

异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒肺炎临床特点分析

赵晓甦, 刘代红, 许兰平, 陈 欢, 陈育红, 张晓辉, 韩 伟, 王 昱, 刘开彦, 黄晓军[△]
(北京大学人民医院, 血液病研究所, 北京 100044)

[摘 要] **目的:** 研究定量监测血浆巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) DNA 水平指导的抗病毒抢先治疗下, 造血干细胞移植后 CMV 肺炎的临床特点及预后。 **方法:** 分析 2005 年 1 月至 2008 年 8 月之间行异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation, allo-HSCT) 后发生 CMV 肺炎的 22 例患者, 总结发病的临床特征及评价影响预后的相关因素。 **结果:** 750 例 allo-HSCT 患者中共 22 例发生 24 例次 CMV 肺炎 (2.9%), 发病中位时间为 +51d (+30 ~ 180 d), 16 例 (72.7%) 患者在发病前后出现 CMV 血症, 6 例患者血浆 CMV-PCR 持续阴性。23 例次患者胸部 CT 上出现间质性改变 (如弥漫的磨玻璃影、多发斑片影等)。治疗上抗病毒药物联合皮质类固醇疗效较好, CMV 肺炎总体治愈率为 83.3%。单因素分析发现男性患者及重度急性移植宿主病 (acute graft-versus-host disease, aGVHD) 是 CMV 肺炎的不良预后因素 ($P=0.034$, $P=0.023$)。 **结论:** 通过定量 PCR 监测 CMV-DNA 水平, 尽早诊断并给予适当抗病毒治疗可以明显改善 CMV 肺炎患者的预后。

[关键词] 造血干细胞移植; 肺炎, 病毒性; 巨细胞病毒感染

[中图分类号] R617 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2009)05-0548-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-167X.2009.05.009

Clinical features of cytomegalovirus pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

ZHAO Xiao-su, LIU Dai-hong, XU Lan-ping, CHEN Huan, CHEN Yu-hong, ZHANG Xiao-hui, HAN Wei, WANG Yu, LIU Kai-yan, HUANG Xiao-jun[△]
(Institute of Hematology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the clinical features and prognosis of cytomegalovirus (CMV) pneumonia after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (allo-HSCT) under the preemptive therapy based on monitoring CMV-DNA level quantitatively. **Methods:** We studied 750 patients underwent allo-HSCT from Jan, 2005 to Aug, 2008. A total of 22 patients who developed into CMV pneumonia were analyzed retrospectively. **Results:** Twenty-four episodes of CMV pneumonia occurred in the 22 patients (2.9%) and the majority of them developed into CMV pneumonia average 51 days (30 to 180 days) after allo-HSCT. Of the 22 patients 16 (72.7%) underwent CMV-DNAemia and 6 remained CMV-PCR negative throughout the course of the disease. The pulmonary CT manifestation of 23 episodes showed specific features of interstitial changes, including diffused or patchy ground-glass opacities. Better curative effects were obtained using antiviral drugs combined with glucocorticoid and the total curative ratio of CMV pneumonia was 83.3%. Male and the occurrence of severe acute graft-versus-host disease seemed to be correlated with an unfavorable outcome through univariate analysis ($P=0.034$, $P=0.023$). **Conclusion:** Making a diagnosis as soon as possible and appropriate therapy will improve the outcome of patients with CMV pneumonia markedly.

KEY WORDS Hematopoietic stem cell transplantation; Pneumonia, viral; Cytomegalovirus infections

巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染是异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation, allo-HSCT) 后常见的并发症, 如未能早期诊断、及时干预, 可发展为危及患者生命的巨细胞病, 其中巨细胞病毒肺炎约占移植后

CMV 病的 40% ~ 60%, 致死率为 30% ~ 90%^[1], 直接影响造血干细胞移植患者的存活率。近几年北京大学血液病研究所采用实时定量聚合酶链式反应 (real time polymerase chain reaction, RQ-PCR) 技术监测血浆 CMV-DNA, 以指导抗 CMV 抢先治疗, 明

显减少了 CMV 病的发生。目前国内对这种抢先治疗策略下 CMV 病的发病规律研究较少,我们之前的研究曾证实高 CMV-DNA 水平预示 CMV 病发生几率的升高,RQ-PCR 指导下的抗 CMV 抢先治疗可明显减少 HSCT 后 CMV 病的发生^[2-3]。本文通过对北京大学血液病研究所 HSCT 后 CMV 肺炎临床资料的回顾性研究,总结分析其临床特点及治疗转归。

