

新型冠状病毒肺炎疫情期器官移植受者随访和感染防治专家建议(试行第一版)

中国医药生物技术协会移植技术分会

【摘要】 2019年12月底以来,湖北省武汉市及全国各地陆续出现新型冠状病毒肺炎病例。本建议围绕器官移植受者的特点,简介了武汉地区现有器官移植受者感染新型冠状病毒肺炎的概况,比较了其与移植后CMV肺炎和耶氏肺孢子虫肺炎的影像学差别,强调了肺炎治疗中的免疫抑制剂调整原则以及对移植器官功能的保护。此外,对特殊时期的移植受者随访也提出建议。

【关键词】 器官移植;新型冠状病毒肺炎;感染;防治;随访

2019年12月底以来,湖北省武汉市及全国各地陆续出现新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP)病例。国家卫生健康委员会(以下简称国家卫健委)于2020年1月20日将NCP纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,并采取甲类传染病预防、控制措施。截至2020年2月5日24时,国家卫健委收到31个省(自治区、直辖市)和新疆生产建设兵团累计报告确诊病例28 018例,疑似病例24 702例,累计死亡病例563例。上述疫情数据表明,NCP具有极强的传染性和人群普遍易感性。

NCP病毒属于 β 属新型冠状病毒,有包膜,直径60~140 nm,其基因特征与重症急性呼吸综合征冠状病毒同源性达85%以上,主要作用于II型肺泡上皮细胞表面的血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体。S蛋白是病毒的主要蛋白之一,其编码基因用于病毒分型。N蛋白包裹病毒基因组,可作为诊断抗原。该病毒对紫外线和热敏感,56℃ 30 min、乙醚、75%乙醇、含氯消毒剂、过氧乙酸和氯仿等均可将其有效灭活。

器官移植受者(不包含骨髓移植、角膜移植等)是一个特殊群体,长期处于免疫抑制状态,对于NCP的防治有一些独特的关注点和注意事项。为帮助器官移植医护和相关人员、受者及其家属积

极应对NCP疫情,中国医药生物技术协会移植技术分会专家组参考华中科技大学同济医学院附属同济医院发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗快速指南(第三版)》和国家卫健委制定的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》,结合器官移植受者的特点和学科诊疗经验,提出以下建议。

1 免疫系统对病毒感染的反应

人体免疫系统可分为固有免疫与获得性免疫:固有免疫系统反应速度快,非特异性针对某种病原体,但作用较弱;获得性免疫反应速度较慢,特异性针对某种病原体,作用更强。通常情况下,病毒侵入人体后,固有免疫系统会在第一时间产生反应。被感染的细胞产生和释放干扰素,抑制病毒复制和扩散;自然杀伤细胞被活化,清除被病毒感染的细胞,其杀伤作用在感染后第3天左右达到高峰。在这期间患者可出现发热等症状。

随后,获得性免疫系统逐渐被激活。特异性细胞毒性T细胞的活性在感染后第8~9天达到高峰,可高效清除被病毒感染的细胞。在感染后第4天,机体开始产生特异性抗体,能够清除扩散的病毒。抗体浓度在感染后2周左右达到高峰,并持续较长一段时间以防止再感染。

正常情况下,体内病毒量(滴度)会在感染后第4~5天到达顶峰,第6天之后在各种免疫效应作用下开始下降,第10天之后基本被清除。

2 器官移植受者罹患 NCP 现状

目前,尚无针对器官移植受者 NCP 感染率和病死率的统计结果。通过初步电话查询武汉市具有器官移植资质的医院,迄今有 7 例肾移植和 1 例肝移植受者为确诊病例,另有 2 例肾移植和 1 例肝移植受者为高度疑似病例;其中 1 例肾移植及 1 例肝移植受者于术后 2 周内出现感染(未造成医护人员感染),其余均为院外随访病例感染(随访时间为术后 5 个月至 12 年)。目前尚无死亡病例,共出现 3 例重症,其中 1 例停止口服免疫抑制剂后肺炎好转但出现急性排斥反应。心肺移植受者暂无罹患病例。器官移植受者暂未表现出比普通人群更高的发病率,甚至比想象的低,这可能与受者防护意识和措施比较好有关。

