

## 肾移植术后肺部感染时间、病原菌分布及耐药性分析\*

王坤英<sup>1</sup>, 张蓬杰<sup>2a</sup>, 王慧英<sup>1</sup>, 郝鸿雁<sup>1</sup>, 廉江平<sup>2b</sup> (1. 山西省第二人民医院检验科, 太原 030012; 2. 陕西省人民医院 a. 肾病血透中心; b. 药学部, 西安 710068)

**摘要:**目的 了解肾移植术后肺部感染的发病时间、病原菌分布及耐药性特点, 为临床治疗提供依据。方法 收集2012年1月~2015年12月共73例肾移植术后肺部感染患者的临床资料, 回顾性分析感染发生的时间、标本分离的病原菌及耐药性结果, 采用WHONET5.4软件对药敏结果进行分析。结果 73例肾移植术后肺部感染发生的时间在术后1年内占83.56%(61/73), 其中39例发生于肾移植术后6个月内, 占53.42%(39/73), 22例发生于术后6月~1年, 占30.14%(22/73)。病原菌分离部位以痰液、血液为主, 占84.93%(62/73), 其余为肺泡灌洗液、胸腔引流液及咽拭子等。共分离出病原菌79株, 革兰阴性杆菌39株(49.37%), 革兰阳性菌31株(39.24%)及真菌9株(11.39%)。较常见的病原菌依次为: 铜绿假单胞菌12株(15.19%), 表皮葡萄球菌11株(13.92%), 肺炎克雷伯菌10株(12.66%), 金黄色葡萄球菌9株(11.39%), 鲍曼不动杆菌8株(10.13%), 大肠埃希菌6株(7.59%)。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的检出率分别为30.0%(2/6)和20.0%(2/10)。表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌中的耐甲氧西林葡萄球菌检出率分别为45.45%(5/11)和22.22%(2/9)。革兰阴性杆菌对头孢吡肟、美洛培南和亚胺培南敏感。革兰阳性球菌对万古霉素、替考拉丁和利福平敏感。结论 肾移植术后肺部感染多发生在术后1年内; 革兰阴性菌为主要的病原菌; 革兰阴性菌和革兰阳性菌常多重耐药, 应尽早选用敏感药物治疗。

**关键词:** 肾移植; 肺部感染; 耐药性

中图分类号: R699.2; R446.5 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2016)05-097-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.05.026

## Analysis of the Onset Time, Pathogen Distribution and Drug Resistance in Kidney Transplant Patients with Lung Infection

WANG Kun-ying<sup>1</sup>, ZHANG Peng-jie<sup>2a</sup>, WANG Hui-ying<sup>1</sup>, HAO Hong-yan<sup>1</sup>, LIAN Jiang-ping<sup>2b</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Shanxi Province, Taiyuan 030012, China; 2a. the Center of Kidney Diseases and Hemodialysis;

2b. Pharmacy Department, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

**Abstract: Objective** To investigate the occurring time, pathogen distribution and drug resistance in kidney transplant patients with lung infection and to provide basis for clinical treatment. **Methods** From January 2012 to December 2015, 73 kidney transplant patients with lung infection were collected in this study. The timing of infection occurrence, the main source of specimen, the pathogenic bacteria and drug resistance of each case were analyzed retrospectively. The drug sensitivity was analyzed by WHONET 5.4 software. **Results** 83.56% (61/73) cases of lung infection occurred within 1 year in kidney transplant patients, among them, 53.42% (39/73) cases occurred within 6 month after kidney transplantation, and 30.14% (22/73) cases occurred within 6~12 months after surgery. The 84.93% (62/73) source of specimen were sputum and blood, and the others were alveolar lavage fluid, pleural fluid and throat swab. Totally 79 strains of pathogenic bacteria were isolated, including gram negative bacilli (49.37%), gram positive bacteria (39.24%) and fungi (11.39%). The most common strains were *Pseudomonas aeruginosa* 12 strains (15.19%), *Staphylococcus aureus* 11 strains (13.92%), *Klebsiella pneumoniae* 10 strains (12.66%), *Staphylococcus aureus* 9 strains (11.39%), *Bauman Acinetobacter* 8 strains (10.13%), and *Escherichia coli* 6 strains (7.59%). The detection rate of strains which producing broad-spectrum  $\beta$ -lactamases were 30.0% in *Escherichia coli* and 20.0% in *Klebsiella pneumoniae*, respectively. Furthermore, the detection rate of methicillin-resistant *Staphylococcus* were 45.45% in *Staphylococcus epidermidis* and 22.22% in *Staphylococcus aureus*, respectively. The drug sensitivity results showed that the Gram-negative bacilli were sensitive to Vancomycin, teicoplanin and rifampicin. The Gram-positive cocci were sensitive to Cefepime, meropenem and imipenem. **Conclusion** 83.56% (61/73) cases of lung infection occurred within 1 year in kidney transplant patients; Gram-negative bacteria were the main pathogenic bacteria in lung infection in kidney transplant patients; Gram-negative bacteria and Gram-positive bacteria were multi drug resistant and should be treated as early as possible.

