

调整免疫抑制剂对肝移植感染预后的影响

刘树人 罗显荣 陈小平 骆丽敏 杨俊 朱新运 余宙耀

【摘要】 目的 探讨肝移植感染调整免疫抑制剂的方法。方法 2005 年 1 月—2007 年 12 月采用感染相关器官衰竭评分(SOFA)在肝移植后发生感染者 SOFA ≥ 15 分时,停用免疫抑制剂,并予综合治疗;再根据 SOFA 评分将其进一步分为 SOFA 15~17 分(A 组,10 例)和 ≥ 18 分(B 组,16 例)两组,并以 2003 年 3 月—2004 年 12 月肝移植后发生感染未停用免疫抑制剂者为对照(C 组,13 例),观察调整免疫抑制剂对排斥反应和预后的影响,及其发生时间和 SOFA 评分的关系。结果 调整免疫抑制剂后,随着感染的控制,有 9 例发生排斥反应,A 组 5 例(50.0%),B 组 4 例(25.0%),C 组无一例发生;3 组间比较差异有统计学意义($\chi^2=8.0$, $P=0.02$),但 A、B 组间差异无统计学意义($\chi^2=1.70$, $P=0.19$)。发生排斥反应时,SOFA 评分较停用抗排斥反应药物时明显降低[(9.78 \pm 3.14)分比(17.22 \pm 1.86)分, $t=6.10$, $P=0.00$]。发生排斥反应的时间平均为停用免疫抑制剂后(17.56 \pm 2.60)d。共死亡 25 例患者,其中 A 组 5 例(50.0%),B 组 7 例(43.8%),C 组 13 例(100.0%);发生排斥反应的患者无一例死于严重感染所致多器官衰竭;调整免疫抑制剂可降低肝移植感染的病死率($\chi^2=7.60$, $P=0.02$)。结论 SOFA 可用于指导肝移植感染免疫抑制剂的调整,当 SOFA ≥ 15 分时停用免疫抑制剂,可以不增加排斥反应的发生率,且能减少病死率;SOFA 评分越低,病情好转越快,但越容易发生排斥反应。为及时调整免疫抑制剂的使用,可缩短 SOFA 评分间隔。

【关键词】 肝移植; 感染; 感染相关器官衰竭评分; 治疗; 免疫抑制剂

Effect of adjusting the immunosuppressants on the prognosis of the infection in the patients with liver transplantation LIU Shu-ren, LUO Xian-rong, CHEN Xiao-ping, LUO Li-min, YANG Jun, ZHU Xin-yun, YU Zhou-yao. Liver Disease Center of the PLA, the 458 th Hospital of the PLA, Guangzhou 510600, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To explore the method of adjusting the immunosuppressants in serious infection after liver transplantation. Method With reference to sepsis-related organ failure assessment (SOFA), 2005.1 - 2007.12, when the patient's score ≥ 15 , the immunosuppressants were withdrawn, and the patients were given powerful antibiotics and the other treatments in combination. They were further divided into two groups, SOFA 15 - 17 (group A, 10 cases) and ≥ 18 (group B, 16 cases). They were compared, and also with the patients without stoppage of immunosuppressants (group C, 13 cases, 2003.3 - 2004.12). After withdrawing the immunosuppressant, the rejection incidence and times, the changes in SOFA score and mortality and their relationships were analyzed. Results After adjusting the immunosuppressant and with control of serious infections, rejection occurred in 9 patients, with 5 cases in group A (50.0%), 4 in B (25.0%), none in C. The differences among groups showed statistically significant difference ($\chi^2=8.0$, $P=0.02$), but no difference was seen between group A and B ($\chi^2=1.70$, $P=0.19$). When the rejection developed, the SOFA score decreased obviously (9.78 \pm 3.14 vs. 17.22 \pm 1.86, $t=6.10$, $P=0.00$). The time of rejection was (17.56 \pm 2.60) days after stopping the immunosuppressant. All 25 deaths were due to serious infection with multiple organ dysfunction syndrome, but not rejection. Five deaths occurred in group A (50.0%), 7 in B (43.8%), 13 in C (100.0%). Not a single patient with rejection died from infection. Proper adjustment of the immunosuppressants could decrease the mortality ($\chi^2=7.60$, $P=0.02$). Conclusion SOFA score could be used to guide the adjustment of the immunosuppressants, when SOFA ≥ 15 , the immunosuppressants could be stopped, which would not increase the rejection incidence and decrease mortality. The lower the SOFA score is, the faster the patients recuperate better, but more rejection develops. In order to adjust the immunosuppressant in time, the period with high SOFA score should be shortened.