1 资料与方法

1.1 病例

对北京大学血液病研究所 2005 年 1 月至 2008 年 8 月之间 750 例行异基因造血干细胞移植的患者进行了分析,其中 22 例患者移植后发生 CMV 肺炎,累及发病 24 例次。

1.2 预处理方案及移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 的预防

采用北京大学血液病研究所常规预处理方案,见文献[4]。GVHD 的预防均采用环孢菌素(cyclosporin A, CSA)加短程甲氨喋呤(methotrexatum, MTX)及霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)方案。aGVHD 诊断和分度参见文献[5]。

1.3 移植相关支持治疗

所有患者自进层流仓后均常规给予口服黄连素肠道消毒、复方磺胺甲噁唑预防卡式肺囊虫感染,氟康唑预防真菌感染,同时给予静脉抗生素预防感染,有结核病史者口服抗结核药物预防。

1.4 CMV 感染的预防及监测

所有患者于移植前预处理过程中的 -9 ~ -2 d 均采用更昔洛韦 5 mg/kg 静脉滴注,每 12 h 1 次;16 例患者移植后 +1 ~ +30 d 静脉滴注大蒜素 1 mg/kg。移植中所有血制品均未做 CMV 抗体检测,输注的血制品常规采用 1 800 cGy 照射,全部患者自造血干细胞回输后 +1 d 开始采用 RQ-PCR 检测血中 CMV-DNA 拷贝数[深圳匹基生物技术公司 CMV 实时定量聚合酶链式反应(RQ-PCR)试剂盒],每周 1~2 次直至移植后 3~6 个月,此后根据患者情况每周或隔周 1 次,直至停用全部免疫抑制剂。

1.5 CMV 感染及 CMV 肺炎的诊断

1.5.1 CMV 感染的诊断 无临床症状,仅在血液检测到 CMV-DNA,即 RQ-PCR 测定 CMV-DNA 拷贝数大于 6×10^2 拷贝/mL。

1.5.2 CMV 肺炎的诊断 临床有间质性肺炎(interstitial pneumonia, IP)的一般症状和/或胸片出现

弥漫性、磨玻璃样典型改变,并符合以下条件之一者可诊断 CMV 肺炎:(1)抗 CMV 治疗有效;(2)纤维支气管镜检查肺泡管洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中 CMV-PCR 阳性;(3)血 CMV-PCR 阳性,并除外其他肺炎。

1.6 CMV 感染及 CMV 肺炎的治疗

(1)抢先治疗指征:连续 2 次血浆 CMV-PCR 阳性或 CMV-DNA 拷贝数大于 1×10^3 拷贝/mL。(2)抢先治疗用药:首选更昔洛韦(DHPG)5 mg/kg,每 12 h 1 次;血常规低于正常的患者可选用膦甲酸钠 60 mg/kg,每 12 h 1 次。对于单药治疗不佳患者(即 RQ-PCR 检测 CMV-PCR 持续不转阴或病毒拷贝数继续增加)采用 DHPG 和膦甲酸钠联合应用,用药时间至少 2 周,CMV-PCR 连续 2 次阴性后停药。(3)CMV 病治疗:一旦确诊立即开始治疗,所选药物同抢先治疗,必要时加用丙种球蛋白,直至临床症状和体征消失。

1.7 定义与统计学方法

(1)造血干细胞回输当天记为“01”d,回输前天数前加“-”,回输后第 1 天记为“+1 d”,以此类推。(2)移植的存活(植活)标准:中性粒细胞(ANC)连续 3 d $> 0.5 \times 10^9/L$ 的第 1 天为 ANC 植活时间,血小板(PLT)连续 7 d $> 20 \times 10^9/L$ (未输 PLT 情况下)的第 1 天为 PLT 植活时间。(3)随诊中位时间 21 个月(3~49 个月),随访截止时间为 2009 年 2 月 28 日,发病率指随访期内 CMV 肺炎发生的比例,存活率指在随访期内存活患者占有 CMV 肺炎患者的比例。(4)数据采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,单因素分析采用卡方检验, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料及 CMV 肺炎发生情况(表 1)