\* 作者简介: 王坤英(1978-), 女, 硕士研究生, 主管检验师, Tel: 13834589871。

通讯作者: 张蓬杰, E-mail: 13149254918@163.com。

**Keywords:** Kidney transplant; lung infection; Drug resistance

肾移植术后患者免疫功能低下,感染是肾移植术后最主要的并发症,而肺部感染最为常见,是造成肾移植患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。了解肾移植术后肺部感染的病原菌分布规律及耐药性特点,对于提高肾移植术后肺部感染的治愈率,改善肾移植受者的预后具有重要意义。本研究收集2012年1月~2015年12月山西省第二人民医院肾移植术后肺部感染的病原菌培养及药物敏感试验结果进行分析,为临床治疗提供参考依据,从而达到改善患者预后的目的。现报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 2012年1月~2015年12月共收治因肺部感染住院治疗的肾移植术后患者73例,肾移植术后时间为1月~19年,平均 $13.5 \pm 4.95$ 年。男性41例,女性32例。年龄9~73岁,平均年龄 $35 \pm 12.65$ 岁。肺部感染临床特征:发热伴咳嗽、咯痰,体温均超过 $38.0^{\circ}\text{C}$ 。部分患者紫绀表现,多伴有干、湿性罗音。肺部影像学检查提示有双肺弥漫间质性病变或散在斑片阴影改变,严重者呈肺实变影。检验血常规提示白细胞或淋巴细胞的增高,感染性指标检验异常等。

1.2 方法 病原体的检测和细菌菌属的鉴定:痰液、血液、肺泡灌洗液、咽拭子、胸腔引流液等标本,均按细菌培养程序留取标本,标本同时行细菌药敏试验,并行结核杆菌的检查。细菌鉴定采用美国BD公司FX-200全自动细菌培养系统和西门子Walkway-96Plus全自动微生物鉴定及药敏分析系统。结果按2010年美国临床实验室标准化协会(CLSI)的标准判读。巨细胞病毒(CMV)的检测采用抗CMV抗体。

1.3 统计学分析 对细菌药敏结果采用WHO-NET 5.4软件进行统计学处理分析。

## 2 结果

2.1 感染时间分布规律 73例移植术后患者肺部感染发生于移植后1月~19年。移植术后1年内发生感染61例,占83.56%;其中39例发生于肾移植术后6月内,占53.42%(39/73)。22例发生于术后6月~1年,占30.14%(22/73)。7例发生于术后1~2年,占9.59%(7/73)。其余5例发生于2年后,占6.85%(6/73)。

2.2 标本培养各病原菌的构成比 73例肾移植术后肺部感染患者病原菌分离部位以痰液、血液为主(62/73),占84.93%,其余为肺泡灌洗液、胸腔引流液及咽拭子等(9/73),占12.33%。共分离出病原菌79株,革兰阴性杆菌39株(49.37%),革兰阳性菌31株(39.24%)及真菌9株(11.39%)。

