



Preliminary Analysis of Contamination in Liver Preservation Solution and Prophylaxis for Post-transplant Infection

Zhao Jiqiang^{1,2,*}, Zhao Jiquan², Huo Feng³, Wang Shaping³, Zheng Yujian³

¹Department of Organ Transplantation, The 3rd Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

²The Urinary Surgery, The Eighth Affiliated Hospital, SunYat-Sen University, Shenzhen, China

³Department of Hepatobiliary Surgery, The liver Transplantation Center, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military of PLA, Guangzhou, China

Email address:

mcjiqiangzhao@163.com (Zhao Jiqiang)

*Corresponding author

To cite this article:

Zhao Jiqiang, Zhao Jiquan, Huo Feng, Wang Shaping, Zheng Yujian. Preliminary Analysis of Contamination in Liver Preservation Solution and Prophylaxis for Post-transplant Infection. *Science Discovery*. Vol. 9, No. 4, 2021, pp. 171-177. doi: 10.11648/j.sd.20210904.17

Received: April 22, 2021; Accepted: June 4, 2021; Published: June 9, 2021

Abstract: Objective To discuss the preservation solution (PS) contamination and initial experience of liver transplantation from organ donation by citizens after death and initial experience. Methods The 78 liver transplant recipients were divided into positive group and negative group based on the finding of the culture of PS. The positive group received the sequential therapy of antibiotics with ertapenem and imipenem for one week, and the negative group stopped using imipenem. The situation of PS contamination and infection after liver transplantation and prognosis during the follow-up 3 months of the recipients were analyzed. Results PS culture positive rate was 41.03%, and 33 strains of pathogens were isolated. The most common pathogenic bacteria were gram-negative bacilli (9 strains, 27.27%) and *coagulase-negative staphylococci* (9 strains, 27.27%). The infection rate after liver transplantation was 31.25% and 13.04%, respectively, in positive group and negative group ($\chi^2=3.837$, $P=0.048$). The most frequent infection sites were lower respiratory tract (5 cases, 31.25%), abdominal cavity (5 cases, 31.25%) and surgical incision (4 cases, 25.00%). There was no significant difference in postoperative infection rate among patients with different CTP, MELD and surgical methods ($P>0.05$). One case (1.28%) was infected with the same pathogenic bacteria as PS contamination 3 weeks after liver transplantation, and died of multiple organ failure. There was no significantly difference in the acute rejection rate (1, 3.13% and 2, 4.35%) and mortality (2, 6.25% and 5, 10.87%) between the two groups ($P>0.05$). Conclusion Contamination of the PS is frequent in liver transplantation, and it is the risk factor for postoperative infection of recipients. Early targeted antimicrobial treatment against pathogens cultured from PS play a positive role in reducing the contamination-associated infection rate after liver transplantation.

Keywords: Bacterial Contamination, Preservation Solution, Liver, Transplantation, Recipient Infection, Ertapenem

肝移植保存液污染及其术后感染预防经验初步分析

赵纪强^{1,2,*}, 赵济全², 霍枫³, 汪邵平³, 郑于剑³

¹广州医科大学附属第三医院器官移植科, 广州, 中国

²中山大学附属第八医院泌尿外科, 深圳, 中国

³广州军区广州总医院肝胆外科肝移植中心, 广州, 中国

邮箱

mcjiqiangzhao@163.com (赵济全)

