

## 肾移植术后水痘-带状疱疹病毒感染一例药学监护

钱卿<sup>1</sup>, 薛冬<sup>2\*</sup>, 严波<sup>3</sup>, 范敏<sup>2</sup>, 胡楠<sup>1</sup>, 陈荣<sup>1</sup>

1. 常州市第一人民医院 药学部, 2. 泌尿外科, 江苏 常州 213003; 3. 泰兴市人民医院 药剂科, 江苏 泰兴 225400

**【摘要】** 本文报道了1例肾移植术后出现腹痛、全身多发红色斑丘疹和水疱, 合并肝功能异常及血清淀粉酶明显升高的病例; 采集外周血标本进行宏基因组测序(mNGS)检测, 报告提示为人类疱疹病毒3型, 序列数为483。结合患者的临床表现、实验室指标及mNGS检测报告, 确诊为播散性水痘-带状疱疹病毒(VZV)感染。患者经口服伐昔洛韦片抗病毒及保肝、抑酶等对症处理后, 预后良好, 顺利出院。在诊治过程中, 临床药师对抗病毒药物的选择、剂量和药物相互作用进行了药学监护, 并建议降低免疫抑制强度及口服盐酸缬更昔洛韦片预防巨细胞病毒及VZV再激活, 医师采纳建议。临床药师对移植后感染患者进行重点药学监护对改善患者预后具有重要意义, 突显了药学服务的内涵与价值。

**【关键词】** 宏基因组测序; 肾移植患者; 水痘-带状疱疹病毒; 药学监护

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2022)02-0087-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.02.015

### Pharmaceutical care of a renal transplant recipient with varicella zoster virus infection: a case report

QIAN Qing<sup>1</sup>, XUE Dong<sup>2\*</sup>, YAN Bo<sup>3</sup>, FAN Min<sup>2</sup>, HU Nan<sup>1</sup>, CHEN Rong<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Urology, the First People's Hospital of Changzhou, Jiangsu Changzhou 213003, China; 3. Department of Pharmacy, the People's Hospital of Taixing, Jiangsu Taixing 225400, China

移植后感染是影响实体器官移植(solid organ-transplant, SOT)患者预后和生存率的重要因素, 且SOT患者服用多种抗排斥药物, 在免疫抑制状态下病原体具有多种可能性, 给临床的诊断和治疗带来了很大难度。近年来, 宏基因组测序(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)在诊断疑难危重感染性疾病领域突显出非常重要的价值, 尤其对识别病毒、寄生虫等, 相比传统检测方法具有明显优势<sup>[1]</sup>。水痘-带状疱疹病毒(varicella zoster virus, VZV)属于疱疹病毒 $\alpha$ 亚科, 即人类疱疹病毒3型, 为双链DNA病毒, 感染后典型的临床表现为全身广泛分布的丘疹、水疱疹和脓疱疹等皮肤损害, 少数患者也会出现播散性感染, 累及脏器包括眼部、肺部、肝脏和胰腺等, 而免疫功能低下者为高危人群。本文介绍了1例通过mNGS辅助诊断肾移植术后感染VZV同时合

并肝炎和胰腺炎的病例, 临床药师对患者的抗病毒治疗与预防措施进行了药学监护和干预, 以期肾移植术后VZV感染的诊治提供参考。

### 1 病例介绍

患者, 女, 37岁, 于常州市第一人民医院行同种异体肾移植术, 手术顺利。术后予他克莫司胶囊2.5 mg q12 h+吗替麦考酚酯胶囊1000 mg q12 h+醋酸泼尼松片三联抗排斥治疗; 哌拉西林钠/他唑巴坦钠4.5 g bid+醋酸卡泊芬净50 mg qd静脉滴注预防性抗感染。患者既往有慢性乙型病毒性肝炎病史, 长期服用恩替卡韦片抗病毒治疗, 术前查乙肝指标: 乙肝表面抗原4368.00 COI、乙肝表面抗体(-)、乙肝e抗原(-)、乙肝e抗体0.002 COI、乙肝核心抗体0.007 COI; 乙肝

基金项目: 常州市科技计划(应用基础研究)指导性项目(2017329)

\*通信作者: 薛冬, E-mail: april\_qing@163.com

病毒DNA定量检测:低于检测限;丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)及胆红素均正常。术后继续服用恩替卡韦片。

