

器官移植术后结核病临床诊疗技术规范（2019版）

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 结核病是实体器官移植后一种较为少见但后果严重的感染性疾病。随着器官移植受者以及结核病患病人数的增加，需要建立规范的诊疗程序和治疗指导原则，以便合理制定化学治疗和免疫抑制方案。为了进一步规范实体器官移植术后结核病的临床诊疗，中华医学会器官移植学分会组织器官移植学专家和结核病学专家，从实体器官移植术后结核病的流行病学特点、诊断、预防和治疗等方面，在《中国器官移植术后结核病临床诊疗指南（2016版）》的基础上制定本规范。

【关键词】 器官移植；结核病；结核分枝杆菌；结核菌素皮肤试验；结核分枝杆菌潜伏感染； γ 干扰素释放试验；异烟肼；利福平

【中图分类号】 R617, R52 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 04-0003-05

结核病是实体器官移植（solid organ transplantation, SOT）术后一种较为少见但后果严重的感染性疾病，SOT受者结核病发生率明显高于正常人群。由于免疫抑制剂的长期使用，抗结核药物的肝、肾毒性及其与免疫抑制剂相互的代谢干扰，导致SOT受者临床抗结核治疗复杂性明显增加，致死率明显高于非移植结核病患者^[1]。随着器官移植受者以及结核病患病人数的增加，需要建立规范的诊疗程序和治疗指导原则，以便合理制定化学治疗和免疫抑制方案，提高SOT术后结核病的诊疗水平，从而使受者和器官移植术可长期存活。为此，中华医学会器官移植学分会组织器官移植专家和结核病学专家，参考《中国器官移植术后结核病临床诊疗指南（2016版）》，在此基础上共同制定本规范。

1 SOT术后结核病的流行病学特点

长期使用免疫抑制剂导致SOT受者结核病发生率高于正常人群20~74倍^[2-3]，且病死率高达31%^[4-6]。移植术后结核病发病具有一定地域性，高发地区移

植受者结核病发生率为15.2%，而非高发地区仅为0.5%~6.4%^[2,6]。

SOT术后结核病发生率与移植器官种类密切相关，肺移植术后结核病的发病风险是其他器官移植的5.6倍^[7]，肾移植术后结核病的发生率为0.56%~2.61%^[8]，肝移植为0.47%~2.30%^[9]。SOT术后发生结核病受者的高危因素包括使用淋巴细胞清除抗体、强化的免疫抑制治疗、慢性肾功能不全、贫血、糖尿病、丙型肝炎、慢性肝病、高龄等^[10-13]。

约2/3的结核病发生在移植后1年内，中位时间为6~11个月^[2,10,14]。既往结核菌素皮肤试验（tuberculin skin tests, TST）阳性或影像学资料明确有陈旧性肺结核表现的患者，SOT术后结核病发生时间较早。

SOT术后结核病患者中，继发性肺结核占51%，肺外结核占16%，血行播散型肺结核占33%^[2,11]。SOT术后结核病的病死率达19%~40%，是普通结核病患者总体病死率的10倍。而且，由于抗结核药物和免疫抑制剂之间复杂的药物相互作用，使移植术丢失率高达33.3%^[2,11,15-16]。

2 SOT 术后结核病的诊断

SOT 术后结核病的临床诊断依赖于临床症状和实验室检测。由于免疫抑制剂的使用,结核分枝杆菌相关的细胞免疫应答反应减弱,甚至缺失,从而导致临床症状不典型和实验室检查灵敏度降低。结核病典型的临床症状为发热、盗汗和体力下降,对于未明确病原体的发热,要高度怀疑结核病的可能。SOT 术后结核病的临床表现中,发热较为常见,但并不具有特异性。SOT 受者中,64% 局灶性结核病患者以发热为首发表现,91% 播散型结核病患者具有发热症状^[2,11]。发生播散型结核病的 SOT 受者多见于供者来源的感染,且伴有典型的临床症状^[17]。

在结核病的临床诊断中,病原学检测是最为直接的证据,对 SOT 供、受者进行结核病筛查仍推荐采用细胞免疫学检测。需注意,由于免疫抑制剂的应用,SOT 受者的细胞免疫应答反应降低甚至缺失,可使实验室检查的灵敏度明显降低,导致结核病诊断延迟。TST 可衡量结核分枝杆菌感染时细胞介导的免疫应答反应,但对接种过卡介苗的患者特异度较差; γ 干扰素释放试验(interferon gamma release assay, IGRA)是基于血标本的体外试验,其原理是快速诱导 T 淋巴细胞产生针对抗原的干扰素(interferon, IFN)- γ ,对于发现潜在结核病的特异性优于结核菌素纯蛋白衍生物试验^[18-20]。TST 和 IGRA 联合检测阳性率高,诊断价值大。TST 检测可以应用于移植前后各个阶段,48~72 h 硬结直径 >5 mm 考虑阳性结果。痰液、支气管冲洗液或支气管肺泡灌洗液、经支气管肺活组织检查(活检)、尿液、肺结核和肺外结核病变处组织活检标本等抗酸杆菌检测是诊断 SOT 术后结核病较为直接的证据,标本应送抗酸杆菌涂片、培养以及组织病理检测,但阳性率和培养分离率相对较低,且受标本质量的影响。

