

儿童肝移植术后重症监护室早期感染特征 及其相关因素分析

张铮铮¹ 陶金好¹ 闫钢凤¹ 程 晔¹ 蔡小狄¹ 陈 扬¹
谢新宝² 陈 功³ 陆国平¹ 陈伟明^{1△} 沈丛欢^{4△}

(¹国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院重症医学科, ²肝病科, ³普外科 上海 201102; ⁴复旦大学附属华山医院肝外科 上海 200040)

【摘要】 目的 研究单中心儿童专科医院肝移植术后重症监护室期间早期感染特征,并对其相关因素进行分析。**方法** 回顾性分析2014年1月1日—2019年12月9日在复旦大学附属儿科医院重症医学科的肝移植术后患儿,统计术后早期病原体检出率、种类、感染部位及耐药情况。按照是否发生感染将患儿分为感染组和非感染组,并对感染发生的相关因素进行多因素分析。**结果** 共纳入70例肝移植术后患儿。根据相关诊断标准,肝移植术后发生感染病例为31例(44.3%),其中27例(87.1%)微生物培养阳性。共分离出病原菌131株,来源分别为下呼吸道(深部痰液及支气管肺泡灌洗液)61株(46.6%)、腹腔引流液39株(29.8%)、血液及中心导管21株(16.0%)、尿路10株(7.6%)。多部位感染常见,同一病例2个部位及以上感染率为45.0%。分离的病原菌中革兰阴性杆菌(G-杆菌)占67.1%,革兰阳性菌占11.5%,真菌占27.4%。前3位细菌分别为鲍曼不动杆菌33株(25.2%)、嗜麦芽窄食单胞菌9株(6.9%)及铜绿假单胞菌8株(6.1%),其中鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌为多重耐药菌株;真菌感染以白色念珠菌为主(26株,19.9%),对氟康唑敏感。按照感染部位排列下呼吸道及血流感染最主要致病菌为鲍曼不动杆菌;腹腔感染主要病原菌为假单胞菌,尿路感染主要为白色念珠菌。感染组与非感染组比较,感染组的手术时间中位数为9 h ($P=0.038$)、PICU住院时间中位数为7天($P=0.017$)、深静脉导管留置时间中位数为8天($P=0.013$),他克莫司最高浓度为15.9 ng/mL ($P=0.014$),组间比较有显著差异。Logistic多因素分析显示年龄小于1岁($OR=4.37$, 95%CI: 1.03~18.6, $P=0.046$)与术后感染有关。**结论** 儿科医院近年收治的肝移植术后患儿早期感染发生率较高,主要为呼吸道及腹腔感染;病原体主要是G-杆菌及白色念珠菌,其中G-杆菌具有多重耐药特点;移植后早期感染可能与患儿的年龄(小于1岁)、手术时间长、深静脉导管留置时间长、PICU住院时间长以及他克莫司浓度过高有关。

【关键词】 肝移植; 感染; 儿童; 耐药

【中图分类号】 R725 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.02.012

Analysis of early infection characteristics and related factors in intensive care of children after liver transplantation

ZHANG Zheng-zheng¹, TAO Jin-hao¹, YAN Gang-feng¹, CHENG Ye¹, CAI Xiao-di¹, CHEN Yang¹,
XIE Xin-bao², CHEN Gong³, LU Guo-ping¹, CHEN Wei-ming^{1△}, SHEN Cong-huan^{4△}

(¹Intensive Care Unit, ²Department of Hepatology, ³Department of General Surgery, National Children's Medical Center/Children's Hospital, Fudan University, Shanghai 201102, China; ⁴Department of Hepatobiliary Surgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Objective To investigate the incidence of early infection in children after liver transplantation in a pediatric intensive care unit and analyze the related factors of infection. **Methods**

国家重点研发计划(2021YFC2701800, 2021YFC2701805)

[△]Corresponding authors E-mail: polarischen2010@163.com (CHEN Wei-ming); sch46@126.com (SHEN Cong-huan)

网络首发时间: 2022-02-17 11:58:47 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20220216.1820.004.html>