摘要: 目的: 探讨公民逝世后器官捐献肝脏保存液(preservation solution, PS)污染及预防肝移植术后感染初步经验。方法: 根据捐献肝脏PS培养结果将78例公民逝世后器官捐献肝移植受者分为阳性组和阴性组。阳性组围手术期序贯应用厄他培南和亚胺培南, 疗程为一周; 阴性组停用亚胺培南。对保存液污染病原菌分布、术后感染和预后情况进行统计分析。结果: PS培养阳性率41.03%, 分离出33株病原菌, 最常见的病原菌是革兰氏阴性杆菌(9株, 27.27%)和凝固酶阴性葡萄糖球菌(9株, 27.27%)。阳性组和阴性组肝移植受者术后感染率分别为31.25%和13.04%($\chi^2=3.837$, $P=0.048$)。感染例次最多的部位是下呼吸道(5例, 31.25%)和腹腔(5例, 31.25%), 其次是手术切口(4例, 25.00%)。不同肝功能Child-Turcotte-Pugh(CTP)、终末期肝病模型(model of end stage liver disease, MELD)评分以及手术方式患者术后感染率差异无统计学意义。1例受者术后3周发生与PS污染相同的病原菌感染, 并因多脏器功能衰竭而死亡。在术后随访3个月内, 阳性组和阴性组患者急性排斥反应率和死亡率分别为3.13%(1例)、4.35%(2例)和6.25%(2例)、10.87%(5例), 差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论: 公民逝世后捐献肝脏PS经常受到污染, PS污染是受者术后感染的危险因素。早期针对性抗菌素治疗对降低公民逝世后捐献肝脏PS污染相关的感染有着积极作用。

关键词: 细菌污染, 器官保存液, 肝移植, 受者感染, 厄他培南

1. 引言

移植后感染是移植患者医院内发病和死亡的主要原因, 尤其是术后第一个月[1,2]。器官保存液(preservation solution, PS)污染是术后感染的潜在来源。PS不但可以保持污染菌存活, 而且有利于其生长, 从而提供了直接感染器官受者的传播途径[3]。一项系统性综述和meta分析显示, 总PS培养阳性率为37%(95%CI: 27%~49%), PS培养致病菌阳性的受者发生PS相关的感染为10%(95%CI: 7%~15%), 培养阳性PS相关的感染增加移植受者术后早期死亡率[4,5]。为研究移植PS污染并提高移植术后感染相关并发症的早期诊断和管理, 许多器官移植中心已常规进行移植前器官PS培养。然而, 目前还没有广为接受的指南, 用于PS评估或预防性抗生素应用[6]。

本研究拟对肝移植供受者临床资料进行回顾性分析, 研究公民逝世后捐献肝脏器官保存液的污染发生率、病原微生物类型和术后感染发生情况, 总结公民逝世后捐献器官保存液污染和抗生素预防术后感染的初步经验, 从而为提高肝移植临床疗效工作提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 资料来源

选择广州市某三级甲等医院2016年3月至2017年11月78例中国公民逝世后器官捐献肝移植患者为研究对象。多器官联合移植、再次肝移植和跨血型肝移植患者不纳入本研究。采用回顾性调查的方法, 收集肝移植供者和受者一般资料、器官获取和肝移植手术信息、肝移植术后免疫抑制剂方案、急性排斥反应、术后感染、病原学培养结果等数据进行统计学分析。所有器官捐献者家属均签署知情同意书, 符合医学伦理学规定。按照中国心脏死亡器官捐献分类标准, 采取相应的捐献流程[7]。

2.2. 快速规范化器官获取

所有器官捐献手术均在手术室实施, 采用经腹主动脉和门静脉联合灌注和腹部肝肾联合切取方式获取供肝, 患

者腹主动脉插管灌注高渗枸橼酸盐腺嘌呤溶液(Hypertonic Citrate-Adenine solution, HC-A液)3000ml+威斯康星大学PS(University of Wisconsin solution, UW液)1000ml, 灌注高度100cm。肠系膜上静脉插管, 灌注HC-A液3000ml+UW液500ml, 灌注温度0~4℃。供肝获取后应用器官保存袋逐层密封后0~4℃保存。供肝在手术室完成修整后留取供肝保存液100ml进行需氧菌、厌氧菌和真菌培养。保存液有任何种类细菌生长时, 则保存液培养阳性, 不考虑细菌种类。

2.3. 手术方式及免疫抑制剂方案

肝移植采取非转流经典原位肝移植或背驮式肝移植术。受者术中及术后4d应用巴利昔单抗(Simulect®, Novartis Pharma Schweiz AG)20mg/d进行免疫诱导。无肝期静脉应用甲基强的松龙(5-10mg/kg)。术后第1天起, 甲基强的松龙从5mg/kg.day递减至0.3mg/kg.day, 术后第8天停用。术后第一天开始口服麦考酚钠肠溶片(540mg, q12h), 术后第四天开始口服他克莫司胶囊, 并根据患者情况进行相应调整[8]。

