

肾移植后并发巨细胞病毒肺炎与十二指肠出血 (附 1 例报告并文献复习)

毕海¹ 侯小飞¹ 马路林¹ 傅军² 翟国钧² 刘磊¹ 张卉¹

[摘要] 目的:探讨肾移植术后并发巨细胞病毒感染与上消化道出血的临床特征。方法:回顾性分析 1 例患者于肾移植术后并发巨细胞肺炎同时并发严重十二指肠降部出血的临床资料,并复习有关文献,总结其诊治经验。结果:经紧急行消化道血管造影及栓塞止血后,患者平稳度过危险期,痊愈。结论:肾移植术后合并巨细胞病毒感染与上消化道出血的死亡率高,及时有效的诊治可挽救患者生命,多学科共同协作能取得良好治疗效果。

[关键词] 肾移植;巨细胞病毒感染;消化性溃疡出血

[中图分类号] R699.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2012)02-0088-04

Cytomegalovirus pneumonia and duodenal hemorrhage after kidney transplantation: One case report with literature review

BI Hai¹ HOU Xiaofei¹ MA Lulin¹ FU Jun²
ZHAI Guojun² LIU Lei¹ ZHANG Hui¹

(¹Department of Urology; ²Department of Interventional Radiology and Vascular Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing, 100191, China)

Corresponding author: HOU Xiaofei, E-mail: xiaofeiou@gmail.com

Abstract Objective: To discuss the clinical features for cytomegalovirus (CMV) infection and upper gastrointestinal (GI) bleeding after kidney transplantation. **Method:** We have retrospectively analyzed one case as that condition. In this report, patient suffered CMV pneumonia after kidney transplantation, and the life-threatening bleeding from postbulbar duodenal ulcer was occurring. It is rare and danger that two complications, which are both high mortality, occurred in one patient. We discussed the experience for the treatment of this condition with literature review. **Result:** The patient was successfully saved by emergency transcatheter arterial embolization. **Conclusion:** For high mortality of CMV infections complicated with upper GI bleeding after kidney transplantation, we must promptly diagnosis and effectively treat this difficult case, and the cooperation of multiple departments is a valid process.

Key words Kidney transplantation; Cytomegalovirus infections; Peptic ulcer hemorrhage

肾移植术后发生巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染的危险性高,病情发展迅速,死亡率高,是肾移植术后严重的感染并发症,亦是上消化道出血的危险因素。肾移植术后上消化道出血的发生率和死亡率均较高,多种因素与上消化道出血的发生相关,严重影响受者的生活质量乃至生命。新近,我们诊治 1 例肾移植术后并发 CMV 肺炎、在治疗过程中又发生十二指肠降部出血、引起失血性休克的患者,经多个学科协作积极抢救,成功挽救了患者的生命,最后顺利出院。此种病例临床很少见,国内外文献鲜有报道。现报告其临床资料,并结合文献复习,探讨肾移植术后并发 CMV 感染与上消化道出血的临床特征,为泌尿外科医师临床提供参考。

1 临床资料

患者,男,46 岁。于 2010 年 10 月 15 日入院。

入院前 3 个月行同种异体肾移植术,术后移植肾功能良好,血肌酐逐渐恢复正常,尿量正常。4 d 前,患者无明显诱因出现发热、寒战,体温最高 38℃,伴憋气,活动后加重,干咳,症状逐渐加重入泌尿外科治疗。检查:体温 37.8℃,脉搏 93 次/min,血压 125/80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),急性病容,气促明显;双下肺可闻及异常支气管呼吸音,未及胸膜摩擦音,心脏查体未及异常。腹平坦,右下腹可触及移植肾,大小约 11 cm×5 cm,腹部无压痛。

化验检查:WBC $13.6 \times 10^9/L$, N 92.6%, HGB 99 g/L, PLT $248 \times 10^9/L$; 血 Cr 106 $\mu\text{mol/L}$; 血 CMV-DNA 2.4×10^4 /拷贝数,尿 CMV-DNA 1.3×10^3 /拷贝数,痰 CMV-DNA 1.3×10^5 /拷贝数;痰找卡氏肺囊虫(送外院)阳性;痰液培养显示:凝固酶阴性葡萄球菌 1+, 甲型溶血链球菌 4+。床旁胸部 X 线片提示,双肺纹理增多,可见多发纤维索条影,双肺散在斑片状模糊影(图 1)。初步诊断:同种异体肾移植术后,巨细胞病毒肺炎,卡氏肺囊虫肺炎,细菌性肺炎。

