

# 肾移植术后巨细胞病毒肺炎伴急性呼吸窘迫综合征的治疗

吴培根<sup>1</sup>, 郑克立<sup>2</sup>, 朱兰英<sup>1</sup>, 许元文<sup>1</sup>

(中山大学附属第一医院 1. 肾内科, 2. 器官移植科, 广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】探讨肾移植术后巨细胞病毒肺炎伴急性呼吸窘迫综合征的治疗方法。【方法】1992年至2001年我院肾移植术后巨细胞病毒肺炎合并急性呼吸窘迫综合征患者42例,全部给予呼吸机辅助呼吸、氧疗,以及抗病毒治疗,丙氧鸟苷10 mg/(kg·d),分2次静滴,7~10 d无好转加用或改用磷酸钠180 mg/(kg·d),分3次静滴;调整免疫抑制剂:泼尼松减量至10 mg/d,环孢素剂量减至发病前的1/3~1/4,或停用环孢素,全部停用霉酚酸酯或硫唑嘌呤,直至体温正常、症状消失;其中12例患者在此治疗基础上,给予胸腺肽(日达先)治疗,1.6 mg皮下注射,每天或隔天1次至体温正常。【结果】42例患者总存活率38% (16/42),给予胸腺肽治疗的患者存活83% (10/12),明显高于没有接受胸腺肽治疗的患者的20% (6/30) ( $P < 0.01$ )。所有存活病人肾功能正常,仅1例于1个月内发生急性排斥。【结论】为提高肾移植术后巨细胞病毒肺炎合并急性呼吸窘迫综合征的疗效,应给予抗病毒治疗、调整免疫抑制剂、呼吸机辅助呼吸等综合治疗;免疫增强剂胸腺肽可能提高存活率,不增加急性排斥反应的发生。

**关键词:**肾移植;肺炎;巨细胞病毒感染;呼吸窘迫综合征,成人型;免疫抑制剂;胸腺肽

**中图分类号:**R699.2

**文献标识码:**A

**文章编号:**1000-257X(2003)02-0151-03

## Experiences on the Treatment of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Cytomegalovirus Pneumonia After Renal Transplantation

WU Pei-gen<sup>1</sup>, ZHENG Ke-li<sup>2</sup>, ZHU Lan-ying<sup>1</sup>, XU Yuan-wen<sup>1</sup>

(1. Department of Nephrology, 2. Department of Transplant Surgery, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** 【Objective】To study the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by cytomegalovirus (CMV) pneumonia after renal transplantation. 【Methods】42 patients with ARDS caused by CMV pneumonia after renal transplantation in our hospital from 1992 to 2001, were managed with breathing machines and oxygen therapy. All cases were treated with intravenous infusion of Gancyclovir 10 mg/(kg·d). If gancyclovir showed no effect after treatment for 7~10 d, intravenous infusion of Fos Carnet was added with the dosage of 180 mg/(kg·d). The dosage of prednisone was adjusted to 10 mg/d, and azathioprine or MMF was withdrawn in all patients, and the dosage of cyclosporin was adjusted to 1/3~1/4 of the baseline or withdrawn until the temperature returned to normal and symptoms disappeared. Among 42 cases, 12 were administrated with zadaxin (1.6 mg, subcutaneous injection, everyday or alternatively). 【Results】Among 42 patients, the survival rate was 38% (16/42). The survival rate in the cases treated with or without zadaxin was 83% (10/12) and 20.0% (6/30) respectively, and there was significantly difference between them ( $P < 0.01$ ). Among all survival cases, there was only 1 patient that developed acute rejection. 【Conclusion】Administration with anti-viral drugs, adjustment of immunosuppressive agents, and management with breathing machines are important for the treatment of patients with ARDS caused by CMV pneumonia after renal transplantation. It suggests that immunopotentiator zadaxin may improve the survival rate, and not increase

收稿日期:2002-10-18

基金项目:广东省医学科学研究基金资助项目(A1999142),中山医科大学校基金资助项目(1997015)

作者简介:吴培根(1948-),男,广东开平人,学士,副教授。

the risk of acute rejection.