2.4. 围手术期抗生素预防及分组

患者麻醉成功后开始静脉滴注厄他培南(1g, 输注时间为1小时)。肝移植术后常规转入重症监护病房(intensive care unit, ICU), 病情稳定后转入肝移植病房进行专科治疗。术后当日转换应用亚胺培南-西司他丁钠(1g, 静脉滴注, q8h), 伏立康唑(200mg, 静脉滴注, q12h)。术后第三天根据PS培养结果将肝移植受者分为培养阳性组和培养阴性组。阳性组维持原抗菌素方案, 疗程为一周。阴性组停用亚胺培南。伏立康唑静脉滴注一周后改为口服, 培养阴性组, 疗程2周; 培养阳性组, 疗程4周。

2.5. 肝移植受者围手术期管理

术后第一周每日检查肝功能、肾功能、电解质、血常规、降钙素原、尿常规等指标, 腹腔引流液、尿液、呼吸道分泌物细菌培养, 移植肝及各吻合管道彩超检查、床边胸部X线摄片。当患者出现2项或以上炎症反应综合征症状或体征时, 则立即采集血液、尿液、痰等标本进行细菌培养, 并增加培养次数。炎症反应综合征包

括：发热（ $>38^{\circ}\text{C}$ ）或低体温（ $<36^{\circ}\text{C}$ ；呼吸急促（ >20 次/分）或过度通气， $\text{PaCO}_2<32.3\text{mmHg}$ ；心动过速（ >90 次/分）；白细胞 $>12\times 10^9/\text{L}$ 或 $<4\times 10^9/\text{L}$ ，或未成熟白细胞 $>10\%$ 。肝移植术后感染诊断参照2001年中华人民共和国卫生部发布的《医院感染诊断标准》[9]，根据患者临床症状、体征、实验室及影像学结果确定。术后患者一旦发生感染则进行相应治疗，并依据细菌学培养和药物敏感结果调整抗生素方案。依据移植肝穿刺活检诊断急性排斥反应。

保存液细菌培养结果与供者和肝移植受者细菌培养结果进行对比。病原菌匹配的标准是依据细菌种类及其相应的药敏谱[10]。

2.6. 统计方法

数据使用SPSS 22.0软件进行数据统计分析。年龄分析应用均数，最大值和最小值表示，计数资料以例数或百分比表示。使用描述性统计和 χ^2 检验进行统计分析， $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 供者和受者基本资料

3.1.1. 供者资料

78例公民逝世后器官捐献供肝均由器官获取组织（organ procurement organization, OPO）提供。其中阳性组男性29例，女性3例；阴性组男性41例，女性5例。阳性组供者年龄16~61岁，平均年龄39岁；阴性组供者年龄14~61岁，平均38岁。根据中国心脏死亡器官捐献分类标准，属于中国一类，即脑死亡器官捐献（donation after brain death, DBD）供者47例；中国二类，即心脏死亡器官捐献（donation after cardiac death, DCD）5例；其余26例为中国三类，即脑-心双死亡器官捐献（donation after brain death awaiting cardiac death, DBCD）供者（表1）。供者死亡原因包括严重脑外伤66例，脑血管意外10例和脑部神经系统疾病2例（表2）。器官获取前阳性组供者ICU住院时间分别为2~7天，平均4天；阴性组供者ICU住院时间为2~5天，平均3天（ $\chi^2=29.938$ ， $P=0.000$ ）。

表1 纳入研究的公民逝世后器官捐献供者捐献类型分布。

分组	DBD		DCD		DBCD		合计	
	例数	构成比（%）	例数	构成比（%）	例数	构成比（%）	例数	构成比（%）
阳性组	23	48.94	0	0.00	9	34.62	32	41.03
阴性组	24	51.06	5	100.00	17	65.38	46	58.97
合计	47	100.00	5	100.00	26	100.00	78	100.00