22 例发生巨细胞病毒肺炎患者在移植后粒细胞均成功植入,ANC 植活的中位时间为 +12 d (+10 ~ +22 d),20 例患者 PLT 植活的中位时间为 +12 d (+10 ~ +52 d),另 2 例患者在随访时间内尚未植活(+133 d 及 +270 d)。

北京大学血液病研究所 750 例行 allo-HSCT 患者中 22 例于术后并发 CMV 肺炎 24 例次,总发病率为 2.9%。发生 CMV 肺炎的中位时间为 +51 d (+17 ~ +590 d),按移植后发生时间的早晚分类,2 例次发生在移植后 +30 d 内,11 例次在移植后 +30 ~ +60 d,5 例次发生在移植后 +60 ~ +90 d,

3 例次发生在移植后 +90 ~ +180 d, 3 例次发生在移植后 +180 d 后。

表 1 22 例病例的一般临床资料

Table 1 Characteristics of the clinical features of 22 patients after allogeneic stem cell transplantation

| Characteristics | Patients |
|---|-----------------------|
| Sex, male/female, <i>n</i> | 17/5 |
| Age(years), median age(range) | 25(2-52) |
| Diagnosis (<i>n</i>) | |
| AML-CR1 | 6 |
| ALL-CR1 | 8 |
| CML(CP1/CP2/AP) | 6/1/1 |
| Donor type (<i>n</i>) | |
| HLA-identical sibling | 5 |
| Mismatched related donor | 14 |
| 1/6 | 3 |
| 2/6 | 3 |
| 3/6 | 8 |
| Matched unrelated donor | 3 |
| Source of stem cells | |
| BM + PBSC (<i>n</i>) | 15 |
| MNC ×10 ⁸ cells/kg (range) | 6.71(4.41-8.74) |
| CD3 ⁺ ×10 ⁶ cells/kg (range) | 130.41(84.39-220.96) |
| CD34 ⁺ ×10 ⁶ cells/kg (range) | 1.66(0.68-4.35) |
| BM (<i>n</i>) | 1 |
| MNC ×10 ⁸ cells/kg | 7.35 |
| CD3 ⁺ ×10 ⁶ cells/kg | 81.35 |
| CD34 ⁺ ×10 ⁶ cells/kg | 3.69 |
| PBSC (<i>n</i>) | 5 |
| MNC ×10 ⁸ cells/kg (range) | 7.09(4.31-9.32) |
| CD3 ⁺ ×10 ⁶ cells/kg (range) | 284.38(166.36-419.96) |
| CD34 ⁺ ×10 ⁶ cells/kg (range) | 3.69(1.07-7.83) |
| CORD (<i>n</i>) | 1 |
| MNC ×10 ⁸ cells/kg | 1.58 |
| CD3 ⁺ ×10 ⁶ cells/kg | 82.77 |
| CD34 ⁺ ×10 ⁶ cells/kg | 0.13 |
| Conditioning regimen (<i>n</i>) | |
| BU/CY | 5 |
| BU/CY + ATG | 17 |

ALL,acute lymphoblastic leukemia; AML,acute myeloid leukemia; CR,complete remission; CML,chronic myeloid leukemia; CP1,first chronic phase; CP2,second chronic phase; AP,accelerated phase; MNC,mononuclear cell; BM,bone marrow; PBSC,peripheral blood stem cell; CORD,cord stem cell.

2.2 CMV 肺炎的临床表现、影像学表现、血气分析及病原学检查

CMV 肺炎的主要初始症状包括发热、咳嗽、咳痰、活动后气短, 22 例患者中出现发热 19 例(86.4%), 咳嗽 13 例(59.1%), 咳痰 9 例(40.9%), 伴有胸闷、憋气症状 8 例(36.4%), 其中仅表现为发热患者 5 例, 仅有咳嗽、咳痰症状者 2 例, 仅有胸闷憋气症状者 1 例。发病期间患者心率平均约为 90 /min(74 ~ 150 /min), 肺部体征主要表现为湿啰音(10 例), 治疗后啰音消失的中位时间 11 d(5 ~ 20 d)。

