

## · 青年学者沙龙 ·

## 北京青年呼吸学者沙龙 2010 年第 2 次活动纪要

北京青年呼吸学者沙龙 2010 年第 2 次活动于 2010 年 4 月 29 日举行。本次活动的主题是“特殊患者的呼吸道感染问题”，来自解放军第三〇九医院、空军总医院、首钢医院和北大医院的多位医生对相关问题进行了阐述，并展开热烈讨论。本次沙龙由北京大学第一医院呼吸科李楠医生主持。

**李楠：**随着社会生活的变化，感染性疾病的抗菌谱也在不断的变化，尤其是某些特殊人群的感染性疾病日益成为呼吸科医生经常面对的问题。此次沙龙就 4 个相关题目进行讨论。首先请王仲元医生介绍一下肾移植术后结核病的相关问题。

**王仲元（解放军第三〇九医院全军结核病研究所）：**Riska 等报道肾移植患者的结核病患病率比普通人群高 10 倍，我国肾移植术后结核病发病率一般为 1.98% ~ 8.33%。2000 年以来我院肾移植术后诊断结核病 59 例次（2.5%），与收入院的普通结核病患者相比，粟粒性肺结核居多（占第二位），结核性脑膜炎病死率高。

结核的感染取决于患者自身免疫功能状态和周围社会环境。应注意移植器官结核，即术前未发现移植器官的结核，移植后出现结核病。肾移植术后不同时期的结核发病情况也不同。血透期：患者免疫功能低下，体内潜在结核菌播散；移植期：供体原有结核病灶，可由供者传染给受者；移植术后后期：尿毒症短期内缓解，应用多种免疫抑制剂，影响细胞免疫和体液免疫，是导致肾移植术后各种感染的最重要的原因。此外，肾移植术后病毒感染可损害患者免疫细胞的结构和功能，这也成为结核发病的原因之一。

肾移植术后结核病的临床特点是，既有乏力、发热和盗汗等典型症状，也有不同之处。移植后结核病的感染多在移植后 6 个月至 3 年。因症状出现晚，起病隐匿，易与其他感染混淆，临床易误诊。血行播散和脑膜炎则起病急，病情进展快，并发症多，可合并咯血及气胸等。混合感染多，易形成严重的结核病，如无反应性结核病和结核性脑膜炎。部分患者有气短、胸痛或呼吸困难，甚至出现低氧血症。合并肺外结核较常见，说明病灶广泛，播散能力强。

肾移植术后结核病痰找结核菌阳性率高，较普通结核病痰菌量大；PPD 皮试阳性率明显低于普通结核病患者；病情的轻重与淋巴细胞的数量和功能有关；CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 淋巴细胞计数和淋巴细胞总数下降，较无结核病的移植患者下降更明显；胸部 X 线表现为病灶进展快，病灶范围较普通肺结核广泛，双下肺多见，双肺或两肺叶以上受累者近 100%；病灶以渗出、实变为主，极少出现纤维化和钙化影；粟粒性结核和干酪性肺炎较多。应提高对该病的认识，积极查痰。高度怀疑结

核病且排除细菌、真菌和病毒感染后可进行试验性抗结核治疗。抗结核治疗后结核中毒症状及体温改善快，病灶吸收相对慢。

移植肾抗排斥治疗是肾移植术后结核病治疗的关键问题。抗结核药物有的是肝酶诱导剂，对环孢素进行破坏；有的药物与环孢素竞争肝酶，可使环孢素的血药浓度下降。因此在抗结核治疗时，很难维持环孢素的血药浓度。并且抗结核药和环孢素都有肝脏毒性，两者共用可加重肝脏毒性。目前认为，急性排斥主要发生在早期（术后 2 个月内），此阶段应尽量保证环孢素浓度。后期机体已对移植器官产生免疫耐受，可以减量抗排斥药物，只要不发生急性排斥反应即可。

