

实体器官移植后感染

卢洪洲, 潘孝彰

关键词: 器官移植; 病毒感染

中图分类号: R63 文献标识码: A 文章编号: 1009-7708(2005)01-0056-03

Infections in solid organ transplant recipients

LU Hong-zhou, PAN Xiao-zhang. (Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

免疫抑制剂环孢素被广泛应用后, 实体器官移植手术数量显著增加, 移植器官受者生存期延长、生活质量提高。在免疫排异问题解决后, 移植后感染已成为导致患者死亡的重要因素。本文对近年来实体器官移植后感染的研究进展作一综述。

一、植活后感染的发生时间

大多数感染发生在植活后的前几个月。据文献报道即使患者处于严密的监控室内, 肾植活第 14~120 天内, 64% 的患者仍出现发热^[1-2]。与在高危期内观察到的感染表现不同, 但都遵循典型的时间规律。植活第 1 个月内, 感染类似外科术后的并发症: 肺炎、尿路感染、伤口感染、留置管感染, 均为医院感染, 除了单纯疱疹病毒的再激活, 不会出现因 T 细胞免疫功能下降导致的感染。1 个月后外科感染的严重性减低, 免疫抑制相关的典型条件致病微生物感染出现, 其中最重要的是病毒感染。感染时间规律对各种类型的移植大体相似。

细菌和真菌感染通常发生在第 1 个月, 病毒感染尤其是巨细胞病毒(CMV)感染主要发生在第 2 个月。植活的前 6 个月内感染发生率保持一定水平, 其后则少见^[3]。移植 6 个月后发生的感染和普通人群中发生的常见感染相一致。植活期表现的复发性病毒感染, 疱疹病毒感染可在植活后的任何时段发生, 亚急性或慢性肝炎, 特别是丙型肝炎病毒(HCV)引起的肝炎, 可以发生在移植多年后。许多

与病毒相关的肿瘤在后期每可发生。最常见的是疣, 与 EB 病毒相关的淋巴瘤和淋巴增生综合征也多在移植 1 年后发生。

后期感染多与移植植物功能降低有关。慢性排异反应的肺移植受者容易产生支气管炎、反复发作细菌性支气管炎、肺炎; 肝移植受者可有反复发作的胆管炎, 与胆管狭窄有关。条件致病菌感染的危险降低, 但不会消失。如隐球菌感染常较晚发生但没有显著相关性。

二、移植的类型与感染的特征

美国匹斯堡大学收集了 315 例肾脏、心脏、心肺联合和肝脏移植术后第 1 年受者感染的统计资料。患者都接受免疫抑制剂和多种抗生素治疗。所有移植受者中发生感染的比例很高, 但感染类型、严重性和病死率差别很大。肾移植组中患者感染率最低(0.98%), 无一例死于感染; 接受心肺联合移植者感染发生率最高(3.19%), 其感染相关的病死率也最高(45%)。菌血症的发生率可作为严重感染的指标, 发生率在肝移植组最高, 最常见的病原菌源于腹部和胆道。心肺联合移植的患者中 75% 有严重肺部感染, 其中 32% 为 CMV 肺炎。有症状的 CMV 感染包括 CMV 肺炎在肾移植组中相对少见。心脏移植受者的预后明显好于心肺联合移植受者。侵袭性真菌感染大部分由念珠菌和曲霉引起, 在现代接受肾移植者中很少导致严重后果, 而上世纪 60 年代肾移植受者的死亡者约一半由严重的真菌感染所致。目前真菌感染仍是肺移植、心肺联合移植和肝移植患者中常见的难题。

作者单位: 复旦大学附属华山医院传染科, 上海 200040。

作者简介: 卢洪洲(1966-), 男, 副教授, 博士, 主要从事感染性疾病的基础与临床研究。

通讯作者: 卢洪洲, E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn。

(一) 肾移植 肾移植受者最常见的感染部位

是尿路,发生率为 35%~79%。据报道接受肾移植的患者中 40%~60%的菌血症来源于尿路和肾周围部位,其中一半有外科并发症如尿路漏和肾脏水肿。

尿路感染和其他感染中分离菌株依次为:大肠埃希菌、肠球菌属、铜绿假单胞菌。使用抗生素是预防和减少外科并发症、减少尿路感染最有效的办法。慢性和反复发作性尿路感染的基础是尿液返流、尿路狭窄或神经源性膀胱^[4]。而肾移植者后期尿路感染往往预后较好。

尿路病毒感染常无症状。由乳多空病毒、BK 或 JC 病毒可在移植 3 个月后引起严重感染。对 48 例肾移植受者研究发现,半数 BK 或 JC 病毒感染发生在植活的前 3 个月内,但移植受者仍能存活 1~2 年^[5]。尿道狭窄和出血性膀胱炎都和乳多空病毒感染有关。可通过分离病毒或测定尿中腺病毒抗原确诊。