所有 CMV 肺炎患者中, 21 例患者的 23 例次发病时胸部 CT 上有阳性表现, 包括肺纹理增粗紊乱、透亮度减低、高密度的粟粒样小结节影、密度不均匀的多发斑片影、局部肺不张及弥漫分布的磨玻璃样改变。其中主要表现为磨玻璃影的 11 例次, 高密度粟粒样结节及低透亮区出现者 10 例次, 表现为其他形式者 3 例。另 1 例患者在发病前后病情很重, 不能耐受 CT 检查, 因此无胸部 CT 检查结果, 但床旁胸片提示双肺弥漫浸润影, 且纤维支气管镜检查多次 BALF 中 CMV-PCR 阳性, 抗病毒治疗有效, 因此临床诊断为 CMV 肺炎。治疗有效者 CT 基本转阴的中位时间为 19 d(8 ~ 48 d)。

所有 CMV 肺炎患者均在发病过程中监测了动脉血气, 未吸氧情况下最低 PO₂ < 60 mmHg(1 mm-Hg = 0.133 kPa)者 8 例次, 在 60 ~ 80 mmHg 者 10 例次, 80 ~ 90 mmHg 者 4 例次, PO₂ 在正常范围内者 2 例次。经治疗 4 例患者 PO₂ 始终未能恢复正常, 其余血气异常者 PO₂ 恢复的中位时间为 15 d(6 ~ 37 d)。

22 例患者中有 5 例患者行纤维支气管镜检查, 肺泡灌洗液(BALF)中 CMV-PCR 均为阳性, 其中 2 例患者血浆中 CMV-PCR 始终阴性, 2 例血浆 CMV-PCR 同时阳性, 另 1 例虽既往曾有 CMV 血症, 但发生 CMV 肺炎时血浆中 CMV-PCR 也为阴性。对 BALF 同时行真菌、细菌的培养, 其中培养出肺炎克雷伯杆菌、黏质沙雷氏菌及热带念珠菌 1 例。7 例次(31.8%)患者既往曾有肺部真菌感染病史, 10 例次(45.5%)患者在 CMV 肺炎发生时同时合并肺部真菌感染。

2.3 CMV 感染情况

移植后 22 例 CMV 肺炎患者中 16 例(72.7%)曾发生血 CMV-PCR 阳性, 中位时间 +38 d(+18 ~ +83 d)。2 例患者曾发生 2 次 CMV 肺炎, 间隔时间分别为 +84 d 和 +224 d, 其中 1 例患者移植后血浆 CMV-PCR 始终阴性。12 例次患者 CMV 血症与 CMV 肺炎几乎同时发生(CMV-PCR 阳性发生在

CMV 肺炎出现的前后 3 d 之内); 6 例次患者 CMV 血症发生在 CMV 肺炎之前, 中位时间为 + 30 d (+ 9 ~ + 543 d), 其中 3 例患者 CMV 血症持续至 CMV 肺炎发生时, 且 CMV-DNA 水平较高, 之前的抢先治疗效果不佳; 2 例患者虽血浆 CMV-PCR 阴性, 但 BALF 中 CMV-PCR 阳性, 结合临床表现及胸部 CT 开始抗病毒治疗; 还有 1 例患者当时血浆 CMV-PCR 阴性, 但抗细菌、真菌治疗后无好转, 且既往曾有 CMV 血症病史, 因此给予抗病毒治疗。16 例 CMV-PCR 阳性患者 CMV-DNA 的中位最高拷贝数为 4.718×10^4 拷贝/mL ($3.587 \times 10^3 \sim 7.070 \times 10^6$ 拷贝/mL)。6 例血浆 CMV-PCR 始终阴性的患者中, 3 例在出现临床症状后抗细菌、真菌和/或卡氏肺囊虫治疗 7 ~ 10 d 后无效, 根据 CT 表现开始给予抗病毒治疗; 2 例出现临床症状时 CT 已明确支持为间质性改变, 直接抗病毒治疗; 1 例患者因尿液 CMV-PCR 阳性, 抗细菌、真菌治疗无效而加用抗病毒药治疗。

2.4 CMV 肺炎的治疗、转归及预后相关危险因素分析

22 例 CMV 肺炎患者均给予常规抗病毒治疗 24 例次, 其中单用 DHPG 治疗者 13 例次, 单用膦甲酸钠治疗者 2 例次, DHPG 及膦甲酸钠联合治疗者 9 例次。治疗过程中给予丙种球蛋白 10 ~ 20 g/d 辅助治疗者 11 例次; 联用肾上腺皮质激素[甲强龙 0.5 ~ 1 mg/(kg · d)]治疗 12 例次, 治疗起始时间