¹ 北京大学第三医院泌尿外科(北京,100191)

² 北京大学第三医院介入血管外科

通信作者:侯小飞, E-mail: xiaofeiou@gmail.com

2 治疗方法与结果

患者入院时血氧饱和度为88%~90%,立即予储氧面罩吸氧7~9 L/min,确保血氧饱和度在90%以上。嘱绝对卧床,减少耗氧。停用吗替麦考酚酯(赛可平);将他克莫司(普乐可复)从口服2.5 mg, Q12 h,减为1.5 mg, Q12 h, 1 d后再减为1 mg, Q12 h维持。静滴更昔洛韦500 mg, Qd,治疗CMV肺炎;口服复方磺胺甲噁唑1.44 mg, tid,治

疗卡氏肺囊虫肺炎;应用哌拉西林舒巴坦钠治疗细菌感染;静滴甲强龙240 mg, Qd,控制肺部炎症;以法莫替丁20 mg, Q12 h,预防消化道溃疡出血。

患者每3 d行床旁胸片检查,系统治疗期间,胸片仍显示肺部病变恶化(图1),但病情较稳定。吸氧时血氧饱和度维持在91%~92%,但不吸氧或稍活动后血氧饱和度降至75%~80%,仍由气管插管呼吸机辅助呼吸可能。

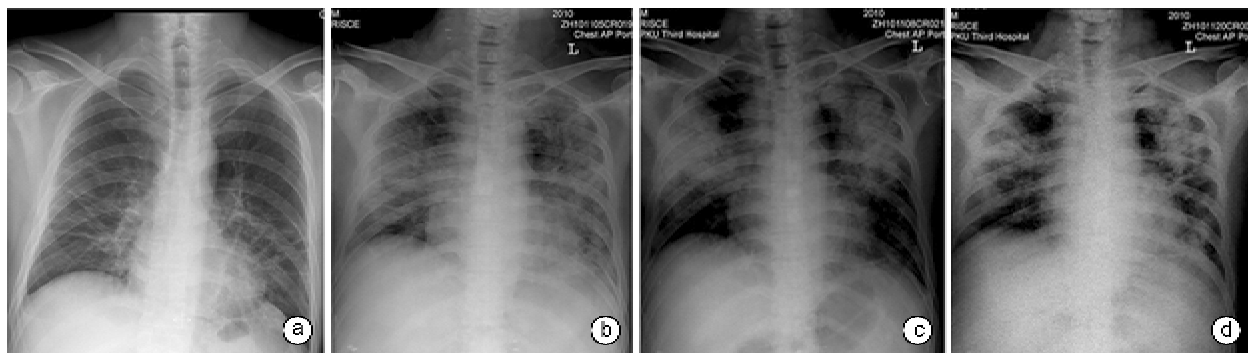


图1 胸片变化(a图为入院时,b图为治疗后12 d,c图为治疗后21 d,d图为出院时)

在治疗过程中,根据患者的病情变化仔细调整更昔洛韦和甲强龙的用量。开始时,静滴更昔洛韦500 mg Qd,应用5 d后改为250 mg Qd;再应用5 d后改为口服更昔洛韦450 mg Qd维持。由于更昔洛韦的骨髓抑制作用强,应用更昔洛韦1周后患者开始出现白细胞和血小板明显下降,每日监测血常规,间断应用瑞白(重组人粒细胞刺激因子)和巨和粒(重组人白介素-11)提升白细胞和血小板的数量,并加用口服升白细胞药物:鲨肝醇和利可君。

治疗开始时,予甲强龙静滴240 mg Qd,患者全身炎症症状控制好,未再出现发热,缓慢减少用量,约每3 d减少40 mg,减至40 mg Qd静点3 d后,因无发热停用甲强龙,减少其副作用。在系统治疗1个月后,患者CMV肺炎症状逐渐缓解,可以不吸氧,血氧饱和度能保持在95%左右。

