

肾移植术后肺部感染致急性呼吸窘迫综合征的特征与治疗

桂培根, 骆志清, 曾钧发, 言彩红, 李 方, 黄治家, 杨吉军, 肖 宏, 吴昆鹏

(南华大学附属第二医院, 湖南 衡阳 412001)

[摘要] **目的** 探讨肾移植术后肺部感染所致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者的临床特征及预防控制措施。**方法** 采用回顾性分析的方法,对 2003 年 1 月—2011 年 1 月重症监护室 40 例肾移植术后并发肺部感染合并呼吸衰竭患者的临床资料进行分析。**结果** 肾移植患者肺部感染多发生在术后 3~6 个月(32 例,80.00%),发热是其主要症状,病情严重时出现胸闷、气急和呼吸困难,血氧饱和度下降,继而发展为 ARDS。早期胸片仅有双肺纹理增粗、模糊或肺野有少许斑片状影,CT 扫描逐渐发展为双侧下肺纹理增多、网格状、毛玻璃状等间质性改变。感染多以病毒和真菌等机会性感染为主。40 例患者,存活 16 例,死亡 24 例,病死率 60.00%。早期死亡原因主要为严重全身炎症反应综合征导致的多器官功能不全,晚期死亡原因主要为真菌及医院获得性耐药菌感染所致的呼吸衰竭。**结论** 肾移植术后肺部感染所致 ARDS 病死率高。应及早诊断,合理调整及停用免疫抑制剂方案,经验性抗感染和使用肾上腺糖皮质激素治疗,在此基础上应用无创机械通气策略,加上减少误吸风险的合理营养支持方案和层流洁净病房的应用,将为患者的康复赢得时间。

[关键词] 肾移植;肺炎;急性呼吸窘迫综合征;病原学;无创机械通气;肠内营养

[中图分类号] R563.1 R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2012)02-0119-04

Treatment and characteristics of acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary infection after renal transplantation

GUI Pei-gen, LUO Zhi-qing, ZENG Jun-fa, YAN Cai-hong, LI Fang, HUANG Zhi-jia, YANG Ji-jun, XIAO Hong, WU Kun-peng (The Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 412001, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical characteristics and prevention and control measures of acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by pulmonary infection (PI) after renal transplantation. **Methods** Clinical data of 40 patients with PI and respiratory failure after renal transplantation in an intensive care unit through January, 2003 to January, 2011 were analyzed retrospectively. **Results** PI mostly occurred in renal transplant patients after 3-6 months of operation (32 cases, 80.00%), the main clinical manifestation was fever, patients in serious condition could develop chest distress, dyspnea, decrease in blood oxygen saturation degree, and eventually ARDS. Early chest radiograph only displayed increased pulmonary markings, blurred or dotted patch. The lung interstitial changes by CT scanning showed increased bilateral subpulmonary markings, reticular or ground glass shadows. Viruses and opportunistic fungi were major infection agents. 16 patients were survived and 24 died, the death rate was 60.00%. Early death was mainly due to multiple organ dysfunction caused by severe systemic inflammatory response syndrome, and cause of death in advanced stage was respiratory failure caused by fungi or hospital-acquired resistant bacteria. **Conclusion** Mortality of ARDS caused by PI in renal transplantation patients is high. Early diagnosis, rational adjust or stop immunosuppressant application, empirical anti-infective therapy and application of glucocorticoid, noninvasive ventilation, rational nutritional support for reducing risk of aspiration, and application of laminar flow ward will gain time for patients' rehabilitation.

[Key words] renal transplantation; pulmonary infection; acute respiratory distress syndrome; etiology; noninvasive ventilation; enteral nutrition

[Chin Infect Control, 2012, 11(2): 119-121, 145]

[收稿日期] 2011-07-06

[作者简介] 桂培根(1966-),男(汉族),湖南省衡阳市人,副主任医师,主要从事危重病学研究。

[通讯作者] 桂培根 E-mail: icu2005@126.com

相对于有创性机械通气,无创机械通气(non-invasive ventilation, NIV)具有无创、操作简单、易于接受、患者耐受性好且并发症少等优点,特别是可减少医院获得性肺炎的发生,可用于早期呼吸支持^[1-2]。肾移植术后重症肺部感染患者往往处于严重的免疫功能降低状态及高分解代谢状态,所导致的营养不良和免疫功能低下可促使病情急剧恶化,易并发二重感染和全身衰竭,成为患者死亡的重要原因^[3]。肠内营养能改善和增强危重症患者的细胞免疫功能^[4]。移植患者感染的危险因素是外在环境与宿主(最终的免疫抑制状态)相互作用的结果,当 T 细胞免疫功能抑制时,环境因素在真菌感染中尤为重要^[5]。本研究探讨对于肾移植术后肺部感染应着眼于预防而不是治疗,以及无创通气、肠内营养和层流病房在上述患者感染控制中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性分析方法,对 2003 年 1 月—2011 年 1 月本院重症医学科 40 例肾移植术后出现肺部感染合并呼吸衰竭的患者病历资料进行调查分析,记录发病时间、临床特征、病原菌的分布及转归,并进行统计。40 例患者中,男性 25 例,女性 15 例;年龄 18~56 岁。

