

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.048

肾移植术后巨细胞病毒性肝炎 1 例报道并文献复习

龙成美, 李新长, 杨 华, 张 钰, 孟栋良, 罗文峰, 罗来邦

(江西省人民医院器官移植科, 南昌 330006)

[中图分类号] R699.2

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2016)21-3020-02

同种异体肾移植是目前治疗终末期肾病最有效的方法之一。由于移植后免疫抑制剂的广泛应用导致移植受者免疫功能被抑制,使得许多潜在的感染得以激活^[1]。我国巨细胞病毒感染率高达 90% 以上^[2],在健康人群常呈隐匿性感染,有临床表现者较少。肾移植术后的巨细胞病毒感染是移植术后常见的机会感染之一,尤其以巨细胞病毒性肺炎多见^[3],而肾移植术后巨细胞病毒性肝炎临床较少见,也鲜有文献报道,现将本科室收治的 1 例肾移植术后巨细胞病毒性肝炎病例报道如下。

1 临床资料

患者,男,27 岁,因“肾移植术后 1 月余,发现肝功能异常 7 d”于 2015 年 1 月 20 日入院。患者因慢性肾脏病 5 期[免疫球蛋白(Ig)A 肾病]于 1 个月前在本院行同种异体肾移植术,术前术后常规甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg 冲击治疗 3 d 后改为口服泼尼松 50 mg/d,每日减量至 10 mg 维持,未行免疫诱导治疗,术后移植肾功能恢复良好,出院后患者服用他克莫司(3 mg,每日 2 次)、吗替麦考酚酯(0.5 g,每日 2 次)、泼尼松(10 mg,每日 1 次)抗排斥治疗,每周定期复查,1 月 13 日发现肝功能异常:丙氨酸氨基转移酶(ALT)316 IU/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)202 IU/L,肌酐(Crea)10.8 ng/mL;白细胞计数偏低: $3.5 \times 10^9/L$;中性粒细胞(NE)百分比 69%;既往无肝病史,甲型、乙型、丙型、戊型肝炎标记物均为阴性。门诊予减少他克莫司用量(2.5 mg,每日 2 次),并应用天晴甘平(150 mg,每日 3 次),还原性谷胱甘肽(0.4 g,每日 3 次)护肝治疗。此次复查时出现乏力、低热,入院后查体:体温 37.4 °C,脉搏 90 次/分钟,心率 20 次/分钟,血压 110/82 mm Hg。皮肤、巩膜无黄染,心肺无异常,肝区无明显叩击痛,腹部移动性浊音阴性,双下肢均无水肿。胸部 X 线片、心电图检查均正常。入院后予他克莫司(2.0 mg,每日 2 次)减量,并给予异甘草酸镁注射液(200 mg,每日 1 次)和还原性谷胱甘肽(1.8 g,每日 1 次)静脉滴注、双环醇(25 mg,每日 3 次)口服护肝治疗,鲨肝醇(50 mg,每日 3 次)升白细胞治疗,效果欠佳,肝功能反复异常波动(ALT 236~534 IU/L,AST 150~368 IU/L),体温波动于 37.0~37.5 °C。1 月 24 日复查肺部 CT 示无异常,白细胞进一步下降($2.0 \times 10^9/L$),1 月 26 日给予头孢哌酮/舒巴坦(3.0 g,每日 2 次)抗感染治疗,减少他克莫司(2 mg,每日 2 次)用量,停用吗替麦考酚酯,1 月 29 日体温恢复正常,1 月 30 日停用舒普深,次日体温 39.0 °C,给予莫西沙星(0.4 mg,每日 1 次)抗感染治疗,体温仍波动在 37.2~38.7 °C。2 月 1 日实验室检测巨细胞病毒 IgM 阳性,巨细胞病毒 DNA $1.136 \times 10^5 IU/mL$ 。肝脏穿刺,病理表现:肝细胞变性,可见色素颗粒沉着及吞噬色素的 Kupffer 细胞,偶见巨细胞包涵体。结合上述情况,临床诊断为巨细胞病毒性肝炎。2 月 5 日给予更昔洛韦(0.5 g,每日 2 次)及 Ig(10 g,每日 1 次)治疗,体温 2 d 后逐渐下降至正常(36.8 °C),3 d 后复查肝功能明显好转:ALT 89 IU/L,AST 58 IU/L;白细胞计数趋于正常: $3.9 \times 10^9/L$,巨细胞病毒

