

·临床研究·

# 尸体肾移植术后活动性 HCMV 感染的预防性治疗

郑克立 吴培根 朱兰英 洪良庆 刘东

(中山医科大学附属第一医院泌尿外科; 广州, 510080)

**摘要** 目的: 探讨尸体肾移植术后人巨细胞病毒(HCMV)病的防治。方法: 应用 HCMV-Ag 试验诊断 HCMV 感染。对本院实施的 1 150 例尸体肾移植分两组进行回顾性分析。结果: 治疗组: 1989 年 9 月~1997 年 4 月共 1 050 例, HCMV 病 45 例, 治愈 30 例, 死亡 15 例; 预防组: 1997 年 5 月~1998 年 5 月, 共 100 例, HCMV 感染 42 例, 由于进行了预防性治疗, 无 1 例 HCMV 病发生和因 HCMV 感染而死亡。结论: HCMV-Ag 试验可以早期诊断活动性 HCMV 感染, 指导 HCMV 病的有效治疗; 对活动性 HCMV 感染积极进行预防性治疗, 能显著减少 HCMV 病的发生。

**主题词** 巨细胞病毒感染/预防和控制; 肾移植/副作用; 抗原血症试验/方法

**中图分类号** R 699.2

## Prophylactic Treatment of Active HCMV Infection After Cadaveric Renal Transplantation

Zheng Keli Wu Peigen Zhu Lanying Hong Liangqing Liu Dong

(First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

**Abstract Objective:** To explore a regimen of prophylaxis and treatment of HCMV disease after cadaveric renal transplantation. **Methods:** HCMV infection was diagnosed with antigenemia test 1 150 cases which were divided into 2 groups were retrospectively analyzed. **Results:** Treated group: Among 1 050 cases of cadaveric renal transplantation from September 1989 to April 1997, 45 cases were diagnosed as HCMV disease; prophylactic group: Among 100 cases of cadaveric renal transplantation from May 1997 to May 1998, 42 cases were diagnosed as HCMV infection. 30 cases survived and 15 cases died from HCMV diseases after treatment with gancyclovir or foscarnet in the treated group, while no one suffered from HCMV disease in the prophylactic group. **Conclusion:** HCMV-Ag test could be used to diagnose active HCMV infection early and to guide therapy of HCMV disease effectively. Preventive therapy of active HCMV infection could significantly decrease morbidity of HCMV disease.

**Subject headings** cytomegalovirus infection/preventive and control; kidney transplantation/adverse effects; antigenemia test/methods

人巨细胞病毒(HCMV)感染是肾移植术后受者的最主要感染合并症和死亡原因, 其感染的发生率约为 70%, 其中 10%~30%可发展成 HCMV 病<sup>[1,2]</sup>。早期诊断及有效的预防性治疗是降低移植术后 HCMV 病的发生率和死亡率的关键。1989 年 9 月~1998 年 5 月, 本院共施行尸体肾移植术 1 150 例, 由于我们采取了综合性诊断防治措施, 减少了 HCMV 病的发生, 特别是最近一年, 我们完善

了 HCMV-Ag 试验对活动性 HCMV 感染的早期诊断和及时预防性治疗, 未再发生 HCMV 病和因 HCMV 病而死亡, 现报告如下。

### 1 材料和方法

#### 1.1 一般资料

1 150 例, 其中男性 693 例, 女性 457 例, 年龄 9

~79岁。术后均采用三联免疫抑制治疗(环孢素+硫唑嘌呤+强的松),术后开始时均用甲基强的松龙冲击治疗3d,抗淋巴细胞球蛋白或抗胸腺细胞球蛋白诱导治疗3~10d,其中7例患者在术后3个月内因急性排斥应用OKT<sub>3</sub>冲击治疗7~14d。

## 1.2 诊断标准

1.2.1 潜伏性HCMV感染 无任何临床症状或者确诊为临床症状由其它并发症引起,HCMV-Ag试验均为阴性,但血清HCMV-IgG阳性和/或HCMV-DNA-PCR检查阳性。

1.2.2 活动性HCMV感染 无任何临床症状或者确诊为临床症状由其它并发症引起,但血清HCMV-IgM阳转或HCMV-IgG升高4倍以上,HCMV-Ag试验和HCMV-DNA-PCR检查均呈阳性。

1.2.3 HCMV病 临床表现为发热、无痰性咳嗽、周身肌肉关节酸痛、呼吸困难、唇面发绀及低氧血症(氧饱和度<80%),排除其它感染,HCMV-Ag试验或/和HCMV-DNA-PCR检查阳性。

## 1.3 临床分组

1.3.1 治疗组 1989年9月~1997年4月,共施行尸体肾移植1050例,按上述诊断标准,诊断为HCMV病45例,其中男性35例,女性10例,年龄19~64岁。进行积极治疗。

