论著

文章编号:1000-5404(2005)11-1134-02

肾移植术后结核感染的临床分析

刘 京,吴雄飞,刘 宏 (第三军医大学西南医院全军泌尿外科中心肾科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨肾移植术后并发结核感染的临床特点、诊断和治疗方案。**方法** 回顾性分析13例肾移植术后并发结核感染患者的临床资料。**结果** 13例结核感染中肺结核12例,淋巴结结核1例。主要通过X线照片、反复痰中找抗酸杆菌、PCR查结核杆菌DNA、穿刺活检明确诊断。有4人合并其他病原体感染。经过正规抗结核治疗后治愈11人,死亡2人。不良反应主要是肝、肾功能损害,通过调整免疫抑制剂方案,肝、肾功能可恢复正常。**结论** 肾移植术后结核感染发生率明显增高,正规抗结核治疗有效,但需要密切监测肝、肾功能的变化,及时调整免疫抑制方案。

关键词:肾移植;结核;环孢素
中图法分类号:R52;R617;R699.2 **文献标识码**:A

Clinical analysis of tuberculosis infection in renal transplant patients

LIU Jing, WU Xiong-fei, LIU Hong (Department of Kidney, Southwest Hospital, Third Military Medicine University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate clinical feature, diagnosis and treatment of tuberculosis infection in renal transplant patients. Methods To analyze clinical data of 13 patients suffering from tuberculosis infection after renal transplantation retrospectively. Results Twelve patients got lung tuberculosis while only one lymphoid tuberculosis. They were unequivocally diagnosed as tuberculosis by radiological plain film, searching acid-fast bacilli in sputum repeatedly, detecting DNA of Bacillus tuberculosis by PCR and biopsy, 4 of whom had mixed infection in lung. Eleven patients recovered after standard antituberculosis therapy, but 2 died. Hepatic function lesion was main adverse reaction in treatment, but it could get normal after adjustment of immunodepressant. Conclusion Tuberculosis incidence rate in renal transplant patients increased obviously. Standard antituberculosis therapy is effective, but immunodepressant should be adjusted in time according to the change of hepatic function and renal function.

Key words: renal transplantaion; tuberculosis; cyclosporin

肾移植术后持续、大量的免疫抑制剂的应用使机体免疫功能低下,患者发生结核感染的几率明显增加。而肾移植术后结核检验、检查结果阳性率低,临床表现没有特征性,这些都对肾移植术后结核感染的诊断带来了困难。此外,结核治疗药物对肝脏功能的损害以及对环孢素血药浓度的影响也会对肾移植术后结核感染的治疗带来困难。我们对肾移植术后并发结核感染的13例临床资料进行回顾性分析,希望对肾移植术后并发结核感染的诊断和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1998年7月至2004年7月我科行肾移植317例,术后出现结核感染13例。其中男8例,女5例。年龄18~56岁,平均41岁。原发病为慢性肾炎导致的慢性肾功能衰竭,术前2例患者有陈旧性肺结核,其他人无结核病史。并发结核感染的肾移植患者术后肾功能均恢复正常,其中10例应用霉酚酸酯+环孢素A+泼尼松三联免疫抑制治疗,3例应用硫唑嘌呤+环孢素A+泼尼松三联免疫抑制治疗。结核感染发生于肾移植术后1~24个月,6例发生在肾移植术后6个月内,10例发生于肾移植术后12个月以内,仅1例发生于肾移植术后1年。

1.2 结核感染部位及临床表现

肺结核12例,其中血行播散型肺结核8例,浸润型肺结核4例。肺结核患者中有咳嗽5例、咳痰4例,伴有呼吸困难5例。其中有4例为混合感染,合并肺部白念珠菌感染2例,合并克雷白杆菌感染1例,合并金黄色葡萄球菌感染1例。此外有1例淋巴结核感染,早期表现为不明原因的高热,3个月后出现移植肾周围淋巴结及浅表淋巴结肿大、疼痛。所有患者均共同表现为不明原因的长期发热,热型主要表现为持续高热和不规则热,体温38.4~41.2 ℃,伴有明显乏力、纳差、食欲不振。

