

## 肺移植术后的曲霉菌感染

谢博雄 姜格宁 丁嘉安

近 20 年来,随着器官移植的普及,器官移植病例数的增加,曲霉菌病的发病率逐年上升<sup>[1]</sup>。尤其是肺移植,由于原有疾病的致病菌和肺脏解剖结构的原因,移植肺与外界相通,其潜在的致病菌也使肺移植受者易患上侵袭性的曲霉菌病。

曲霉菌普遍存在于我们周围的环境中,对于免疫功能没有受到抑制者,所携带的曲霉菌几乎不会进一步发展形成侵袭性的曲霉菌病,而对于肺移植患者,则可能会发病。Mehrad 等<sup>[1]</sup>报道,45% 的患者在肺移植术后 6 个月内有真菌寄生,但大多没有症状,约有 3% 发展成为侵袭性曲霉菌病。Helmi 等<sup>[2]</sup>报道,53% 的肺囊性纤维化患者在肺移植前有真菌寄生。有约 40% 的肺移植患者死于感染,其中呼吸道感染占 60%~80%,一半的病原体是条件致病菌,虽然细菌感染占大多数(65%),但病毒和曲霉菌感染往往是致命的<sup>[3]</sup>。肺移植患者的死亡原因中,真菌感染占 4%~13%<sup>[4]</sup>。Haydock 等<sup>[5]</sup>报道,曲霉菌病是肺移植后重要的并发症和死亡原因,发生率为 6.2%~12.8%,其中 58% 是气管、支气管炎或支气管吻合口感染,32% 是浸润性肺部感染,22% 是播散性感染,死亡率高达 30%~52%。Singh 等<sup>[6]</sup>认为,患老年慢性阻塞性肺部疾病(COPD)的患者,单肺移植术后易发生曲霉菌感染,其中肺移植术后 3 个月发生感染者为晚期曲霉菌感染,死亡率较高。

实际上肺移植术后的曲霉菌感染的发生率可能更高,原因是有些患者并没有做定期的真菌培养,并且还有一些患者没有得到尸体解剖证实。肺移植后,在气道中寄生有曲霉菌者,其侵袭性的感染疾病的发生率是没有曲霉菌寄生患者的 8~11 倍<sup>[4,7]</sup>,而一旦发展为侵袭性感染疾病时,易导致患者在肺移植术后 6 个月内死亡<sup>[4,8,9]</sup>。

肺移植术后发生曲霉菌感染的原因是多种多样的。(1)真菌的侵入和播散取决于受者的肺和系统免疫状态。肺移植术后通常会应用广谱抗生素和大剂量的免疫抑制剂,并且这在再次肺移植中表现更突出。(2)肺移植患者气道中的局部防御系统功能减弱(如支气管内膜黏液纤毛的清洁功能降低)也起了一定的作用,吸入曲霉菌孢子可能导致疾病的发生。(3)受者的巨噬细胞和淋巴细胞的存在与供肺不匹配的人白细胞抗原微环境的相互作用<sup>[2]</sup>。(4)其它病原感染的存在,如巨细胞病毒、细菌性气管支气管炎、肺炎以及白细胞功能障碍等。(5)供者的变态反应状态(如过敏性哮喘)也可导致受者肺的过敏性曲霉菌感染<sup>[10]</sup>。(6)移植肺作为与外界直接接触的移植器官,可能使得真菌易在患者的气道中寄生。(7)肺的去神经支配效应<sup>[11]</sup>。(8)医源性感染。(9)肺保

存或再灌注损伤、淋巴管引流受阻、咳嗽反射的减弱。(10)支气管的吻合缺陷,支气管的吻合部位易于寄生的真菌感染,原因在于移植术后相关位置的血液供应阻断<sup>[7]</sup>,导致气管腔内上皮组织的腐肉形成,为曲霉菌寄生创造了空间环境和肥沃的营养环境。

