

## · 论著 ·

# 肝衰竭患者肝移植后细菌感染特征及危险因素分析

王文静<sup>1</sup> 张靖垚<sup>1</sup> 张晓刚<sup>2</sup> 王博<sup>2</sup> 张祎<sup>3</sup> 林婷<sup>1</sup> 刘昌<sup>4</sup>

<sup>1</sup>西安交通大学第一附属医院外科重症医学科, 西安 710061; <sup>2</sup>西安交通大学第一附属医院肝胆外科, 西安 710061; <sup>3</sup>西安交通大学第一附属医院检验科, 西安 710061; <sup>4</sup>西安交通大学第二附属医院肝胆胰与肝移植外科, 西安 710004

通信作者: 刘昌, Email: liuchangdoctor@163.com

**【摘要】目的** 探讨肝衰竭患者肝移植后细菌感染的病原菌分布、耐药性及危险因素。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法。收集 2020 年 7 月至 2023 年 6 月西安交通大学第一附属医院收治的 88 例肝衰竭行肝移植患者的临床资料; 男 57 例, 女 31 例; 年龄为 (44±9) 岁。观察指标: (1) 肝衰竭患者肝移植后细菌感染及病原菌分布情况。(2) 细菌耐药性情况。(3) 肝衰竭患者肝移植后细菌感染的危险因素分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 偏态分布的计量资料以  $M$  (范围) 表示。计数资料以绝对数和百分比表示。单因素分析采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法, 多因素分析采用 Logistic 回归模型。**结果** (1) 肝衰竭患者肝移植后细菌感染及病原菌分布情况。88 例患者中, 40 例肝移植后发生细菌感染, 发生率为 45.45%, 发生时间为术后 18 (1~57) d。40 例肝移植后细菌感染患者中, 9 例为单一菌种感染, 31 例为混合细菌感染。40 例患者共检出 135 株非重复病原菌, 其中革兰氏阴性菌 106 株、革兰氏阳性菌 29 株。革兰氏阴性菌排名前 4 位分别为鲍曼不动杆菌 37 株、肺炎克雷伯菌 35 株、铜绿假单胞菌 11 株及嗜麦芽窄食单胞菌 9 株。革兰氏阳性菌包括屎肠球菌 22 株、金黄色葡萄球菌 3 株、表皮葡萄球菌 3 株及溶血葡萄球菌 1 株。135 株病原菌中, 64 株来源于呼吸道、26 株来源于腹腔、23 株来源于胆道、16 株来源于外周血液、6 株来源于其他部位。(2) 细菌耐药性情况。主要革兰氏阴性菌中, 鲍曼不动杆菌对粘菌素、替加环素、米诺环素耐药率均 <30.0%, 对阿米卡星、妥布霉素耐药率为 30.0%~50.0%, 对头孢替坦、头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南、亚胺培南、环丙沙星、复方新诺明及左氧氟沙星耐药率均 >70.0%。肺炎克雷伯菌对头孢他啶/阿维巴坦、粘菌素、替加环素耐药率均 <30.0%, 对其他受检抗菌药物耐药率均 >70.0%。铜绿假单胞菌对美罗培南、亚胺培南、左氧氟沙星耐药率均 >50.0%, 对其他受检抗菌药物耐药率均 <50.0%。嗜麦芽窄食单胞菌对复方新诺明、左氧氟沙星及米诺环素耐药率均 <30.0%。产酸克雷伯菌对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率均 >50.0%, 对其他受检抗菌药物耐药率均 <50.0%。大肠埃希菌对阿米卡星、妥布霉素、头孢他啶/阿维巴坦、粘菌素及替加环素耐药率均 <30.0%, 对其他受检抗菌药物耐药率均 >50.0%。革兰氏阳性菌中, 屎肠球菌对替加环素、替考拉宁、万古霉素及利奈唑胺耐药率为 0, 对庆大霉素和环丙沙星耐药率均 <50.0%, 对红霉素、青霉素 G、氨苄西林、四环素、左氧氟沙星耐药率均 >50.0%。葡萄球菌对红霉素、青霉素 G 及苯唑西林的耐药率均 >50.0%, 对其他受检抗菌药物耐药率均为 0。(3) 肝衰竭患者肝移植后细菌感染的危险因素分析。多因素分析结果显示: 术前终末期肝病模型评分  $\geq 30$  分是肝衰竭患者肝移植后细菌感染的独立危险因素 (优势比 = 6.440, 95% 可信区间为 2.155~19.248,  $P < 0.05$ )。**结论** 肝衰竭患者肝移植后细菌感染发生率高, 最常见部位为呼吸道和腹腔; 病原菌以革兰氏阴性菌为主, 具有广泛且高度耐药性。术前终末期肝病模型评分  $\geq 30$  分是肝衰竭患者肝移植后细菌感染的独立危险因素。

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230913-00093

收稿日期 2023-09-13

引用本文: 王文静, 张靖垚, 张晓刚, 等. 肝衰竭患者肝移植后细菌感染特征及危险因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(11): 1343-1350. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230913-00093.



