

# 肺移植受者 30 例术后早期感染诊疗分析

张文平<sup>1</sup> 胡为才<sup>2</sup> 魏立<sup>2</sup> 徐磊<sup>2</sup> 马利军<sup>1</sup> 王凯<sup>1</sup> 高培玉<sup>2</sup> 王山梅<sup>3</sup>  
程剑剑<sup>1</sup> 张晓菊<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的 总结和分析肺移植受者术后早期感染特点及预后。方法 回顾性分析河南省人民医院肺移植科 2015 年 10 月至 2018 年 1 月实施的 30 例肺移植受者临床资料。供肺来自于 27 例心脏死亡器官捐献供者。30 例受者中双肺移植 2 例,单肺移植 28 例。受者术中予亚胺培南西司他丁,术后联合应用亚胺培南西司他丁+卡泊芬净+更昔洛韦预防感染。术后免疫抑制方案为他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松。住院期间对受者常规行胸部 X 线或胸部 CT、支气管镜检查及病原学监测等;术后 3 个月内每 1 至 2 周门诊随访 1 次。结果 2 例供者气道分泌物培养阳性,1 例考虑为非结核分枝杆菌感染。术后 30 d 内 22 例受者共发生 24 例次细菌感染(呼吸系统感染 21 例次,血流感染 3 例次),感染发生率为 73.3%(22/30)。呼吸系统感染包括单纯气道感染 9 例次,气道感染合并侵袭性肺部感染 9 例次,胸腔感染 3 例次。呼吸系统感染中 16 例次为单一病原体感染,5 例次为 2 种及以上病原体混合感染。呼吸系统感染共分离出病原体 26 株:鲍曼不动杆菌 10 株(8 株为泛耐药),耐碳氢酶烯类肺炎克雷伯杆菌 5 株,铜绿假单胞菌 3 株(2 株为泛耐药),泛耐药嗜麦芽窄食单胞菌和泛耐药纹带棒杆菌各 2 株,黏质沙雷菌、阴沟肠杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和非结核分枝杆菌各 1 株。血流感染包括耐碳氢酶烯类肺炎克雷伯杆菌 2 例次和脑膜炎黄杆菌 1 例次。21 例次呼吸系统细菌感染中考虑合并真菌感染 3 例次。10 例鲍曼不动杆菌感染受者经治疗后 7 例感染控制,其余 3 例分别于肺移植术后第 40、45 和 60 天死亡。5 例耐碳氢酶烯类肺炎克雷伯杆菌感染受者抗感染治疗后 4 例感染控制,1 例于肺移植术后第 50 天死亡。随访至 2019 年 7 月,9 例受者死亡,其余受者均可进行日常活动。结论 肺移植术后早期感染以气道感染和移植肺侵袭性感染多见,感染病原体以泛耐药或多耐药的革兰阴性杆菌为主。

**【关键词】** 肺移植; 并发症; 术后早期; 院内感染

**Clinical analysis of the diagnosis and treatment of early infection after lung transplantation in a series of 30 cases** Zhang Wenping<sup>1</sup>, Hu Weicai<sup>2</sup>, Wei Li<sup>3</sup>, Xu lei<sup>2</sup>, Ma lijun<sup>1</sup>, Wang Kai<sup>1</sup>, Gao Peiyu<sup>2</sup>, Wang Shanmei<sup>3</sup>, Cheng Jianjian<sup>1</sup>, Zhang Xiaojun<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, Department of Lung Transplant, <sup>3</sup>Department of Clinical Microbiology Laboratory, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450002, China  
Corresponding author: Zhang Wenping, Email: Zhangwenping1983@126.com

**【Abstract】 Objective** To summarize and analyze the clinical characteristics and prognosis of early infection after lung transplantation. **Methods** A retrospective analysis of the clinical data of 30 lung transplant recipients from October 2015 to January 2018 in the Department of Lung Transplant of Henan Provincial People's Hospital was conducted. The donor lungs were harvested from 27 donors (donation after cardiac death). Among the 30 lung transplant recipients, 2 had double-lung transplant and 28 had single-lung transplant. The recipients were given imipenem and cilastatin during transplantation, and imipenem and cilastatin, caspofungin, ganciclovir were used to prevent infection after transplantation. The postoperative immunosuppressive regimen included tacrolimus, mycophenolate mofetil and prednisone. During the hospitalization period, the recipients had routine chest X-ray or chest CT, bronchoscopy and pathogenic monitoring and so on. The recipients were follow-up every 1 to 2 weeks within 3 months after transplantation. **Results** Two donor lungs had positive outcomes of airway secretions microbiology test, 1 was considered to be infected by nontuberculous mycobacteria.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.04.006

