

· 临床研究 ·

公民逝世后器官捐献供肝移植术后感染特点及危险因素分析

龚雪屹 罗启杰 何坤 胡泽民

【摘要】 目的 探讨公民逝世后器官捐献供肝移植受体术后感染特点及感染相关危险因素。方法 回顾性分析接受公民逝世后器官捐献供肝移植 68 例受体的临床资料。根据受体术后是否合并感染分为感染组（33 例）和非感染组（35 例）。总结 68 例肝移植受体术后感染的主要特点；对受体发生肝移植术后感染的可能危险因素进行单因素分析；有统计学意义的危险因素再进行多因素分析，找出独立危险因素，并采用受试者工作特征（ROC）曲线分析其预测肝移植术后感染的准确度。结果 肝移植术后 33 例受体发生感染，占总数的 49%，以细菌感染和真菌感染为主，感染部位主要有肺部感染和腹腔感染。单因素分析发现，供体存在开放性损伤，受体术前血红蛋白水平、血小板计数、肝功能 Child-Pugh 分级、终末期肝病模型（MELD）评分，术中红细胞输注量，术后第 1 日 γ -谷氨酰转氨酶（GGT）、重症监护室（ICU）停留时间共 8 个因素是器官捐献供肝移植术后感染的相关因素（均为 $P < 0.05$ ）。多因素 Logistic 回归分析结果显示术前血红蛋白水平 $< 120 \text{ g/L}$ 和术后 ICU 停留时间 $> 96 \text{ h}$ 为器官捐献供肝移植术后感染的独立危险因素（均为 $P < 0.05$ ）。ROC 曲线分析显示，术前血红蛋白水平 $< 114 \text{ g/L}$ 和术后 ICU 停留时间 $> 102 \text{ h}$ 对预测术后感染准确度较高。结论 公民逝世后器官捐献供肝移植术后感染发生率较高，以细菌感染和真菌感染为主，感染部位主要在肺部和腹腔。受体肝移植术前血红蛋白水平低及术后 ICU 停留时间长，会增加肝移植术后感染风险。

【关键词】 公民逝世后器官捐献；肝移植；感染；病原体；感染部位；血红蛋白；重症监护室；危险因素；回归分析；受试者工作特征（ROC）曲线

【中图分类号】 R617, R619+3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 02-0010-05

Characteristics and risk factors analysis of infection after liver transplantation from donor liver of donation after citizen's death
Gong Xueyi, Luo Qijie, He Kun, Hu Zemin. First Department of General Surgery, Zhongshan City Hospital, Zhongshan 528400, China
Corresponding author: Hu Zemin, Email: hzm138239331428@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics and risk factors of infection after liver transplantation from donor liver of donation after citizen's death. **Methods** Clinical data of 68 recipients after liver transplantation from donor liver of donation after citizen's death were analyzed retrospectively. The recipients were divided into infection group (33 cases) and non-infection group (35 cases) according to the presence of infection after operation. Major infection characteristics of the 68 recipients after liver transplantation were summarized. Univariate analysis was conducted on the possible risk factors of infection after liver transplantation, and multivariate analysis was further conducted on the risk factors with statistical significance, so as to find out the independent risk factors. In addition, accuracy of predicting infection after liver transplantation was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Thirty-three recipients were infected after liver transplantation, accounting for 49% of the total recipients with bacterial infection