【关键词】肝衰竭；肝移植；细菌感染；病原菌；耐药性；危险因素

基金项目：陕西省自然科学基金(2023-JC-QN-0898)；中央高校基本科研业务费项目(xzy012023133)

## Analysis of characteristics and risk factors of bacterial infection in patients undergoing liver transplantation for liver failure

Wang Wenjing<sup>1</sup>, Zhang Jingyao<sup>1</sup>, Zhang Xiaogang<sup>2</sup>, Wang Bo<sup>2</sup>, Zhang Yi<sup>3</sup>, Lin Ting<sup>1</sup>, Liu Chang<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgical Intensive Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; <sup>2</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; <sup>3</sup>Departments of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; <sup>4</sup>Department of Hepatobiliary Pancreatology Surgery and Liver Transplantation, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Corresponding author: Liu Chang, Email: liuchangdoctor@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the pathogens distribution, drug resistance and risk factors of bacterial infection in patients undergoing liver transplantation for liver failure. **Methods** The retrospective case-control study was conducted. The clinical data of 88 patients with liver failure who underwent liver transplantation in The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from July 2020 to June 2023 were collected. There were 57 males and 31 females, aged (44±9)years. Observation indicators: (1) incidence and pathogens distribution of bacterial infection in patients undergoing liver transplantation for liver failure; (2) drug resistance of bacteria; (3) risk factors of bacterial infection in patients undergoing liver transplantation for liver failure. Measurement data with normal distribution were represented as *Mean±SD*. Measurement data with skewed distribution were represented as *M(range)*. Count data were described as absolute numbers and percentages. Univariate analysis was conducted using the chi-square test or Fisher exact probability. Multivariate analysis was conducted using the Logistic regression model. **Results** (1) Incidence and pathogens distribution of bacterial infection in patients undergoing liver transplantation for liver failure. Of 88 patients, 40 cases had bacterial infection after liver transplantation, with the incidence as 45.45% and occurrence time as postoperative 18(range, 1–57)days. Of the 40 cases with bacterial infection after liver transplantation, 9 cases had single strain infection and 31 cases had mixed bacterial infection. A total of 135 strains of different pathogenic bacteria were isolated from 40 patients, 106 of which were Gram-negative bacteria, 29 were Gram-positive bacteria. Of the Gram-negative bacteria, the top 4 pathogenic bacteria were 37 strains of *Acinetobacter baumannii*, 35 strains of *Klebsiella pneumoniae*, 11 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, 9 strains of *Stenotrophomonas maltophilia*. Of the Gram-positive bacteria, there were 22 strains of *Enterococcus faecium*, 3 strains of *Staphylococcus aureus*, 3 strains of *Staphylococcus epidermidis*, 1 strain of *Staphylococcus haemolyticus*. Of the 135 strains of pathogenic bacteria, 64 strains were isolated from respiratory tract, 26 strains were from abdomen, 23 strains were from biliary tract, 16 strains were from blood, 6 strains were from other sites. (2) Drug resistance of bacteria. Of the Gram-negative bacteria, *Acinetobacter baumannii* had a resistance rate of lower than 30.0% to colistin, tigacycline, minocycline, a resistance rate of 30.0%–50.0% to amikacin and tobramycin, a resistance rate of over 70.0% to cefotetan, ceftazidime, cefepime, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, meropenem, imipenem, ciprofloxacin, cotrimoxazole, levofloxacin. *Klebsiella pneumoniae* showed a resistance rate of lower than 30.0% to ceftazidime/avibactam, colistin, tigacycline and a resistance rate of more than 70.0% to other tested antibiotics. *Pseudomonas aeruginosa* showed a resistance rate of more than 50.0% to meropenem, imipenem, levofloxacin and a resistance rate of lower than 50.0% to other tested antibiotics. *Stenotrophomonas maltophilia* showed a resistance rate of lower than 30.0% to cotrimoxazole, levofloxacin, minocycline. *Klebsiella oxytoca* showed a resistance rate of more than 50.0% to piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam and a resistance rate of lower than 50.0% to other tested antibiotics. The resistance rate of *Escherichia coli* to amikacin, tobramycin, ceftazidime/avibactam, colistin, and tigacycline was less than 30.0%, and the resistance rate to other tested antibiotics was more than 50.0%. Of the Gram-positive bacteria, *Staphylococcus aureus* showed a resistance rate of 0 to tigacycline, vancomycin, teicoplanin, linezolid, a resistance rate of lower than 50.0% to gentamicin and ciprofloxacin, and a resistance rate of more than 50.0% to erythromycin, penicillin G, ampicillin, tetracycline, levofloxacin. *Staphylococcus* showed a resistance rate of more than 50.0% to erythromycin, penicillin G, oxacillin, and a resistance rate of 0 to other tested antibiotics.

(3) Risk factors of bacterial infection in patients undergoing liver transplantation for liver failure. Results of multivariate analysis showed that preoperative model for end-stage liver disease score  $\geq 30$  was an independent risk factor for bacterial infection in patients undergoing liver transplantation for liver failure (odds ratio=6.440, 95% confidence interval as 2.155–19.248,  $P<0.05$ ). **Conclusions** The incidence of bacterial infection in patients undergoing liver transplantation for liver failure is high, with the most common sites of respiratory tract and abdomen. The pathogenic bacteria are mainly Gram-negative bacteria, which show an extensive and high drug resistance. Preoperative model for end-stage liver disease score  $\geq 30$  was an independent risk factor for bacterial infection in patients undergoing liver transplantation for liver failure.