其他少见的病原体有尿路结核,常发生于植活后 2 周内。结核源于自体肾组织的病灶。可有人型支原体和荚膜组织胞浆菌感染引起肾功能衰竭。

在肾移植受者中肺炎发生率为 25%~30%,是导致死亡的最常见感染。细菌性肺炎的发生率低于 CMV 肺炎和机会性感染如真菌、诺卡菌、卡氏肺孢菌等^[2]。

(二) 心脏移植 心脏移植受者比肾移植受者更易感染。长期随访的多中心研究发现感染导致的死亡占死亡总数的 1/3~1/2。最常见的感染是 CMV 感染、菌血症、软组织感染和细菌性肺炎。多数心脏移植受者的肺炎,包括医院感染和社区获得性感染,由常见病原菌引起,多数感染发生在植活的最初几个月,但细菌性肺炎在植活后仍可长期散发。

纵隔炎是接受心脏、心肺、肺移植者特有的术后并发症。病原菌多为金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌,与其他进行心胸外科手术者的感染相似。美国得克萨斯心脏研究院大系列统计发现感染率为 2.5%(9/361)^[6]。在红斑、乏力、触痛、沿胸骨切口渗液产生前,即可有低热或白细胞计数升高。如临床表现和细菌培养阴性时应考虑到感染可能由人型支原体或军团菌等少见病原微生物引起。常用 A8 支原体琼脂和缓冲酵母琼脂培养确诊。引起纵隔炎的其他少见致病微生物有曲霉和诺卡菌,易感因素有重复手术造成的出血、用抗排异药物等。外科引流对移植受者纵隔炎的治疗极为重要,但采取何种引流方法尚有争论。

使用 Jarvik 人工心脏装置作为移植支架者,患纵隔炎的危险性明显增高。该装置在合适的位置时

不会感染,装置被移动或替换,则易发生感染。移植前使用有机支持装置的左心室辅助装置引起感染的风险较低。心脏植活者感染弓形虫、诺卡菌和恰加斯病(Chagas 病)者较其他类型移植受者发病率高。弓形虫感染主要来源于供体心脏含有的包囊。临床弓形虫感染多发生于植活后数周至数月,表现为坏死性局灶性肺炎、心脏炎和脑炎。活检偶可在心内膜上发现弓形虫速殖子。乙胺嘧啶(25 mg/d)连用 6 周可降低此类感染的发生率。艾滋病患者可应用复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺孢菌和弓形虫感染。慢性美洲锥虫感染引起的心肌病患者心脏植活后可发生急性恰加斯病,表现为发热、心肌炎和皮肤损害等。心脏植活者诺卡菌感染较肾、肝移植受者中发生率高,原因尚待阐明。

(三) 心肺联合移植和肺移植 心肺联合移植和肺移植较其他器官移植进展慢。心脏移植受者和心肺联合移植受者有相似的感染问题,但心肺移植受者感染的发生率更高,后果更严重,发生感染后病死率约 70%,肺移植受者感染的病死率为 50%^[1,6]。早期的报道心肺移植术后数周内细菌性肺部感染的发生率高,并可发生纵隔侵袭性真菌感染。卡氏肺孢菌感染、CMV 肺炎与心脏移植受者中的发生率相当,心肺和肺移植受者中侵袭性曲霉病发病率较其他实体器官移植受者中为高。

移植肺易受感染的因素有:使用免疫抑制、同种异体移植反应和吻合术并发症,气管或支气管吻合口神经切断致咳嗽反射消失等^[7]。移植后期约 65%的患者发生闭塞性细支气管炎,是肺部慢性排斥反应的主要表现,通常与肺部感染反复发作有关。

(四) 肝移植 肝移植受者较肾或心脏移植者更易发生感染。患者死亡原因大多与原发或继发感染有关。对 101 例患者的调查发现多数患者至少发生 1 次感染,2/3 的患者至少发生 1 次严重感染。肝移植受者中大部分严重感染源自腹腔内细菌或真菌感染。发生率为 35%~70%^[2]。其中约半数患者的感染发生在移植术后的 2 周内。危险因素有外科手术时间过长、大量输血、采用胆总管空肠吻合术(Roux-en-Y)进行胆汁引流、重复移植等。主要的感染部位是腹部、胆道、外科伤口、肺和血流等^[8]。

肝移植受者中真菌感染较其他实体器官移植受者多见,发生率为 20%~42%,感染病死率 25%~69%,约 90%的感染发生在移植后的前 2 个月。病原菌主要为念珠菌属,危险因素有血肌酐升高、手术时间长、重复移植和在移植时有念珠菌属定植。此

外还与术前和术后肾上腺皮质激素的应用、广谱抗生素使用和 CMV 感染有关。

曲霉感染在肝移植受者中发生率为 1.5%~4%，感染者的病死率高达 80%~100%。约 50% 的病例发生在移植术后 38 d 内。危险因素有术前严重肝损害、移植术后免疫抑制剂的大量使用、肾功能减退和 CMV 感染等^[9-10]。

