

• 临床研究 •

肝癌患者肝移植术后感染病原菌的流行特征及相关因素分析

胥萍瑶, 张为利, 赖巍, 张忠伟, 吴思颖, 刘雅, 康梅[△]

610041 成都, 四川大学华西医院 实验医学科临床微生物室(胥萍瑶、张为利、吴思颖、刘雅、康梅);
610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 检验科(胥萍瑶);
610041 成都, 四川大学华西医院 重症医学科(赖巍、张忠伟)

[摘要] 目的: 了解肝癌患者肝移植术后感染病原菌的分布和耐药性, 为临床经验性抗感染治疗提供参考。方法: 回顾性分析 2010~2016 年 222 例肝癌肝移植患者临床资料和实验室结果, 根据感染情况将病例分为感染组和非感染组, 对病原菌分布及耐药性进行分析, 并对感染组可能的危险因素进行比较。结果: 222 例患者中 60 例出现感染, 感染率 27.03%。感染部位常见于呼吸道、腹腔及血液等, 分别占感染的 50.4%、17.6%、16.8%。共分离出病原菌 126 株, 以革兰阴性杆菌为主, 占比 75.4%, 革兰阳性球菌与真菌分别占 20.6% 和 4.0%。其中, 呼吸道感染主要病原菌为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌, 分别占比 39.7%、15.9%、14.3%; 腹腔感染常见病原菌是屎肠球菌(31.8%) 和鲍曼不动杆菌(18.2%); 而屎肠球菌(23.8%)、肺炎克雷伯菌(19.0%) 及头状葡萄球菌(9.5%) 位列血流感染病原菌前 3 位。鲍曼不动杆菌对临床常见抗生素的耐药性普遍高于 50%, 仅对多粘菌素(100%)、替加环素(85.7%)、米诺环素(68.7%) 较为敏感; 肠杆菌科细菌对亚胺培南、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦较为敏感, 耐药率均低于 10%, 但对三代头孢、喹诺酮类耐药率较高; 未分离出对万古霉素、利奈唑胺、替加环素耐药的屎肠球菌。经单因素分析显示, 患者住院天数、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD) 评分及术前凝血酶原时间(prothrombin time, PT) 水平是肝移植术后感染的危险因素($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 患者住院时间为肝移植术后感染的独立危险因素。结论: 肝癌患者肝移植术后感染率较高, 感染部位主要是呼吸道、腹腔和血液, 病原菌以革兰阴性杆菌为主, 但在不同感染部位分布有所差异。临床应针对感染风险因素采取有效的预防控制措施, 根据病原菌种类及耐药性合理选用抗生素。

[关键词] 肝癌; 肝移植; 感染; 病原菌; 危险因素

[中图分类号] R737.7; R657.3; R378 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2018.06.003

引文格式: Xu PY, Zhang WL, Lai W, et al. Epidemiological and correlative analysis of infection after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Control Treat, 2018, 31(6):395-401. [胥萍瑶, 张为利, 赖巍, 等. 肝癌患者肝移植术后感染病原菌的流行特征及相关因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(6):395-401.]

Epidemiological and Correlative Analysis of Infection after Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma

Xu Pingyao, Zhang Weili, Lai Wei, Zhang Zhongwei, Wu Siying, Liu Ya, Kang Mei

Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Xu Pingyao, Zhang Weili, Wu Siying, Liu Ya, Kang Mei); Laboratory Department, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, Cancer Hospital affiliate to School of Medicine, UESTC, Chengdu 610041, China (Xu Pingyao); Intensive Care Unit, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Lai Wei, Zhang Zhongwei)

Corresponding author: Kang Mei, E-mail: kangmei@sina.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the distribution and drug resistance of bacterial infections after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma, and to provide reference for clinical therapy. **Methods:** We retrospectively analyzed the medical records and microbiological documenta-