术后患者体温平稳,术后第6天血清肌酐(serum creatinine, Scr)降至285  $\mu\text{mol/L}$ 。当日起患者诉有明显腹痛,查B超:肝囊肿,双侧肾脏体积缩小、结构模糊,双肾囊肿;胆、胰、脾未见明显异常;移植肾未见明显异常。CT:肾移植术后改变。双肾萎缩,双肾囊肿,肝囊肿,左侧肾上腺稍增粗,盆腔少量积液。术后第7天患者全身多发红色斑丘疹、水疱,以胸背腰部为主,诉明显痛痒,皮肤科会诊考虑为水痘,立即转入隔离病房。血生化显示:ALT 143 U/L, AST 87 U/L, 谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyltransferase,  $\gamma$ -GT) 43 U/L, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) 70 U/L, 血清淀粉酶 360 U/L, 血清脂肪酶 886 U/L。消化内科会诊后,考虑为胰腺炎可能。后送检血液NGS检测,结果为人类疱疹病毒3型,检出序列数:483,疑似背景微生物列表包括奥斯陆莫拉菌、痤疮丙酸杆菌、食酸菌,未发现其他真菌、病毒和寄生虫。

## 2 治疗经过

抗病毒治疗方案为更昔洛韦 250 mg qd 静脉滴注,用药1 d后改为盐酸伐昔洛韦缓释片 0.6 g qd 口服。用药剂量方面,临床药师综合考虑了患者的肌酐清除率以及伐昔洛韦和麦考酚酸类药物间相互作用,并建议密切观察临床疗效,如病情进展,应及时改为阿昔洛韦或更昔洛韦静脉给药。其他治疗包括奥曲肽注射液 0.3 mg q12 h 微泵静脉泵入,埃索美拉唑钠 40 mg bid 静脉滴注;异甘草酸镁和还原型谷胱甘肽静脉滴注保肝治疗。此外,临床药师建议感染期间暂时降低免疫抑制强度,故医嘱将他克莫司减量至 1 mg q12 h,停用吗替麦考酚酯胶囊改用麦考酚钠肠溶片 360 mg q12 h。住院过程中,患者的ALT、AST、 $\gamma$ -GT和血清淀粉酶的峰值分别达到548、344、229和850 U/L。经治疗,患者腹痛缓解,水痘的水疱疹逐渐结痂,术后第17天停用伐昔洛韦缓释片,抗病毒疗程10 d,复查ALT、AST、 $\gamma$ -GT基本恢复正常。术后第24天,患者病情稳定,水疱丘疹均已结痂,血清淀粉酶

降至209 U/L,予以出院。整个治疗过程中,临床药师对药物不良反应也进行了密切的监护,未发生与抗病毒药物相关的肾毒性或骨髓抑制等,也未出现免疫抑制剂减量所致的急性排异反应。

## 3 讨论

### 3.1 水痘-带状疱疹病毒感染的诊断

实体器官移植受者感染VZV后的临床症状与普通患者较为相似,但感染的严重程度更高,持续时间更长,以及出现并发症的风险更大,因此早期明确诊断并及时治疗对改善患者的临床结局具有重要意义。该患者的诊断依据包括:①典型的水疱、丘疹等皮损表现;②mNGS检测出人类疱疹病毒3型,检出序列数为483。因此,VZV感染导致水痘诊断明确。mNGS不依赖传统的微生物培养,直接对临床样本中的核酸进行高通量测序,然后与数据库比对分析,根据匹配到的序列信息来判断样本中包含的病原微生物种类。李书娟等<sup>[2]</sup>也采用脑脊液mNGS确诊了1例不伴有皮疹的VZV脑炎患者,脑脊液中检测到VZV序列数为17137,覆盖度达99.73%。

### 3.2 抗病毒方案的制定

根据相关指南:移植患者在出现水痘后有进展为严重感染的风险,因此需在疾病早期,尤其是发生皮疹后24 h内就启动治疗,静脉滴注阿昔洛韦,使疗效最大化<sup>[3]</sup>。急性水痘的阿昔洛韦推荐剂量为:30 mg/kg 静脉滴注,分3次给药。在患者有明显的临床改善或皮损结痂后,可将静脉滴注改为口服。此外,指南推荐在治疗过程中适当降低免疫抑制剂的用量。对于严重感染者,如播散性或器官侵袭性疾病,以及可能发生中枢侵犯的患者,指南推荐初始治疗采用阿昔洛韦静脉给药优于口服途径,该患者同时合并有肝炎及胰腺炎,故选择伐昔洛韦口服给药并非一线方案。药师建议密切观察临床疗效,如病情进展,应及时改为阿昔洛韦或更昔洛韦静脉给药。

伐昔洛韦为前体药物,通过小肠和肝脏代谢迅速且几乎完全转化为阿昔洛韦,口服生物利用度为阿昔洛韦的3~5倍(约为55%),生物利用度增加归因于肠道内二肽转运体的摄取作用,通过此载体伐昔洛韦在小肠被迅速吸收,再经酯酶水解生成阿昔洛韦和L-缬

