

实体器官移植术后抗巨细胞病毒的治疗进展

沈中阳

随着器官移植技术及其相关领域和学科技术的进步,在国内外各大器官移植中心,只要手术适应证选择得当,接受器官移植受者术后的近期效果已经被充分肯定。为了能够更好体现器官移植技术在生命科学中的优越价值,医学界开始将关注点向器官移植手术前后更远的时间范围延伸。涉及器官移植术后远期生存效果的因素众多,焦点之一是克服由免疫抑制剂诱发的感染、肿瘤及代谢紊乱。致力于新型免疫抑制剂研发自然是最具前景和诱惑力的,但在目前情况下,仍然有大量理论和临床依据指导我们改进实际的临床工作,进而提高器官移植受者的长期生存率。对移植术后巨细胞病毒(CMV)感染的防治就是可预见的、能够改善移植受者预后的现实和典型的例子。

1 实体器官移植术后 CMV 感染概况

CMV 感染是实体器官移植术后最常见的病毒感染,特别是当供者血清 CMV 抗体阳性而受者血清 CMV 抗体阴性时。超过 70% 的健康成人存在 CMV 潜伏感染。初次感染后,CMV 将终生存在于宿主体内,当宿主免疫功能低下时即激活为活动性感染。新的 CMV 病毒株也可以在 CMV 血清抗体阳性个体中引发新的感染。移植受者在术后如不进行抗病毒治疗,发生 CMV 感染的几率将超过 50%,CMV 血清不匹配者会高达 70%^[1]。移植术后应用免疫抑制剂,特别是抗淋巴细胞抗体和细胞毒性药物治疗,以及排斥反应、全身感染和炎症等,均可成为 CMV 激活的诱导因素。新近的研究结果还显示,实体器官移植术后即使应用标准的更昔洛韦防治方案,仍然不能完全避免 CMV 感染的发生^[2]。这类人群的感染发生与病毒对更昔洛韦耐药无关,而是与病毒负荷的动力学状态有关。这类移植受者对于标准的更昔洛韦防治方案表现为病毒清除半衰期延长,甚至不能达到清除病毒的目的。可以预测,这类受者群体较其他移植受者有更高的 CMV 感染和 CMV 病的发生风险^[2]。

2 CMV 感染对移植受者的影响

活动性 CMV 感染导致病毒入侵器官的炎症,包括 CMV 肺炎、肠炎、视网膜炎、脑炎、骨髓抑制、移植植物功能障碍等直接损害。近年研究发现,CMV 对实体器官移植受者不仅有直接危害,还有间接损伤^[3],这些损伤包括:①通过免疫调节机制导致其他病毒或机会致病微生物的继发感染或重叠感染。②与移植植物排斥反应相关:肾移植术后急性排斥反应患者中,有 64% 存在 CMV 感染;肝移植术后发生慢性排斥反应患者的胆管、肝细胞中存在持续的 CMV 基因表达。③与移植术后冠心病之间存在密切联系,而移植受者心血管疾病是引起移植植物带功死亡的重要原因之一。动物实验证实,CMV 通过激活前炎症细胞因子等损伤血管内皮^[4];采用聚合酶链反应(PCR)检测动脉粥样硬化患者血管壁 CMV 阳性率高达 83.6%~86.7%。④CMV 感染与移植术后糖尿病(PTDM)发生风险呈显著正相关,其机制包括引起胰腺β细胞受损、胰岛素分泌障碍和促进细胞因子释放,引起胰岛素抵抗。⑤移植术后淋巴增生性疾病(PTLD)是长期应用免疫抑制剂的严重并发症。CMV 感染明显增加的受者,PTLD 罹患率可能主要缘于其对免疫系统的影响。

3 加强移植术后抗 CMV 防治中的问题

3.1 普遍预防还是抢先治疗:接受实体器官移植受者 CMV 感染的罹患率很高,但多无临床症状,仅从体液中检出 CMV 或血清转化为阳性,称 CMV 感染。CMV 病是指除样本中检测到 CMV 外,还伴有相应的临床表现。无论 CMV 感染或 CMV 病,就其带给移植受者的长期风险而言是一样的。因此,器官移植术后抗 CMV 治疗对于提高受者的长期生存率是关键的、必要的和没有争议的。关于普遍预防和抢先治疗的争议焦点在于对抗病毒药物副作用和 CMV 对抗病毒药物产生耐药性风险的担心。如果能够建立规范的病毒监测预警标准,抢先治疗无疑是最佳选择^[5]。但在目前尚无可靠标准的情况下,鉴于 CMV 感染的多重危害,普遍预防应是明智选择,至少对于 D⁺/R⁻的高风险人群应该普遍进行预防。普遍预防的疗程是个不确定因素,在

