

文章编号:1005-6947(2007)08-0750-04

· 肝移植专题研究 ·

肝移植术后结核感染的诊断和治疗(并文献复习)

张涛丰¹, 吕毅¹, 王博¹, 刘昌¹, 于良¹, 陈晓燕², 刘学民¹

(西安交通大学医学院第一附属医院 1. 肝胆外科 2. 呼吸科, 陕西 西安 710061)

摘要:目的 探讨肝移植术后结核感染的诊断和治疗方法。方法 回顾性分析2例及文献报道的56例肝移植术后结核感染患者的临床资料。结果 肝移植术后结核感染的患病率笔者组为1.8(2/110), 全组为0.77%(58/7532)。发热、食欲减退及体重下降是常见临床症状。诊断方法包括胸部X线检查、PPD试验、痰找抗酸杆菌及组织活检等手段。主要治疗方案有两种:A组为常规四联(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇)诱导治疗+两联(异烟肼和利福平)维持治疗组,B组为氟喹诺酮类药物选择性联用一线抗结核药物组。平均治疗时间两组相近(10.0:11.5个月, $P>0.05$), 治愈率、肝毒性和结核相关病死率等指标,B组与A组依次为:76.92%和58.33%, 46.15%和70.83%, 15.83%和41.67%, 均无统计学差异(均 $P>0.05$)。结论 移植术后结核感染的诊断依赖于综合手段。有创检查和组织活检有重要意义。传统抗结核方案肝毒性较大,应谨慎选用。氟喹诺酮类药物选择性联合一线抗结核药物的治疗方案效果较好,肝毒性较小,可能更为安全。

[中国普通外科杂志, 2007, 16(8): 750-753]

关键词: 肝移植/副作用; 结核/并发症; 手术后并发症/治疗

中图分类号: R 617 文献标识码: A

The diagnosis and treatment of tuberculosis in orthotopic liver transplant patients with a review of literature

ZHANG Xu-feng¹, LU Yi¹, WANG Bo¹, LIU Chang¹, YU Liang¹, CHEN Xiao-yan², LIU Xue-min¹

(1 Department of Hepatobiliary Surgery 2. Respiratory Department, the First Affiliated Hospital, Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: Objective To study the diagnosis and treatment of tuberculosis infection after liver transplantation. **Methods** The clinical data of 2 cases of tuberculosis infection after liver transplantation in the author's center and 56 cases in literature from 1988 ~ 2006 were reviewed retrospectively. **Results** Mycobacterium tuberculosis infection occurred in 2 of 110 (1.8%) cases undergoing liver transplantation between 2001 and 2006 in the author's center. Combined with data in the literature, the average morbidity is 0.77% (58/7532). Pyrexia, poor appetite and weight loss were the most common presentations clinically. The diagnosis methods including chest X-ray, PPD test, acid fast bacillus and invasive and histological test. There were two major antituberculous strategies: Group A was the usual tetragenous protocol inducing therapies (isoniazid; rifampicin; pyramide ethambutal) and maintaining therapy (isoniazid; rifampicin), Group B included fluoroquinolones (ofloxacin or moxifloxacin) combined with first-line antituberculous drugs. The two groups had similar average treatment time (10m vs 11.5m, $P>0.05$, t-test). The cure rate, hepatotoxicity incidence and TB correlated case fatality in Group B and A are 76.92% and 58.33%, 46.15% and 70.83%, and 15.83% and 41.67%, but with no statistic significance ($P>0.05$, Pearson Chi-square Test). **Conclusions** The diagnosis of posttransplant TB infection considerably relies on combined method. Invasive and histological procedure has more and more significance. The classical antituberculosis protocol shows high hepatotoxicity incidence and should be cautiously selected. Fluoroquinolones combined with first-line antituberculous drugs is a new protocol with satisfactory effect and low hepatotoxicity incidence, and therefore might be safer in the treatment of posttransplant tuberculosis. [Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(8): 750-753]