DBD:脑死亡器官捐献；DCD:心死亡器官捐献；DBCD:脑心双死亡器官捐献

表2 纳入研究的公民逝世后器官捐献供者死亡原因分布。

分组	严重脑外伤		脑血管意外		脑部神经系统疾病		合计	
	例数	构成比（%）	例数	构成比（%）	例数	构成比（%）	例数	构成比（%）
阳性组	28	42.42	3	30.00	1	50.00	32	41.03
阴性组	38	57.58	7	70.00	1	50.00	46	58.97
合计	66	100.00	10	100.00	2	100.00	78	100.00

3.1.2. 受者资料

接受公民逝世后器官捐献肝移植受者78例，所有受者均签署由医院伦理委员会批准的患者知情同意书，符合医学伦理学规定。阳性组男29例，女3例，年龄28~69岁，平均年龄49.72岁；阴性组男41例，女5例；年龄31~72岁，

平均年龄50.35岁。受者基础肝脏疾病资料如表3所示，受者基础肝脏原发病包括：原发性肝癌（肝癌），乙型病毒性肝炎（乙肝）后肝硬化，慢性重型肝炎，胆管细胞癌（肝内胆管细胞癌）等。

表3 纳入研究的肝移植受者基础肝脏疾病构成比。

分组	肝癌		肝炎后肝硬化		慢性重型肝炎		胆管细胞癌		其他		合计	
	例数	构成比（%）	例数	构成比（%）	例数	构成比（%）	例数	构成比（%）	例数	构成比（%）	例数	构成比（%）
阳性组	20	40.82	6	37.50	4	57.14	1	50.00	1	25.00	32	41.03
阴性组	29	59.18	10	62.50	3	42.86	1	50.00	3	75.00	46	58.97
合计	49	100.00	16	100.00	7	100.00	2	100.00	4	100.00	78	100.00

3.2. 肝脏保存液细菌污染分析

78例公民逝世后器官捐献者，肝脏保存液病原菌培养阳性32例，阳性率41.03%，分离33株病原菌。其中革兰阳

性球菌16株占48.48%，革兰阴性杆菌9株占27.3%，酵母菌5株占15.15%，革兰阳性杆菌3株占9.09%。病原菌分布情况见表4。凝固酶阴性葡萄球菌、棒状杆菌、草绿色链球菌等系腐生菌群，共14株，占42.42%；而革兰氏阴性杆

菌、金黄色葡萄糖球菌、草绿色链球菌之外的链球菌属、肠球菌和酵母菌等系致病菌，共19株，占57.58%。

表4 公民逝世后捐献肝脏保存液培养病原菌构成比。

病原菌	株数 (n=33)	构成比 (%)
革兰阳性球菌	16	48.48
金黄色葡萄球菌	1	3.03
凝固酶阴性葡萄糖球菌	9	27.27
肠球菌	4	12.12
其他	2	6.06
革兰阴性杆菌	9	27.27
肠杆菌属	6	18.18
恶臭假单胞菌	2	6.06
鲍曼不动杆菌	1	3.03
革兰阳性杆菌	3	9.09
蜡状芽孢杆菌	2	6.06
棒状杆菌	1	3.03
酵母菌	5	15.15
白假丝酵母	2	6.06
热带假丝酵母	2	6.06
光滑假丝酵母	1	3.03

3.3. 肝移植术后感染发生率及死亡率

78例肝移植受者中术后3个月内，16例发生感染，感染率为20.51%。其中，阳性组发生肝移植术后感染10例，感染率为31.25%，阴性组发生肝移植术后感染6例，感染率为13.04%，阳性组感染率高于阴性组（ $\chi^2=3.837$ ， $P=0.048$ ）。78例患者中，死亡7例，死亡率8.97%。发生感染的16例患者中，死亡3例，死亡率18.75%，未发生感染62例患者中死亡4例，死亡率6.45%，死亡率比较差异无统计学意义（ $\chi^2=2.355$ ， $P=0.148$ ）。

阳性组患者死亡2例，死亡率6.25%，均死于术后感染；阴性组患者死亡5例，死亡率10.87%，其中死于术后感染1例，术后腹腔出血2例，病理证实的移植植物超急性排斥反应和围手术期多次心跳骤停致移植植物功能衰竭各1例，死亡率比较差异无统计学意义（ $\chi^2=0.493$ ， $P=0.391$ ）。