肝移植较其他移植手术时间更长、技术难度更大，并常发生严重出血。许多接受肝移植者都伴有营养缺乏和严重的代谢异常。肝植活后腹部感染往往由于手术后并发症引起，如肝脓肿、胆道感染和胆管炎等。临床上往往不易与肝脏排斥反应鉴别。如有菌血症或肝活检有毛细胆管周围白细胞浸润则可作出可靠诊断。选择抗生素要兼顾革兰阴性菌与厌氧菌。进行 T 管胆道造影或逆行胰胆管造影后常继发胆管炎和菌血症，故推荐在造影前预防性应用抗生素^[11]。腹膜炎常伴发于腹腔脓肿、胆管炎，或继发于胆漏或内脏破裂^[12]。胆道 T 引流管拔除时也会引起胆汁性腹膜炎，最常见病原菌为肠球菌属和革兰阴性杆菌，葡萄球菌属和念珠菌属亦非少见。治疗包括适当抗生素使用、脓肿引流及修补胆漏等。腹腔脓肿与多次腹腔手术及手术时间过长有关。多数腹腔脓肿患者在其后的 30 d 内需要移植或腹部手术。约 1/3 的脓肿由复数菌引起，除厌氧菌和革兰阴性菌外，还可能有葡萄球菌属。CT 或超声等影像学检查常可明确脓肿部位^[13]。治疗需用抗菌药物联合腹腔引流。

(五) 小肠移植 目前小肠移植尚在临床发展早期。移植受者术后肠道功能恢复缓慢，住院时间长。排异反应常导致肠黏膜损伤，或破坏小肠-血屏障而伴发败血症^[1]。90% 以上的患者发生严重感染，较其他器官移植感染率高。多数为腹腔内化脓性感染和血流感染，移植的小肠易感染 CMV，经抗病毒治疗后仍有复发趋势，可能由于小肠移植带来的大量淋巴组织，导致排异反应^[14]。小肠移植受者 EB 病毒也是一个值得重视的问题，儿科患者中的发生率约 11%。

(六) 胰腺移植 美国每年约施行 500 例胰腺移植术，约为肾移植手术的 1/20。目的是治愈糖尿病，预防糖尿病晚期并发症。大部分患者同时接受肾脏和胰腺移植。目前胰腺植活率已与肾植活率相同，但感染发生率较高。

在 100 例胰腺移植受者的调查中，10% 患者发生外科感染，25% 发生条件致病菌感染，71 例患者

因再感染入院。在单独肾移植和肾-胰腺联合移植的对照研究中，接受移植的患者的存活率和移植存活率相同，但在联合器官移植的患者中切口和 CMV 感染更多。接受胰腺移植者和接受肝移植者真菌感染率均较高。其中大部分为念珠菌^[15]。

参考文献:

- [1] Lopez-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool[J]. Clin Transplant, 2003, 17: 308-324.
- [2] Roland ME, Adey D, Carlson LL, et al. Kidney and liver transplantation in HIV-infected patients; case presentations and review[J]. AIDS Patient Care STDS, 2003, 17: 501-507.
- [3] Kotloff RM, Ahya VN. Medical complications of lung transplantation[J]. Eur Respir J, 2004, 23: 334-342.
- [4] Fabrizi F, Bunnapradist S, Lunghi G, et al. Transplantation of kidneys from HCV-positive donors: a safe strategy? [J] J Nephrol, 2003, 16: 617-625.
- [5] Ersoy A, Gullulu M, Usta M, et al. A renal transplant recipient with pulmonary tuberculosis and visceral leishmaniasis: review of superimposed infections and therapy approaches [J]. Clin Nephrol, 2003, 60: 289-294.
- [6] Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, et al. A decade of living lobar lung transplantation: recipient outcomes [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 127: 114-122.
- [7] Lee J, Yew WW, Wong CF, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in a lung transplant recipient [J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22: 1168-1173.
- [8] Toniutto P, Fumo E, Caldato M, et al. Favourable outcome of adefovir-dipivoxil treatment in acute de novo hepatitis B after liver transplantation [J]. Transplantation, 2004, 77: 472-473.
- [9] Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up [J]. Transplantation, 2004, 77: 226-231.
- [10] Singh N, Wannstedt C, Keyes L, et al. Impact of evolving trends in recipient and donor characteristics on cytomegalovirus infection in liver transplant recipients [J]. Transplantation, 2004, 77: 106-110.
- [11] Baltz AC, Trotter JF. Living donor liver transplantation and hepatitis C [J]. Clin Liver Dis, 2003, 7: 651-665.
- [12] Forman LM. To transplant or not to transplant recurrent hepatitis C and liver failure [J]. Clin Liver Dis, 2003, 7: 615-629.
- [13] Porter SB, Reddy KR. Factors that influence the severity of recurrent hepatitis C virus following liver transplantation [J]. Clin Liver Dis, 2003, 7: 603-614.
- [14] Sucato GS, Murray PJ. Gynecologic issues of the adolescent female solid organ transplant recipient [J]. Pediatr Clin North Am, 2003, 50: 1521-1542.
- [15] Hong W, Wen H, Liao W, et al. Fungal infection in organ transplant patients [J]. Chin Med J (Engl), 2003, 116: 1421-1425.