**【Key words】** Liver failure; Liver transplantation; Bacterial infection; Pathogenic bacteria; Drug resistance; Risk factors

**Fund programs:** Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2023-JC-QN-0898); Fundamental Research Funds for the Central Universities (xzy012023133)

肝衰竭患者病理生理学改变复杂,后期常涉及多个肝外器官功能不全,治疗棘手。肝衰竭患者肝移植围手术期管理难度大,感染是其重要影响因素<sup>[1-2]</sup>。而术后感染又以细菌感染为主,且分离菌株常为多重耐药菌株。因此,分析肝衰竭患者肝移植后细菌感染的病原菌分布、耐药性及危险因素,对术后早期识别感染高危患者及经验性抗感染方案制订具有重要意义。本研究回顾性分析 2020 年 7 月至 2023 年 6 月西安交通大学第一附属医院外科重症医学科收治的 88 例肝衰竭行肝移植患者的临床资料,探讨肝衰竭患者肝移植后细菌感染的病原菌分布、耐药性及危险因素。

## 资料与方法

### 一、一般资料

采用回顾性病例对照研究方法。收集 88 例肝衰竭行肝移植患者的临床资料;男 57 例,女 31 例;年龄为(44±9)岁。88 例患者中,原发病为急性肝衰竭 9 例,亚急性肝衰竭 5 例,慢加急性肝衰竭 59 例,慢性肝衰竭 15 例。本研究通过西安交通大学第一附属医院医学伦理委员会审批,批号为 LLSBPJ-2020-037。患者及家属均签署知情同意书。

### 二、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)临床和病理学确诊肝衰竭。(2)年龄 $\geq 18$ 岁。(3)手术方式为经典原位肝移植。(4)临床资料完整。

排除标准:(1)年龄 $<18$ 岁。(2)术前受者合并感染。(3)二次肝移植。(4)院内死亡。(5)临床资料缺失。

### 三、研究方法

#### (一)移植管理

供肝植入采用非体外转流的经典原位肝移植,

术中严密监测生命体征,目标导向性输液、输血,维持内环境稳定。应用钙调磷酸酶抑制剂+霉酚酸酯+糖皮质激素的个体化联合免疫抑制方案,同时严密监测患者免疫状态和血药浓度。乙型肝炎免疫球蛋白防治肝移植后原发病复发。每天行移植肝超声检查明确肝脏血流和胸、腹腔积液情况。所有患者术后早期依据流行病学信息和感染部位、严重程度给予三代头孢菌素或碳青霉烯类抗菌药物防治感染,后期根据 WBC 计数、降钙素原等感染学指标及培养结果调整抗感染方案;同时常规给予抑酸、保肝药物和早期营养支持治疗。所有患者接受公民逝世后器官捐献。建立规范的复诊随访制度:术后 1~3 个月,每半个月来院复诊;后逐渐延长复诊间隔;如有不适,随时复诊。

#### (二)标本采集

术后入住外科重症医学科当日采集患者深部痰液(或肺泡灌洗液)、外周血液、胆汁、腹腔引流液、尿液行细菌培养,对怀疑静脉导管感染患者将拔出的导管尖端进行培养。如培养阳性或临床怀疑感染,则每隔 3 d 复查,直至感染控制。若引流液培养阳性,每隔 3 d 复查,直至培养阴性。

#### (三)菌株鉴定和药敏学试验

按照《全国临床检验操作规程》对标本进行分离培养,常规细菌采用全自动微生物鉴定及药敏分析系统 VITEK 2(法国梅里埃生物工程公司产品)进行鉴定及药敏试验,嗜麦芽窄食单胞菌采用纸片扩散法进行药敏试验。药敏结果均按照美国临床实验室标准化协会 2022 年版标准判读<sup>[3]</sup>。

#### 四、观察指标和评价标准

观察指标:(1)肝衰竭患者肝移植后细菌感染及病原菌分布情况包括细菌感染例数、病原菌分布。(2)细菌耐药性情况:主要革兰氏阴性菌耐药情



况、主要革兰氏阳性菌耐药情况。(3)肝衰竭患者肝移植后细菌感染的危险因素分析:性别、年龄、糖尿病、高血压、术前终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、术前 ICU 入住史、术前住院时间>7 d、术前侵入性操作、术前2个月内抗菌药物使用史、术前合并肾功能不全、术前淋巴细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 、术前前白蛋白 $<100 \text{ mg/L}$ 、术中无肝期>60 min、手术时间>7 h、术中出血量>3 000 mL、术中RBC输注量>8 U、术后尿管留置时间>3 d、术后机械通气时间>48 h、术后深静脉留置时间>7 d、术后禁饮食时间>5 d、术后住院时间>21 d、术后ICU住院时间>7 d、术后急性排斥反应。

