



DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.09.012

<http://xbyx.xysm.net/xbwk/fileup/PDF/201309938.pdf>

71例患者肾移植术后血流感染临床表现、病原菌组成及耐药性分析

万齐全¹, 李静乐², 叶启发¹, 周建党³

(中南大学湘雅三医院 1. 器官移植科; 2. 心内科; 3. 微生物室, 长沙 410013)

[摘要]目的: 了解肾移植术后血流感染的临床特点、病原菌组成情况及耐药性, 指导抗生素在肾移植术后的合理应用。方法: 2003年7月至2013年6月10年间在本院住院的肾移植术后经血培养证实的血流感染患者71例中共检出菌株81株, 以BD微生物鉴定系统进行药敏试验了解其病原菌组成及耐药性特征, 并收集相关患者临床资料。结果: 病原菌构成中革兰阴性杆菌处于优势(67.90%), 革兰阳性菌次之(28.40%), 真菌最少(3.70%)。对革兰阴性杆菌最为敏感的药物为氨基糖苷类和碳青霉烯类抗生素, 耐药性最高的为第1代头孢类抗生素和半合成青霉素, 其次是第2代头孢类、单环 β 内酰胺类及磺胺类抗生素; 对革兰阳性菌耐药性最低的为糖肽类及恶唑烷酮类。结论: 肾移植后血流感染的临床特点包括高热、近期感染为主及死亡率高等。尽管革兰阳性菌是重要致病菌, 本院肾移植术后血流感染病原菌以革兰阴性杆菌为主, 革兰阴性菌和革兰阳性菌均有很高的抗生素耐药性。

[关键词] 肾移植; 血流感染; 病原体; 耐药性

Manifestation, distribution of pathogen, and resistance of bloodstream infections after renal transplantation: clinical analysis of 71 patients

WAN Qiquan¹, LI Jingle², YE Qifa¹, ZHOU Jiandang³

(1. Department of Transplant Surgery; 2. Department of Cardiology; 3. Department of Clinical Laboratory of Microbiology, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT

Objective: To investigate the clinical manifestation and determine the distribution of pathogens and their characteristics of drug susceptibility to bloodstream infections (BSIs), and provide evidence for clinical anti-infection treatments after renal transplantation.

Methods: Totally 81 episodes of BSIs occurred in 71 patients between July 2003 and June 2013. We retrospectively analyzed the pathogens and their drug susceptibility characteristics with BD microbiological assay system. We also collected the clinical and laboratory data of the patients.

Results: The main pathogens were gram negative bacteria (67.90%), followed by gram positive bacteria (28.40%) and fungi (3.70%). The most common gram negative bacillus was *Escherichia coli*.

收稿日期 (Date of reception): 2013-07-05

作者简介 (Biography): 万齐全, 博士, 主治医师, 主要从事器官移植围手术期及重症患者管理和移植后感染方面的研究。

通信作者 (Corresponding author): 李静乐, Email: ljle2012@163.com

While for gram positive bacteria, the main bacillus was coagulase-negative *staphylococci*. The gram negative bacteria were relatively sensitive to aminoglycosides and carbapenem. The gram positive bacteria were sensitive to glycopeptides and oxazolidone.

Conclusion: The clinical manifestations included high body temperature, onset in the early period after kidney transplantation and high mortality. Though gram positive coccus plays an important role, most infections are caused by gram negative bacteria in BSIs after the renal transplantation. The antibiotic resistant rate for gram negative bacteria is very high as well as gram positive bacteria.

