

肝移植后多重耐药菌感染的相关危险因素

刘梦元¹, 方芳² (¹上海交通大学护理学院, 上海市 200080; ²上海市第一人民医院, 上海市 200080)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0572

ORCID: 0000-0003-2599-5027(刘梦元)

文章快速阅读:

肝移植后多重耐药菌感染的危险因素

分组:

(1)多重耐药菌感染组;
(2)非多重耐药菌感染组。

结论:

凝血酶原时间延长、ICU 留置时间 ≥ 10 d、气管插管时间 ≥ 72 h 和胸腔穿刺是影响肝移植后多重耐药菌感染的独立危险因素。

肝移植术后多重耐药菌感染的独立危险因素分析方法:

(1)单因素分析;
(2)多元 Logistic 回归分析。

刘梦元, 女, 1990 年生, 山东省沂南县人, 汉族, 上海交通大学在读硕士, 主要从事急危重症护理研究。

通讯作者: 方芳, 硕士, 主任护师, 上海市第一人民医院, 上海市 200080

文献标识码: B
稿件接受: 2018-07-29



文题释义:

肝移植(Liver Transplantation): 肝移植是指经手术切除一健康肝脏或者部分肝脏, 来取代已患不可逆性功能衰竭的终末病肝, 以恢复肝脏功能, 挽救生命。

多重耐药菌(multi-drug resistance bacteria, MDRO): 2015 年由中国感染杂志和专家共同发起和制定的《多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识》将多重耐药菌定义为对通常敏感的常用的 3 类或 3 类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌。

摘要

背景: 肝移植后多重耐药菌感染严重影响肝移植后患者的存活率和死亡率, 多重耐药菌感染治疗的高失败率也引起了关注。

目的: 分析肝移植后多重耐药菌感染的危险因素。

方法: 采用队列研究对 114 例肝移植患者的临床资料进行收集和分析, 多重耐药菌感染组共 28 例; 非多重耐药菌感染组共 86 例。统计多重耐药菌感染率, 进行单因素分析及多元 Logistic 回归分析确定独立危险因素。

结果与结论: ①肝移植后多重耐药菌的感染率为 24.6%; ②多元 Logistic 回归分析结果显示, 4 个因素是影响肝移植后多重耐药菌感染的独立危险因素: 凝血酶原时间延长(OR: 3.102, 95%CI 0.066-9.024, P=0.038)、ICU 留置时间 ≥ 10 d(OR: 3.745, 95%CI 1.313-10.687, P=0.014)、气管插管时间 ≥ 72 h(OR: 8.972, 95%CI 1.983-40.582, P=0.004)、胸腔穿刺(OR: 3.564, 95%CI 1.223-10.387, P=0.020); ③结果显示, 凝血酶原时间延长、ICU 留置时间 ≥ 10 d、气管插管时间 ≥ 72 h 和胸腔穿刺会增加肝移植后患者发生多重耐药菌感染的风险。

关键词:

肝移植; 多重耐药菌; 感染; 危险因素; 组织构建

主题词:

肝移植; 细菌; 感染; 凝血酶原时间; 危险因素; 组织工程

中图分类号: R446

基金资助:

上海市卫生局科研课题计划资助项目(20134135); 上海市重要薄弱学科建设项目(2015ZB0304)

Risk factors for multi-drug resistant organisms infection after liver transplantation

Liu Mengyuan¹, Fang Fang² (¹School of Nursing, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China; ²Shanghai Central Hospital, Shanghai 200080, China)

Abstract

BACKGROUND: Multi-drug resistant organisms (MDRO) infection after liver transplantation seriously affects the survival and mortality of patients after liver transplantation. High failure in MDRO infection treatment catches much attention.

OBJECTIVE: To analyze the risk factors for MDRO infection after liver transplantation.

Liu Mengyuan, Master candidate, School of Nursing, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Fang Fang, Master, Chief nurse, Shanghai Central Hospital, Shanghai 200080, China

METHODS: A prospective cohort study was used to collect and analyze the clinical data of 114 patients after liver transplantation. There were 28 cases of MDRO infection, and 86 cases of non-MDRO infection. The MDRO infection rate was calculated. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were used to screen independent risk factors.

