

$>200/\text{mm}^3$  或淋巴细胞总数  $>1\ 200/\text{mm}^3$  时, 应先治疗结核病, 监测  $\text{CD}_4$  细胞数, 完成结核病化疗疗程后, 再进行抗病毒治疗。 $\text{CD}_4$  细胞  $50\sim200/\text{mm}^3$  淋巴细胞总数  $1\ 200/\text{mm}^3$  时, 先治疗结核病, 在完成 2 个月疗程后, 再进行抗病毒治疗。 $\text{CD}_4$  细胞  $<50/\text{mm}^3$ , 或有肺外结核时, 先治疗结核病, 待结核病情稳定后, 再开始抗病毒治疗。抗病毒治疗: ①用药方案首选 (齐多夫定或司他夫定) + 拉米夫定 + 依非韦伦。次选 a. (齐多夫定或司他夫定) + 拉米夫定 + 奈韦拉平。b. (齐多夫定或司他夫定) + 拉米夫定 + 阿巴卡韦。c. (齐多夫定或司他夫定) + 拉米夫定 + 洛匹那韦/利托那韦。②药物剂量及用法: 齐多夫定 300mg, bid; 司他夫定 30 ~ 40mg, bid; 拉米夫定 150mg, bid; 依非韦伦 600mg, qd; 阿巴卡韦 300mg, bid; 奈韦拉平 200mg, qd, 2 周后 bid; 洛匹那韦/利托那韦 400mg/100mg, bid。(注: 摘自携手 2004 年 12 月

第 6 期 27 ~ 28 页)。③抗病毒药物的副作用有: 消化系统反应、骨髓抑制、皮疹、肝毒性、周围神经损害、乳酸中毒、胰腺炎、免疫重建综合征、脂肪异常分布综合征。因此, 病人用抗病毒药物治疗时, 医生和病人都应引起足够重视 (详见艾滋病和结核病实用手册)。

#### 【参考文献】

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中国艾滋病防治联合评估报告. 2003 年 12 月 1 日
- [2] 中华人民共和国卫生部. 2000 年全国结核病流行病学抽样调查报告. 2002 年 1 月
- [3] 卫生部疾病控制司, 卫生部医政司. 全国结核病防治工作手册. 1999
- [4] 李拯民. 结核病合并人类免疫缺陷病毒感染/艾滋病的流行病学. 中华结核和呼吸杂志 2000 23(11): 654 ~ 655

文章编号: 1672-3384(2005)-05-0004-04

## 造血干细胞移植后抗感染治疗

【作者】 黄晓军

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R457.7 R978.1

【文献标识码】 B

感染是造血干细胞移植 (HSCT) 最常见的并发症, 也是主要致死原因之一。近年来采用全环境保护及其预防措施, 在一定程度上减少了移植后感染的发生率; 同时由于诊断技术的发展, 新型抗生素的不断推出, 以及经验性治疗的早期应用等, 显著降低了某些严重感染的病死率。然而, 由于中、大剂量免疫抑制剂的使用, 患者免疫功能缺陷, 原发血液系统恶性疾病, 大剂量化疗和 (或) 放疗的开展, 中心静脉导管和静脉高营养的普遍应用, HSCT 造血重建延迟或排斥以及并发移植植物抗宿主病 (GVHD) 等诸多因素, 使 HSCT 患者更易并发严重感染, 成为影响 HSCT 患者预后的重要因素之一。

HSCT 患者合并感染的主要特点是<sup>[1]</sup>: ①进展迅速, 病情危重。②症状与体征不典型。③病原学检查阳性率低, 常常需要有创性检查。如体腔或组织穿刺、支气管肺泡灌洗或开胸肺活检等。④由于免疫功能极其低下, 血清学检测的阳性率极低。⑤多种病原同时存在, 形成混合感染。⑥有时发热成为诊断感染的惟一症状。

感染主要分为细菌、真菌和病毒感染, 移植过程中不同时期的感染类型不同, 移植后早期以革兰阴性杆菌、静脉导管相关感染更为常见, 而巨细胞病毒 (CMV) 感染、间质性肺炎等常见于移植 30d 后。

## 1 细菌感染及其防治

HSCT 患者中有明显的中性粒细胞缺乏,除宿主的免疫功能受损外,往往伴有粒细胞功能缺陷。此外,肿瘤、免疫性疾病等原发病、化(放)疗可使机体免疫功能再次受抑。感染的发生率及严重程度与中性粒细胞数呈负相关,当外周血中性粒细胞数低于  $0.5 \times 10^9/L$  时,感染的危险明显增高,且与中性粒细胞减低的持续时间,以及是否存在防御屏障破坏、侵袭性操作或应用免疫抑制剂等因素相关。严重粒细胞减少是严重细菌感染的可靠先兆,应积极采取措施,早期预防。由于患者免疫功能低下,一旦发生感染常常病情凶险,死亡率高;因此,对可疑发生感染的患者,应及时进行全面查体,收集血、尿、便、痰、脑脊液、骨髓、局部分泌物等送样培养,拍胸片,有时需要行支气管镜等有创检查,对患者进行全面评估,确定是否存在感染,并根据感染的部位治疗,待病原菌明确后改为针对性治疗。