阳性组13例受者术后至少出现一次发热，发生率40.63%，阴性组9例受者术后至少出现一次发热，发生率19.57%，阳性组明显高于阴性组（ $\chi^2=4.133$ ， $P=0.042$ ）。术后二组患者3个月内发生经穿刺证实的急性排斥反应分别为1例和2例，排斥反应发生率之间的差异无统计学意义（表5）。

表5 器官保存液污染对肝移植受者术后3个月感染率、急性排斥发生率、术后发热率和死亡率的影响。

分组	感 染		急性排斥反应		术后发热		死亡	
	n	%	n	%	n	%	n	%
培养液阳性	10	31.25	1	3.13	13	40.63	2	6.25
培养液阴性	6	13.04	2	4.35	9	19.57	5	10.87
P 值	0.048		0.635		0.042		0.391	

3.4. 肝移植术后感染部位分布

感染患者感染例次最多的部位是下呼吸道和腹腔，均为5例，均占31.25%，其次是手术切口，4例占25.00%。不同部位术后感染例次分布见表6。

表6 术后不同部位感染例次数构成比。

分组	感染部位									
	下呼吸道		腹腔		手术切口		血液		皮肤和软组织	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
阳性组	3	30.00	2	20.00	3	30.00	1	10.00	1	10.00
阴性组	2	33.33	3	50.00	1	16.67	0	0.00	0	0.00
P 值	0.331		0.669		0.185		0.571		0.571	

3.5. 肝移植受者临床和手术指标分析

为明确阳性组与阴性组之间肝移植受者因素差异，对受者临床和手术资料进行统计分析。结果显示，二组之间各项指标差异无统计学意义（表7）。

1例严重脑外伤捐献者捐献前ICU住院6天，病原菌培养阴性，肝脏PS培养出鲍曼不动杆菌。该培养液阳性供肝受者术后2周内肝功能恢复正常。术后第3周发生发热，考虑“移植植物抗宿主病”，血培养分离出鲍曼不动杆菌，并于术后第四周因重症肺部感染、多脏器功能衰竭死亡。1例脑血管意外捐献者，器官捐献前ICU住院6天，痰培养分离嗜麦芽寡养单胞菌，肝脏PS培养分离头状葡萄糖球菌。该

阳性受者术后4周因发热入院，行ERCP（内镜下逆行胰胆管造影术）检查，胆汁培养分离出鲍曼不动杆菌，治疗后症状缓解，后胆管炎反复发作，随访至术后30个月，肝内

胆管已经出现广泛节段性狭窄性病变。其他PS培养阳性受者术后恢复顺利，随访至今，人/移植物生存良好。

表7 阳性组与阴性组受者临床和手术指标之间比较。

受者因素	阳性组n=32	阴性组n=46	P
CTP	8.19±2.61	8.41±3.09	0.737
MELD	19.0±12.2	18.7±10.5	0.618
手术方式			
经典式(n)	21	34	0.294
背驮式(n)	11	12	
无肝期(min)	62.3±14.5	63.4±17.5	0.765
冷缺血时间(min)	301.6±82.8	308.2±88.6	0.741
术中输红细胞量(u)	10.0±7.2	8.7±7.3	0.435
肝移植手术持续时间(h)	7.4±1.8	7.8±1.9	0.287

CTP: Child-Turcotte-Pugh, MELD: Model for End-Stage Liver Disease

3.6. 不同肝移植手术方式的术后感染情况

78例肝移植患者中，经典肝移植55例，背驮式肝移植23例。不同手术方式患者的感染率比较差异无统计学意义（ $\chi^2=2.794$ ， $P=0.082$ ），见表8。

表8 不同手术方式患者的术后感染率。

手术方式	调查例数	感染例数	感染率（%）
经典式肝移植术	55	14	25.45
背驮式肝移植术	23	2	8.70

3.7. 不同CTP或MELD评分的患者术后感染情况

78例肝移植患者中，术前肝功能CTP评分，其中A级肝功能29例，B级肝功能22例，C级肝功能27例。其中B级肝功能感染率最高，为26.67%，但不同肝功能CTP评分患者的感染率比较，差异无统计学意义（ $\chi^2=5.044$ ， $P=0.080$ ），见表9。

