

实体器官移植术后感染诊疗技术规范（2019版） ——总论与细菌性肺炎



中华医学会器官移植学分会

【摘要】 为了进一步规范实体器官移植术后感染的诊断和治疗，中华医学会器官移植学分会组织器官移植学专家和感染学专家，从实体器官移植术后感染诊疗技术规范总论、器官移植术后细菌性肺炎的诊疗技术规范（诊断、鉴别诊断、病原学检查、抗感染治疗、支持治疗、治疗评价与疗程、预防）等方面，制订实体器官移植术后感染诊疗技术规范。

【关键词】 器官移植；感染；细菌性肺炎；医院获得性肺炎；社区获得性肺炎；呼吸机相关性肺炎

【中图分类号】 R617, R619.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 04-0001-09

一、实体器官移植术后感染诊疗技术规范总论

目前，肾脏、肝脏、心脏、肺脏、胰腺和小肠等实体器官移植（solid organ transplantation, SOT）技术已经日臻成熟，但影响 SOT 受者术后生存率的两大主要因素，依然是排斥反应和感染。SOT 术后受者需要长期使用免疫抑制剂来预防和治疗排斥反应，而长期使用免疫抑制剂使受者的细胞免疫及体液免疫功能低下，继发各种病原体感染的风险显著增加，尤其在术后早期大剂量免疫抑制剂使用期或再次冲击治疗时期。SOT 术后约有 80% 以上的受者至少出现过 1 次临床感染，40% 的受者围手术期死亡原因是感染，或其它并发症同时合并感染^[1]。感染的病原学之中，细菌感染是最常见的；感染的部位方面，以肺部感染最常见。细菌感染可以单独反复发生，或者与其它病原体混合感染^[2]。自 2015 年我国成立了规范的器官获取组织后，公民逝世后器官捐献逐渐成为 SOT 受者得到器官的重要来源。来源于捐献的供者，死亡前绝大部分入住重症监护室（intensive care unit,

ICU），接受气管插管等器官辅助支持，供者本身携带的病原体成为受者感染的主要原因之一。严重的感染不仅损害移植植物功能，而且显著增加 SOT 受者的病死率，使 SOT 面临更大的挑战。回顾性研究显示，SOT 术后 1 年内的死亡原因中，由于感染导致的比例达到 41%；而前瞻性研究显示，未来的几年，这种比例将更加升高，达到 53%。全面进入公民逝世后器官捐献时代后，SOT 术后面临感染的形势将更加严峻。

肺部感染在全球的发病率和死亡率高，无论在发达国家还是发展中国家，肺部感染均为导致死亡的重要原因之一。据世界卫生组织对所有人群的调查显示，肺部感染是最常见的感染性死亡原因，每年导致近 3 500 万人死亡，重症肺炎的病死率可高达 30%~50%。SOT 受者作为免疫受限人群，肺部感染的风险更高，而且这种高风险状态伴随终身。由于术后时间和 SOT 类型的不同，感染的特点及严重程度亦有所不同。所有的 SOT 术后早期（术后 30 d 内），肺部感染是受者死亡的主要原因之一，尤其是肺移植及心肺联合移植术后。肺移植术后 30 d 至 1 年内，细菌感染不仅始终是导致受者死亡的首位原因^[3]，而

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.001

基金项目：国家自然科学基金（81570680、81571555）

执笔作者单位：100091 北京，中国人民解放军总医院第八医学中心（李钢、石炳毅）；广州医科大学第一医院（巨春蓉）；首都医科大学北京友谊医院（孙丽莹）

通信作者：石炳毅，Email: shibingyi666@126.com

且其比例显著高于其它死亡原因。SOT 术后早期细菌感染最为常见,其病死率也最高,随后的第 2~3 个月,病毒感染的发生率显著增加,之后依次是真菌、寄生虫等特殊病原体感染率显著增加。针对 SOT 受者的细菌感染,需要积极预防、及时诊治、合理治疗,才能降低细菌感染及其并发症的发生率,从而降低 SOT 受者的移植后病死率。

