

# 器官移植术后病原体感染检测研究进展

王啸晨 葛军 陈雅文 蒋廷亚 黎小锋 杨功达 周阳 王仁定

**【摘要】** 器官移植是目前治疗多种终末期器官疾病的最佳手段。免疫抑制剂的使用降低了器官移植受体发生免疫排斥反应的风险，同时也抑制了受体的免疫水平，进而导致受体感染病原体的风险增加。本文主要介绍了器官移植术后感染的病原体构成、不同类型器官移植的术后感染情况，总结了器官移植术后病原体感染的常用检测方法，并提出二代测序技术应用于器官移植术后病原体感染检测的可能性。

**【关键词】** 器官移植；肝移植；肾移植；肺移植；心脏移植；感染；病原体；高通量测序；二代测序方法

**【中图分类号】** R617, R63 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 06-0015-04

器官移植是目前治疗多种终末期器官疾病的最佳治疗手段<sup>[1]</sup>。同种异体移植受体存活率在过去的几十年内有显著提高，一方面是由于免疫抑制剂的作用降低了急性排斥反应发生率，另一方面是由于移植术后受体的感染性并发症能被有效预防和治疗。近年来，我国心脏死亡器官捐献（donation after cardiac death, DCD）供体器官移植发展迅速。DCD供体器官热缺血时间长、器官质量较差、术后功能恢复延迟的风险高，围手术期多需要更强的免疫诱导和免疫抑制治疗。免疫抑制剂抑制了受体的非特异性免疫与特异性免疫功能，使受体发生术后感染的风险增加。因此，DCD供体来源的器官移植术后受体发生感染的风险要高于传统供体来源的器官移植受体。此外，DCD供体在重症监护室（intensive care unit, ICU）内的监护治疗时间较长，并发细菌、真菌感染的可能性较大，部分受体移植术后容易发生供体来源的感染（donor derived infection, DDI）。

本文主要介绍器官移植术后感染的病原体构成、不同类型器官移植的术后感染情况，总结了器官移植术后病原体感染的常用检测方法，并提出二代测序技术用于器官移植术后病原体感染检测的可能性。

## 1 器官移植术后感染的病原体构成

### 1.1 内源性感染

引发器官移植受体内源性感染的病原体主要有两种类型：（1）受体术前体内内源性菌群，内源性菌群包括革兰

阴性杆菌、革兰阳性球菌和假丝酵母菌属；（2）潜伏性病原体的再激活感染，免疫抑制剂的使用可能导致潜伏性病原体，包括结核分枝杆菌、单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）、乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）、丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）、克氏锥虫、弓形虫等发生再激活，继而引发感染<sup>[2]</sup>。

因此，在器官移植术前对受体状况进行评估十分重要。通过术前有效评估，对受体体内病原体进行检测并及时用药，可以有效降低器官移植术后发生内源性感染的风险。

### 1.2 供体来源的感染

DDI是器官移植术后较少见的并发症，但一旦发生，其危险性往往较高<sup>[3]</sup>。在普通人群中，病原体感染较为常见，因此一些具有潜在传染性疾病的普通人群不可避免成为器官捐献者。

DCD供体器官易受到病原体的感染，引发DDI的风险较大。一方面，器官捐献者自身感染的病原体会随着移植器官进入受体体内，引发感染或病原体的再激活，这类感染的病原体包括人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）、HBV、HCV、CMV等在内的病毒，细菌，以隐球菌为代表的真菌等<sup>[4-5]</sup>；另一方面，器官保存液或灌洗液污染可能引发曲霉等真菌感染以及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA）、耐万古霉素肠球菌（vancomycin-resistant