[收稿日期] 2017-08-15 **[修回日期]** 2017-11-09

[通讯作者] [△]康梅, E-mail: kangmei@sina.com

tion of 222 patients with hepatocellular carcinoma who received liver transplantation in our hospital from 2010 to 2016. Those patients were divided into two groups; the infected group and the uninfected group. The distribution of pathogens and drug resistance were assessed, and possible risk factors were compared between the two groups. **Results:** Of 222 patients undergone liver transplantation, 60 cases experienced infections, and the morbidity rate was 27.03%. The infection was frequently identified in respiratory tract (50.4%), intro-abdominal cavity (17.6%) and blood stream (16.8%). A total of 126 strains of pathogens were isolated. Gram-negative bacteria (75.4%) were the main pathogenic bacteria. Gram-positive bacteria and fungus accounted for 20.6% and 4% respectively. The main pathogens leading to respiratory tract infection were *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*, accounting for 39.7%, 15.9% and 14.3% respectively. *Enterococcus faecium* (31.8%) and *Acinetobacter baumannii* (18.2%) were the common pathogens leading to infections in intro-abdominal cavities. Meanwhile *Enterococcus faecium* (23.8%), *Klebsiella pneumoniae* (19.0%) and *Staphylococcus capitis* (9.5%) were the top three pathogenic bacteria leading to bloodstream infection. *Acinetobacter baumannii* was resistant to common antibiotics, and the drug resistance rate was more than 50%. But polymyxin (100%), tigecycline (85.7%), and minocycline (68.7%) had high antibacterial activity against it. Enterobacteriaceae streams were still susceptible to imipenem, meropenem and piperacillin/tazobactam, and the resistance rate was lower than 10%, But they were highly resistant to cephalosporin and quinolones antibiotics. No Enterococcal strain was resistant to vancomycin, linezolid and tigecycline. Univariate analysis showed that length of hospital stay, model for end-stage liver disease score and prothrombin time were associated with infection ($P < 0.05$). Logistic regression analysis suggested that length of hospital stay was an independent risk factor of infection after liver transplantation. **Conclusion:** Nosocomial infections to hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation are relatively high. They mostly occur in respiratory tract, intro-abdominal cavity and blood stream. Pathogenic bacteria are mainly gram-negative bacteria, which has different distribution in varied sites of infection. Clinicians should take account of the risk factors and rationally choose antibiotics based on strain type and characteristics of resistance.

[Key words] Hepatocellular carcinoma; Liver transplantation; Infection; Pathogens; Risk factors

近年来,肝移植已成功应用于多种终末期肝脏疾病,包括肝脏恶性肿瘤、急慢性肝功能衰竭及先天性代谢性疾病等。随着对排斥反应认识的不断加深,外科手术技术的不断发展,以及围手术期护理的逐渐完善,手术的成功率得到极大提高。但由于肝移植患者全身情况较差,抗感染能力弱,术前长期存在免疫功能缺陷或肝功能损害,加之肝移植手术时间较长,术后病人需要长期使用免疫抑制剂、糖皮质激素,使得感染成为影响患者预后的主要原因^[1-2]。为研究肝癌患者肝移植术后感染的流行病学特征及其相关因素,现收集 2010~2016 年在华西医院接受肝移植手术的肝癌患者相关资料进行回顾性分析,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性分析的方法收集 2010~2016 年因肝脏恶性肿瘤在华西医院进行肝移植病例 244 例,排除术前已合并感染且尚未治愈,术后一月内因非感染因素死亡,术后出现其他严重并发症自动放弃治疗患者,共收集到完整病例 222 例。其中,男 194 例,女 28 例。年龄分布 1~72 岁,平均年龄(48.2 ±

10.3)岁。原发性疾病包括原发性肝癌 212 例,肝内胆管癌 8 例,肝母细胞瘤 1 例,肝脏多发上皮样血管内皮细胞瘤(低-中度恶性)1 例。

1.2 感染分组

依据卫生部颁布的《医院感染诊断标准(试行)》(2001 年),结合患者全身及局部症状及体征,痰液、血液、腹水及其他体液、分泌物培养结果,实验室感染监测指标[c 反应蛋白(c-reaction protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等]及影像学检查结果进行综合判断,将 222 例肝移植病例分为对照组(162 例)和感染组(60 例),其中对照组男 145 人,女 17 人,感染组男 49 人,女 11 人。

