ma Shuai-jun, Li Zhi-bin, Zhang Geng, Yang Xiao-jian, Yuan Jian-lin (Department of Urology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China)

Abstract

BACKGROUND: About 8%~16% pulmonary infection after kidney transplantation will develop into severe pneumonia with high incidence of acute respiratory distress syndrome and high mortality rate, and it is the difficulty for the prevention and the treatment.

OBJECTIVE: To retrospectively analyze the reason, clinical characteristics and therapy experiences of severe pulmonary infection after kidney transplantation.

METHODS: Thirty patients with severe pulmonary infection after kidney transplantation were collected from Department of Urology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, and the clinical data of the patients were summarized. Pulmonary infections often occurred at 6 months after kidney transplantation, which were treated with anti-infection treatment after reducing dosage or stopping immunosuppressive.

RESULTS AND CONCLUSION: Among the 30 patients, 10 patients died. Upper gastrointestinal bleeding was found in six cases, heart failure was in five cases, kidney failure occurred in three cases, and three cases gave up treatment. One case discharged after treatment with mechanical ventilation for 14 days. Severe pulmonary infections after kidney transplantation were mostly mixed infections. The course was divided into three stages according to the clinical features, characterized as rapid development and high mortality rate. Regular follow-up and review, developing awareness of self-protection in patients, early detection and early treatment can prevent pulmonary infections effectively. Timely adjustment of the immunosuppressant dosage and usage, and administration of antibiotics, anti-fungal anti-virus and antituberculosis medicine empirically are the keys for healing. Early application of mechanical ventilation for breathing according to the pathogenetic condition can

Xue Qing, Attending physician, Department of Urology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China
liukepu@126.com

Accepted: 2013-09-20

effectively improve patient's symptoms.

Subject headings: organ transplantation; kidney transplantation; pneumonia; immunosuppressive agents

Xue Q, Liu KP, Ma SJ, Li ZB, Zhang G, Yang XJ, Yuan JL. Staging treatment for severe pulmonary infection after kidney transplantation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(53):9172-9175.

0 引言 Introduction

肾移植后需长期、规律、联合口服免疫抑制剂, 导致免疫力低下, 是肺部感染的易感人群。强效免疫抑制剂, 例如他克莫司、霉酚酸酯、人抗胸腺细胞球蛋白, 广泛地应用于肾移植中, 有助于降低发生急性排斥反应, 延长移植体存活。但是它们同样增加了肾移植后肺部感染率^[1], 与污染的环境及居住条件亦有一定关系^[2]。有些肾移植患者因未及时复查、自行调整用药等原因导致严重肺部感染, 多发生在肾移植后6个月^[3]; 其中部分患者是激素冲击导致, 发生在肾移植后1-3个月。

肾移植后肺部感染早期主要为发热, 病情进展迅速, 出现进行性呼吸困难后, 病情危重, 治疗难度大, 死亡率高。文章拟对30例肾移植后重症肺部感染患者进行总结分析。

1 对象和方法 Subjects and methods

设计: 回顾性病例分析。

时间及地点: 于2007年7月至2010年3月在解放军第四军医大学西京医院泌尿外科完成。

对象: 选择2007年7月至2010年3月解放军第四军医大学西京医院泌尿外科的肾移植患者总计157例, 男118例, 女39例。患者对治疗方案均知情同意, 且得到医院伦理道德委员会批准。免疫抑制方案为钙调蛋白抑制剂+霉酚酸酯+泼尼松。

发生严重肺部感染患者30例, 发生率为19%, 感染发生在肾移植后3-5个月内3例(10%), 6-12个月内20例(67%), 12个月以上7例(4%)。肺部感染导致死亡5例(16%), 其中急性呼吸窘迫综合征导致死亡者4例(13%)。肺部感染合并心功能衰竭2例(6%), 合并上消化道出血2例(6%), 单纯性脑出血1例(3%)。