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.02.010

基金项目：中山市科技计划项目（2017B1055）

作者单位：528400 广东省中山市人民医院普外一科

作者简介：龚雪屹，男，1982年生，博士，住院医师，研究方向为肝胆胰疾病，Email: 15377870595@163.com

通讯作者：胡泽民，男，1968年生，硕士，主任医师，研究方向为肝胆胰疾病，Email: hzm138239331428@163.com

and fungal infection mainly. These recipients mainly presented pulmonary infection and abdominal cavity infection. Univariate analysis results showed that a total of 8 factors contributed to infection after liver transplantation from donor liver of organ donation, including the donors' open injury, recipients' preoperative hemoglobin level, platelet count, Child-Pugh classification of liver function, model for end-stage liver disease (MELD) score, intraoperative erythrocyte infusion, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) on day 1 after operation and postoperative stay time of intensive care unit (ICU) (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression results analysis showed that preoperative hemoglobin level < 120 g/L and postoperative stay time of ICU > 96 h were the independent risk factors of infection after liver transplantation from donor liver of organ donation (both $P < 0.05$). Analysis results of ROC curves showed that preoperative hemoglobin level < 114 g/L and postoperative stay time of ICU > 102 h resulted in higher accuracy for predicting postoperative infection. **Conclusions** Infection after liver transplantation from donation after citizen's death presents high incidence, dominated by bacterial infection and fungal infection in lung and abdominal cavity. Low preoperative hemoglobin level and long postoperative stay time of ICU of recipients can increase the risk of infection after liver transplantation.

【Key words】 Donation after citizen's death; Liver transplantation; Infection; Pathogen; Infection site; Hemoglobin; Intensive care unit; Risk factor; Regression analysis; Receiver operating characteristic (ROC) curve

近年来, 尽管免疫抑制剂、肝移植手术技巧和临床管理等方面已不断取得进步, 但肝移植术后感染仍然是受体在术后早期阶段最常见的并发症, 严重者可影响移植肝存活率及受体长期生存质量, 因此有必要早期预防、识别感染, 阻止其发展^[1-2]。本研究通过分析广东省中山市人民医院肝移植病例资料, 探讨肝移植受体术后早期感染特点及分析感染相关危险因素, 为有效防治肝移植术后感染提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在广东省中山市人民医院接受公民逝世后器官捐献供肝肝移植的 68 例受体的临床资料。68 例受体中, 男 54 例, 女 14 例, 年龄 (50 ± 9) 岁, 其中接受脑死亡器官捐献 (DBD) 供肝肝移植 57 例, 接受心脏死亡器官捐献 (DCD) 供肝肝移植 5 例, 接受脑 - 心双死亡器官捐献 (DBCD) 供肝肝移植 6 例。原发病分别为原发性肝癌 39 例, 乙型病毒性肝炎后肝硬化失代偿 21 例, 酒精性肝硬化 1 例, 急性肝衰竭 1 例, 胆汁性肝硬化 3 例, 肝门部胆管癌 1 例, 移植术后并发症 1 例, 丙型病毒性肝炎后肝硬化 1 例。手术方式分别为经典原位肝移植 50 例, 背驮式肝移植 12 例, 改良背驮式肝移植 6 例。术后抗排斥反应采用巴利昔单抗 + 他克莫司 + 吗替麦考酚酯三联免疫抑制方案。

1.2 分组

按受体肝移植术后临床表现, 特别是有否存

在全身或局部的感染症状, 结合血常规、真菌 (1, 3) - β - D - 葡聚糖试验等血清学检查结果, 血液、体液、分泌物、导管尖端所取样本的病原体培养检查结果, 以及 X 线摄片、螺旋 CT 等影像学检查结果等, 依照《医院感染诊断标准》, 将 68 例肝移植受体分为感染组 (33 例) 与非感染组 (35 例)。

1.3 感染相关因素资料

根据临床经验及相关文献 [1-6] 报道提示, 本文探讨以下可能对肝移植术后感染有影响的因素。

1.3.1 供体因素 供体捐献类型、年龄、捐献前发热状态、捐献前有否存在感染、重症监护室 (ICU) 停留时间、有否存在开放性损伤、热缺血时间、冷缺血时间。

1.3.2 受体因素 术前因素包括受体性别、年龄、血型、原发病、糖尿病病史、介入治疗史、既往手术史、脾功能亢进程度、门静脉高压程度、肝功能 Child-Pugh 评分、终末期肝病模型 (MELD) 评分、血常规、甲胎蛋白 (AFP) 水平、白蛋白 (albumin, ALB) 水平、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、 γ - 谷氨酰转肽酶 (gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆红素 (TB)、血清肌酐 (Scr)、凝血酶原时间 (PT)。术中因素包括移植手术时间、无肝期时间、出血量、红细胞输注量、输血量、尿量、血压情况。术后因素包括术后 ICU 停留时间, 术后第 1 日 ALT、AST、GGT 水平, 术后 TB、PT 水平, 有否合并胸腔积液。