KEY WORDS

renal transplantation; bloodstream infections; pathogen; resistance

血流感染(bloodstream infections, BSIs)是临床常见的感染性疾病,具有起病急、病死率高的特点。肾移植术后BSIs发生率高达4%~11%^[1-7]。Leigh等^[8]的研究显示引起20世纪60年代的肾移植BSIs的病原体72%由革兰阴性菌组成。随后的其他研究^[7, 9-12]也显示肾移植BSIs以革兰阴性菌为主。近期的研究包括2010年Silva等^[13]报道,在肾移植BSIs的病原体中革兰阴性菌占71%,革兰阳性菌占21%。我们的研究^[14]显示肝、肾移植术后BSIs中革兰阴性菌占44.7%,革兰阳性菌占29.1%,混合感染占22.3%。2013年Wu等^[15]报道在肾移植泌尿系感染合并BSIs时的病原体中革兰阴性菌约占90%,其中最主要者为大肠埃希菌(65%)。

肾移植术后并发BSIs的临床特点、病原菌组成及耐药性分析国内未见相关专门报道,国外报道较少。目前中国实体器官移植均以肾移植为主,了解引起肾移植术后BSIs的病原菌分布及耐药性特征,对指导临床用药、提高肾移植成功率、降低病死率均有非常重要的意义。现对近10年间在我院接受治疗的肾移植术后BSIs患者的病原菌培养结果及耐药情况报告如下,以指导抗生素在肾移植术后特别是并发BSIs时的合理应用。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 研究对象及菌株来源

对2003年7月至2013年6月期间在中南大学湘雅三医院住院接受治疗的肾移植术后疑为BSIs患者的临床静脉血标本进行分离培养取其阳性培养结果。共有71例肾移植患者术后发生81次BSIs。发生BSIs时患者的年龄13~67(41.31±7.25)岁。

1.1.2 抗 生 素

氨曲南(ATM),哌拉西林(PIP)、头孢哌酮/舒

巴坦(CFS)、头孢唑林(CZO)、头孢呋肟(CXM)、头孢他啶(CAZ)、头孢吡肟(FEP)、阿米卡星(AN)、左旋氧氟沙星(LVF)、美罗培南(MEM)、强力霉素(DOX)、复方新诺明(SXT)、青霉素(PEN)、红霉素(ERY)、克林霉素(CC)、万古霉素(VAN)、利福平(RA)、替考拉宁(TEC)、利奈唑胺(LZD)均为英国OXO ID公司产品。

1.2 方 法

在无菌操作下行两个部位单一时间静脉穿刺采血,采血量为8~10 mL,注入25 mL需氧/厌氧培养瓶内。利用BD9120全自动血培养仪(Becton Dickinson公司,美国)进行增菌及监控;利用BD微生物鉴定系统(Becton Dickinson公司,美国)进行细菌鉴定药敏分析。根据美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)的标准^[16],BSIs指从单一血标本中培养出的非皮肤正常菌群(白喉杆菌、芽孢杆菌、凝固酶阴性葡萄球菌)且伴临床感染征象如发热、畏寒或者低血压,或从2次或以上的血标本中培养出病原体且伴有临床感染征象。

2 结 果

2.1 临床和实验室特点

本研究肾移植术后患者并发BSIs时主要临床表现有:1)发热及血压变化。体温均为稽留热或弛张热,81次BSIs中共有55次伴随体温升高 $\geq 39^{\circ}\text{C}$,且伴畏寒、寒战者居多。严重感染者特别是革兰阴性菌感染可以出现血压下降甚至发生脓毒性休克及多器官功能不全。2)发病时间多集中于术后半年内。本研究中约37%的BSIs发生在术后3个月内,约17%的BSIs发生在术后3~6个月。3)营养状况差及免疫功能差者为主。发生BSIs时约64%

患者血清白蛋白 $<35\text{ g/L}$, 约50%患者淋巴细胞绝对计数 $<0.5\times 10^9/\text{L}$ 。4)肾移植后肾功能不全时易发生BSIs。60%患者发生BSIs前存在血肌酐值 $>150\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。5)继发为主。多数患者有原发感染灶, 感染途径主要为呼吸道来源(40.74%), 其次为深静脉置管(23.46%), 再次为肠道、泌尿道及其他部位(20.99%), 不明部位来源占14.81%。6)死亡率高。71例患者中共有21例死亡, 死亡率29.58%, 特别是发生鲍曼不动杆菌BSIs时, 死亡率高达58.33%(7/12)。

