

# 肾移植术后感染性腹泻的诊疗分析

王俊全, 祝清国

(哈尔滨医科大学附属第二医院泌尿外科一病房, 黑龙江 哈尔滨 150006)

**摘要:**肾移植是挽救晚期慢性肾衰竭患者的最佳方式,与长期透析比较可使患者获得更长久的生存率,但由于术后需要长期服用免疫抑制剂和相对较长时间的抗生素,极易容易引起肠道菌群紊乱和肠道感染,导致腹泻的发生。本文着重回顾了有关肾移植受者感染性腹泻的现有文献,对肾移植后感染性腹泻的研究进展进行了总结,并希望为临床能寻找到高效可靠的移植后感染性腹泻的评估方法提供一定的思路。

**关键词:**肾移植;腹泻;感染性;免疫抑制

**中图分类号:**R699.2

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2019.02.017

**文章编号:**1006-1959(2019)02-0051-04

## Diagnosis and Treatment of Infectious Diarrhea after Renal Transplantation

WANG Jun-quan, ZHU Qing-guo

(Department of Urology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150006, Heilongjiang, China)

**Abstract:** Kidney transplantation is the best way to save patients with advanced chronic renal failure, it can help patients achieve a longer survival rate rather than long-term dialysis, but it is easy to cause long-term use of immunosuppressive agents and relatively long-term antibiotics. Intestinal flora disorder and intestinal infection, leading to diarrhea. This article focuses on the existing literature on infectious diarrhea in renal transplant recipients, summarizes the research progress of infectious diarrhea after renal transplantation, and hopes to provide an effective and reliable evaluation method for infectious diarrhea after transplantation. Certain ideas.

**Key words:** Kidney transplantation; Diarrhea; Infectivity; Immunosuppression

肾移植(kidney transplantation)是目前治疗治疗终末期肾病的有效方法,随着新型免疫抑制剂的开发应用及内外科技技术的提高,肾移植成功率已明显提高,各种排斥反应及感染等并发症的发生率也逐渐降低,但移植后腹泻的发病率仍未见降低,且未引起临床医师的足够重视。术后需长期使用免疫抑制剂、激素及相对较长时间内使用抗生素,致使大部分患者抵抗力降低,而其中一部分患者主要表现为肠道被各种微生物侵袭,引起一系列胃肠道症状,其中以腹泻最为常见。本文主要通过查阅现有文献,对临床上常见的移植后感染性腹泻进行分类,并对其进行分析。

### 1 流行病学

据国内外相关文献分析,术后 3 年腹泻的累积发生率为 22%<sup>[1]</sup>。美国联合网络器官共享登记处的报告显示,肾移植后 1 年、2 年和 3 年腹泻的累积发病率分别为 11.5%、17.5% 和 22.6%。然而,在对 4232 名斯基的纳维亚肾移植受者的调查中发现,53% 的参与者均诉有腹泻的问题,而其医生估计移植后腹泻的发病率只有 6.9%<sup>[2]</sup>。由此可见,临床医生未充分认识到移植后腹泻的重要性。胃肠道症状的产生通常会导致肾移植受者的生活质量下降。最近美国一家移植中心的一项回顾性研究分析了 18 个月内住院移植受者腹泻的诊断情况,大多数患者腹泻发作没有明显的诱因并且通常是自限性的。最常见的病因包括艰难梭菌感染(CDI)、诺如病毒感染

和巨细胞病毒(CMV)胃肠道感染<sup>[3]</sup>。服用麦考酚酸莫酯(mycophenolate mofetil, MMF)或霉酚酸(mycofenolic acid, MPA)并被诊断为腹泻的人中约有 32% 的人在适量减少免疫抑制剂用量后症状有所改善<sup>[4]</sup>。因此明确腹泻的病因及感染性腹泻的致病病原体尤为重要,对后续治疗及提高肾移植受者生活质量起到决定性作用。