1.4 研究方法

总结肝移植受体术后感染的总体特点; 对受体发

生肝移植术后感染的可能危险因素进行单因素分析；有统计学意义的危险因素再进行多因素分析，找出独立危险因素，并采用受试者工作特征（ROC）曲线分析其预测术后感染的准确度。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计数资料以率或构成比表示，组间比较采用 χ^2 检验。对感染的可能危险因素进行单因素分析，找出差异有统计学意义的指标纳入多因素二元 Logistic 回归分析，确定器官捐献供体肝移植术后感染的独立危险因素。构建 ROC 曲线，分析独立危险因素预测肝移植术后感染的诊断准确度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝移植术后感染特点

肝移植术后 33 例受体发生感染，占总数的 49%，其中单纯细菌感染 19 例，单纯真菌感染 7 例，细菌合并真菌感染 7 例。从 33 例术后感染患者中共培养出病原体 58 株，其中细菌 53 株，真菌 8 株。细菌感染中，培养出病原体中最多的是凝固酶阴性葡萄球菌（包括溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌、未特指的凝固酶阴性葡萄球菌），共 15 株，其次是鲍曼不动杆菌 7 株，此外还有肺炎克雷伯菌 6 株、大肠埃希菌 5 株、屎肠球菌 5 株、铜绿假单胞菌 4 株、阴沟肠杆菌 3 株、沙门菌 2 株、鸟肠球菌 1 株、未特指的革兰阴性或革兰阳性细菌 5 株。真菌感染中，培养出白假丝酵母菌 5 株，热带假丝酵母菌 2 株、曲霉 1 株。

感染发生部位分别为肺部感染 21 例、腹腔感染 13 例、全身感染 7 例、泌尿系感染 5 例、切口感染 4 例、口腔感染 3 例，胸腔感染、胆道感染和肠道感染各 2 例（存在同一细菌不同部位感染）。

2.2 肝移植术后感染单因素分析结果

供体存在开放性损伤，受体术前血红蛋白水平、血小板计数、肝功能 Child-Pugh 分级、MELD 评分，术中红细胞输注量，术后第 1 日 GGT、ICU 停留时间共 8 个因素是器官捐献供肝移植术后感染的相关因素（均为 $P < 0.05$ ，表 1）。其余供体和受体因素两组间比较，差异均无统计学意义（均为 $P > 0.05$ ）。

2.3 肝移植术后感染危险因素多因素分析结果

多因素 Logistic 回归分析结果显示受体术前血红蛋白水平 < 120 g/L 和术后 ICU 停留时间 > 96 h 为器官捐献供肝移植术后感染的独立危险因素（均为

$P < 0.05$ ，表 2）。

2.4 肝移植术后感染预测指标的 ROC 曲线分析

将术前血红蛋白水平和术后 ICU 停留时间分别对术后感染预测进行 ROC 曲线分析，显示术前血红蛋白水平预测术后感染发生的最佳切点为 114 g/L，灵敏度为 62.9%，特异度为 75.8%，ROC 曲线下面积 0.714。术后 ICU 停留时间的最佳切点为 102 h，灵敏度为 84.8%，特异度为 57.1%，ROC 曲线下面积 0.728。

3 讨论

本研究 68 例公民逝世后器官捐献供肝移植受体中，33 例受体术后发生感染，占受体总数的 49%，其中单纯细菌感染 19 例（28%），单纯真菌感染 7 例（10%），细菌合并真菌感染 7 例（10%），本研究结果与肝移植相关研究结果相似^[3-7]。