【Key words】 liver transplantation; infection; sepsis-related organ failure assessment; therapy; immunosuppressant

免疫抑制药物引起的免疫功能低下是器官移植术后易发生感染的重要原因之一,严重肺部感染时

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.02.007

基金项目:解放军总后勤部卫生部重点专项科研项目(第 481 号)

作者单位:510600 广东广州,解放军第四五八医院全军肝病病中心

调整免疫抑制剂已成共识。在感染初期,免疫抑制剂可维持不变,治疗过程中,如果病情恶化,应立即减量或停用,仅以小剂量糖皮质激素维持,必要时可静脉应用免疫球蛋白,加强免疫重建和治疗^[1]。但肝移植感染时怎样调整免疫抑制剂的用法,依据什么标

准以及这些标准对感染的疗效和预后的影响如何,尚无充分的研究。本研究中采用感染相关器官衰竭评分(SOFA)对肝移植后感染患者进行评分,在此基础上,探讨调整免疫抑制剂的方法。

1 对象和方法

1.1 一般资料和分组:选择 2003 年 3 月—2007 年 12 月共 75 例肝移植患者,男 55 例,女 20 例;年龄 18~71 岁,平均(49.57±10.62)岁;其中发生感染 49 例。将 2005 年 1 月—2007 年 12 月治疗的患者作为研究组,当患者 SOFA≥15 分时停用免疫抑制剂(另 10 例感染者减半量使用免疫抑制剂,故未纳入本研究中),并将其中 26 例感染患者分为 SOFA 15~17 分(A 组,10 例)和 ≥18 分(B 组,16 例)两组;将 2003 年 3 月—2004 年 12 月移植后发生感染但未调整免疫抑制剂的患者作为对照(C 组,13 例)。3 组患者人口学特征、疾病构成、手术方式、术后抗排斥和抗感染方案比较差异均无统计学意义(P 均>0.05),发生感染后均改用综合治疗方法。

1.2 感染的诊断和 SOFA 评分:根据美国胸科医师协会(ACCP)和危重病医学会(SCCM)制定的标准诊断感染[2]。SOFA 包括呼吸系统、血液系统、肝脏、心血管系统、中枢神经系统和肾脏 6 个部分,单个器官功能衰竭从轻到重评为 1~4 分,当单个器官 SOFA≥3 分时即为器官功能衰竭[3]。由于 SOFA 评分是以连续形式描述器官功能障碍或衰竭的程度,可反复计量单个或全体器官功能障碍的过程,符合疾病发生发展的规律;又由于临床上 2 个以上的器官衰竭病死率为 50%左右,3 个以上器官衰竭病死率为 80%以上,因此,为便于比较病情的轻重程度,并根据肝衰竭和肝移植手术的特点,本研究中以 SOFA≥15 分作为停用免疫抑制剂的标准,再将患者分为 SOFA 15~17 分(3 个以上器官功能衰竭)和 ≥18 分(所有器官功能衰竭)两组。

1.3 免疫抑制剂的调整和治疗:经伦理委员会同意和术前准备后,患者在全麻下行改良式肝移植术,术后常规予抗感染(哌拉西林+他唑巴坦、头孢哌酮+舒巴坦+奥硝唑)、抗排斥(他克莫司或环孢素 A+霉酚酸酯+糖皮质激素三联免疫抑制方案)、抗凝血、保肝和对症支持治疗[4]。发现感染后,每日行 SOFA 评分,当 SOFA≥15 分时,即停用免疫抑制剂,同时改用碳青霉烯类联合糖肽类抗生素治疗,重点针对革兰阴性细菌,合并真菌感染时加用伏立康唑,病毒感染加用更昔洛韦。其后,根据细菌培养和药敏试验及时调整抗生素[5]。同时予积极营养支持、

