

被动免疫治疗在肾移植术后重症肺部感染患者救治中的应用

陈瑜, 张雷*, 王立明, 朱有华, 曾力, 韩澍, 赵闻雨, 傅尚希

第二军医大学长征医院器官移植科肾移植中心, 全军器官移植研究所, 上海 200003

[摘要] **目的** 探讨被动免疫治疗在肾移植术后重症肺部感染患者救治中的有效性和安全性。**方法** 对2007年8月至2009年10月间51例肾移植术后重症肺部感染患者(被动免疫组)采用以胸腺肽和丙种球蛋白为主的被动免疫治疗, 选取2005年1月至2007年7月间52例肾移植术后重症肺部感染患者作为对照组。两组均采取停用基础免疫抑制剂同时给予广谱、降阶梯抗感染治疗, 被动免疫组根据病情加用胸腺肽和丙种球蛋白, 监测外周血 $CD4^+$ 淋巴细胞计数变化, 并观察患者临床症状、体征及胸部CT变化。**结果** 被动免疫组存活47例, 4例死亡, 存活率为92.2%(47/51), 感染控制时间(12.8 ± 2.7)d, 存活患者住院时间为(27.3 ± 7.0)d; 对照组存活39例, 13例死亡, 存活率为75.0%(39/52), 感染控制时间(17.7 ± 4.2)d, 存活患者住院时间为(36.3 ± 9.1)d。被动免疫组存活率高于对照组, 存活患者的感染控制时间和住院时间少于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。被动免疫组所有患者均未出现急性排斥反应, 对照组出现4例。被动免疫组和对照组存活患者 $CD4^+$ 细胞计数呈上升趋势, 两组死亡患者 $CD4^+$ 细胞计数呈下降趋势。**结论** 胸腺肽联合丙种球蛋白的被动免疫治疗, 可以有效提高肾移植术后重症肺部感染患者的治愈率、减少病死率, 期间监测 $CD4^+$ 细胞计数变化对于指导治疗和预后判断具有重要参考价值。

[关键词] 肾移植; 肺部感染; 被动免疫治疗; 胸腺肽; 丙种球蛋白类; $CD4$ 淋巴细胞计数

[中图分类号] R 699.2

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2011)04-0428-04

Application of passive immunotherapy in renal transplant patients with severe pneumonia

CHEN Yu, ZHANG Lei*, WANG Li-ming, ZHU You-hua, ZENG Li, HAN Shu, ZHAO Wen-yu, FU Shang-xi

Organ Transplantation Institute of PLA, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy and safety of passive immunotherapy for treatment of renal transplant patients with severe pneumonia. **Methods** From August 2007 to October 2009, 51 patients with severe pneumonia following renal transplantation were treated with passive immunotherapy(thymosin and immunoglobulin), and they were taken as passive immunization group; and the other 52 patients with severe pneumonia following renal transplantation from January 2005 to July 2007 were taken as control group. The basic immunosuppressant was stopped and de-escalation therapy and broad-spectrum anti-infection therapy were given to both groups. Passive immunization group was given thymosin and immunoglobulin according to the patient condition. The peripheral $CD4^+$ T-cell counts, clinical symptoms, signs and chest CT changes were observed in both groups. **Results** The survival rate of passive immunization group was significantly higher than that of control group (92.2% vs 75.0%, $P < 0.05$). The time of infection control in passive immunization group was significantly shorter than that of control group ($[12.8 \pm 2.7]$ d vs $[17.7 \pm 4.2]$ d, $P < 0.05$). The length of hospital stay of the survivors was significantly shorter in passive immunization group than in the control group ($[27.3 \pm 7.0]$ d vs $[36.3 \pm 9.1]$ d, $P < 0.05$). No acute rejection occurred in the passive immunization group, and 4 occurred in the control group. The $CD4^+$ T-cell counts had an increasing tendency in the survivors of both groups and had a declining trend in those who finally died. **Conclusion** Passive immunotherapy with thymosin and immunoglobulin can improve the survival rate of renal transplant patients with severe pneumonia, and monitoring the variation of $CD4^+$ T-cell counts may play an important role in guiding treatment and predicting prognosis.