**停药指征：**痰结核菌转阴，空洞闭合，ESR 正常，肺结核病灶稳定 3 个月以上，不以病灶是否完全吸收为标准。避免过早停药（不治）和过量治疗（过治）两种倾向。如果产生排斥反应，抗结核治疗相对困难。没有必要进行预防性化疗。

**迟春花（北京大学第一医院呼吸内科）：**如何评价结核抗体 IgM、IgG 的临床意义？

**王仲元：**结核抗体的检测与 PPD 的意义相似，只能表示曾感染过结核或体内有结核菌存在，不能确证结核的现症感染；而且其结果不稳定，故对诊断结核病尤其是活动性结核病意义不大。

**王广发（北京大学第一医院呼吸内科）：**免疫功能异常人群与免疫功能正常人群结核耐药方面是否不同？是否要延长疗程？

**王仲元：**肾移植术后耐多药结核不多见。抗结核治疗方案与普通肺结核相同，疗程延长至 9 个月效果较好。脑膜炎和肺外结核疗程要延长，复发并不多见。

**徐作军（北京协和医院呼吸内科）：**结核感染 T 细胞斑点试验（T-SPOT TB）对临床诊断的意义有多大？

**王仲元：**从诊断的角度，T-SPOT TB 不能用来诊断是否为活动性结核，与 PPD 阳性的意义相似，PPD 阳性的患者 TB-SPOT 的数值就高，说明体内有结核菌但不一定患结核病。

**李楠：**谢谢王仲元医生关于肾移植术后结核病的介绍和大家的讨论，下面请李建医生介绍骨髓移植后肺部感染的诊断，分析针对此类免疫抑制的患者诊断时需要关注的问题。

**李建（空军总医院呼吸内科）：**骨髓移植本质上是移植造血干细胞，重建受者的骨髓造血和修复人体淋巴组织与单核细胞的免疫功能。以异基因骨髓移植为例，预处理阶段对受者进行大剂量放疗和化疗，消除恶性细胞和抑制免疫功能，骨髓回输后联合应用免疫抑制剂预防移植物抗宿主病（GVHD），3 周达到造血重建阶段，但免疫功能仍存在缺陷。

40% ~ 60% 的骨髓移植患者会出现肺部并发症，与免疫

系统异常的持续时间、移植的类型、是否存在 GVHD 都有一定的关系。如异基因骨髓移植要应用更多的免疫抑制剂,发生肺部并发症的机会更多。肺部并发症的种类有感染因素,也有很多非感染因素。非感染因素包括药物或放射诱发的肺损伤(预处理阶段大剂量的放化疗)、特发性炎性或出血性肺病、GVHD 相关性肺损伤、白血病肺浸润、红细胞或血小板疾病导致的肺浸润以及心脏损伤导致的肺水肿等。在移植后的不同时期,肺部并发症的发生几率也是不一样的。早期(30 d 之内)并发的感染主要包括细菌性肺炎、病毒性肺炎、真菌感染、肺孢子菌肺炎(PCP)以及弓形体感染等;非感染因素包括肺水肿、全身炎症反应综合征(SIRS)、ARDS、弥漫性肺泡出血(DAH)、特发性肺炎综合征(IPS)、放射性肺炎以及药物相关肺损伤等,肺水肿多在移植后 2~3 周内出现,常见原因为医源性容量负荷过重;某些药物可以导致心脏毒性致心功能不全。在第二阶段(30~100 d)常见的肺部并发症为特发性肺炎综合征、巨细胞病毒感染、PCP、隐源性机化性肺炎以及放射性肺炎等。第三阶段常见的为慢性 GVHD、闭塞性细支气管炎以及移植后继发的恶性肿瘤等。

许多肺部并发症在影像学上很难总结出特异性表现,虽然可以通过查血、痰和咽拭子(细菌和真菌培养)等寻找病原学的证据,仍很难做到早期诊断。应尽早行支气管镜检查。通过 BALF 检查也有助于对非感染性疾病进行鉴别,如弥漫肺泡出血(DAH)。肺功能检查对鉴别感染性和非感染性疾病有一定帮助,例如闭塞性支气管炎患者肺功能表现为不可逆的阻塞性通气功能障碍。

由于存在混合感染、耐药病原及少见致病原比例增高,常出现治疗过度和治疗不足的情况。此外,一些非感染性疾病临床很难诊断和确诊,常被当作感染性疾病来治疗。

总之,肺部感染是移植术后常见的并发症,实验室检查和肺部影像学难以做到早期诊断。通过支气管镜取得病原学的证据,结合移植后不同时期不同疾病的发病规律,有助于临床诊断。