术前MELD评分，其中<20分51例，20~30分10例，30~40分15例，>40分2例。MELD评分>40分患者感染率最高，为50%，<20分患者感染率最低，为15.69%。不同MELD评分患者的感染率比较差异无统计学意义（ $\chi^2=2.696$ ， $P=0.441$ ），见表10。

表9 不同CTP肝功能分级患者的术后感染率。

CTP	调查例数	感染例数	感染率（%）
A级	29	5	17.24
B级	22	8	26.67
C级	27	3	11.11

表10 不同MELD评分患者术后感染率。

MELD	调查例数	感染例数	感染率（%）
<20分	51	8	15.69
20~30分	10	3	30.00
30~40分	15	4	26.67
>40分	2	1	50.00

4. 讨论

本研究期间内，78例公民逝世后捐献肝脏，PS培养阳性率41.0%，与国外相关文献报道一致[4]。肝移植受者发

生术后感染16例，感染率为20.51%，低于国内相关文献报道（54%~83%）[11]。阳性组受者术后感染10例，感染率31.25%，而阴性组受者术后感染6例，感染率13.04%。可见，一旦PS污染，肝移植受者术后发生感染风险显著增加。肝移植术后3个月内总死亡率8.97%，发生感染的患者死亡率为18.75%，无感染患者死亡率为6.45%。发生感染患者与无感染患者死亡率的差异无统计学意义，我们推断与本研究样本量少，随访时间短有关。

目前，国内对PS污染病原菌情况及其对移植后感染的影响罕有报道。而污染的病原菌，其可能来源于器官获取时捐献者，尤其是感染性捐献者，以及腹部手术切口、消化道管腔创口或肝脏修整等多个环节。污染的病原菌可通过移植器官传播至受者而引起相应的术后感染等并发症。由于培养时机、次数等因素影响，器官获取前捐献者的血、尿、呼吸道分泌物等细菌学培养，并不能全面评估捐献器官的感染状态。因此，获取前器官捐献者各种标本与器官PS病原学培养结果并不完全一致，这与国外研究结果相似[12,13]。因此，器官PS病原菌培养对捐献器官评估、术后抗生素选择、抗排斥药物使用等具有重要指导意义。

鉴于PS污染发生率很高，但有理由推断，缺乏感染传播与早期使用有针对性抗生素有关。国外文献中，很少有报道，通过污染的PS引起供者至受者的传播性感染[4,6,14]。一旦发生经PS污染引起的感染传播案例，其死亡率非常高[5,15]。此外，现有的文献表明，通过保存液污染传播的疾病总是与已知的人类病原菌有关。当前研究结果与其他研究相似，78例公民逝世后捐献肝脏肝移植受者，1例发生与PS培养病原菌（鲍曼不动杆菌）相同病原菌的术后感染，于术后4周因重症肺部感染死亡。培养液阳性肝移植受者术后虽然具有较高的术后感染率，但死亡

率没有增加。我们推断其原因:一方面,肝移植受者术后无一例外均转入ICU监护治疗;另一方面可能与术中和术后序贯性应用长效、广谱抗菌药物有关。培养阳性受者具有较高的发热率,原因不明,可能与循环中内毒素和其他细菌产物有关[16,17]。Chaim F H, et al[18]研究发现,PS培养阳性受者更易发生急性排斥,原因是受者感染,降低了免疫抑制剂强度而诱发排斥反应。但本研究中,由于围手术期序贯使用碳青霉烯类广谱抗菌药物,有效预防和治疗PS污染及其他病原菌引起的受者感染,可能降低了移植肝急性排斥风险。

与其他研究结果相似,本研究中PS培养最常见病原菌是凝固酶阴性葡萄糖球菌和肠杆菌属。较高凝固酶阴性葡萄糖球菌检出率,提示细菌是外源性污染(器官获取或者供肝修整期间)而非内源性(来自肾或肝脏的细菌),提示在器官获取、保存、运输和供肝修整等任何一个环节中非无菌操作均是PS污染的潜在来源。更重要的是,与其他研究相似,PS中分离到更多的是致病菌,包括肠杆菌、假单胞菌和鲍曼不动杆菌等,提示更应关注住院时间长,尤其是ICU存留时长的潜在器官捐献者的感染问题。一旦PS出现致病菌生长时,就应该考虑其受者的可能风险,高度重视PS致病菌污染可能引起的受者感染。