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.06.015

基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目（31301919）

作者单位：212013 江苏镇江，江苏大学生命科学研究院

作者简介：王啸晨，男，1993年生，硕士研究生，研究方向为肾移植围手术期感染及其检测方法，Email: 294015901@qq.com

通讯作者：葛军，男，1987年生，博士后，研究方向为高通量测序在病原菌感染检测中的应用，Email: gejun@rrgenerech.com

enterococcus, VRE)等细菌感染。围手术期的广谱抗生素可以有效降低这类病原体感染的风险<sup>[6]</sup>。

### 1.3 院内感染及社区感染

器官移植受体术后住院期间发生院内感染与常规外科手术院内感染类型相似,包括呼吸道感染、尿道感染、手术部位感染和血流感染<sup>[7]</sup>。器官移植受体出院后可能会与社区内一些潜在病原体接触,这些病原体包括呼吸道病毒(流感病毒、腺病毒等),支原体,细菌(肺炎链球菌、军团菌等),真菌(曲霉、新型隐球菌等)和寄生虫。由于免疫抑制剂的使用,受体多处于免疫抑制的状态,因此器官移植受体应尽量避免接触流感、结核病及其他传染病的患者,以防受到侵袭性强的病原体感染。

## 2 不同类型器官移植术后感染情况

器官移植受体在住院期间多发生医院获得性感染,移植术后30 d内感染风险最高,移植术后早期感染的病原体以细菌为主,多为外源性感染<sup>[8]</sup>。

### 2.1 肝移植

肝移植手术应激可使受体胃肠道发生肿胀以及黏膜损伤,引起肠道菌群失调、肠道菌群易位等情况,受体术后早期腹腔内细菌感染率较高。肝移植受体长期使用腹腔引流管,可增加了腹腔感染的机会,进而增加血流感染的风险。另外,肝移植受体术后需长期服用免疫抑制剂,导致细胞免疫和体液免疫的损害,造成受体全身或局部抵抗力降低,易引发感染。

肝移植受体术后感染的类型主要包括呼吸道感染、尿道感染、手术部位感染和血流感染。其中呼吸道感染的主要病原体包括肠杆菌科、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌;尿道感染的主要病原体包括肠球菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌;手术部位感染的主要病原体包括肠球菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌;血流感染的主要病原体包括凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌<sup>[9-10]</sup>。

### 2.2 肾移植

由于肾移植受体术后长期使用免疫抑制剂,机体免疫功能受损严重,容易引起各种致病菌的感染。其中尿路感染是肾移植术后常见的感染类型,约占肾移植术后感染的50%~75%<sup>[11]</sup>。正常的泌尿道具有抗感染的能力,而肾移植受体手术后由于各种危险因素(使用免疫抑制剂、术后长期膀胱导尿、肾脏回流性疾病等)导致抗感染能力降低,引发尿路感染。肾移植受体术后呼吸道感染亦是影响受体生存率的重要因素,其主要与引流管和气管插管的放置时间有关。

肾移植受体术后感染的类型主要包括呼吸道感染、尿道感染、手术部位感染和血流感染。其中呼吸道感染的主要病原体包括铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌、不动杆菌属;尿道感染的主要病原体包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、肠球菌、黏质沙雷菌、

阴沟肠杆菌;手术部位感染的主要病原体包括肠球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌;血流感染的主要病原体包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌<sup>[12-13]</sup>。

### 2.3 心脏移植

心脏移植受体由于术前心功能衰竭,常合并多器官功能不全,术中经历长时间体外循环以及气管插管、中心静脉置管等侵入性操作,术后感染的发生率较高。此外,心肺交互关系导致心脏移植受体围手术期易出现肺淤血,容易发生呼吸道感染<sup>[14]</sup>。

心脏移植受体术后感染的类型主要包括呼吸道感染、手术部位感染和血流感染。其中呼吸道感染的主要病原体包括铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、阴沟肠杆菌、金黄色葡萄球菌;手术部位感染的主要病原体包括金黄色葡萄球菌、白假丝酵母菌;血流感染的主要病原体包括大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌<sup>[15]</sup>。

### 2.4 肺移植

感染和排斥反应是肺移植围手术期的两大并发症。由于肺是开放性器官,移植肺可能带有自身病原体,移植肺淋巴回流和神经支配受损等因素可导致肺移植受体术后感染的风险较高。肺移植受体在术后30 d内发生感染的风险较高,以细菌性肺炎最常见<sup>[16]</sup>。