RESULTS AND CONCLUSION: The MDRO infection rate after liver transplantation was 24.6%. Multivariate logistic regression analysis results showed the following four factors: prolonged prothrombin time (OR: 3.102, 95% CI (0.066-9.024), $P=0.038$), ICU retention time ≥ 10 days (OR: 3.745, 95% CI (1.313-10.687), $P=0.014$), tracheal intubation time ≥ 72 hours (OR: 8.972, 95% CI (1.983-40.582), $P=0.004$), thoracentesis (OR: 3.564, 95% CI (1.223-10.387), $P=0.020$). These results imply that prolonged prothrombin time, ICU indwelling time ≥ 10 days, tracheal intubation time ≥ 72 hours and thoracentesis can increase the risk of MDRO infection in patients after liver transplantation.

Subject headings: Liver Transplantation; Bacteria; Infection; Prothrombin Time; Risk Factors; Tissue Engineering

Funding: the Scientific Research Program of Health Bureau of Shanghai, No. 20134135; the Important Weak Discipline Construction Project of Shanghai, No. 2015ZB0304

0 引言 Introduction

1963年现代肝移植之父美国医生Starzl成功实施了世界上第1例人体原位肝移植手术, 20世纪90年代这项临床技术也开始在中国出现^[1-4], 目前全球肝移植总数已经达到了20万例以上。在中国, 1980至2011年间共有20 877例患者接受肝移植手术, 2005年就有2 960例患者接受肝移植手术^[5]。术后的1年生存率已经达到90%, 5年生存率达到70%, 肝移植已经成为国际上公认的终末期肝脏疾病的最有效治疗手段。然而, 随着对同种异体免疫排斥反应认识的不断深入及其治疗的不断改进与优化, 排斥反应已不再是肝移植手术成功的主要障碍, 术后感染已成为肝移植失败的主要原因^[6]。有研究显示, 在所有的器官移植手术中, 肝移植的术后感染率是最高的^[7-8]。感染不但是肝移植后患者死亡的首要原因, 还会导致患者的住院时间延长及其医疗费用的增加。

细菌感染是影响肝移植后患者存活率和死亡率的主要原因^[9]。在肝移植后的任何时期都可能发生细菌感染, 但通常术后第1个月是感染高发期, 感染率约为30.2%, 术后2年随访期间的感染率为67.9%^[10]。近20年来, 广谱抗生素的滥用以及侵入性医疗设备的频繁使用等因素使得多重耐药菌(multi-drug resistant bacteria, MDRO)已经成为肝移植术后的主要病原体^[2, 9], 感染发生率占细菌性感染疾病的50%-70%。多重耐药也包括泛耐药和全耐药。临床常见有耐甲氧西林金黄色葡萄菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(VER)、产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌科细菌(如大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌)、耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌、多重耐药铜绿假单胞菌(MDR-PA)及多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)等^[3], 以多重耐药革兰阴性菌居多^[11]。

肝移植受者多重耐药菌感染的高发生率和死亡率给医务人员提出了挑战, 严重影响了肝移植预后和生存。此外, 多重耐药菌感染治疗的高失败率也引起了关注^[12], 比如耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的最佳治疗仍是未知的^[13]。

该研究通过对2016年10月至2017年9月上海交通大学附属第一人民医院和上海市仁济医院行肝移植患者的临床资料进行收集和分析, 以分析肝移植后多重耐药菌感染的危险因素, 为临床预防和护理多重耐药菌感染提供科学依据, 从而降低肝移植后患者感染的发生率, 提高生存率。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 队列研究。