评价标准:患者术后2个月内出现呼吸道、腹腔、胆道、血流、尿路及导管等部位感染,临床感染诊断依据2001年中华人民共和国卫生部《医院感染诊断标准(试行)》,同时感染部位送检病原菌阳性可确诊为细菌感染。

## 五、统计学分析

应用SPSS 21.0统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的计量资料以 $M$ (范围)表示。计数资料以绝对数和百分比表示。单因素分析采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法,多因素分析采用Logistic回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、肝衰竭患者肝移植后细菌感染及病原菌分布情况

88例患者中,40例肝移植后发生细菌感染,发生率为45.45%;男27例,女13例;年龄为 $(47 \pm 10)$ 岁。细菌感染发生时间为术后18(1~57)d。

40例肝移植后细菌感染患者中,9例为单一菌种感染,31例为混合细菌感染。40例患者共检出135株非重复病原菌,其中革兰氏阴性菌106株、革兰氏阳性菌29株。革兰氏阴性菌排名前4位分别为鲍曼不动杆菌37株、肺炎克雷伯菌35株、铜绿假单胞菌11株及嗜麦芽窄食单胞菌9株。革兰氏阳性菌包括屎肠球菌22株、金黄色葡萄球菌3株、表皮葡萄球菌3株及溶血葡萄球菌1株。135株病原菌中,64株来源于呼吸道(痰液、支气管灌洗液),26株来源于腹腔,23株来源于胆道,16株来源于外周血液,6株来源于其他部位(尿液或导管)。病原菌分布详见表1。

表1 肝衰竭患者肝移植后细菌感染病原菌分布(株)

Table 1 Distribution of pathogens in patients undergoing liver transplantation for liver failure (strain)

细菌	株数	样本来源				
		痰液/ 灌洗液	腹腔引 流液	外周 血液	胆汁	其他
革兰氏阴性菌	106	54	24	15	11	2
鲍曼不动杆菌	37	26	3	3	5	0
肺炎克雷伯菌	35	11	5	11	6	2
铜绿假单胞菌	11	8	2	1	0	0
嗜麦芽窄食单胞菌	9	7	2	0	0	0
产酸克雷伯菌	5	0	5	0	0	0
大肠埃希菌	5	0	5	0	0	0
其他	4	2	2	0	0	0
革兰氏阳性菌	29	10	2	1	12	4
屎肠球菌	22	4	2	0	12	4
金黄色葡萄球菌	3	3	0	0	0	0
表皮葡萄球菌	3	3	0	0	0	0
人葡萄球菌亚种	1	0	0	1	0	0
总计	135	64	26	16	23	6

### 二、细菌耐药性情况

主要革兰氏阴性菌中,鲍曼不动杆菌对粘菌素、替加环素、米诺环素耐药率均 $<30.0\%$ ,对阿米卡星、妥布霉素耐药率为 $30.0\% \sim 50.0\%$ ,对头孢替坦、头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南、亚胺培南、环丙沙星、复方新诺明及左氧氟沙星耐药率均 $>70.0\%$ 。肺炎克雷伯菌对头孢他啶/阿维巴坦、粘菌素、替加环素耐药率均 $<30.0\%$ ,对其他受检抗菌药物耐药率均 $>70.0\%$ 。铜绿假单胞菌对美罗培南、亚胺培南、左氧氟沙星耐药率均 $>50.0\%$ ,对其他受检抗菌药物耐药率均 $<50.0\%$ 。嗜麦芽窄食单胞菌对复方新诺明、左氧氟沙星及米诺环素耐药率均 $<30.0\%$ 。产酸克雷伯菌对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率均 $>50.0\%$ ,对其他受检抗菌药物耐药率均 $<50.0\%$ 。大肠埃希菌对阿米卡星、妥布霉素、头孢他啶/阿维巴坦、粘菌素及替加环素耐药率均 $<30.0\%$ ,对其他受检抗菌药物耐药率均 $>50.0\%$ 。详见表2。

革兰氏阳性菌中,屎肠球菌对替加环素、替考拉宁、万古霉素及利奈唑胺耐药率为0,对庆大霉素和环丙沙星耐药率均 $<50.0\%$ ,对红霉素、青霉素G、氨苄西林、四环素、左氧氟沙星耐药率均 $>50.0\%$ 。葡萄球菌对红霉素、青霉素G及苯唑西林的耐药率均 $>50.0\%$ ,对其他受检抗菌药物耐药率均为0。详见表3。

表 2 40 例肝衰竭患者肝移植后细菌感染中主要革兰氏阴性菌耐药性情况

Table 2 Resistance rate of Gram-negative bacteria to commonly used antibiotics in 40 patients undergoing liver transplantation for liver failure