影像学检查具有重要的参考和补充价值。肺结核 X 线胸片常见表现:多发生在肺上叶尖后段、肺下叶背段;呈多形性表现(即同时呈现渗出、增殖、纤维和干酪性病变);易合并空洞;可伴有胸腔积液、胸膜增厚与粘连;病灶吸收慢。CT 扫描具有重要的补充性诊断价值:发现胸内隐匿部位病变包括气管、支气管内病变;早期发现肺内粟粒阴影;诊断有困难的肿块、空洞、孤立结节和浸润阴影的鉴别;了解肺门、纵隔淋巴结肿大情况,鉴别纵隔淋巴结结核和肿瘤;

少量胸腔积液、包裹性积液、叶间积液和其他胸膜病变的检出;囊性与实体肿块的鉴别。

影像学检查是 SOT 术后结核病的重要诊断手段,尤其是对肺结核的诊断^[21-24]。与非移植结核病患者相比,肺外结核较多见于 SOT 受者。各器官结核表现不同,特色鲜明,需针对具体临床病例进行分析。

3 SOT 术后结核病的预防和治疗

SOT 相关结核病有 4 种来源:(1) 潜伏结核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)受者;(2) 供者存在结核病;(3) 移植后结核分枝杆菌的初次暴露;(4) 急需移植的受者存在活动性结核病。提高对 LTBI 供、受者的及时发现、治疗以及预防移植后结核暴露的意识,是预防 SOT 术后结核病和降低发生率、病死率的重要措施^[2,11]。

活动性结核病是器官捐献和移植的禁忌证。受者有肺结核病史并接受过足量、正规治疗,可以行器官移植。足量正规治疗指 2HRZE/4HR 的标准治疗方案,即 4 联强化用药(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇)2 个月,然后持续用药(异烟肼和利福平)4 个月。

所有等待移植的受者均应详细询问结核相关病史,包括 TST 或 IGRA 结果、疫区或家人结核病接触史、卡介苗接种史;在移植前对受者进行常规 TST 或 IGRA 筛查。

对于 LTBI 供、受者进行预防性抗结核治疗,是防止其发展为活动性结核病的有效措施。对等待移植者,在 LTBI 预防治疗前应详细询问病史、行体格检查及辅助检查排除急性结核分枝杆菌感染可能。预防性治疗药物的不良反应主要是肝功能损伤,因此治疗过程中应做好监测工作:(1) 依据详细体格检查做出及时的评估[评估内容包括天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)及总胆红素];(2) 停药指征,出现消化道症状且 AST 和 ALT 水平超过正常上限 3 次以上,或虽无临床症状,但 AST 和 ALT 水平超过正常上限 5 次。

对 LTBI 活体器官移植供、受者进行预防性抗结核治疗时,均应仔细评估,以排除活动性结核。LTBI 受者预防性治疗方案与当地普通人群相同。

预防性抗结核治疗并非一定要在移植前完成,因移植而中断的治疗应在移植术后受者病情稳定后尽快重启;且中断治疗后,需对患者进行重新评估,以判

断是否已转变为活动性结核及确定 LTBI 治疗需要延长的时间。

由于抗结核药物与免疫抑制剂之间的相互作用以及抗结核药物自身的不良反应都会增加 SOT 术后结核病治疗的复杂性,临床上需要全面、综合考虑,才能降低移植物丢失,避免移植受者死于结核病。由于 SOT 术后活动性结核病的治疗比较困难,因此,应尽可能在移植前诊断和治疗活动性结核病。抗结核药物与免疫抑制剂间代谢干扰如表 1 所示。

对移植受者使用与当地普通人群相同的结核病治疗方案;短程化疗推荐 2HRZE/4HR。

利福霉素类抗结核药物与免疫抑制剂之间代谢干扰明显增加抗结核治疗的复杂性,以及抗结核药物自身不良反应的发生率。

对于不严重的病例,可选用不联合利福霉素类的抗结核方案,从而降低移植排斥反应发生的风险;可使用利福喷丁代替利福平,以减少利福平与钙神经蛋白抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂(mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi)的相互作用。对于接受利福平治疗的受者,推荐监测 CNI 和 mTORi 血药浓度。