1.2 时间及地点 于2016年10月1日至2017年9月30日期间在上海交通大学附属第一人民医院和上海交通大学附属仁济医院肝移植中心完成。

1.3 对象 同期上海交通大学附属第一人民医院和上海交通大学附属仁济医院肝胆外科行同种异体肝移植患者。

1.3.1 纳入标准 ①年龄18岁以上; ②无肝肾联合移植; ③术前不存在感染及细菌定植; ④术后非24 h内死亡。

1.3.2 排除标准 ①既往有实质器官移植及骨髓移植的患者; ②术前长期接受免疫抑制剂治疗患者; ③转院及研究期间失访的患者; ④病历资料不完整。

1.3.3 诊断标准 临床诊断标准以2001年国家卫生部颁布的《医院感染诊断标准》为依据, 并连续2次以上或2处以上检测为相同菌株阳性, 对通常敏感的常用的3类或3类以上抗菌药物(抗假单胞菌头孢菌素、抗假单胞菌碳青霉烯类抗生素、含有 β 内酰胺酶抑制剂的复合制剂、氟喹酮类抗菌药物、氨基糖苷类抗生素)同时呈现耐药时, 即诊断为肝移植术后多重耐药菌感染^[14-15]。对于在研究期间多次发生多重耐药菌感染的肝移植后患者, 研究只分析其首次感染。

1.4 方法

1.4.1 样本量估计 根据统计学多变量分析的要求, 样本数至少是变量数5-10倍。因研究有33个预测影响变量, 那么研究的样本量可以在165-330例之间。由于人力、物力和时间的限制, 因此以收集到最小样本量165例为准, 但在研究过程中实际收集到了114例有效样本的资料。

1.4.2 免疫抑制剂方案 ①三联方案, 即环孢素A(CsA)或他克莫司(FK506)+硫唑嘌呤(Aza)或霉酚酸酯(MMF)+激素(Pred)方案; ②二联方案, 即环孢素A或他克莫司+激素方案。

1.4.3 主要观察指标 通过查阅文献并结合临床, 纳入研究进行分析的危险因素有: 性别、年龄、原发疾病、行肝移植手术时间、术前抗菌药物治疗(药物种类、使用时间等)、术前凝血酶原时间、术后留置ICU时间、术后气管插管时间、术后胆道并发症, 免疫抑制方案、营养支持(途径、时间等)症等。采用查阅住院病历、医学检查报告、随访等方法收集临床指标。研究的结局指标为肝移植后患者住院期间发生多重耐药菌感染。

1.4.4 质量控制 双中心研究对象的纳入和排除按照统一的标准,对不符合纳入标准的患者予以剔除。暴露因素的定义进行统一,有关实验室指标皆采用患者术前最后一实验室检验结果。多重耐药菌感染的诊断严格按照医院感染诊断标准进行。严密监测患者各项暴露因素的变化,按肝移植术后调查表适时记录各项内容并予以核查,对已经收集的病历资料及时进行核查,验收,保证资料真实、可靠和完整。

1.5 统计学分析 数据分析用SPSS 17.0统计分析软件,双人统一编码录入。正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两独立样本Student's *t* 检验,非正态分布的计量资料采用中位数和四分位距表示,采用非参数检验中的Mann-Whitney *U*检验;计数资料采用频数和百分比表示,采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法检验。对危险因素进行单因素分析及多因素Logistic回归分析。所有统计学检验的显著水平定义为 $P < 0.05$ 。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 共收集第一人民医院及仁济医院符合纳入标准的肝移植患者128例,排除术后24 h内死亡的患者3例,转院及研究期间失访的患者5例,病历资料不完整的患者6例,得到可供分析的患者共114例(第一人民医院54例,仁济医院60例)。

2.2 两组患者一般资料 共收集第一人民医院及仁济医院符合纳入标准、可供分析的肝移植患者114例,平均年龄(51.88±10.16)岁。多重耐药菌感染组共28例,其中男19例,女9例,原发病为肝细胞癌8例,乙型肝炎肝硬化10例,胆汁性肝硬化2例,酒精性肝硬化2例,其他6例;非多重耐药菌感染组共86例,其中男63例,女23例,原发病为肝细胞癌31例,乙型肝炎肝硬化34例,胆汁性肝硬化6例,酒精性肝硬化4例,其他11例。肝移植术后多重耐药菌感染组的死亡率(5例,17.9%)明显高于非感染组(6例,7.0%)。见表1。