革兰氏阴性菌	抗菌药物						
	头孢替坦	头孢呋辛钠	头孢他啶	头孢曲松	头孢唑林	头孢吡肟	头孢哌酮/舒巴坦
鲍曼不动杆菌	94.6%(35/37)	—	94.6%(35/37)	—	—	94.6%(35/37)	75.7%(28/37)
肺炎克雷伯菌	88.6%(31/35)	88.6%(31/35)	88.6%(31/35)	88.6%(31/35)	88.6%(31/35)	88.6%(31/35)	85.7%(30/35)
铜绿假单胞菌	—	—	27.3%(3/11)	—	—	27.3%(3/11)	45.5%(5/11)
嗜麦芽窄食单胞菌	—	—	—	—	—	—	—
产酸克雷伯菌	—	—	20.0%(1/5)	—	—	0(0/5)	60.0%(3/5)
大肠埃希菌	80.0%(4/5)	100.0%(5/5)	100.0%(5/5)	100.0%(5/5)	100.0%(5/5)	100.0%(5/5)	80.0%(4/5)

革兰氏阴性菌	抗菌药物						
	哌拉西林/他唑巴坦	美罗培南	亚胺培南	庆大霉素	环丙沙星	氨曲南	复方新诺明
鲍曼不动杆菌	100.0%(37/37)	91.9%(34/37)	91.9%(34/37)	—	100.0%(37/37)	—	70.3%(26/37)
肺炎克雷伯菌	88.6%(31/35)	88.6%(31/35)	88.6%(31/35)	88.6%(31/35)	88.6%(31/35)	88.6%(31/35)	85.7%(30/35)
铜绿假单胞菌	36.4%(4/11)	54.5%(6/11)	54.5%(6/11)	—	18.2%(2/11)	27.3%(3/11)	—
嗜麦芽窄食单胞菌	—	—	—	—	—	—	0(0/11)
产酸克雷伯菌	60.0%(3/5)	0(0/5)	0(0/5)	—	40.0%(2/5)	0(0/5)	20.0%(1/5)
大肠埃希菌	80.0%(4/5)	60.0%(3/5)	60.0%(3/5)	60.0%(3/5)	100.0%(5/5)	60.0%(3/5)	80.0%(4/5)

革兰氏阴性菌	抗菌药物							
	阿米卡星	妥布霉素	左氧氟沙星	头孢他啶/ 阿维巴坦	粘菌素	替加环素	米诺环素	氨苄西林/ 舒巴坦
鲍曼不动杆菌	45.9%(17/37)	45.9%(17/37)	91.9%(34/37)	—	5.4%(2/37)	0(0/37)	18.9%(7/37)	—
肺炎克雷伯菌	85.7%(30/35)	85.7%(30/35)	88.6%(31/35)	5.7%(2/35)	5.7%(2/35)	2.9%(1/35)	74.3%(26/35)	88.6%(31/35)
铜绿假单胞菌	9.1%(1/11)	9.1%(1/11)	54.5%(6/11)	18.2%(2/11)	0(0/11)	—	—	—
嗜麦芽窄食单胞菌	—	—	11.1%(1/9)	—	—	—	0(0/11)	—
产酸克雷伯菌	0(0/5)	0(0/5)	20.0%(1/5)	—	0(0/5)	0(0/5)	0(0/5)	—
大肠埃希菌	0(0/5)	0(0/5)	100.0%(5/5)	20.0%(1/5)	20.0%(1/5)	0(0/5)	—	80.0%(4/5)

注：“—”为未进行药物敏感性试验

表 3 40 例肝衰竭患者肝移植后细菌感染中革兰氏阳性菌耐药性情况

Table 3 Resistance rate of Gram-positive bacteria to commonly used antibiotics in 40 patients undergoing liver transplantation for liver failure

革兰氏阳性菌	抗菌药物							
	替加环素	红霉素	替考拉宁	青霉素 G	氨苄西林	万古霉素	利奈唑胺	庆大霉素
屎肠球菌	0(0/22)	100.0%(22/22)	0(0/22)	100.0%(22/22)	100.0%(22/22)	0(0/22)	0(0/22)	36.4%(8/22)
金黄色葡萄球菌	0(0/3)	66.7%(2/3)	0(0/3)	100.0%(3/3)	—	0(0/3)	0(0/3)	0(0/3)
表皮葡萄球菌	0(0/3)	66.7%(2/3)	0(0/3)	100.0%(3/3)	—	0(0/3)	0(0/3)	0(0/3)
人葡萄球菌亚种	0(0/1)	100.0%(1/1)	0(0/1)	100.0%(1/1)	—	0(0/1)	0(0/1)	0(0/1)

革兰氏阳性菌	抗菌药物							
	四环素	环丙沙星	左氧氟沙星	苯唑西林	克林霉素	达托霉素	利福平	莫西沙星
屎肠球菌	68.2%(15/22)	18.2%(4/22)	100.0%(22/22)	—	—	—	—	—
金黄色葡萄球菌	—	—	0(0/3)	100.0%(3/3)	0(0/3)	0(0/3)	0(0/3)	0(0/3)
表皮葡萄球菌	—	0(0/3)	0(0/3)	100.0%(3/3)	0(0/3)	0(0/3)	0(0/3)	0(0/3)
人葡萄球菌亚种	—	—	0(0/1)	100.0%(1/1)	0(0/1)	0(0/1)	0(0/1)	0(0/1)