**Key words:** kidney transplantation; pneumonia; cytomegalovirus infection; acute respiratory distress syndrome, adult; immunosuppressive drugs; zidaxin

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2003, 24(2): 151 ~ 153]

巨细胞病毒(CMV)感染是肾移植术后早期的主要合并症,以巨细胞病毒肺炎多见且严重,发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)时,死亡率高达65%~90%,是肾移植术后重要死亡原因<sup>[1-3]</sup>。近年为探讨严重巨细胞病毒病的救治方法,我们不断改进治疗措施,我们曾报道减少或停用免疫抑制剂有利于巨细胞病毒病的恢复<sup>[4]</sup>,最近对12例巨细胞病毒肺炎合并急性呼吸窘迫综合征的肾移植受者,我们给予免疫增强剂胸腺肽(日达先, zidaxin)、抗病毒药物、调整免疫抑制剂、呼吸机辅助呼吸等综合治疗,疗效良好。肾移植后巨细胞病毒肺炎使用免疫增强剂治疗,既往未见有报道,现将我们的经验总结报告如下。

## 1 材料与方 法

### 1.1 一般资料

1992年至2001年我院肾移植术后巨细胞病毒肺炎伴急性呼吸窘迫综合征患者42例,其中男33例,女9例,年龄25~63岁,术后免疫诱导治疗包括甲基泼尼松龙0.5g×3d,静脉滴注,抗淋巴细胞球蛋白300mg×3d,静脉滴注;基础免疫抑制剂为环孢素、霉酚酸酯或硫唑嘌呤、泼尼松联合免疫抑制治疗;发病前肾功能正常。42例巨细胞病毒肺炎患者于术后57~226d(中位数76d)发病,均有发热(38.5℃以上)、疲乏、无痰性咳嗽、呼吸困难、呼吸急促(>35次/min)、紫绀;胸片呈“磨玻璃”样弥漫性间质性肺炎改变,血气分析为严重低氧血症( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ )。

### 1.2 诊 断

根据外周血巨细胞病毒IgM抗体阳性和(或)外周血白细胞巨细胞病毒抗原(CMV-Ag)阳性诊断为活动性巨细胞病毒感染,有肺炎临床表现,排除其他原因诊断为巨细胞病毒肺炎<sup>[3]</sup>。根据内科学有关急性呼吸窘迫综合征的诊断标准,本组42例患者符合急性呼吸窘迫综合征诊断<sup>[5]</sup>。

### 1.3 分 组 和 治 疗

42例患者确诊巨细胞病毒肺炎后均给予抗病毒治疗,丙氧鸟苷10mg/(kg·d),分2次静滴,

7~10d无好转加用或改用磷酸钠180mg/(kg·d),分3次静滴。42例患者均调整免疫抑制剂,泼尼松减量至10mg/d,环孢素剂量减至发病前的1/3~1/4,或停用环孢素,全部停用霉酚酸酯或硫唑嘌呤,直至体温正常3~5d,症状消失;其中12例在上述治疗基础上,给予胸腺肽(日达先),1.6mg,皮下注射,每日或隔日1次,至体温正常,症状好转,共4~10次(中位数6次)。42例病人均给予呼吸末正压辅助呼吸和氧疗,给予丙种球蛋白、白蛋白及静脉营养支持治疗,同时积极治疗并发症。

## 2 结 果

### 2.1 存活率

42例患者总存活率为38%(16/42),给予胸腺肽治疗的12例患者10例存活(83%),2例死亡(17%),没有接受胸腺肽治疗的30例患者6例存活(20%),24例死亡(80%),两者比较有统计学意义( $P < 0.01$ )。16例存活患者出院时肾功能均正常,26例死亡患者中20例肾功能正常或基本正常。

### 2.2 并发症

42例患者中,2例(5%)合并真菌性肺炎,4例(10%)合并细菌性败血症,10例(24%)出现一过性肾功能衰竭,3例(7%)白细胞降低,1例(2%)合并肺卡氏囊虫感染。1例(2%)发生急性排斥反应(为胸腺肽治疗患者),经抗排斥治疗肾功能恢复正常。

## 3 讨 论

正常人群巨细胞病毒感染率高达45%~100%,但多数无症状。器官移植后应用免疫抑制剂,使机体免疫力降低,巨细胞病毒感染发生率高,且易发展成巨细胞病毒病,尤其是巨细胞病毒肺炎,是肾移植术后的重要死亡原因。文献报道,需用呼吸机辅助呼吸的巨细胞病毒肺炎肾移植患者病死率高达90%<sup>[6,7]</sup>。本院2132例尸肾移植中,术后

3个月常规采外周血检测PP65抗原,阳性362例(均使用丙氧鸟苷预防治疗),其中42例(12%)发展成巨细胞病毒肺炎伴急性呼吸窘迫综合征,提示肾移植术后巨细胞病毒肺炎伴急性呼吸窘迫综合征发病率不低。