移植早期(10~30d)<sup>[2]</sup>,患者对细菌感染高度敏感,尤其是革兰阴性杆菌如绿脓杆菌,肺炎克雷伯杆菌及肠杆菌等。移植后期(3~12个月)感染的发生率与严重程度与慢性 GVHD 密切相关。由于慢性 GVHD 患者持续存在细胞与体液免疫缺损,感染可反复发作,有时甚至是致命的。而未合并慢性 GVHD 的患者感染已明显减少。此时期细菌感染以革兰阳性球菌多见,尤其是肺炎双球菌。除引起肺炎外尚可发生鼻窦炎及败血症。

经验性治疗主要依据以下原则:尽可能选择杀菌性抗生素而非抑菌性药物,考虑药物协同作用,足量足疗程,为针对性治疗做好准备。目前,在国内仍以革兰阴性菌为主,约占 50%~70%,常见的包括铜绿假单胞菌、肠杆菌、肺炎克雷伯菌、大肠杆菌、鲍曼不动杆菌及嗜麦芽窄食单胞菌位居前 6 位,且均为易耐药菌株。90 年代以来,革兰阳性菌感染呈现了逐步上升的趋势,甚至在有些调查中超过了革兰阴性菌,主要是:凝固酶阴性的葡萄菌、金黄色葡萄菌、草绿色链球菌、肠球菌属、芽孢杆菌和棒状杆菌。<sup>[3]</sup>

如何选择初始经验治疗,应根据患者是否有感染高危因素、疾病的严重程度及进展快慢来选择。对高危患者,应选择降阶梯治疗,可选择单药治疗,如三代或四代头孢菌素、碳青霉烯类抗生素(如亚胺培南、美罗培南等),一般可选用一种上述药物与氨基糖甙类抗生素联合,争取尽早控制感染。

根据美国 IDSA 2002 年指南,感染高危因素包括:绝对中性粒细胞计数  $<100/mm^3$ ,中性粒细胞减少持续  $>7d$  或预计 10d 内无法恢复,绝对单核细胞计数  $<100/mm^3$ ,肝肾功能异常,伴静脉导管局部感染,置管时间  $>15d$ ,无骨髓造血功能恢复早期依据,骨髓未缓解等。治疗无效的患者需再次评估,决定是否继续原方案,或换药、加用抗真菌治疗如两性霉素 B 及抗病毒治疗<sup>[4]</sup>。

## 2 侵袭性真菌感染及其防治

真菌感染是造成 HSCT 患者致病和死亡的重要原因。侵袭性真菌感染(invasive fungal infections, IFI)的发病率近年呈上升趋势,但临床上缺乏早期诊断手段。此外,临床医师对此病的认识也不够,因此 IFI 将是 21 世纪面临的重要问题<sup>[5]</sup>。

### 2.1 IFI 的诊断

目前 IFI 的诊断由宿主因素、临床标准及微生物标准组成。诊断分 3 个级别:确诊、临床诊断及拟诊,各自标准如下。

2.1.1 深部组织感染 ①霉菌:相关组织存在损害时(镜下可见或影像学证据确凿),在针吸或活检取得的组织中,用组织化学或细胞化学方法检获菌丝或球形体(非酵母菌的丝状真菌);或在通常无菌而临床表现或放射检查支持存在感染的部位,在无菌术下取得标本,其培养结果呈阳性。②酵母菌:从非黏膜组织用针吸或活检取得标本,通过组织化学或细胞化学方法检获酵母菌细胞和(或)假菌丝;或在通常无菌而临床表现或放射学检查支持存在感染的部位(不包括尿道、鼻窦和黏膜组织),在无菌术下取得的标本,其培养结果呈阳性;或脑脊液经镜检(切片以印度墨汁染色)发现隐球菌或抗原反应呈阳性。

