

• 论著 •

成人原位肝移植术后早期感染相关危险因素分析

王峪 刘懿禾 郑卫萍 明宇 沈中阳

【摘要】 目的 探讨成人原位肝移植术后早期(术后 30 d 内)感染相关危险因素。方法 采用回顾性对照研究方法,对 400 例成人原位肝移植术后患者进行感染相关危险因素的分析。结果 成人原位肝移植术后早期感染的发生率为 30.3%(121/400 例),常见细菌感染,占 62.0%(75/121 例);其次为真菌感染,占 20.6%(25/121 例),病毒感染,占 12.4%(15/121 例);其他占 5.0%(6/121 例)。常见感染部位依次为肺感染(63 例,占 52.1%)、胆道感染(23 例,占 19.0%)、腹腔感染(22 例,占 18.2%)、导管相关性脓毒症(13 例,占 10.7%)。Logistic 回归分析发现,急性肾功能衰竭、早期移植肝功能恢复延迟、急性肺损伤、腹腔出血、肺水肿、既往糖尿病或术后新发生糖尿病、Child-Pugh 评分>10 分、年龄>60 岁 8 项应视为成人原位肝移植术后早期感染的高危因素。结论 感染是成人原位肝移植术后早期临床常见的严重并发症,临床上可以通过积极的监测、合理应用抗生素和免疫抑制剂,认真处理急性肾功能衰竭及改善移植肝功能等手段减少感染的发生率。

【关键词】 肝移植; 术后早期; 感染; 危险因素

Study on risk factors for early postoperative infection after orthotopic liver transplantation in adults
WANG Yu, LIU Yi-he, ZHENG Wei-ping, MING Yu, SHEN Zhong-yang. Department of Transplantation Surgery, The First Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300192, China
Corresponding author: SHEN Zhong-yang

【Abstract】 **Objective** To analyze risk factors related to infection during early postoperative period after orthotopic liver transplantation in adults. **Methods** Retrospective study of 400 cases of orthotopic liver transplantation in adults performed between 2003 and 2004. Pre-, intra- and postoperative variables of recipients were analyzed in two groups according to whether or not infection developed. **Results** Infection developed in 121 patients (30.3%). Bacterial infections were most common, accounting for 62.0% (75/121 cases), followed by fungal infection with the percentage of 20.6% (25/121 cases), and virus infection accounting for 12.4% (15/121 cases). The common infection sites were lung (63 cases, 52.1%), gallbladder (23 cases, 19.0%), peritoneal cavity (22 cases, 18.2%), and venous catheter (13 cases, 10.7%). Significant risk factors for infection as shown by the multivariate analysis were acute renal failure, graft dysfunction, acute lung injury, postoperative bleeding, pulmonary edema, history of diabetes mellitus or new-onset diabetes mellitus, Child-Pugh stage>10, age >60. **Conclusion** Early postoperative infection after orthotopic liver transplantation in adults is a common and serious complication that continues to be difficult to control. Certain risk factors can be improved with careful management such as acute kidney failure and graft dysfunction. Appropriate anti-infection remedy is very important to prevent drug resistance. However, immunosuppression agents acts as a real predisposing factor of infection with regard to both its development and its clinical manifestation.

【Key words】 liver transplantation; early postoperation; infection; risk factor

成人原位肝移植手术已经在治疗终末期肝病合并肝功能衰竭方面取得了巨大成功,尽管如此,由于原发疾病的严重程度及免疫抑制剂的使用,肝移植术后早期(术后 30 d 内)感染仍为影响患者生存的重要因素^[1,2]。感染是肝移植术后早期常见的并发症,发生率占肝移植受体总数的 50%~68%,以肺感染、腹腔感染、胆道感染、导管相关性脓毒症常见^[3,4]。通过积极监测,认真处理急性肾功能衰竭(ARF)及改善移植肝功能以减少感染的发生,合理