3 器官移植受者预防 NCP 感染的要点

传染性流行病的三要素是:传染源、传播途径和易感人群。虽然我们目前获知 NCP 感染的器官移植受者数量并不多,但从免疫学角度看,抗排斥反应药物主要抑制 T 细胞的活化与增殖,而 T 细胞免疫应答对清除病毒发挥着重要作用,因此器官移植受者应归于 NCP 易感高危人群。远离传染源和切断传播途径对预防受者 NCP 感染意义重大。

(1) 远离传染源 目前传染源主要是 NCP 感染患者,无症状感染者也可能成为传染源。现有证据可以确定该病毒传染性较强,可以持续人传人。远离传染源的措施包括:尽可能避免或减少在疫区的活动,避免到人群聚集场所,在疫情严重地区与所有人保持距离(现有资料提示 3 m 是防止飞沫传播的相对安全距离,不得已情况下必须保持 1 m 以上距离)。

(2) 切断传播途径 目前已经确定的传播途径为呼吸道飞沫传播(打喷嚏、咳嗽和气管插管等)及接触传播(用接触过病毒的手揉眼睛、挖鼻孔等)。气溶胶和消化道等传播途径尚待明确。切断传播途径最简单、最有效的方法是 9 个字:勤洗手,戴口罩,常通风。具体方法参见中国疾病预防控制中心编写的《新型冠状病毒感染的肺炎公众防护指南》。

目前 NCP 尚无特效预防和治疗药物。干燥阴冷可能使病毒灭活减少和人体呼吸道屏障功能下降,导致病毒易感,因而器官移植受者应避免受凉,

保持鼻腔温暖湿润。预防流感或抗病毒的相关药物可能有一定帮助,主要包括膜融合抑制剂(阿比多尔)、神经氨酸酶抑制剂(奥司他韦)和一些中成药等。

4 器官移植受者 NCP 感染的诊断要点和主要鉴别诊断

器官移植受者 NCP 感染的诊断与正常人群并无实质性差异。但由于临床表现可能不典型以及具有相似表现的其他疾病干扰,给诊断带来了一定困难,故移植医师在此特殊时期要提高警惕。诊断需考虑接触史、临床表现和辅助检查等方面。

(1) 接触史 在疫情的早期阶段需强调:①发病前 14 d 内有武汉市及周边地区或其他有病例报告社区的旅行史或居住史;②发病前 14 d 内与 NCP 感染者(核酸检测阳性)有接触史;③发病前 14 d 内曾接触过来自武汉市及周边地区或其他有病例报告社区的有发热或呼吸道症状的患者;④聚集性发病。随着疫情的发展和潜在患者人数的增加,接触史不一定与武汉及周边地区相关,甚至接触史可能会不明确。

(2) 临床表现 NCP 潜伏期 1~14 d,多为 3~7 d,期间可无任何症状。潜伏期后出现发热伴轻度干咳、乏力和心率增快,咽痛、流涕和咳痰等上呼吸道症状少见,少数可同时有恶心、呕吐和腹泻等消化道症状。目前确诊的几例器官移植受者均有发热伴少许干咳,3 例重症者在发热数日后出现气急及呼吸困难。同时移植医师必须关注的是,对于免疫力低下特别是长期糖皮质激素维持治疗的受者而言,发热症状可能较轻,易被掩盖。因此,对于首发症状为胸闷、气促的受者必须引起足够重视。

(3) 实验室检查 发病早期外周血白细胞总数正常或减少,淋巴细胞计数减少,部分受者转氨酶、乳酸脱氢酶、肌酶和肌红蛋白升高,部分危重者肌钙蛋白升高。多数受者 C 反应蛋白升高,血沉加快,降钙素原正常,严重者 D-二聚体升高、外周血淋巴细胞进行性减少。由于服用免疫抑制剂,部分受者外周血白细胞总数和淋巴细胞计数一直处于偏低水平,但可出现单核细胞计数和比例升高,因此需个人纵向对比并综合考虑。

