

# 浅谈实体器官移植后水痘-带状疱疹病毒感染

魏伟 明英姿

**【摘要】** 实体器官移植术后的相关感染是移植科医师在移植受体术后管理中所面临的重大挑战之一，也是影响器官移植受体术后恢复的重要因素。水痘-带状疱疹病毒（VZV）在正常人群中具有较高的感染率，但其发病往往是亚临床、自愈性的。而在实体器官移植受体中，其临床症状表现明显，可导致受体生活质量降低、再入院率及经济压力增加、甚至影响移植物功能，严重时可导致死亡。本文回顾国内外相关文献，就VZV感染的流行病学特点及其发病风险因素，器官移植后VZV感染的临床表现、诊断、治疗及预防做一综述，以为临床工作提供参考。

**【关键词】** 器官移植；单纯疱疹病毒；水痘-带状疱疹病毒；感染；微生物感染；实验室检测

**【中图分类号】** R617, R619+.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 05-0014-03

水痘-带状疱疹病毒（varicella-zoster virus, VZV），隶属于疱疹病毒科，人是VZV感染的唯一宿主。VZV病毒的核心是由70个基因所构成的线性双链DNA，长度约为125 000 bp。该基因分别由长序列（长度约为105 000 bp），短序列（长度约为5 232 bp）、内部重复序列、末端重复序列组成<sup>[1]</sup>。当VZV感染人体后，这些基因分别顺序表达早期非结构蛋白、早期非结构蛋白酶和晚期结构蛋白<sup>[2]</sup>，由晚期结构蛋白形成围绕VZV病毒DNA的核衣壳、病毒外膜及含脂质的包膜，包膜表面富含多种糖蛋白，糖蛋白可在VZV感染宿主时发挥重要作用，参与宿主的免疫应答<sup>[3]</sup>。

当VZV感染宿主细胞后，其在细胞核内进行复制。在宿主细胞核内，VZV病毒DNA与核衣壳融合并以出芽的方式离开内层核膜，于核周间隙完成初级折叠，形成初级病毒体。随后，初级病毒体与细胞核膜融合，衣壳蛋白被释放入细胞质，于反面高尔基网中再次折叠，与细胞质膜融合后形成成熟的病毒体并释放入外周环境中<sup>[4]</sup>。初次感染病原体后，VZV可由皮肤或T淋巴细胞通过逆向轴突运输至感觉神经的神经节并潜伏，在一定条件下，VZV再次活化，于感觉神经的神经节顺向轴突运输至皮肤并产生带状疱疹的症状，其特点为受该神经支配的皮肤区域出现疱疹<sup>[1]</sup>。

## 1 VZV感染的流行病学特点及其发病风险因素

VZV在正常人群中的感染极为普遍，其发病往往呈亚临床、自限性，且在初次感染后，正常人体内能够获得其持久性免疫力。VZV的主要传播途径为接触及呼吸道传播。其发病与温度、气候、湿度、人口密度、社会因素等密切相关。研究显示，温带气候条件下，90%以上的人群在成年之前就已感染VZV，而在热带气候条件下，成年人群的易感性较未成年人群高<sup>[5]</sup>。在水痘疫苗应用于临床之后，88%~98%的感染得到了有效的预防<sup>[6]</sup>。对于器官移植受体而言，VZV的发病既可能是初次感染，也存在潜伏性的病毒再次活化的可能，但通常以后者为主。与正常人群不同，实体器官移植术后受体感染VZV后，其体内往往并未获得持久性免疫力，同一受体在器官移植后的不同时间段可反复多次发作。研究显示器官移植术后受体VZV感染中，初次感染仅占2%~4%<sup>[7-8]</sup>。

VZV感染的发病风险因素主要为移植术前VZV血清反应阴性的移植受体以及受体在移植术后与VZV感染者的密切接触史。器官移植后VZV的再次活化，是由于应用免疫抑制剂后引起VZV介导的细胞免疫反应的降低或丧失，其发生率与移植物类型、免疫抑制剂的使用、是否行预防