见表1。

2.3 病原菌分布及种类 73例肺部感染单一细菌感染38例(52.05%),单一真菌感染为6例(8.22%),两种及两种以上细菌(包括真菌)的混合感染有29例(39.73%)。分离病原菌79株:革兰阴性杆菌为肺部感染主要致病菌(39株)。革兰阴性菌中铜绿假单胞菌12株,其次为肺炎克雷伯菌10株,鲍曼不动杆菌检出8株,大肠埃希菌6株,其他革兰阴性杆菌(阴沟肠杆菌、产气肠杆菌等)3株。革兰阳性球菌(31株)中表皮葡萄球菌11例,金黄色葡萄球菌9例,肺炎链球菌4例,肠球菌3株以及产单核李斯特菌1例,其他革兰阳性球菌(溶血性葡萄球菌、路邓葡萄球菌等)3株。真菌(9株)中白假丝酵母菌3株,烟曲霉菌3株,近平滑念珠菌2株,黄曲霉菌1株。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(extended spectrum  $\beta$  lactamases, ESBLs)的检出率分别为30.0%(2/6)和20.0%(2/10)。表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌中的耐甲氧西林葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)检出率分别为45.45%(5/11)和22.22%(2/9)。

2.4 病原菌的药敏结果 主要革兰阴性杆菌对头孢吡肟、美洛培南和亚胺培南敏感,耐药性由高到低依次为头孢唑啉、头孢呋辛、复方新诺明、氨曲南、环丙沙星、左旋氧氟沙星及头孢他啶。主要革兰阳性球菌对万古霉素、替考拉丁和利福平敏感,耐药性由高到低依次为红霉素、左旋氧氟沙星、哌拉西林/他唑巴坦、复方新诺明、头孢吡肟、克林霉素、头孢唑啉及头孢西丁。见表1,表2。

2.5 真菌耐药性 白假丝酵母菌共3株,对三唑类抗真菌药物敏感性较好;烟曲霉菌3株,对伏立康唑敏感,对伊曲康唑中度敏感。近平滑念珠菌共2株,对伏立康唑敏感,对伊曲康唑耐药。

3 讨论 肾移植作为终末期肾病的最佳治疗手段,显著的改善了肾病患者的生活质量。但是,因为移植术后免疫抑制剂的使用以及其它多种原因,移植术受者免疫力明显降低,使得感染的发生率增加,肾移植术后肺部感染尤为常见<sup>[2]</sup>。肺部感染时减停免疫抑制剂会导致移植肾功能受损,加之移植受者肺部感染表现不典型,使移植术后肺部感染的治疗变得复杂,往往治疗时间长、花费大、预后差、死亡率高。为了提高移植术后肺部感染的治愈率,改善患者预后,我们回顾性地分析了山西省第二人民医院近4年来肾移植术后肺部感染患者的临床资料,了解病原菌的分布规律及耐药性特点,为尽早制定针对性抗感染方案提供依据。

表 1 主要革兰阴性杆菌对抗生素的耐药率

抗菌药物	铜绿假单胞菌 (n=12)	肺炎克雷伯菌 (n=10)	鲍曼不动杆菌 (n=8)	大肠埃希菌 (n=6)	总耐药率 (%)
美洛培南	3	1	6	0	27.78
头孢吡肟	2	1	4	2	25.00
头孢他啶	2	4	6	3	41.67
头孢呋辛	11	5	7	5	77.78
亚胺培南	5	1	5	0	30.56
头孢唑啉	12	6	7	5	83.33
左旋氧氟沙星	3	2	6	4	41.67
头孢哌酮/舒巴坦	2	3	5	2	33.33
哌拉西林/他唑巴坦	4	2	7	0	36.11
氨曲南	3	4	8	3	50.00
环丙沙星	5	4	3	3	41.67
复方新诺明	10	7	6	5	77.78

表 2 主要革兰阳性球菌对抗生素的耐药率

抗菌药物	表皮葡萄球菌 (n=11)	金黄色葡萄球菌 (n=9)	肺炎链球菌 (n=4)	总耐药率(%)
阿米卡星	3	1	3	29.17
哌拉西林/他唑巴坦	5	5	4	58.33
头孢吡肟	5	5	3	54.17
头孢西丁	4	3	3	41.67
头孢唑啉	4	4	4	50.00
利福平	2	3	0	20.83
左旋氧氟沙星	4	6	4	58.33
复方新诺明	5	5	3	54.17
红霉素	9	6	4	79.17
克林霉素	6	4	3	54.17
万古霉素	0	0	0	0.00
替考拉宁	0	0	1	4.17