### 2 肾移植后腹泻的原因

**2.1 免疫抑制剂的使用** 关于移植后腹泻的原因的研究分析相对较少。MMF 和肠溶霉酚酸钠(EC-MPS)长期以来一直与移植后腹泻有关。目前国外的研究结果显示肾移植术后腹泻的发病率呈现增高的趋势,并明确肾移植后腹泻的发生和免疫抑制剂的应用密切相关:应用 MMF 较硫唑嘌呤(Aza)的腹泻发生率高<sup>[5]</sup>。MMF 引起的腹泻的机制仍然未知。一种可能的机制是胃肠上皮细胞可能部分依赖于嘌呤合成生长和增殖的从头途径,因此,易受 MPA 抑制导致腹泻。根据药物使用的剂量和持续时间,他克莫司的使用可能与 29%~64% 的患者腹泻有关。钙调神经磷酸酶抑制剂引起腹泻的机制仍不清楚,尽管假设大环内酯结构可能导致肠胃动素受体的刺激。大多数他克莫司相关的胃肠道副作用只有轻微的症状,很少需要停药。西罗莫司在 14%~42% 的治疗患者中引起自限性腹泻。西罗莫司引起腹泻的机制尚不清楚,尽管药物诱导的空肠绒毛萎缩和与大环内酯类药物的促进性结构同源性已被提出作为可能的解释。并且在一些移植后出现排斥反应的患者中,抗胸腺细胞球蛋白(ATG)和抗 T 细胞抗体(OKT3)治疗都与腹泻相关,腹泻可自发消退<sup>[6]</sup>。有研究显示,约 50% 的患者可以通过停用与腹泻相关的非免疫抑制

**作者简介:**王俊全(1993.1-),男,黑龙江铁力人,硕士,住院医师,主要从事泌尿外科疾病诊治

**通讯作者:**祝清国(1964.3-),男,黑龙江哈尔滨人,博士,主任医师,科主任,主要从事肾移植方面的研究

药物或治疗并发感染(最常见的是弯曲杆菌或 CMV 来缓解腹泻症状。在其余患者中,免疫抑制剂(最常见的是 MMF)治疗剂量的变化可使约 2/3 的患者腹泻缓解。长期服用激素可导致一系列副作用,如肾上腺皮质醇增多症、代谢紊乱、加重和诱发感染、长期终末期肾病患者肠道内长期菌群失调、肠道内毒素堆积、移植后的患者长期服用激素可致肠道感染及菌群失调的症状加重,致使腹泻加重<sup>[9]</sup>。术后长期使用抗生素,导致抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD),移植后患者发生 ADD 主要是由于应用抗生素引起肠道菌群失调,导致条件致病菌过度增殖,从而发生腹泻。但值得庆幸的是,激素和 ADD 所致腹泻均可通过控制药物剂量来缓解腹泻症状。

**2.2 感染** DIDACT 研究的数据表明,对于感染性腹泻患者而言,CMV 和艰难梭菌(CDI)是常见的病原体,约 50% 的患者腹泻由 CMV 引起<sup>[7]</sup>。移植后第 1 个月,患者尚未完全得到免疫抑制,机会性病原体感染相对少见。在移植后的几个月后,机会性病原体作为感染的原因变得更加明显。而且个体也暴露于与社区感染相关的常见病原体,如诺如病毒和肠致病性细菌。艰难梭菌,CMV 和诺如病毒是这一人群腹泻的重要原因,在诊治过程中应该更为注意这些病原体<sup>[9]</sup>。

**2.2.1 诺如病毒** 慢性诺如病毒对各个年龄段均普遍易感,尤其是儿童、老年人、免疫缺陷者及器官移植患者<sup>[9]</sup>。诺如病毒感染是肾移植受者移植后腹泻的主要感染原因之一,这表明过去许多移植后腹泻病例可能错误的认为是免疫抑制药物的毒性,导致误诊和不恰当的治疗。在最初的急性期,患者通常会有更典型的疾病,包括恶心、呕吐、严重腹泻(水样便,10~20 次/d)、腹痛、有时甚至发热。

**2.2.2 巨细胞病毒** 巨细胞病毒(CMV)是影响实体器官移植(SOT)患者最常见的感染性并发症之一,并且与显著的发病率和偶发死亡率相关<sup>[9]</sup>。在成人中,免疫功能低下患者的 CMV 感染往往表现为胃肠道并发症。结肠是下消化道感染最常见部位,而食管和胃是受影响最严重的上胃肠道的常见部位<sup>[10]</sup>。CMV 感染与移植后免疫抑制水平之间似乎存在直接相关性。

**2.2.3 轮状病毒** 有关 SOT 受者患者轮状病毒感染的流行病学和临床特征的数据有限。然而,轮状病毒感染的严重过程在儿科和成人 SOT 受者患者中越来越受到重视。有研究显示<sup>[11]</sup>,1.5% 的 SOT 受者患者被诊断为轮状病毒感染,大多数病例发生在儿科患者和接受肝移植的患者。