1.2 诊断标准 急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrom, ARDS)的诊断标准:(1)呼吸频率 $>35\sim 40$ 次/min;(2)口唇发绀,进行性呼吸困难和缺氧,且高流量吸氧难以纠正;(3)动脉血氧分压 $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg,氧合指数 <200 ;(4)后期胸片呈典型“毛玻璃样”改变;(5)排除气道阻塞、肺不张和急性心力衰竭等病因。

1.3 综合治疗 符合 ARDS 诊断标准的本组 40 例患者停用免疫抑制剂(无患者因停用免疫抑制剂出现急性排斥反应而影响治疗,5 例患者最长停用免疫抑制剂达 4 周),予以甲基泼尼松龙 40~80 mg/d 静脉滴注,约 1 周;进入百级层流病房加强监护,同时经验性给予抗病毒(更昔洛韦 5~7 d)、抗真菌(复方磺胺甲噁唑加伏立康唑或卡泊芬净)、抗细菌(入院初尽量避免使用碳青霉烯类抗生素)治疗,并予以鼻空肠管置入术或经皮内镜下胃(PEG)/空肠造口术(PEJ)管饲以启动肠内营养,供应热卡约 2 000 Kcal,加用静脉丙氨酰谷氨酰胺 20~40 g/d;及早给予经鼻罩或面罩持续双水平正压通气(美国伟康 BiPAP Vision 无创呼吸机)治疗,根据患者氧

合及血气参数调整 IPAP 及 EPAP 参数值,直至完全撤机。尽量不行气管切开,必要时使用经口气管插管术行有创机械通气。

2 结果

2.1 发病时间 40 例患者肾移植术后常规应用环孢素(或 FK506) + MMF + 泼尼松抗排斥,发生肺部感染的时间均为术后 3~9 个月内,其中 32 例在 3~6 个月,8 例在 6~9 个月内。

2.2 临床表现与影像特征 发热是肾移植患者术后出现肺部感染的主要症状,其特点多表现为每天固定时间高热,体温常 $>39^\circ\text{C}$,很少寒战,大多数患者很快有呼吸困难,大量出汗后体温降至正常,周而复始。巨细胞病毒感染通常表现为不明原因高热,可持续数周,患者常伴有厌食、关节和周身疼痛,血白细胞和血小板减少。呼吸道症状主要表现为咳嗽、咳痰,早期干咳少痰,本组 10 例患者两肺可闻及少许啰音。病情严重时可出现胸闷、气急和呼吸困难,血氧饱和度下降,继而发展为 ARDS。及早应用甲基泼尼松龙的患者可早退热,并减轻呼吸困难,升高血氧饱和度。早期胸片仅有双肺纹理增粗、模糊或肺野有少许斑片状影,CT 扫描逐渐发展为双侧下肺纹理增多、网格状、毛玻璃状等间质性改变,两肺广泛“毛玻璃样”改变。肺部感染的影像学表现常在短时间内迅速发生变化,且常与临床表现不同步。后期所有患者将发展为絮状、雪花状、斑片状或两肺广泛“棉团”样等浸润性阴影,甚至发展为满肺白色阴影。本组有 5 例患者形成空洞,其中 2 例出现大咯血窒息,经口气管插管气管镜吸出坏死组织,病理检查为曲霉菌,抢救成功,经治疗后出院。

2.3 病原体分析 共有 28 例患者检测到病原体。通过检测 CMV-IgG/IgM 及 PP65 抗原,确诊 12 例为巨细胞病毒感染;痰真菌培养阳性 5 例,1 例为白假丝酵母菌感染,4 例为曲霉菌感染(其中 2 例患者病死后立即行尸解病理检查和培养,证实 1 例为烟曲霉菌感染,1 例为黄曲霉菌感染);血培养阳性 3 例,分别培养出肺炎克雷伯菌(患者术后漏尿)、金黄色葡萄球菌(患者术后移植肾周有水肿)和表皮葡萄球菌(患者长期留置中心静脉导管)。痰病原学检查阳性 27 例(病原体检出标本采集时间距入院时间 3~25 d),除卡氏肺孢子菌 2 例,结核分枝杆菌 2 例,18 例检出细菌[革兰阴性(G^-)杆菌 13 例,革兰阳性(G^+)球菌 5 例],5 例检出真菌;细菌—真菌混合