1.3 标本及菌株来源

60 例感染组患者术后送检包括痰液、血液、尿液、胆汁、腹腔引流液等各种形式标本,剔除一周内同病人同部位分离出的相同菌种,共分离出病原菌 126 株,进行常规细菌鉴定及药敏试验。

1.4 细菌鉴定、药敏试验及其质量控制

采用法国梅里埃 Vitek Compact 全自动细菌鉴定和药敏仪进行细菌鉴定及药敏试验,补充药敏试验采用 KB 法,抗生素纸片来源于英国 Oxoid 公司。药敏试验结果按照美国 2016 年版 CLSI 标准^[3]进行判

定。涉及的质控菌株包括:大肠埃希菌 ATCC25922,金黄色葡萄球菌 ATCC25923,铜绿假单胞菌 ATCC27853,粪肠球菌 ATCC29212。

1.5 统计学变量及统计方法

根据现有资料,选取性别、年龄、住院时间及术前白蛋白水平、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、终末期肝病模型评分 (model for end-stage liver disease, MELD)^[4] 进行两组间比较。采用 SPSS 21 统计学软件,进行独立样本 *t* 检验、非参数检验、卡方检验及 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 感染情况

222 例患者术后有 60 人共出现 125 例次感染,感染率为 27.03% (60/222),平均每个病人出现 (2.08 ± 1.45) 次感染,且感染多发生在术后 4 周内 (58.9%)。病原菌主要来源于呼吸道,占比 50.4%,其次是腹腔感染和血流感染,分别占比 17.6%、16.8%。感染病原菌分析提示,单一病原菌感染 29 人 (48.3%),两种及两种以上病原菌混合感染 31 人 (51.7%),5 例患者混合真菌感染;从感染部位分

析,单一部位感染 23 人 (38.3%),多部位感染 37 人 (61.7%)。常见病原菌分布见表 1。

表 1 病原菌的来源分布

Table 1. Sources of Pathogens

Sources of pathogens	Number of strains	The constituent ratio (%)
Respiratory tract	63	50.4
Abdominal cavity	22	17.6
Bloodstream	21	16.8
Urinary tract	8	6.4
Surgical wound	7	5.6
Biliary tract	4	3.2
Total	125	100.0

2.2 感染因素分析

经独立样本 *t* 检验及非参数检验,提示感染组住院时间、术前 PT 值及 MELD 高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而卡方检验显示两组性别构成差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。将单因素差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析,显示住院时间 ($P < 0.01$) 是引起术后感染的主要危险因素。详见表 2、3。

表 2 移植术后感染危险因素单因素分析

Table 2. Uni-variate Analysis of Risk Factors for Infection after Liver Transplantation

Variable	Gender (male/female) *	Age (y) **	ALB before transplant (g/L) **	Length of hospital stay (d) ***	PT before transplant (s) ***	MELD ***
Patients without infection	145/17	47.3 ± 9.0	39.1 ± 7.1	20.0 (14.0 ~ 27.0)	13.3 (12.1 ~ 15.0)	7.0 (4.0 ~ 10.0)
Patients with infection	49/11	50.9 ± 12.9	37.0 ± 7.6	25.0 (18.5 ~ 41.0)	14.1 (12.7 ~ 17.5)	8.0 (4.0 ~ 15.8)
<i>P</i> value	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.05	<0.05

* Measurement variables are presented as number, *P* values are calculated with the Chi-square test.

** When data are in accordance with the normal distribution, *t*-test is applied to independent samples to compare the differences. These variables are expressed as mean values ± SD.

*** Data, which is not in accordance with the normal distribution, are presented as the median (*M*), the upper quartile (Q_{25}) and the lower quartile (Q_{75}). *P* values are calculated with non-parametric *U* test.