二、实体器官移植术后细菌性肺炎的诊疗技术规范

SOT 患者术后肺部发生感染的风险显著高于其它器官,是由于肺脏本身属于与外界相通的开放器官,各种病原体容易侵犯气道黏膜屏障,尤其是围手术期、大剂量使用免疫抑制剂期、患者所处的环境为院内医疗场所等情况。相对于普通患者,SOT 受者的肺部感染往往存在以下特点:(1)多重耐药菌较常见;(2)混合感染多见、病原体复杂;(3)严重程度高;(4)病情进展迅速;(5)病死率高;(6)精准化诊断相对困难;(7)可供选择的治疗用药相对较少;(8)治疗反应差、疗效慢。SOT 受者肺部感染的程度往往比较严重,一旦发生感染,病情进展迅速,也容易并发腹腔内感染甚至血流感染,且病死率高。

在 SOT 受者中,肺部感染发生率最高的是肺移植,其细菌性肺炎和支气管炎的发生率可高达 32%~63%^[4],心脏移植、肝移植、肾移植分别为 17%~28%^[5],8%~23%^[6]和 4%~6%^[7]。心、肺等胸腔器官移植后易发细菌性肺炎的主要原因可能是:(1)肺移植及心肺联合移植手术过程中的暴露、术后来源于供者肺及气道的病原体均是受者感染的主要感染源之一;(2)手术本身对气道黏膜屏障的破坏,导致气道黏膜肿胀、吻合口水肿,使气道分泌物增加,而气道分泌物本身就是细菌良好的培养基;(3)疼痛刺激、神经受损等多种因素,使受者咳嗽、咳痰能力下降,痰液引流不畅,痰液是细菌良好的培养基,引流不畅可导致肺部感染发生率显著增加;(4)手术导致相应的神经组织损伤,如膈神经、迷走神经、喉返神经等,气道纤毛的摆动能力显著下降,对黏液和病原微生物的清除能力下降等多种因素使肺移植术后肺部感染的发生率更高。

SOT 术后早期(<3 个月)细菌性肺炎多为医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)或医疗相关性肺炎,耐药细菌感染发生率较高,显著增

加住院时间和医疗费用,是影响移植医疗质量的重要因素。SOT 术后超过 1 年以上发生的细菌性肺炎多为社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP),除一般人群常见致病菌外,SOT 受者发生流感嗜血杆菌、军团菌肺炎以及机会性致病菌(支原体、衣原体)的风险较高,需要引起足够的重视。

1 SOT 受者细菌性肺炎的诊断

SOT 术后肺部感染的临床表现和严重程度差异较大,从单一的典型肺炎到快速进展的重症肺炎伴脓毒症、感染性休克等均可发生。与其它病原体引起的肺炎不同,细菌性肺炎一般是急性起病,症状多为发热(可伴有寒战)、咳痰(脓痰、褐色痰或血痰)、胸痛等,实验室检查有外周血白细胞升高、C 反应蛋白升高,有肺部实变体征或闻及湿性啰音,影像学可表现为肺部浸润或实变影等。目前 SOT 术后肺部感染的临床诊断标准可参照《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》和《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)》^[8-9]。按照肺炎的严重程度,一般分为非重症肺炎及重症肺炎。由于不同地区、场所之间致病菌谱差别非常大,为了优化 SOT 术后肺炎的治疗,常根据患病场所,将肺炎分为 HAP 和 CAP。

1.1 细菌性肺炎的临床诊断标准

(1)新近出现的咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病症状加重,并出现脓性痰或脓性气道分泌物,伴或不伴胸痛;(2)发热,体温 $>38^{\circ}\text{C}$;(3)外周血白细胞计数 $>10 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4 \times 10^9/\text{L}$,伴或不伴细胞核左移;(4)影像学检查:胸部影像学检查显示新出现或进展性片状、斑片状浸润性阴影或段实变影,若初期以病毒感染为主,影像学表现也可以磨砂玻璃影为主,之后合并细菌感染,才出现典型的斑片状渗出性阴影或肺实变性阴影、间质性改变,伴或不伴胸腔积液^[10]。