[Key words] kidney transplantation; pneumonia; passive immunotherapy; thymosin; γ -globulins; $CD4$ lymphocyte count

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(4):428-431]

重症肺部感染是威胁肾移植患者生命最主要的原因之一^[1]。临床治疗采取停用基础免疫抑制剂同

[收稿日期] 2010-12-20

[接受日期] 2011-03-11

[作者简介] 陈瑜, 硕士, 主治医师. E-mail: hankchy@sina.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885757, E-mail: zl3514@hotmail.com

时给予广谱、降阶梯抗感染治疗提高了治愈率^[2-3],但仍然有部分患者因治疗效果不佳而死亡,可能与前期免疫抑制过度造成患者免疫力低下有关^[4-5]。被动免疫治疗能在短时间内有效增强机体免疫功能,但对于肾移植患者的使用临床尚有争议,存在诱发急性排斥反应的可能,且使用方案及细节尚无明确报道。本研究自2007年8月至2009年10月采用被动免疫治疗肾移植术后重症肺部感染患者51例,取得初步疗效,现将应用体会总结如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 研究对象均为本中心收治的肾移植术后重症肺部感染患者。两组患者术后采用钙调磷酸酶抑制剂(CNI)+霉酚酸酯(或西罗莫司)+糖皮质激素三联免疫抑制治疗。血药浓度(ng/ml,均监测谷浓度)根据患者术后时间段调整,其中环孢素A:350~450(<1个月),250~350(2~3个月),150~300(>3个月);他克莫司:10~15(<1个月),8~10(2~3个月),5~8(>3个月);西罗莫司均为转换用药:5~10(>3个月)。

被动免疫组:2007年8月至2009年10月间51例患者采用被动免疫治疗,其中男38例,女13例,年龄(40.4±10.2)岁(26~63岁)。移植后发病时间6个月以内者36例(70.6%),6个月以上者15例(29.4%)。经培养和查找致病菌明确者40例,包括细菌感染17例(17/40,42.5%),真菌感染8例(8/40,20.0%),巨细胞病毒(CMV)感染6例(6/40,15.0%),细菌、真菌混合感染6例(6/40,15.0%),细菌、CMV混合感染2例(2/40,5.0%),细菌、真菌、CMV混合感染1例(1/40,2.5%),未查见卡氏肺孢子虫病和结核菌感染,其余11例未查见致病菌。

对照组:选取2005年1月至2007年7月间52例患者作对照,其中男40例,女12例,年龄(38.4±11.2)岁(22~68岁)。移植后发病时间6个月以内者40例(76.9%),6个月以上者12例(23.1%)。经培养和查找致病菌明确的有38例,包括细菌感染16例(16/38,42.1%),真菌感染8例(8/38,21.1%),CMV感染6例(6/38,15.8%),细菌、真菌混合感染6例(6/38,15.8%),细菌、CMV混合感染1例(1/38,2.6%),细菌、真菌、CMV混合感染1例(1/38,2.6%),未查见卡氏肺孢子虫病和结核菌感染,其余14例未查见致病菌。

两组患者在性别、年龄和发病时间方面差异无统计学意义。

1.2 重症肺部感染诊断及感染控制标准 重症肺部感染诊断参考美国胸腔学会(ATS)肺炎分级标准^[6]:肺炎需要呼吸支持、循环支持或需要加强监护和治疗,排除心、肝、肾、脑严重疾病和其他肺部疾病,符合以下任一条:(1)呼吸频度 ≥ 30 次/min;(2)严重呼吸衰竭,氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 250 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);(3)需要机械通气治疗;(4)胸部X线或胸部CT显示双侧或多肺叶受累,或入院48 h病变扩大超过50%。感染控制标准^[7]:(1)体温恢复正常连续1周以上;(2)咳嗽、咳痰、胸闷等基本消失;(3)血氧饱和度(SaO_2)在无需吸氧和机械通气的情况下 $> 95\%$;(4)胸部CT示肺部炎症明显吸收。