2.3 肝移植后多重耐药菌的感染率及菌株分布情况 根据院内多重耐药菌感染的诊断标准,两肝移植中心共28例患者发生多重耐药菌感染,肝移植后患者多重耐药菌感染率为24.6%。

在两肝移植中心总患者中,多重耐药革兰阴性菌感染20例(71.4%),其中第一人民医院多重耐药革兰阴性菌感染14例(77.8%),仁济医院多重耐药革兰阴性菌感染6例(60.0%),均以多重耐药鲍曼不动杆菌最常见。多重耐药革兰阳性菌感染8例(28.6%)。其中第一人民医院多重耐药革兰阳性菌感染4例(22.2%),在仁济医院10例患者中,多重耐药革兰阳性菌感染4例(40.0%),均以金黄色葡萄球菌最常见。

在两肝移植中心总患者中,肺部感染占57.0%。其次是血流感染占25.0%。其中第一人民医院多重耐药菌感染患者中最常见的感染部位是肺部12例(66.7%),其次是血流

感染(11.1%);在仁济医院最常见的血流感染(50.0%),其次是肺部感染(40%)。

2.4 肝移植后多重耐药菌感染危险因素的单因素分析 首先对数据进行正态性检验,结果显示年龄、体质量指数、血清白蛋白水平及手术时间4个变量基本符合正态分布($P > 0.05$)外,其余各变量均不符合正态分布($P < 0.05$)。统计分析结果发现12个因素是肝移植术后发生多重耐药菌感染的潜在危险因素,包括失血量 ≥ 3 L、红细胞输入量 > 8 U、术中尿量 ≥ 1 L、留置ICU时间 ≥ 10 d、机械通气时间 > 24 h、留置气管插管时间 ≥ 72 h、留置导尿管时间 ≥ 5 d、留置胃管时间 ≥ 4 d、恢复饮食、再次手术、胸腔穿刺和腹腔内出血。而年龄、性别、腹水、上消化道出血、糖尿病、高血压、血清肌酐、血胆红素、胆道并发症及留置深静脉导管时间 ≥ 14 d等差异无显著性意义($P > 0.1$)。具体见表1。

2.5 肝移植后多重耐药菌感染多元Logistic回归分析 将以上单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量(凝血酶原时间延长、失血量 ≥ 3 L、红细胞输入量 > 8 U、术中尿量 ≥ 1 L、留置ICU时间 ≥ 10 d、机械通气时间 > 24 h、留置气管插管时间 ≥ 72 h、留置导尿管时间 ≥ 5 d、留置胃管时间 ≥ 4 d、恢复饮食、再次手术、胸腔穿刺和腹腔内出血)纳入非条件Logistic回归中进行分析。结果显示,以下4个因素:凝血酶原时间延长($OR: 3.102, 95\%CI 0.066-9.024, P=0.038$)、ICU留置时间 ≥ 10 d($OR: 3.745, 95\%CI 1.313-10.687, P=0.014$)、气管插管时间 ≥ 72 h($OR: 8.972, 95\%CI 1.983-40.582, P=0.004$)、胸腔穿刺($OR: 3.564, 95\%CI 1.223-10.387, P=0.020$)是影响肝移植后多重耐药菌感染的独立危险因素。具体见表2。

3 讨论 Discussion

尽管肝移植已成为目前终末期肝病最有效的治疗手段,并在手术方案、临床操作水准及免疫抑制剂等方面取得了较大突破,但肝移植患者在术后早期滞留ICU期间仍是感染多重耐药菌的高发阶段^[16-17]。严重影响肝移植后患者的预后,威胁患者生命^[18]。由于多重耐药菌不同菌株药物敏感性的差异和对抗菌药物管理经验的不足,造成肝移植后多重耐药菌感染治疗方案的匮乏^[9, 19-21],这也决定了肝移植患者住院期间预防、早期诊断并予以针对性治疗的重要性。