This retrospective study was conducted at Children's Hospital of Fudan University from Jan 1, 2014 to Dec 9, 2019. The pathogen detection rate, species, infection site and drug resistance were analyzed. The cases were divided into infected group and the non-infected group, and the related factors of infection were analyzed. **Results** During the study period, a total of 70 children received liver transplants. According to the inclusion criteria, 31 cases (44.3%) were infected after liver transplantation, of which 27 cases (87.1%) had positive microbial culture. A total of 131 pathogens were isolated. Among them, 61 strains (46.6%) were from the lower respiratory tract (deep sputum and bronchoalveolar lavage fluid), 39 strains (29.8%) from abdominal drainage, 21 strains (16.0%) from bloodstream, and 10 strains (7.6%) from the urinary tract. Mixed infection was more common. Cases whose infections involved two or more sites accounted for 45.0%. Gram-negative bacteria, gram-positive bacteria and fungi accounted for 67.1%, 11.5% and 27.4%, respectively. The top three bacteria were 33 strains (25.2%) of *Acinetobacter baumannii*, 9 strains (6.9%) of *Streptomonas maltophilia*, and 8 strains (6.1%) of *Pseudomonas aeruginosa*. Among them, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* were multi-drug resistant strains. *Candida albicans* was the main fungal infection, which were 26 strains (19.9%) and were susceptible to fluconazole. According to the site of infection, the pathogen of the lower respiratory tract and bloodstream infection was mainly *Acinetobacter baumannii*, the pathogen of abdominal infection was mainly *Pseudomonas*, and the pathogen of urinary tract infection was mainly *Candida albicans*. In the infection group, the median operative time was 9 hours ($P=0.038$), the median PICU stay was 7 days ($P=0.017$), the median CVC was 8 days ($P=0.013$), and the highest concentration of tacrolimus was 15.9 ng/mL ($P=0.014$). There were significant differences between the infected group and the non-infected group. Logistic correlation analysis showed that age less than 1 year ($OR=4.37$, 95%CI: 1.03–18.6, $P=0.046$) was related to postoperative infection. **Conclusion** The incidence of early infections in children after liver transplantation in the hospital in recent years was high, and the respiratory and abdomen were the main sites of infection. The gram-negative bacilli and *Candida albicans* were the main pathogens, among which gram-negative bacilli were multi-drug resistant. Factors associated with early infection after transplantation may be related to the age (less than 1 year old), long operation time, long CVC indwelling time, long PICU stay, and high tacrolimus concentration.

【Key words】 liver transplantation; infection; children; drug resistance

* This work was supported by the National Key R&D Program of China (2021YFC2701800, 2021YFC2701805).

肝移植(liver transplantation, LT)作为挽救肝功能衰竭儿童最后的治疗措施,近年在国内蓬勃开展^[1-4]。肝移植术后监护阶段,由于患儿接受腹部大手术、术后免疫抑制剂应用、各种侵入性治疗、术前低营养状态及其他因素,增加了患儿侵袭性感染的风险。有研究显示,接受肝移植手术儿童约一半在早期阶段患有细菌感染^[1],感染性并发症是肝移植术后最主要的死亡因素之一^[5],其发生率及病死率均超过术后排斥反应。目前国内外对于儿童肝移植术后感染研究较少^[6-8],也未形成儿童肝移植术后预防感染措施的诊疗规范。本研究回顾性分析复旦大学附属儿科医院儿科重症监护室(Pediatric

Intensive Care Unit, PICU)连续收治的肝移植术后监护患儿的感染发生情况,以期了解儿童肝移植术后感染状况,分析其发生的相关因素,为规范儿童肝移植术后感染预防措施提供临床依据。

资 料 和 方 法

研究对象 本研究经复旦大学附属儿科医院伦理委员会审核批准[伦理编号:复儿伦审2019(291)],纳入重症监护室在2014年1月—2019年12月间连续收入重症监护室的儿童肝移植病例。纳入标准:(1)接受过肝移植手术;(2)肝移植手术 ≤ 7

天。排除标准:资料不全无法分析者。所有移植供体和移植受体均经复旦大学附属华山医院机构伦理委员会审查通过。

病例资料及研究变量定义

预防性抗感染方案^[9] 采用哌拉西林/他唑巴坦静脉输注,每次100 mg/kg,每8 h 1次,进行术前及术后预防性抗感染治疗,若遗体捐献肝移植患儿再加用替考拉宁输注(每日10 mg/kg);所有患儿均接受预防性抗真菌治疗(氟康唑4 mg/kg,qd输注)及预防剂量抗耶氏肺孢子虫治疗(复方新诺明每次0~15 mg/kg,bid口服)。抗巨细胞病毒及乙肝病毒治疗根据供受体情况决定,若患儿肝移植术前存在感染则根据术前病原学检查选取抗感染药物。其他预防感染措施包括:单间隔离、呼吸机相关肺炎预防策略、导管相关血流感染预防措施等。