病原检查结果: 病原体以细菌、真菌、病毒为主。

细菌感染8例(1例合并有结核)、病毒感染4例、真菌感染6例、混合感染12例发生急性呼吸窘迫综合征者均为混合感染。

细菌感染多以G⁻杆菌和部分耐药G⁺球菌为主, 常见克雷伯杆菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌、李斯特菌和军团菌等。

病毒类: 巨细胞病毒、疱疹病毒、EB病毒、流感病毒、埃克病毒等。

真菌类: 曲霉菌、假丝酵母菌、念珠菌、隐球菌等^[4]。

临床特点: 根据本科30例患者临床总结, 肾移植后肺部感染根据症状、体征特点, 临床分为3期(仅为本院治疗经验)。

感染早期: 肾移植后肺部感染患者早期症状多为发热, 根据病原不同, 其热型各有特点。多为高热, 体温最高达40℃。大量饮水或口服普通感冒药后, 大量出汗, 体温可降至正常。可伴有干咳, 无痰。血常规提示白细胞及中性粒细胞百分率升高, 肝功示球蛋白较低(< 20 g/L)。胸片未见异常或有小病灶。早期联系主管医师, 及时调整免疫抑制剂用量(首先降低霉酚酸酯用量), 经验性使用抗感染药物(3代头孢+抗病毒+抗真菌类药物)能改善症状。争取时间尽早入院, 规律治疗。另胸部CT和肺X射线片表现均晚于临床, 在早期表现CT较肺X射线片早, 但都不典型。高分辨胸部CT检查对于肺部曲霉菌感染、呈间质性改变的肺部感染和血行播散肺结核等早期诊断敏感性良好^[5]。早期主要表现为双肺外周带片状、条状密度增高影^[6]。该期一般持续1周左右, 若未能及时入院, 可能迅速出现气短等呼吸困难表现, 早期为活动后呼吸困难, 迅速转入安静状态下呼吸困难。

感染中期: 主要临床表现是不同程度呼吸困难, 伴有咳嗽、咳痰。血氧饱和度血氧饱和度< 90%, 患者精神高度紧张, 完全依赖吸氧, 鼻导管吸氧难以维持血氧饱和度时改为面罩吸氧, 并提高氧流量。根据呼吸内科经验及重症监护室经验, 反复行血气分析, 必要时(血氧饱和度< 80%)早期使用无创呼吸机辅助呼吸, 加强护理, 定时翻身、叩背、排痰, 能有效缓解症状。实验室检查色素降低, 白细胞计数升高, 嗜酸粒细胞百分比升高。肝功显示低蛋白。胸片及CT提示大片实变, 以中下肺为主, 弥漫磨玻璃样密度增高影。俗称“大白肺”。这期是肾移植后肺部感染的分水岭, 停用全部免疫抑制剂, 小剂量使用激素, 在联合抗感染、支持配合氧疗的治疗下大部分患者可以平稳度过。但是部分病例死亡, 死亡原因多为心、肺、肾功能不全、消化道出血、感染性休克等。

感染末期: 在经过系统、规律治疗后, 患者体温正常、呼吸困难缓解, 早期恢复鼻导管吸氧, 反复行血气分析其低氧血症纠正。复查胸片及CT显示原先双肺实变影逐步消散, 变淡, 直至恢复正常肺影。

方法:

治疗方案: 根据典型的感染3期临床表现, 病情发展变化的3个阶段, 分别给予相应的治疗十分关键, 决定

了病情转归。

感染早期: 早期作出肾移植后肺部感染的诊断是很困难的, 因为感冒、急性排斥反应等均可引起发热。早期减少或停用霉酚酸酯用量是关键; 根据具体情况环孢素或他克莫司减量1/2; 经验性使用抗生素、抗病毒、抗真菌类药物能有效控制感染; 抗生素本科主张使用3代头孢菌素; 尽早行血培养, 明确病原体; 乌司他丁、万古霉素对于耐药菌敏感。如患者急起高热伴上感症状, 之后出现呼吸困难并进行性加重, 肺CT见迅速扩大的双肺弥漫磨玻璃样阴影首先考虑病毒性肺炎, 在争取病原学证据同时开始抗病毒治疗。