2.1.2 真菌血症 血液真菌培养呈阳性,同时临床症状及体征符合相关致病菌的感染。

2.1.3 临床诊断 IFI 至少符合1项宿主因素,且可能感染部位符合1项主要临床标准,1项微生物学标准。

2.1.4 拟诊 IFI 至少符合1项宿主因素,1项微生物学标准,或可能感染部位符合1项主要临床标准。

2.1.5 宿主因素 ①外周血中性粒细胞减少:中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ ,且持续10d以上;②体温 $>38^\circ\text{C}$ 或 $<36^\circ\text{C}$ ,且存在下列任何一种易感因素:

a. 之前60d内出现过长期中性粒细胞减少(10d以上);b. 之前30d内,曾使用过或正在使用强效免疫抑制剂;c. IFI病史;d. 患者同时患有艾滋病;e. 存在移植物抗宿主病的症状和体征;f. 长期使用类固醇激素(3周以上)。

2.1.6 微生物学标准 ①痰液或支气管肺泡灌洗培养呈真菌(包括曲霉属、镰刀霉属、接合菌和放线菌属等)或新生隐球菌阳性;②鼻窦抽取液直接镜检或细胞学检查或培养呈真菌阳性;③痰液或支气管肺泡灌洗液经直接镜检或细胞学检查,发现曲霉或隐球菌;④支气管肺泡灌洗液,脑脊液或2份以上的血液样品呈曲霉抗原阳性;⑤血液呈隐球菌抗原阳性;⑥无菌体液中,经直接镜检或细胞学检查,发现除隐球菌外的其他真菌;⑦未留尿管的情况下,连续2份尿样培养均呈酵母菌阳性;⑧未留尿管的情况下尿检见念珠菌;⑨血培养呈酵母菌阳性;⑩肺部异常,与下呼吸道感染的相关标本中(血液、痰液和支气管肺泡灌洗液等)无法培养出任何致病细菌。

## 2.2 IFI 的治疗

2.2.1 预防治疗 适合进行预防性治疗的患者群包括:接受高强度免疫抑制治疗的骨髓移植患者、急性淋巴细胞白血病诱导阶段,粒细胞缺乏并同时接受大剂量糖皮质激素的患者。淋巴瘤接受单抗或嘌呤类似物联合化疗出现粒细胞及淋巴细胞双重减少的患者等。

预防阶段比较合适的药物是伊曲康唑和氟康唑,

而具体选择应根据院内真菌、药敏及耐药的情况而定。

2.2.2 经验治疗 IFI的临床表现无特殊性,病原体的检出需要一定的时间,难以早期确诊,而延误治疗常导致患者死亡。为此,经验性抗真菌治疗显得尤为重要。经验性治疗指在免疫缺陷、长期应用糖皮质激素治疗后出现不明原因发热,广谱抗生素治疗7d无效者,或开始阶段有效但3~7d后再出现发热,在积极寻找病因的同时,可经验性应用抗真菌治疗。

在经验性治疗中,伊曲康唑和氟康唑仍是最常用的药物,伊曲康唑理想的广谱抗菌活性和安全性使其成为更为合适的经验性治疗的首选药物。两性霉素B的不良反较多。

2.2.3 临床诊断患者的治疗 两性霉素B是IFI的标准治疗药物。对于曲霉感染,由于氟康唑不敏感,两性霉素B和伊曲康唑均可作为首选药物,两者可以单用,也可以联合应用;对于白色念珠菌导致的感染,上述3类药物均可考虑应用。也可以考虑应用伏立康唑、卡泊芬净,前者的抗菌谱与伊曲康唑相近,但国内尚缺乏大样本的临床经验。在临床诊断IFI的情况下,应足量、足疗程应用抗真菌治疗,以免疾病复发。

## 3 病毒感染及其防治

造血干细胞移植后的病毒感染以疱疹病毒最常见。单纯疱疹病毒(HSV)感染的高峰期为移植后第一个月。无环鸟苷对其有特效,视病情可口服或静滴。后者用量为 $5\text{mg/kg}$ ,q8h。带状疱疹的首选药物亦为无环鸟苷,但剂量亦大,静脉用药至少 $10\text{mg/kg}$ ,q8h,直至连续2d无新鲜病变出现后改为口服。总用药时间为2~3周。对于难治性或反复发作性带状疱疹亦可试用泛昔洛韦(famciclovir)或喷昔洛韦(penciclovir)治疗<sup>[6]</sup>。

CMV属疱疹病毒,在人群中分布广泛,CMV-IgG检出率约为30%~97%,CMV在体内的再激活与宿主的免疫功能相关。CMV感染分为潜在感染(隐伏感染)、CMV血症和CMV病,可累及肺、肝、