由于胸部 CT 可以提供更多的影像细节,发现 X 线胸片不能发现的隐匿病变,因此应尽可能行胸部 CT 检查,以明确诊断病变部位、范围和严重程度(胸腔积液、空洞),评估有否并发症。对于无法行胸部 CT 检查的重症患者,可行床旁 X 线及超声检查,可有助于判断肺组织通气改变情况,以及判断胸腔积液和定位穿刺部位。

以上标准中,符合第 4 条标准或前 3 条标准中的任何 2 条或以上,即可建立诊断。

1.2 重症细菌性肺炎的诊断标准

重症肺炎的病死率较轻度肺炎明显增加,死亡原因主要为顽固性低氧血症、难治性休克、多器官功能障碍综合征、弥漫性血管内凝血等。重症肺炎一旦确诊,应收入ICU积极救治。

首先符合上述肺炎的诊断标准,在其基础之上,符合下列1项主要标准或≥3项的次要标准可诊断为重症肺炎。(1)主要标准包括以下2条标准中的任何1项:①脓毒性休克需使用血管升压药者;②急性呼吸衰竭需气管插管机械通气者。(2)次要标准包括以下9条:①呼吸次数≥30次/分;②氧合指数≤250 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);③多肺叶浸润;④意识障碍和(或)定向障碍;⑤氮质血症,血尿素氮≥7.14 mmol/L;⑥尿量减少,尿量<40 mL/h;⑦外周血白细胞计数减少($<4 \times 10^9/L$)或血小板减少($<100 \times 10^9/L$);⑧深部体温 $<36^\circ\text{C}$;⑨低血压,收缩压 <90 mmHg需积极液体复苏或使用血管活性药物者。

1.3 病原学诊断

在临床诊断的基础上,若同时满足以下任何1项,可作为确定致病菌的依据。

(1)合格的下呼吸道分泌物(中性粒细胞数 >25 个/低倍视野,上皮细胞数 <10 个/低倍视野,或二者比值 $>2.5:1.0$)、经支气管镜防污染毛刷(protected specimen brush, PSB)、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)、肺组织或无菌体液培养出病原菌,且与临床表现相符。(2)肺组织标本病理学、细胞病理学或直接镜检见到真菌并有组织损害的相关证据。(3)非典型病原体或病毒的血清IgM抗体由阴性转阳性或急性期和恢复期双份血清特异性IgG抗体滴度呈4倍或4倍以上变化。呼吸道病毒流行期间且有流行病学接触史,呼吸道分泌物相应病毒抗原、核酸检测或病毒培养阳性。

2 SOT受者细菌性肺炎的鉴别诊断

肺炎相关临床表现满足条件越多,临床诊断准确性越高。诊断细菌性肺炎时,应除外以下疾病^[11]。

2.1 病毒性肺炎

SOT受者的病毒性肺炎以巨细胞病毒性肺炎多见,临床上多表现为发热、干咳、气促,往往伴有肌肉酸痛、乏力,早期肺部听诊无湿啰音,血常规检查多有白细胞降低。病毒性肺炎的胸部CT常表现为双肺弥漫的磨玻璃样阴影。病原学检测可予以鉴别,血液、痰液

及BALF的病毒核酸阳性,组织病理可发现病毒包涵体,组织病理及组织培养是诊断和鉴别的金标准。

2.2 真菌性肺炎

SOT受者的真菌性肺炎常表现为侵袭性肺曲霉病或血源播散的假丝酵母菌肺炎。真菌性肺炎的临床表现及肺部体征与细菌性肺炎相似,但伴有咳血者较常见,而降钙素原(procalcitonin, PCT)无显著升高。侵袭性肺曲霉病的胸部CT常表现为肺部结节影及结节影周围的光晕征、肺部空洞影及空洞内的典型新月征。病原学检测可予以鉴别,血液、痰液及BALF的半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)抗原(GM试验)阳性、真菌培养阳性,组织病理可发现真菌孢子及菌丝,组织病理及组织培养是诊断和鉴别的金标准。