**李楠:**移植术后肺部感染的鉴别诊断相对困难,虽然临床有多种病原学的诊断方法,但更主要的是临床医生要想到疾病,才可能相应去做检查。

**杨慧(首钢医院呼吸科):**脑卒中后肺炎(post-stroke pneumonia),即伴随着脑卒中出现的新发生的肺炎,是脑卒中最主要的合并症。有吞咽困难和吸入因素的患者卒中后肺炎发病率更高。吸入分为明显的吸入和沉默性吸入。明显的吸入是进食或者饮水时出现呛咳,伴有临床症状;沉默性吸入是无临床症状的鼻腔、口咽分泌物的吸入。按发生时间,卒中后肺炎分为:(1)急性发作性卒中后肺炎:脑卒中发生后 1 个月内发生的肺炎。急性期出现明显的神经性损伤导致意识损害,造成明显的吸入,此外上气道反射受损引起吞咽功能障碍,可以导致沉默性吸入。(2)隐匿性或慢性发作性卒中后肺炎:指脑卒中发生 1 个月以后出现的肺炎,这时神经性损害已不明显,吞咽功能逐渐恢复,常发生沉默性吸入或微吸入,尤其夜间易发生。

脑卒中后肺炎危险因素包括吞咽困难、老年、构音困难、卒中后残疾、认知损害、吞水异常、咳嗽反射缺乏及意识损害等。COPD 可以导致气道廓清功能障碍,胃食管反流病可加重误吸,增加肺炎的发生。精神类药物或镇静类药物会降低吞咽反射和咳嗽反射,增加肺炎的发生。

脑卒中患者口咽吞咽障碍,不能顺利完成吞咽过程并保护气道,首先发生的是渗透,即食物或液体侵入气管,但未进入到真声带以下的支气管。进一步发展就是误吸,指食物或液体侵入真声带以下支气管,是吞咽障碍最重要的并发症,包括沉默性误吸。床边吞咽功能试验,伴指尖氧饱和度降低,并结合透视下评价,是诊断吞咽障碍的金标准。

急性脑卒中引起神经损害和功能障碍,发生卒中后感染;缺血性脑卒中导致下丘脑-垂体-肾上腺轴或者交感神经的亢进,脑诱发的免疫抑制;抗炎和促炎的失调。这些机制最终导致卒中后的感染。国外的很多研究倾向于 P 物质理论。脑卒中后机体存在免疫抑制状态是卒中后感染易感性的一个原因。

治疗以抗生素治疗为主。卒中后肺炎主要致病菌为定植于口腔和鼻腔的细菌。最近一项研究结果显示,急性脑卒中肺炎,最常见致病菌是铜绿假单胞菌及金黄色葡萄球菌,其次是肺炎链球菌和肺炎克雷伯杆菌。根据肺炎的严重程度选择抗生素,如用 CURB65 评分或 PSI 多重判断。一般初始治疗选用氨苄西林/舒巴坦,如无效,改用碳青霉烯类或环丙沙星联合氨苄西林/舒巴坦可能控制感染。急性脑卒中后可以预防性应用抗生素。护理上患者应采取仰卧位,抬高床头;加强口腔护理,减少口腔内细菌定植;改善营养状况和意识水平,进行吞咽康复训练。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物可增加咳嗽反射的敏感度,老年卒中患者使用可起到预防肺炎发生的作用。抗血小板药(西洛他唑)也能改善吞咽功能。机械通气是否能减少卒中后肺炎尚存争议。对于严重意识障碍、吞咽障碍的高危人群,早期给予保护性气管插管可减少卒中急性期吸入性肺炎的发生。但是机械通气中应用的镇静剂和麻醉药影响早期的功能康复,可能导致血压的下降,加重脑血管半月带区组织的损伤;并且气管插管并不能完全避免吸入性肺炎的发生。

**李楠:**杨慧医生的介绍使我们对脑卒中后肺炎有了更深入的了解,今后除抗生素治疗以外,还可采用更多的药物和临床策略。PCP 虽然临床上比较少见,但是在我科开展 BALF 的孢子菌镜检和 PCR 检测后,已经临床确诊了 30 余例。最后请牟向东医生介绍 PCP。