预防感染方面,相对于传统供肝肝移植,公民逝世后供肝肝移植的感染更为严重,常导致大出血等恶性并发症。鉴于现阶段我院器官捐献供体来源多为严重脑外伤和脑血管意外,获取前入住ICU时间长,存在气管插管、留置尿管、深静脉置管或有创手术操作等医院内感染危险因素,甚至部分供者发生多重耐药菌感染并接受广谱抗生素治疗[19]。因此,在前期研究基础上,我中心在肝移植手术期间采用厄他培南静脉滴注,时间为1小时。厄他培南具有覆盖需氧的革兰氏阳性和阴性以及厌氧菌的广谱抗菌活性,以及独特的更长的半衰期,允许每日仅需使用一次,术中无需再次追加,可保证手术期间有效的药物浓度,从而便于手术管理[20]。术后当日转换应用亚胺培南-西司他丁钠,一方面具有与前者相似的抗菌活性,另一方面具有良好的性价比。更重要的是,大量临床和实验研究显示,厄他培南单独或与第二种碳青霉烯类抗生素在治疗器官移植后复杂感染,甚至耐碳青霉烯类细菌感染中显示了良好的抗菌效果[21-23]。供肝PS细菌药物敏感谱显示,该序贯性抗生素方案可完全覆盖器官PS污染病原菌,并不需要根据供肝PS培养结果再做针对性抗生素调整,为术后治疗可能来源于器官PS污染或术后受者感染争取了时间。结果也显示,培养阳性组受者死亡率、急性排斥发生率与阴性组差异无统计学意义。因此,我们推断,序贯使用厄他培南和亚胺培南方案能有效预防和治疗器官PS污染和术后其他来源病原菌引起的受者感染。

本研究中,5例公民逝世后捐献肝脏PS分离出酵母菌,发生率6.4%,较其他研究结果稍高。通过移植传播的念珠菌症引起的真菌性动脉瘤炎与肾移植术后高发病率和死亡率高死亡率具有相关性[24,25]。然而,在肝移植患者中鲜有相关研究和报道。在本研究中,5例PS培养阳性受者术后恢复顺利,未发生来自于PS污染的酵母菌感染,可能与我中心早期、足量和长疗程应用抗真菌药物有关。

5. 结论

综上所述,公民逝世后捐献肝脏PS具有较高的细菌污染率。随着我国公民逝世后器官捐献的开展,捐献器官数量和移植数量已经跃至世界第二位。但由于我国特有的器官捐献模式、器官捐献者死亡原因、住院时间尤其是ICU存留时间长,潜在感染风险高。因此,优化器官捐献和移植前病原菌培养流程,完善器官获取、保存和移植前器官修整流程,严格无菌操作,有助于降低器官PS细菌污染风险。围手术期序贯使用厄他培南和亚胺培南可有效预防和治疗供肝PS污染和其他来源的病原菌引起的受者术后感染。