主要实验室特点为: 1)白细胞明显升高。发生BSIs时16.05%患者白细胞数超过 $20\times 10^9/\text{L}$, 最高者达 $58.79\times 10^9/\text{L}$ 。2)血小板明显降低。发生BSIs时19.75%患者血小板数 $<50\times 10^9/\text{L}$ 。最低者为 $2\times 10^9/\text{L}$ 。3)CRP及降钙素原明显升高。CRP最高达 85.8 mg/L , 降钙素原最高达 100 ng/mL 以上。4)感染以革兰阴性菌为主, 条件致病菌发生率明显增高。

特别需要指出的是, 实体器官移植术后BSIs并无特异临床表现, 其特征如畏寒、高热、血压变化、CRP及降钙素原增高、白细胞增多、血小板下降与普通患者发生血流感染类似, 但程度更为剧烈。

2.2 血培养阳性标本中各细菌的构成比

71例患者81株血培养阳性标本中革兰阴性杆菌55株(67.90%), 革兰阳性菌23株(28.40%)及真菌3株(3.70%)。

2.3 病原菌分类情况

71例患者81株细菌中, 55例为革兰阴性菌, 其中大肠埃希菌19株(8例ESBL阳性), 其他肠杆菌属14例(2例ESBL阳性), 鲍曼不动杆菌12例(9例ESBL阳性), 其他非发酵菌7例; 23株革兰阳性菌, 即凝固酶阴性葡萄球菌10例, 金黄色葡萄球菌9例, 血液链球菌2例, 屎肠球菌以及产单核李斯特菌各1例。真菌共3例, 其中白假丝酵母菌I型、近平滑念珠菌及光滑球拟酵母菌各1例(表1)。1例患者先后血培养出5株阴性杆菌, 1例患者先后培养出1株真菌、1株阴性杆菌及1株阳性球菌, 1例患者先后培养出1株阴性杆菌及1株阳性球菌, 1例患者先后培养出

1株真菌及1株阳性球菌, 2例患者先后血培养出2株阴性杆菌。

表1 病原菌分类及构成比

Table 1 Classification and constituent ratio of bacteria

检出细菌	株数	构成比 /%
革兰阴性杆菌	55	67.90
大肠埃希菌	19	23.46
克雷伯菌属	7	8.64
其他肠杆菌	7	8.64
鲍曼不动杆菌	12	14.81
其他非发酵菌	7	8.64
其他阴性杆菌	3	3.70
革兰阳性菌	23	28.40
凝固酶阴性葡萄球菌	10	12.35
金黄色葡萄球菌	9	11.11
血液链球菌	2	2.47
屎肠球菌	1	1.23
产单核李斯特菌	1	1.23
真菌	3	3.70
白假丝酵母菌I型	1	1.23
近平滑念珠菌	1	1.23
光滑球拟酵母菌	1	1.23

2.4 革兰阴性杆菌的耐药性

革兰阴性杆菌的耐药率由高到低依次为: 第1代头孢菌素、半合成青霉素、第2代头孢菌素、单环 β 内酰胺类、磺胺类、第3代头孢菌素、第4代头孢菌素、喹诺酮类、第3代头孢菌素加舒巴坦、四环素类、碳青霉烯类、氨基糖苷类(表2)。

2.5 革兰阳性菌的耐药性

耐药性由高到低依次为: 青霉素类、大环内酯类及磺胺类、林可酰胺类、喹诺酮类、氨基糖苷类、利福平类、糖肽类及恶唑烷酮类(表3)。

2.6 真菌耐药性

白假丝酵母菌I型共1株, 对所有抗真菌药物均敏感; 近平滑念珠菌共1株, 仅对伊曲康唑耐药; 光滑球拟酵母菌共1株, 其抗药性较强, 仅对咪康唑敏感。

表2 革兰阴性杆菌对12种抗生素的耐药率[n, (%)]

Table 2 Rate of drug-resistance of gram-negative bacilli to 12 antibiotics[n, (%)]