在治疗过程中,患者肾功能保持良好,间断出现低钠血症,已及时纠正并计划出院。但在甲强龙停用7 d后患者出现黑便,其家属未予重视并未告知医生。2 d后突然出现心慌、大汗,心率为120次/min左右,血压尚在正常范围,伴有乏力,面色苍白,频繁排黑色稀血便,急查血色素47 g/L,予补液、输血、止血及质子泵抑制剂等保守治疗。8 h后患者心率仍未下降,可达130次/min,血压逐渐下降至100/75 mmHg左右;在持续输血1 600 ml后,急查血色素仍为58 g/L,考虑上消化道有活动性出血可能性大。遂给患者家属下病重通知,并请消化科会诊急行床旁胃镜检查,显示胃内无明显血凝块,仅在十二指肠球部见一小溃疡,但无明显出

血,未见明显出血点。予留置胃管,冰盐水洗胃,为明确出血部位,拟行核素消化道出血检查。

但因患者病情逐渐加重,血压进一步下降,用升压药明显无效,仍有反复严重鲜血伴黑便,并出现四肢厥冷、意识淡漠、尿量减少等失血性休克的表现。考虑到患者病情危重,经与介入血管外科共同讨论,认为用血管内介入技术可以找到出血部位,遂急诊行血管内介入技术进行消化道血管造影,并以留置肠系膜动脉导管给垂体后叶素收缩内脏血管达到止血目的。术中发现消化道出血动态显影理想,证实为胃十二指肠动脉分支出血,出血点位于十二指肠降部,并有造影剂从该处外溢入消化道,遂予弹簧圈对其进行栓塞止血(图2、3)。患者病情立即恢复平稳,血压、心率明显改善,未再出现出血征象。

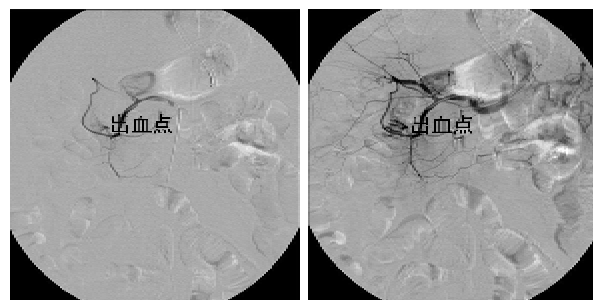


图2 血管介入检查,显示出血部位

术后患者病情平稳,血压、心率恢复正常。继续输血后,血色素升至91 g/L。予冰盐水洗胃、垂体后叶素静脉泵入治疗,预防继续出血。术后24 h

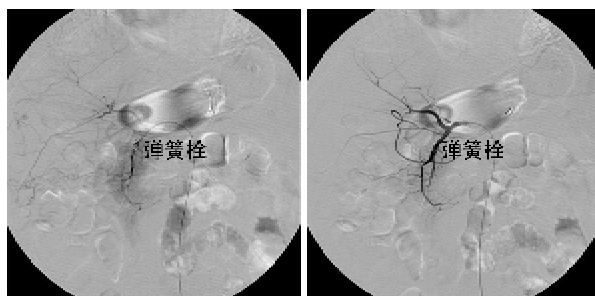


图 3 血管介入治疗, 栓塞治疗后

拔除保留的动脉鞘管。3 d 后患者逐渐恢复饮食, 免疫抑制治疗恢复到入院前方案, 1 周后顺利出院。于院外继续口服抗感染治疗, 门诊定期复查。现已随访 6.5 个月, 患者目前肾功能良好, 病情平稳, 未再发生 CMV 感染及上消化道出血症状。

3 讨论

CMV 感染是肾移植术后最常见的并发症之一, 可累及多个组织和器官, 包括消化道、肝、肺、肾、胰腺、中枢神经系统及移植体等^[1]。黄樱等^[2]报道, 肾移植受者中约 50%~70% 有活动性 CMV 感染, 其中 10%~30% 为有症状性感染。CMV 肺炎好发于移植后 3~6 个月, 早期死亡率高达 65% 以上^[3], 主要治疗措施包括早期应用糖皮质激素、静脉输注更昔洛韦、撤减原有的免疫抑制剂以及加强支持治疗^[4]。CMV 肺炎的患者均应给予吸氧, 一旦动脉血氧分压下降至 70 mmHg (9.3 kPa), 即应及早使用面罩给氧或无创呼吸机辅助呼吸, 必要时使用气管插管和气管切开等措施, 不能等到出现急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 才使用呼吸机。ARDS 是造成 CMV 肺炎患者死亡的最常见因素。另外, CMV 肺炎常伴发细菌感染, 可根据药物敏感结果联合应用抗生素治疗, 合并卡氏肺囊虫肺炎的应加用磺胺。