人免疫球蛋白和免疫增强剂。感染控制后逐渐从小剂量开始加用抗排斥药。

1.4 观察指标:于术后、发生感染和停用免疫抑制剂后每日留取各种体液标本送检;行床边 X 线胸片和彩色超声检查;观察生命体征,血常规,心、肺、肝、肾功能和神经状态的变化;怀疑排斥反应时行肝穿刺活检鉴别感染和排斥反应,直至病程终结。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 11.0 统计软件,检测数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)及率表示,采用 t 检验和 χ^2 检验, P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 调整免疫抑制剂对排斥反应的影响(表 1):调整免疫抑制剂后,随着感染被控制,部分患者出现排斥反应,采用从小剂量加抗排斥药治疗后均可控制,3 组间排斥反应的发生率存在差异,停用抗排斥药后,排斥反应发生率与 SOFA 评分成反比。提示,SOFA 评分较低者停用抗排斥药后,随着感染被控制易发生排斥反应;持续应用抗排斥药则无排斥反应。

表 1 调整免疫抑制剂对肝移植患者排斥反应的影响

组别	例数	排斥反应(例)	无排斥反应(例)	排斥反应率(%)
A 组	10	5	5	50.0
B 组	16	4	12	25.0
C 组	13	0	13	0

注:3 组比较, $\chi^2=8.0, P=0.02$; A 组比 B 组, $\chi^2=1.70, P=0.19$;

A 组比 C 组, $\chi^2=8.31, P=0.00$; B 组比 C 组, $\chi^2=3.77, P=0.05$

2.2 排斥反应与 SOFA 评分的关系:随着感染被控制,共有 9 例患者发生了排斥反应,停用抗排斥药时 SOFA 评分为(17.22±1.86)分;发生排斥反应时 SOFA 评分为(9.78±3.14)分,两者间差异有统计学意义(t=6.10, P=0.00)。提示随着感染逐渐被控制,SOFA 评分越低,越容易发生排斥反应。

2.3 排斥反应发生的时间:在停用免疫抑制剂后,随着感染逐渐被控制,SOFA 评分降低,9 例患者均在 3 周内出现排斥反应,平均为(17.56±2.60)d。SOFA 评分下降越快,发生排斥反应的时间越早,与感染被控制的时间基本一致。

2.4 调整免疫抑制剂对生存率的影响(表 2):肝移植感染后,为控制感染,须调整免疫抑制剂的使用,尽管如此,病程中仍有部分患者死于严重感染所致的多器官衰竭,但无一例是发生排斥反应的患者。因此提示,调整免疫抑制剂可提高感染患者的生存率;反之,如果继续使用免疫抑制剂或 SOFA 评分较高时才停用免疫抑制剂,虽然不增加排斥反应的发生,却能增加病死率。

表 2 调整免疫抑制剂对肝移植患者感染生存率的影响

组别	例数	存活数(例)	死亡数(例)	病死率(%)	生存率(%)
A 组	10	5	5	50.0	50.0
B 组	16	9	7	43.8	56.2
C 组	13	0	13	100.0	0

注:3 组比较, $\chi^2=7.60, P=0.02$; A 组比 B 组, $\chi^2=1.51, P=0.22$;
A 组比 C 组, $\chi^2=7.34, P=0.07$; B 组比 C 组, $\chi^2=3.25, P=0.07$

3 讨论

肝移植患者由于原有的肝脏疾病,营养状况差,术前就存在着感染和多器官功能障碍,加上手术创伤,术中和术后使用免疫抑制剂,使患者全身免疫功能进一步降低,易发生全身性、致命性感染,导致多器官衰竭,为肝移植术后死亡的主要原因之一^[6-7]。