收稿日期:2007-05-30; 修订日期:2007-07-27。

作者简介:张涛丰,男,陕西咸阳人,西安交通大学医学院第一附属医院住院医师,主要从事肝移植基础和临床方面的研究。

通讯作者:吕毅 E-mail:luyi169@126.com

Key words: Liver Transplantation/adv eff; Tuberculosis/compl; Postoperative Complications/ther

CLC number: R 617

Document code: A

器官移植术后结核感染是一种少见并发症,各中心报道的患病率在不同地区有所不同,约为0.35%~15%^[1]。肝移植术后患者长期服用免疫抑制剂,结核的患病率明显高于普通人群,约为0.9%~2.3%^[2]。由于患者所处的免疫抑制状态及移植肝脏对抗结核药物耐受性差等原因,结核感染的治疗效果不理想,预后差,文献报道病死率可高达40%^[3]。因此,早期诊断和治疗移植术后结核感染有重要意义。本文综合分析我中心2例及文献报道的56例共58例肝移植术后结核感染患者的临床资料,探讨肝移植术后结核病的诊治方法。

1 临床资料

1.1 本院病例资料

我院自2001—2006年9月共进行肝移植手术110例,其中2例术后出现结核感染,患病率为1.8%。

例1 男,32岁。以慢性重症乙型肝炎合并肝硬化于2004年1月接受肝移植。术后免疫抑制方案为环孢素+骁悉+强地松,术后近期恢复良好。术前胸片未见异常。术后25d出现间断性发热,体温波动在37.6~38℃。食欲差、体重下降。白细胞升高至 $(9.55 \sim 10.8) \times 10^9/L$ 。胸部CT示:左肺多发结节影,双侧胸腔积液。胸水培养示棒状杆菌。结核菌素PPD试验阴性。多次痰、胸水抗酸染色均为阴性。TB-DNA为0。根据胸水培养结果使用敏感抗菌素后,白细胞降至正常,但仍有发热。试验性抗结核治疗:氧氟沙星(0.2g/次,2次/d),异烟肼(0.3g/d),利福平(0.45g/次,2次/周),乙胺丁醇(0.75g/d),治疗4d后体温降至正常,出汗减少。治疗期间出现环孢素浓度下降,转氨酶轻度升高,当即调整环孢素用量至治疗窗并予保肝治疗后肝功能正常。6个月后,胸水吸收,左上肺微结节缩小,遂停用乙胺丁醇和氧氟沙星。9个月后复查胸部CT微结节消失。停止抗结核治疗。现随访30个月,未见复发。

例2 男,50岁。以酒精性肝硬化于2005年4月接受肝移植术。术前胸片检查未见异常。术后恢复顺利,免疫抑制剂方案为FK506+骁悉+强地松。术后4个月患者出现间断发热,体温波动在38~39℃,同时精神萎靡、食欲差、体重下降。白细胞升至 $(9.0 \sim 10.5) \times 10^9/L$ 。胸片未

见异常。痰培养金黄色葡萄球菌,抗酸染色阴性,予敏感抗菌素治疗2周。患者仍有间断发热,体温37.5~38℃。PPD试验,TB-DNA均为阴性。腹部CT示:腹膜后淋巴结肿大。患者逐渐出现右侧颈部淋巴结肿大。胸部CT示:右下肺微结节影。送痰培养,并行颈部淋巴结活检见黄色脓性物质,抗酸染色阳性。痰培养示结核杆菌生长。遂行四联抗结核治疗:莫西沙星(0.2g/次,2次/d),异烟肼(0.3g/d),利福平(0.45g/次,2次/周),乙胺丁醇(0.75g/d),6d后,患者体温下降,食欲增加。四联治疗6个月后,改为异烟肼和利福平两联用药维持治疗3个月后停药。治疗期间出现转氨酶及胆红素轻度升高,经肝穿证实为药物性肝炎,给予还原性谷胱甘肽等保肝治疗,调整激素用量(10mg/d增加至20mg/d)后,转氨酶及胆红素渐降至正常水平。现随访11个月,患者一般状况良好,体温及肝功能正常。