ALB: albumin; PT: prothrombin time; MELD: model for end-stage liver disease

表 3 移植术后感染多因素回归分析

Table 3. Multivariate Analysis of Risk Factors for Infection after Liver Transplantation

Variable	β	SE	Wals	<i>P</i> Value
Length of hospital stay	0.048	0.013	14.628	<0.01
PT	0.011	0.082	0.018	>0.05
MELD	0.019	0.046	0.177	>0.05

PT: prothrombin time; MELD: model for end-stage liver disease

2.3 病原菌分布

共分离 126 株病原菌,以革兰阴性杆菌为主,占比 75.4% (95/126),其次为革兰阳性球菌,占比 20.6% (26/126),共分离出 5 株真菌,占比 4.0%。前 5 位细菌分别为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、屎肠球菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌,分别占 26.2%、14.3%、12.7%、9.5%、9.5%。5 株真菌中包括 2 例白色念珠菌,1 例分离自手术切口,1 例分

离自尿液标本;1 例热带念珠菌,1 例近平滑念珠菌和 1 例烟曲霉菌,分别来自于腹水、血液和痰液(表 4)。呼吸道感染主要病原菌为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌,分别占比 39.7%、15.9%、14.3%;腹腔感染常见病原菌为屎肠球菌(31.8%)和鲍曼不动杆菌(18.2%);而屎肠球菌(23.8%)、肺炎克雷伯菌(19.0%)及头状葡萄球菌(9.5%)位列血流感染病原菌前 3 位(表 5)。

表 4 移植术后感染病原菌总体分布

Table 4. Distribution of Pathogens for Infection after Transplantation

Microorganisms	Number of strains	The constituent ratio(%)
Gram-negative bacilli		75.4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	33	26.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	14.3
<i>Escherichia coli</i>	12	9.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	9.5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	3.2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	1.6
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1.6
<i>Serratia marcescens</i>	2	1.6
Others	10	7.9
Gram-positive bacilli		20.6
<i>Enterococcus faecium</i>	16	12.7
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1.6
<i>Staphylococcus capitis</i>	2	1.6
Others	6	4.8
Fungi		4.0
<i>Candida albicans</i>	2	1.6
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0.8
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	0.8
<i>Candida tropicalis</i>	1	0.8
Total	126	100

表 5 常见感染部位病原菌分布

Table 5. Distribution of Pathogens in Common Sites of Infection

Site of infection	Microorganisms	Number of strains	The constituent ratio(%)
Respiratory tract	<i>Acinetobacter baumannii</i>	25	39.7
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	15.9
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	14.3
	<i>Escherichia coli</i>	6	9.5

Site of infection	Microorganisms	Number of strains	The constituent ratio(%)
Abdominal cavity	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	4.8
	Others	10	15.9
	Total	63	100
	<i>Enterococcus faecium</i>	7	31.8
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	18.2
	<i>Escherichia coli</i>	2	9.1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	9.1
Bloodstream	<i>klebsiella pneumoniae</i>	2	9.1
	Others	5	22.7
	Total	22	100
	<i>Enterococcus faecium</i>	5	23.8
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	19.0
	<i>Staphylococcus capitis</i>	2	9.5
	Others	10	47.6
Urinary tract	Total	21	100
	<i>Enterococcus faecium</i>	3	37.5
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	25
	<i>Escherichia coli</i>	2	25
	Others	1	12.5
	Total	8	100

2.4 主要病原菌耐药率

对分离率占前 5 位的细菌进行耐药率统计,具体情况见表 6、7。

共分离到多重耐药鲍曼不动杆菌 29 株,占比 87.9%;分离出产超广谱 B-内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamases, ESBL)的肺炎克雷伯菌共 12 株,占比 66.7%,非 ESBL 肺炎克雷伯菌共 6 株,其中 3 株来自于血液标本,2 株来自痰液,1 株来源于手术切口。共分离出 1 株肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南耐药,耐药率为 5.6%;ESBL 大肠埃希菌感染 8 例,占比 66.7%,4 株非 ESBL 大肠埃希菌分别来自于痰液(2 株)、手术切口(1 株)和腹水标本(1 株),未分离出耐碳青霉烯类大肠埃希菌。多重耐药的铜绿假单胞菌(CR-PA)共 6 株,占比 50%。

革兰阳性球菌中,屎肠球菌 16 株,占比 61.5%,未分离出对万古霉素、利奈唑胺和替加环素耐药的屎肠球菌。2 株金黄色葡萄球菌均为甲氧西林耐药株(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA),分别分离自血液和腹水。