应用抗生素,调整免疫抑制剂的使用,对防治肝移植术后感染也非常重要^[5]。对 2003 年 10 月—2004 年 8 月收治的 400 例接受成人原位肝移植术患者进行回顾性对照研究,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:2003 年 10 月—2004 年 8 月在我院首次接受原位肝移植术患者 400 例,其中男 333 例,女 67 例;年龄 18~72 岁,平均(50.8±9.7)岁。以肝移植术后早期是否发生感染分成感染组(121 例)及对照组(279 例)。感染的诊断均符合国家卫生部 2001 年制定的《医院感染诊断标准》^[6]。

1.2 研究方法:拟定下列 14 个因素为肝移植术后感染的危险因素:患者年龄,Child-Pugh 评分,手

基金项目:天津市科技发展计划项目(05ZHTGCG00300)

作者单位:300192 天津市第一中心医院器官移植中心

通讯作者:沈中阳,博士,教授

作者简介:王峪(1970-),女(汉族),天津人,主治医师。

术时间大于 12 h, 术中失血 3 000 ml 以上, 早期移植肝功能恢复延迟, 肝动脉血栓形成, 既往糖尿病或术后新发糖尿病, 急性肺损伤 (ALI), 肺水肿, ARF, 神经精神症状, 腹腔出血, 反复开腹, 重症监护室 (ICU) 滞留时间。

1.3 统计学方法: 数据使用 SPSS 统计软件处理。采用 χ^2 检验和非条件 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝移植术后感染发生率 (表 1): 400 例成人原位肝移植术患者中, 有 121 例在肝移植术后早期发生了感染, 发生率为 30.25%, 感染菌种类依次为细菌、真菌、病毒和其他; 感染部位依次为肺、胆道、腹腔和导管相关性败血症。感染组死亡 17 例, 病死率为 4.25% (17/400 例), 对照组死亡 4 例, 病死率为 1.00% (4/400 例); 感染组死亡的相对危险度 (OR) 是对照组的 4.25 倍 (OR = 11.238, 95% 可信区间为 4.514 ~ 27.977)。

表 1 121 例原位肝移植术后感染患者感染菌种类和感染部位比较

Table 1 Comparison of number and constituent ratio of the sites and source distribution of pathogens in 121 cases with infection after orthotopic liver transplantation

感染菌种类	例数 [例 (%)]	感染部位	例数 [例 (%)]
细菌	75 (62.0)	肺	63 (52.1)
真菌	25 (20.6)	胆道	23 (19.0)
病毒	15 (12.4)	腹腔	22 (18.2)
其他	6 (5.0)	导管相关性败血症	13 (10.7)

2.2 感染危险因素分析 (表 2): 在 14 个可能的感染危险因素中, 按各个相关因素作为独立危险因素计算 OR 值。最终有统计学意义因素的危险因素有 8 个, 按危险性大小依次为 ARF、早期移植肝功能恢复延迟、ALI、腹腔出血、肺水肿、既往糖尿病或术后新发糖尿病、Child - Pugh 评分 > 10 分、年龄 > 60 岁。

3 讨论

原位肝移植术后发生的感染可显著降低患者的

生存率^[1]。探询其可能的原因发现, 术后早期感染的发生取决于术前状态、供肝质量、供受体手术过程是否顺利、术后早期移植肝功能恢复情况以及围手术期麻醉和监护治疗。术前肝病者存在营养衰竭、胃肠道出血、肝肾综合征或免疫相关性肾病所导致的肾功能下降、机械通气治疗以及可能延续至术后的肝性脑病等, 都是发生感染的关键因素。经历手术创伤、失血、理化损伤, 尤其是肝移植术中门静脉再次开放时因低温、酸中毒、低血容量造成一过性低血压, 使重要脏器发生缺血/再灌注损伤的患者, 肠源性内毒素血症也成为其术后早期感染的来源。肝移植术后正压机械通气治疗、ICU 内各种侵袭性操作以及 ICU 环境因素等, 都将成为术后感染的来源。虽然近年来免疫抑制剂在不断推陈出新, 其不良反应也在逐渐减少, 但免疫抑制剂的使用本身就削弱了患者的免疫状态, 增加了术后早期感染的风险。本组资料显示, 肝移植术后早期仍以细菌感染为主, 占 62.0%, 而肺感染占 52.1%, 大多数患者发病可不典型, 比较隐匿, 病原学多样, 混合感染较多, 临床出现肺炎、脓毒症, 病情迅速进展, 最终导致多器官功能衰竭甚至死亡^[1,4]。