DNA: $1.362 \times 10^2 IU/mL$,继续目前的治疗方案,并给予对症支持治疗。此后多次复查肝功能,ALT、AST 逐渐下降至正常,巨细胞病毒 IgM、DNA 转阴。乏力、肝区疼痛不适减轻明显,临床症状消失。

2 讨 论

巨细胞病毒是疱疹病毒科 β 属的双链 DNA 病毒,是人类病毒感染中常见的病原体^[4]。健康人群感染多为隐性感染或症状轻微。当各种原因导致患者免疫功能减退,巨细胞感染相应靶器官会引起相应的并发症,若不积极干预,预后较差^[5]。肾移植术后的巨细胞病毒感染已成为影响人体、肾脏长期生存率的重要因素,日益被人们重视。流行病学研究显示,巨细胞病毒感染的重要危险因素包括:血清巨细胞病毒供者阳性/受者阴性(D^+/R^-)、术后早期出现排斥反应和大量使用免疫抑制剂。其中 D^+/R^- 感染巨细胞病毒的风险最高^[6-7],即便术后早期预防性的治疗以防止巨细胞病毒感染, D^+/R^- 获得巨细胞病毒及移植感染的概率也相对较高,对这类患者应早期减少免疫抑制剂的用量,并使用更昔洛韦预防巨细胞病毒感染。服用免疫抑制剂也是巨细胞病毒感染的易患因素,研究证实吗替麦考酚酯等免疫抑制剂能提高巨细胞病毒感染率、延长病毒迁延期及增加体内病毒负荷量^[8]。

肾移植术后的巨细胞病毒感染多发生在术后前 3 个月内。受体的巨细胞病毒活动性感染率为 50%~75%,其中 10%~30% 为有症状的巨细胞病毒感染,巨细胞病毒感染可导致如巨细胞病毒性肺炎、胃肠炎、肝炎、视网膜炎、脑炎等直接的器官损伤^[2],亦可带来间接损伤,如诱发急性及慢性移植损伤及排斥,淋巴增生性疾病及诱发其他感染。但在器官特异性的巨细胞病毒性疾病中,巨细胞病毒性肝炎是少见并发症。

巨细胞病毒感染导致的巨细胞肝炎临床症状主要有发热、乏力、腹胀、食欲减退、尿黄、全身皮肤及巩膜黄染等,实验室检查转氨酶增高^[9-10],并无特异性。因此,在临床上不易与其他病毒性肝炎相鉴别,如不注意极易引起误诊或漏诊。肾移植后在遇到不明原因的肝功能异常或者急性肝炎时,需考虑到巨细胞病毒感染的可能性,需反复检测病毒标志物及相关抗体,并除外自身免疫性肝病及其他原因如药物等引起的肝功能损伤后方可确诊。巨细胞病毒感染导致的肝脏的损伤大多为自限性,一般愈后较好,但是若病情进展,少数患者可出现肝衰竭^[10],则治疗效果较差。因此,临床需及时进行巨细胞病毒相关检查,如巨细胞病毒 IgG、IgM、DNA 及 PP65 蛋白等,以达到早期诊断、早期治疗的目的。肾移植术后并发巨细胞病毒性肝炎较为少见,故病原学检查在受者诊断中显得尤为重要。本例患者由于前期诊断不明,使用抗炎、护肝及免疫抑制剂减量治疗,其疗效并不显著。明确诊断后,使用免疫球蛋白和更昔洛韦治疗,临床症状消失,疗效满意。

目前临床常用的抗巨细胞病毒的药物有 Ig 和更昔洛韦^[11],这两种药物的研究已有大量的文献报道。在实体器官

移植后,被动免疫预防性地使用 Ig,能够减少巨细胞病毒感染性疾病的发生。相关研究表明,Ig 作为预防巨细胞病毒感染的药物,效果良好^[12]。大量的巨细胞病毒 Ig 能够在一定程度上降低巨细胞病毒的初次发病率,减少肾脏移植术后巨细胞病毒机会感染。目前更昔洛韦的使用较为普遍,它通过巨细胞病毒 UL97 基因编码的胸苷激酶转化为活性三磷酸化物,渗入病毒 DNA 阻止病毒复制,抑制病毒 DNA 聚合酶的活性,其有效率可达 80%~90%^[13]。