1.3.2 预防性治疗组 1997年5月~1998年5月,共施行尸体肾移植100例,按上述诊断标准,诊断为HCMV感染42例,其中男性31例,女性11例,年龄17~68岁,并对他们进行预防性治疗。

## 1.4 临床经过

1.4.1 治疗组 45例HCMV病患者均在术后第6~16周发病,临床症状表现为高热、无痰性干咳、关节痛和呼吸困难,其中30例表现为HCMV间质性肺炎,29例出现白细胞减少,32例出现血小板减少。全部病例均按5mg/(kg·d)分两次静脉滴注更昔洛韦2~4周,14例同时或改用磷甲酸钠按90mg/(kg·d)分两次静脉滴注,12例使用呼吸机并将免疫抑制剂用量减半。其它辅助治疗包括丙种球蛋白、白蛋白及解热药等。

1.4.2 预防性治疗组 42例活动性HCMV感染患者均给予半量[2.5mg/(kg·d)]更昔洛韦静脉滴注,每日1次,直至每周检测1次连续3周HCMV-Ag试验阴性为止,其中6例患者使用更昔洛韦两周,HCMV-Ag试验抗原性细胞数未见减少而改用磷甲酸钠。

## 1.5 HCMV-Ag试验<sup>[3]</sup>

应用链菌素-生物素标记法(LSAB法)检测病人外周血白细胞中的HCMV-即刻早期抗原,试剂盒购自丹麦DAKO公司。

## 1.6 统计分析

HCMV感染率的比较用 $\chi^2$ 检验,HCMV病的发病率比较根据Poisson分布原理直接计算概率。

## 2 结果

### 2.1 治疗组

本组肾移植总例数为1050例,HCMV感染率为524/1050(49.9%),HCMV病的发生率为45/524(8.6%)。仅对45例HCMV病患者进行治疗,治愈30例,治愈率为30/45(66.7%),死亡15例,死亡率为15/45(33.3%)。

### 2.2 预防性治疗组

本组肾移植总例数为100例,HCMV感染率为42/100(42%)。由于进行了预防性治疗,42例HCMV感染患者无1例发展成为HCMV病,无1例因HCMV感染而死亡(表1)。

表1 两组HCMV感染率与HCMV病的发病率比较

	<i>n</i>	Infection rate of HCMV	Morbidity rate of HCMV disease
Treatment group	1 050	524/1 050(49.9)	45/524(8.6)
Prophylactic treatment group	100	42/100(42.0)	0/42(0)
		$\chi^2=2.28$ $P>0.05$	$P=0.027$

## 3 讨论

### 3.1 HCMV在各种人群中的感染现状

Ven Zanten J等<sup>[4]</sup>报道,HCMV在人群中的感染率为60%~100%。其流行因地区、人口密度和社会经济状况而有区别。HCMV在健康人群中绝大多数表现为隐性或轻症感染。HCMV对新生儿和免疫缺陷患者可造成严重的危害。器官移植术后,由于免疫抑制剂的应用,可产生广泛的HCMV感染,其并发症十分严重,死亡率极高。HCMV感染

后可对宿主免疫功能,尤其是细胞免疫功能起抑制作用,这对器官移植受者的感染状况来说,无疑构成了恶性循环。文献报道<sup>[5]</sup>,肾移植术后,HCMV病的发病率为8%左右,当病情发展至需用呼吸机改善缺氧状况时,死亡率高达90%;HCMV病患者移植肾的3年存活率减少30%。故早期诊断HCMV感染,及时进行预防性治疗,防止HCMV病的发生是肾移植术后值得重视的问题。

### 3.2 HCMV感染的诊断

移植时,HCMV血清学阴性的受者(R)接受HCMV血清学阳性的供者(D<sup>+</sup>)的器官后,所发生的HCMV感染,称为原发性HCMV感染(D<sup>+</sup>/R<sup>-</sup>);继发性HCMV感染(D<sup>-</sup>/R<sup>+</sup>)是术前受者体内存在潜伏的HCMV,术后由于免疫抑制作用再次活化而引起的感染;受者体内的潜伏感染再次活化加上来自供者的病毒引起的再感染,这种感染称之二重感染(D<sup>+</sup>/R<sup>+</sup>)<sup>[4]</sup>。不论何种HCMV感染,临床症状均没有特异性,诊断主要依靠实验室检查。病毒培养敏感性低,技术要求高,耗时长,一般需1~6周。抗HCMV抗体血清学检查方法简单,但HCMV-IgM在原发性HCMV感染早期不出现,HCMV-IgG在继发性HCMV感染中需升高4倍以上才有意义,肾移植受者使用强力免疫抑制剂,HCMV抗体产生常延迟或缺乏,影响阳性检出率。上述方法不能满足指导临床预防和治疗的要求。