为抗感染治疗(包括抗病毒)后 8 d(3 ~ 14 d)。各组治疗情况如表 2 所示。治疗过程中共 8 例患者使用呼吸机辅助呼吸, 其中双水平气道正压通气(Bi-PAP)呼吸机者 3 例, 普通呼吸机者 5 例。14 例未使用呼吸机患者中(包括 1 例发生 2 次 CMV 肺炎患者)仅 1 例次因 CMV 肺炎死亡(该患者曾发生 2 次 CMV 肺炎, 第 1 次治愈), 3 例使用普通呼吸机者因 CMV 肺炎死亡。对 CMV 肺炎的总体治愈率为 83.3% (20/24), 至随访期结束, 共 9 例(40.9%)患者死亡, 因 CMV 肺炎而呼吸衰竭导致的死亡率为 44.4% (4/9), 此外, 死于多器官功能衰竭 2 例, 重度 aGVHD 1 例, 真菌性肺炎引起的呼吸衰竭 2 例。22 例患者中, 15 例发生 aGVHD, 中位发生时间为 + 37 d(+ 8 ~ + 60 d), I°aGVHD 6 例, II ~ IV°aGVHD 9 例。12 例 aGVHD 发生在 CMV 肺炎之前, 中位时间 + 27d(+ 18 ~ + 550 d), 3 例发生在 CMV 肺炎之后 + 12 d(+ 2 ~ + 29 d)。通过单因素分析发现, 在性别、年龄(以 25 岁为界)、疾病状态(CR1/CP1 vs CR2/AP)、HLA 配型相合状况(全相合/半相合/非血缘)、aGVHD 严重程度(0 ~ I°/II ~ IV°)、最低动脉血氧分压(以 PaO₂ = 70 mmHg 为界)、是否使用呼吸机、胸部 CT 表现(弥漫磨玻璃影/粟粒样结节或低透亮区等)、既往肺部真菌感染史及是否合并肺部真菌感染这些因素中, 男性和发生重度(II ~ IV°)aGVHD 是 CMV 肺炎的不良预后因素(表 3, $P = 0.034$, $P = 0.023$)。

表 2 CMV 肺炎治疗用药及疗效
Table 2 Therapeutic drugs and efficacy of CMV pneumonia

| Group | Drugs | | | |
|-----------------------|-------------|-----------|-------------------------|----------------|
| | DHPG | Foscarnet | DHPG and foscarnet | Immunoglobulin |
| Episodes (n) | 13 | 2 | 9 | 11 |
| Median time (d) | 21 (9 - 32) | 9 - 25 | 14 (4 - 47)/22 (7 - 57) | 10 (3 - 21) |
| Cured episodes (n, %) | 12 (92.3) | 2 (100.0) | 6 (66.7) | - |
| Cured time (d) | 20 (7 - 29) | 21 - 30 | 38 (15 - 54) | - |

3 讨论

Allo-HSCT 后 CMV 肺炎是移植后影响患者生存的主要并发症之一, 造血干细胞移植供、受者均曾感染过 CMV、防治 GVHD 选用大量免疫抑制剂、受者多次成分输血及移植后 8 ~ 10 个月内患者免疫功能尚未恢复使得患者成为 CMV 感染的高危人群, 但以上危险因素均客观存在, 不能避免, 尤其中国人 CMV 血清学阳性者在 90% 以上^[2], 因此对 CMV

病的防治则重在早期诊断、早期治疗。
我们之前的报道曾证实利用 RQ-PCR 监测血浆 CMV-DNA 拷贝数, 并据此给予抗病毒抢先治疗可明显减少高危患者 CMV 病的发生^[2]。本研究中 CMV 肺炎的总发病率与之前我们的大宗病例分析结果相比有所下降(2.9% vs 4.7%)^[2], 这可能与我们对 CMV 肺炎的临床特点有了进一步的认识, 能更及时地给予抗病毒治疗有关。16 例曾经或伴随发生 CMV 血症的患者 CMV-DNA 拷贝数明显高