肺移植术后的曲霉菌感染的高峰是在术后 10 d 至 2 个月,肺移植术后的真菌感染,一半以上的病原是曲霉菌<sup>[12]</sup>。要明确诊断肺移植患者的真菌感染,通常是困难的,因为在疾病的症状还没出现之前,真菌就已经在受者体内潜伏,这时,支气管肺泡灌洗细胞学检查往往是阴性结果,而对于侵袭性的曲霉菌诊断往往更是滞后。

临床上,肺移植术后的曲霉菌感染可以是无症状的,有的表现为发热、咳嗽、喘鸣、胸闷、气急和大量咯血。进一步发展时,胸片提示炎症浸润、播散,有的形成空洞,有的发展成吻合口感染、裂开,甚至导致死亡。

支气管镜检查在肺移植术后曲霉菌感染的诊断中占着极其重要的地位,通过支气管镜做定期的真菌培养,有助于肺移植术后曲霉菌感染的早期诊断,通过支气管镜检查,还可以了解气道狭窄与否及取材活检,以判断真菌侵犯支气管黏膜的程度<sup>[2]</sup>。气道黏膜的损伤一般发生在支气管吻合口的周围,特点为溃疡、假膜形成、黑色素沉着等。因此,支气管镜检查不仅对发现早期曲霉菌感染很有价值,而且能够在整个疾病过程中观察真菌在肺内的生长,从而明确抗真菌治疗的效果。另外,血液中 IgG 抗体的浓度升高有助于肺移植术后曲霉菌感染的诊断和判断抗真菌治疗的效果<sup>[13]</sup>。

虽然肺移植术后真菌感染的后果较为严重,但是,真菌寄生在呼吸道并不是肺移植的禁忌证,原因在于术前很难根除真菌感染,并且术后大多数患者不会进一步发展成为侵袭性真菌感染。而侵袭性真菌感染则被认为是肺移植的相对禁忌证。

临床上针对真菌感染所采取的预防性治疗,其效果已经得到公认,若等到临床症状出现时再治疗那就太迟了。所以,肺移植术后较高的曲霉菌感染发生率和由此导致的患者死亡率决定了早期预防的重要性,并且要象预防细菌和病毒感染一样,需要建立一套完善的预防机制。另外,预防性用药总是比在证实有曲霉菌感染时再治疗要经济得多,但具体用哪一种药的效果好而毒副反应小,存有一定争议。抗菌药物的雾化吸入在过去已被广泛采用,同样,两性霉素 B 雾化吸入具有良好的效果和很少的副作用(同样的剂量,雾化吸入比口服的毒副反应轻很多)。有 3 个肺移植中心报道,应用两性霉素 B 雾化吸入可以明显降低肺移植后侵袭性曲霉菌病的发生率<sup>[2]</sup>。虽然两性霉素 B 对深部曲霉菌感染是有效的,但它与硫唑嘌呤相互作用的结果与急性肾功能衰竭有关。对于肺移植术后防止大多数致病性的曲霉菌感染,静脉

应用氟康唑和两性霉素 B 雾化的联合用药是有效的,可以减少毒副反应。

Patterson 等提倡在患者肝、肾功能正常的前提下,肺移植术后预防性地应用伊曲康唑 200~400 mg/d,同时服用 H<sub>2</sub> 受体阻滞剂(雷尼替丁 150 mg,2 次/d)和抗酸药,开始剂量为 200 mg/d,如果患者血中药物浓度小于 0.5 mg/L,伊曲康唑用量增加到 400 mg/d<sup>[14]</sup>。而对于已经诊断为曲霉感染的患者,治疗剂量则要求用到 400~800 mg/d,同时应用两性霉素 B 0.6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 雾化吸入。应用的时间是根据肺移植术后应用广谱抗生素的时间长短,或以术前是否找到曲霉菌来定,一般用药时间为 3 个月左右,以阻止曲霉菌感染和寄生。