1.3 实验室及辅助检查

肺部结核感染的患者中痰涂片检查抗酸杆菌阳性2例;PCR法检测痰结核杆菌DNA阳性7例。这些患者在出现临床表现2周内大多无X线胸片阳性改变,2周后有4例表现为絮状或斑片样渗出,8例表现为双肺弥漫性粟粒性阴影。有1例持续高热患者无任何其它临床表现,在反复多次行移植肾彩超时发现移植肾周围淋巴结肿大,且逐渐出现浅表淋巴结红肿、疼痛,行淋巴结活检明确为结核感染。

1.4 治疗方法

所有合并结核感染的患者均按照标准抗结核治疗方案治疗。疗程9~12个月,在治疗前2个月采用异烟肼300 mg、利福平450~600 mg、吡嗪酰胺1.5~20 g,口服,1次/d。2个月后将

作者简介:刘 京(1976-),男,重庆市人,硕士,医师,主要从事肾移植方面的研究。电话:(023)68765386
通讯作者:吴雄飞,电话:(023)68754188
收稿日期:2005-01-10;修回日期:2005-03-24

吡嗪酰胺改为乙胺丁醇 15～25 mg·kg^{-1}·d^{-1}。治疗过程中密切检测肝功能、肾功能、环孢素浓度，及时调整免疫抑制剂方案。

2　结果

13 例患者中治愈 11 例，死亡 2 例。其中 1 例肺结核患者合并肺部真菌感染死亡，另 1 例因迅速发展的双肺浸润型肺结核、双肺实变致呼吸功能衰竭死亡。11 例治愈患者随访 6～35 个月后未复发。

药物不良反应：予以正规抗结核治疗后有 5 人出现转氨酶升高，4 人出现血肌酐升高。除 1 例因合并霉菌感染死亡外，其余 4 例经过减少环孢素剂量，增加霉酚酸酯用量，辅以其它对症治疗后肝、肾功能恢复正常。

3　讨论

3.1　肾移植术后结核感染的特点

①发病率和病死率均显著升高。据统计，正常人群结核病发病率为 0.046%，而接受实质性器官移植患者结核发病率可高达 0.35%～15%[1]。本组结核发病率为 5.2%，病死率为 15.4%，均明显高于正常人群。②临床表现隐匿。本组资料中所有患者均以不明原因的发热为首发症状，临床症状及体征轻微而不典型，难以定位。③检验、检查阳性率低。肺结核患者早期无明显影像学改变，痰液中找抗酸杆菌、PCR 查结核杆菌 DNA、血中查结核抗体、血沉、PPD 实验等常规结核诊断手段检出率低下，需要多次反复检查。发病 2 周后 X 线摄片或 CT 上才表现为进展迅速的肺部改变，肺外结核感染更需要长期动态观察。④肺部易并发混合感染。低免疫状态使结核容易合并其它条件致病菌的肺部感染。而大量、全方位的抗生素的使用使结核合并真菌感染增加。⑤可引起多系统感染，但以肺部感染为主。本组资料中 13 例肾移植术后结核感染中 12 例发生于肺部，仅 1 例淋巴结结核，但在淋巴结、消化系统、移植肾、腹膜腔、骨关节等多系统均可发病[2]。