骨、关节结核治疗疗程为 6~9 个月;中枢神经系统结核为 9~12 个月;严重血行播散结核为 6~9 个月;治疗周期的长短取决于对抗结核治疗的反应性和继续治疗阶段中的用药方案。

SOT 术后发生结核病提示患者免疫功能低下,在临床观察没有排斥反应和抗结核药物自身不良反应的前提下,抗结核药物应尽可能足量、足疗程,保证抗结核治疗的有效性。不要单纯考虑抗结核药物会导致 CNI 类血药浓度下降这一现象,而将抗结核药物减量。同时不需要刻意提高 CNI 类血药浓度,只要规律监测移植器官功能、T 淋巴细胞亚群及尿常规等变化,及时发现和调整即可。

儿童 SOT 受者结核病的研究及样本量都较少,目前已有数据显示其临床特点与成人受者基本一致。在移植后免疫抑制状态下,一些儿童结核病的特异性症状可能会进一步放大。换言之,即增加了诸如播散型肺结核和一些肺外结核以及因结核病直接或间接死亡的风险。

加强对儿童移植候选者及其亲属活动性结核病的筛查,对 LTBI 儿童患者应考虑使用异烟肼预防治疗,以降低其移植后结核病发病风险。

4 小结

SOT 术后结核病的诊断和治疗面临许多挑战,本规范对提高 SOT 术后潜在性和活动性结核病的诊疗水平有着重要意义。希望今后能开发不良反应少且与免疫抑制剂无相互作用的抗结核药物,缩短和简化抗结核治疗,简化 SOT 术后结核病预防和治疗的复杂性,有利于提高 SOT 受者与移植物的长期存活率。

表 1 部分抗结核药物对免疫抑制剂的影响作用

Table 1 Effect of some antituberculosis drugs on immunosuppressive agents

免疫抑制剂	异烟肼	利福平或利福喷丁	吡嗪酰胺	乙胺丁醇	链霉素	莫西沙星 或左氧氟沙星
糖皮质激素	提高糖皮质激素水平,增加其不良反应(肝代谢抑制)	降低糖皮质激素水平及效果(肝代谢诱导)	无影响	无影响	无影响	增加肌腱相关的不良反应
环孢素	无影响	降低环孢素血药浓度及疗效(肝代谢诱导)	无影响	无影响	增加肾毒性的风险(增加毒性)	增加环孢素血药浓度(仅左氧氟沙星)
他克莫司	无影响	降低他克莫司血药浓度及疗效(肝代谢诱导)	无影响	无影响	增加肾毒性的风险(增加毒性)	无影响
西罗莫司	无影响	降低西罗莫司血药浓度及疗效(肝代谢诱导)	无影响	无影响	无影响	无影响
吗替麦考酚酯	无影响	使用替代或监测吗替麦考酚酯水平,与之联合使用可降低吗替麦考酚酯血药浓度及疗效(肠肝循环障碍)	无影响	无影响	无影响	降低吗替麦考酚酯的血药浓度

执笔作者: 石炳毅 王强 于涛

主审专家: 石炳毅 王仲元

审稿专家:

蔡常洁 中山大学附属第一医院

高晓刚 海军军医大学长海医院

巨春蓉 广州医科大学第一医院

李新长 江西省人民医院

门同义 山东大学附属千佛山医院

孟一曼 中国医科大学第一医院

沈兵 上海交通大学医学院附属第一人民医院

石炳毅 中国人民解放军总医院第八医学中心

孙丽莹 首都医科大学附属北京友谊医院

谭若芸 江苏省人民医院

屠振华 浙江大学医学院附属第一医院

王强 北京清华长庚医院

王仲元 中国人民解放军总医院第八医学中心

全军结核病研究所

吴波 无锡市人民医院

杨顺良 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院

易慧敏 中山大学附属第三医院

于涛 中国人民解放军总医院第八医学中心

于朝霞 新疆医科大学第一附属医院

曾力 海军军医大学长海医院

张雷 海军军医大学长海医院

张微 浙江大学医学院附属第一医院

赵闻雨 海军军医大学长海医院

朱有华 海军军医大学长海医院

参考文献:

[1] GRADE working group[EB/OL]. [2018-12-20]. <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>.

[2] SUBRAMANIAN A, DORMAN S, AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (Suppl 4): S57-S62. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02894.x.

[3] EPSTEIN DJ, SUBRAMANIAN AK. Prevention and management of tuberculosis in solid organ transplant recipients[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2018, 32(3):703-718. DOI: 10.1016/j.idc.2018.05.002.