注：“—”为未进行药物敏感性试验

### 三、肝衰竭患者肝移植后细菌感染的危险因素分析

单因素分析结果显示:术前 MELD 评分 $\geq 30$ 分、术前侵入性操作、术前 2 个月内抗菌药物使用史、术前淋巴细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 、术后机械通气时间 $>48$  h、术后住院时间 $>21$  d、术后 ICU 住院时间 $>7$  d 是肝衰竭患者肝移植后细菌感染的影响因素( $P < 0.05$ );性别、年龄 $\geq 55$ 岁、糖尿病、高血压、术前 ICU 入住史、术前住院时间 $>7$  d、术前合并肾功能不全、术前前白蛋白 $<100$  mg/L、术中无肝期 $>60$  min、手术时间 $>7$  h、术中出血量 $>3\ 000$  mL、术中 RBC 输注量 $>8$  U、术后尿管留置时间 $>3$  d、术后深静脉留置时间 $>7$  d、术后禁饮食时间 $>5$  d、术后急性排斥反应不是肝衰竭患者肝移植后细菌感染的影响因素( $P > 0.05$ )。见表 4。多因素分析结果显示:术前 MELD 评分 $\geq 30$ 分是肝衰竭患者肝移植后细菌感染的独立危险因素( $OR=6.440$ , 95%CI 为 2.155~19.248,  $P=0.001$ )。

### 讨 论

随着免疫抑制剂的发展、外科技术的进步以及围手术期综合管理模式的推广,肝移植受者 1 年生存率已 $>80\%$ <sup>[4-7]</sup>。然而,肝衰竭患者肝移植后 1 年生存率为 67%~81%<sup>[8-15]</sup>。感染是肝移植后常见并发症,也是决定移植肝功能和肝移植受者长期生存的关键。肝衰竭患者由于术前免疫功能受损、接受侵入性操作、肠道菌群易位、手术打击、广谱抗菌药物及免疫抑制剂的应用等原因,更易继发细菌感染<sup>[16-19]</sup>。

肝衰竭患者肝移植后细菌感染发生率高,既往研究报道其发生率为 26.6%~36.8%<sup>[20-24]</sup>。本研究中肝衰竭患者肝移植后细菌感染率为 45.45%(40/88)。依据不同的随访时间、研究设计和微生物环境,不同中心肝移植后细菌感染发生率亦不同。既往研究结果显示:肝移植后主要感染部位是腹部(包括

表 4 影响 88 例肝衰竭患者肝移植后细菌感染的单因素分析(例)

Table 4 Univariate analysis of bacterial infection in 88 patients undergoing liver transplantation for liver failure (case)

临床因素	细菌感染(40例)	无细菌感染(48例)	$\chi^2$ 值	P值
性别				
男	27	30	0.24	0.625
女	13	18		
年龄 $\geq 55$ 岁	12	16	0.11	0.738
糖尿病	4	4	—	1.000 <sup>a</sup>
高血压	5	7	0.08	0.777
术前终末期肝病模型评分 $\geq 30$ 分	34	25	10.70	0.001
术前 ICU 入住史	27	28	0.78	0.377
术前住院时间 $>7$ d	25	24	1.38	0.240
术前侵入性操作	32	25	7.45	0.006
术前 2 个月内抗菌药物使用史	26	20	4.76	0.029
术前合并肾功能不全	12	8	2.21	0.137
术前淋巴细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$	30	25	4.89	0.027
术前前白蛋白 $<100$ mg/L	22	23	0.44	0.508
术中无肝期 $>60$ min	10	12	0.06	0.805
手术时间 $>7$ h	19	17	1.32	0.251
术中出血量 $>3\ 000$ mL	23	22	1.19	0.276
术中红细胞输注量 $>8$ U	25	23	1.87	0.171
术后尿管留置时间 $>3$ d	10	6	2.29	0.130
术后机械通气时间 $>48$ h	16	6	8.80	0.003
术后深静脉留置时间 $>7$ d	19	19	0.56	0.455
术后禁饮食时间 $>5$ d	15	10	2.98	0.084
术后住院时间 $>21$ d	27	17	13.96	$<0.001$
术后 ICU 住院时间 $>7$ d	25	18	9.52	0.002
术后急性排斥反应	3	5	—	0.723 <sup>a</sup>

注:“—”为此项无;<sup>a</sup>采用 Fisher 确切概率法

腹腔、胆道及手术部位)、呼吸道和血液<sup>[25]</sup>。本研究中最常见感染部位为呼吸道、腹腔、胆道和血液,与既往研究结果一致<sup>[26-28]</sup>。

肝移植后不同时期感染谱不同,大多数感染发生在移植后 2 个月内<sup>[29]</sup>。尽管不同中心主要病原菌不同,但革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌仍是主要病原菌<sup>[30-31]</sup>。本研究 135 株病原菌中 106 株为革兰氏阴性菌,其中以鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌为主。不同部位病原菌分布亦不同。呼吸道感染主要为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌及嗜麦芽窄食单胞菌;腹腔感染以肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌及大肠埃希菌为代表的肠杆菌为主;血流感染以肺炎克雷伯菌为主,胆道感染以屎肠球菌、鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌为主。故针对不同感染部位可给予经验性用药。