(4) 影像学检查 肺部 CT 显示间质性肺炎表现对诊断 NCP 感染具有非常重要的意义。从现有

病例 CT 表现来看,早期以胸膜下炎症多见,这可能与病毒感染的靶细胞 80% 以上为 II 型肺泡细胞有关,因而病毒容易累及终末细支气管和呼吸细支气管周围肺实质,进而累及整个肺小叶。早期病变局限,呈斑片状、亚段或节段性磨玻璃影,伴或不伴小叶间隔增厚;进展期病灶增多、范围扩大,累及多个肺叶,部分病灶实变,磨玻璃影与实变影或条索影共存;重症期双肺弥漫性病变,少数呈“白肺”表现,实变影为主,合并磨玻璃影,多伴条索影,可见空气支气管征。多不伴有胸腔积液或淋巴结肿大。

(5) 核酸检测 在上述诊断要点基础上,确诊需采集痰液、咽拭子或下呼吸道分泌物等标本行二代测序或实时荧光定量 PCR 检测。如病毒核酸为阳性,则可确诊。需注意的是,取样应规范,避免取样不到位造成假阴性结果。此外,由于目前核酸检测试剂盒生产企业在质量体系质控方面可能存在差异,部分确诊病例甚至需要送检 2~3 次才能检出阳性结果。

(6) 主要鉴别诊断 器官移植受者发热是比较常见的症状,常见于上呼吸道感染、细菌性肺炎和泌尿系统感染等,发生排斥反应也会出现低热症状。因此,出现发热症状需要与 NCP 加以鉴别。肺部 CT 是最重要的检查手段,出现单发或多发胸膜下炎症需高度怀疑 NCP。此外,肾移植术后也常见一些免疫抑制宿主相关性肺炎,包括 CMV 肺炎和耶氏肺孢子菌肺炎,其临床症状与 NCP 相似,但 90% 以上发生在肾移植术后 2~6 个月,肺部 CT 典型表现与 NCP 有一定差异。鉴别诊断详见表 1。

综上所述,对于身在疫区的器官移植受者而言,发热伴或不伴胸闷、气促症状结合肺部 CT 特征性改变,是早期临床诊断的最重要依据。而疫区外受者,还需仔细询问接触史。无论疫区内外,核酸检测

虽然是不可或缺的确证依据,但就及时诊断而言,肺部 CT 典型表现的临床意义更大。必要时,核酸检测要多次采样。

5 器官移植受者感染 NCP 治疗过程中关注免疫功能的调节和药物使用注意事项

感染 NCP 的器官移植受者治疗的一般原则和普通人群一致,早发现、早诊断、早治疗。治疗期间需要通过实时调整免疫抑制剂和合理应用免疫替代治疗实现免疫功能的精准调节,从而在抗感染的同时避免排斥反应,尽可能保护移植功能和保证受者存活。对于移植器官功能已显著降低的 NCP 受者,治疗需尤其谨慎,治疗过程中如出现移植失功将带来更严重后果。

对于肺部 CT 无阳性表现且发热症状轻微的患者,可暂不调整免疫抑制方案,或仅将抗代谢类药物(吗替麦考酚酯、麦考酚钠、咪唑立宾或硫唑嘌呤)减量并停用口服糖皮质激素。如肺部 CT 有轻至中度阳性表现,建议立即停用抗代谢类药物并可适当减少 CNI 类药物或雷帕霉素剂量。如果病情较重且肺部 CT 有典型、较广泛的阳性表现,在适量应用糖皮质激素的情况下(甲泼尼龙 ≥ 40 mg/d),可考虑停用其他所有口服免疫抑制剂。免疫抑制剂的恢复使用则应根据临床症状的改善、肺部炎症的吸收好转及病毒核酸检测情况综合决定,可从部分恢复 CNI 类药物开始,建议恢复期血药浓度谷值控制目标为:他克莫司 4~6 ng/mL,环孢素 50~80 ng/mL。此外,有研究显示哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂可减轻甲型流感病毒诱导的严重肺损伤,可能为临床治疗 NCP 提供新的思路和方法。

