

心脏移植受者术后首次住院期间获得性肺部感染和肺部感染死亡的危险因素分析

袁婷 邱贝丽 李燕君 曾珠 徐芬

华中科技大学同济医学院附属协和医院心脏大血管外科 武汉 430000

通信作者: 徐芬, Email: 358303299@qq.com

【摘要】 目的 分析心脏移植受者术后首次住院期间获得性肺部感染和肺部感染死亡的危险因素。**方法** 回顾性分析 2013 年 4 月至 2018 年 1 月华中科技大学同济医学院附属协和医院收治的 520 例心脏移植受者的病历资料,记录其中发生医院获得性肺部感染的临床特征,然后采用单因素和多因素 Logistic 回归方法分析相关危险因素。**结果** 术后首次住院期间发生肺部感染 66 例(肺部感染组),非肺部感染组 454 例。单因素分析结果显示肺部感染组心脏移植受者术后 24~48 h 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 >6 分、术后气管插管时间 >24 h、术后再次插管、术后留置胃管 >24 h 以及术后发生中枢神经系统并发症的比例高于非肺部感染组 [90.9% (60/66) 比 53.1% (241/454)、77.3% (51/66) 比 33.9% (154/454)、22.7% (15/66) 比 5.9% (27/454)、40.9% (27/66) 比 18.1% (82/454)、18.2% (12/66) 比 4.0% (18/454)] 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示术后 24~48 h APACHE II 评分 >6 分和术后气管插管时间 >24 h 为心脏移植受者术后医院获得性肺部感染发生的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。以死亡为因变量,以呼吸机相关性肺炎(VAP)、真菌感染、致病菌种数以及临床肺部感染评分作为自变量进行单因素和多因素分析,结果显示 VAP 和致病菌种数为心脏移植受者术后肺部感染死亡的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。**结论** 术后 24~48 h APACHE II 评分 >6 分和术后气管插管时间 >24 h 是首次住院期间医院获得性肺部感染的独立危险因素,VAP 和致病菌种数是肺部感染死亡的危险因素,积极预防 VAP 对降低死亡率、改善预后具有十分重要的作用。

【关键词】 心脏移植; 肺部感染; 危险因素; 呼吸机相关性肺炎

【基金项目】 湖北省自然科学基金(2014CFB997)

【中图分类号】 R 654.2 **【文献标识码】** A

DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.01.011

Risk factors of acquired pulmonary infection and death during the first hospitalization after heart transplantation Yuan Ting, Qiu Beili, Li Yanjun, Zeng Zhu, Xu Fen

Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China

Corresponding author: Xu Fen, Email: 358303299@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors of acquired pulmonary infection and death during the first hospitalization after heart transplantation. **Methods** A retrospective analysis was made on 520 patients who had heart transplantation in Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from April 2013 to January 2018. General data and clinical characteristics of hospital-acquired pulmonary infection were recorded. Risk factors of pulmonary infection and death were analyzed by single-factor and multi-factor logistic regression. **Results** Among 520 patients, hospital-acquired pulmonary infection occurred in 66 cases (pulmonary infection group) and 454 patients were included in non-infection group. Single-factor analysis showed that pulmonary infection group had higher rates of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score >6 in 24-48 h after surgery, tracheal intubation >24 h, re-intubation, indwelling gastric tube >24 h and postoperative central nervous system complications, as compared with non-infection group [90.9% (60/66) vs 53.1% (241/454), 77.3% (51/66) vs 33.9% (154/454), 22.7% (15/66) vs 5.9% (27/454), 40.9% (27/66) vs 18.1% (82/454), 18.2% (12/66) vs 4.0% (18/454)] (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that APACHE II score >6 in 24-48 h after surgery and tracheal intubation >24 h were independent risk factors of hospital-acquired pulmonary infection (both $P < 0.05$). Ventilator-associated pneumonia (VAP), fungal infection, the number of pathogenic bacteria species and clinical lung infection score were involved in the analysis of death factors, showing that VAP and the number of pathogenic bacteria species were independent risk factors of death due

to pulmonary infection(both $P < 0.05$). **Conclusions** APACHE II score > 6 in 24-48 h after heart transplantation and tracheal intubation > 24 h are independent risk factors of hospital-acquired pulmonary infection. VAP and the number of pathogen species are risk factors of death caused by pulmonary infection. Effective intervention measures to prevent VAP is important in reducing mortality and improving prognosis.