感染 3 例,细菌—巨细胞病毒混合感染 12 例,巨细胞病毒—细菌—真菌混合感染 3 例,真菌—巨细胞病毒混合感染 2 例;1 周内痰病原学培养多为咽喉杂菌,2~3 周大多为 G^- 杆菌,3 周后多为多重耐药非发酵类 G^- 杆菌等混合菌,其中检出铜绿假单胞菌 6 例次,肺炎克雷伯菌 2 例次,其他病原菌有阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、嗜麦芽窄食单胞菌等。

2.4 转归 40 例患者,存活 16 例,死亡 24 例;其中在本院行肾移植者 15 例,外院行肾移植者 9 例。病死患者按发病时间分为 3 个阶段:在发病 10 d 内死亡者 10 例(外院行肾移植者 5 例,未做药物浓度等监测),死亡原因主要为严重全身炎症反应综合征导致的多器官功能不全;发病 10~20 d 内死亡者 5 例(外院行肾移植者 2 例),死亡原因为多种因素(混合感染 3 例,颅内曲霉菌感染并脑疝 1 例,脑血管意外 1 例)导致的多器官功能不全;发病 20 d 后死亡者 9 例(外院行肾移植者 2 例),死亡原因主要为真菌及医院内获得性耐药菌所致的呼吸功能衰竭。存活患者均痊愈出院,出院的患者血氧饱和度(SaO_2)均维持在 93% 以上,动脉血氧分压(PaO_2)维持在 60 mmHg 以上,二氧化碳分压(PCO_2)维持在 50 mmHg 以下。住重症监护室(ICU)时间为(25.00±5.60)d。

3 讨论

肺部感染是肾移植术后的常见并发症,也是引起肾移植患者死亡和移植肾功能丧失的主要原因^[6]。本组病例资料显示,绝大多数肺部感染出现在术后 3~6 个月内,此结果与国外早前研究结论^[7]相符。由于长期大量使用免疫抑制剂,使人体细胞免疫功能下降,而在术后 3~6 个月的时间是免疫抑制剂浓度最高的时间,在此时间窗内极易造成患者机会性感染,因此及时停用所有免疫抑制剂最为关键,而在此时间本组患者无一例发生急性排斥反应,这与相关报道^[8]一致。所以建议肾移植术后 3~6 个月应常规检测免疫抑制剂浓度,并调整免疫抑制剂用量。

对病原体的分析中我们发现,咳痰标本易受口咽部定植菌污染,或为气道定植菌,或某些特殊病原体很少随痰排出,故痰检出细菌与临床诊断多不相符。肾移植后 3~6 个月阶段中发病多见的是病毒感染和机会感染,最重要的多为病毒感染,其具有调

节免疫功能的作用,受外源性免疫抑制药物的影响,能增强免疫抑制程度,由此增加了真菌等机会性重叠感染的风险。对于肾移植术后不明原因的发热,根据发病时间、临床表现与影像特征、病原体的分析给予抗病毒治疗,效果不佳者,应考虑肺部真菌感染,可采取经验性抗真菌治疗。我们认为不要过多追求和依赖病原体的检查,对于移植术后 3~6 个月高危患者应常规进行病毒抗体检测,以加强病毒感染筛查,并对高危受者进行 CMV 及肺孢子菌预防治疗。

考虑感染尤其是病毒引起的感染,对肾移植受者的直接影响是溶细胞性感染和/或炎症以及感染引起的免疫学反应;间接影响是由在病毒入侵受者反应中释放的细胞因子、趋化因子和生长因子引起,所以本组患者早期使用了肾上腺糖皮质激素。实践证明,可较早退热,并减轻呼吸困难,升高 SaO_2 ,与国外报道^[9]的皮质类固醇可以减轻肾移植后 CMV 性肺炎患者的肺泡渗出,降低毛细血管的通透性,有效减少肺实质和间质的炎症反应,预防肺间质纤维化,缩短 CMV 性重症肺炎的进程结果一致。