1.2 总体病例资料

1.2.1 发病率 自EMBASE,PUBMED和中国生物医学文献数据库检索1988—2006年报道的肝移植术后结核感染相关文献20篇,剔除重复报道者,筛选出可获得患者一般资料的文献共15篇(56例),加上本院2例患者,共58例资料。部分缺失资料与文章作者取得联系获得,总的患病率约为0.77%(58/7532)。成年男性34例,成年女性18例,儿童6例。

1.2.2 结核部位发病 在已知结核类型的41例中,肺结核11例(26.83%),播散型18例(43.90%),肺外型12例(29.27%)。

1.2.3 肝移植术后发病时间 已知发病时间的46例中,术后1个月内发病6例(13.04%),术后1个月至1年内发病31例(67.39%),1年以后发病9例(19.57%)。

1.2.4 临床表现 发热为最常见临床症状(51/58,87.93%),其他伴随症状包括食欲减退、体重下降、咳嗽、胸痛、呼吸困难等。

1.2.5 诊断 在已知诊断方法的31例患者中,19例依靠组织活检确诊(61.29%);其他12例确诊方法包括结核多聚酶链反应,痰涂片,痰结核杆菌培养,肺泡灌洗液抗酸染色或结核杆菌培养等。

1.2.6 治疗结果 可获得治疗方法及预后资料的43例患者中,治愈29例,治愈率67.44%。治疗期间出现肝功能损害26例(60.46%);其中轻度损害16例(37.21%),中、重度损害10例

(23.26%)。治疗期间出现免疫抑制剂浓度下降18例(41.86%),发生急性排斥反应4例(9.30%);死于结核感染,结核药物肝功能损害或结核药物所致排斥反应13例,相关病死率30.23%。结核感染的治疗方案主要有两种,A组为常规四联(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁

醇)诱导治疗,两联(异烟肼和利福平)维持治疗。B组为氟喹诺酮类药物(氧氟沙星或莫西沙星)选择性联用一线抗结核药物。两组平均治疗时间相近($P > 0.05$),两组肝毒性、治愈率和结核相关死亡率比较均无明显统计学差异(均 $P > 0.05$)(表1-2)。

表1 结核感染的治疗

作者	n	患病率(%)	部位	移植术后 发病时间(月)	治疗方案	疗程(月)	治愈	不良反应		结核相关病死率(%)	
							例数(%)	肝毒性(例)	排斥反应(例)	例数	病死率(%)
Aguado ^[4]	12	1.00	未报道	18.6	INH + Rif + Pyr + Eth + Str	>6	6 (50.00)	10	2	4	33.0
Meyers ^[5]	9	0.97	播散型 7例	12.0	INH + Rif + Pyr + Eth	2	6 (66.67)	5	3	2	22.2
			肺外型 2例		Eth + Ofi	9					
Braslavsky ^[6]	4	5.00	肺 1例	5.5	INH + Rif + Pyr + Eth	2	4 (100.00)	1	0	0	
			播散型 3例		INH + Rif	2,6 或 10					
Cavusoglu ^[1]	2	1.70	肺 1例	16.0	INH + Rif + Pyr + Eth	2	1(50.00)	未报道		1	50.0
			播散型 1例		INH + Rif	9					
本院	2	1.80	肺 1例	2.5	INH + Rif + Ofi + Eth	6	2(100.00)	1	1	0	
			播散型 1例		INH + Rif	3					

注:INH为异烟肼;Rif为利福平;Pyr为吡嗪酰胺;Eth为乙胺丁醇;Str为链霉素;Ofi为氧氟沙星。

表2 两种主要治疗方案的比较

分组	n	平均治疗时间(月)	肝毒性		治愈		结核相关死亡	
			例数	发生率(%)	例数	发生率(%)	例数	发生率(%)
A	24	10.0 (6~18)	17	70.83	14	58.33	10	41.67
B	13	11.5 (6~14) [†]	6	46.15 [†]	10	76.92 [†]	2	15.38 [†]
其他	6	8.4 (4~11)	3	50.00	5	83.33	1	16.60
总计	43	9.0 (4~18)	26	60.46	29	67.44	13	30.23