本文研究结果显示,肾移植术后肺部感染的发生随着时间推移发生率逐渐减低,约有 83.56% 的肺部感染发生在术后 1 年内,而 53.42% 的肺部感染发生在术后 6 个月内,与国内文献报道<sup>[3]</sup>相近,原因为移植术后早期患者免疫抑制剂较大,免疫力低,易于并发感染,而随着移植时间延长,患者免疫力趋于稳定有关。病原菌分离标本中以痰液和血液为主,因为肺部感染患者多伴有发热、咳嗽、咳痰症状,体温多超过 38.0℃,所以痰液、血液均有较高的细菌培养阳性率。79 株分离的病原菌中革兰阴性杆菌占 49.37%,说明移植术后早期的肺部感染仍以革兰阴性杆菌为主,因为移植术后早期患者肾功仍不稳定,反复住院检查,加上早期免疫力降低明显而导致院内感染可能,而院内感染的病原菌中阴性杆菌最为常见,这与其他报道结果相似<sup>[4]</sup>。本研究发现移植术后肺部感染中真菌感染的发生率为 11.39%,较其他研究结果发生率高<sup>[5]</sup>,说明移植术后肺部感染中真菌感染的发生并不少见,考虑与现阶段使用强效免疫抑制剂,术后早期反复或大量应用抗生素、营养水平差、住院时间过长、白细胞减少、糖尿病、老年、移植前透析时间长有关<sup>[6]</sup>。

我们还发现:革兰阳性球菌所致感染也有相当比例,尤为重要是表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌中的耐甲氧西林葡萄球菌检出率分别达到 45.45% 和 22.22%,使可选择抗生素变得局限。

细菌的耐药性研究结果表明:移植术后肺炎的细菌耐药率均较高,且表现为多重耐药现象。这可能与移植前后反复使用广谱抗生素及近年来细菌的高耐药趋势有关。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 1~2 代头孢菌素敏感性呈明显下降,鲍曼不动杆菌对多数抗菌药物的耐药率都在 60% 以上,大肠埃希菌的耐药情况也非常明显。且大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中产超广谱 β-内酰胺酶的检出率分别为 30.0% 和 20.0%,这使得大肠埃希菌、克雷伯菌对青霉素和第 1~2 代头孢菌素以及单环 β 内酰胺类耐药,仅对亚胺培南、美罗培南等碳青霉烯及酶抑制剂敏感。提示当前细菌产 ESBL 酶甚至合并产 AmpC 酶已经成为临床肺部感染治疗的困难。革兰阳性菌对大环内酯类、青霉素类、磺胺类及林可酰胺类抗生素的耐药率已高达 50% 以上,对一代头孢菌素、大环内酯类和磺胺类的耐药性 (下转 102 页)

- uretic peptide expression in patients with chronic heart failure: effects of aerobic training [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008, 15(2):168-172.
- [7] Morillas P, Castillo J, Quiles J, et al. Usefulness of NT-proBNP level for diagnosing left ventricular hypertrophy in hypertensive patients a cardiac magnetic resonance study [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2008, 61(9): 972-975.
- [8] Castano Rodriguez S, Coma Canella I, Lopez Salazar B, et al. Echocardiographic findings and NT-proBNP Level in type-2 diabetic patients with and without ischemic heart disease [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2009, 62(10):1184-1188.
- [9] Dencker M, Stagmo M, Dorkhan M. Relationship between natriuretic peptide and echocardiography parameters in patients with poorly regulated type 2 diabetes [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2010(6): 373-382.
- [10] Tasi SH, Lin YY, Chu S J, et al. Interpretation and use of natriuretic peptides in non-congestive heart failure settings [J]. *Yonsei Med J*, 2010, 51(2): 151-163.
- [11] Tagore R, Ling LH, Yang H, et al. Natriuretic peptide in chronic kidney disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(6): 1644-1651.