抗菌药	大肠埃希菌 (n=19)	其他肠杆菌 (n=14)	鲍曼不动菌 (n=12)	其他非发酵菌 (n=7)	其他阴性杆菌 (n=3)	总耐药率 /%
MEM	2(10.53)	2(14.29)	8(66.67)	3(42.86)	1(33.33)	29.09
FEP	8(42.11)	4(28.57)	8(66.67)	3(42.86)	1(33.33)	43.6
CAZ	10(52.63)	4(28.57)	9(75.00)	4(57.14)	1(33.33)	50.9
PIP	14(73.68)	8(57.14)	10(83.33)	3(42.86)	1(33.33)	65.5
CXM	9(47.37)	8(57.14)	11(91.67)	4(57.14)	1(33.33)	60.0
CZO	14(73.68)	9(64.29)	11(91.67)	5(71.43)	1(33.33)	72.7
AN	0(0.00)	1(7.14)	8(66.67)	3(42.86)	2(66.67)	25.5
LVF	8(42.11)	1(7.14)	8(66.67)	3(42.86)	1(33.33)	38.2
DOX	5(26.32)	4(28.57)	4(33.33)	3(42.86)	1(33.33)	30.9
SXT	9(47.37)	5(35.71)	10(83.33)	4(57.14)	1(33.33)	52.7
CFS	6(31.58)	3(21.43)	5(41.67)	3(42.86)	1(33.33)	32.7
ATM	9(47.39)	3(21.43)	12(100.00)	5(71.43)	2(66.67)	56.4

MEM: 美罗培南; FEP: 头孢吡肟; CAZ: 头孢他啶; PIP: 哌拉西林; CXM: 头孢呋肟; CZO: 头孢唑林; DOX: 强力霉素; SXT: 复方新诺明; CFS: 头孢哌酮 / 舒巴坦; ATM: 氨曲南。

表3 革兰阳性菌对10种抗生素的耐药率[n, (%)]

Table 3 Rate of drug-resistance of gram-positive cocci to 10 antibiotics[n, (%)]

抗菌药物	凝固酶阴性葡萄球菌 (n=10)	金黄色葡萄球菌 (n=9)	其他阳性菌 (n=4)	总耐药率 /%
ERY	7(70.00)	7(77.78)	2(50.00)	69.57
VAN	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0.00
CC	4(40.00)	7(77.78)	3(75.00)	60.87
LVF	6(60.00)	4(44.44)	2(50.00)	52.17
SXT	7(70.00)	7(77.78)	2(50.00)	69.57
AN	5(50.00)	3(33.33)	2(50.00)	43.48
PEN	7(70.00)	8(88.89)	3(75.00)	78.26
RA	4(40.00)	2(22.22)	2(50.00)	34.78
TEC	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0.00
LZD	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0.00

ERY: 红霉素; VAN: 万古霉素; CC: 克林霉素; LVF: 左旋氧氟沙星; SXT: 复方新诺明; AN: 阿米卡星; PEN: 青霉素; RA: 利福平; TEC: 替考拉宁; LZD: 利奈唑胺。

3 讨论

随着医疗技术水平不断提高及高效免疫抑制剂的不断涌现, 肾移植术近些年得到了空前发展。目前, BSI仍是影响肾移植成功与否的重要因素。肾移植受者发生BSIs死亡率为2.5%~13%^[1,4,17-18]。本调查中我院10年间肾移植术后BSIs革兰阴性杆菌感染占多数(67.90%), 与国外资料基本一致。前4位细菌中大肠埃希菌19株, 鲍曼不动杆菌12例, 凝固酶阴性葡萄球菌10例, 金黄色葡萄球菌9株, 说明肠杆菌科、非发酵菌和葡萄球菌是引起肾移植后