肺移植受体术后感染的类型主要包括呼吸道感染和手术部位感染。其中呼吸道感染的主要病原体包括铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、克雷伯菌属、曲霉;手术部位感染的主要病原体包括金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肠球菌<sup>[17]</sup>。

## 3 病原体检测方法

当器官移植受体术后发生细菌感染时,直接涂片显微镜检查(镜检)是最简单快速的方法之一,临床上通过样本采集、富集培养放大分离鉴定细菌,较为可靠。随着单克隆技术与基因工程技术的建立和使用,血清学检测对移植术后细菌感染的诊断也越来越普及,血清学检测指标包括血清降钙素原(procalcitonin, PCT)与C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)<sup>[18]</sup>。然而器官移植术后尤其是肝移植术后无论是否发生感染,PCT水平都会有所升高,而CRP水平并不能特异性鉴定细菌感染的发生。

当器官移植受体术后发生病毒感染时,临床上多通过细胞培养后镜检的方式检测病毒,通过对病毒的特异性细胞病变效应(cytopathic effect, CPE)或空斑实验检测其数量与感染性。病毒的血清学检测包括中和试验、补体结合试验、血凝抑制试验和凝胶免疫扩散试验。免疫标记技术可以特异性地识别病毒种类,该检测方法灵敏度及特异性均较高,然而不能排除假阳性,临床应用较为困难。另外,核酸分子杂交技术与聚合酶链反应(PCR)技术也可检测部分病毒,如HBV、HCV、CMV等,而常规核酸检测的引物特异性较高,往往只能一次鉴定一种病毒的核酸,检

测速度较慢<sup>[19]</sup>。

器官移植受体术后真菌感染的检测方法包括涂片镜检、真菌培养、血清学检测、组织病理学检查等。涂片镜检和真菌培养可检测出真菌菌丝、孢子等作为确认依据。真菌的血清学检测主要包括对其细胞壁成分、抗原、代谢产物及抗体的检测，如(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测、半乳甘露聚糖抗原检测、烯醇化酶检测。半乳甘露聚糖抗原检测的假阳性率较高，(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测的灵敏度高，但特异性较低，很难鉴定具体真菌种类。乳胶凝集试验灵敏度和特异性较高，但主要用于隐球菌的检测，难以应用于广泛的临床真菌感染检测。

器官移植受体术后寄生虫感染的检测方法包括病原学检测、免疫学检测、PCR 等。病原学检测可以根据其标本来源和形态特征确认其种类。免疫学检测包括特异性抗原反应和血清学检测，具有高度特异性、灵敏度和可重复性。

目前，随着分子生物学技术不断发展，出现了许多快速鉴定病原体的方法，如限制性片段长度多态性分析、单链构象多态性分析、焦磷酸测序技术、荧光原位杂交技术等<sup>[20-21]</sup>。尽管这些基于分子生物学的病原体检测技术相对于传统检测手段有明显的优势，但其在临床检测应用方面存在各自的局限性。

二代测序技术利用基于单分子簇的边合成边测序技术 (sequencing by synthesis, SBS) 与可逆终止化学反应，可以在短时间内进行高通量测序，其具有通量大、速度快、灵敏度高、成本低等优势，有作为器官移植术后病原体检测新方法的潜力。多项研究表明，二代测序技术在器官移植术后病原体检测中发挥着重要的作用。Palacios 等<sup>[22]</sup>通过二代测序技术从 3 例移植术后受体中鉴定出一种新的病毒。Ye 等<sup>[23]</sup>使用二代测序技术对 1 例造血干细胞移植术后发生感染的儿童进行病原体检测，并成功确定病原体种类。

## 4 小 结

随着免疫抑制剂的使用，器官移植受体术后的免疫排斥可以得到有效抑制，然而免疫抑制剂同时也抑制了受体的免疫水平，导致受体更容易受到病原体感染。了解器官移植受体在不同阶段发生感染时的主要病原体类别，并及时对受体体内病原体采用正确的检测方法，可以在一定程度上提高受体术后的生存率及生活质量。