氨酸<sup>[4]</sup>。排泄主要以阿昔洛韦原型药通过肾小球滤过和肾小管分泌经尿液排出(约89%),肾功能不全者需调整剂量。该患者当时Scr为229.0 μmol/L,计算肌酐清除率约为21 mL/min,标准剂量应为1 g qd,医嘱予每日0.6 g的剂量偏小。但是,阿昔洛韦与麦考酚类药物间存在药物相互作用(风险等级C级),麦考酚类药物可增加阿昔洛韦的血药浓度,作用机制可能与两者竞争转运体介导的排泄有关<sup>[5]</sup>,阿昔洛韦和麦考酚类药物均为有机阴离子转运蛋白及多耐药蛋白2的底物。考虑患者同时服用麦考酚钠肠溶片或可升高体内阿昔洛韦浓度,且伐昔洛韦存在一定的肾毒性,故临床药师未建议增加其剂量,并建议适当降低免疫抑制强度。经治疗,抗病毒效果佳,且肾功能在此过程中保持稳定。

### 3.3 水痘-带状疱疹病毒的预防措施

VZV的预防包括移植前预防、移植后预防以及暴露后的预防<sup>[3]</sup>。其中,移植前预防建议所有实体器官移植受者在移植前均应进行血清学评估,如无禁忌症,VZV抗体阴性者应接种水痘减毒活疫苗,接种时机为移植前至少4周。对于50岁以上的VZV抗体阳性移植受者,在移植前应接种佐剂带状疱疹亚单位疫苗(adjuvanted HZ subunit vaccine, Shingrix®)。移植后预防:水痘活病毒疫苗一般是禁止使用的,但对于移植后接受低水平免疫抑制治疗的血清阴性者,或可谨慎使用。在低排异风险的肾移植受者中可考虑使用佐剂带状疱疹亚单位疫苗来预防带状疱疹。未接受巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)预防的VZV血清学阳性的移植受者,推荐给予阿昔洛韦或伐昔洛韦进行短期预防。该患者显然已经错失了接种疫苗的时机,而预防CMV的抗病毒方案也可预防VZV再激活,因此临床药师建议口服盐酸缬更昔洛韦片同时预防CMV及VZV再激活,医师采纳。

### 3.4 VZV引起肝炎及胰腺炎

本例患者在出现水痘典型水疱、丘疹等皮肤损害的前1 d有明显腹痛症状,合并肝酶和淀粉酶进行性升高。Chhabra等<sup>[6]</sup>报道过相似病例:50岁男性患者,肾移植术后3年,初始症状为上腹部剧烈疼痛,3 d后出现全身多发水疱样丘疹,查血清脂肪酶高达 $8.86 \times 10^5$  IU/L, ALT  $1.93 \times 10^5$  IU/L, AST  $1.27 \times 10^5$  IU/L,乙型病毒性肝炎表面抗原及丙型病毒性肝炎、

甲型病毒性肝炎、戊型病毒性肝炎抗体均为阴性,自身免疫性肝病指标阴性,B超未见胆结石或其他肝病表现。患者被诊断为轻度间质水肿性胰腺炎,并考虑胰腺炎和肝炎均与播散性VZV感染有关。治疗措施包括静脉滴注阿昔洛韦(10 mg/kg)、暂停免疫抑制剂以及止痛、补液等。治疗48 h后,皮损部位开始结痂,肝酶指标逐渐恢复正常。Wang等<sup>[7]</sup>也报道了1例33岁男性,肾移植术后6个月,因“严重上腹部疼痛3 d”入院,肝功能检查示ALT 4814 U/L,AST 8574 U/L,Scr 203 μmol/L,外周血mNGS检测到VZV序列数为39224,VZV定量实时聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)结果为 $1.2 \times 10^7$  copies/mL,诊断为播散性VZV感染合并肝功能损伤和急性肾损伤。虽经静脉滴注阿昔洛韦(750 mg q8 h)抗病毒治疗,但患者在入院后第3天出现弥散性血管内凝血和急性呼吸衰竭,最终死亡。