肝移植严重感染的治疗经常面临许多矛盾,一方面患者要使用免疫抑制剂,防止发生排斥反应,而使用免疫抑制剂却不利于感染的治疗;另一方面,要提高患者机体的免疫功能,减少或停用免疫抑制剂以控制感染,但又可能会诱发排斥反应^[8]。因此,感染发展到什么程度时调整免疫抑制剂,怎样调整,至今还没有客观的标准和评价体系。感染较轻时停用免疫抑制剂会引起排斥反应;感染较重时才停用免疫抑制剂,不但会加重感染,而且会引起死亡^[9]。

本研究中采用 SOFA 评分法^[3]对肝移植后感染患者多器官功能障碍的发生发展行动态分析,采用持续性变量,具有客观、简单、易获得及可靠的特点,对所评价的器官功能有特异性,每个医疗机构都能以常规方法每日检测,避免了有创性操作,这些变量与患者来源、病种、人口统计学特征、治疗措施等因素无关,能区分单个器官功能障碍或衰竭程度,可广泛用于临床。急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分项目较多而复杂,虽然评分详细,也较适合于重症监护病房(ICU)患者的评估,但过程较繁琐,因此,对监测指标较多的肝移植患者采用简单的 SOFA 评分较为实际^[10]。

当单个器官 SOFA ≥ 3 分时,可诊断为功能衰竭,临床上 2 个器官功能衰竭的病死率约为 50%,而 SOFA 评分包括 6 个器官或系统。根据终末期肝病的特点和手术性质,本研究中以 SOFA ≥ 15 分作为停用免疫抑制剂的标准。由于器官移植感染者病情变化迅速,会在极短的时间内出现多个器官、系统的功能衰竭,因此,在决定停用免疫抑制剂时,部分患者 SOFA 达 18 分以上。为了便于进一步分析比较,我们根据 SOFA 评分,即病情的轻重,将停用免疫抑制剂的患者再进一步分为 15~17 分和 ≥ 18 分两组,并与以前由于担心发生排斥反应而发生感染

未停用免疫抑制剂的患者进行比较。结果发现,停用免疫抑制剂后,3 组之间排斥反应的发生率存在差异,其中停用免疫抑制剂组排斥反应的发生率明显高于未停用免疫抑制剂组,而停用免疫抑制剂的两组之间,虽然 SOFA 15~17 分组排斥反应的发生率高于 SOFA ≥ 18 分组,但差异无统计学意义,分析原因可能与例数较少有关。但结果仍提示,停用免疫抑制剂后,随着感染的控制,肯定会发生排斥反应,而排斥反应肯定会损伤肝功能,但加用少量抗排斥药后均可控制感染。

本研究结果还显示,在病程中,随着感染被控制,患者病情好转,部分患者却发生了排斥反应,这些患者当日 SOFA 评分均较停用免疫抑制剂时降低;发生排斥反应的时间均在停用免疫抑制剂后 3 周内,与感染被控制时间基本一致。提示,SOFA 评分越低,病情好转越快,但越容易发生排斥反应,这与停用免疫抑制剂后患者免疫功能恢复有关。

肝移植感染是否调整免疫抑制剂的使用与患者的生存率密切相关,未调整免疫抑制剂组病死率明显高于调整组,而 SOFA 评分越高,即使调整了免疫抑制剂,其病死率也较高,但组间无明显差异(可能与统计例数较少有关)。结果提示,肝移植感染及时调整免疫抑制剂可以降低病死率。

综上所述,本研究结果提示,肝移植严重感染时,患者的免疫功能往往很低,无力抵抗感染,更不会产生排斥反应;但随着感染被控制,SOFA 评分下降,肯定会发生排斥反应,损伤肝功能,但不会造成患者死亡。SOFA 评分越低,病情好转越快,但越容易发生排斥反应;发生排斥反应的时间均在感染被控制的 3 周内。感染后,当 SOFA ≥ 15 分时及时调整免疫抑制剂可以降低病死率;但由于病情变化较快,SOFA 高分者病死率仍然较高;如果能根据抗排斥药的使用时间进行 SOFA 评分而及时调整免疫抑制剂的用法,应该能进一步降低肝移植感染的病死率。尽管本研究中所包含的病例较少,但研究的结果仍提示,根据 SOFA 评分可以调整免疫抑制剂的用法,从而提高肝移植生存率。