表 6 主要革兰阴性杆菌对临床常见抗生素耐药率 (%)

Table 6. Resistance Rates of Major Gram-negative Bacteria to Clinically Used Antimicrobial Agents (%)

Antimicrobial agents	<i>Acinetobacter baumannii</i> (33)		<i>Klebsiella pneumoniae</i> (18)		<i>Escherichia Coli</i> (12)		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12)	
	N	R (%)	N	R (%)	N	R (%)	N	R (%)
Ampicillin/sulbactam	24	79.2	15	26.7	8	50	-	-
Amikacin	30	50	17	0	12	0	12	8.3
Ciprofloxacin	33	87.9	-	-	12	58.3	12	25
Cefepime	33	87.9	18	44.4	12	50	12	16.7
Gentamicin	33	84.8	18	66.7	11	36.4	12	8.3
Levofloxacin	33	63.6	18	38.9	11	63.6	12	16.7
Imipenem	33	87.9	18	5.6	11	0	12	50
Meropenem	33	87.9	18	5.6	11	0	12	50
Compound sulfamethoxazole	32	59.4	-	-	11	63.6	-	-
Cefotaxime	20	95	16	75	10	80	-	-
Ceftazidime	27	88.9	16	43.8	10	50	11	18.2
Tobramycin	33	75.8	18	22.2	11	27.3	12	8.3
Piperacillin tazobactam	27	88.9	17	5.9	11	9.1	11	27.3
Cefoperazone sulbactam	23	43.5	-	-	-	-	-	-
Tigecycline	21	14.3	-	-	-	-	-	-
Polymyxin	19	0	-	-	-	-	-	-
Minocycline	16	31.3	-	-	-	-	-	-

R: number of strains; R: resistance rate

表 7 屎肠球菌对临床常见抗生素耐药率 (%)

Table 7. Resistance Rates of *Enterococcus faecium* to Clinically Used Antimicrobial Agents (%)

Antimicrobial agents	<i>Enterococcus faecium</i> (16)	
	N	R (%)
Ciprofloxacin	16	100
Ampicillin	16	100
Erythromycin	16	87.5
Linezolid	16	0
Moxifloxacin	16	100
Penicillin	16	100
Quinupristin/Dalfopristin	16	12.5
Tetracycline	16	37.5
Vancomycin	16	0
Nitrofurantoin	16	62.5
Tigecycline	16	0
Levofloxacin	16	100
Gentamicin (high concentration)	16	56.3
Streptomycin (high concentration)	16	62.5

R: number of strains; R: resistance rate

3 讨论

本研究显示,肝移植术后感染率为 27.03%,与

国内报道的 20% ~ 70% 感染率相似^[5-6],但低于国外 Kim 等^[7]相关报告,其研究表明肝移植术后感染率高达 37% ~ 66%。原因可能为本研究选择的研究群体是肝脏恶性肿瘤患者,而国外大多数文献其研究群体基础疾病除了肝癌,还包括肝硬化、代谢性疾病、急慢性肝功能衰竭等,有基础疾病谱的差异。文献显示,肝移植术后感染可发生在术后任何时期,但在术后第 1 个月发生率最高^[8-9]。本研究中,58.9% 的感染发生在术后 4 周内,与报道吻合。提示加强预防术后早期感染相关措施,围手术期合理使用抗生素,以及注重早期感染监测应作为术后管理重点措施。

对肝移植术后感染的危险因素分析结果提示:患者住院天数、术前 PT 水平及 MELD 是患者术后感染的危险因素 ($P < 0.05$),而病人年龄、性别及术前白蛋白水平与感染无关。PT 在一定程度上能反映患者术前肝功能水平,而 MELD 评分与患者血胆红素、血肌酐、国际标准化比率及病因相关,是患者术前状态的综合反映。另一方面,患者住院天数,尤其是在 ICU 住院天数增加,以及气管插管、机械通气等有创操作均增加肝移植术后感染风险^[10]。其他研究^[11]提示感染相关因素还有:术前抗菌药物使