胃肠道、心脏、肾脏等器官。

CMV 肺炎多见于移植后 40 ~ 60d 及 100d 后。根据患者的一般临床表现, CMV 阳性, 影像学 and 血气检查结果诊断, 且需除外其他原因, 注意与细菌和真菌性肺炎、支原体肺炎、移植物抗宿主病及 COPD 等鉴别。目前检测 CMV 的方法主要包括抗体如 IgG、IgM, 抗原如 DEAFF、PP65、病毒培养、CMV - DNA 和 CMV - mRNA 等。对 CMV 阴性患者应采取输注 CMV 阴性血制品, 应用白细胞过滤器, 输静脉丙种球蛋白等预防, 而对 CMV 阳性患者应予无环鸟苷、DHPG、膦甲酸钠 ( foscarnet ) 等预防。出现 CMV 血症的患者约有 12% 同时发生 CMV 病, 应予以抗 CMV 药物预防性治疗。CMV 病可采用单药或 DHPG + IVIG 联合治疗<sup>[7]</sup>。

CMV 感染防治最为重要, 因活动性感染一旦发生, 预后常较差。一般主张定期进行 CMV 抗原检测, 以便早期诊断并及时用药。首选药物为更昔洛韦 ( ganciclovir )。标准方案起始剂量为 5mg/kg, q 12h 静滴, 持续 2 ~ 3 周, 减至每周用药 5d, 持续 2 ~ 3 周。对于仅表现病毒血症而无临床症状的患者, CMV 抗原连续 2 次阴性后方可停药。若患者已有 CMV 感染的临床症状, 疗程则需更长。有的患者用药后血象明显下降对更昔洛韦不能耐受, 此时可换用膦甲酸钠每日 120 ~ 150mg/kg 分 3 次静滴, 疗程同前。如遇严重病例, 更昔洛韦与膦甲酸钠联合用药可取得更好的效果。静脉注射丙种球蛋白与上述抗病毒药物合用亦可提高疗效<sup>[8]</sup>。上述方案对 CMV 感染近期疗效尚满意, 但停药后仍有部分患者病情

复发。复发后再重新治疗仍然有效。

随着 HSCT 感染的基础研究和临床研究的深入, 越来越多的抗生素及抗感染策略的发现, 并在临床实践中改进, 有望给感染治疗带来美好的前景, 有可能在感染的防治方面取得长足的进展。

#### 【参考文献】

- [ 1 ] Sullivan KM , Dykewicz CA , Longworth DL , et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation : the Centers for Disease Control and Prevention , Infectious Diseases Society of America , and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. Hematology ( Am Soc Hematol Educ Program ) 2001 , 392 ~ 421
- [ 2 ] Einsele H , Hebart H. Cytomegalovirus infection following stem cell transplantation. Haematologica , 1999 , 84( Suppl. EHA - 4 ) : 46 ~ 49
- [ 3 ] Antachopoulos C , Roilides F. Cytokines and fungal infections. Br J Haematol 2005 , 129( 5 ) 583 ~ 596
- [ 4 ] Nichols WG. Combating infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Expert Rev Anti Infect Ther 2003 , 1( 1 ) : 57 ~ 73
- [ 5 ] Junghanss C , Marr KA. Infectious risks and outcomes after stem cell transplantation : are nonmyeloablative transplants changing the picture ? Curr Opin Infect Dis 2002 , 15( 4 ) 347 ~ 353
- [ 6 ] Dykewicz CA. Preventing opportunistic infections in bone marrow transplant recipients. Transpl Infect Dis , 1999 , 1( 1 ) 40 ~ 49
- [ 7 ] Singh N , Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. Clin Microbiol Rev 2005 , 18( 1 ) 44 ~ 69
- [ 8 ] Leather HL , Wingard JR. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. Infect Dis Clin North Am 2001 , 15( 2 ) 483 ~ 520

( 上接第 22 页 )

- [ 43 ] Biron P , Sebban C , Gourmet R , et al. Research controversies in management of oral mucositis. Support Care Cancer ( Germany ) , 2000 , 8( 1 ) 68 ~ 71
- [ 44 ] Caille G , Vezina M. Sucralfate drug interaction studies. In : Hollander D & Tytgat G N J ed. Sucralfate from basic to the bedside. New York : Plenum Medical book Company , 1995 225 ~ 235
- [ 45 ] Cappell MS , Garcia A. Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am ( United States ) , 1998 , 27

( 1 ) 169 ~ 195

- [ 46 ] ASHp Comission on Therapeutics. ASHp therapeutic guidelines stress ulcer prophylaxis. Am J Health syst pharm , 1999 , 56 347 ~ 349
- [ 47 ] 阮美娟 , 刘厚钰 , 张希德 , 等. 硫糖铝混悬剂片剂治疗消化性溃疡的疗效比较. 新药与临床 , 1995 , 14( 6 ) 322 ~ 324
- [ 48 ] 沈志祥 , 谭时云 , 罗和生 , 等. 硫糖铝分散片治疗消化性溃疡的临床研究. 中华实用医学 , 2002 , 4( 12 ) 25 ~ 27