【Key words】 Heart transplantation; Pulmonary infection; Risk factors; Ventilator-associated pneumonia

【Fund program】 Natural Science Foundation of Hubei Province(2014CFB997)

DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.01.011

心脏移植作为公认的治疗各种终末期心脏疾病的首选方案,目前已在临床中广泛应用。大量心肺疾病终末期患者从中受益。心脏移植外科手术方法日趋规范化,且心肌内活检钳以及免疫抑制剂环孢素 A 应用等方面的突破,促使心脏移植后患者存活率和存活时间大大增加^[1-3]。有文献报道^[4]称成年心脏移植术后 3 年存活率在 75% 以上,中位存活时间为 9.1 年。但是绝大多数患者在术后普遍存在急、慢性排斥反应以及长期服用免疫抑制剂引起相关性的并发症,譬如感染、代谢异常、慢性肾功能不全等。其中术后感染是引起受者早期死亡的仅次于排斥反应的第 2 大因素,是晚期死亡的主要因素^[5-6]。而肺炎是最为常见且最严重的感染,是移植后生存率的决定因素,数据显示移植后肺炎发生率在 14% ~ 28%,多发生在移植后前 3 个月,其影响因素有手术隔离措施、手术创伤、无菌操作、重症监护和免疫抑制剂使用等^[7-8]。本研究回顾性分析 520 例心脏移植受者术后发生院内获得性肺部感染的情况,并采用 Logistic 回归方法分析影响因素,旨在为临床针对性地预防和妥善处理高危因素,减少院内获得性肺部感染的发生提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 收集 2013 年 4 月至 2018 年 1 月华中科技大学同济医学院附属协和医院收治的进行心脏移植的 520 例患者的临床资料,所有患者的手术资料和随访信息均进行了详细的登记,并构建了心脏移植数据库。本研究方案经本院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者的一般资料,包括性别、年龄、入院日期、手术日期、疾病诊断、伴随的基础疾病、纽约心脏病协会心功能分级、手术方法、心脏冷缺血时间、预防性抗感染治疗药物以及疗程,是否使用更昔洛韦预防巨细胞病毒感染以及免疫抑制治疗方案,记录病原体及常用药物药敏结果,记录治疗性抗菌药物使用情况,包括抗菌药物名称、种类、剂量、使用方式和疗程。

1.2.2 心脏移植后肺部感染诊断标准 参照我国原卫生部发布的医院感染诊断标准^[9]、美国胸科协

会^[10]、美国感染性疾病协会^[11]制定的医院获得性肺炎(HAP)和社区获得性肺炎诊断指南。

1.2.3 记录肺部感染的临床特征 记录急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、诊断至手术日的时间、术后气管插管时间、血管内导管留置时间、是否留置胃管、是否发生中枢神经系统并发症、是否行再次插管、是否为 HAP、是否为呼吸机相关性肺炎(VAP)、临床表现(浓痰、发热、白细胞升高、氧饱和度下降)以及临床肺部感染评分以及预后。

1.3 统计学分析 数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件完成。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 形式表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;筛选出单因素分析差异有统计学意义的危险因素纳入 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心脏移植术后肺部感染情况 纳入的 520 例患者中出现肺部感染 78 例,感染发病率为 15.0%,感染发生在术后第 1 天至术后第 120 天,因肺部感染出现死亡的有 33 例,死亡率为 42.3%。78 例肺部感染患者中肺炎有 63 例,其中 HAP 54 例(包括 VAP 34 例,占 63.0%),社区获得性肺炎 9 例;15 例气管支气管炎,其中 12 例为医院获得性,3 例为社区获得性。78 例肺部感染患者中单纯细菌性肺炎患者 42 例;真菌感染患者 18 例;分离出 1 种致病菌的患者有 18 例,2 种及以上的有 60 例。

2.2 心脏移植术后首次住院期间肺部感染发生的影响因素的单因素分析 肺部感染组 66 例,其中 HAP 54 例,医院获得性气管支气管炎 12 例;非肺部感染组 454 例。单因素分析结果显示心脏移植受者性别、年龄、吸烟史、术前心功能状态、体外循环时间、供心冷缺血时间以及围术期使用第 3 代头孢菌素比例在肺部感染组和非肺部感染组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。肺部感染组心脏移植受者术后 24 ~ 48 h APACHE II 评分 > 6 分、术后气管插管时间 > 24 h、术后再次插管、术后留置胃管 > 24 h 以及术后发生中枢神经系统并发症的比例高于非肺部感染组,差异均有