患者术后发生 ARF 常是多因素的, 包括术前存在肾功能不全、早期移植肝功能恢复延迟、术后感染、免疫抑制剂不良反应等。当患者发生 ARF 时免疫功能进一步下降, 明显增加感染的风险, 而感染也常为术后肾功能进一步延迟恢复的原因。二者互为因果, 导致疾病进展^[7], 预后不良。

早期移植肝功能恢复不良, 临床常常表现为脑病延续, 机械通气时间延长, 肝脏合成、解毒功能降低, 削弱了机体对感染的防护能力, 导致肠道菌群移位和肠源性内毒素血症的发生。

已有研究证实, 血糖升高是影响脓毒症预后的重要因素之一^[8]。肝移植术后由于应激、大剂量激素的冲击治疗、钙调神经抑制剂的使用及其他因素如家族史、男性、肥胖、酒精性肝硬化等同时存在^[9], 使

表 2 成人原位肝移植术后早期感染的独立危险因素

Table 2 Independent risk factor for early postoperative infection after orthotopic liver transplantation

组别	例数	ARF	移植肝功能恢复延迟	ALI	腹腔出血	肺水肿	既往糖尿病或术后新发糖尿病	Child - Pugh 评分 > 10 分	年龄 > 60 岁
感染组	121	85	63	37	25	42	67	48	19
对照组	279	22	14	13	24	44	85	73	30
OR 值		19.88	6.69	5.07	3.76	2.81	2.76	1.86	1.54
95% 可信区间		9.88 ~ 41.46	1.36 ~ 37.45	1.21 ~ 31.53	1.94 ~ 5.97	1.32 ~ 5.36	1.34 ~ 5.02	1.29 ~ 2.77	1.03 ~ 2.19
χ^2 值		15.23	10.37	6.04	11.31	5.06	4.56	4.12	3.98
P 值		< 0.01	< 0.05	< 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

患者出现糖尿病或新发糖尿病进一步增加感染风险。

有证据表明,合理使用抗生素可以减少耐药菌、条件致病菌的出现,降低药物不良反应,从而更有利于控制感染的发生,改善患者预后^[10]。

总而言之,感染是成人原位肝移植术后早期临床常见的严重并发症,我们发现,通过早期识别感染高危因素,对患者施行个体化治疗方案,认真处理 ARF 及改善移植肝功能,可以减少感染的发生;严格监测危重患者的免疫功能状态,合理应用抗生素,适时调整免疫抑制剂的使用,控制术后血糖升高等措施,对提高患者生存质量也非常重要。

参考文献:

- 1 Mueller A R, Platz K P, Kremer B. Early postoperative complications following liver transplantation [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004, 18: 881-900.
- 2 沈中阳, 刘懿禾, 于立新, 等. 1 510 例成人原位肝移植患者围手术期的管理 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 589-591.
- 3 Echaniz A, Pita S, Otero A, et al. Incidence, risk factors and influence on survival of infectious complications in liver

transplantation [J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2003, 21: 224-231.

- 4 潘澄, Ashok Jain, John J. Fung. 肝移植术后晚期合并多器官功能衰竭主要死因分析 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 547-551.
- 5 Mayo M M, Galan T J, Moreno G A, et al. Prevalence and risk factors for early postoperative infection after liver transplantation [J]. Rev Esp Anestesiol Reanim, 2005, 52: 200-207.
- 6 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. 中华医学杂志, 2001, 81: 314-320.
- 7 Lebron G M, Herrera G M E, Sella P G, et al. Risk factors for renal dysfunction in the postoperative course of liver transplant [J]. Liver Transpl, 2004, 10: 1379-1385.
- 8 Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut J F. Adjunctive therapies in sepsis: an evidence-based review [J]. Crit Care Med, 2004, 32 Suppl 11: S562-570.
- 9 Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management [J]. Liver Transpl, 2005, 11: 612-620.
- 10 Tremolieres F, Garraffo R, Lortholary O. Need for alternative approaches in the evaluation of new antibacterial antibiotics [J]. Med Mal Infect, 2005, 35 (Suppl 3): S229-S235.