更昔洛韦是新一代核苷类抗病毒药物, 其治疗实体器官移植术后 CMV 病的有效率为 86%~100%^[5]。但其最常见的不良反应是骨髓抑制, 主要是中性粒细胞和血小板减少, 严重的会引起出血和感染等。约有 40% 的患者静滴后会出现中性粒细胞和血小板的减少, 多半开始发生在用药后 1~2 周, 该不良反应常可逆转, 但也可能迁延甚至不可逆转, 导致致命性感染和出血。故在用药期间应密切观察外周血象的变化。

糖皮质激素可以减轻 CMV 肺炎的肺泡渗出, 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 肺炎的病程。应用糖皮质激素还可以缓解患者的高热症状, 有效预防因高热而造成的缺氧加重。然而, 糖皮质激素能刺激胃酸、胃蛋白酶的分泌并抑制胃黏液分泌, 降低胃黏膜的抵抗力, 诱发或加剧消化性

溃疡, 还能掩盖溃疡的初期症状, 以致出现突发出血和穿孔等严重并发症, 所以感染 CMV 肾移植患者消化道出血的概率大大增加。

该患者移植术后 3 个月, 为 CMV 肺炎高发期, 根据发热憋气症状, 血尿痰的 CMV-DNA 拷贝数增加, 诊断 CMV 肺炎比较明确。同时痰培养细菌阳性, 痰找卡氏肺囊虫阳性表明同时合并卡氏肺囊虫肺炎, 细菌性肺炎。根据 CMV 肺炎的治疗原则, 入院后立即给予患者高流量吸氧, 保持其血氧饱和度在 90% 以上。停用吗替麦考酚酯, 减少他克莫司的用量, 加用更昔洛韦和甲强龙。同时使用抗生素和复方磺胺甲噁唑控制细菌性肺炎和卡氏肺囊虫肺炎。患者在用更昔洛韦一周后出现白细胞减少和血小板降低。

本例资料提示, 成功治疗 CMV 肺炎关键在于如何根据肺部病变的不断变化调整更昔洛韦和甲强龙的使用。如果更昔洛韦使用剂量过大、时间过长, 产生骨髓抑制可能会导致致命性感染和出血; 如果使用剂量和时间不足, 病变可能会迅速进展导致 ARDS, 也可能会危及患者生命。甲强龙的使用也类似, 如果使用不足可能会导致病情进展, 如果略多又可能产生激素的副作用, 因此常常很难找到一个完美的平衡点。

文献报道, 肾移植术后上消化道出血的发生率为 5%~12%, 好发于肾移植术后早期^[6], 多种因素影响胃肠道并发症的产生: 手术应激、非甾体类抗炎药、类固醇、免疫抑制剂对胃黏膜保护作用的抑制, 以及巨细胞感染和排斥反应的发生等^[6-7]。因此, 在肾移植术后早期应加用抑酸药及胃黏膜保护剂, 以预防消化性溃疡出血的发生。CMV 感染可引起胃肠道溃疡、糜烂及黏膜出血, 也使感染 CMV 肾移植患者消化道出血的概率增加。

上消化道出血以食道、胃、十二指肠球部病变多见, 十二指肠降部病变很少见, 约占 5% 左右, 并且其症状、体征无明显特异性, 易与胃十二指肠球部病变混淆, 临床诊断正确率不高, 胃镜检查极易漏诊^[8]。十二指肠降部出血以黑便多见, 可能是由于降部位置低, 出血量不大或出血速度慢时, 并不引起呕血。

患者肾移植术后早期, 持续使用免疫抑制剂及激素, 并发 CMV 感染, 存在多种危险因素; 同时患者有黑便夹杂鲜血便, 无呕血, 但行急诊胃镜检查到十二指肠球部未发现出血部位, 而且未发现明显血迹, 给下一步诊治带来了很大的困扰。患者仍不断有黑便伴鲜红色血迹, 快速输液输血后仍有心率快、血压低、四肢厥冷等周围循环衰竭的表现, 同时血红蛋白与红细胞压积持续下降, 考虑仍然存在活动性出血, 动脉出血可能性大。故联合血管介入科, 采用血管内介入栓塞技术, 找到了出血点位于