基金项目: 河南省科技厅科技攻关项目(132102310209)

作者单位: 450002 郑州, 河南省人民医院呼吸与危重症科<sup>1</sup>, 胸外科 肺移植科<sup>2</sup>, 检验科微生物室<sup>3</sup>

通信作者: 张文平, Email: Zhangwenping1983@126.com

Within 30 days after transplantation, the incidence of infection was 73.3% (22/30), 22 recipients had 24 cases of bacterial infection (21 cases of respiratory system infection and 3 cases of bloodstream infection). Respiratory system infection included 9 cases of airway infection, 9 cases of airway infection combined with invasive lung infection, and 3 cases of pleural cavity infection. Among respiratory system infection, 16 cases were caused by single pathogen and 5 were caused by multiple pathogens. A total of 26 strains of pathogens were isolated from respiratory system infection: 10 strains of *Acinetobacter baumannii* (8 strains were pan-resistant), 5 strains of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, and 3 strains of *Pseudomonas aeruginosa* (2 strains were Pan-resistant), 2 strains of pan-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*, 2 strains of pan-resistant *Corynebacterium striatum*, and 1 each of *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Nontuberculous mycobacteria*. Three cases of bloodstream infection were caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (2 cases) and *Flavobacterium meningitidis* (1 case). Among 21 cases of respiratory system bacterial infection, 3 cases of fungal infection were considered. Ten recipients infected with *Acinetobacter baumannii* were treated with anti-microbial treatments, the infection was controlled in 7 recipients; the remaining 3 recipients died on the 40th, 45th and 60th day after transplantation. After anti-microbial treatments, 4 in 5 recipients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* were controlled, and 1 died on the 50th day after transplantation. Follow-up as of July 2019, 9 recipients died, the survivors have normal daily life. **Conclusions** The most common infections in the early period after lung transplantation were airway infection and invasive infection. The most common pathogens were pan-resistant or multi-resistant gram negative bacilli.

**【Key words】** Lung transplantation; Complication; Early postoperative period; Nosocomial infection

肺移植是目前治疗终末期肺病最有效的方法。国际心肺移植协会统计数据显示,1995年1月至2014年6月全球共实施45 683例肺移植,其中最常见的原发病为慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、弥漫性肺间质疾病和支气管扩张症。感染和移植物失功是导致肺移植术后30 d内受者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。本研究回顾性分析河南省人民医院2015年10月至2018年1月实施的30例肺移植受者临床资料,总结肺移植受者术后早期感染情况,以为肺移植术后感染防治提供参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

30例受者术后生存时间均>48 h,平均年龄(47±16)岁(25~67岁),其中男性28例,女性2例。原发病:尘肺14例,肺间质纤维化10例,COPD 3例,支气管扩张症2例及Cartganer综合征1例。24例为择期手术,6例为急诊手术。供肺来自于27例供者,平均年龄(26±6)岁(21~45岁),其中男性23名,女性4名,均为心脏死亡器官捐献。供者死亡原因:严重外伤26例,溺水1例;血型相同29例,血型相合1例。本研究经医院伦理委员会审核通过。

### 1.2 手术方式和免疫抑制方案

30例受者中双肺移植2例,单肺移植28例(其中1例同时行对侧肺减容术)。采用棉子糖低钾右

旋糖酐液灌注和保存供肺。肺动脉高压及心功能差者术中行ECMO辅助。术中予亚胺培南西司他丁预防感染,甲泼尼龙抗炎和抗排斥反应,埃索美拉唑预防应激性溃疡。术后联合应用亚胺培南西司他丁+卡泊芬净+更昔洛韦预防感染。术后免疫抑制方案为他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松。受者术后血流动力学稳定后及早拔除肺动脉漂浮导管,氧合指数>200 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa,下同)时及早拔除气管插管;氧合指数为100~200 mmHg且意识状态良好者,及早拔除气管插管续贯无创呼吸机辅助。严格遵守预防院内感染的各项措施,及早拔除胃管、导尿管、中心静脉导管和胸腔引流管。