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.05.014

基金项目：湖南省科学技术厅科技计划项目（2011FJ3171）

作者单位：410013 长沙，中南大学湘雅三医院器官移植中心

作者简介：魏伟，男，1989年生，硕士研究生，研究方向为肾移植与病毒感染，Email: dufresne\_2018@163.com

通讯作者：明英姿，女，1970年生，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向为肝脏、肾脏移植，Email: myz\_china@aliyun.com

性抗病毒治疗有关<sup>[9]</sup>。在不同移植类型中,其发生率依次为肺移植(5.5%)、心脏移植(4.0%)、肾移植(2.4%)、肝移植(1.8%)<sup>[10-11]</sup>。对于器官移植后 VZV 感染的独立危险因素,目前尚无明确定论。男性、>60 岁的老年患者、移植术前 VZV 感染病史、使用免疫抑制方案、具有急性排斥反应治疗病史的受体,移植术后 VZV 的感染率均有显著提高,且随着术后时间的推移,受体的 VZV 感染率也有明显提高<sup>[12-14]</sup>。

## 2 器官移植后 VZV 感染的临床表现

器官移植后 VZV 感染的临床表现以水痘-带状疱疹为主,而对移植功能的影响较小。VZV 感染通常不会导致移植功能丢失,其致死性病例常见于感染后进一步导致的内脏病变<sup>[13-14]</sup>。器官移植后 VZV 初次感染表现为弥漫性的水痘,可分布于头面部、躯干、四肢等处,但往往是从面部开始并逐渐向躯干、四肢蔓延。水痘也可出现在结膜、口鼻部及会阴部黏膜等部位<sup>[15]</sup>。而器官移植后 VZV 再次活化则表现为皮肤单侧性沿神经分布的囊泡,并伴有疼痛<sup>[16]</sup>,其他不典型症状包括全身不适、发热、头痛、食欲下降等。这些症状可于出疹前后单独或伴随出现,因此会对临床诊断产生干扰<sup>[17-18]</sup>。

目前也有少量 VZV 感染并发症相关的致死性病例的报道<sup>[19-21]</sup>。器官移植后 VZV 感染的并发症有多重病原微生物感染、VZV 病毒血症导致的内脏感染(包括肝炎、肺炎、脑炎、血管性病变等)。

VZV 肝炎常见于造血干细胞移植后受体,在实体器官移植后受体中较少见,其特点为移植后突发的肝、肾功能异常,可伴有全身皮肤的水痘-带状疱疹,各类型肝炎病毒为阴性,血清 VZV 载量明显升高,肝穿刺活组织检查(活检)可见肝脏实质的广泛坏死<sup>[22-23]</sup>。VZV 肺炎常见于实体器官移植术后受体,其起病类似于流感病毒感染,可伴有皮肤的带状疱疹,同时血清 VZV 载量升高,肝穿刺活检常见肺水肿及广泛肺泡出血,伴单核细胞浸润,细胞核内可见 VZV 病毒包涵体<sup>[24]</sup>。

## 3 器官移植后 VZV 感染的诊断

VZV 感染的诊断可依据其特征性临床表现以及接触暴

露病史,对于仅依靠临床表现不能明确诊断及临床表现不典型的患者,需进行相关的实验室检测。目前可用的实验室检测方法有直接抗体荧光检测、VZV 病毒聚合酶链反应(PCR)检测、Tzanck 涂片检查等,各种检测方法的优、缺点详见表 1<sup>[24-26]</sup>。对于疑似侵及内脏的 VZV 感染,活检能够明确是否存在内脏性病变及其类型。需要指出的是,VZV 感染的血清学检测并不适用于诊断器官移植术后的 VZV 感染,因为其在免疫状态低下的人群中,并无特异性。但是在器官移植术前,可应用血清学检测移植受体的既往感染状态,对于术后针对性抗病毒预防有指导性作用。