从感染分类而言，肝移植术后细菌感染的发生率最高^[8-9]。本研究分离出的细菌株仍以常见病菌为主，以凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、屎肠球菌和铜绿假单胞菌等多见。分离出的病原菌中，属革兰阴性菌种类者较多，分布范围遍及全身多个部位、器官。革兰阴性菌和革兰阳性菌在标本来源分布上存在差异，提示病原菌分布在身体不同部位有一定倾向性，如呼吸道感染以革兰阴性菌为主，而革兰阳性菌在腹腔积液和腹腔引流管导管尖端所取标本中检出率较高，主要为葡萄球菌和屎肠球菌^[10-11]。真菌感染在肝移植术后患者亦很常见，发生感染的条件致病菌以假丝酵母菌最多见，其次为曲霉、毛霉与隐球菌^[12]。肝移植术后真菌感染发生率在 5%~42%^[13]，临床症状并不典型，加大了诊断及治疗困难。在本研究 68 例病例中，术后有 14 例发生真菌感染，通过临床表现综合痰培养、腹腔引流管导管尖端所取标本培养、大便培养等检查结果得出诊断，其中 8 例培养出真菌 8 株，包括白假丝酵母菌 5 株、热带假丝酵母菌 2 株、曲霉 1 株；另外 6 例患者有发热、咳嗽、咳痰等临床表现，加上胸部 X 线摄片、胸部螺旋 CT 阳性结果，结合血浆真菌（1,3）- β -D-葡聚糖 > 150 pg/mL 诊断真菌感染。真菌（1,3）- β -D-葡聚糖早期诊断深部真菌感染的价值值得肯定^[14]。

本研究中，肝移植受体的感染部位主要在肺部和腹腔。肝移植术后免疫抑制剂的使用可导致机体免疫力下降，体内细菌的动态平衡状态随之发生改变，造成机体内正常菌群发生增生或易位，可引起腹腔机会

表 1 两组肝移植受体感染危险因素单因素分析结果

Table 1 Univariate analysis results of risk factors for infection in liver transplant recipients between two groups [n(%)]

变量	非感染组 (n=35)	感染组 (n=33)	χ^2 值	P 值
供体因素				
存在开放性损伤				
有	17 (49)	25 (76)	5.316	0.021
否	18 (51)	8 (24)		
受体因素				
术前血红蛋白水平				
< 120 g/L	15 (43)	25 (76)	7.591	0.006
≥ 120 g/L	20 (57)	8 (24)		
术前血小板计数				
< 50 × 10 ⁹ /L	8 (23)	5 (15)	15.951	0.003
(50 ~ 79) × 10 ⁹ /L	3 (9)	9 (27)		
(80 ~ 99) × 10 ⁹ /L	1 (3)	9 (27)		
(100 ~ 300) × 10 ⁹ /L	21 (60)	10 (30)		
> 300 × 10 ⁹ /L	2 (6)	0 (0)		
术前肝功能 Child-Pugh 分级				
A 级	24 (69)	15 (45)	6.478	0.039
B 级	9 (26)	9 (27)		
C 级	2 (6)	9 (27)		
术前 MELD 评分				
< 11 分	29 (83)	18 (55)	6.378	0.012
≥ 11 分	6 (17)	15 (45)		
术中红细胞输注量				
≤ 5 U	28 (80)	16 (48)	7.387	0.007
> 5 U	7 (20)	17 (52)		
术后第 1 日 GGT				
< 50 U/L	3 (9)	12 (36)	8.806	0.012
50 ~ 150 U/L	23 (66)	12 (36)		
> 150 U/L	9 (26)	9 (27)		
术后 ICU 停留时间				
≤ 96 h	16 (46)	4 (12)	9.232	0.002
> 96 h	19 (54)	29 (88)		

表 2 肝移植术后发生感染的独立危险因素

Table 2 Independent risk factors of infection after liver transplantation

危险因素	OR	95%CI	P 值
术前血红蛋白水平 < 120 g/L	0.970	0.950 ~ 0.992	0.007
术后 ICU 停留时间 > 96 h	1.022	1.005 ~ 1.041	0.013

OR 为比值比; CI 为可信区间

性感染风险增加。部分患者肝移植术前因肝衰竭行人工肝治疗、手术并发胆瘘或腹腔出血、再次肝移植也会增加腹腔感染率^[8]。肝移植手术复杂,术野暴露时间长,术中大量出血和输血发生率高,围手术期各种侵入性操作多,术后长时间留置深静脉导管,这些因素均可能引起血流感染、腹腔感染。另外,肝移植患者普遍放置腹腔引流管时间较长,也增加了腹腔感染的机会。