于以往统计的未经治疗 CMV 血症可自行转阴的患者 (4.718×10^4 拷贝/mL *vs* 1.723×10^3 拷贝/mL)^[2],也高于所有 CMV 感染患者的中位最高 DNA 拷贝数 1.543×10^4 拷贝/mL,这说明血浆 CMV-DNA 拷贝数对 CMV 病的发生有一定预测意义,与我们之前的报道一致^[3]。我们也发现并非所有 CMV 肺炎患者在发病时或发病前都出现 CMV 血

症,未出现 CMV 血症的患者约占 30%。Ruell 等^[6]曾回顾性分析 577 例 HSCT 患者,8 例发生 CMV 病,其中 3 例血中 CMV-PCR 始终阴性,这提示我们 CMV 血液检查的阴性结果并不能排除 CMV 肺炎的诊断。同时我们也注意到除血浆 CMV-PCR 外,BALF 及尿液的 CMV-PCR 检查在一定程度上也能对临床诊断起辅助作用。

表 3 CMV 肺炎预后的单因素分析
Table 3 Univariate analysis of the factors affecting the outcome of CMV pneumonia

| Factors | | Survival(<i>n</i>) | Death(<i>n</i>) | <i>P</i> |
|-----------------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------|----------|
| Sex | male | 8 | 9 | 0.034 |
| | female | 5 | 0 | |
| Age | <25 years | 7 | 4 | 0.665 |
| | ≥25 years | 6 | 5 | |
| Disease stage | CR1/CP1 | 12 | 8 | 0.784 |
| | CR2/AP | 1 | 1 | |
| Donor type | HLA-identical sibling | 3 | 2 | 0.918 |
| | mismatched related donor | 8 | 5 | |
| | matched unrelated donor | 2 | 2 | |
| aGVHD degree | 0 - I° | 10 | 3 | 0.023 |
| | II - IV° | 3 | 6 | |
| Lowest PaO ₂ | <60 mmHg | 6 | 5 | 0.665 |
| | ≥60 mmHg | 7 | 4 | |
| CT appearance | ground-glass opacity | 6 | 4 | 0.594 |
| | multiple nodules | 6 | 3 | |
| | others | 1 | 2 | |
| Mechanical ventilation | yes | 3 | 5 | 0.119 |
| | no | 10 | 4 | |
| Fungal infection history | yes | 3 | 4 | 0.290 |
| | no | 10 | 5 | |
| Complicated with fungal infection | yes | 5 | 5 | 0.429 |
| | no | 8 | 4 | |

CR1, first complete remission; CP1, first chronic phase; CP2,second chronic phase; AP, accelerated phase; 1 mmHg=0.133 kPa.

24 例次 CMV 肺炎的发生主要在移植后 +30 ~ +180 d 内(19/24),可能与患者免疫功能缺陷及恢复的时限有关。目前对移植后患者 CMV 特异性细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)数量与功能恢复的探索已成为研究的热点,日本最近的一项研究比较了 37 例 HSCT 后患者 CMV 特异性 CTL 的数量,发现移植后 +30 d 时 CMV 感染与未发生 CMV 感染患者的 CMV 特异性 CTL 数量无明显差别^[7]。文献[8]则通过对 CMV 特异性 CTL 功能的测定发现移植后 +6 个月所有患者对 CMV 的免疫反应已经重建。所有 CMV 肺炎患者的临床表现与其他类型肺炎相

比并无特异性,以伴发热的咳嗽、憋气为主,但绝大部分患者胸部 CT 上均呈现为间质性肺炎的特征表现,与细菌及真菌性肺炎的 CT 表现有所区别。文献[9]曾观察了 30 例 HSCT 患者胸部 CT 的变化,发现高分辨 CT 上大片磨玻璃影对诊断 CMV 肺炎是较为特异的,而小结节影或网格状低透亮区等改变则难以作为 CMV 与其他病毒或卡氏肺囊虫感染的鉴别特征,认为双肺弥漫的磨玻璃影进而转为实变的胸部 CT 表现预示着 CMV 肺炎的预后不良。本次研究的结果中未发现不同 CT 表现的患者预后