## 4 器官移植后 VZV 感染的治疗及预防

目前尚无统一的器官移植后 VZV 感染的治疗方案。VZV 具有较高的传染性,因此需要立即采取隔离措施,早期治疗能有效降低感染相关并发症的发生率。当疱疹程度较轻,范围局限时,VZV 感染的受体可进行抗病毒治疗,一般以阿昔洛韦或伐昔洛韦口服治疗,疗程需持续至疱疹结痂后。当疱疹侵犯程度较重,范围宽或侵及眼睑、面部神经等重要区域时,则需静脉抗病毒治疗,其疗程需至少持续 1 周,范围较广的或侵及中枢神经系统的感染则需更长疗程。皮损结痂且病情稳定后,静脉抗病毒治疗可逐渐过渡至口服抗病毒治疗。对于阿昔洛韦治疗效果不佳的器官移植受体,膦甲酸钠或西多福韦也具有一定的效果<sup>[24]</sup>。

Martin-Gandul 等<sup>[27]</sup>研究发现,器官移植术后的预防性抗病毒治疗能够有效降低受体的 VZV 感染率,与器官移植术后常规监测病毒,出现病毒活化后再行抗病毒治疗比较,预防性抗病毒治疗具有更好的防治效果。因此,对于器官移植术后未行预防性抗病毒治疗的情况下,需预防性治疗 VZV 感染。VZV 减毒活疫苗能够降低器官移植术后受体的 VZV 感染率,但其具有生物学活性,在器官移植术后免疫力低下的人群中仍可能引起复发和传播,因此移植术后使用 VZV 减毒活疫苗具有一定的风险<sup>[22]</sup>。但在器官移植术前应用 VZV 减毒活疫苗,患者血清中 VZV 抗体能显著提升,从而可达到预防术后 VZV 感染的目的。目前 VZV 减毒活疫苗尚未在国内应用,但其可能会成为未来防治 VZV 的趋势。

表 1 VZV 的实验室检测方法

Table 1 Laboratory testing methods of VZV

检测方法	优点	缺点	灵敏度
直接抗体荧光检测	快速、病毒特异性较高	灵敏度较低、需要细胞染色	82%
VZV 病毒 PCR 检测	灵敏度较高、各种标本均可检测	检测费用较高、检测技术要求高	95%
血清病毒培养	可检测病毒亚群、能够同时检测药物敏感性	培养耗时长、标本的储存及运输会影响结果	20%
Tzanck 涂片检查	快速、直接、可视	需要在新鲜病灶中取材、技术要求高、不能与疱疹病毒区别	低
病理学活组织检查	明确组织病变	有创操作、耗时长	48%
血清学检测	术前检测可明确移植术后感染风险	移植术后无检测意义	无

## 5 小结

VZV 感染在器官移植术后并不少见, 以潜伏感染后病毒的再次活化为重, 其传染性强, 应当引起移植科医师的重视。器官移植后的 VZV 感染与患者既往感染病史、移植术后使用免疫抑制剂、移植后排斥反应等有关, 是多重因素共同作用的结果, 术后早期预防性抗病毒治疗能够有效降低 VZV 的感染率。