用情况、免疫抑制剂使用情况、术后呼吸机使用时间、ICU 住院天数、白蛋白用量、腹腔出血量、血糖水平和预防感染用药天数等。可通过预防和控制这些因素来有效降低肝移植术后感染率;本研究尚未对感染组和对照组进行生存曲线分析,因此无法评价感染是否影响肝癌肝移植患者的术后生存期,在进一步研究将加以分析。

从菌种的来源和分布上看,收集到的 126 株病原菌主要来源于呼吸道(50.4%),与国内史宪杰等研究结果一致^[12],其次是腹腔和血液,分别占比 17.6%、16.8%。本组资料中,术后感染的病原菌仍以革兰阴性杆菌为主,占 75.4%,其次是革兰阳性球菌(20.6%)与真菌(4.0%),分离率占前 5 位的细菌是鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、屎肠球菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌,分别占 26.2%、14.3%、12.7%、9.5%、9.5%,与张莹等^[13]相关研究一致。排名靠前的病原菌均为院内感染常见的条件致病菌,这可能与患者自身免疫低下,免疫抑制剂的使用及医院环境相关。肝移植手术本身对患者免疫力影响较大,加之整个围手术期患者都要使用大量免疫抑制剂,使得院内机会性感染增多。

肺部感染前 5 位细菌分别是鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌及嗜麦芽窄食单胞菌,均为革兰阴性杆菌,可能与手术时间较长,术后排痰困难,免疫抑制,呼吸机的使用及营养不良相关^[7]。因此,严控呼吸机使用时间,严格落实院感消毒措施,加强手卫生有利于有效预防术后肺部感染。一旦出现术后细菌性肺炎,提示临床应选用主要针对革兰阴性杆菌的抗菌素以提高疗效,缩短病程。腹腔感染是继肺部感染后最为常见的感染部位,有报道显示肝移植术后腹部感染率高达 27%~47%^[8]。本文中腹腔感染以屎肠球菌为主,其次是鲍曼不动杆菌及其他革兰阴性杆菌,感染因素可能与肠道粘膜屏障受损,菌群易位,合并肠痿、腹腔出血,血液透析及再次手术有关^[14]。临床可表现为发热、腹痛、白细胞上升,术后出现腹膜炎、腹腔脓肿等,结合 B 超、CT 及细菌培养有利于腹腔感染的早期诊断,情况允许时应尽早拔除引流管,加强伤口护理及术后营养,有利于改善患者预后。本组资料显示,移植术后血流感染占到 16.8%,略低于国外相关报道^[15],常见感染菌为屎肠球菌、肺炎克雷伯菌等。腹腔、呼吸道和胆道是菌血症常见的可能来源,尽早去除腹腔脓肿及相关感染病灶,及时拔除静脉置管及导尿管,结合药敏试验结果给予抗感染

治疗是常用手段^[16]。呼吸道、腹腔、血流感染的主要病原菌分布有所差异,提示不同部位病原菌的分布有一定倾向性,因此医生在抗生素选择上一定要基于感染部位的不同及药敏试验结果。研究中发现,无论革兰阴性杆菌还是革兰阳性球菌均存在多重耐药现象,与相关研究一致^[17]。肝移植患者术后易发生深部真菌感染,多为混合感染,主要病原菌为念珠菌,其次为曲霉菌,致死率较高^[8]。此次研究共分离出 5 株真菌,均为混合感染。

药敏结果显示,除了头孢哌酮/舒巴坦、替加环素、多粘菌素和米诺环素,鲍曼不动杆菌对临床绝大多数常用抗生素耐药率均高于 50%,尤其对亚胺培南、美罗培南的耐药率高达 87.9%,明显高于肿瘤患者中调查的相关数据^[18],同时也高于四川地区平均水平^[19]。而多粘菌素、替加环素对鲍曼不动杆菌显示出较高的抗菌活性。肠杆菌科中的肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌对抗生素的敏感性要明显好于鲍曼不动杆菌,尤其是对碳青霉烯类抗生素的耐药性均低于 6%;但其对三代头孢、喹诺酮类、氨基糖苷类抗生素显示出较高的耐药性,不容乐观。铜绿假单胞菌除对亚胺培南、美罗培南显示出较高耐药性外(50%),对其余临床常用抗生素敏感性尚好。原因一方面可能因为调查医院对碳青霉烯类抗生素使用较为广泛,提示临床在治疗非发酵菌感染时慎用碳青霉烯类抗生素;另一方面,本次研究分离的铜绿假单胞菌数量较少,不排除有统计学方面的偏倚,需要在今后的研究中进一步扩大样本量,降低偏倚。阳性球菌中,屎肠球菌对氨基青霉素、红霉素和喹诺酮类均显示出极高的耐药性,但未分离出对万古霉素、利奈唑胺、替加环素耐药的肠球菌。