近年来,多重耐药革兰氏阴性菌已成为全世界关注问题。产耐超广谱  $\beta$ -内酰胺酶的革兰氏阴性菌、耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌、多重耐药鲍曼不动杆菌和多重耐药铜绿假单胞菌的发生率逐年增加,并与更高的治疗失败率有关<sup>[32]</sup>。本研究结果显示:鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌均为多重耐药甚至泛耐药,铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌及大肠埃希菌等对抗菌药物耐药率较低。鲍曼不动杆菌对粘菌素、替加环素、米诺环素耐药率较低,对其余受检抗菌药物耐药率较高。米诺环素通常为口服制剂、临床效果有限、且需要与其他药物联合使用。而氨基糖苷类抗菌药物因肾毒性和耳毒性等不良反应,临床使用较谨慎。耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌仅对粘菌素、头孢他啶/阿维巴坦及替加环素敏感。临床中对于肝衰竭患者可选用粘菌素和替加环素治疗术后耐药的肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌。头孢他啶/阿维巴坦亦可作为肺炎克雷伯菌治疗的首选药物。嗜麦芽窄食单胞菌对大多数抗菌药物特别是碳青霉烯类抗菌药物天然耐药,对复方新诺明、左氧氟沙星及米诺环素均有良好敏感性,近年来分离率明显增高,临床需要高度重视。分离的革兰氏阳性菌为具有复杂耐药性的屎肠球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,对替加环素、万古霉素、利奈唑胺及替考拉宁均敏感,故根据感染部位和肝肾功能可选择上述药物进行治疗。既往研究结果显示:多重耐药革兰氏阴性菌发生的危险因素是移植前广泛使用广谱抗菌药物和气管插管时间延长<sup>[33]</sup>。

肝移植后感染与移植手术、供者和受者有关。受者因素中,术前 MELD 评分 $>25$ 分、营养不良、肾

衰竭、急性肝衰竭、合并感染或定植、大量输血、Roux-en-Y 胆道吻合方式、再次移植、机械通气需求、以及免疫抑制状态均为继发感染的危险因素<sup>[30,34-36]</sup>。本研究未涉及供者住院时间、感染、供肝质量等供者相关感染风险因素。本研究单因素分析结果显示:术前 MELD 评分 $\geq 30$ 分、术前侵入性操作、术前 2 个月内抗菌药物使用史、术前淋巴细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 、术后机械通气时间 $>48$  h、术后 ICU 住院时间 $>7$  d、术后住院时间 $>21$  d 是肝衰竭患者肝移植后细菌感染的影响因素,与既往研究结果一致。多因素分析结果显示:术前 MELD 评分 $\geq 30$ 分是肝衰竭患者肝移植后细菌感染的独立危险因素。因此,对于术前 MELD 评分 $\geq 30$ 分行肝移植的肝衰竭患者,需列为术后细菌感染甚至多重耐药感染的高危人群,传统抗菌药物效果有限,可能需要应用粘菌素、替加环素等超级抗生素控制感染。早期危险因素识别、规律病原学监测及实施基于流行病学的个体化抗感染策略,为安全、合理使用抗菌药物提供重要科学依据,并对防治肝衰竭肝移植术后感染及改善预后具有重要意义。

本研究不足:(1)本研究为单中心回顾性研究,样本量较小。(2)未分析患者免疫抑制剂浓度,排斥反应、胆道并发症等术后其他并发症。(3)未纳入供者细菌感染相关因素。(4)病例信息收集至术后 2 个月,尚需更长随访时间。(5)未进行主动筛查,缺乏术前供、受者细菌定植数据。

综上,肝衰竭患者肝移植后细菌感染发生率高,最常见部位为呼吸道和腹腔;病原菌以革兰氏阴性菌为主,具有广泛且高度耐药性。术前 MELD 评分 $\geq 30$ 分是肝衰竭患者肝移植术后细菌感染的独立危险因素。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 王文静:数据采集,数据整理和论文撰写;张靖焱、张祎、林婷:收集和解读数据,统计学分析;张晓刚、王博:资料支持与指导;刘昌:资料支持与指导,论文修改

## 参 考 文 献

- [1] 庄莉,刘相艳.肝移植受者围手术期管理及并发症预防与治疗[J].中华消化外科杂志,2021,20(10):1037-1041. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20210915-00459.
- [2] 范祺,李照.慢加急性肝衰竭的肝移植治疗[J].器官移植,2022,13(3):333-337. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2022.03.008.
- [3] CLSI. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard 31<sup>st</sup>ed. CLSI document M02-A11[S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute,2021.



