

· 临床研究 ·

## 肾移植术后布鲁氏菌病1例报道并文献复习

马锡慧 肖漓 钱叶勇 李超 石炳毅

**【摘要】** 目的 分析并总结肾移植术后布鲁氏菌病的临床特点和诊疗经验。方法 收集解放军第309医院2016年10月收治的1例肾移植术后布鲁氏菌病患者的临床资料,分析其临床特点和诊疗经过,并结合文献复习总结临床经验。结果 患者肾移植术后3个月出现无明显诱因体温升高,以上午发热为主,持续时间3 d,感染途径不明、其他感染症状不明显,经验性抗感染治疗1周效果不佳。经血培养确诊为羊布鲁氏菌感染。及时给予利福平、多西环素、复方磺胺甲噁唑抗感染,积极防治并发症,保护肝、肾功能等治疗,疗效良好。随访至该患者出院后1年,移植肾功能稳定,再未出现发热等感染症状。结论 肾移植术后感染途径不明的布鲁氏菌病极为罕见,常见症状为波浪热。当经验性抗感染治疗效果不佳时,应及早多次进行血培养等相关检测尽快确诊,治疗方案为利福平与多西环素联合使用。

**【关键词】** 终末期肾病;肾移植;机会性感染;布鲁氏菌病;人畜共患病;传染源;抗生素;免疫抑制剂

**【中图分类号】** R617, R633 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 03-0012-04

**Brucellosis after renal transplantation: a report of one case and literature review** Ma Xihui, Xiao Li, Qian Yeyong, Li Chao, Shi Bingyi. Basic Research Laboratory of Organ Transplant Institute, the 309<sup>th</sup> Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing Key Laboratory of Immunology Regulatory and Organ Transplantation, Beijing 100091, China  
Corresponding author: Shi Bingyi, Email: shibingyi@medmail.com.cn

**【Abstract】** **Objective** To analyze and summarize the clinical features and diagnosis and treatment experience of brucellosis after renal transplantation. **Methods** Clinical data of one case with brucellosis after renal transplantation admitted to the 309<sup>th</sup> Hospital of Chinese People's Liberation Army in October 2016 was collected. The clinical features, diagnosis and treatment were retrospectively analyzed. Clinical experience was summarized and literature review was conducted. **Results** At 3 months after renal transplantation, the patient suffered from temperature rise without known causes and presented with fever in the morning with a duration of 3 d. The route of infection was unknown, and the symptoms of alternative types of infection were not obvious. Empirical anti-infectious therapy was delivered for 1 week and yielded no efficacy. Blood culture test confirmed the diagnosis of brucella melitensis infection. The treatment included anti-infecting by the rifampicin, doxycycline, sulfamethoxazole, preventing the incidence of complications actively and protecting the liver and renal function. High clinical efficacy was achieved. During the 1-year follow up after discharge, the renal graft was stable and no other infectious symptoms, such as fever was found. **Conclusions** Brucellosis with unknown route of infection after renal transplantation is extremely rare and the common symptom is Malta fever. When the empirical anti-infectious treatment is not effective, blood culture and other related tests should be performed to confirm the diagnosis. The combination of rifampicin and doxycycline is recommended.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.03.012

基金项目: 国家自然科学基金(81571555); 解放军第309医院面上课题(2016MS-002)

作者单位: 100091 北京, 解放军第309医院全军器官移植研究所移植研究室 北京市器官移植与免疫调节重点实验室(马锡慧、肖漓、石炳毅), 移植外科(钱叶勇、李超)

作者简介: 马锡慧, 女, 1985年生, 硕士, 主管技师, 研究方向为移植免疫学, Email: maxihui@sina.com

通讯作者: 石炳毅, 男, 1953年生, 博士, 主任医师, 研究方向为器官移植, Email: shibingyi@medmail.com.cn

**【Key words】** End-stage renal disease; Renal transplantation; Opportunistic infection; Brucellosis; Zoonosis; Source of infection; Antibiotics; Immunosuppressive agent