实施了 3 个月的标准防治后,CMV 感染的风险会大大降低,但不会消除^[6]。间断性的 CMV 复制监测还是必要的。

3.2 对抗 CMV 药物的担忧:尽管更昔洛韦抗 CMV 防治已成为实体器官移植术后的标准方案,但在临床上,CMV 感染防治方案的实施并不“标准”。主要原因除了临床医师认知程度的差异外,顾忌药物导致粒细胞减少甚至骨髓造血停滞的副作用是最主要的原因。由于 CMV、抗 CMV 治疗、粒细胞减少三者之间存在复杂的相互影响,临床上需要慎重权衡每项治疗措施的利弊,包括考虑 CMV 感染的实际发生风险,粒细胞减少的其他连带原因(年龄、合并症、联合用药等),抗 CMV 药物选择等因素。除了尽可能避免有骨髓抑制药物或因素联合作用外,与更昔洛韦相关的粒细胞减少可能与其对造血干细胞 DNA 聚合酶的剂量依赖性抑制有关。现已证实,将中性粒细胞集落刺激因子与更昔洛韦联合应用能防治粒细胞减少症,只是治疗费用较高。将小剂量更昔洛韦与磷甲酸钠联合应用或换用磷甲酸钠是 CMV 病伴粒细胞减少时的可选方案^[7]。对暂无 CMV 复制证据的重度粒细胞降低患者,可考虑暂停抗 CMV 防治,直至粒细胞恢复正常。

3.3 CMV 对抗病毒药耐药问题:可以用于 CMV 预防和治疗的药物首选更昔洛韦的静脉—口服序贯用药,目前 CMV 对更昔洛韦产生耐药只有零星报道。已有资料显示,口服缙更昔洛韦治疗无论在疗效、安全性、耐受性方面更优^[8]。在 CMV 防治中亚治疗剂量暴露是导致 CMV 耐药的因素之一,口服更昔洛韦(3 g/d)时达到的血药浓度往往是不足的,而口服缙更昔洛韦能够有效克服这一缺陷。据报道,小剂量更昔洛韦联合磷甲酸钠治疗疗效更好、耐药率更低^[9]。

CMV 感染是实体器官移植术后多发的、影响预后甚至可以危及生命的疾病过程,同时又是可以预见和预防的。我们的目标就是在引起最少不良反应同时最大限度地抑制 CMV 复制。

参考文献

- [1] Razonable RR, Rivero A, Rodriguez A, et al. Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir. *J Infect Dis*, 2001, 184 (11): 1461-1464.
- [2] Humar A, Kumar D, Boivin G, et al. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. *J Infect Dis*, 2002, 186(9): 829-833.
- [3] Hodson EM, Jones CA, Webster AC, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*, 2005, 365(9477): 2105-2115.
- [4] Hu W, Liu J, Niu S, et al. Prevalence of CMV in arterial walls and leukocytes in patients with atherosclerosis. *Chin Med J (Engl)*, 2001, 114(11): 1208-1210.
- [5] Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, et al. Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation*, 2006, 81(2): 139-145.
- [6] Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, et al. Late-onset cytomegalovirus disease in liver transplant recipients despite antiviral prophylaxis. *Transplantation*, 2004, 78(9): 1390-1396.
- [7] Mylonakis E, Kallas WM, Fishman JA. Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(10): 1337-1341.
- [8] Wiltshire H, Paya CV, Pescovitz MD, et al. Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation*, 2005, 79(11): 1477-1483.
- [9] George MJ, Snyderman DR, Werner BG, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. *Am J Med*, 1997, 103(2): 106-113.

(收稿日期: 2009-01-20) (本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

主动脉内球囊反搏术在脓毒性休克模型中的应用效果

近日,美国的研究者报告了将主动脉内球囊反搏术(IABP)用于脓毒性休克犬心血管支持的研究结果。研究者给动物支气管内注射金黄色葡萄球菌诱导脓毒症,之后给予 IABP 支持 68 h 或不给予做对照,并将细菌剂量从 4×10^8 cfu/kg 增加到 8×10^8 cfu/kg,以评价 IABP 对脓毒性休克模型犬死亡率的影响。结果显示,给予高菌量(8×10^8 cfu/kg)组的动物死亡率较低菌量(4×10^8 cfu/kg)组增加(86%比 17%),并有严重的肺损伤和肾功能不全。高菌量组给予 IABP 后,动物存活时间延长,去甲肾上腺素需要量减少,全身血管阻力指数降低;而低菌量组给予 IABP 对动物存活率和肾功能无明显改善。研究者认为,给予伴有低心排血指数的严重脓毒性休克模型犬 IABP,可以延长动物存活时间,并降低升压药物的需要量。

王瑞晨,编译自《Crit Care Med》,2008-11-28(电子版);胡森,审核