对于重症者,使用大剂量免疫球蛋白是较为重要的治疗措施,既可增加人体对病原体的抵抗力,又

表 1 器官移植受者 3 种间质性肺炎的鉴别诊断

疾病	临床表现	CT 病灶分布	CT 早期表现	CT 进展期	实验室检查
CMV 肺炎	早期症状轻,肺内进展后出现呼吸困难	弥漫、血行播散,可不对称分布	血行播散特征的粟粒性结节影	出现间质改变伴小结节,可合并实变	血、尿 CMV-DNA 阳性
耶氏肺孢子菌肺炎	快速进展,进行性呼吸困难和低氧血症	双上肺和肺门周围分布为主,对称分布,胸膜下区域“空置”	弥漫性磨玻璃影,可出现马赛克样改变	出现间质改变,可合并实变	血 G 试验阳性
新型冠状病毒肺炎	早期症状进展慢,进展期出现呼吸困难	胸膜下分布	斑片状或结节状磨玻璃影	病灶融合,出现细小网格的间质改变,可合并实变	呼吸道标本病毒核酸阳性

不增加排斥反应的发生风险,因此推荐使用,剂量可 $0.1 \sim 0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,总剂量 $1 \sim 2 \text{ g/kg}$ 。对于危重症者,当外周血 T 细胞绝对值明显下降时,可考虑使用胸腺肽,并根据 T 细胞计数及时调整剂量和疗程。

糖皮质激素在理论上可缓解受者的全身炎症反应,减少肺部间质渗出和控制体温,建议早期合理使用。但过度使用反而进一步降低受者免疫力,不利于肺部炎症的恢复。糖皮质激素的使用剂量应根据受者体温变化和肺部 CT 表现综合决定。首选静脉注射甲泼尼龙,建议使用原则为:采用能将受者体温维持在 $37.5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下的最小剂量,例如从 20 mg (1 次/d) 开始,之后可根据病情变化酌情增加。若受者有高热、双肺多发片状或大片磨玻璃影,甲泼尼龙使用量可增加至 40 mg (2 次/d),之后不建议继续增加剂量。若体温仍控制不佳,可每天给予 $1 \sim 2$ 次地塞米松(5 mg)辅助退热。使用糖皮质激素期间要注意预防消化道出血、药物性高血糖和水钠潴留等不良反应,建议联合质子泵抑制剂和利尿剂,监测指尖血糖,必要时应用短效胰岛素治疗。

此外,还需注意以下 3 点:(1)在使用药物时注意保护肝肾功能,特别是移植物功能不全的受者,应避免长期过量使用对肝肾功能有潜在损伤的药物,如非甾体类抗炎药及部分抗生素(如多肽类、氨基糖甙类和 β 内酰胺类);(2)口服免疫抑制剂未完全停用,注意其他治疗药物对免疫抑制剂血药浓度的影响;(3)因 NCP 发病机制很可能是病毒与人呼吸道和肺组织的 ACE2 受体相结合后导致的一系列瀑布反应,建议使用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗高血压的 NCP 感染受者改用钙拮抗剂。

6 中医治疗

NCP 属于中医疫病范畴,病因为感受疫戾之气。各地可根据病情、当地气候特点以及不同体质等情况,参照国家卫健委制订的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》进行辨证论治。由于器官移植受者的特殊性,建议在中药处方中避免使用人参,防止可能出现的免疫增强诱发急性排斥反应。同时注意中药可能对免疫抑制剂代谢产生影响,故在无法保证及时监测免疫抑制剂血药浓度的情况下,建议慎用中药。

7 特殊时期器官移植受者的随访

特殊时期鼓励受者通过网络、电话、微信、好医师热线和智慧好医院等线上途径咨询,推荐受者及其主管医师使用具有病史记录和对比功能的应用程序(如移植方舟)进行随访和指导药物调整。