**2.2.4 腺病毒** 成人中腺病毒(AdV)血症常见于移植

后早期(6.5%~22.5%),并且 10% 的病例中可能与胃肠道症状有关。AdV 的流行病学在 SOT 人群和一般人群中相似。而免疫功能低下者 AdV 可再次激活或产生新发感染,甚至发生播散性 AdV 感染<sup>[12]</sup>。

**2.2.5 艰难梭菌** CDI 是医院内腹泻的最常见原因,并且在移植后的前几个月内导致大多数感染性腹泻。据报道,移植患者中 CDI 感染的发生率在成人肾移植患者中占 3.5%~4.5%<sup>[13]</sup>。CDI 发展的最重要的风险因素是最近使用的抗生素,在抗菌药物中,氟喹诺酮类药物的风险最高。CDI 对 SOT 受者的死亡率有显著影响,死亡率为 2.3%~8.5%<sup>[14]</sup>。

### 3 诊治策略

**3.1 病因评估** 评估并尝试诊断移植受者腹泻的原因是十分重要的。临床医生必须区分腹泻的非感染性和传染性原因。在 SOT 接受者中需要考虑的另一个重要因素是免疫抑制药物的不必要减少,以试图控制腹泻。

**3.2 检查方式** CDI 检测的金标准是基于细胞的细胞毒性测定。然而,大多数实验室使用更简单、更便宜和更快速的粪便酶免疫测定或实时 PCR 测试。这些检测对 CDI 具有高灵敏度和特异性<sup>[15]</sup>。移植后的患者可以是艰难梭菌的无症状携带者,但多数情况下其可能会出现腹泻,肠梗阻,脓肿或中毒性巨结肠。

CMV 病毒血症的存在可用于诊断组织侵袭性 CMV 疾病。许多患有 CMV 结肠炎的患者将通过 PCR 获得血液中 CMV 复制的证据,尽管大约 15% 是阴性结果<sup>[16]</sup>。血清学的诊断价值可能限于确定成人群体中的活动性感染并且有益于新发病感染的诊断。常规培养的缺点是灵敏度低,潜伏期长,病毒数量不足,假阴性率高。总的来说,CMV 胃肠道疾病的明确诊断通常依赖于胃肠道受累的内镜证据。CMV 在组织病理学上被证实具有特征性肿胀的细胞,其含有“猫头鹰”眼样的核内包涵体,或可通过 pp65 的免疫组织化学染色。虽然这种方法被认为是诊断 CMV 活动性疾病的“黄金标准”,但病毒包涵体不易被发现,因为其非常罕见<sup>[17]</sup>。

通过 PCR 诊断诺如病毒可以在粪便,呕吐物,食物和环境标本上进行<sup>[18]</sup>。目前可获得的测定方法是美国食品和药物管理局批准的 xTAG 胃肠道-病原体小组(Luminex Corp., Austin, Texas, USA),其允许同时检测三种病毒,即诺如病毒 G I/G- II,轮状病毒 A 和 AdV 40/41,9 种细菌和 3 种寄生虫,但该试验尚未在免疫受损人群中进行系统检测<sup>[18]</sup>。

免疫检测最常用于快速检测粪便样本中的轮状病毒抗原<sup>[19]</sup>。其他诊断方法如细胞培养,实时 PCR 和电子显微镜因有高度的特异性和灵敏度,仍然作

为参考方法。

AdV 可通过病毒培养,直接抗原检测,组织病理学和 PCR 诊断。虽然传统的认为培养方法是诊断 AdV 的金标准,但是可能需要长达 28 d 才能产生细胞病变效应,并且与腹泻相关的血清型在细胞培养中不能很好地生长。目前,已开发出直接抗原系统来检测许多常见血清型,但其在免疫功能低下患者中的临床应用尚不清楚<sup>[20]</sup>。患者样本中 AdV 的检测尽量与组织病理学和临床表现相关联,以便于区分 AdV 疾病和无症状感染。

**3.3 防治策略** SOT 受者患者的初始治疗包括非达霉素,甲硝唑或万古霉素,对于更严重的感染病例,优选万古霉素。多数滴虫感染的患者对甲硝唑治疗有效<sup>[21]</sup>;持续性和更严重的病例需要口服万古霉素。产毒性梭菌感染的最大挑战仍然是复发、难治性感染的预防和治疗。据估计,高达 20% 的移植受者至少会复发 1 次。