分析病死患者的 3 个阶段,发病 10 d 内死亡的患者,其死因基本为严重全身炎症反应综合征导致的多器官功能不全,其炎症反应难以终止,只能靠加强免疫抑制剂浓度检测和病毒抗体检测、病毒感染筛查来预防发生,从而降低病死率;发病 20 d 后死亡的患者,其死因基本为真菌及医院内获得性耐药菌所致的呼吸衰竭。因此,我们的综合治疗特点是:(1)以无创机械通气辅助呼吸,因为无创机械通气既可减少呼吸机相关性肺炎等气管插管并发症,又可减轻气道管理的工作量;(2)在无创呼吸机的使用过程中,患者容易出现腹胀,从而可能导致吸入性肺炎的发生,因此我们通过鼻肠管管饲肠内营养或胃造瘘管饲营养,减少了反流误吸的发生,同时提供了足够的营养支持以改善免疫功能;(3)层流洁净病房能提供相对洁净的空气环境,可减少导致致命感染的环境暴露。总之,肾移植术后肺部感染致 ARDS 救治难度大。因此,对于肾移植术后肺部感染,应着眼于预防而不是治疗。应及早诊断,合理调整或停用免疫抑制剂,经验性抗感染治疗和使用肾上腺糖皮质激素,在此基础上应用无创机械通气策略,加上减少误吸风险的合理营养支持方案和层流洁净病房的应用,可为患者的康复赢得时间。

手套;也有医务人员怀有侥幸心理,为隔离患者实施手术时未戴防护面罩,致使血液、体液溅入眼、口、皮肤等部位;对使用后的利器,未及时放入利器盒,在诊疗或手术忙乱时造成自己或他人发生职业暴露等现象。

3.2 防护对策

3.2.1 制度干预 本院根据卫生部《医务人员艾滋病病毒职业暴露防护工作指导原则》、《医院感染管理办法》、《狂犬病暴露处置工作规范》及 2009 年国家职业卫生标准《血源性病原体职业接触防护导则》制订职业暴露防护预案和报告流程,并对发生职业暴露的医务人员(经科室确认后)及时给予免费检测和预防用药。对职业暴露人员进行详细登记,有案可查,便于追踪、总结和改进工作。

3.2.2 加强职业暴露防护知识培训 有研究^[3]表明,定期进行在职教育,严格执行全面防护措施可防止 30% 以上的针刺伤发生。为提高医务人员防护意识,防止职业暴露的发生,本院经常举办职业防护

专题讲座、印刷知识手册、张贴宣传海报等,加强医生、护士、实习生、保洁人员等各类人员的培训。

3.2.3 落实标准预防 定期检查并完善预防体系,落实标准预防。

[参考文献]

- [1] 张咏梅,江智霞,酒井顺子,等. 医务人员血源性职业暴露防护措施的应用研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(11): 1400, 1492.
- [2] 林南清,宋国伟. 检验人员的职业暴露与生物安全防护[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(6): 767.
- [3] 金小慧,俞继芳,石娜. 分离输液针头导致针刺伤原因分析与预防[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(3): 406.
- [4] 张城平,孙维维. 手术室护士职业危险因素及防护措施[J]. 家庭护士, 2008, 6(1): 160 - 161.
- [5] 陈小丽. 手术室护士锐器伤现况调查与对策[J]. 护士进修杂志, 2008, 23(8): 730 - 731.

(上接第 121 页)

[参考文献]

- [1] 刘振桐,王承敏. 无创正压通气的临床适应证[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2002, 1(4): 66 - 68.
- [2] 罗哲, 诸杜明, 钮善福. 无创正压通气在外科重症监护室中的应用[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2002, 1(4): 42 - 45.
- [3] Teplan V, Valkovsky I, Teplan V J R, *et al.* Nutritional consequences of renal transplantation[J]. J Ren Nutr, 2009, 19(1): 95 - 100.
- [4] Jiang Z M, Wang S R, Gu Z Y, *et al.* Effect of parenteral and enteral nutrition on bowel permeability in post-operation patient random, comparison, multicentre clinical study[J]. China J Clin Nutrition, 2001, 9(1): 7212.
- [5] 邢增术,王毅. 肾移植术后肺部真菌感染的研究进展[J]. 中国医药指南, 2009, 7(4): 41 - 43.

- [6] Modig J, Hedstrand U, Wegenius G, *et al.* Adult respiratory distress syndrome after renal transplantation. A case report [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1986, 30(6): 487 - 489.
- [7] Uchida K, Nakayama H, Yoshida K, *et al.* Opportunistic pneumonia after kidney transplantation [J]. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 2001, 39(3): 166 - 171.
- [8] 万齐全,杨明施,叶启发,等. 21 例肾移植术后近期肺部感染并急性呼吸窘迫综合征患者救治经验[J]. 中日友好医院学报, 2010, 24(5): 281 - 285.
- [9] Bunchman T E, Parekh R S, Kershaw D B, *et al.* Beneficial effect of Sandoglobulin upon allograft survival in the pediatric renal transplant recipient[J]. Clin Transplant, 1997, 11(6): 604 - 607.