(收稿日期: 2005-12-15 修回日期: 2006-03-20)

(本文编辑: 李银平)

• 病例报告 •

利福平和异烟肼致暴发性肝功能衰竭 1 例

熊朝宇

【关键词】 利福平; 异烟肼; 肝功能衰竭, 暴发性; 人工肝

1 病历简介

患者男性, 50 岁, 因纳差、乏力、恶心、呕吐、黄疸 2 d, 呼吸困难伴昏迷 6 h 急诊入院。患者发病前 1~2 个月曾服用过抗结核药物利福平和异烟肼, 否认有肝炎病史。入院时查体: 体温 36.5℃, 脉搏 160 次/min, 呼吸频率 24 次/min, 血压 69.8/42.8 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。急性病容, 昏迷, 皮肤、巩膜黄染, 口唇发绀, 双肺呼吸音粗, 肺底有细湿啰音, 心率 60 次/min, 律齐, 无杂音。腹胀, 下腹局部膨隆, 肝浊音界不清, 肝脏肋下三横指, 质硬, 肠鸣音存在。白细胞计数 $6.4 \times 10^9/L$, 红细胞 $4.5 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 120 g/L, 血小板计数 $190 \times 10^9/L$, 血糖 3.5 mmol/L, 丙氨酸转氨酶 180 U/L, 天冬氨酸转氨酶 146 U/L, 尿素氮 30.6 mmol/L, 血肌

酐 267.4 $\mu\text{mol}/L$, K^+ 3.4 mmol/L, Na^+ 126 mmol/L, 二氧化碳结合力 (CO_2CP) 18 mmol/L。诊断: 暴发性肝功能衰竭 (FHF)。予吸氧, 西地兰 0.4 mg 静脉注射 (静注), 速尿 40 mg 静注, 质量分数为 10% 的葡萄糖 20 ml + 多巴胺 40 mg 静脉滴注 (静滴), 质量分数为 20% 的甘露醇 250 ml 快速静注, 质量分数为 50% 的白蛋白 10 ml + 生理盐水 100 ml 静滴及补液、抗炎等处理。导尿未引出尿液, 入院 2 h 仍无尿, 血压不升, 并出现呕血, 用西米替丁 1 g + 生理盐水 500 ml 静滴。诊断为多器官功能衰竭 (MOF), 抢救困难, 转院行生物人工肝治疗, 最终于转院当日死亡。

2 讨论

FHF 具有病情严重、进展迅速、病死率高等特点。在暴发性肝炎中由药物所致 FHF 者约占 25%; 药物性暴发性肝炎有两种病理特征: 一是属于过敏反应; 二是药物本身对肝细胞的毒性^[1]。抗结核治疗多联合用药, 可彼此增加药物的肝脏毒性, 尤以异烟肼和利福平最易

引起, 其机制可能对细胞色素 P450 酶系统的诱导作用所致, 出现肝损害大多在用药 3~5 周后。

目前在国外治疗 FHF 的有效手段是采用原位肝移植术。在我国, 以培养肝细胞为基础的体外生物人工肝支持系统, 利用人工肝的生物合成转化功能及解毒功能为坏死的肝脏起代偿和支持作用的研究取得令人瞩目的效果, 为治疗 FHF 提供了新的希望和途径^[2,3]。在治疗结核病不得不联合使用抗结核药物而难以避免 FHF 发生的情况下, 有必要让患者在治疗前签署治疗同意书。

参考文献:

- 1 梁扩寰. 内科进修医师必读 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 413-414.
- 2 段钟平. 重型肝炎肝衰竭临床治疗进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25: 784-786.
- 3 周再生, 叶曙, 吴素红, 等. 不同类型非生物人工肝治疗重型乙型肝炎疗效观察 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 45.

(收稿日期: 2005-10-25)

修回日期: 2006-06-28)

(本文编辑: 李银平)

作者单位: 556300 贵州省台江县人民医院急诊科

作者简介: 熊朝宇 (1966-), 男 (苗族), 贵州台江人, 主治医师。