十二指肠降部,是胃十二直肠动脉的分支动脉出血,并有造影剂从该处快速外溢入消化道,使用弹簧圈对其进行了栓塞,效果极好。

上消化道出血首选内镜止血^[9],但对于类似本例患者内镜未能找到出血部位而外科手术也难以准确实施而患者仍存在活动性出血的情况下,血管内介入技术可以发挥巨大作用,是安全有效的^[10]。但是应该认识到动脉造影仅对动脉性出血敏感,对静脉性出血则不敏感;另外,虽然造影剂外溢是出血最为直接的征象,但此征象依赖于出血速度。

综上所述,该例患者肾移植术后并发巨细胞重症肺炎(住院抢救近1月半),同时出现十二指肠降部出血,国内外文献鲜有报道。在治疗巨细胞重症肺炎的同时,针对消化道出血这一临床急症,应多学科协作进行及时有效的诊治,才可挽救患者的生命,取得良好的治疗效果。

参考文献

- [1] DE KEYZER K, VAN LAECKE S, PEETERS P, et al. De novo thrombotic microangiopathy induced by cytomegalovirus infection leading to renal allograft loss[J]. *Am J Nephrol*, 2010, 32: 491—496.
- [2] 黄樱, 王红. 肾移植术后巨细胞病毒感染的防治[J]. *中华器官移植杂志*, 2005, 26: 252—253.
- [3] CHARFEDDINE K, ZAGHDEN S, KHARRAT M, et al. Infectious complications in kidney transplant recipients: a single-center experience [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37: 2823—2825.
- [4] KOTTON C N, KUMAR D, CALIENDO A M, et al. Transplantation Society International CMV Consensus Group. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation[J]. *Transplantation*, 2010, 89: 779—795.
- [5] GABARDI S, MAGEE C C, BAROLETTI S A, et al. Efficacy and safety of low-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a single-center, retrospective analysis[J]. *Pharmacotherapy*, 2004, 24: 1323—1330.
- [6] ARDALAN M R, ETEMADI J, SOMI M H, et al. Upper gastrointestinal bleeding during the first month after renal transplantation in the mycophenolate mofetil era[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41: 2845—2847.
- [7] SARKIO S, HALME L, KYLLÖNEN L, et al. Severe gastrointestinal complications after 1,515 adult kidney transplantations[J]. *Transpl Int*, 2004, 17: 505—510.
- [8] CARUCCI L R, LEVINE M S, RUBESIN S E, et al. Upper gastrointestinal tract barium examination of postbulbar duodenal ulcers [J]. *Am J Roentgenol*, 2004, 182: 927—930.
- [9] ANJIKI H, KAMISAWA T, SANAKA M, et al. Endoscopic hemostasis techniques for upper gastrointestinal hemorrhage: a review[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2010, 2: 54—60.
- [10] VENCLAUSKAS L, BRATLIE S O, ZACHRISSON K, et al. Is transcatheter arterial embolization a safer alternative than surgery when endoscopic therapy fails in bleeding duodenal ulcer[J]? *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45: 299—304.
- [15] DING Y, CHEN B, WANG S, et al. Overexpression of Tiam 1 in hepatocellular carcinomas predicts poor prognosis of HCC patients[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124: 653—658.
- [16] LIU L, WU D H, DING Y Q. Tiam 1 gene expression and its significance in colorectal carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 705—707.
- [17] MOTZER R J, MICHAELSON M D, REDMAN B G, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 16—24.
- [18] MOTZER R J, HUTSON T E, TOMCZAK P, et al. Sunitinib vs. interferon in metastatic renal cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 115—124.
- [19] DEMETRI G D, van OOSTEROM A T, GARRETT C R, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: A randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 368: 1329—1338.
- [20] GALLAGHER D J, MILOWSKY M I, GERST S R, et al. Final results of a phase II study of sunitinib in patients(pts) with relapsed or refractory urothelial carcinoma(UC) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (15 suppl): 5082.
- [21] SOCINSKI M A, NOVELLO S, SANCHEZ J M. Efficacy and safety of sunitinib in previously treated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results of a multicenter phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24/18S: 7001.

(收稿日期: 2011-10-21)

(上接第87页)

(收稿日期: 2011-11-16)