由于器官移植受者口服免疫抑制剂药物浓度容易出现波动,偏低有发生排斥反应风险,偏高会产生一定的不良反应,因此到医院检查及随访非常重要。但在严重疫情地区,外出到医院随访具有一定感染风险,应尽量避免或减少。在疫情完全控制之前,尤其要避免到疫情重点地区的医院随访。我们建议:(1)按照现有剂量定时、定量服用免疫抑制剂,尽量避免导致他克莫司血药浓度变化较大的干扰因素,如酸味水果及饮料(柚子、柠檬、橘子、橙子、葡萄和猕猴桃等);避免过油或生冷食物导致腹泻或大便次数增多,一旦出现需尽快给予药物控制(口服盐酸洛哌丁胺胶囊、蒙脱石散和益生菌等);避免服用未使用过的中成药或中草药;(2)使用五酯胶囊、五酯滴丸、五酯软胶囊和合心爽等增效剂的受者,一定要保证按时、按量服用,不同五酯类产品之间不能随意替换;(3)对于近期血药浓度较稳定的长期随访受者,特殊时期暂不随访不太会增加排斥反应的发生风险;对于移植术后近期血药浓度尚不稳定的受者,可适当减少随访次数,尽量到疫情较轻的医院检测血药浓度;在可行的情况下,也可考虑采取邮寄血标本的途径;(4)移植术后早期受者应坚持按医嘱服用复方磺胺甲噁唑预防耶氏肺孢子菌感染,否则在疫情期间发生将给诊断和处理带来困难。

志谢

感谢北京大学第一医院影像科高莉教授的指导,感谢湖北省人民医院周江桥教授和刘锋教授、武汉大学中南医院肝胆疾病研究院叶少军教授以及华中科技大学同济医学院附属协和医院王振迪教授提供相关病例信息。

执笔: 陈刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院);张雷(海军军医大学附属长海医院);朱兰(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

讨论专家: 蔡俊超(苏州才博医学研究所);林涛(四川大学华西医院);刘春光(苏州才博医学研究所);刘龙山(中山大学附属第一医院);田普训(西安交通大学医学院第一附属医院);王长希(中山大

学附属第一医院);吴建永(浙江大学医学院附属第一医院);陈松(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

参 考 文 献

- 1 华中科技大学同济医学院附属同济医院救治医疗专家组. 新型冠状病毒肺炎诊疗快速指南(第三版)[EB/OL]. (2020-01-28) [2020-02-06]. <https://www.tjh.com.cn/html/2020/0128/28713.shtml#title>.
- 2 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. (2020-02-04) [2020-02-06]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440/files/726030>.
- 3 管汉雄,熊颖,申楠茜,等. 武汉新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎的临床影像学特征初探[J]. 放射学实践杂志, 2020,35(1).
- 4 中国疾病预防控制中心. 新型冠状病毒肺炎公众防护指南[EB/OL]. (2020-01-31) [2020-02-06]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_2275/202001/W020200131495264898540.pdf.
- 5 World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected; Interim guidance [EB/OL]. (2020-01-12) [2020-02-06].

[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).

- 6 World Health Organization. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts [EB/OL]. (2020-01-12) [2020-02-06]. [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts).
- 7 The Transplantation Society-Transplant Infectious Disease. An update and guidance on 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) for transplant ID clinicians [EB/OL]. (2020-01-27) [2020-02-06]. <https://www.tts.org/23-tid/tid-news/657-tid-update-and-guidance-on-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-for-transplant-id-clinicians>.
- 8 Zhu N, Zhang DY, Wang WL, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. N Engl J Med, 2020.
- 9 Jia X, Liu B, Bao L, et al. Delayed oseltamivir plus sirolimus treatment attenuates H1N1 virus-induced severe lung injury correlated with repressed NLRP3 inflammasome activation and inflammatory cell infiltration [J]. PLoS Pathog, 2018, 14(11):e1007428.

(收稿日期:2020-02-06)

(本文编辑:杨扬)

中国生物医药技术协会移植技术分会. 新型冠状病毒肺炎疫情期器官移植受者随访和感染防治专家建议(试行第一版)[J/CD]. 中华移植杂志:电子版, 2020,14(1):1-5.

中 华 医 学 会