参考文献

- [1] 王红,黄樱,张淑文,等. 51 例肾移植患者应用免疫抑制疗法并发肺炎的回顾性分析. 药物不良反应杂志, 2007, 9(4): 247-250.
- [2] 肖正伦. 危重病监护医学与 ICU 培训教材. 广东: 广东人民出版社, 2004: 19-20.
- [3] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med, 1996, 22(7): 707-710.
- [4] 王璐,王孟龙,卢实春,等. 肝移植术后早期重症肺炎易感因素

和治疗分析. 中国危重病急救医学, 2008, 20(5): 310-311.

[5] 宋志芳, 俞康龙, 单红卫, 等. 肾移植术后难治性发热病原菌与疗效分析. 中国危重病急救医学, 2002, 14(4): 204-206.

[6] Echániz A, Pita S, Otero A, et al. Incidence, risk factors and influence on survival of infectious complications in liver transplantation. *Enferm Microbiol Clin*, 2003, 21(5): 224-231.

[7] 沈中阳, 刘懿禾, 王峪, 等. 成人肝移植围手术期多器官功能障碍综合征患者血清细胞因子的变化. 中国危重病急救医学, 2007, 19(1): 28-30.

[8] 王海灏, 赵建平, 张伟杰, 等. 器官移植术后肺部感染的特点及治疗. 中国抗感染化疗杂志, 2005, 5(6): 355-357.

[9] 孙强, 朱晓峰, 何晓顺, 等. 暂停免疫抑制剂对肝移植术后严重感染疗效的探讨. 中华普通外科杂志, 2007, 22(9): 650-652.

[10] 高红梅, 常文秀, 曹书华. APACHE 评分对肝移植术后 MODS 患者的预后评估. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6): 371-372.

(收稿日期: 2008-06-20 修回日期: 2008-12-10)
(本文编辑: 李银平)

• 病例报告 •

肾移植术后并发重症肺部感染 1 例

赵世峰 郑贵军 黎檀实 沈洪

【关键词】 肾移植； 肺部感染； 治疗

报告 1 例肾移植术后发生重症肺部感染患者的诊治情况如下。

1 病历简介

患者女性, 53 岁, 因反复发热 11 d、加重伴喘憋 2 h, 于 2008 年 10 月入院。患者于 2003 年 9 月因肾功能衰竭在当地医院进行血液透析治疗; 2003 年 10 月于新疆某医院行多囊肾切除术及肾移植术。后因发生急性排斥反应于 2008 年 8 月 8 日在北京某医院再次行肾移植术。2008 年 10 月 10 日患者因劳累后出现发热, 自服感冒清热冲剂后发热症状有所缓解, 体温恢复正常。10 月 19 日患者无明显诱因再次出现高热, 自服新黄片后体温下降, 后又反复, 于 10 月 21 日突然出现胸闷、喘憋并逐渐加重, 在本院急诊科行紧急经口气管插管及呼吸机辅助呼吸, 体温 35.5℃, 脉搏 101 次/min, 呼吸频率 25 次/min, 血压 110/70 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。双肺呼吸音粗, 可闻及湿啰音, 心率 101 次/min、律齐; 腹部未见异常, 肠鸣音弱 (2 次/min)。辅助检查: 白细胞计数 $14 \times 10^9/L$, 血红蛋白 117 g/L, 中性粒细胞比例 0.85, 红细胞计数 $4.0 \times 10^{12}/L$, 血小板计数 $277 \times 10^9/L$; 丙型肝炎 (丙肝) 抗体阳性。血气分析显示代谢性酸中毒; X 线胸片示双肺感染; 入院诊断: 肾移植术后, 肺部感染, I 型呼吸衰竭, 胆囊切除术后, 丙肝