CMV 结肠炎患者可以用静脉注射更昔洛韦(GCV)或口服缬更昔洛韦(valGCV)治疗<sup>[22]</sup>。对于口服 valGCV 吸收不充分的存在呕吐和腹泻的患者或早期治疗已证实的 CMV 结肠炎,常使用静脉注射 GCV。抗病毒治疗的最佳持续时间取决于患者的临床和病毒学反应,而不是固定时期。在停止抗病毒治疗之前,应满足以下三个标准<sup>[23]</sup>:①如果最初检测到病毒,则治疗至少持续 2 周;②临床症状已经消退;③病毒载量不再可检测到。由于部分 SOT 受者患有复发性 CMV,因此,组织侵袭性 CMV 疾病,建议在成功治疗后使用 valGCV 进行二次预防 30~90 d。

现阶段诺如病毒的一线治疗是支持治疗,重点是补充液体和电解质<sup>[24]</sup>。目前,管理诺如病毒感染最有效的策略是减少免疫抑制。重要的是要知道诺如病毒是导致移植后腹泻的关键因素,而 MMF 通过预防病毒的清除和肠上皮的修复在症状的慢性中起关键作用。慢性诺如病毒相关性腹泻仍然是导致 MMF 停药的主要问题,这与排斥风险增加有关。已经在有限数量的患者中尝试了几种策略:口服或静脉内免疫球蛋白,母乳,利巴韦林和硝唑尼特。尽管有几种疫苗在研制中,但目前尚无可用于诺如病毒的疫苗。由于缺乏特异性治疗或疫苗接种,预防在诺如病毒感染控制中起着特别重要的作用,尤其是手部卫生和环境卫生处理。美国疾病控制和预防中心建议用肥皂水适当洗手至少 20 s。

轮状病毒目前尚无治疗方法,SOT 患者轮状病毒感染的治疗主要是支持性的。建议采取接触预防措施以防止病毒传播。一般的消毒剂(如漂白剂)对其无效,因此应使用 95%乙醇或其他含酒精的消毒剂对受污染的物体表面进行消毒。在美国,目前批

准使用两种针对轮状病毒的口服疫苗:RotaTeq(RV5)和 Rotarix(RV1)<sup>[25]</sup>。由于两种疫苗都是减毒活疫苗,移植候选人应在移植前接种疫苗,但他们在移植后则禁忌使用这类疫苗。

有关 AdV 感染的最佳治疗方法的数据有限。一般来说,AdV 引起的腹泻可以通过支持治疗和减少免疫抑制方案来控制。有效的传染病控制措施包括接触和液滴预防措施,可以帮助预防 SOT 人群的感染。

关于诊断方法的数据有限,各种流行病学研究已经发现不同的病原体是导致腹泻的原因。一项前瞻性腹泻诊断和临床治疗研究评估了逐步前瞻性诊断和治疗流程,旨在消除非免疫抑制药物毒性致病因素,并在调整免疫抑制方案之前治疗感染性原因。该研究确定了 108 例(28%)患者中 30 例患者的特定感染原因,最常见的是空肠弯曲菌肠炎和 CMV 结肠炎。该研究发现约 50% 的患者中,腹泻在免疫抑制治疗中没有任何变化而得到解决,在被诊断为细菌过度生长的 39 例患者中只有 1/3 对抗生素有反应。最初,所有腹泻患者都应该检查他们的治疗药物是否是导致腹泻的潜在原因,并且应该停止不必要的药物,然后针对腹泻的不同原因进行特异性检测<sup>[26]</sup>。检测方法包括细菌培养,虫卵和寄生虫的评估,CMV 和艰难梭菌和粪便乳铁蛋白的 PCR。之后是细菌过度生长的呼气测试,免疫抑制剂减量 and 结肠镜检查。若这些检查结果为阴性并且腹泻持续存在,则应尝试经验性止泻药,益生菌和/或无乳糖饮食。

#### 4 总结

临床医生应该熟悉导致移植后腹泻的常见原因。诊断和治疗的直接方法不仅有助于解决腹泻,还可以预防可能危及生命的后果,例如移植后的排斥。在免疫抑制剂药物作为肾移植后腹泻的首要原因之前,应始终对其他可能的腹泻原因进行细致的评估。必须首先排除传染诱因和伴随使用其他易致腹泻药物,如质子泵抑制剂,抗生素和利尿剂。但若一些腹泻近期病程内无法找到病因,对症治疗仍是很关键的,首先改善患者一般状况,纠正患者酸碱离子水电解质的紊乱,然后予患者一般止泻药物的治疗,在常规治疗的过程中逐步寻找腹泻的主要原因。这些治疗方式将有助于指导患者的护理,并提供适当的预防和及时诊断措施,以提高肾移植患者的存活率。

#### 参考文献:

- [1]李智斌,张更,刘克普,等.肾移植术后慢性腹泻的临床诊治分析[J].器官移植,2015(3):184-189.
- [2]Bunnapradist S,Neri L,Wong W,et al.Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality [J].Am J Kidney Dis,2008,51(3):478-486.