### 1.3 感染监测与诊断

术前留取供者血液和气道分泌物,术中留取供肺组织,行病原学检查。住院期间对受者常规行胸部X线或胸部CT、支气管镜检查、病原学监测(血、痰、气道吸出物、肺泡灌洗液和胸水)、感染标志物检测(血清降钙素原、G试验和半乳甘露聚糖抗原试验)、CMV-DNA PCR及X-Pert检测等。术后3个月内每1至2周门诊随访1次,进行血常规、感染标志物检测和痰培养,根据临床医师判断规律进行支气管镜检查等。

受者出现下列症状之一即考虑发生呼吸系统感染<sup>[2]</sup>:发热(体温>37.8℃),咳嗽,咳脓痰,呼吸困难,X线胸片出现新发肺部浸润影,或短期内肺功能显著下降。术后感染的诊断标准依据参考文献[3]。

## 2 结果

### 2.1 供者感染评估结果

2例供者气道分泌物培养阳性,其中1例为大肠埃希菌(敏感株),1例为热带念珠菌。1例供肺右肺尖减容组织病理结果提示肉芽肿,抗酸染色阳性,X-Pert检测阴性,残端支气管组织普通细菌培养无致病菌生长,考虑为非结核分枝杆菌感染。

### 2.2 受者术后早期院内感染情况

30例肺移植受者术后平均气管插管时间为 $(32 \pm 24)$  h(10~106 h),术后平均ICU住院时间为 $(2.7 \pm 2.3)$  d(2~12 d),平均住院时间为 $(37 \pm 15)$  d(16~71 d)。受者肺移植手术至确诊感染中位间隔时间为3.5 d(2~7 d)。

术后30 d内,22例受者共发生24例次细菌感染(呼吸系统感染21例次,血流感染3例次),感染发生率为73.3%(22/30)。呼吸系统感染包括单纯气道感染9例次,气道感染合并侵袭性肺部感染9例次,胸腔感染3例次。呼吸系统感染中16例次为单一病原体感染,5例次为2种及以上病原体混合感染(包括1例次耐甲氧西林金黄色葡萄球菌合并鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、非结核分枝杆菌,1例次鲍曼不动杆菌合并粘质沙雷菌,1例次鲍曼不动杆菌、纹带棒杆菌合并阴沟肠杆菌,1例次耐碳氢酶类肺炎克雷伯杆菌合并铜绿假单胞菌,1例次铜绿假单胞菌合并嗜麦芽窄食单胞菌)。呼吸系统感染共分离出病原体26株:鲍曼不动杆菌10株(8株为泛耐药),耐碳氢酶类肺炎克雷伯杆菌5株,铜绿假单胞菌3株(2株为泛耐药),泛耐药嗜麦芽窄食单胞菌和泛耐药纹带棒杆菌各2株,黏质沙雷菌、阴沟肠杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和非结核分枝杆菌各1株。

血流感染包括耐碳氢酶类肺炎克雷伯杆菌2例次和脑膜炎黄杆菌1例次。其中1例受者存在导管相关血流感染合并移植肺、胸腔感染,且气道分泌物、胸腔引流液、血培养和导管培养均为耐碳氢酶类肺炎克雷伯杆菌。

21例次呼吸系统细菌感染中,结合胸部CT影像、气管镜下表现及肺泡灌洗液半乳甘露聚糖抗原试验,考虑合并真菌感染3例次,多次气道分泌物培养无真菌生长证据,使用伏立康唑抢先治疗,1例治愈,2例死亡。余受者未发现真菌感染。

### 2.3 治疗及预后情况

泛耐药鲍曼不动杆菌感染治疗方案为:美罗培南(1.0 g/次,每8小时1次)+舒巴坦(2.0 g/次,

每8小时1次)+替加环素(0.5 g/次,每12小时1次,首剂量加倍),疗程为10~21 d。10例鲍曼不动杆菌感染受者(共10例次)经抗感染治疗后,7例感染控制;其余3例分别于肺移植术后第40、45和60天死亡,均为混合感染,分别为:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌及非结核分枝杆菌混合感染致吻合口瘘1例,鲍曼不动杆菌及粘质沙雷菌混合感染1例,鲍曼不动杆菌、阴沟肠杆菌及纹带棒杆菌混合感染1例,后2例无吻合口并发症。