肾移植是终末期肾病的有效治疗手段<sup>[1]</sup>。随着免疫抑制剂的不断发展,肾移植术后人、肾存活率均有了明显提高,但长期应用免疫抑制剂可能引起机会性感染<sup>[2-4]</sup>,从而导致其他感染的特异性临床症状不显著,尤其当其他感染的感染途径不明、感染症状不明显时,往往延误感染的诊断和治疗。布鲁氏菌病因其特异的高危人群和明显的感染途径<sup>[5]</sup>,临床诊断和治疗并不困难<sup>[6]</sup>,但肾移植术后感染途径不明的布鲁氏菌病患者,笔者未见报道,患者处于肾移植术后这一特殊状态增加了诊断和治疗的难度。解放军第309医院收治1例感染症状和体征很不明显的肾移植术后布鲁氏菌病患者,经多次诊疗后预后良好。现将该病例的临床资料进行分析和总结,并结合国内外文献进行复习,旨在为该病的及早诊断和治疗总结临床经验。

## 1 临床资料

患者,男,34岁。生于辽宁省,久居于北京市,务农,否认草原旅行或工作史。因慢性肾功能不全尿毒症期于2016年7月在我院行同种异体肾移植术(右侧髂窝),供、受体血型均为A型,受体术前人类白细胞抗原基因配型满意(错配数<3个)、群体反应性抗体(PRA)阴性、补体依赖淋巴细胞毒性试验(CDC)为3%。术后采用他克莫司+吗替麦考酚酯+肾上腺皮质激素(激素)三联免疫抑制方案规律抗排斥治疗。受体于术后1个月病情稳定后出院。术后3个月,患者无明显诱因出现体温升高,最高时37.8℃,持续时间3d,于我院就诊,无咳嗽、咳痰,无胸闷、气短,无腹痛、腹泻,无尿急,偶有尿频,诊断为“发热待查”,入院治疗。无肝炎、结核、疟疾等传染病史,无外伤、输血、药物、食物过敏史,无疫区居住、疫水或疫源接触史,无放射物、毒物、毒品接触史。

入院体检:患者精神尚可,食欲、睡眠正常,体质量无明显变化,排尿、排便正常;两肺呼吸音清,未闻及干、湿性啰音;全腹未触及包块,肠鸣音正常;双肾未扪及,双肾区未见红肿隆起,无叩击痛,未闻及血管杂音,双输尿管行径无压痛,膀胱区未见膨隆,未扪及充盈的膀胱和包块;外生殖器发育无异常,尿

道外口无异常分泌物。辅助检查:胸部CT、血常规均未见明显异常。尿常规:红细胞8.26/HP,尿红细胞计数46/μL。肝、肾功能未见明显异常(天冬氨酸转氨酶29 U/L,丙氨酸转氨酶28 U/L,血清肌酐120 μmol/L,血尿素氮3.3 mmol/L),C反应蛋白8.1 mg/L。

诊疗经过:患者肾移植术后发热,精神尚可,无其他不适,先后经验性使用哌拉西林钠-他唑巴坦钠和头孢哌酮钠-舒巴坦钠抗感染,同时积极完善细菌感染、病毒感染、真菌感染的相关检查,他克莫司血药浓度维持在5~10 ng/mL。实验室检查结果:BK病毒阴性,巨细胞病毒阴性,降钙素原0.05 ng/mL,真菌(1,3)-β-D-葡聚糖试验<10 pg/mL。胸部CT未见明显异常。经验性抗感染治疗1周后,患者发热未见好转,日间体温最高38.2℃,以每日凌晨2点之后至上午10点之前发热为主。行血细菌、真菌培养,同时予美罗培南、更昔洛韦、米卡芬净抗感染。4d后血培养结果提示为羊布鲁氏菌感染。实验室检查结果:白细胞计数 $3.27 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞0.713,丙氨酸转氨酶46 U/L,天冬氨酸转氨酶53 U/L,血清肌酐118 μmol/L,C反应蛋白6.1 mg/L。根据实验室检查结果,给予利福平、多西环素、复方磺胺甲噁唑抗感染,同时给予盐酸小檗胺、利可君升白细胞,并予护肝治疗。48h以后,患者体温降至36.8℃,此后波动在正常范围内,继续给予口服多西环素+利福平抗感染治疗,并定期复查肝、肾功能及他克莫司血药浓度。患者体温正常后第10日,复查血培养未见细菌、真菌生长。其后继续进行2次血培养,结果亦为阴性。患者体温正常后1个月、病情稳定后出院。继续遵医嘱口服免疫抑制剂和抗感染药物。随访至出院后1年,患者移植肾功能稳定,相关生化指标未见明显异常,再未出现发热等感染症状。患者住院及随访期间定期行淋巴细胞亚群检测<sup>[7]</sup>,以监测患者肾移植术后自身免疫状态,结果未见明显异常。