3.1 危险因素分析 目前,国内外对肝移植后多重耐药菌感染危险因素的研究包括年龄、术前抗菌药物的应用、肝脏储备功能、手术时间、输血量、失血量及无肝期、导管因素(胃管、气管内插管、鼻胆管、导尿管等)、营养因素、ICU留置时间、术后胆道并发症等^[22-25]。研究发现凝血酶原时间延长、ICU留置时间 ≥ 10 d、术后气管插管时间 ≥ 72 h和胸腔穿刺4个因素是肝移植后发生多重耐药菌感染的独立危险因素。

表 1 患者肝移植后多重耐药菌感染影响的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of multi-drug resistant organisms infection after liver transplantation

危险因素	n	感染例数(n)	发生率(%)	RR 值	95% CI 值	χ^2 值	P 值
凝血酶原时间延长				2.386	0.949-6.003	3.523	0.061
否	50	8	16.0				
是	64	20	31.3				
失血量				3.063	1.195-7.848	5.725	0.017
< 3 L	88	17	19.3				
≥ 3 L	26	11	42.3				
红细胞输入量				2.833	1.139-7.047	5.237	0.022
≤ 8 U	84	16	19.0				
> 8 U	30	12	60.0				
尿量				2.174	0.864-5.471	2.789	0.095
< 1 L	48	8	16.7				
≥ 1 L	66	20	30.3				
留置 ICU 时间				4.435	1.749-11.249	10.696	0.001
< 10 d	63	8	12.7				
≥ 10 d	51	20	39.2				
机械通气时间				4.412	1.643-11.846	9.521	0.002
≤ 24 h	92	17	18.5				
> 24 h	22	11	50.0				
留置气管插管时间				8.200	2.244-19.966	10.418	0.001
< 72 h	102	20	19.6				
≥ 72 h	12	8	66.7				
留置导尿管时间				3.472	1.377-8.757	7.389	0.007
< 5 d	58	8	13.8				
≥ 5 d	56	20	35.7				
留置胃管时间				3.056	1.242-7.522	6.196	0.013
< 4 d	82	15	18.3				
≥ 4 d	32	13	40.6				
恢复饮食时间				2.115	0.880-5.080	2.864	0.091
≤ 48 h	76	15	19.7				
> 48 h	38	13	34.2				
再次手术				4.753	1.686-13.400	7.963	0.005
否	95	18	18.9				
是	19	10	52.6				
再次气管插管				40.263	4.809-337.122	21.610	< 0.001
否	104	19	18.3				
是	10	9	90.0				
胸腔穿刺				2.645	1.069-6.540	4.600	0.032
否	83	16	19.3				
是	31	12	38.7				
腹腔内出血				2.436	0.916-6.479	3.301	0.069
否	91	19	20.9				
是	23	9	39.1				

表 2 肝移植后多重耐药菌感染多因素非条件 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of multi-drug resistant organisms infection after liver transplantation

危险因素	β 值	SE	Wald 卡方值	OR 值	OR 值(95% CI)	P 值
凝血酶原时间延长	1.132	0.545	4.315	3.102	1.066-9.024	0.038
术后 ICU 留置时间 ≥ 10 d	1.321	0.535	6.094	3.745	1.313-10.687	0.014
术后气管插管时间 ≥ 72 h	2.194	0.770	8.119	8.972	1.983-40.582	0.004
胸腔穿刺	1.271	0.546	5.423	3.564	1.223-10.387	0.020
常数项	-2.243	0.627	26.787			< 0.000 1

(1)凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长是肝移植后发生多重耐药菌感染的独立危险因素。研究中凝血酶原时间延长被定义为肝移植患者术前最后一次检测结果超过正参照值3 s以上。MDROLT模型构建时,建模队列多元Logistic回归分析结果显示:凝血酶原时间延长是肝移植术后发生多重耐药菌感染的独立危险因素(OR: 2.247, 95%CI: 1.706-3.746, $P < 0.001$)^[26]。2个研究结果是一致的。其机制可能是,凝血酶原时间的长短是靠血液中凝血因子I、II、V、VII、X的水平来决定的,而这些凝血因子是由肝脏合成的。当患者肝脏出现肝实质细胞严重损伤时,这些凝血因子的活性降低,凝血酶原时间会显著延长。同时,凝血因子延长导致炎症因子释放,使机体更容易发生感染。临床上凝血酶原时间是一个用来反映患者肝脏合成储备功能及终末期肝病严重程度及预后的重要检测指标。因此,可以认为肝移植后患者发生凝血酶原时间延长,其发生多重耐药菌感染的概率越大。