3.2　肾移植术后结核感染的治疗

肾移植术后出现感染，说明免疫抑制过度，需要减少免疫抑制剂剂量。一旦明确诊断或高度怀疑为结核感染，应立即予以正规抗结核治疗，通常三联抗结核（异烟肼、利福平、吡嗪酰胺或乙胺丁醇）治疗有效，很少有耐多药结核杆菌。但需要注意抗结核药物和常规免疫抑制剂的药物不良反应，主要表现为肝毒性和肾毒性。在常规的抗结核药物中异烟肼对肝功能的损害主要表现为引起转氨酶升高。利福平可诱导肝药酶细胞色素 P450 活性使环孢素浓度降低[3]，诱发排斥反应，导致移植肾功能损害。通常应增加环孢素剂量至 2～3 倍才能保证理想的环孢素浓度，避免排斥反应的发生，而过大剂量的环孢素易引起肝、肾毒性。可通过增加无肝毒性的霉酚酸酯减少环孢素的用量以达到有效的免疫抑制效果。本组 5 例患者在抗结核治疗过程中出现转氨酶的升高，考虑与抗结核药物以及环孢素的肝毒性有关，而 4 例患者的肾功能损害主要因为抗结核药物降低了环孢素血药浓度引起排斥反应。在抗结核治疗的基础上通过调整免疫抑制剂方案，所有肝、肾功能损害均得到恢复。所以肾移植患者在抗结核治疗期间应定期监测肝、肾功能，及早发现问题，合理调整免疫抑制剂方案。

3.3　亟待解决的问题

虽然我们对器官移植术后结核感染有一定的认识，但有些问题至今未能得到解决。例如：①结核感染的来源。尽管人们大多认为结核是以呼吸道传播，但有证据指出细胞、组织、器官移植可以引起结核、肝炎、真菌、HIV、蠕虫等多种感染性疾病[4,5]。②器官移植术后结核感染的诊断。传统的方法诊断结核检出率低下，结核培养至今是诊断结核的金标准，但过长的培养时间延误了病情的治疗。最新观点认为胸腔渗出液中白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α、干扰素-γ 的水平对结核诊断有很高的价值[6,7]，但胸腔渗出液并不是结核感染的必然产物，这又限制了结核的诊断。③霉酚酸酯免疫抑制效果好，肝、肾毒性很小，是肾移植术后的常规用药。但 Skhiri 等[8]报道将硫唑嘌呤更换为霉酚酸酯后容易诱发有结核病史患者休眠结核的大量繁殖，而无结核病史的患者肾移植术后结核感染率增加。以上只是临床肾移植术后结核感染问题到的一部分，如何全面预防、及时诊断、合理治疗还需要进一步研究。

参考文献：

[1] Niewczas M, Ziolkowski J, Rancewicz Z, *et al*. Tuberculosis in patients after renal transplantation remains still a clinical problem [J]. Transplant Proc, 2002,34(2): 677－679.

[2] 冯新顺，王　彬，薛武军，等. 肾移植术后并发结核感染 18 例临床分析[J]. 新医学，2003，34(2)：81－82.

[3] Lucey M R, Kolars J C, Merion R M, *et al*. Cyclosporin toxicity at therapeutic blood levels and cytochrome P-450 IIIA[J]. Lancet, 1990, 335(8680): 11－15.

[4] Graham J C, Kearns A M, Magee J G, *et al*. Tuberculosis transmitted through transplantation[J]. J Infect, 2001, 43(4): 251－254.

[5] Eastlund T. Infectious disease transmission through cell, tissue, and organ transplantation: reducing the risk through donor selection[J]. Cell Transplant, 1995, 4(5): 455－477.

[6] Villena V, Lopez Encuentra A, Pozo F, *et al*. Interferon gamma levels in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis[J]. Am J Med, 2003, 115(5): 365－370.

[7] Wong C F, Yew W W, Leung S K, *et al*. Assay of pleural fluid interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma in the diagnosis and outcome correlation of tuberculous effusion[J]. Respir Med, 2003, 97(12): 1289－1295.

[8] Skhiri H, Guedri Y, Souani Y, *et al*. Primary tuberculosis 1 year after conversion from azathioprine to mycophenolate in recipient kidney transplantation: a case report[J]. Transplant Proc, 2003, 35(7): 2678－2679.

（编辑　汪勤俭）