免疫抑制治疗 免疫抑制剂通常采用他克莫司+激素二联方案,移植术中应用甲基强的松龙10 mg/kg,使用1剂,术后激素起始量每日5 mg/kg,逐步递减,一般在术后1~3个月减停。他克莫司术后开始应用,起始剂量每日0.1~0.15 mg/kg,服用3剂后测量药物谷浓度,PICU治疗期间目标血药浓度8~12 ng/mL,根据浓度调整剂量。若患儿术后出现急性肾损伤,加用吗替麦考酚酯(每日20 mg/kg),同时减少甚至减停他克莫司、适当增加激素用量。当患儿出现重症感染(重症肺炎、脓毒症、真菌感染)时减少或者暂停应用免疫抑制剂。

术后感染的定义 本文所指术后PICU感染的主要类型包括下呼吸道感染、腹腔感染、血流感染、泌尿道感染等。术后感染定义分为临床诊断及病原学诊断。术后感染诊断标准包括临床标准:发热和(或)感染症状体征(下呼吸道感染,腹腔内感染,腹腔感染,切口感染,泌尿道感染等);实验室指标如血象白细胞总数和(或)中性粒细胞比例增高等;影像学指标如X线显示炎性浸润等;微生物标准为病原学培养阳性。具体诊断标准参考我国卫生部2001年的《医院感染诊断标准》^[10]。本研究收集分析的患儿在PICU期间发生的感染,由专职人员通过回顾性查阅病史资料,结合临床表现、实验影像学资料及病原学检测结果进行综合判断。

统计学分析 采用Stata 14.0软件进行统计分析。根据数据类型,连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的两组间比较采用 t 检验;非正态分布以

中位数 M 和四分位数(IQR)表示,两组间比较采用秩和检验;分类变量用构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验或校正的 χ^2 检验或Fisher确切概率法表示。单因素或多因素分析用Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

研究对象基本特征 根据纳排标准,共纳入70例患儿,其中男性46例、女性24例;接受肝移植儿童月龄中位数为8.8(6.6~12.5)个月,体重中位数为7.5(6.6~8.6) kg,其中53例儿童亲体肝移植,14例遗体捐献肝移植。病因包括:先天性胆道闭锁40例,先天性胆汁淤积症15例,Alagille综合征5例,肝硬化3例,其他7例(图1);7例患儿术前行住院治疗有接受抗生素治疗病史。术后PICU留滞时间中位数为6.5(5~9)天,术后接受机械通气治疗45例(64.3%),术后机械通气天数中位数为2(0~4)天;术后深静脉(central venous catheter,CVC)留置65例(92.8%),深静脉留置时间中位数为6(4~9)天;导尿管留置66例(94.3%),留置时间中位数为4(3~7)天。出PICU存活66例(94.3%),死亡4例,具体临床特征见表1;死亡病例死因包括:重症感染2例(1例合并胆瘘,1例腹腔间隔综合征),原发性移植植物无功能、门静脉血栓各1例。

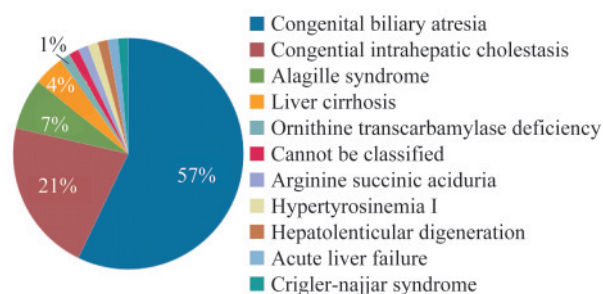


图1 儿童肝移植病例病因分布图

Fig 1 Etiology distribution of child liver transplantation

术后感染情况 肝移植术后发生感染病例为31例(44.3%),其中27例(87.1%)患儿微生物培养阳性,共分离病原菌131株,来源分别为下呼吸道(深部痰液及支气管肺泡灌洗液)、腹腔引流液、血液及中心导管、尿路。多部位感染常见,同一病例2个部位及以上的感染率为45.0%。分离的病原菌中革兰阴性杆菌(G-杆菌)为主,其次为真菌、革兰阳性菌。前三位细菌分别为鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄

食单胞菌及铜绿假单胞菌(图2),其中鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌多重耐药菌株常见(图3、4)。图3所示,对鲍曼不动杆菌菌株敏感度较高的药物分别是替加环素(93%),黏菌素(81%敏感,6%中介),左氧氟沙星(25%敏感,37%中介),米诺环素(45%敏感,10%中介);图4所示,在本中心所做的药敏试验中,对铜绿假单胞菌敏感的药物仅为庆大霉素(67%敏感,16%中介)。真菌感染以白色念珠菌为主,对氟康唑均敏感。按照标本来源,下呼吸道最主要致病菌为鲍曼不动杆菌,其次为白色念珠菌;腹腔感染最主要致病菌为假单胞菌;血流及尿路感染主要致病菌分别为鲍曼不动杆菌及白色念

珠菌,具体病原菌见表1。

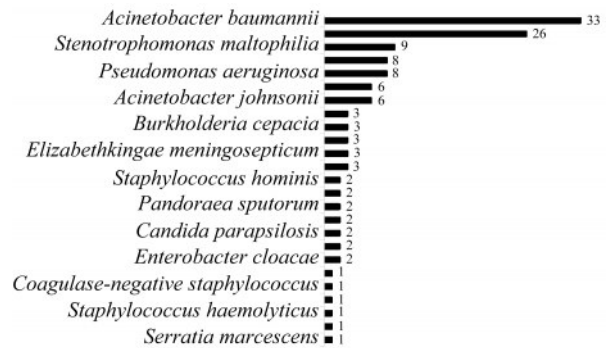
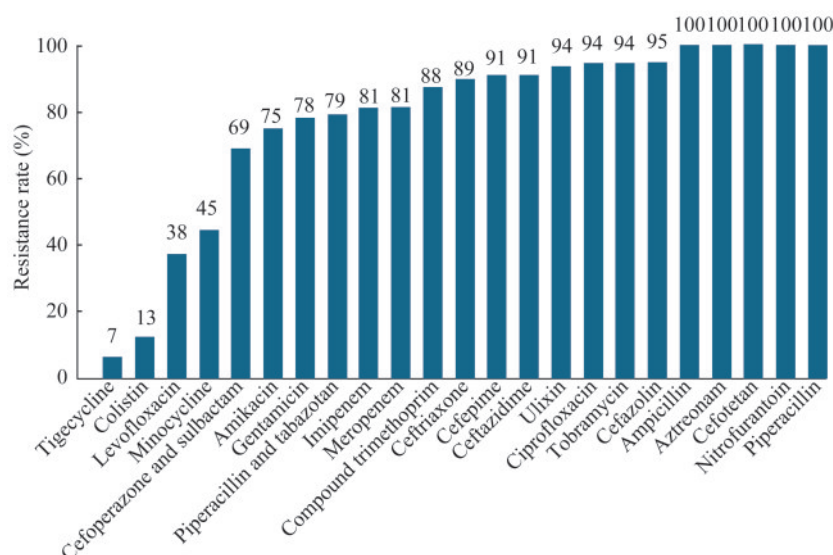


图2 儿童肝移植病例临床培养病原体分布
Fig 2 Distribution of pathogens in children after liver transplantation