经作者多年观察,巨细胞病毒肺炎伴急性呼吸窘迫综合征治疗不满意,关键是术后应用免疫抑制剂致免疫力低下。本文中74%的巨细胞病毒肺炎患者白细胞分类中淋巴细胞低,仅为5%~10%,提示机体免疫功能低下。本组26例因巨细胞病毒肺炎死亡的患者中,20例肾功能正常或接近正常,提示在严重巨细胞病毒肺炎肾移植患者中短期停用免疫抑制剂并不增加急性排斥发生率。

抗病毒治疗是治疗巨细胞病毒肺炎的重要手段,但抗巨细胞病毒药物治疗只能抑制巨细胞病毒在体内复制,体内巨细胞病毒消失仍依赖机体免疫功能恢复,尤其细胞免疫功能恢复才能实现。本文42例患者总存活率为38%(16/42),给予胸腺肽治疗的12例患者10例存活(83%),没有接受胸腺肽治疗的30例患者6例存活(20%),提示巨细胞病毒肺炎伴急性呼吸窘迫综合征患者单纯给予停用或减少主要免疫抑制剂、抗病毒治疗效果欠佳,免疫增强剂胸腺肽可能改善其预后。12例胸腺肽治疗的患者中,1例发生急性排斥反应,提示应严密监测接受胸腺肽治疗患者的肾功能。胸腺肽可促进T细胞的成熟,增强细胞毒T淋巴细胞、自然杀伤细胞的活性,促使T细胞分泌合成各种细胞因子如 $\alpha$ -干扰素、 $\gamma$ -干扰素、白细胞介素2等,增加白细胞介素2与其受体的亲和力,从而提高机体的免疫

功能,增强杀灭病毒的能力,抑制和减少病毒的复制和增殖。

对于巨细胞病毒肺炎并急性呼吸窘迫综合征的肾移植患者及早行辅助呼吸改善缺氧状态,是保持生命体征稳定的重要措施;全静脉营养及丙种球蛋白对病情恢复,提高抗病力,预防其他细菌感染也是重要的;同时,需积极治疗细菌、真菌感染等合并症。

#### 参考文献:

- [1] Bilgin N, Karakayashi H, Moray G, *et al.* Incidence of cytomegalovirus infection in kidney recipients[J]. *Transplant Proc*, 1996, 28(4): 2314.
- [2] Farrugia E, Schwab T R. Management and prevention of cytomegalovirus disease infection after renal transplantation [J]. *Mayo Clinic Proc*, 1992, 67(9): 879.
- [3] 郑克立, 吴培根, 朱兰英, 等. 尸体肾移植术后活动性HCMV感染的预防性治疗[J]. *中山医科大学学报*, 1999, 20(4):248.
- [4] 郑克立, 吴培根, 朱兰英, 等. 尸肾移植术后HCMV病的防治[J]. *中华泌尿外科杂志*, 1999, 20(8): 483.
- [5] 陈灏珠. 内科学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 1998. 53~55.
- [6] Morris D J. Opportunites for diagnosing cytomegalovirus in pulmonary infections[J]. *Thorax*, 1995, 50(1): 3.
- [7] Von - Willebrand E, Pettersson E, Ahoner J, *et al.* CMV infection, Class II Antigen expressin, and human kidney allograft rejection[J]. *Transplantation*, 1986, 42(4): 364.

(编辑 黄小廷)

(上接第142页 from page 142)

- [7] Anderson S S, Wu K, Nagase H, *et al.* Effect of matrix glycation on expression of type IV collagen, MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 by human mesangial cells[J]. *Cell Adhes Commun*, 1996, 4(2): 89.
- [8] Reckelhoff J F, Tygart V L, Mitias M M, *et al.* STZ-induced diabetes results in decreased activity of glomerular cathepsin and metalloproteinase in rats[J]. *Diabetes*, 1993, 42(10): 1425.
- [9] 宛霞, 黄湖辉, 李劲高. 氯沙坦对糖尿病大鼠肾组织TIMP-2 mRNA表达的影响. *中山医科大学学报*, 2002, 23(3): 190.
- [10] Sato H, Takino T, Kinoshita T, *et al.* Cell surface binding and activation of gelatinase A induced by expression of membrane-type-1-matrix metalloproteinase[J]. *FEBS Lett*, 1996, 385(3): 238.
- [11] Murphy G, Stanton H, Cowell S, *et al.* Mechanisms for pro matrix metalloproteinase activation[J]. *APMIS*, 1999, 107(1): 38.

(编辑 黄小廷)