抗病毒类药物使用更昔洛韦。1项关于2 410例肾移植后患者真菌感染的病例回顾性调查研究表明, 由于长期使用免疫抑制剂增加了患者机会性真菌感染的发生率(47.6%), 其中肺部的感染占据首位。抗真菌药物早期本科使用氟康唑, 效果不佳。根据本科经验及培养结果, 多为曲霉菌感染^[7]。使用伊曲康唑、两性霉素B、伏立康唑效果显著。本科曾使用磺胺甲恶唑+伊曲康唑两联治疗效果显著。免疫抑制剂减量或停用, 配合小剂量激素使用迅速控制体温。本科使用甲基强的松龙80-120 mg/d。有效控制体温同时, 预防急性排斥反应, 减少肺部渗出。部分病例好转。

感染中期: 主要是围绕纠正因肺实变导致的呼吸困难, 纠正低氧血症。巩固抗感染治疗, 纠正低蛋白血症、贫血。预防心、肾功能不全。警惕消化道出血。在反复行血培养、痰培养同时, 调整抗感染药物。继续小剂量使用激素(甲基强的松龙)同时, 早期使用抑酸药物, 预防消化道溃疡出血。间断补充红细胞悬液、人血白蛋白。大剂量使用丙种球蛋白, 目前无诱发急性排斥反应的报道, 但是仍需警惕。球蛋白维持在20-30 g/L是比较安全的。每日补液量不宜太多, 量出为入。雾化吸入, 配合使用深部化痰药物(盐酸氨溴索等)能保持呼吸道通畅, 减少渗出、潴留。呼吸机使用建议征求呼吸内科与ICU意见。作者经验, 使用鼻导管或面罩高流量吸氧血氧饱和度> 90%, 暂时不考虑。对于明确急性呼吸窘迫综合征患者建议早期使用呼吸机辅助呼吸^[8]。加强呼吸道护理, 加强消毒隔离, 定时翻身叩背排痰是必须的。这个阶段是及其重要的, 部分病例在此阶段死亡, 原因是消化道出血; 心、肾功能不全。精心护理及心理辅导能起到事半功倍的作用。

感染末期: 在体温恢复正常, 呼吸困难纠正后, 继续氧疗, 鼓励患者勤作深呼吸, 锻炼肺功能。减少液体量, 鼓励患者逐步增加饮食, 保留抗感染药物, 根据具体情况考虑改口服。加用免疫抑制剂, 建议泼尼松+环孢素/他克莫司。环孢素2-4 mg/(kg·d), 他克莫司1 mg/d。随着病情转归, 逐步增加免疫抑制剂用量。

2 结果 Results

30例患者中, 10例死亡, 发生上消化道出血6例、心功能衰竭5例、肾功能衰竭2例, 3例放弃治疗。1例患者最长使用呼吸机辅助呼吸14 d后痊愈出院。本组患者肺部重症感染多为混合型感染。

3 讨论 Discussion

肾移植后肺部感染起病隐匿, 病情发展迅速, 8%-16%发展为重症肺炎, 是目前预防与治疗的难点, 发生急性呼吸窘迫综合征概率高, 治疗困难。同时是肾移植后主要并发症之一, 死亡率高。现就本科自2007年以来的诊治经验讨论如下:

3.1 免疫抑制剂如何调整 肾移植后肺部感染早期表现为发热, 多为高热, 最高达40 °C, 多为弛张热, 大量饮水或口服一般抗感冒类药物能缓解, 部分为低热, 体温维持在38 °C。并伴有或不伴有不同程度的呼吸困难。及时联系主管医师, 早期就诊非常必要。根据作者经验, 及时调整免疫抑制剂, 霉酚酸酯迅速调整为250 mg 2次/d(根据病情变化, 可停药), 环孢素或他克莫司减至原量1/2[一般为2 mg/(kg·d)]。激素一般维持在20 mg/d。观察3 d, 若无缓解, 建议停用霉酚酸酯和环孢素或他克莫司, 保留激素^[9]。