表1 肝移植术后感染病例感染部位构成

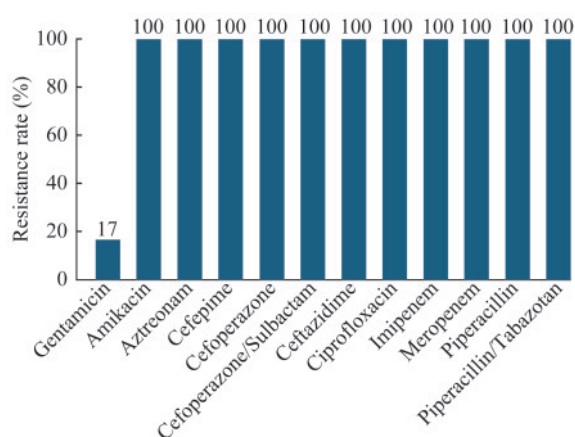
Tab 1 The infection site distribution of children after liver transplantation [n(%)]					
Pathogenic microorganism	Lower respiratory tract	Abdominal cavity	Blood	Urinary tract	Total
G-	45 (34.4)	32 (24.4)	10 (7.6)	1 (0.8)	88 (67.2)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22 (16.8)	6 (4.6)	5 (3.8)	0 (0)	33 (25.2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (2.3)	6 (4.6)	0 (0)	0 (0)	9 (6.9)
<i>Pseudomonas putida</i>	0 (0)	8 (6.1)	0 (0)	0 (0)	8 (6.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (2.3)	3 (2.3)	2 (1.5)	0 (0)	8 (6.1)
<i>Acinetobacter johnsonii</i>	0 (0)	6 (4.6)	0 (0)	0 (0)	6 (4.6)
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	0 (0)	0 (0)	3 (2.3)	0 (0)	3 (2.3)
<i>Burkholderia cepacia</i>	3 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.3)
<i>Elizabethkingae meningosepticum</i>	3 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.5)
<i>Pandoraea sputorum</i>	2 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.5)
<i>Ralstonia mammitolilytica</i>	0 (0)	2 (1.5)	0 (0)	0 (0)	2 (1.5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	2 (1.5)
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
<i>Pantoea</i>	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
<i>Ralstonia pickettii</i>	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
G+	2 (1.5)	5 (3.8)	7 (5.3)	1 (0.8)	15 (11.5)
<i>Enterococcus faecium</i>	0 (0)	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	6 (4.6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0 (0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0)	3 (2.3)
<i>Staphylococcus hominis</i>	0 (0)	0 (0)	2 (1.5)	0 (0)	2 (1.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	2 (1.5)
<i>Coagulase-negative Staphylococcus</i>	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.8)
Fungus	14 (10.7)	2 (1.5)	4 (3.1)	8 (6.1)	28 (21.4)
<i>Candida albicans</i>	14 (10.7)	1 (0.8)	3 (2.3)	8 (6.1)	26 (19.9)
<i>Candida parapsilosis</i>	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)	2 (1.5)
Total	61 (46.6)	39 (29.8)	21 (16.0)	10 (7.6)	131 (100)



R: Resistant; S: Sensitive; I: Intermediary.

图3 鲍曼不动杆菌的耐药分析

Fig 3 Analysis of the resistance of *Acinetobacter baumannii*



R: Resistant; S: Sensitive; I: Intermediary.

图4 铜绿假单胞菌的耐药分析

Fig 4 Drug resistance analysis of *Pseudomonas aeruginosa*

感染相关因素分析 按照是否发生感染将患儿分为感染组和非感染组,术后发生感染病例31例,未发生感染31例,其余8例为疑似感染,不纳入分组。感染组与非感染组临床特征比较:中心静脉导管留置天数、ICU住院天数、手术小时数和FK506浓度在感染组和非感染组间差异有统计学意义($P<0.05$),年龄、体重、性别、机械通气小时数、导尿管留置天数、术中血制品术中量及术前PELD评分与术后感染差异无统计学意义(表2)。

术后感染相关的多因素 Logistic 分析 将上述单因素分析中有统计学意义的变量结合临床实践,选取年龄、机械通气、深静脉留置、手术时间及他克

莫司浓度进行多因素 Logistic 分析(表3),提示手术儿童年龄 <1 岁与肝移植术后感染存在一定的相关性;有创通气 >5 天、CVC留置 >7 天、手术时间 >8 h和血清FK506浓度 >16 ng/mL与肝移植术后感染之间未发现相关性。

讨 论

目前国内关于儿童肝移植术后感染研究尚不多。本研究对70例儿童肝移植术后入住PICU的临床资料分析显示,术后合并细菌及真菌感染比例为44.3%(31/70),这与国内报道儿童肝移植早期感染发生率为22.9%~37.2%相仿^[11-12];低于国外儿童肝移植术后感染发生率(德国51.9%,法国70.8%)^[13-14]。本研究显示感染病原体以G-杆菌为主(占67%),革兰阳性球菌(G+球菌)为11%,真菌感染占21%;Pouladfar等^[15]对中东地区94名儿童肝移植患者统计显示,其术后早期感染以肠球菌(36.1%)及葡萄球菌(11.1%)等G+球菌感染为主(占47.2%);G-杆菌主要是肠杆菌(21.3%)、不动杆菌(16.7%)及假单胞菌(9.2%)。欧洲地区儿童肝移植术后感染病原学统计也是G+球菌占主导地位^[13,16]。国内儿童肝移植早期感染病原学分布与国外报道并不一致,这可能与不同国家地区重症监护室引起院内感染病原体流行病学差异相关。