1.3 治疗方法 两组病例基础治疗相同。确诊后均收入重症监护病房(ICU),予以吸氧或机械辅助通气。除使用20~80 mg/d甲泼尼龙外,停用其他所有免疫抑制剂。给予广谱抗细菌、抗真菌药物,经验性、降阶梯治疗,有实验室证据提示为病毒感染后,加用抗病毒药物。一线抗 G^+ 菌药物包括利奈唑胺、替考拉宁和万古霉素,一线抗 G^- 菌药物包括美罗培南、亚胺培南/西司他丁。抗真菌药物首选两性霉素B脂质体,可联合米卡芬净或卡泊芬净。同时反复进行血、痰、咽拭子细菌和真菌培养,必要时行纤维支气管镜检查取样,找到致病菌后,根据药物敏感试验结果调整药物。此外,积极纠正低蛋白血症、对症支持及重视营养。治疗过程中监测血、尿常规,肝、肾功能,电解质,胸部X线或胸部CT等,用药需根据检查结果调整类型和剂量。

被动免疫组在对照组治疗方案的基础上根据患者外周血 CD4^+ T淋巴细胞计数(以下简称 CD4^+ 细胞计数)和临床症状轻重程度给予胸腺肽(日达仙,美国赛生公司授权意大利蒙莎培森药厂)和丙种球蛋白(免疫球蛋白,上海新兴医药公司)。在感染控制后,根据 CD4^+ 细胞计数适时恢复免疫抑制剂,先恢复CNI,再恢复霉酚酸酯或改换咪唑立宾,剂量可酌减。胸腺肽:使用指征为 CD4^+ 细胞计数 < 100 个/ μl ;或临床症状重,同时 CD4^+ 细胞计数在 $100\sim 220$ 个/ μl 。使用方法为1.6 mg,皮下注射,1次/d。停药指征为连续2次 CD4^+ 细胞计数 > 220 个/ μl ;或者 CD4^+ 细胞计数呈上升趋势,且临床症状明显改善。丙种球蛋白:所有被动免疫组患者入

院第1天即开始使用,5~10 g,静脉滴注,1次/d,直至感染控制后。

1.4 CD4⁺细胞计数检测 所有患者入院第1天即留取血标本,以后每周至少2次空腹抽血检测。采用流式细胞仪,应用微量全血免疫荧光标记的方法检测CD4⁺细胞计数。所有单克隆抗体均购自美国BD公司,计数使用Dako 3.1软件。

1.5 统计学处理 采用SPSS 12.0软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计分析均数比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 治疗效果 被动免疫组51例中存活47例,4例死亡,存活率为92.2%,感染控制时间(12.8 ± 2.7)d,存活患者的住院时间为(27.3 ± 7.0)d;对照组52例中存活39例,13例死亡,存活率为75.0%,感染控制时间(17.7 ± 4.2)d,存活患者的住院时间为(36.3 ± 9.1)d。被动免疫组存活率高于对照组,存活患者的感染控制时间和住院时间少于对照组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。被动免疫组所有患者均未出现急性排斥反应,对照组有4例患者出现急性排斥反应。

2.2 CD4⁺细胞计数 被动免疫组存活患者入院第1天CD4⁺细胞计数为(143.9 ± 80.5)个/ μl ,呈上升趋势,在感染控制时CD4⁺细胞计数升高为(368.2 ± 138.9)个/ μl ,与入院时比较差异有统计学意义($P < 0.05$),此时大部分患者开始逐渐恢复使用低剂量免疫抑制剂;4例死亡患者临床症状重,入院第1天CD4⁺细胞计数均低于220个/ μl ,且呈下降趋势。

对照组39例存活患者入院当天CD4⁺细胞计数为(154.9 ± 64.0)个/ μl ,呈上升趋势,感染控制时CD4⁺细胞计数升高为(355.6 ± 154.0)个/ μl ($P < 0.05$);13例死亡患者入院当天CD4⁺细胞计数(165.7 ± 78.2)个/ μl ,此后呈下降趋势。结果见图1。