### 参考文献：

- [1] 霍枫. 公民心脏死亡器官捐献开启我国器官移植新时代[J]. 器官移植, 2013, 4(5): 247-249. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2013.05.001.
- [2] TERRAULT NA. Hepatitis C therapy before and after liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2008, 14(Suppl 2): S58-S66. DOI: 10.1002/lt.21624.
- [3] ISON MG, LLATA E, CONOVER CS, et al. Transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from an organ donor to four transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2011, 11(6): 1218-1225. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03597.x.
- [4] HUMAR A, FISHMAN JA. Donor-derived infection: old problem, new solutions? [J]. Am J Transplant, 2008, 8(6): 1087-1088. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02246.x.
- [5] SIFRI CD, ISON MG. Highly resistant bacteria and donor-derived infections: treading in uncharted territory[J]. Transpl Infect Dis, 2012, 14(3): 223-228. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2012.00752.x.
- [6] LEVESQUE E, PAUGAM-BURTZ C, SALIBA F, et al. Fungal complications after Candida preservation fluid contamination in liver transplant recipients[J]. Transpl Int, 2015, 28(11): 1308-1316. DOI: 10.1111/tri.12633.
- [7] RICHARDS MJ, EDWARDS JR, CULVER DH, et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2000, 21(8): 510-515.
- [8] 陈虹, 王旭, 范铁艳, 等. 实体器官移植术后患者肺部疾病的诊治难点及策略 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(3): 149. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.03.006.
- [9] CHEN H, WANG X, FAN TY, et al. Difficulties and strategies in the diagnosis and treatment of lung diseases in patients after solid organ transplantation[J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electr Vers), 2015, 3(3): 149. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.03.006.
- [10] BODRO M, SABÉ N, TUBAU F, et al. Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients[J]. Transplantation, 2013, 96(9): 843-849. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182a049fd.
- [11] BERT F, LARROQUE B, PAUGAM-BURTZ C, 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. DOI: 10.1002/lt.21991.
- [12] ANASTASOPOULOS NA, DUNI A, PESCHOS D, et al. The spectrum of infectious diseases in kidney transplantation: a review of the classification, pathogens and clinical manifestations[J]. In Vivo, 2015, 29(4): 415-422.
- [13] PARASURAMAN R, JULIAN K. Urinary tract infections in solid organ transplantation[J]. Am J Transplant, 2013, 13(Suppl 4): 327-336. DOI: 10.1111/ajt.12124.
- [14] NATORI Y, ALBAHRANI S, ALABDULLA M, et al. Risk factors for surgical site infection after kidney and pancreas transplantation[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2018, 13: 1-7. DOI: 10.1017/ice.2018.148.
- [15] 胡晓红, 邓敏, 史嘉玮. 心血管外科 ICU 66 例心脏移植患者医院感染发病率 [J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(8): 552-555. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.08.004.
- [16] HU XH, DENG M, SHI JW. Incidence of healthcare-associated infection in 66 patients undergoing heart transplantation in a cardiovascular surgical intensive care unit[J]. Chin J Infect Cont, 2016, 15(8): 552-555. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.08.004.
- [17] 赖颢, 张文平, 陈昊, 等. 心脏移植受体术后感染特点及防治策略 [J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(8): 450-453. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2010.08.002.
- [18] LAI H, ZHANG WP, CHEN H, et al. The characters of infections after heart transplantation: prevention and management[J]. Chin J Organ Transplant, 2010, 31(8): 450-453. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2010.08.002.
- [19] 李赛琪, 潘雁, 翁薇琼, 等. 肺移植术后肺部感染的流行病学、病原学和预后因素分析 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2015,