3.2 早期经验性口服抗感染类药物有无必要性 肾移植患者经济状况和就诊入院时间对于病情转归有很大影响。出现发热后及时联系主管医师, 早期经验性口服抗感染类药物能有效缓解症状, 在围住院期争取时间。本组偏远地区患者2例, 经济状况差, 给予经验性口服磺胺甲恶唑+更昔洛韦磺胺甲恶唑+斯皮仁诺^[10], 调整免疫抑制剂后治疗效果理想, 复查肺部感染控制, 移植肾功能正常。作者经验建议早期口服3代头孢类抗生素及抗病毒类药物, 加服抗真菌类药物改善症状, 争取时间住院进一步治疗。

3.3 住院后抗感染类药物使用方案 肾移植后肺部感染多为混合感染, 早期治疗方案多为联合抗感染治疗。联合使用抗生素、抗病毒、抗结核、抗真菌类药物大包围。随着各大移植中心对于肺部感染深入研究发现, 细菌类多以G⁻杆菌和部分耐药G⁺球菌为主, 常见克雷伯杆菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌、李斯特菌和军团菌等。根据作者经验首先选择第3代头孢类抗菌素, 待细菌培养回报后, 进一步调整。部分耐药G⁺球菌使用万古霉素效果理想。具体方案: ①病毒类: 巨细胞病毒、疱疹病毒、EB病毒、流感病毒、埃克病毒等, 使用更昔洛韦能取得良好效果。②真菌类: 曲霉菌、假丝酵母菌、念珠菌、隐球菌等。早期肺部感染和部分偏

远地区肺部感染患者对于大复康敏感。救治于本科大部分病例为曲霉菌感染, 给予伊曲康唑治疗效果显著。部分不敏感患者, 给予两性霉素B或伏立康唑后治疗效果理想^[11]。③结核: 大部分找不到抗酸杆菌, 联合抗感染无效, 反复复查胸片及胸部CT, 诊断性加服利福平、雷米封。但同时注意保护肝功能, 警惕急性肝、肾功能衰竭。注意复查血常规, 检测血凝。④其他少见微生物感染: 卡氏肺孢子菌。首选口服磺胺甲恶唑, 效果理想。

3.4 发热治疗 肾移植后肺部感染早期症状多为发热, 根据病原菌不同, 各有特点。在减少或停用免疫抑制剂同时, 可以使用小剂量激素地塞米松或甲基强的松龙, 地塞米松20 mg/d, 甲基强的松龙80-120 mg/d。激素能够减少肺部渗出, 缓解症状, 预防急性排斥反应。使用激素期间注意使用胃黏膜保护剂。预防消化道出血。体温是个风向标, 若治疗有效, 体温会很快恢复, 患者的情绪、呼吸道症状明显改善, 病情趋于稳定, 预后较好。若体温仍无法控制, 预后不良。

3.5 人血白蛋白和静脉用丙种球蛋白的使用 反复发热, 呼吸困难对于患者消耗了大量的热量, 间断补充人血白蛋白, 配合小剂量速尿, 能减少渗出, 减轻水肿。每日补充10-20 g丙种球蛋白能中和毒素, 改善症状。暂无大剂量丙种球蛋白诱发急性排斥反应暂无病例及报道。

3.6 呼吸机使用时机 肺部感染患者均会伴有不同程度的气短, 安静状态下不缓解。活动后胸闷、气促加重。早期使用鼻导管吸氧, 建议使用2-4 L/min, 使用高流量吸氧, 保持血氧饱和度> 90%。若低氧血症不纠正建议早期予以Bipap呼吸机无创面罩吸氧。