统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.3 心脏移植术后首次住院期间医院获得性肺部感染危险因素的 Logistic 回归分析 以肺部感染作为因变量,以术后 24~48 h APACHE II 评分 > 6 分、术后气管插管时间 > 24 h、术后再次插管、术后留置胃管 > 24 h 以及术后发生中枢神经系统并发症作为自变量纳入 Logistic 回归分析,结果显示术后 24~48 h APACHE II 评分 > 6 分和术后气管插管时间 > 24 h 为心脏移植受者术后医院获得性肺部感染发生的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.4 心脏移植受者术后肺部感染死亡危险因素分析 以死亡为因变量,以 VAP、真菌感染、致病菌种数以及临床肺部感染评分作为自变量进行单因素和多因素分析,结果显示 VAP 和致病菌种数为心脏移植受者术后肺部感染死亡的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

尽管外科手术方法的不断改进、免疫抑制治疗

以及感染性疾病的预防、治疗的改进使得患者的生存周期得以延长,但是心脏移植受者依然面临诸多可以危及生命的并发症,其中感染最为常见。目前感染已经成为超过急性排斥反应再次入院治疗的首要原因^[12-13]。

本研究纳入的 520 例患者中出现肺部感染 78 例,感染发生率为 15.0%。国外有学者^[14]通过前瞻性的研究随访调查了 2 702 例患者,结果显示术后第 1 个月心脏移植受者各系统感染的发生率为 8.78/1 000 个移植日,术后第 2~6 个月为 2.22/1 000 个移植日,术后 6 个月之后为 0.34/1 000 个移植日,国内移植术后感染率明显高于国外,可能是因为国内感染控制措施相对欠缺。

本研究单因素和 Logistic 回归分析结果显示 APACHE II 评分和术后气管插管时间是引起医院获得性肺部感染的独立危险因素,而 VAP 和致病菌数是心脏移植受者术后肺部感染死亡的危险因素,提示临床应该缩短有创通气时间、预防应激性溃疡出

表 1 心脏移植受者术后首次住院期间发生肺部感染的影响因素的单因素分析

项目	肺部感染组($n=66$)	非肺部感染组($n=454$)	χ^2 值	P 值
男性	51(77.3)	330(72.7)	0.619	0.432
年龄(>45 岁)	24(36.4)	213(46.9)	2.587	0.108
吸烟史(>10 年)	24(36.4)	161(35.5)	0.020	0.886
术前心功能 IV 级	35(53.0)	229(50.4)	0.155	0.694
体外循环时间 > 120 min	33(50.0)	173(38.1)	3.408	0.065
供心冷缺血时间 > 240 min	30(45.5)	232(51.1)	0.735	0.391
围术期使用第 3 代头孢菌素	54(81.8)	363(80.0)	0.743	0.389
术后 24~48 h APACHE II 评分 > 6 分	60(90.9)	241(53.1)	33.819	< 0.001
术后气管插管时间 > 24 h	51(77.3)	154(33.9)	45.348	< 0.001
术后再次插管	15(22.7)	27(5.9)	21.853	< 0.001
术后留置胃管 > 24 h	27(40.9)	82(18.1)	18.156	< 0.001
术后发生急性排斥反应	3(4.5)	27(5.9)	0.208	0.648
术后发生中枢神经系统并发症	12(18.2)	18(4.0)	21.424	< 0.001

注: APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II

表 2 心脏移植受者术后首次住院期间医院获得性肺部感染危险因素的 Logistic 回归分析

项目	β 值	标准误	Wald 值	比值比(95% 置信区间)	P 值
术后 24~48 h APACHE II 评分 > 6 分	4.501	0.341	19.425	4.159(2.378~8.814)	< 0.001
术后气管插管时间 > 24 h	2.542	0.389	8.743	2.622(1.311~6.245)	< 0.001

注: APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II

表 3 心脏移植受者术后肺部感染死亡的危险因素分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	风险比(95% 置信区间)	P 值	风险比(95% 置信区间)	P 值
VAP	2.384(2.135~5.126)	< 0.001	4.815(3.244~6.756)	0.002
真菌感染	1.006(0.138~6.424)	0.613	—	—
致病菌种数	1.497(1.351~4.985)	< 0.001	3.716(1.453~4.157)	< 0.001
CPIS	1.718(0.155~1.892)	0.468	—	—

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎; CPIS 为临床肺部感染评分 “—” 为无数据

血。另外有学者^[15]对比了早期肠内营养和延迟进行肠内营养 VAP 发生率,结果显示早期肠内营养 VAP 发生率低,因此心脏移植术后应尽早给予肠内营养。APACHE II 评分是对患者急性生理状态的全面评估,包含了术后呼吸系统、肾功能、循环系统以及神智状态,文献报道称术后保证机体氧合、使动脉血 pH 值维持正常水平,采用血管活性药物维持血压,保证肾脏灌注,维持血肌酐拟合电解质平衡等有助于减少肺部感染并发症的发生^[16]。有学者^[17]研究结果显示肺部感染致病菌数超过 1 种,影像学显示双侧肺部浸润,患者预后往往不佳。本研究也发现致病菌种数越多,肺部感染死亡率就越高。