本研究对可能引起器官捐献供肝移植术后感染的多项因素进行单因素分析,发现供体存在开放性损伤,受体术前血红蛋白水平、血小板计数、肝功能 Child-Pugh 分级、MELD 评分,术中红细胞输注量,术后第 1 日 GGT、ICU 停留时间共 8 个因素是器官捐献供肝移植术后感染的相关因素(均为 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示受体术前血红蛋白水平和术后 ICU 停留时间为器官捐献供肝移植术后感染的独立危险因素(均为 $P < 0.05$)。将术前血红蛋白水平和术后 ICU 停留时间分别对术后感染预测作 ROC 曲线分析,显示术前血红蛋白水平和术后 ICU 停留时间的最佳切点分别为 114 g/L 和 102 h,提示对术后感染预测有一定准确度。

综上所述,公民逝世后器官捐献供肝移植术后感染发生率较高,以细菌感染和真菌感染为主,感染部位主要有肺部感染和腹腔感染。本研究经过单因素和多因素分析,发现受体肝移植术前血红蛋白水平低及术后 ICU 停留时间长,会增加肝移植术后的感染风险,且两者预测感染的效能具有一定的灵敏度和特异度。

参考文献:

- [1] KIM SI. Bacterial infection after liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(20): 6211-6220. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6211.
- [2] ROMERO FA, RAZONABLE RR. Infections in liver transplant recipients[J]. World J Hepatol, 2011, 3(4): 83-92. DOI: 10.4254/wjh.v3.i4.83.
- [3] HERNANDEZ MDEL P, MARTIN P, SIMKINS J, et al. Infectious complications after liver transplantation[J]. Gastroenterol Hepatol(N Y), 2015, 11(11): 741-753.
- [4] SINGH N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation[J]. Infect Dis Clin North Am, 2003, 17(1): 113-134, viii.
- [5] NAFADY-HEGO 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. DOI: 10.1002/lt.22278.
- [6] BRIEGEL J, FORST H, SPILL B, et al. Risk factors for systemic fungal infections in liver transplant recipients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1995, 14(5): 375-382.
- [7] SILVEIRA FP, KUSNE S, AST Infectious Diseases Community of Practice. Candida infections in solid organ transplantation[J]. Am J Transplant, 2013, 13(Suppl 4): 220-227. DOI: 10.1111/ajt.12114.
- [8] ESCHENAUER GA, LAM SW, CARVER PL. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients[J]. Liver Transpl, 2009, 15(8):842-858. DOI: 10.1002/lt.21826.
- [9] 张莹, 韩东冬, 王华光, 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2016.06.004. ZHANG Y, HAN DD, WANG HG, et al. Analysis on risk factors of postoperative infection in liver transplantation patients[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2016, 9(6): 496-501. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2016.06.004.
- [10] 李明霞, 彭贵主, 王忍, 等. 肝移植术后感染研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(7): 494-497. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.07.018. LI MX, PENG GZ, WANG R, et al. Research progress on infections after liver transplantation[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2015, 21(7): 494-497. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.07.018.
- [11] 潘娜, 李素英, 黄晶, 等. 肝移植患者术后早期感染菌群分布及耐药性分析[J]. 北京医学, 2015, 37(12): 1212-1213. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2015.12.031. PAN N, LI SY, HUANG J, et al. Analysis on bacterial distribution and drug resistance in early stage after liver transplantation[J]. Beijing Med J, 2015, 37(12): 1212-1213. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2015.12.031.
- [12] SGANGA G, BIANCO G, FIORI B, et al. Surveillance of bacterial and fungal infections in the postoperative period following liver transplantation: a series from 2005-2011[J]. Transplant Proc, 2013, 45(7): 2718-2721. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.08.010.
- [13] 郑树森. 肝移植[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:606-607.
- [14] LEVESQUE E, EL ANBASSI S, SITTELE E, et al. Contribution of (1,3)-beta-D-glucan to diagnosis of invasive candidiasis after liver transplantation[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(3): 771-776. DOI: 10.1128/JCM.03018-14.

(收稿日期: 2017-12-10)
(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)