注:†与A组比较, $P > 0.05$;A组为常规四联+两联治疗,B组为氟喹诺酮类药物(氧氟沙星或莫西沙星)联合一线抗结核药物治疗

2 讨论

肝移植术后结核感染的发病特点:(1)通常发生在移植术后1年内。在报道的46例患者中,术后1年内发病37例(80.43%)。本中心2例患者发病时间分别在术后25d和4个月。(2)结核可出现在全身不同组织和脏器,其中包括肺、胸膜、淋巴结、骨、关节、胰腺、心包、颅内,甚至移植肝脏等一个或多个脏器^[7-10]。(3)早期症状不典型,主要表现为发热、白细胞增多、体重下降、淋巴结肿大,与一般性感染难以鉴别。也有约10%患者无明显症状^[4]。(4)极易发生全身播散。本资料能确定结核类型的41例患者中,播散型18例(43.9%),高于单纯肺部结核和肺外结核。

结核的诊断应采用综合手段:包括PPD试验、痰中找抗酸杆菌、胸片、肺泡灌洗和活检等。由于移植患者长期服用免疫抑制剂影响了T细

胞功能,故很多患者PPD试验为阴性^[4-5,10]。Meyers等^[5]报道9例中PPD试验阴性者7例(77.78%),本中心2例PPD试验均为阴性。寻找全身结核感染部位时应全面仔细进行体检和询问病史。播散型较为常见。有创检查对移植术后结核的诊断有重要意义。约60%患者靠有创检查获得确诊^[4]。本资料已知诊断方法的31例患者中,19例(61.29%)依靠组织活检确诊。因此,对于移植术后出现不明原因发热、体重减轻等症状,尤其术前曾有结核感染的患者,应作活动性结核的排除诊断。移植术后结核感染有时合并其他细菌、真菌或病毒感染,易造成误诊和漏诊。因此,对于肝移植术后发热患者,若选用敏感抗菌药物反复抗感染治疗后体温仍无法降至正常,而又无明显真菌和病毒感染证据者,应考虑结核感染的可能。如临床高度怀疑又无法确诊,可行试验性抗结核治疗,观察疗效并明确诊断。本中心1例患者结核感染合并细菌感

染,应用针对敏感菌的抗生素后体温仍未降至正常,试验性抗结核治疗4d后体温降至正常。

传统的抗结核药物对肝功能有一定的影响。对于肝移植患者,移植肝对抗结核药物的毒性更为敏感,肝移植术后抗结核治疗较其他移植更为困难。异烟肼和利福平能增加类固醇类药物的代谢,利福平能通过细胞色素酶P-450加速环孢素和FK506在体内的代谢使其浓度降低,从而增加了排斥反应的风险^[11-12]。吡嗪酰胺也有明显的肝脏毒性。乙胺丁醇虽然只是一种抑菌剂,但其副作用小。以氧氟沙星为代表的氟喹诺酮类药物是新兴的二线抗结核药,体外实验表明其具有较高的抗结核分支杆菌活性,每日口服400mg就可达到理想的杀菌浓度^[5]。这两种药物没有明显的肝毒性,同时与免疫抑制剂之间也无明显的相互作用,因此,Munoz等^[13]认为喹诺酮类药物应作为实体器官移植术后结核感染的一线用药。Meyers等^[5]报道的新方案中,氟喹诺酮类药物选择性联用一线抗结核药物治疗肝移植术后结核感染,效果理想。本资料中,A组与B组在平均治疗时间、治愈率、肝毒性和结核相关病死率等方面虽无明显统计学差异($P > 0.05$),但B组在治愈率、肝毒性和结核病死亡率等指标均优于A组。此结果不排除各中心经验有限,样本量过小等因素的制约。本资料提示联合应用氟喹诺酮类药物的新方案在治疗肝移植术后结核感染方面可能有潜在的有效性和安全性。糖皮质激素也被认为是抗结核治疗的辅助药物之一,而且不会使病情恶化或结核播散^[14]。笔者参考一般结核的治疗方案,以保护移植肝脏功能为前提,有效地控制了结核感染,避免了全身播散,采用新方案,诱导治疗6个月,异烟肼和利福平维持治疗3个月,2例患者均治愈。