HCMV-Ag试验是通过检测HCMV复制前的即刻早期抗原进行HCMV感染活化的早期、快速诊断,并能根据抗原阳性细胞数进行定量和动态监测。这种试验有助于客观评价治疗效果、选择有效药物和预测预后。文献报道<sup>[9]</sup>,HCMV-Ag试验检测HCMV感染的敏感性和特异性分别为80%~100%和93%~100%。整个过程需6h左右。HCMV-Ag试验在HCMV病出现前1周左右即可显示阳性。该方法为HCMV病防治提供了有力工具。

本治疗组在对45例HCMV病治疗过程中,应用HCMV-Ag试验动态监测,治愈30例,治愈率为66.7%,取得了与国外报道类似的临床治疗效果。但在本组1050例尸肾移植死亡病例中HCMV病占首位,且绝大多数因HCMV间质性肺炎而死亡。在预防性治疗组,对42例HCMV-Ag试验阳性的活动性HCMV感染者,进行预防性治疗,无一例发展成HCMV病,同样取得了很好的临床预防效果。最近我们又在国内率先开展了定量聚合酶链反应

(AmpliSensor-PCR)用于HCMV-DNA的定量检测,初步临床结果显示,其阳性先于HCMV-Ag试验1周左右,且定量准确。国外仅有个别类似报道<sup>[9]</sup>。

### 3.3 HCMV病的治疗

目前HCMV病治疗的药物主要有更昔洛韦(GCV)和磷甲酸钠(PFA),两者抑制病毒的作用机理不同,同时应用有协同作用<sup>[7]</sup>。GCV为核苷类似物,它被HCMV的UL<sub>97</sub>基因编码的胸苷激酶转变成HCMV-DNA聚合酶的底物类似物,从而抑制病毒DNA的合成,其有效率为80%~90%。主要副作用为骨髓抑制,该副作用有剂量依赖性,用药期间应定期复查外周血象。UL<sub>97</sub>基因突变可引起耐药。PFA非竞争性HCMV-DNA聚合酶抑制剂,对耐GCV的感染仍有疗效,但肾毒性较大,肾移植术后不作首选。

45例HCMV病患者,开始都应用GCV静脉滴注。在治愈的30例患者中,22例应用GCV有效,8例应用GCV 2周后仍然高热,HCMV-Ag试验阳性细胞数减少不明显,但加用或改用PFA后,症状迅速消失,HCMV-Ag试验阳性细胞数逐渐减少直至转阴,并全部康复。PFA对肾脏有毒性作用,多数人主张慎用,但对严重的HCMV病患者如:HCMV性肺炎,特别是对GCV效果差,估计可能产生耐药性者,仍需考虑应用PFA,剂量应严格按肾功能调整。当HCMV-Ag试验转阴而患者仍持续高热,CD4/CD8倒置时,需考虑其它机会性感染的可能性。本组死亡15例,多数死亡前神志清楚,生命体征尚平稳。10例使用呼吸机后,虽然低氧血症得到纠正,但最后有9例病人因移植肾功能衰竭而死亡。早期高热不退,怀疑诊断的准确性而采用多种抗生素和抗真菌药物;使用呼吸机者应用镇静、止痛及肌松剂引起低血压。结果药物的毒性、药物相互作用引起CsA浓度的升高及肾功能损害而未及时调整抗HCMV剂量,进而出现少尿或无尿,病情突转凶险而死亡。准确的诊断,避免盲目用药,严格按肾功能及时调整抗HCMV药物的剂量,尽量减少肾功能损害是提高治愈率的关键。

### 3.4 HCMV病的预防

HCMV病是活动性HCMV感染进一步发展的结果,而活动性HCMV感染多数为潜伏性HCMV感染被活化所致。所以许多患者并不表现出任何症状而成为潜伏感染状态。随着患者免疫力的降低,往往突然发病,一旦发展成间质性肺炎,死亡率极高<sup>[5]</sup>。