本研究同时发现G-杆菌感染以不动杆菌属(占

表 2 儿童肝移植术后感染组与非感染组临床特征比较

Tab 2 Comparison of clinical characteristics between infected group and non-infected group [n or M(IQR)]				
Risk factor	Infection group (n=31)	Non-infection group (n=31)	χ^2/Z	P
Age (mo)	7.9 (6.5,10.4)	9.8 (6.8,14)	0.831	0.406
Gender (male/female)	20/11	21/10	0.072	0.788
Weight (kg)	7 (6.4,8)	7.9 (6.5,9)	0.084	0.627
PELD score	18 (11,26)	15 (7,28)	-0.589	0.562
Operation time (h)	9 (7,10)	8 (7,9)	-2.080	0.038
Blood transfusion (mL/kg)	68 (57,88)	59 (39,85)	-1.236	0.217
Invasive ventilation (h)	46 (0,285)	23 (0,66)	-1.474	0.140
Urinary catheter indwelling (d)	4 (3,8)	4 (3,5)	-0.993	0.321
CVC indwelling (d)	8 (5,14)	6 (4,7)	-2.477	0.013
Length of stay in PICU (d)	7 (5,14)	6 (4,8)	-2.381	0.017
Serum concentration of FK506 (ng/mL)	15.9 (11.1,22.8)	9.5 (5.6,16.9)	-2.456	0.014

PELD: Pediatric End-Stage Liver Disease model score for children with end-stage liver disease; FK506: Tacrolimus (refers to the highest trough concentration during PICU);CVC:Central venous catheter.Another 8 cases were not grouped because of suspected infection.

表 3 儿童肝移植术后感染相关因素的 Logistic 分析

Tab 3 Multivariate analysis of infection-related factors in children after liver transplantation				
Risk factor	β	Wald value	OR (95%CI)	P
Age (<1 y)	1.474	3.97	4.37 (1.0252-18.5962)	0.046
Invasive ventilation (>5 d)	0.435	0.24	1.54 (0.2719-8.7761)	0.624
CVC indwelling (>7 d)	1.073	2.23	2.92 (0.7161-11.9448)	0.135
Operation time (>8 h)	0.550	0.68	1.73 (0.4780-6.4156)	0.410
FK506 (>16 ng/mL)	0.618	0.80	1.86 (0.4798-7.1787)	0.370

25.2%, 39/131 株)和假单胞菌属(19.1%, 25/131 株)为主,在检出的致病 G-杆菌中符合多重耐药(multidrug resistant, MDR)病原体定义^[17]的占 58.3%(35/68 株),这与国外报道数据近似,Hand 等^[18]研究发现 MDR 革兰阴性杆菌在肝移植患者术后早期感染率超过 50%;Singh 等^[19]报道肝移植后绿脓假单胞菌 MDR 菌株检出率为 45%,而肠杆菌科细菌 MDR 菌株检出率超过 65%。上述研究均提示对于儿童肝移植术后 G-杆菌感染病原体耐药情况严重,由于 MDR 菌株感染是肝移植术后死亡的相关因素,肝移植术后临床出现感染症状时,采用经验性抗感染治疗应选择覆盖 MDR-G-杆菌病原体的抗生素。而本研究 G+球菌检出率不高,也未检出对万古霉素耐药及中介的肠球菌及葡萄球菌菌株;Pouladfar 等^[15]对儿童肝移植后早期感染研究显示其耐万古霉素肠球菌检出占致病肠球菌 80% 以上,提示国内儿童肝移植 G+球菌感染耐药情况较国外文献报道要低。本研究真菌检出率 21%,感染病原体主要为念珠菌属,其中白色念珠菌占 74.3%(26/35 株)且对氟康唑均敏感。而 Raghuram 等^[20]一项