3 讨论

肺部感染,尤其是重症肺部感染是肾移植术后的主要并发症,其发生隐匿、发展迅速、易发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS),一直是临床上治疗的难点,是带功能肾死亡的主要原因^[4]。这些患者前期往往存在免疫抑制过度,同时研究发现,在严重

感染导致脓毒血症时,患者自身稳定机制紊乱,促炎细胞因子被活化的同时即有明显的免疫抑制现象^[8]。因此,增强其免疫功能可能是治疗成功的关键之一。

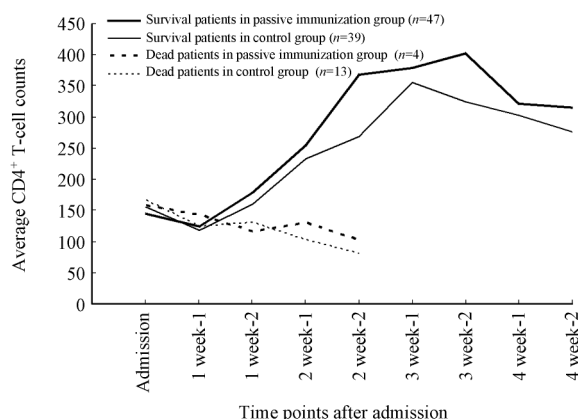


图1 被动免疫组和对照组中存活与死亡患者CD4⁺细胞计数的变化

Fig 1 CD4⁺ T-cell count changes in passive immunization group and control group

被动免疫治疗是指将对疾病有免疫力的供者的免疫应答产物转移给其他个体,或自体细胞体外经过处理后回输自身,以发挥治疗疾病的作用^[9]。被动免疫治疗包括抗体、转移因子和胸腺肽等,其特点是产生作用快,输入后立即发生作用。被动免疫包括细胞免疫和体液免疫两方面。胸腺肽作为细胞免疫调节剂,可使骨髓产生的干细胞转变成T细胞,并诱导其分化成熟,增加CD4⁺淋巴细胞比例,同时还能增强成熟T细胞对抗原或其他刺激的反应,因而可增强细胞免疫功能^[10-11]。丙种球蛋白来源于正常人血清,由97%的IgG分子组成,不仅可提高体液免疫功能,还可中和微生物毒素,封闭血液中的单核细胞、血小板或血管内皮细胞表面的Fc受体,阻断异常的免疫反应,从而减少病原体对机体的损害,提高机体的抵抗力^[12]。本研究结果显示,应用胸腺肽和丙种球蛋白的被动免疫治疗方案能有效提高肾移植术后重症肺部感染患者的治愈率、减少病死率,与文献^[13]报道基本一致。

T淋巴细胞亚群能够反映机体的免疫状态^[14]。既往研究结果也显示,CD4⁺淋巴细胞计数低于220个/ μl 的患者发生感染的可能性极大^[7]。因此,本研究将其作为应用和停用胸腺肽时参考指标之一,但更确切的数值有待更多的病例研究来完善。胸腺

肽在增强机体免疫功能的同时可能诱发急性排斥反应,但被动免疫组所有患者均未出现,我们的经验是:密切监测患者 CD4⁺ 细胞计数变化以及其他急性排斥的指标,适时、适量恢复免疫抑制剂。此外,由于丙种球蛋白具有拮抗异体 HLA 抗体的作用,对于急性排斥反应发生有一定的预防和逆转作用^[15]。

本研究结果发现,发生重症肺部感染的肾移植患者 CD4⁺ 细胞计数明显低于正常值,随着肺部感染的控制,CD4⁺ 细胞计数明显上升,而对于治疗反应不佳直至死亡的患者,CD4⁺ 细胞计数呈持续性下降趋势。结果表明 CD4⁺ 细胞计数与感染的发生和转归明显相关。此外,本研究还发现,被动免疫组感染控制时间在第 1~2 周时,CD4⁺ 细胞计数显著升高,与文献^[10]报道基本一致,且与对照组相比时间提前。但由于本研究样本量有限,此结论还需要更多的实践检验。