综上所述,肝癌患者肝移植术后感染率较高,感染主要集中在呼吸道、腹腔及血液系统,病原菌以革兰阴性杆菌为主,但常为混合感染,对临床常用抗生素表现为多重耐药。患者住院天数、PT 水平及 MELD 与感染密切相关。因此,对感染相关因素的预防和控制,对早期感染的有效识别,病原菌的积极送检,对耐药菌株的正确判断及治疗对降低肝癌患者肝移植术后感染率至关重要。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中

国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] NafadyHego H, Elgendy H, Moghazy WE, et al. Pattern of bacterial and fungal infections in the first 3 months after pediatric living donor liver transplantation: an 11-year single-center experience[J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(8): 976-984.
- [2] Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(6): 1420-1427.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100S. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing : Twenty-Sixth Edition[S]: CLSI, 2016.
- [4] Singal AK, Kamath PS. Model for end-stage liver disease[J]. *Clin Exp Med*, 2013, 3(1): 50-60.
- [5] 王鲜平, 杨慧宁, 高进, 等. 肝移植受体医院感染的流行病学研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2007, 17(8): 934-935.
- [6] 王峪, 刘懿禾, 郑卫萍, 等. 成人原位肝移植术后早期感染相关危险因素分析[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(7): 406-408.
- [7] Kim SI, Kim YJ, Jun YH, et al. Epidemiology and risk factors for bacteremia in 144 consecutive living-donor liver transplant recipients[J]. *Yonsei Med J*, 2009, 50(1): 112-121.
- [8] Romero FA, Infections in liver transplant recipients[J]. *World J Hepatol*, 2011, 3(4): 83.
- [9] Hoek BV, Rooij BJD, Verspaget HW. Risk factors for infection after liver transplantation[J]. *Best Pract Res CL GA*, 2012, 26(1): 61-72.
- [10] 林健文, 韩明, 王小平, 等. 公民身后器官捐献肝移植术后早期细菌和真菌感染并发症的临床特点与危险因素分析[J]. *中华普通外科学*, 2016, 10(5): 354-358.
- [11] 张莹, 王华光, 韩东冬, 等. 肝移植患者术后感染相关危险因素分析[J]. *中华临床感染病杂志*, 2016, 9(6): 496-501.
- [12] 史宪杰, 董家鸿, 宋青, 等. 肝脏移植术后呼吸道感染的防治[J]. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18(4): 500-501.
- [13] 张莹, 王华光, 韩东冬, 等. 肝移植术后感染患者病原菌特征及耐药性分析[J]. *中国医药*, 2015, 10(11): 1679-1682.
- [14] Reid GE, Grim SA, Sankary H, et al. Early intra abdominal infections associated with orthotopic liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2009, 87(11): 1706-1711.
- [15] Bert F, Larroque B, Paugam BC, et al. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients : an analysis of 259 episodes [J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(3): 393-401.
- [16] Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, et al. Incidence rate and outcome of gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(4): 835-843.
- [17] Shahcheraghi F, Nikbin VS, Feizabadi MM. Identification and genetic characterization of Metallo-beta-lactamase-producing strains of *Pseudomonas aeruginosa* in Tehran, Iran [J]. *New Microbiol*, 2010, 33(3): 243-248.
- [18] 胥萍瑶. 四川省肿瘤医院 2014 年临床常见细菌耐药性监测 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2015, 28(4): 204-208.
- [19] 张欣, 喻华, 黄湘宁, 等. 四川省细菌耐药监测网 2014 年细菌耐药监测数据分析 [J]. *中国抗生素杂志*, 2016, 41(8): 624-631.