3.7 心理安慰治疗 患者一般入住隔离病房或ICU病房, 在加强消毒、隔离的同时, 加强医患沟通。缓解患者心理压力。发热可使患者产生较大的心里压力, 早期控制体温能增加患者信心。胸闷、气短加重后, 使用呼吸机辅助呼吸同样使患者丧失信心。鼓励患者树立信心尤为重要。

3.8 预防心功能不全 部分患者伴有移植肾功能下降, 有些甚至需要恢复血液透析治疗。注意检测尿量, 保证治疗情况下, 减少液体量。高度警惕急性心功能不全。

3.9 治疗肺部感染同时出现急性排斥反应 根据作者经验, 在感染早期和中期一般未发现急性排斥反应。往往在感染中期, 病情稳定, 逐步恢复时出现急性排斥反应。建议通知家属, 行移植肾切除, 在治疗肺部感染同时保肾是非常困难的。

4 小结 Conclusion

肾移植后肺部感染是肾移植后主要死亡原因之一。病情进展迅速, 围住院期可能出现急性呼吸窘迫综合征, 需要呼吸内科、心脏内科、放射科协同治疗。高度

重视肾移植后发热患者, 早期减少或停用免疫抑制剂用量, 经验性口服抗感染类药物, 能有效缓解症状, 争取时间。住院后小剂量激素维持, 配合3代头孢类抗菌素、抗真菌类药物、抗病毒类药物使用, 积极氧疗, 肺功能锻炼, 配合心理治疗, 必要时早期使用呼吸机辅助呼吸能有效改善症状。充分了解肾移植后肺部感染的病理发展过程, 在每个时期针对病情对症治疗是十分必要的。经验性用药考量每个主管医师对于肾移植后肺部感染原因、病情变化的认识。总而言之规律随访, 早期治疗, 早期经验性用药, 早期免疫抑制剂减量或停用能有效控制感染, 提高治愈率, 减少死亡率。

作者贡献: 实验设计者为薛庆, 实施及评估者为薛庆、刘克普, 均经过正规培训。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 患者对治疗方案均知情同意, 且得到医院伦理道德委员会批准。

学术术语: 肾移植后肺部感染-肾移植后肺部感染早期表现为发热, 病情进展迅速, 出现进行性呼吸困难后, 病情危重, 治疗难度大, 死亡率高。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

5 参考文献 References

- [1] Webster AC, Ruster LP, McGee R. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20:CD003897.
- [2] Usta M, Kahvecioglu S, Akdag I, et al. Aspergillus pneumonia in renal transplant recipients at a medical center in Turkey. *Transplant Proc.* 2004;36:2703.
- [3] Mawhorter S, Yamani MH. Hypogammaglobulinemia and infection risk in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13:581-585.
- [4] 郑克立. 临床肾移植学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2006:301.
- [5] Souza CA, Muller NL, Marchiori E, et al. Pulmonary invasive aspergillosis and candidiasis in immunocompromised patients. *J Thorac Imagin.* 2006;21(3):184-189.
- [6] 廖凤翔, 魏江平, 刘大仁. 肾移植术后肺部感染的CT诊断[J]. 实用临床医学, 2007, 8(8):103-105.
- [7] 张小东. 肾移植诊疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007:415.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(4):203.
- [9] 刘永胜, 汪泽厚, 姚志勇, 等. 免疫抑制剂在肾移植术后肺部感染中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(5):887-889.
- [10] 瞿立辉, 吕蓉, 吴建永, 等. 复方新诺明联合更昔洛韦预防肾移植术后肺部感染[J]. 中华肾脏病杂志, 2008, 24(3):158.
- [11] Sharifipour F, Rezaeetalab F, Naghibi M. Pulmonary Fungal Infections in Kidney Transplant Recipients: An 8-Year Study. *Transplant Proc.* 2009;41:1654-1656.