对于被动免疫组中死亡的 4 例患者,考虑原因可能是患者免疫力过度低下,对被动免疫治疗反应不佳,以及病原体致病力强等。所以当存在这种情况时,必须对治疗措施进行调整,加大被动免疫治疗药物的剂量,应用其他被动免疫治疗药物,但目前尚缺乏丰富的临床经验,仍有待进一步研究。

综上所述,临床医生在救治肾移植术后重症肺部感染患者时应高度重视,根据病情及时使用被动免疫治疗,可以有效提高治愈率、减少病死率,期间监测 CD4⁺ 细胞计数变化对于指导治疗和预后判断具有重要参考价值。

[参 考 文 献]

- [1] 齐 隽,闵志廉,朱有华,刘玉杉,陆 健,王立明,等.肾移植术后存活影响因素分析[J].中华外科杂志,2002,40:261-264.
- [2] 朱有华,闵志廉,姚亚成,任吉忠.肾移植患者重症肺部感染的诊断与救治[J].中华器官移植杂志,2001,22:14-16.
- [3] 朱有华,闵志廉,齐 隽,王立明,王亚伟,任吉忠,等.广义降阶梯治疗方案在肾移植后重症肺部感染患者中的应用[J].中华国际医学杂志,2002,2:497-499.
- [4] Fishman J A. Infection in solid-organ transplant recipients[J]. N Engl J Med,2007,357:2601-2614.
- [5] Pourmand G,Salem S,Mehrsai A,Taherimahmoudi M,Ebrahimi R,Pourmand M R. Infectious complications after kidney transplantation:a single-center experience[J]. Transpl Infect Dis,2007,9:302-309.
- [6] Bernard G R,Artigas A,Brigham K L,Carlet J,Falke K,Hudson L,et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee[J]. Intensive Care Med,1994,20:225-232.
- [7] 熊海云,张 雷,王立明,康印东,曾 力,周梅生,等.肾移植术后早期严重肺部感染患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数的临床意义[J].中华器官移植杂志,2009,30:334-337.
- [8] Beloborodova N V,Dmitrieva I B,Chernevskaja E A. Sepsis-induced immune paralysis: pathogenesis, diagnosis, and possible modes of correction[J]. Anesteziol Reanimatol,2008(6):42-48.
- [9] 陈慰峰.医学免疫学[M].北京:人民卫生出版社,2001:259.
- [10] Ji S M,Li L S,Sun Q Q,Chen J S,Sha G Z,Liu Z H. Immuno-regulation of thymosin alpha 1 treatment of cytomegalovirus infection accompanied with acute respiratory distress syndrome after renal transplantation[J]. Transplant Proc,2007,39:115-119.
- [11] Kapoor S. The rapidly expanding therapeutic role of thymosin alpha-1 in the management of gastrointestinal and systemic infectious disorders[J]. J Intensive Care Med,2009,24:210-211.
- [12] 柏宏伟,石炳毅,钱叶勇,武若君,常京元,贾金凤,等.停用基础免疫抑制剂联合应用丙种球蛋白治疗肾移植术后重症巨细胞病毒性肺炎的效果[J].中华泌尿外科杂志,2007,28:179-182.
- [13] Sun Q,Liu Z H,Chen J, Ji S,Tang Z,Cheng Z,et al. An aggressive systematic strategy for acute respiratory distress syndrome caused by severe pneumonia after renal transplantation [J]. Transpl Int,2006,19:110-116.
- [14] Diaz-Romero J, Vogt G, Weckbecker G. Coexpression of CD4 and CD8alpha on rat T-cells in whole blood:a sensitive marker for monitoring T-cell immunosuppressive drugs[J]. J Immunol Methods,2001,254(1-2):1-12.
- [15] Ibernón M, Gil-Vernet S, Carrera M, Serón D, Moreso F, Bestard O,et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation[J]. Transplant Proc,2005,37:3743-3745.

[本文编辑] 贾泽军