然而,由于研究样本少,随访时间短,且属于单中心研究,PS污染对肝移植受者远期移植物功能和预后的影响需要进一步研究。

致谢

基金项目: 深圳市卫生计生系统科研项目(SZFZ2018044)。

参考文献

- [1] Dorschner P, McElroy LM, Ison MG. Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*, 2014; 16:171-87.
- [2] Avkan-Oguz V, Ozkardesler S, Unek T, et al. Risk factors for early bacterial infections in liver transplantation. *Transplant Proc*, 2013; 45:993-7.
- [3] Fishman JA. From the classic concepts to modern practice. *Clin Microbiol Infect*, 2014; 20:4-9.
- [4] Oriol I, Sabé N, Tebé C, et al. Clinical impact of culture-positive preservation fluid on solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation Reviews*, 2018; 32: 85-91.
- [5] Janny S, Bert F, Dondero F, et al. Microbiological findings of culture-positive preservation fluid in liver transplantation. *Transpl Infect Dis*, 2011; 13: 9-14.
- [6] Audet M, Piardi T, Panaro F, et al. Incidence and clinical significance of bacterial and fungal contamination of the preservation solution in liver transplantation. *Transpl Infect Dis*, 2011; 13:84-8.
- [7] 中华医学会器官移植学分会.中国心脏死亡器官捐献工作指南(第2版)[J/CD].中华移植杂志:电子版,2012; 6(3):221-224.
- [8] 中华医学会器官移植学分会.中国肝移植免疫抑制治疗与排斥反应诊疗规范(2019版)[J/CD].中华移植杂志:电子版,2019,13(4):262-268.
- [9] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医药杂志,2001;81(5):314-320.

- [10] Oriol I, Lladó L, Vila M, et al. The Etiology, Incidence, and Impact of Preservation Fluid Contamination during Liver Transplantation. *PLoS ONE*, 2016; 11(8): e0160701.
- [11] 臧晓青, 钟林, 彭志海. 肝移植后感染的遗传易感性研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013;7(1): 238-240.
- [12] Garcia-Zamora C, Segura J, Lopez-Lopez V, et al. Clinical Significance of Contamination of the Preservation Solution in Liver Transplantation. *Transplant Proc*, 2015; 47, 2322-23.
- [13] Ruiz P, Gastaca M, Gonzalez J, et al. Incidence and Clinical Relevance of Bacterial Contamination in Preservation Solution for Liver Transplantation. *Transplant Proc*, 2009; 41, 2169-71.
- [14] Sauget M, Verdy S, Slekovec C, et al. Bacterial contamination of organ graft preservation solution and infection after transplantation. *Transpl Infect Dis*, 2011; 13:331-4.
- [15] Levesque E, Suet G, Merle JC, et al. Candida vascular complication in a liver transplant recipient due to yeast contamination of preservation solution. *Transpl Infect Dis*, 2014; 16(5):827-9.
- [16] Nery JR, Weppler D, Ketchum P, et al: Donor infection and primary nonfunction in liver transplantation. *Transplant Proc*, 1997; 29: 481-83.
- [17] Bud O, Golling M, Von Frankenberg M, et al. Intramucosal pH and serum endotoxin concentrations as early predictive parameters for primary nonfunction after experimental liver transplantation. *Transplant Proc*, 2000; 32: 2537-38.
- [18] Chaim FH, Boin IF, Ataide EC, et al. Perfusion fluid contamination in relation to recipient survival and acute cellular rejection in orthotopic liver transplantation: retrospective analysis. *Transplant Proc*. 2011;43(4):1313-5.
- [19] 赵纪强, 霍枫, 李鹏, 等. 中国心脏死亡器官捐献工作发展及影响因素: 单中心经验[J/CD]. *中华移植杂志: 电子版*, 2017;11(1): 32-36.
- [20] Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J. Antimicrob Chemother*, 2003; 52:538-542.
- [21] Goegele H, Berger N, Kafka R, et al. Course of transplant recipients treated with Ertapenem in the prophylaxis and treatment of infections: a first experience. *Eur Surg*, 2007; 39(3): 196-202.
- [22] Oliva A, Scorzolini L, Cipolla A, et al. In vitro evaluation of different antimicrobial combinations against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: the activity of the double-carbapenem regimen is related to meropenem MIC value. *J Antimicrob Chemother*, 2017; 72: 1981-1984.
- [23] Piedra-Carrasco N, Miguel L, Fàbrega A, et al. Effectiveness of a double-carbapenem regimen in a KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* infection in an immunocompromised patient. *Microbial Drug Resistance*, 2018; 24(2), 199-202.
- [24] Botterel F, Foulet F, Legrand P, et al. Yeast contamination of kidney, liver and cardiac preservation solutions before graft: need for standardisation of microbial evaluation. *J Hosp Infect*, 2010; 76:52-5.
- [25] Albano L, Bretagne S, Mamzer-Bruneel M-F, et al. Evidence that graft-site candidiasis after kidney transplantation is acquired during organ recovery: a multicenter study in France. *Clin Infect Dis*, 2009; 48: 194-202.