病毒携带者。

给予特级护理、呼吸机辅助呼吸、抗感染及对症治疗后, 症状缓解, 血 Na^+ 122.3 mmol/L, 白蛋白 25.5 g/L, 丙氨酸转氨酶 43.3 U/L, 天冬氨酸转氨酶 93 U/L, 尿酸 494.2 $\mu\text{mol/L}$, 血尿素氮 10.83 mmol/L, 肌酐 123.3 $\mu\text{mol/L}$, 均高于正常参考值; 痰培养找到真菌假菌丝、革兰阳性 (G^+) 球菌、 G^+ 杆菌、革兰阴性 (G^-) 杆菌及圆形芽生真菌孢子; 床旁 X 线胸片提示双肺均有大片高密度影。停用免疫抑制剂, 加用甲泼尼龙静脉滴注以减少炎性渗出, 改善双肺间质性病变, 同时给予抗生素、抗真菌、抗病毒、抗原虫等综合治疗。入院第 3 日, 患者心率达 160 次/min, 血氧饱和度下降至 0.80。给予胺碘酮静脉注射, 呼吸机给氧浓度至 1.00 等处理。入院第 4 日, 患者病情持续加重, 凝血功能异常, 血细胞进行性下降, 胸闷严重。入院第 6 日, 患者出现烦躁, 血细胞仍下降, 血气分析示代谢性酸中毒。入院第 8 日, 患者病情呈进行性加重, 呼吸机持续维持, 丙泊酚镇静, 肝功能异常, 于当日 15:55 出现血压、心率进行性下降, 给予多巴胺、阿托品对症处理仍不能维持, 后心率呈进行性下降, 经抢救无效死亡。

2 讨论

肾脏移植已经成为治疗终末期肾病的有效治疗手段。为了达到抑制排斥反应和维持肾功能的目的, 移植术后必须长期使用各种免疫抑制剂, 如环孢素 A、骁悉 (吗替麦考酚酯)、硫唑嘌呤、泼尼松等药物。骁悉为新型免疫抑制剂, 它对淋

巴细胞有高度选择作用, 可通过减少免疫活性淋巴细胞降低早期急性排斥。但用强效免疫抑制药物治疗的同时也大大地削弱了机体的免疫防御功能, 包括细胞免疫和体液免疫。因而, 肾移植患者自身的抵抗能力差, 病原微生物易侵入机体造成感染, 特别是肺部感染, 已成为器官移植患者最常见、最重要的并发症和导致患者死亡的首要原因。

本例患者曾进行过两次肾移植术, 第一次失败后在本院检查提示自身免疫反应强, 不适合再行肾移植。患者在其他医院再次行肾移植术, 术后给予免疫抑制剂抗排斥药物治疗。患者在来本院前 10 d 已出现发热、呼吸困难、血氧分压降低未引起足够的重视。停用免疫抑制剂并给予抗感染治疗, 病情曾一度好转。患者病情的恶化与其长时间应用免疫抑制剂引起的免疫功能低下导致多种条件致病菌入侵有关。因此, 对于此类患者, 首先应停用免疫抑制剂, 确定病原体, 选择对肾毒性小的抗生素; 待病情好转后再调整免疫抑制剂用量; 实施重症监护, 积极纠正水、电解质与酸碱失衡; 保持良好的通气与氧合状态; 对伴急性呼吸窘迫综合征患者, 先采用面罩给氧与经鼻面罩无创水平正压通气交替的方法改善氧合, 若氧合不满意, 则改为经口或鼻气管插管进行有创辅助通气, 可根据患者自主呼吸恢复的情况调整控制模式。综合考虑, 分清主次, 对提高救治成功率是很重要的。

(收稿日期: 2009-01-12)
(本文编辑: 李银平)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.02.008

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院急诊科 (赵世峰、沈洪、黎檀实); 天津中医药大学 (郑贵军)