肝移植术后侵袭性真菌感染回顾性研究显示,肝移植术后真菌感染发生率为 12%,其中 55% 由非白色念珠菌感染引起,且超过一半念珠菌对氟康唑耐药。国内外感染病原体及菌株耐药性的流行病学差异,在儿童肝移植抗感染预防及经验性诊疗过程中值得我们重视。就本中心数据显示,对于儿童肝移植术后若出现感染症状需要高度警惕 G-杆菌感染,且经验性抗感染治疗需要覆盖 MDR 菌株;若怀疑 G+球菌或念珠菌感染,对常规一线药物治疗效果往往良好。

肝移植术后合并细菌及真菌感染发病率超过 50%,常归因于肝移植较其他实质器官移植操作更加复杂,术后易合并腹腔感染、胆瘘及血管相关并发症^[21]。其他文献报道^[22-23]导致肝移植术后感染发生因素包括患者年龄、术前终末期肝病模型评分>30 分、术后免疫抑制状态、术后接受连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)治疗、暴露环境特定病原体(医院病原体)、ICU 留滞时间延长及移植后再次手术等。本研究资料显示儿童肝移植术后发生感染部位依次为肺部感染、腹腔感染及血

流感染,发生术后感染的危险因素包括(1)患者因素:年龄<1岁,术后免疫抑制剂浓度过高;(2)手术操作因素:肝移植手术超过8小时;(3)术后监护因素:机械通气、深静脉留置时间过长及ICU留滞时间过长。

虽然多因素分析中,手术时间、深静脉留置等未能证实对肝移植术后感染产生显著影响,但深静脉留置>7天对应的OR值高达2.92,FK506浓度>16 ng/mL对应的OR值为1.86,仍有一定临床意义。由于肝移植患儿并不常见,患儿数量及临床资料珍贵且有限,如今后能扩大样本量分析,这些指标值得深入研究。随着儿童肝移植手术技术的成熟,手术相关因素对感染的发生影响相对较小;本研究未出现肝移植术后再次手术的病例,出现肝移植外科并发症仅2例(1例胆瘘、1例门静脉血栓),均合并血流感染而出现致死不良结局。本研究术后感染组较非感染组主要差异为术后侵入性诊疗措施留置时间长短及重症监护室留滞时间,这提示对于儿童肝移植术后患者需要每日评估有创治疗措施如深静脉导管、气管插管等必要性,尽可能缩短有创导管的留滞时间;本研究感染组另一个高危因素为免疫抑制剂他克莫司浓度高于非感染组[15.9(11.1, 22.8) vs. 9.5(5.6, 16.9), $P=0.014$]。Schwake等^[24]报道儿童肝移植术后他克莫司浓度>20 ng/mL为手术部位感染及发生脓毒症的独立危险因素,这与本研究结果类似。目前糖皮质激素及钙调神经磷酸酶抑制剂的组合成为肝移植后主流免疫抑制方案^[25],他克莫司作为临床主要应用的CNI药物与很多药物存在相互作用,容易引起血药浓度大幅波动^[26]。因此临床应用他克莫司需要熟悉药物相互作用同时定期监测血药浓度避免免疫抑制过度,增加院内感染的发生概率。

本研究不足之处在于:(1)属于单中心回顾性研究,纳入儿童肝移植术后感染的病例数偏少,获得的术后感染流行病学资料相对比较局限;(2)偏倚因素较多。

本研究结果显示,近年儿科医院收治的儿童肝移植术后患儿早期细菌及真菌感染发生率高,感染部位以呼吸道及腹腔感染为主,感染病原体以G-杆菌及白色念珠菌为主,其中G-杆菌具有泛耐药特点。移植后早期感染因素可能与患儿的年龄(小于1岁)、手术时间长、深静脉导管留置时间长、PICU

住院时间长以及他克莫司浓度过高有关。进一步研究应在相对标准化术后监护方案下开展多中心前瞻性队列研究以明确我国儿童肝移植术后感染流行病学资料及危险因素,为制订国内儿童肝移植术后抗感染诊疗方案提供理论依据。