- 22(10): 948-953.  
LI SQ, PAN Y, WENG WQ, et al. Epidemiology, etiology and prognosis of pneumonia in lung transplantation recipients[J]. Chin J Clin Thorac Cardio Surg, 2015, 22(10): 948-953.
- [17] 吴波, 陈静瑜. 肺移植术后感染的防治进展 [J]. 中华器官移植杂志, 2015, 36(5): 298-301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.05.011.  
WU B, CHEN JY. Progress in prevention and treatment of infection after lung transplantation[J]. Chin J Organ Transplant, 2015, 36(5): 298-301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.05.011.
- [18] SANDKOVSKY U, KALIL AC, FLORESCU DF. The use and value of procalcitonin in solid organ transplantation[J]. Clin Transplant, 2015, 29(8): 689-696. DOI: 10.1111/ctr.12568.
- [19] 季阳, 郑忠伟, 蔡辉, 等. 病毒血清学检测与核酸检测技术在输血传染病筛查中的应用 [J]. 中国输血杂志, 2010, 23(6): 413-417.  
JI Y, ZHENG ZW, CAI H, et al. Application of virus serological detection and nucleic acid detection technology in screening of transfusion infectious diseases[J]. Chin J Blood Transfus, 2010, 23(6): 413-417.
- [20] ALANIO A, GITS-MUSELLI M, GUIGUE N, et al. Diversity of pneumocystis jirovecii across europe: a multicentre observational study[J]. EBioMedicine, 2017, 22: 155-163. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.06.027.
- [21] KOCUREK KI, STONES L, BUNCH J, et al. Top-down lesa mass spectrometry protein analysis of gram-positive and gram-negative bacteria[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2017, 28(10): 2066-2077. DOI: 10.1007/s13361-017-1718-8.
- [22] PALACIOS G, DRUCE J, DU L, et al. A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases[J]. N Engl J Med, 2008, 358(10): 991-998. DOI: 10.1056/NEJMoa073785.
- [23] YE M, WEI W, YANG Z, et al. Rapid diagnosis of propionibacterium acnes infection in patient with hyperpyrexia after hematopoietic stem cell transplantation by next-generation sequencing: a case report[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 5. DOI: 10.1186/s12879-015-1306-0.

(收稿日期: 2018-09-13)

(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)

(上接 435 页 from page 435)

- [13] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国公民逝世后器官捐献供肾体外低温机械灌注保存专家共识(2016版)[J/CD]. 中华移植杂志(电子版), 2016, 10(4): 154-158. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.04.002.  
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on cryopreservation in vitro of donor kidney from organ donation after Chinese citizens' death (2016 edition) [J/CD]. Chin J Transplant(Electr Vers), 2016, 10(4): 154-158. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.04.002.
- [14] 董建辉, 廖吉祥, 孙煦勇, 等. LifePort 保存心脏死亡器官捐献供肾的临床研究 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2014, 29(8): 697-700. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2014.08.012.  
DONG JH, LIAO JX, SUN XY, et al. Clinical research of transporting kidney from donation after cardiac death by LifePort[J]. J Clin Urol, 2014, 29(8): 697-700. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2014.08.012.
- [15] LAM VW, LAURENCE JM, RICHARDSON AJ, et al. Hypothermic machine perfusion in deceased donor kidney transplantation: a systematic review[J]. J Surg Res, 2013, 180(1): 176-182. DOI: 10.1016/j.jss.2012.10.055.
- [16] GUARRERA JV, GOLDSTEIN MJ, SAMSTEIN B, et al. 'When good kidneys pump badly': outcomes of deceased donor renal allografts with poor pulsatile perfusion characteristics[J]. Transpl Int, 2010, 23(4): 444-446. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00970.x.
- [17] XIAOMING P, XIANG H, LINJUAN L, et al. Preliminary results of transplantation with kidneys donated after cardiac death: a path of hope for organ transplantation in China[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(9): 1590-1596. DOI: 10.1093/ndt/gfv049.
- [18] 张驩, 陈妍君, 王诚, 等. Lifeport 与静态低温保存应用于器官捐献供肾保存效果的 Meta 分析 [J]. 器官移植, 2016, 7(4): 268-274. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.04.004.  
ZHANG S, CHEN YJ, WANG C, et al. Meta analysis of the effect of Lifeport and static cold storage on donor kidney[J]. Organ Transplant, 2016, 7(4): 268-274. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.04.004.
- [19] MUELLER TF, SOLEZ K, MAS V. Assessment of kidney organ quality and prediction of outcome at time of transplantation[J]. Semin Immunopathol, 2011, 33(2): 185-199. DOI: 10.1007/s00281-011-0248-x.

(收稿日期: 2018-08-19)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)