BSIs的最主要病原菌。

革兰阴性杆菌中大肠埃希菌最多见(23.46%), 其次为鲍曼不动杆菌(14.81%), 其他罕见的条件致病菌多有发生, 如放射土壤杆菌、人苍白杆菌、黄杆菌及深红沙雷菌, 提示肾移植术后患者免疫功能极为低下。药敏显示革兰阴性杆菌对半合成青霉素、单环β内酰胺类、磺胺类及第1至4代头孢菌素敏感性呈明显下降(耐药率>40%)。由质粒介导形成的各种超广谱β-内酰胺酶(ESBL), 介导了大肠杆菌、克雷伯菌及非发酵菌等对青霉素和第1~3代头孢菌素以及单环β内酰胺类耐药, 但对碳青霉烯、

头霉素及酶抑制剂敏感^[19]。本研究中, 3/4的鲍曼不动杆菌及近1/2的大肠埃希菌产ESBL, 提示当前细菌产ESBL酶甚至合并产AmpC酶已经成为临床治疗的一大难题。

革兰阳性菌对大环内酯类、青霉素类、磺胺类、林可酰胺类、喹诺酮类及氨基糖苷类抗生素敏感性明显下降(耐药率>40%), 对大环内酯类、青霉素类、磺胺类及林可酰胺类抗生素的耐药率已高达60%以上, 其中青霉素类的耐药性已高达78.26%, 只对利福平、糖肽类及恶唑烷酮类抗生素敏感, 与有关报道相似^[20]。未发现革兰阳性菌对万古霉素、替考拉宁及利奈唑胺产生耐药, 糖肽类及恶唑烷酮类抗生素仍是临床重症革兰阳性菌感染最佳选择, 利福平耐药率虽较低, 但一般联合万古霉素使用以增进疗效, 很少单独使用抗革兰阳性菌。

发生真菌感染例数相对较少, 分析其可能原因为: 1)真菌培养阳性率低, 一般低于30%; 2)肾移植术后发生白细胞明显下降的病例数很少; 3)真菌感染高危患者中预防使用强效抗真菌药物。

本研究显示肾移植后BSIs发病率及死亡率高, 引起BSIs的病原体耐药性强。究其原因, 与全球范围内院内感染及病原菌耐药性均呈上升趋势相关, 而肾移植术后长期大剂量免疫抑制剂的使用、各种管道的留置及长期大量使用广谱抗生素, 导致BSIs易感性及真菌与耐药条件致病菌的发生率大为提高。

由于肾移植后导致发生BSIs的病原体耐药性强及抗感染效果差, 因而预防BSIs的发生较之于治疗更为重要, 比如严格限制血管内导管的使用、尽早去除体内不必要的导管、缩短抗生素使用疗程、预防交叉感染以及使用美国CDC推荐的原则对血管内导管进行细致管理等均能够有效减少BSIs的发生。对于肾移植的受者, 如果发生了严重的细菌感染, 在严密监测肾功能前提下减少免疫抑制剂的使用、减量或尽早撤除激素以及根据细菌耐药谱变更预防使用抗生素方案有助于预防革兰阴性菌BSIs及耐药性的发生。合理的术后管理能够减少耐药的凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌及导管相关性感染。

根据肾移植后血流感染的临床及实验室特点以及病原菌分布趋势, 在疑似BSIs的肾移植术后病人中, 在无血培养情况下首先考虑这些菌属和有效抗生素可以减少盲目性。血培养了解病原菌及其耐药性监测, 则利于及时更换窄谱敏感抗生素, 控制耐药菌株的扩散和流行, 延缓和降低耐药性产生,