(2)术后ICU留置时间 ≥ 10 d是肝移植后发生多重耐药菌感染的独立危险因素。重症监护室(Intensive Care Unit, ICU),也就是重症加强护理病房,是将危重症患者集中起来进行治疗和护理的特殊病房。ICU容易发生多重耐药菌感染的原因有很多,包括由于糖皮质激素和免疫抑制剂的应用,肝移植后患者免疫水平降低;肝移植后患者早期病情监测需要造成侵入性操作频繁;ICU属于相对性密闭空间,容易发生多重耐药菌的感染等。国外相关研究也发现肝移植患者在返回ICU后留置时间 ≥ 10 d时,发生多重耐药菌感染的危险性会明显增加^[27-28]。Avkan-Oguz等^[29]研究显示术后留置ICU时间 ≥ 7 d时,肝移植后患者发生多重耐药菌感染的危险性会显著增加。大量研究显示,肝移植后患者多重耐药菌的感染率和患者术后重症监护室滞留时间具有相关性^[30],时间越长,感染发生的概率就越大。

(3)术后气管插管时间 ≥ 72 h能使肝移植后发生多重耐药菌感染的风险增加8.972倍,是影响患者感染多重耐药菌的独立危险因素。这可能是因为手术中经口气管插管会损害口腔及上呼吸道黏膜,抑制正常咳嗽反射,从而打破机体黏膜免疫的重要屏障,呼吸系统自我保护盾牌被减弱。因此,气管插管时间延长会增加患者发生多重耐药菌感染的风险。有研究显示,气管内插管留置时间 ≥ 72 h可导致肝移植后患者发生多重耐药菌感染的风险增大^[31];术后真菌培养阳性(OR=5.470, $P < 0.05$)和再次气管插管(OR=11.538, $P < 0.05$)是肝移植受者发生多重耐药菌不动杆菌感染的独立危险因素^[32]。Zhong等^[33]研究发现术后气管插管时间延长(>72 h)是肝移植受者术后发生多重耐药革兰阴性菌感染的独立危险因素(OR: 3.537, $P=0.033$)。这与此次研究结果一致。

(4)肝移植后胸腔穿刺发生多重耐药菌感染的独立危险因素。目前,尚未发现有研究者证实肝移植后患者行胸腔穿刺是多重耐药菌感染的独立危险因素。由于肝硬化失

代偿期易并发门静脉高压,造成淋巴液外溢,出现胸腔积液^[34];或者因为肝移植后患者由于肝功能降低存在低蛋白血症,体液漏出造成胸腔积液^[35]。胸腔穿刺属于有创性侵入性操作及患者长时间携带胸腔引流管造成患者容易发生多重耐药菌感染^[36]。与此同时,胸腔积液时会造成呼吸困难,增加呼吸道感染的概率^[37]。因此,可以认为胸腔穿刺的施行可以增加肝移植后患者发生多重耐药菌感染的风险。