对于肺移植术后的曲霉菌感染,有些医生推荐口服伊曲康唑、两性霉素 B 雾化吸入和静脉应用,有些内科医生推荐氟康唑<sup>[15]</sup>。对于肺移植术后采用具有肾毒性的硫唑嘌呤进行免疫抑制治疗的曲霉菌感染者,因伊曲康唑具有较轻的毒副作用和它的有效性,而被有些内科医生推荐<sup>[16]</sup>,或者同时应用两性霉素 B<sup>[15]</sup>。然而,这种对策的有效性尚不确定,有些患者用药后仍然发展为侵袭性疾病<sup>[1]</sup>。有些医生认为,当临床感染症状出现,特别是明确有侵袭性、进展性的疾病时,伊曲康唑和脂质体两性霉素 B(5 mg/kg)联合应用是最有效的<sup>[6]</sup>。

对于吻合口感染,可以借助支气管镜行清创术。若造成支气管狭窄,可安置气管支架以维持气道的通畅<sup>[8]</sup>。

总之,在真菌感染的预防及治疗上,还没有成熟的统一方案,尚有待今后进一步研究。

### 参 考 文 献

- Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ, et al. Spectrum of aspergillus infection in lung transplant recipients: case series and review of the literature. *Chest*, 2001, 119:169-175.
- Helmi M, Love RB, Welter D, et al. Aspergillus infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis: risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipients. *Chest*, 2003, 123:800-808.
- Calvo V, Borro JM, Morales P, et al. Antifungal prophylaxis during the early postoperative period of lung transplantation. *Chest*, 1999, 115:1301-1304.
- Cahill BC, Hibbs JR, Savik K, et al. Aspergillus airway colonization and invasive disease after lung transplantation. *Chest*, 1997, 112:1160-1164.
- Haydock DA, Trulock EP, Kaiser LR, et al. Lung transplantation. Analysis of thirty-six consecutive procedures performed over a twelve month period. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 103:329-340.
- Singh N, Husain S. Aspergillus infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22:258-266.
- Nunley DR, Gal AA, Vega JD, et al. Saprophytic fungal infections and complications involving the bronchial anastomosis following human lung transplantation. *Chest*, 2002, 122:1185-1191.
- Paradis IL, William P. Infection after lung transplantation. *Semin Respir Infect*, 1993, 8:207-215.
- Yelandi V, Laghi F, McCabe MA, et al. Aspergillus and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1995, 14:883-890.
- Egan JJ, Yonan N, Carroll KB, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in lung allograft recipients. *Eur Respir J*, 1996, 9:169-171.
- Nathan SD, Shorr AF, Schmidt ME, et al. Aspergillus and endobronchial abnormalities in lung transplant recipients. *Chest*, 2000, 118:403-407.
- Kramer MR, Denning DW, Marshall SE, et al. Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation: a new form of invasive aspergillosis. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 144:552-556.
- Tomee JF, Mannes GP, Van Der Bij W, et al. Serodiagnosis and monitoring of aspergillus infections after lung transplantation. *Ann Intern Med*, 1996, 125:197-201.
- Horvath J, Dummer S, Loyd J, et al. Infection in the transplanted and native lung after single lung transplantation. *Chest*, 1993, 104:681-685.
- Patterson TF, Peters J, Levine SM, et al. Systemic availability of itraconazole in lung transplantation. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, 40:2217-2220.
- Mannes GPM, Van Der Bij W, De Boer WJ, et al. Liposomal amphotericin B in three lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 1995, 14:781-784.

(收稿日期:2005-05-10)

## · 消息 ·

### 再次肝移植手术及围手术期处理研讨会暨第二届全国肝移植学术研讨班通知

在我国,近年来肝移植发展迅速,临床疗效逐步提高,但同时也存在亟需解决的问题。为提高肝移植的临床疗效,定于 2006 年 3 月 25-27 日在天津举行“再次肝移植手术及围手术期处理研讨会”,研讨会将以“再次肝移植手术及围手术期处理”为主题,除邀请国内知名专家作专题讲演外,还特邀日本京都大学 Tanaka 教授作专题演讲。会议由天津市第一中心医院主办,参加会议者均可获得国家继续教育学分。会议地点为天津市保税区天保国际酒店(五星),会议注册费为 600 元/人,欲参加会议者,请与会务组联系,会务组联系电话:0086-22-23626611,13920128996,传真:0086-22-23682662,通讯地址:天津市南开区复康路 24 号 天津市第一中心医院移植外科,邮政编码:300192。