耐碳氢酶类肺炎克雷伯杆菌感染治疗方案为:美罗培南(2.0 g/次,每8小时1次)+替加环素(1.0 g/次,每12小时1次)+多粘菌素B(500 000 IU/次,每12小时1次),疗程为13~20 d,其中多粘菌素B静脉输注7 d后改为雾化治疗。5例耐碳氢酶类肺炎克雷伯杆菌感染受者(其中2例为呼吸系统合并血流感染,共7例次)抗感染治疗后,4例感染控制(其中1例合并吻合口瘘)并长期存活,1例(合并吻合口瘘)于肺移植术后第50天死亡。

由于泛耐药及多耐药菌株感染比例极高,合并感染情况多见。22例发生细菌感染受者抗感染治疗均为联合用药,81.8%的感染(18/22)得到有效控制,感染致死率为18.2%(4/22)。

### 2.4 随访情况

截至2019年7月,随访中位时间为34个月(18~45个月),9例受者死亡,死亡时间分别为移植术后第2、3、7、21、40、45、50和60天以及术后第21个月,其中术后第3、7和21天死亡受者均为急诊肺移植手术。9例死亡受者死因分别为:3级原发性移植物失功2例,恶性心律失常1例,大量胸腔出血1例,脓毒症及肝功能衰竭1例,吻合口瘘、脓毒症和多器官功能不全1例,急性排斥反应继发感染致脓毒症及多器官功能衰竭1例,自体肺再发感染致呼吸衰竭1例,死因不明1例。其余受者均存活,可进行日常活动。

## 3 讨论

### 3.1 肺移植术后早期感染的特点

研究表明,肺移植受者术后1年内死亡主要原因之一是感染,占37.4%<sup>[1]</sup>。肺移植受者中75%的感染发生于术后1年内,42%发生在术后90 d内,提示术后90 d是感染防治关键期<sup>[4]</sup>。肺移植术后感染发生率高于其他实体器官移植,常见呼吸系统感染,其中细菌性肺炎最常见,其次为CMV感染<sup>[5]</sup>。肺移植术后早期(术后30 d内)较常见的感染为侵入性医疗装置相关性感染和院内感染。有文献报道,肺

移植术后早期引起肺炎的病原体中,铜绿假单胞菌占 33.3%,金黄色葡萄球菌占 26.8%,肺曲霉占 16%<sup>[6]</sup>。本研究中肺移植术后早期院内感染发生率为 73.3%(22/30),呼吸系统感染占 87.5%(21/24),鲍曼不动杆菌分离率占 38.5%(10/26),耐碳氢酶烯类肺炎克雷伯杆菌分离率占 19.2%(5/26)。

### 3.2 减少供者来源感染

术前供者筛查包括血 CMV、HBV、HCV、HIV 和结核分枝杆菌等检测,以及影像学 and 支气管镜检查,尽量留取呼吸道标本。支气管镜检查若发现气道内存在误吸胃内容物、显著感染表现以及吸引后远端气道仍有大量脓性分泌物,应作为供肺排除标准。有学者对供者革兰染色结果阳性与感染传播潜能之间的关系进行了研究,结果表明供者革兰染色无法预测移植后感染<sup>[7]</sup>。虽然支气管肺泡灌洗液培养可作为诊断感染的可靠标准,但在供肺评估时很少能及时得到培养结果<sup>[8-9]</sup>。

供肺感染通常为回顾性诊断,肺移植受者即使已接受合理的抗感染治疗,仍有约 8% 的受者术后会发生供者来源感染。虽然已明确存在供者感染会延长受者机械通气和 ICU 住院时间,但供者病原体与受者移植后肺炎致病病原体关联性较差<sup>[10]</sup>。本研究中供者微生物学相关资料匮乏,27 例供肺中 3 例气道分泌物和/或组织病理阳性,分别为大肠埃希菌(敏感株)1 例,热带念珠菌 1 例,1 例(供肺右肺尖减容组织抗酸染色阳性,X-Pert 检测阴性)考虑非结核分枝杆菌可能,但受者术后气道标本所分离出的病原体与供者吻合度较差。考虑是术后抗感染治疗方案覆盖上述病原体所致。