## 2 讨论

布鲁氏菌病是由布鲁氏菌引起的人畜共患传染病<sup>[8]</sup>,传播途径主要通过皮肤、黏膜接触进入人体,易感人群主要集中于牧区、兽医、屠宰人员、皮毛工

等相关职业人群<sup>[9]</sup>。布鲁氏菌可侵犯全身各系统, 临床表现复杂多变<sup>[10]</sup>。常见的临床特点为长期发热、疲劳、关节疼痛、肝脾肿大和慢性化等, 但缺乏特异性。由于典型患者的热型呈波浪型, 故本病也称“波浪热”。布鲁氏菌为胞内寄生菌, 不易被机体清除, 易使病程慢性化发展, 严重者可致残、致死, 治疗上应足量、足疗程地联合使用敏感抗生素。因此, 布鲁氏菌病的早期诊断和治疗尤为重要。若得到及时的诊断和治疗, 本病的预后良好<sup>[11-12]</sup>。

布鲁氏菌病的诊断标准包括流行病学接触史, 具有该病临床症状及体征并排除其他疑似疾病, 实验室病原分离、血培养或凝集试验具备 3 项之一阳性者均可确诊。随着医学检测技术的不断发展, 增强酶侧向流动免疫测定法已经用于布鲁氏菌病的快速确诊<sup>[13]</sup>。有研究报道, 布鲁氏菌感染与其他感染性疾病相关, 比如急性幽门螺杆菌感染能增加布鲁氏菌感染的风险<sup>[14]</sup>。因此, 肾移植术后患者因长期服用免疫抑制剂而易受机会性感染可能也增加了布鲁氏菌感染的风险。

本例患者无明确接触史, 临床症状不典型, 除发热外无其他明显不适, 精神尚可, 入院后经验性抗感染治疗效果不佳, 常规检查均未见明显异常, 且已排除结核等疾病, 行血培养后才确诊为布鲁氏菌感染, 导致本患者的诊断和治疗有所延误。此患者是肾移植术后患者, 肾移植术后患者的抗感染治疗要同时兼顾患者的免疫抑制剂血药浓度和自身免疫状态, 使抗感染和抗排斥达到相对平衡状态。本例患者自身状况较好, 肾功能稳定, 因此将免疫抑制剂他克莫司血药浓度调整至 5~10 ng/mL 的较低水平, 既有利于治疗感染, 又可预防排斥反应。布鲁氏菌病常采用利福平联合多西环素抗感染治疗, 由于布鲁氏菌属于胞内寄生菌, 因此治疗上应强调联合、早期、足量、长疗程治疗, 本例患者口服抗感染药物疗程为 45 d, 若出现并发症如脑膜炎、心内膜炎等, 要延长疗程至 8 周或更长<sup>[15]</sup>。由于利福平会损伤肝功能, 且本例患者为肾移植术后受体, 因此需要定期进行肝、肾功能监测, 必要时进行护肝、护肾治疗。

综上所述, 肾移植受体因长期服用免疫抑制剂而处于免疫抑制状态, 极易发生感染, 移植后 1 年内感染发生率高达 50%~70%<sup>[16-17]</sup>。肾移植术后感染途径不明的布鲁氏菌病极其少见, 若临床发现肾移植患者感染症状不典型, 常规抗感染治疗效果不佳, 常见细菌、真菌、病毒等病原学证据不足时, 应及早反复进