作者贡献声明 张铮铮 采集数据,实施研究,数据统计和分析,论文撰写和修订。陶金好,程晔,蔡小狄,陈扬,陈伟明 研究设计,数据整理。陈功,陆国平 监督指导,可行性分析。闫钢凤,谢新宝,沈丛欢 科研设计,数据统计和分析指导。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 夏强,赵东.儿童肝移植[J].中华器官移植杂志,2019,40(1):3.
- [2] 孙丽莹.儿童肝移植[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(11):818-820.
- [3] 中国研究型医院学会加速康复外科专业委员会.儿童肝移植围手术期管理专家共识[J].中华外科杂志,2021,59(3):179-191.
- [4] 李天翔,孙延东,李志强,等.25例儿童肝移植病例回顾及分析[J].实用器官移植电子杂志,2021,9(4):299-303.
- [5] NAFADYHEGO H, ELGENDY H, MOGHAZY WME, 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.
- [6] SHEPHERD RW, TURMELLE YP, NADLER M, et al. Risk Factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation[J]. *Am J Transpl*, 2008, 8(2):396-403.
- [7] 夏强.中国儿童肝移植临床诊疗指南(2015版)[J].中华移植杂志(电子版),2016,32(1):1235-1244.
- [8] YOELI D, ACKAH RL, SIGIREDDI RR, et al. Reoperative complications following pediatric liver transplantation [J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(11):2240-2244.
- [9] KELLY DA, BUCUVALAS JC, ALONSO EM, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(8):798-825.
- [10] 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(5):314-320.
- [11] 孟稼祥,夏强,万平,等.儿童肝移植术后病原菌感染的危险因素分析[J].肝胆外科杂志,2017,25(6):412-415.
- [12] 朱欢,高伟.儿童肝移植术后细菌性医院感染的危险因素研究[J].中华儿科杂志,2017,55(8):593-596.
- [13] GANSCHOW R, NOLKEMPER D, HELMKE K, *et al.* Intensive care management after pediatric liver transplantation: a single-center experience [J]. *Pediatr Transpl*, 2000, 4(4): 273-279.
- [14] ASHKENAZI-HOFFNUNG L, MOZER-GLASSBERG Y, BILAVSKY E, *et al.* Children post liver transplantation hospitalized with fever are at a high risk for bacterial infections[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(3): 333-340.
- [15] POULADFAR G, JAFARPOUR Z, MALEK HOSSEINI SA, *et al.* Bacterial infections in pediatric patients during early post liver transplant period: A prospective study in Iran [J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(1): e13001.
- [16] BOUCHUT JC, STAMM D, BOILLOT O, *et al.* Postoperative infectious complications in paediatric liver transplantation: a study of 48 transplants [J]. *Paediatr Anaesth*, 2001, 11(1): 93-98.
- [17] MAGIORAKOS AP, SRINIVASAN A, CAREY RB, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(3): 268-281.
- [18] HAND J, PATEL G. Multidrug-resistant organisms in liver transplant: Mitigating risk and managing infections [J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(8): 1143-1153.
- [19] SINGH N, GAYOWSKI T, RIHS JD, *et al.* Evolving trends in multiple-antibiotic-resistant bacteria in liver transplant recipients: a longitudinal study of antimicrobial susceptibility patterns [J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(1): 22-26.
- [20] RAGHURAM A, RESTREPO A, SAFADJOU S, *et al.* Invasive fungal infections following liver transplantation: incidence, risk factors, survival, and impact of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* (2003–2007) [J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(9): 1100-1109.
- [21] HERNANDEZ MDEL P, MARTIN P, SIMKINS J. Infectious complications after liver transplantation [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2015, 11(11): 741-753.
- [22] FISHMAN JA. Infections in immunocompromised hosts and organ transplant recipients: essentials [J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(Suppl 3): S34-S37.
- [23] SUN HY, CACCIARELLI TV, SINGH N. Identifying a targeted population at high risk for infections after liver transplantation in the MELD era [J]. *Clin Transpl*, 2011, 25(3): 420-425.
- [24] DOHNA SCHWAKE C, GUIDDIR T, CUZON G, *et al.* Bacterial infections in children after liver transplantation: A single-center surveillance study of 345 consecutive transplantations [J]. *Transpl Infect Dis*, 2020, 22(1): e13208.
- [25] CHASCSA DM, VARGAS HE. The gastroenterologist's guide to management of the post-liver transplant patient [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(6): 819-828.
- [26] MEHTA N, HIROSE R. Immunosuppression: conventions and controversies [J]. *Clin Liver Dis*, 2013, 2(4): 188-191.

(收稿日期:2021-03-05; 编辑:张秀峰)