3.2 肝移植后相关风险预测模型 风险预测模型能预测评估临床阳性事件的发生概率,在预防控制医院感染中有着非常重要的作用。目前,国际上关于肝移植患者的病情和预后评估系统主要有CTP分级、MELD及相应的衍生模型等^[37]。终末期肝病模型(MELD)是以肌酐、凝血酶原时间国际化标准比值、胆红素结合肝硬化病因来评价慢性肝病患者肝功能储备及预后的评分系统;CTP分级是根据5项指标(血清白蛋白浓度、腹水、肝性脑病、血清胆红素、凝血酶原时间)量化评估肝硬化患者的肝脏储备功能及预后的分级系统。这些预测评估系统在对于肝移植后多重耐药菌感染方面虽有相关性,但并不能准确预测其发生率。为了能有效预测肝移植后多重耐药菌感染的发生,2015年杨富等^[38]通过对366例肝移植术后患者的回顾性分析得出:术前抗菌药物治疗、术前凝血酶原时间延长、术后留置ICU时间延长(≥ 10 d)、术后气管插管时间延长(≥ 72 h)及术后胆道并发症是肝移植后多重耐药菌感染的独立危险因素,并构建了肝移植后多重耐药菌感染的风险预测模型,如下:术前抗菌药物治疗(4分)、术前凝血酶原时间延长(2分)、术后留置ICU时间延长(3分)、术后气管插管时间延长(4分)和术后胆道并发症(2分)。总分15分,评分越高,表示患者发生多重耐药菌感染的风险越大。该模型共3组:低危险组(0-3分)、中危险组(3.1-6分)和高危险组(> 6 分)。但是该模型并没有得到大样本或者多中心验证,在临床尚未得到应用。

3.3 局限性及建议 研究对象来自上海交通大学附属第一人民医院和上海交通大学附属仁济医院2个肝移植中心,在术前凝血酶原时间的实验室检查方法上存在一定的差异性。另外,由于近年来供肝资源的减少导致肝移植病例数有所下降及时间的限制,造成样本量偏少。尽管该研究存在局限性,但在一定程度上能够反映危险因素和肝移植术后多重耐药菌感染的相关性,为临床预防和护理多重耐药菌感染提供科学依据。建议进一步开展量化危险因素并构建干预措施的研究,从而降低肝移植患者术后感染的发生率,提高生存率。

作者贡献: 第一作者参与了研究设计及实施。

经费支持: 该文章接受了“上海市卫生局科研课题计划资助项目(20134135)”、“上海市重要薄弱学科建设项目(2015ZB0304)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

机构伦理问题: 临床试验研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和医院对人体研究的相关伦理要求。文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《随机对照临床试验研究报告指南》(CONSORT 指南)或《观察性临床研究报告指南》(STROBE 指南)。参与实验的患病个体及其家属为自愿参加, 所有供者、受者均对实验过程完全知情同意, 在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

[1] 夏穗生.肝移植进展[J].中国普外基础与临床杂志,2005,12(2):97-99.
[2] 黄勋,邓子德,倪语星,等.多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J].中国感染控制杂志,2015,14(1):1-9.
[3] 中华人民共和国卫生部.多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)[J].中国危重病急救医学,2011,23(2):65.
[4] Shukla A,Vaddey H,Rela M,et al. Liver Transplantation: East versus West.J Clin Exp Hepatol. 2013,3(3):243-253.
[5] Wang FS,Fan JG,Zhang Z,et al.The global burden of liver disease: the major impact of China. Hepatology. 2014;60(6):2099-2108.
[6] Li C,Wen TF,Mi K,et al.Analysis of infections in the first 3-month after living donor liver transplantation.World J Gastroenterol. 2012;18(16):1975-1980.
[7] Linares L,Garcia-Gomez JF,Cervera C,et al.Early bacteremia after solid organ transplantation.Transplant Proc.2009;41(6): 2262-2264.
[8] Kim SI.Bacterial infection after liver transplantation.World J Gastroenterol. 2014;20(20):6211-6220.
[9] Santoro-Lopes G,de Gouveia EF.Multidrug-resistant bacterial infections after liver transplantation: an ever-growing challenge.World J Gastroenterol.2014,20(20):6201-6210.
[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.
[11] 杨富,陈兰,方芳,等.肝移植术后多重耐药菌感染危险因素的系统评价[J].上海交通大学学报(医学版),2015,35(7):1015-1022.
[12] [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.Clin Microbiol Infect.2012;18(3):268-281.
[13] Shields RK,Clancy CJ,Gillis LM,et al.Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infections among solid organ transplant recipients.PLoS One.2012;7(12):e52349.
[14] 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.
[15] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等.中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J].中国医药科学,2012,2(8):3-8.
[16] Kim SI,Kim YJ,Jun YH,et al.Epidemiology and risk factors for bacteremia in 144 consecutive living-donor liver transplant recipients.Yonsei Med J.2009;50(1):112-121.