行血培养等相关检测, 尽早查找病原体, 以实现疾病的早期诊断和治疗, 减少误诊、漏诊率, 提高疗效, 改善预后。

#### 参考文献:

- [1] FERNÁNDEZ-RUIZ M, LÓPEZ-MEDRANO F, ALLENDE LM, et al. Immune risk phenotype in kidney transplant recipients: a reliable surrogate for premature immune senescence and increased susceptibility to infection? [J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(6): 968-970. DOI: 10.1111/tid.12600.
- [2] AUGUSTO JF, GARNIER AS, DEMISELLE J, et al. Hypogammaglobulinemia and risk of severe infection in kidney transplant recipients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(5): 741-751. DOI: 10.1111/tid.12593.
- [3] KIR O, ZEYTINOĞLU A, ARDA B, et al. Impact of prophylaxis vs pre-emptive approach for cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(3): 537-540. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.01.027.
- [4] SIMARD-MEILLEUR MC, BODSON-CLERMONT P, ST-LOUIS G, et al. Stabilization of renal function after the first year of follow-up in kidney transplant recipients treated for significant BK polyomavirus infection or BK polyomavirus-associated nephropathy [J]. *Transpl Infect Dis*, 2017, 19(3). DOI: 10.1111/tid.12681.
- [5] ARENAS-GAMBOA AM, ROSSETTI CA, CHAKI SP, et al. Human brucellosis and adverse pregnancy outcomes [J]. *Curr Trop Med Rep*, 2016, 3(4): 164-172. DOI: 10.1007/s40475-016-0092-0.
- [6] MAHAJAN V, BANGA HS, FILIA G, et al. Comparison of diagnostic tests for the detection of bovine brucellosis in the natural cases of abortion [J]. *Iran J Vet Res*, 2017, 18(3): 183-189.
- [7] CHO JH, YOON YD, JANG HM, et al. Immunologic monitoring of T-lymphocyte subsets and HLA-DR-positive monocytes in kidney transplant recipients: a prospective, observational cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(44): e1902. DOI: 10.1097/MD.0000000000001902.
- [8] BUNDLE DR, MCGIVEN J. Brucellosis: improved diagnostics and vaccine insights from synthetic glycans [J]. *Acc Chem Res*, 2017, 50(12): 2958-2967. DOI: 10.1021/acs.accounts.7b00445.
- [9] GOLSHANI M, BUOZARI S. A review of brucellosis in Iran: epidemiology, risk factors, diagnosis, control, and prevention [J]. *Iran Biomed J*, 2017, 21(6): 349-359.
- [10] 刘培, 张凤娟, 牛庆慧, 等. 布鲁菌病合并多种泌

- 尿系统表现一例[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(5): 310. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2017.05.015.
- LIU P, ZHANG FJ, NIU QH, et al. A case of brucellosis combined with multiple urinary systems[J]. *Chin J Infect Dis*, 2017, 35(5): 310. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2017.05.015.
- [11] 曾令佳, 杨雯雯, 帖萍, 等. 山西省医疗机构 2015 年布鲁氏菌病诊断与报告质量调查[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(11): 1480-1483. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.11.008.
- ZENG LJ, YANG WW, TIE P, et al. Investigation of human brucellosis diagnosis and report quality in medical institutions in key areas of Shanxi Province[J]. *Chin J Endemiol*, 2017, 38(11): 1480-1483. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.11.008.
- [12] OLIVARES R, VIDAL P, SOTOMAYOR C, et al. Brucellosis in Chile: description of a series of 13 cases[J]. *Rev Chilena Infectol*, 2017, 34(3): 243-247. DOI: 10.4067/S0716-10182017000300006.
- [13] CORTINA ME, NOVAK A, MELLI LJ, et al. Development of improved enzyme-based and lateral flow immunoassays for rapid and accurate serodiagnosis of canine brucellosis[J]. *Vet Microbiol*, 2017, 208: 174-180. DOI: 10.1016/j.vetmic.2017.08.005.
- [14] AFRASIABIAN S, MOHSENPOUR B, GHADERI E, et al. Does helicobacter pylori infection play a role in susceptibility to brucellosis?[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2017, 70(6): 672-674. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2017.043.
- [15] 江胜利, 白玉兰, 陈佰义. 辽宁省 82 例布鲁菌病患者临床特点[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(3): 134-137. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2017.03.002.
- JIANG SL, BAI YL, CHEN BY. Clinical features of 82 patients with brucellosis in Liaoning Province[J]. *Chin J Infect Dis*, 2017, 35(3): 134-137. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2017.03.002.
- [16] 王振璞, 蒋欣, 苗书斋, 等. 甲泼尼龙与醋酸泼尼松治疗肾移植术后肺部感染[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(1): 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.01.006.
- WANG ZP, JIANG X, MIAO SZ, et al. Prospective study of methylprednisolone and prednisone therapy for patients with pulmonary infection after renal transplantation[J]. *J Pract Med*, 2017, 33(1): 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.01.006.
- [17] 杨波, 丁翔, 谢晋良, 等. 停用免疫抑制药对肾移植肺部感染患者人肾长期存活的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2015, 40(4): 380-386. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.04.007.
- YANG B, DING X, XIE JL, et al. Transient stopping immunosuppressive agents during the post-transplant pulmonary infection does not affect the long-term outcome of renal transplantation[J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2015, 40(4): 380-386. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.04.007.

(收稿日期: 2018-01-21)  
(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)