### 3.3 肺移植术后早期呼吸系统感染的经验性治疗

影响肺移植术后早期呼吸系统发生感染的因素有:受者术前即存在感染或气道内定植病原体,供者来源病原体,所在医疗单元病原微生物流行状态,单肺移植受者同时受自体肺和供肺来源病原体影响以及预防性使用抗感染药物的影响。受者术后发生感染时,选择抗感染药物需考虑上述因素。术后早期疑似呼吸系统感染者,需行气道分泌物培养、血培养、支气管镜检查、支气管肺泡灌洗液涂片和培养、支气管肺泡灌洗液半乳甘露聚糖抗原试验、CMV-DNA PCR 检测及血清降钙素原检测等帮助诊断,并随访评估抗感染疗效。

### 3.4 肺移植术后耐碳氢酶烯类肺炎克雷伯杆菌感染的治疗和预后

既往研究报道,136 例肺移植受者分离培养出 52 株肺炎克雷伯杆菌,其中 11 株为耐碳氢酶烯类肺炎克雷伯杆菌,11 例受者中仅 3 例长期存活,耐碳氢酶烯类肺炎克雷伯杆菌感染为受者死亡的危险因素<sup>[11]</sup>。本研究中耐碳氢酶烯类肺炎克雷伯杆菌导致的 5 例呼吸系统感染中 2 例合并吻合口瘘,1 例经治疗后吻合口瘘愈合,长期生存,另 1 例死亡。由于肺移植术后受者用药多,耐碳氢酶烯类肺炎克雷伯杆菌的治疗药物对肝、肾功能影响很大,上述 5 例受者在抗感染治疗过程中均出现不同程度肝、肾功能损伤,其中 1 例因出现肝衰竭治疗无效死亡。

综上所述,肺移植术后早期医院感染发生率高,呼吸系统感染最为常见。由于我国 ICU 内微生物流行的特点,泛耐药菌分离率很高,治疗困难。供、受者感染的筛查,ICU 内感控措施的落实,术后广谱抗感染药物普遍预防的策略,感染的及时诊断和经验性治疗,对肺移植术后感染的防治均十分重要。

## 参 考 文 献

- 1 Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2015; Focus theme: early graft failure[J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(10): 1264-1277.
- 2 Kim SY, Shin JA, Cho EN, et al. Late respiratory infection after lung transplantation[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2013, 74(2): 63-69.
- 3 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志 2018, 41(4): 255-280.
- 4 Parada MT, Alba A, Sepúlveda C. Early and late infections in lung transplantation patients[J]. Transplant Proc, 2010, 42(1): 333-335.
- 5 Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients[J]. N Engl J Med, 2007, 357(25): 2601-2614.
- 6 Campos S, Caramori M, Teixeira R, et al. Bacterial and fungal pneumonias after lung transplantation[J]. Transplant Proc, 2008, 40(3): 822-824.
- 7 Weill D, Dey GC, Hicks RA, et al. A positive donor gram stain does not predict outcome following lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2002, 21(5): 555-558.
- 8 Avlonitis VS, Krause A, Luzzi L, et al. Bacterial colonization of the donor lower airways is a predictor of poor outcome in lung transplantation[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2003, 24(4): 601-607.
- 9 Ruiz I, Gavalda J, Monforte V, et al. Donor-to-host transmission of bacterial and fungal infections in lung transplantation[J]. Am J Transplant, 2006, 6(1): 178-182.
- 10 Bonde PN, Patel ND, Borja MC, et al. Impact of donor lung organisms on postlung transplant pneumonia[J]. J Heart Lung Transplant, 2006, 25(1): 99-105.
- 11 Raviv Y, Shitrit D, Amital A, et al. Multidrug-resistant Klebsiella pneumonia acquisition in lung transplantation recipients[J]. Clin Transplant, 2012, 26(4): E388-E394.

(收稿日期:2019-11-19)

(本文编辑:徐小明)