[17] Friedrich-Rust M,Wanger B,Heupel F,et al. Influence of antibiotic-regimens on intensive-care unit-mortality and liver-cirrhosis as risk factor.World J Gastroenterol. 2016;22(16):4201-4210.
[18] 谢秀华,孔心涓,饶伟.肝移植术后感染并发症的研究现状及进展[J].实用器官移植电子杂志,2017,5(1):61-64.
[19] Netsvvetayeva I,Sikora M,Golas M,et al.Acinetobacter baumannii multidrug-resistant strain occurrence in liver recipients with reference to other high-risk groups.Transplant Proc. 2011;43(8): 3116-3120.
[20] Hand J,Patel G.Multidrug-resistant organisms in liver transplant: Mitigating risk and managing infections.Liver Transpl.2016;22(8): 1143-1153.
[21] Reddy P,Zembower TR,Ison MG,et al.Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infections after organ transplantation. Transpl Infect Dis.2010;12(1):87-93.
[22] Sun HY, Cacciarelli TV, Singh N. Impact of pretransplant infections on clinical outcomes of liver transplant recipients.Liver Transpl.2010;16(2):222-228.
[23] Bellier C,Bert F,Durand F,et al.Risk factors for Enterobacteriaceae bacteremia after liver transplantation.Transpl Int.2008;21(8): 755-763.
[24] Siniscalchi A,Aurini L,Benini B,et al.Ventilator associated pneumonia following liver transplantation: Etiology, risk factors and outcome.World J Transplant.2016;6(2):389-395.
[25] Lim S, Kim E J, Lee T B, et al. Predictors of postoperative infectious complications in liver transplant recipients: experience of 185 consecutive cases. Korean J Intern Med. 2018 Feb 23.
[26] 杨富,方芳,陈兰,等.肝移植术后多重耐药菌感染风险预测评分模型的建立与评价[J].护理研究,2017,31(17):2076-2080.
[27] Desai D, Desai N, Nightingale P, et al. Carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus is associated with an increased risk of infection after liver transplantation.Liver Transpl. 2003,9(7):754-759.
[28] Hashimoto M,Sugawara Y,Tamura S,et al.Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection after living-donor liver transplantation in adults.Transpl Infect Dis.2008;10(2):110-116.
[29] Avkan-Oguz V,Ozkardesler S,Unek T,et al.Risk factors for early bacterial infections in liver transplantation.Transplant Proc.2013; 45(3):993-997.
[30] 谢秀华,姜英俊,解曼,等.肝移植后早期受者发生感染的危险因素及病原学分析[J].中华器官移植杂志,2017,38(4):200-205.
[31] Shi SH,Kong HS,Jia CK,et al.Risk factors for pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli among liver recipients. Clin Transplant.2010;24(6):758-765.
[32] 浦燕萍,顾燕,杨富,等.肝移植患者术后多重耐药鲍曼不动杆菌感染影响因素[J].中华肝脏外科手术学电子杂志,2016,5(3):158-162.
[33] Zhong L,Men TY, Li H,et al.Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections after liver transplantation - spectrum and risk factors.J Infect.2012;64(3):299-310.
[34] Alonso JC.Pleural effusion in liver disease.Semin Respir Crit Care Med.2010;31(6):698-705.
[35] 聂深钰,时宇,高普均.难治性肝性胸水的治疗[J].中国老年学杂志,2015,35(11):3171-3173.
[36] Machicao VI,Balakrishnan M,Fallon MB.Pulmonary complications in chronic liver disease. Hepatology.2014;59(4):1627-1637.
[37] Singh A,Bajwa A,Shujaat A.Evidence-based review of the management of hepatic hydrothorax. Respiration. 2013;86(2): 155-173.
[38] 杨富.肝移植术后多重耐药菌感染风险预测模型的构建[D].上海:上海交通大学,2015.