- [3]Pant C,Deshpande A,Larson A,et al.Diarrhea in solid-organ transplant Recipients:a review of the evidence[J].Curr Med Res Opin,2013,29(10):1315-1328.
- [4]Moos S,Cippà PE,Wüthrich RP,et al.Intestinal infection at onset of mycophenolic acid-associated chronic diarrhea in kidney transplant recipients[J].Transplant Infectious Disease,2016,18(5):721-729.
- [5]孙雯,郭宏波,解泽林,等.肾移植患者术后腹泻的相关因素分析[J].北京大学学报(医学版),2013,45(5):779-781.
- [6]廖巧红,冉陆,靳森,等.诺如病毒感染暴发调查和预防控制技术指南(2015版)[J].中国病毒病杂志,2015(6):7-16.
- [7]侯军,薛武军,田普训,等.肾移植术后患者腹泻的原因和治疗[C].//2012 中国器官移植大会论文集,2012:143-144.
- [8]潘秀珍.诺如病毒相关研究进展[J].医学研究生学报,2015(3):225-228.
- [9]康一生,于立新.器官移植后巨细胞病毒耐药的处理[J].器官移植,2017,8(1):73-77.
- [10]Linares L,Sanclemente G,Cervera C,et al.Influence of cytomegalovirus disease in outcome of solid organ transplant patients[J].Transplantation Proceedings,2011,43(6):2145-2148.
- [11]Stelzmueller I,Wiesmayr S,Swenson BR,et al.Rotavirus enteritis in solid organ transplant recipients: an underestimated problem?[J].Transplant Infectious Disease,2010,9(4):281-285.
- [12]Ison MG.Adenovirus Infections in Transplant Recipients[J].Clinical Infectious Diseases, 2006,43(3):331-339.
- [13]Hsu JL,Enser JJ,Mckown T,et al.Outcomes of Clostridium difficile infection in recipients of solid abdominal organ transplants[J].Clinical Transplantation,2014,28(2):267-273.
- [14]Pant C,Anderson MP,O'Connor JA,et al.Association of Clostridium difficile infection with outcomes of hospitalized solid organ transplant recipients:results from the 2009 Nationwide Inpatient Sample database [J].Transplant Infectious Disease,2012,14(5):540-547.
- [15]陈小丽,万珊珊,曹倩.炎症性肠病住院患者 216 例的难辨梭状芽孢杆菌感染危险因素和预后[J].中华消化杂志,2017,37(4):238-243.
- [16]Durand CM,Marr KA,Arnold CA,et al.Detection of Cytomegalovirus DNA in Plasma as an Adjunct Diagnostic for Gastrointestinal Tract Disease in Kidney and Liver Transplant Recipients [J].Clinical Infectious Diseases,2013,57 (11):1550-1559.
- [17]赵奇,廖贵益.肾移植术后巨细胞病毒感染的诊断与防治进展[J].器官移植,2014(6):392-395.
- [18]Dunbar SA,Zhang H,Tang YW.Advanced techniques for detection and identification of microbial agents of gastroenteritis [J].Clinics in Laboratory Medicine,2013,33(3):527-552.
- [19]于海.1163 例腹泻患儿粪便中轮状病毒抗原检测结果分析[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(89):52-53.
- [20]Florescu DF,Hoffman JA.Adenovirus in solid organ transplantation. Am J Transplant 2013,13(Suppl 4):206-211.
- [21]杨麦贵,杨铮,杨阳,等.蛲虫感染感染的诊断和治疗[J].国际检验医学杂志,2014(3):311-313.
- [22]王垒,黄康,彭贵主,等.肾移植术后巨细胞病毒感染的预防[J].武汉大学学报(医学版),2017,38(6):916-919.
- [23]Patel MM,Hall AJ,Vinje J,Parashar UD.Noroviruses:a comprehensive review[J].J Clin Virol 2009(44):1-8.
- [24]孔翔羽,靳森,段招军.诺如病毒与食源性疾病[J].中国临床医生杂志,2015(7):21-23.
- [25]陈锦荣,Yih WK.美国婴儿接种轮状病毒疫苗的肠套叠风险[J].微生物学免疫学进展,2015(3):57.
- 收稿日期:2018-10-21;修回日期:2018-11-16  
编辑/冯清亮