巨细胞病毒感染可表现为两种形式:巨细胞病毒复制及巨细胞病毒性疾病。巨细胞病毒复制为无症状的巨细胞病毒感染,巨细胞病毒性疾病即表现出临床症状的巨细胞病毒感染。目前,预防巨细胞病毒感染有两种措施^[14]:普遍性预防及抢先治疗,前者是指在肾移植后 14 d 内开始对高危受者或所有受者给予普遍预防性治疗,即口服更昔洛韦 0.5 g/d,持续 3 个月;后者是指对检测到早期病毒复制的肾移植受者在出现症状前进行抢先治疗。普遍预防治疗能明显减少巨细胞病毒感染引起的淋巴组织增生、细菌感染及总病死率,还能减少急性排斥反应的发生,并且避免巨细胞病毒感染对移植术及受者生存率的影响^[15]。但是,普遍性预防所导致的迟发性巨细胞病毒性疾病和巨细胞病毒血症是临床上难以回避的问题。抢先治疗疗程短,降低了抗病毒药物的不良反应,减少了药物费用,但对实验室条件要求较高,而且定期监测巨细胞病毒的复制情况费用高,需要患者有较好的依从性。目前,已有诸多研究肯定预防性治疗能降低肾移植术后巨细胞病毒性疾病的发病率、急性排斥反应发生率及总病死率。普遍预防治疗与抢先治疗减少巨细胞病毒性疾病发病率的作用明显,但在减少巨细胞病毒感染的间接影响方面,普遍预防治疗优于抢先治疗。但具体采用何种方案,各移植中心应根据巨细胞病毒性疾病的发病率、实验室条件、机会感染及急性排斥发生率等情况做个体化决定。

综上所述,肾移植术后的巨细胞病毒性肝炎发病率低,临床少见,其临床症状并无特异性,若不能明确诊断、对症治疗,移植后的人肾存活质量将会受到严重的影响。因此,对肾移植手术后巨细胞病毒性肝炎的深入认识与有效的防治策略,将有助于改善肾移植受者和移植器官的长期存活率。

参考文献

- [1] Saidi RF, Hejazii kenari SK. Clinical transplantation and tolerance: are we there yet[J]. *Int J Organ Transplant Med*, 2014, 5(4):137-145.
- [2] 赵奇,廖贵益. 肾移植术后巨细胞病毒感染的诊断与防治进展[J]. *器官移植*, 2014, 5(6):392-395.

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.049

- [3] Dong B, Wang Y, Wang G, et al. A retrospective study of cytomegalovirus pneumonia in renal transplant patients [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5):1111-1115.
- [4] Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus[J]. *J Pathol*, 2015, 235(2):288-297.
- [5] 朱建锋,卢勤红. 肾移植围术期检测 CMV-PP65 抗原的意义[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2014, 28(6):470-471.
- [6] 陈劲松. 肾移植受者术后预防性抗巨细胞病毒治疗的体会[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2013, 22(5):451-452.
- [7] De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, et al. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(1):118-126.
- [8] Hu JH, Zhao H, Huang YP, et al. Opportunistic posttransplantation virus infections in renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(10):3715-3719.
- [9] 臧红,朱冰,游绍莉,等. 成人巨细胞病毒性肝炎临床表现及病理特点分析[J]. *实用预防医学*, 2012, 19(11):1684-1686.
- [10] 李莎莎,谭林,高学武,等. 成人巨细胞病毒感染致亚急性肝衰竭 1 例[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(7):547-548.
- [11] Gabardi S, Asipenko N, Fleming J, et al. Evaluation of Low- versus High-Dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in High-Risk renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2015, 99(7):1499-1505.
- [12] Fernández-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immunomonitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation[J]. *Clin Transl Immunology*, 2014, 3(2):e12.
- [13] Griffiths P, Lumley S. Cytomegalovirus[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2014, 27(6):554-559.
- [14] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation[J]. *Transplantation*, 2010, 89(7):779-795.
- [15] 陈兰兰,倪安平,崔京涛,等. 肾移植后巨细胞病毒感染的先驱治疗和普遍预防方案的荟萃分析[J]. *中华器官移植杂志*, 2014, 35(4):216-220.

(收稿日期:2016-03-11 修回日期:2016-05-15)

大活络胶囊致皮肤瘙痒肝功能异常 5 例

谭 瑞,廖祖松,李雪峰[△]

(重庆市巴南区人民医院药剂科 401320)

[中图分类号] R96

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2016)21-3021-03

大活络胶囊是活血化瘀的中成药,主要作用为祛风止痛、除湿豁痰、舒筋活络,用于缺血性中风引起的偏瘫,风湿性关节炎

(风湿痹证)引起的疼痛、筋脉拘急腰腿疼痛,以及跌打损伤引起的行走不便和胸痹心痛证。根据说明书,少数患者出现口