对此类患者在治疗过程中,应严密监测肝功能和免疫抑制剂浓度。因为肝移植排斥反应的临床和生化改变与抗结核药物的毒性作用相近,都表现为转氨酶和胆红素升高,有时难以鉴别,只能依靠肝穿刺活检。如果出现肝功能损害,应明确病因,积极治疗。本院2例患者,服用抗结核药物期间均出现肝功能损害,经肝穿证实,分别为急性排斥反应和药物性肝炎。予以调整免疫抑制剂剂量,维持有效浓度,增加激素用量和应用保肝药物后好转。

本资料提示,肝移植术后结核感染的诊断依赖综合手段,有创检查和组织活检有重要意义。传统抗结核方案肝毒性较大,应谨慎选用。氟喹

诺酮类药物选择性联合一线抗结核药物的治疗方案效果较好,肝毒性较小,可能更为安全。治疗期间密切监测肝功能和免疫抑制剂浓度的变化,预防并发症的出现是患者最终康复的重要环节。

参考文献:

- [1] Cavusoglu C, Cicek-Saydam C, Karasu Z. Mycobacterium tuberculosis infection and laboratory diagnosis in solid-organ transplant recipients [J]. *Clin Transplant*, 2002, 16(4): 257-261.
- [2] Meyers BR, Halpern M, Sheiner P, et al. Tuberculosis in liver transplant patients [J]. *Transplantation*. 1994, 58(3): 301-306.
- [3] Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ Recipients: Impact and implication for management [J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(5): 1266-1277.
- [4] Aguado JM, Herrero JA, Gavaldà J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain [J]. *Transplantation*, 1997, 63(9): 1278-1286.
- [5] Meyers BR, Papanicolaou GA, Sheiner P, et al. Tuberculosis in orthotopic liver transplant patients: increased toxicity of recommended agents; cure of disseminated infection with non-conventional regimens [J]. *Transplantation*, 2000, 69(1): 64-69.
- [6] Braslavsky G., Jacob N, Maiolo E, et al. Tuberculosis in liver transplant patients [J]. *Transplantation Proceedings*, 1999, 31(7): 3063.
- [7] 赵志成,梁廷波,秦运升,等.肝移植术后并发腰椎结核的诊治[J]. *中华外科杂志*, 2006, 44(9): 630-631.
- [8] Coelho JC, Wiederkehr JC, Parolin MB. Isolated tuberculosis of the pancreas after orthotopic liver transplantation [J]. *Liver Transpl Surg*, 1999, 5(2): 153-155.
- [9] Henderson C, Meyers B, Gultekin SH. et al. Intracranial tuberculoma in a liver transplant patient: first reported case and review of the literature [J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(1): 88-93.
- [10] Alothman A., Abdulkareem AA, Hems BA. et al. Isolated hepatic tuberculosis in a transplanted liver [J]. *Transpl Infect Dis*, 2004, 6(2): 84-86.
- [11] Rubin RH. Management of Tuberculosis in the Transplant Recipient [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(11): 2599-2600.
- [12] Sinnott JT 4th, Emmanuel PJ. Mycobacterial infections in the transplant patient [J]. *Semin Respir Infect*, 1990, 5(1): 65-73.
- [13] Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis Infection in Recipients of Solid Organ Transplants [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(15): 581-587.
- [14] Grapper MR, Schulder M, Ashwini S, Central nervous system tuberculosis: medical management and surgical indications [J]. *Surg Neurol*, 1995, 44(4): 378-385.