减少医疗成本, 提高肾移植手术成活率。

参考文献

1. Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: A prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors and outcomes[J]. *Am J Infect Control*, 1992, 20(5): 239-247.
2. McClean K, Kneteman N, Taylor G. Comparative risk of bloodstream infection in organ transplant recipients[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1994, 15(9): 582-584.
3. Moreno A, Mensa J, Almela M, et al. 138 Episodes of bacteremia or fungemia in patients with solid organ (renal or hepatic) transplantation[J]. *Med Clin (Barc)*, 1994, 103(5): 161-164.
4. Moreno A, Cervera C, Gavalda J, et al. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(11): 2579-2586.
5. Harbarth S, Ferriere K, Hugonnet S, et al. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care[J]. *Arch Surg*, 2002, 137(12): 1353-1359.
6. Silveira FP, Marcos A, Kwak EJ, et al. Bloodstream infections in organ transplant recipients receiving alemtuzumab: No evidence of occurrence of organisms typically associated with profound T cell depletion[J]. *J Infect*, 2006, 53(4): 241-247.
7. Linares L, Garcia-Gomez JF, Cervera C, et al. Early bacteremia after solid organ transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(6): 2262-2264.
8. Leigh DA. Bacteraemia in patients receiving human cadaveric renal transplants[J]. *J Clin Pathol*, 1971, 24(4): 295-299.
9. Nielsen HE, Korsager B. Bacteremia after renal transplantation[J]. *Scand J Infect Dis*, 1977, 9(2): 111-117.
10. Morduchowicz G, Pitlik SD, Shapira Z, et al. Infections in renal transplant recipients in Israel[J]. *Isr J Med Sci*, 1985, 21(10): 791-797.
11. Lin MF, Lau YJ, Hu BS, et al. Bacteremia in renal transplant recipients: Retrospective analysis of 60 episodes in a teaching hospital[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 2001, 64(2): 108-114.
12. Dantas SRPE, Kuboyama RH, Mazzali M, et al. Nosocomial infections in renal transplant patients: Risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections[J]. *J Hosp Infect*, 2006, 63(2): 117-123.
13. Silva M Jr, Marra AR, Pereira CA, et al. Bloodstream infection after kidney transplantation: Epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome[J]. *Transplantation*, 2010, 90(5): 581-587.
14. 万齐全, 肖雪飞, 叶启发, 等. 肝、肾移植患者并发血流感染的死亡危险因素分析[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2012, 37(9): 924-927.
WAN Qi-quan, XIAO Xue-fei, YE Qi-fa, et al. Risk factors for bloodstream infections in liver or kidney transplantation recipients[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2012, 37(9):

- 924-927.
15. Wu SW, Liu KS, Lin CK, et al. Community-acquired urinary tract infection in kidney transplantation: risk factors for bacteremia and recurrent infection[J]. J Formos Med Assoc, 2013, 112(3): 138-143.
 16. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions of nosocomial infections[J]. Am J Infect Control, 1988, 16(3): 128-140.
 17. Rabkin DG, Stifelman MD, Birkhoff J, et al. Early catheter removal decreases incidence of urinary tract infections in renal transplant recipients[J]. Transplant Proc, 1998, 30(8): 4314-4316.
 18. Hsu J, Andes DR, Knasinski V, et al. Statins are associated with improved outcomes of bloodstream infection in solid-organ transplant recipients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009, 28(11): 1343-1351.
 19. 张卓然, 倪语星. 临床微生物学和微生物检验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 503-505.
ZHANG Zhuoran, NI Yuxing. Clinical Microbiology and microorganism examination[M]. Beijing People's Medical Publishing House, 2003: 503-505.
 20. 刘剑荣, 张勇, 陈玲, 等. 280例血培养阳性标本细菌分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(4): 279-280.
LIU Jianrong, ZHANG Yong, CHEN Ling, et al. Bacteria distribution and drug resistance anylasis of 280 blood culture positive samples[J]. Journal of Laboratory Medicine and Clinical Sciences, 2009, 6(4): 279-280.

(本文编辑 郭征)

本文引用: 万齐全, 李静乐, 叶启发, 周建党. 71例患者肾移植术后血流感染临床表现、病原菌组成及耐药性分析 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2013, 38(9): 938-943. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.09.012

Cite this article as: WAN Qiquan, LI Jingle, YE Qifa, ZHOU Jiandang. Manifestation, distribution of pathogen, and resistance of bloodstream infections after renal transplantation: clinical anylasis of 71 patients[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2013, 38(9): 938-943. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.09.012