**牟向东(北京大学第一医院呼吸内科):**PCP 临床表现为发热和呼吸困难,出现低氧血症和 I 型呼吸衰竭,影像学为双肺弥漫性肺泡浸润影,磺胺类药物治疗有效。患者临床表现和影像学表现明显,肺部体征相对少,即听诊常没有明显湿啰音。肺功能检查表现为弥散功能降低,X 线胸片表现为双侧弥漫性渗出性病变,有些患者可早期出现皮下气肿和纵隔气肿。CT 表现为双肺弥漫性磨玻璃样改变。有时病变中可见囊性改变,在艾滋病患者中较多见。综合医院中见到的

多数 PCP 肺炎患者是非艾滋病免疫功能异常者,也有无免疫功能异常者。我院诊断 30 余例 PCP 中,4 例没有任何基础疾病史。

传统的诊断方法是组织化学染色。六胺银染色可见成簇出现的圆形或椭圆形包囊,其上有特异的黑点。伊红复染后可以看到红染的泡沫样脱落物,特异度为 100%,敏感度在痰标本为 10%~20%,在诱导痰为 40%~60%,在灌洗液可以达到 90% 以上。瑞氏-姬姆萨染色的敏感度和特异度均低,仅作为临床研究。免疫荧光法的特异度达 100%,但需要特殊显微镜,故临床很少应用。因病变弥散,TBLB 染色阳性率高。以 rRNA 基因为引物的 PCR 敏感度最好,特异度在 90% 以上。肺孢子菌包囊和滋养体壁由  $\beta$ -D-葡聚糖构成,G 试验也是诊断 PCP 的可靠指标,阳性预测值和阴性预测值分别是 0.610 和 0.980,且滴度与病情变化一致。

PCP 患者血清乳酸脱氢酶(LDH)增高,升高程度可用于 PCP 严重程度的判断,如果 LDH >450 U/L 则表示肺部损伤非常严重。C 反应蛋白越高,PCP 肺炎预后越差(OR = 5.30)。肺孢子菌生长需要外源性 S-腺苷甲硫氨酸(SAM),

PCP 患者血 SAM 水平明显降低至测不出(0~8 nmol/L),治疗有效者 1 周内水平升高。SAM 值测定阈值与其他疾病无重叠,并可监测疗效。临床疑诊 PCP 肺炎者,X 线胸片无异常,铈扫描可显示病变。高分辨率 CT 比 X 线胸片敏感。

刘一(空军总医院呼吸内科):如何鉴别 PCP 和定植?

王广发:有报道 COPD 患者存在 PCP 定植。因此鉴别是呼吸道感染还是定植,要根据患者的具体临床资料和治疗反应来判断。

李楠:虽然免疫功能异常患者的感染疾病谱日益多样化,临床诊断有一定难度,但是我们从今天的沙龙讨论中还是得到了很多借鉴。既往认为的少见病,随着对疾病认识的提高和重视,以及开展新的实验室检查,诊断率不断提高。因此具体分析患者的临床资料,拓展诊断思路,综合多种实验技术,有利于提高临床诊断能力。

100034 北京大学第一医院呼吸内科

金哲 李楠 整理

(收稿日期:2010-05-17)

(本文编辑:吕小东)

感谢辉瑞制药有限公司对本次沙龙的支持

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中,凡涉及到实验动物应符合以下要求:(1)品种、品系描述清楚;(2)强调来源;(3)遗传背景;(4)微生物学质量;(5)明确体重;(6)明确等级;(7)明确饲养环境和实验环境;(8)明确性别;(9)有无质量合格证明;(10)有对饲养的描述(如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求);(11)所有动物数量准确;(12)详细描述动物的健康状况;(13)对动物实验的处理方式有单独清楚的交代;(14)全部有对照,部分可采用双因素方差分析。

2011 年本刊订阅清单

2011 年《中华结核和呼吸杂志》订阅清单(复印有效)

订户姓名	手机号码	订户详细地址	邮编	发票抬头
订阅全年	170 元/套	套数:	应付金额	
分期订阅	16 元/期 全年 12 期	订阅哪期: 每期册数:	应付金额	
是否挂号	不需要 需 要	挂号费(元):	合计金额 (元)	

注:订阅全年订购数量单位为“套”,全年 12 期,订购数量写 1,即订阅了 1 期到 12 期各 1 册。