但如果在感染早期,发病之前,及时治疗,可以控制绝大多数患者发病,甚至可以完全清除体内病毒而治愈。相反HCMV一旦发病,治疗时间长,所需费用巨大。近年来,虽然有效的抗HCMV新药不断出现和应用,但是,无根据盲目预防性用药,不仅增加了病人的经济负担和药物的副作用,甚至使患者产生耐药性,而且也不能降低HCMV的感染发病率,仅可减少发病时的症状。因此,早期准确诊断,积极有效预防性治疗是减轻HCMV感染发病的关键。

国外文献报道<sup>[8]</sup>,肾移植高危受者(D<sup>+</sup>/R<sup>-</sup>)术后连续静脉滴注GCV 14~28 d,并不能减少HCMV病的发生率。原因是GCV抑制病毒复制,对潜伏的HCMV和不活动HCMV无抑制作用,最终病毒的清除有赖于机体本身的免疫力。这种对高危者广泛、长期预防性治疗,只可能增加药物的副作用和诱导耐药性产生,不会产生明显的预防作用。我们在预防组的100例患者中,应用HCMV-Ag试验每周检测1次,持续监测3个月,对HCMV-Ag试验阳性的42例病人,及时应用GCV和/或PFA预防性治疗,抗原血症清除率为100%,本组100例病人无1例发展成HCMV病,无1例因HCMV感染而死亡。因此,我们认为对活动性HCMV感染者,也就是说HCMV-Ag试验阳性者,进行积极的预防性治疗能够显著减少HCMV病的发病率和死亡率。作者认为:①HCMV-Ag试验可以早期诊断活动性HCMV感染,指导

HCMV病的有效治疗;②对活动性HCMV感染积极进行预防性治疗,能显著减少HCMV病的发生。

#### 参 考 文 献

- 1 Matselaar H J, Weimar W. Cytomegalovirus infection and renal transplantation. *J Antimicrob Chemother*, 1989, 23 suppl E: 37
- 2 Prosch S, Kimel V, Dawydo L, *et al*. Monitoring of patients for cytomegalovirus after organ transplantation by centrifugation culture and PCR. *J Med Virol*, 1992, 38(4): 246
- 3 洪良庆,郑克立,朱兰英,等.白细胞中巨细胞病毒抗原检测及在肾移植的临床应用. *中华医学检验杂志*, 1998, 21(1): 33
- 4 van Zanten J, de Leij L, Prop J, *et al*. Human cytomegalovirus: a viral complication in transplantation. *Clin Transplantation*, 1998, 12(3): 145
- 5 Patel R, Snydman D, Rubin R, *et al*. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Transplantation*, 1996, 61(9): 1279
- 6 The T H, van der Ploeg M, Van den Berg A P, *et al*. Direct detection of cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes: a review of the antigenemia assay and polymerase chain reaction. *Transplantation*, 1992, 54(2): 193
- 7 Bacigalupo A, Bregante S, Tedone E, *et al*. Combined foscarnet ganciclovir treatment for cytomegalovirus infection after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*, 1996, 62(3): 376

(1999-05-09收稿 1999-06-17修回)

#### 简 讯

### 孙逸仙纪念医院XDj-1型电话一心电监测系统研制 及临床应用通过省级鉴定

目前,广东省卫生厅受广东省科委委托,组织了对中山医科大学孙逸仙纪念医院“XDj-1型电话一心电监测系统”的研制及临床应用鉴定会。会上该系统通过了鉴定专家委员会的鉴定。

XDj-1型电话一心电监测系统是中山医科大学孙逸仙纪念医院急诊科黄子通教授等人为了解决非住院心脏病人的心电监护,提高病人生存质量,于1990年开始设计利用现代电话通讯技术,把病人的心电信号经过电—声转换,通过电话(有线、无线)音频,传递到医院,再经声—电转换,低频信号解调,医院的心电图机(或心电图示波器)可记录、显示病人的实时心电图,建立的电话一心电监测系统。多年来不断改进完善,经过临床验证,结果证明XDj-1型心电监护器传输实时心电,各项功能良好,心电图形清晰无失真,患者可自测。黄子通等在国内最早采用该系统建立电话一心电监测网络中心,24h全天候为非住院的心脏病人,猝死高危患者,如急性心肌梗塞出院后病人、各类心律失常、慢性心衰、心绞痛,安装心脏起搏器患者、高龄及高血压患者提供实时心电监测及急救治疗,降低心脏病入院外猝死的发生率。还可用于基层医疗单位实时心电图会诊,该系统已在国内部分医院推广应用。产品价格仅为国外进口的同类产品价格的十分之一。

以上海第二医科大学瑞金医院蒋健教授为主任的鉴定专家委员会一致通过,并认为该研究达到国际先进水平。

(冯世容)