- [4] Olson JC, Subramanian R, Karvellas CJ. Intensive care management of liver transplant recipients [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2022, 28(6): 709-714. DOI: 10.1097/MCC.0000000000001002.
- [5] Bodzin AS, Baker TB. Liver transplantation today: where we are now and where we are going [J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(10): 1470-1475. DOI: 10.1002/lt.25320.
- [6] Charlton M, Levitsky J, Aql B, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in liver transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2018, 102(5): 727-743. DOI: 10.1097/TP.0000000000002147.
- [7] 吴念, 高霖道, 龚建平. 肝移植免疫耐受诱导及监测的研究现状 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2023, 26(5): 376-378, 388. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2023.05.009.
- [8] Lanke G, Alukal JJ, Thuluvath PJ. Liver transplantation in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(5): 993-1000. DOI: 10.1007/s12072-022-10378-9.
- [9] Karvellas CJ, Francoz C, Weiss E. Liver Transplantation in acute-on-chronic liver failure [J]. *Transplantation*, 2021, 105(7): 1471-1481. DOI: 10.1097/TP.0000000000003550.
- [10] 中国肝移植注册中心. 2011 中国肝移植注册年度科学报告 [R]. 杭州, 2011.
- [11] 徐曼曼, 武羽, 李珊珊, 等. 不同预后评分在慢加急性肝衰竭肝移植决策中的应用 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(6): 574-581. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230202-00031.
- [12] 韩涛, 刘国旺. 重视慢加急性肝衰竭患者肝移植治疗时机的选择与全程管理 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(6): 561-563. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230303-00092.
- [13] 李朋, 李君. 慢加急性肝衰竭肝移植的获益评估及供肝分配新策略 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(6): 569-573. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230502-00202.
- [14] 齐波, 杨立群, 鄢和新, 等. 慢加急性肝衰竭肝移植的围手术期管理 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(6): 564-568. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230304-00094-1.
- [15] 吴春利, 李未祥. 原发性肝癌异体肝移植研究进展 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2021, 24(7): 575-578. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2021.07.018.
- [16] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南 (2018 年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(1): 18-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.006.
- [17] Incicco S, Angeli P, Piano S. Bacterial infections in acute on chronic liver failure [J]. *Clin Liver Dis*, 2023, 27(3): 703-716. DOI: 10.1016/j.cld.2023.03.013.
- [18] 李佳琪, 李君. 慢加急性肝衰竭: 定义、诊断与发病机制 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(2): 121-126. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20211027-00522.
- [19] 陈煜, 段钟平. 美国胃肠病学学会《慢加急性肝衰竭临床指南》解读 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(2): 204-206. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220126-00046.
- [20] 中华医学会器官移植学分会围手术期管理学组. 肝衰竭肝移植围手术期管理中国专家共识 (2021 版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(8): 835-840. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210626-00312.
- [21] Jafarpour Z, Pouladfar G, Malek Hosseini SA, et al. Bacterial infections in the early period after liver transplantation in adults: a prospective single-center cohort study [J]. *Microbiol Immunol*, 2020, 64(6): 407-415. DOI: 10.1111/1348-0421.12785.
- [22] Heldman MR, Ngo S, Dorschner PB, et al. Pre-and post-transplant bacterial infections in liver transplant recipients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(5): e13152. DOI: 10.1111/tid.13152.
- [23] Lee JS, Lee SH, Kim KS, et al. Bacterial infection monitoring in the early period after liver transplantation [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2018, 94(3): 154-158. DOI: 10.4174/ast.2018.94.3.154.
- [24] Liu M, Li C, Liu J, et al. Risk factors of early bacterial infection and analysis of bacterial composition, distribution and drug susceptibility after cadaveric liver transplantation [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2023, 22(1): 63. DOI: 10.1186/s12941-023-00616-9.
- [25] Shbaklo N, Tandoi F, Lupia T, et al. Bacterial and viral infections in liver transplantation: new insights from clinical and surgical perspectives [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7): 1561. DOI: 10.3390/biomedicines10071561.
- [26] 韩铎, 何宏, 王宏伟, 等. 肝移植术后感染病原菌分布及耐药性分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(6): 1366-1373. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.017.
- [27] 吴小霞, 吴灵俐, 万齐全. 肝移植术后早期细菌与真菌感染病原体分布及危险因素 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2022, 47(8): 1120-1128. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.220054.
- [28] 申存毅, 薛峰, 李亚鹏, 等. 肝移植后发生腹腔感染的危险因素分析 [J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(11): 1184-1190. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211008-00491.
- [29] Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(25): 2601-2614. DOI: 10.1056/NEJMra064928.
- [30] Zhang W, Wang W, Kang M, et al. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: microbial epidemiology, risk factors for infection and death with infection [J]. *Ann Transplant*, 2020, 25: e921591. DOI: 10.12659/AOT.921591.
- [31] Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20): 6211-6220. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6211.
- [32] Pouch SM, Patel G; AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in solid organ transplant recipients-guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice [J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13594. DOI: 10.1111/ctr.13594.
- [33] Zhong L, Men TY, Li H, et al. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections after liver transplantation-spectrum and risk factors [J]. *J Infect*, 2012, 64(3): 299-310. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.12.005.
- [34] van Hoek B, de Rooij BJ, Verspaget HW. Risk factors for infection after liver transplantation [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26(1): 61-72. DOI: 10.1016/j.bpg.2012.01.004.
- [35] Avkan-Oguz V, Ozkardesler S, Unek T, et al. Risk factors for early bacterial infections in liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(3): 993-997. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.02.067.
- [36] Abad CL, Lahr BD, Razonable RR. Epidemiology and risk factors for infection after living donor liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(4): 465-477. DOI: 10.1002/lt.24739.