综上所述,术后 24~48 h APACHE II 评分 >6 分和术后气管插管时间 >24 h 是首次住院期间医院获得性肺部感染的独立危险因素,VAP 和致病菌种数是肺部感染死亡的危险因素,积极预防 VAP 对降低死亡率、改善预后具有十分重要的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10104): 1747-1757. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 32155-4.
- [2] Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: a collaborative meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166 (10): 715-724. DOI: 10.7326/M16-2562.
- [3] Eggers KM, Jernberg T, Lindhagen L, et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels identify patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome who benefit from invasive assessment [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11 (16): 1665-1667. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.03.027.
- [4] Freundt M, Philipp A, Kolat P, et al. Impact of elevated donor troponin I as predictor of adverse outcome in adult heart transplantation: a single-center experience [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 66 (5): 417-424. DOI: 10.1055/s-0037-1606363.
- [5] Rakita RM, O'Brien KD, Bourassa L. Diaporthe soft tissue infection in a heart transplant patient [J]. *Transpl Infect Dis*, 2017, 19 (3): e12680. DOI: 10.1111/tid.12680.
- [6] Bond MMK, Bond MMK, Sehn A, et al. Cyclosporine versus tacrolimus: which calcineurin inhibitor has influence on cytomegalovirus infection in cardiac transplantation? [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50 (3): 809-814. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.02.046.
- [7] Durante-Mangoni E, Vitrone M, Mattucci I, et al. Infection of retained defibrillator lead fragment after heart transplant [J]. *Clin Pract*, 2017, 7 (2): 857. DOI: 10.4081/cp.2017.857.
- [8] Belliere J, Abravanel F, Nogier MB, et al. Transfusion-acquired hepatitis E infection misdiagnosed as severe critical illness polyneuropathy in a heart transplant patient [J]. *Transpl Infect Dis*, 2017, 19 (6): e12784. DOI: 10.1111/tid.12784.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准 (试行) 摘登 (2) (续前) [J]. *新医学*, 2005, 36 (12): 735. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2005.12.036.
- [10] Corrado RE, Lee D, Lucero DE, et al. Burden of adult community-acquired, health-care-associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: New York city, 2010 to 2014 [J]. *Chest*, 2017, 152 (5): 930-942. DOI: 10.1016/j.chest.2017.04.162.
- [11] Shindo Y, Sato S, Maruyama E, et al. Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital [J]. *Chest*, 2009, 135 (3): 633-640. DOI: 10.1378/chest.08-1357.
- [12] Jülicher P, Greenslade JH, Parsonage WA, et al. The organisational value of diagnostic strategies using high-sensitivity troponin for patients with possible acute coronary syndromes: a trial-based cost-effectiveness analysis [J]. *BMJ Open*, 2017, 7 (6): e013653. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013653.
- [13] Čolak T, Mikulić I, Landeka K, et al. Predictive value of high sensitive troponin I assay in acute coronary syndrome compared to classic biochemical markers [J]. *Psychiatr Danub*, 2017, 29 Suppl 4 (Suppl 4): 823-829.
- [14] San Juan R, Aguado JM, Lumberras C, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group [J]. *Am J Transplant*, 2007, 7 (4): 964-971.
- [15] 孙丽娟, 赵长海, 信丽艳. 心脏移植患者 24 例的早期肠内营养支持应用 [J]. *心脏杂志*, 2009, 21 (2): 258-260.
- [16] Sun LJ, Zhao CH, Xin LY. Early enteral support in 24 patients undergoing cardiac transplantation [J]. *Chinese Heart Journal*, 2009, 21 (2): 258-260.
- [17] 裴兴华, 于海明, 吴艳红, 等. APACHE II 评分与老年重症肺炎需有创机械通气患者谵妄发生的关系 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (9): 821-824. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.09.011.
- [18] Pei XH, Yu HM, Wu YH, et al. Correlation between APACHE II scores and delirium probability of senile severe pneumonia patients undergoing invasive mechanical ventilation [J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2017, 29 (9): 821-824. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.09.011.
- [19] 沈勇, 刘宝, 翁云龙, 等. ICU 患者肺部感染真菌分析与耐药性研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26 (4): 775-776. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-151927.
- [20] Shen Y, Liu B, Weng YL, et al. Fungus distribution and drug-resistant test for patients with pulmonary fungal infections in ICU [J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2016, 26 (4): 775-776. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-151927.

(收稿: 2019-10-16)

(本文编辑: 董帅)