### 参考文献:

- [1] COHEN JI. The varicella-zoster virus genome[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2010, 342: 1-14. DOI: 10.1007/82\_2010\_10.
- [2] COHRS RJ, HURLEY MP, GILDEN DH. Array analysis of viral gene transcription during lytic infection of cells in tissue culture with varicella-zoster virus[J]. *J Virol*, 2003, 77(21): 11718-11732.
- [3] SUENAGA T, SATOH T, SOMBOONTHUM P, et al. Myelin-associated glycoprotein mediates membrane fusion and entry of neurotropic herpesviruses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(2): 866-871. DOI: 10.1073/pnas.0913351107.
- [4] METTENLEITER TC. Budding events in herpesvirus morphogenesis[J]. *Virus Res*, 2004, 106(2): 167-180.
- [5] SKRIPULETZ T, PARS K, SCHULTE A, et al. Varicella zoster virus infections in neurological patients: a clinical study[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 238. DOI: 10.1186/s12879-018-3137-2.
- [6] MARIN M, GÜRIS D, CHAVES SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2007, 56(RR-4):1-40.
- [7] GOURISHANKAR S, MCDERMID JC, JHANGRI GS, et al. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(1):108-115.
- [8] KIRNAP M, AKDUR A, AYVAZOĞLU SOY HE, et al. Prevalence and outcome of herpes zoster infection in renal transplant recipients[J]. *Exp Clin Transplant*, 2015, 13 (Suppl 1): 280-283.
- [9] 贺腾辉, 钱叶勇, 范宇, 等. 单中心肾移植术后带状疱疹的相关危险因素分析 [J]. *器官移植*, 2017, 8(3): 215-219. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.03.008.
- [10] HE TH, QIAN YY, FAN Y, et al. Analysis of risk factors of herpes zoster after renal transplantation in a single center[J]. *Organ Transplant*, 2017, 8(3): 215-219. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.03.008.
- [10] PERGAM SA, FORSBERG CW, BOECKH MJ, et al. Herpes zoster incidence in a multicenter cohort of solid organ transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2011, 13(1):15-23. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00547.x.
- [11] MANUEL O, KUMAR D, SINGER LG, et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster after lung transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2008, 27(1): 11-16. DOI: 10.1016/j.healun.2007.09.028.
- [12] ARNESS T, PEDERSEN R, DIERKHISING R, et al. Varicella zoster virus-associated disease in adult kidney transplant recipients: incidence and risk-factor analysis[J]. *Transpl Infect Dis*, 2008, 10(4): 260-268.
- [13] ARVIN AM. Humoral and cellular immunity to varicella-zoster virus: an overview[J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(Suppl 2): S58-S60. DOI: 10.1086/522123.
- [14] LAUZURICA R, BAYÉS B, FRÍAS C, et al. Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients: role of mycophenolate mofetil[J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(5): 1758-1759.
- [15] LEUNG AK, KAO CP, SAUVE RS. Scarring resulting from chickenpox[J]. *Pediatr Dermatol*, 2001, 18(5): 378-380.
- [16] ROMMELAERE M, MARÉCHAL C, YOMBI JC, et al. Disseminated varicella zoster virus infection in adult renal transplant recipients: outcome and risk factors[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(9): 2814-2817. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.090.
- [17] JANTSCH J, SCHMIDT B, BARDUTZKY J, et al. Lethal varicella-zoster virus reactivation without skin lesions following renal transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(1): 365-368. DOI: 10.1093/ndt/gfq542.
- [18] HOVENS MM, VAESSEN N, SIJPKENS YW, et al. Unusual presentation of central nervous system manifestations of varicella zoster virus vasculopathy in renal transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2007, 9(3): 237-240.
- [19] MIROUSE A, VIGNON P, PIRON P, et al. Severe varicella-zoster virus pneumonia: a multicenter cohort study[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 137. DOI: 10.1186/s13054-017-1731-0.
- [20] GILDEN D, COHRS RJ, MAHALINGAM R, et al. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(8): 731-740. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70134-6.
- [21] PAPANICOLAOU GA, MEYERS BR, FUCHS WS, et al. Infectious ocular complications in orthotopic liver transplant patients[J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(6): 1172-1177.
- [22] SAITOH H, TAKAHASHI N, NANJO H, et al. Varicella-zoster virus-associated fulminant hepatitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma[J]. *Intern Med*, 2013, 52(15): 1727-1730.
- [23] 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. DOI: 10.7812/TPP/16-083.
- [24] ZUCKERMAN RA, LIMAYE AP. Varicella zoster virus (VZV) and herpes simplex virus (HSV) in solid organ transplant patients[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 (Suppl 3): 55-66. DOI: 10.1111/ajt.12003.
- [25] LEGOFF J, PÉRE H, BÉLEC L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory[J]. *Virol J*, 2014, 11: 83. DOI: 10.1186/1743-422X-11-83.
- [26] CORREA SIERRA CB, KOURÍ CARDELLÁ V, PÉREZ SANTOS L, et al. Herpesviruses excretion in saliva of pediatric transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2017, 19(6). DOI: 10.1111/tid.12771.
- [27] MARTIN-GANDUL C, STAMPF S, HÉQUET D, et al. Preventive strategies against cytomegalovirus and incidence of  $\alpha$ -herpesvirus infections in solid organ transplant recipients: a nationwide cohort study[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(7): 1813-1822. DOI: 10.1111/ajt.14192.

(收稿日期: 2018-06-15)  
(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)