一项关于肾移植术后播散性VZV感染的流行病学研究表明,VZV感染发生率约为2%(22/1032),发生时间多数在移植后>1年(68.2%),50%的患者出现了全身水疱性皮疹,9.1%的患者出现了肝脏受累<sup>[8]</sup>。Rodriguez-Moreno等<sup>[9]</sup>对812例肾移植受者进行统计,8例患者发生VZV感染,其中4例出现脏器受累,8例患者中有一半为慢性病毒性肝炎患者,且75%的肝炎病毒携带者出现了脏器受累,而非携带者中仅25%有脏器损害,死亡病例亦为乙肝病毒阳性患者,提示慢性病毒性肝炎是移植后感染VZV及感染后出现其他脏器并发症的危险因素。本例患者也是乙型病毒性肝炎小三阳患者。VZV感染时易累及肝脏的可能机制为VZV对人肝细胞具有很高的亲和力,且在肝细胞中复制也最为活跃,而第二复制活跃的部位为肺成纤维细胞,因此VZV感染时可以合并肝炎和肺炎<sup>[10]</sup>。

本例患者有腹痛症状,住院过程中血清淀粉酶峰值达850 U/L(正常值范围为30~110 U/L),基本满足急性胰腺炎的诊断标准<sup>[11]</sup>,但腹部CT未见胰腺明显异常。查阅文献,VZV感染并发胰腺炎的案例不在少数,多数情况下都发生于免疫低下或缺陷患者中,如重症监护病房的患者、获得性免疫缺陷综合征患者、长期接受免疫抑制治疗者或骨髓移植、肾移植及肝移植受者,也有发生于免疫功能正常者的报道<sup>[12-14]</sup>。



综上,本文报道并分析了1例罕见的肾移植术后感染VZV合并肝炎和胰腺炎的病例,临床药师对抗病毒药物的选择、剂量和药物间相互作用进行药学监护,并对CMV和VZV再激活的预防措施给出药学建议,确保移植患者用药的安全性和有效性,改善了临床预后。此外,mNGS技术对移植后感染的特殊病原微生物识别具有快速、精准的特点,可作为传统检测方法的辅助手段,使临床诊治更及时、有效。

#### 【参考文献】

- [1] 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用专家共识组.宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用的专家共识[J].中华急诊医学杂志,2019,28(2):151-155.
- [2] 李书娟,徐耀,董珍,等.应用脑脊液二代测序辅助诊断水痘-带状疱疹病毒脑炎1例报告[J].临床神经病学杂志,2019,32(3):179-180.
- [3] Pergam SA, Limaye AP, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella Zoster Virus in Solid Organ Transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. Clin Transplant, 2019,33(9):e13622.
- [4] 王莉,问亭亭,冀秀萍,等.伐昔洛韦对比阿昔洛韦治疗带状疱疹疗效和安全性的Meta分析[J].中国药房,2017,28(30):4238-4241.
- [5] Gimenez F, Foeillet E, Bourdon O, et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions after oral administration of mycophenolate mofetil and valaciclovir or aciclovir to healthy subjects[J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43(10):685-692.
- [6] Chhabra P, Ranjan P, Bhasin DK. Simultaneous occurrence of varicella zoster virus-induced pancreatitis and hepatitis in a renal transplant recipient: a case report and review of literature [J]. Perm J, 2017, 21:16-83.
- [7] Wang D, Wang JQ, Tao XG. Fatal visceral disseminated varicella-zoster virus infection in a renal transplant recipient: a case report[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(30):9168-9173.
- [8] Chitasombat MN, Watcharananan SP. Prevalence and outcome of disseminated varicella zoster infection post kidney transplantation[J]. J Med Assoc Thai, 2016, 99(4):381-385.
- [9] Rodriguez-Moreno A, Sanchez-Fructuoso AI, Calvo N, et al. Varicella infection in adult renal allograft recipients: experience at one center[J]. Transplant Proc, 2006, 38(8):2416-2418.
- [10] Shiraki K, Yoshida Y, Asano Y, et al. Pathogenetic tropism of varicella-zoster virus to primary human hepatocytes and attenuating tropism of Oka varicella vaccine strain to neonatal dermal fibroblasts[J]. J Infect Dis, 2003, 188(12):1875-1877.
- [11] 周鑫,杨桂元,钱祝银.《2018年美国胃肠病学学会指南:急性胰腺炎的初期处理》摘译[J].临床肝胆病杂志,2018,34(5):978-981.
- [12] Picod A, Corre E, Maury E, et al. Acute pancreatitis in immunocompromised patients: beware of varicella zoster virus primo-infection[J]. Clin Case Rep, 2017, 5(8):1261-1263.
- [13] Wang Z, Ye J, Han YH. Acute pancreatitis associated with herpes zoster: case report and literature review [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(47):18053-18056.
- [14] Franco J, Fernandes R, Oliveira M, et al. Acute pancreatitis associated with varicella infection in an immunocompetent child[J]. J Paediatr Child Health, 2009, 45(9):547-548.

收稿日期:2021-09-14      本文编辑:郭美晨