有统计学差异,一方面可能与例数较少有关,另一

方面部分重症预后不良患者最后进入呼吸监护病房治疗,未能及时进行CT复查,也会对CT的预测价值有所影响。22例CMV肺炎患者中仅5例行纤维支气管镜检查,发现BALF中CMV-PCR均为阳性,因此进行BALF的病原学检查对CMV肺炎的诊断也有一定的辅助意义。一半以上的患者既往或发生CMV肺炎时存在肺部真菌感染,BALF检查时也有患者同时检出真菌病原,以往的研究也证实在CMV肺炎时合并一些真菌感染(如曲霉菌、镰刀菌等)是致死的主要原因之一^[10-11],因此积极进行纤维支气管镜检查有利于明确患者是否为混合感染,早期联合治疗以提高疗效。

CMV肺炎的治疗与抗病毒抢先治疗相似,应用DHPG单药辅以丙种球蛋白治疗疗效甚好,通过比较发现用膦甲酸钠单药或膦甲酸钠联用DHPG治疗也可达到较好的效果。CMV肺炎通常伴有肺间质的改变,本组病例中有半数以上患者辅以皮质激素治疗,对患者临床症状及肺功能的改善有明显益处,且开始用药的时间多在病程的中后期,证实CMV肺炎发生过程中除CMV致病作用外,可能在感染的中后期还有免疫因素参与在内。值得注意的是在8例使用呼吸机治疗的患者当中,3例利用BiPAP呼吸机辅助呼吸的患者最终均病愈存活,提示在患者肺功能较差时期应积极应用无创呼吸机辅助呼吸,缓解呼吸肌的疲劳,改善一般情况,帮助患者度过症状最重阶段,为治疗争取时机。在CMV肺炎预后分析中,发现仅男性患者及重度aGVHD是独立的危险因素,本组研究中50%的患者在CMV肺炎发生前出现过不同程度的aGVHD,发生Ⅱ°以上aGVHD的患者基本均使用过较强的免疫抑制剂如MTX和CD25单克隆抗体等,证实重度aGVHD不仅是CMV病发生的危险因素^[2],对其预后也有一定预测意义。

总之,CMV肺炎是HSCT后肺部主要的并发症

之一,根据临床症状及特征性的检查结果辅以血浆CMV-DNA拷贝数的检验,我们可以对其做出早期鉴别诊断并给予及时恰当的治疗,从而降低移植后CMV肺炎的致死率,提高患者的长期生存率。

参考文献

- [1] Torres HA, Aguilera E, Safdar A, et al. Fatal cytomegalovirus pneumonia in patients with haematological malignancies: an autopsy-based case-control study[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(12): 1160-1166.
- [2] 陈欢,刘开彦,许兰平,等. 异基因造血干细胞移植后实时定量聚合酶链反应在巨细胞病毒感染诊断和治疗中的应用[J]. 中华血液杂志, 2009, 30(2): 77-81.
- [3] 陈育红,赵晓甦,刘开彦,等. 造血干细胞移植后患者血浆巨细胞病毒DNA拷贝数与CMV病发生关系的研究[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(22): 1540-1543.
- [4] 陈育红,黄晓军,郭乃槐,等. 异基因造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的发生及其危险因素的探讨[J]. 中华血液杂志, 2003, 24(2): 61-63.
- [5] Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors[J]. Transplantation, 1974, 18(4): 295-304.
- [6] Ruell J, Barnes C, Mutton K, et al. Active CMV disease does not always correlate with viral load detection[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 40(1): 55-61.
- [7] Morita-Hoshi Y, Heike Y, Kawakami M, et al. Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 41(6): 515-521.
- [8] Gallez-Hawkins G, Thao L, Lacey SF, et al. Cytomegalovirus immune reconstitution occurs in recipients of allogeneic hematopoietic cell transplants irrespective of detectable cytomegalovirus infection[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(11): 890-902.
- [9] Horger MS, Pfannenberger C, Einsele H, et al. Cytomegalovirus pneumonia after stem cell transplantation: correlation of CT findings with clinical outcome in 30 patients[J]. Am J Roentgenol, 2006, 187(6): W636-643.
- [10] Mera JR, Whimbey E, Elting L, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adult nontransplantation patients with cancer: review of 20 cases occurring from 1964 through 1990[J]. Clin Infect Dis, 1996, 22(6): 1046-1050.
- [11] Chemaly RF, Torres HA, Hachem RY, et al. Cytomegalovirus pneumonia in patients with lymphoma[J]. Cancer, 2005, 104(6): 1213-1220.

(2009-03-20 收稿)
(本文编辑:王 蕾)