[4] MAJEED A, BEATTY N, IFTIKHAR A, et al. A 20-year experience with nocardiosis in solid organ transplant (SOT) recipients in the Southwestern United States: a single-center study[J]. *Transpl Infect Dis*, 2018,

20(4):e12904. DOI: 10.1111/tid.12904.

- [5] HORNE DJ, NARITA M, SPITTERS CL, et al. Challenging issues in tuberculosis in solid organ transplantation[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(10):1473-1482. DOI: 10.1093/cid/cit488.
- [6] BAKER RJ, MARK PB, PATEL RK, et al. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):174. DOI: 10.1186/s12882-017-0553-2.
- [7] TORRE-CISNEROS J, DOBLAS A, AGUADO JM, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish network of infection in transplantation) cohort[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(12):1657-1665. DOI: 10.1086/599035.
- [8] REIS-SANTOS B, GOMES T, HORTA BL, et al. Tuberculosis prevalence in renal transplant recipients: systematic review and Meta-analysis[J]. *J Bras Nefrol*, 2013, 35(3):206-213. DOI: 10.5935/0101-2800.20130033.
- [9] YEHIA BR, BLUMBERG EA. Mycobacterium tuberculosis infection in liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(10):1129-1135. DOI: 10.1002/lt.22133.
- [10] SUBRAMANIAN AK, MORRIS MI, AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 (Suppl 4):68-76. DOI: 10.1111/ajt.12100.
- [11] BUMBACEA D, AREND SM, EYUBOGLU F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(4):990-1013.
- [12] SUN HY. Treating tuberculosis in solid organ transplant recipients[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2014, 27(6):501-505. DOI: 10.1097/QCO.000000000000102.
- [13] BOSCH A, VALOUR F, DUMITRESCU O, et al. A practical approach to tuberculosis diagnosis and treatment in liver transplant recipients in a low-prevalence area[J]. *Med Mal Infect*, 2019, 49(4): 231-240. DOI: 10.1016/j.medmal.2018.11.013.
- [14] LOPEZ DE CASTILLA D, SCHLUGER NW. Tuberculosis following solid organ transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2010, 12(2):106-112. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2009.00475.x.
- [15] RAFIEI N, WILLIAMS J, MULLEY WR, et al. Mycobacterium tuberculosis: active disease and latent infection in a renal transplant cohort[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2019, 24(5):569-574. DOI: 10.1111/nep.13386.
- [16] KANWAL S, AKHTAR AM, AHMED A. Factors associated with mortality to drug-resistant tuberculosis

- and their programmatic management in treatment centres of Punjab, Pakistan[J]. *J Pak Med Assoc*, 2017, 67(6):858-862.
- [17] ABAD CLR, RAZONABLE RR. Donor derived mycobacterium tuberculosis infection after solid-organ transplantation: a comprehensive review[J]. *Transpl Infect Dis*, 2018, 20(5): e12971. DOI: 10.1111/tid.12971.
- [18] WU X, CHEN P, WEI W, et al. Diagnostic value of the interferon- γ release assay for tuberculosis infection in patients with Behçet's disease[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):323. DOI: 10.1186/s12879-019-3954-y.
- [19] HEYMANN WR. The hydroxychloroquine-interferon gamma release assay question: TB or not TB?[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(4):902-903. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.01.070.
- [20] BENNET R, NEJAT S, ERIKSSON M. Effective tuberculosis contact investigation using interferon-gamma release assays[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(4):e76-e78. DOI: 10.1097/INF.0000000000002272.
- [21] KUNIHITO Y, TANAKA N, KAWANO R, et al. Differential diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients using high-resolution computed tomography[J]. *Eur Radiol*, 2019. DOI: 10.1007/s00330-019-06235-3[Epub ahead of print].
- [22] GIACOMELLI IL, SCHUHMACHER NETO R, NIN CS, et al. High-resolution computed tomography findings of pulmonary tuberculosis in lung transplant recipients[J]. *J Bras Pneumol*, 2017, 43(4):270-273. DOI: 10.1590/S1806-37562016000000306.
- [23] SCHUHMACHER NETO R, GIACOMELLI IL, SCHULLER NIN C, et al. High-resolution CT findings of pulmonary tuberculosis in liver transplant patients[J]. *Clin Radiol*, 2017, 72(10):899.e9-899.e14. DOI: 10.1016/j.crad.2017.05.006.
- [24] GIACOMELLI IL, SCHUHMACHER NETO R, MARCHIORI E, et al. Chest X-ray and chest CT findings in patients diagnosed with pulmonary tuberculosis following solid organ transplantation: a systematic review[J]. *J Bras Pneumol*, 2018, 44(2):161-166. DOI: 10.1590/s1806-37562017000000459.

(收稿日期: 2019-04-08)
(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)