收稿日期:2016-04-05

修回日期:2016-08-23

(上接 99 页)已高达 60%左右,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<sup>[7]</sup>。未发现革兰阳性菌对万古霉素及替考拉宁产生耐药,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,虽然利福平耐药率较低,但一般联合万古霉素使用而呈现协同作用,很少单独使用抗革兰阳性菌。随着真菌感染的增多,抗真菌药物在临床上也广泛应用,真菌耐药性也日趋严重。本研究结果显示:白假丝酵母菌、烟曲霉菌和近平滑念珠菌均对伏立康唑敏感,对伊曲康唑敏感性下降。虽然其他文献报道<sup>[8]</sup>的真菌感染对两性霉素 B 的药物敏感性较高,但由于其导致的肝功受损及肾毒性等不良反应,在临床中的使用受到限制。因此在临床工作中需及时进行真菌培养并根据药敏结果来选择用药。

总之:对于肾移植术后早期的患者,在保证移植肾功能的基础上权衡免疫抑制剂量,防止因免疫力下降明显而导致肺部感染的发生。一旦患者发生肺部感染:在未行培养情况下应根据临床表现、实验室检查特点以及病原菌分布趋势和耐药性特点,首先考虑这些菌属,为选用敏感性抗生素减少盲目性;血培养后应及时更换窄谱敏感抗生素,不但有利于控制耐药菌株的扩散和流行,延缓和降低耐药性产生,更利于提高肾移植术后肺部感染的治愈率。

#### 参考文献:

- [1] 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 QQ, Xiao XF, Ye QF, et al. Risk factors for bloodstream infections in liver or kidney transplantation recipients [J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2012, 37(9):924-927.
- [2] 李昱霖,梁志欣,骆海伦,等. 77 例肾移植术后患者并发肺部感染的临床分析 [J]. *解放军医学院学报*, 2014, 35(6):538-540.
- Li YL, Liang ZX, Luo HL, et al. Pulmonary infection

in patients after renal transplantation: a clinical analysis of 77 cases [J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2014, 35(6):538-540.

- [3] 许霞,郭述良. 肾移植术后肺部并发症 125 例临床分析 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(7):913-915, 918.
- Xu X, Guo SL. Pulmonary complications observed in 125 patients with renal transplantation [J]. *Chongqing Medicine*, 2015, 44(7):913-915, 918.
- [4] 王芳,肖漓,孟祥红,等. 我院 2013~2015 年肾移植患者术后感染的流行病学研究 [J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28(4):75-77.
- Wang F, Xiao L, Meng XH, et al. An epidemiology study on nosocomial infection after renal transplantation (2013~2015) [J]. *Med & Pharm J Chin PLA*, 2016, 28(4):75-77.
- [5] 万齐全,李静乐,叶启发,等. 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.
- Wan QQ, Li JL, Ye QF, et al. Manifestation, distribution of pathogen, and resistance of bloodstream infections after renal transplantation: clinical analysis of 71 patients [J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2013, 38(9):938-943.
- [6] 袁帅,袁清,许亮,等. 肾移植受者术后 1 年内反复性肺部感染的危险因素分析 [J]. *中华器官移植杂志*, 2014, 35(3):142-145.
- Yuan S, Yuan Q, Xu L, et al. Risk factors of repeated pneumonia in first year after kidney transplantation [J]. *Chin J Organ Transplant*, 2014, 35(3):142-145.
- [7] 王晓玲,王莹莹. 肾移植术后感染的临床特征及病原学研究 [J]. *甘肃医药*, 2014, 33(8):561-565.
- Wang XL, Wang YY. Retrospective analysis on clinical features and pathogen kinds of infection after kidney transplantation [J]. *Gansu Medical Journal*, 2014, 33(8):561-565.
- [8] 钟明媚,张琳,张金,等. 重症监护病房患者侵袭性真菌感染现状分析 [J]. *安徽医药*, 2014, 18(7):1258-1261.
- Zhong MM, Zhang L, Zhang J, et al. Invasive fungal infection in intensive care unit [J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2014, 18(7):1258-1261.

收稿日期:2016-07-21

修回日期:2016-08-24