2.3 肺结核、非结核分枝杆菌感染等特殊细菌感染

肺结核及肺非结核分枝杆菌病常发生于具有基础肺病或肺结构破坏性疾病的基础上,临床起病隐匿,呈慢性或亚急性病程,干酪性肺炎可表现为类似于细菌性肺炎的急性表现,肺部听诊可有湿啰音。其中,肺结核者血清结核感染T细胞斑点试验(T-SPOT.TB)检测、痰液或BALF的抗酸杆菌涂片、利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(Gene Xpert MTB/RIF)均为阳性,组织病理可发现抗酸杆菌、肉芽肿及干酪样坏死性病变,痰液及组织培养可有相应细菌生长。

2.4 容易与肺部感染相混淆的非感染性肺部疾病

2.4.1 急性肺血栓栓塞伴肺梗死 常有发热、胸痛、咳血、呼吸困难等表现,可伴有晕厥,D-二聚体显著升高,肺动脉造影及肺的通气灌注扫描可确诊鉴别。

2.4.2 肺水肿 多见于老年人,有基础心脏病者,典型者咳粉红色泡沫样痰,伴有心率快、奔马律等心脏阳性体征,X线胸片显示心影增大、肺水肿表现,强心利尿治疗后很快缓解。

2.4.3 其它疾病 移植后淋巴组织增生性疾病(posttransplant lymphoproliferative disease, PTLN)的肺浸润、药源性肺病如西罗莫司相关性肺炎等^[12]。

3 SOT受者细菌性肺炎的病原学检查

3.1 病原学检查标本

对于可在门诊治疗的轻症肺部感染,病原学检查不是必须的。而需要收住院的SOT受者,应行全面的病原学检查,以明确可能病原体,为有针对性的治疗提供依据。

3.1.1 呼吸道标本 包括痰液、经人工气道吸引物

(endotracheal aspiration, ETA)、BALF、PSB 采集的下呼吸道分泌物以及活组织检查(活检)标本等。

3.1.2 呼吸道标本采集 包括非侵入性方法和侵入性方法采集。前者可通过漱口后口吐咳痰、鼻咽拭子获取。后者包括:ETA、经支气管镜留取的深部痰、下呼吸道分泌物,BALF、PSB 留取下呼吸道分泌物,经支气管镜肺活检(transbronchial lung biopsy, TBLB)或经皮肺穿刺活检留取组织标本等。应先通过非侵入性方法留取呼吸道分泌物涂片和半定量培养。

侵袭性诊断技术可选择性应用于以下情况:

(1) 经验性治疗无效或病情仍然进展者,特别是已经更换抗菌药物 1 次以上仍无效时;(2) 怀疑特殊病原体感染,而采用常规方法获得的呼吸道标本无法明确致病原菌时,可经支气管镜留取下呼吸道标本(包括 ETA、BALF、PSB、TBLB 等)或通过经皮肺穿刺活检留取肺组织标本;(3) SOT 受者罹患肺炎经抗菌药物治疗无效时;(4) 积极抗感染治疗后病情无好转,需要与非感染性肺部浸润性病变(如淋巴瘤、血管炎、间质病等)鉴别诊断者;(5) 肺炎合并胸腔积液者,通过胸腔积液穿刺抽液行胸腔积液病原学检查;(6) 接受机械通气治疗的患者,可通过人工气道留取标本进行对比。

3.1.3 血液标本 应在寒战或发热初起时采血,可提高培养的阳性率^[13]。成人每次应采集 2~3 套血液标本,每套从不同穿刺点采集,每套标本分别行需氧菌和厌氧性细菌(厌氧菌)培养。非典型病原体或呼吸道病毒特异性抗体滴度的测定,应采集间隔 2~4 周急性期及恢复期的双份血清标本进行对比。

3.1.4 胸腔积液标本 合并胸腔积液且能够进行穿刺者,应进行诊断性胸腔穿刺,抽取胸腔积液行胸腔积液常规、生化、涂片和培养等病原学检查。

3.2 病原学检查方法

3.2.1 直接涂片镜检 采集的标本应先行涂片镜检,如革兰染色、抗酸染色,必要时行氢氧化钾浮载剂镜检、六胺银染色等,涂片检查应包括涂片查细菌、真菌。

3.2.2 细菌培养 痰培养应同时进行细菌和真菌培养。应先行直接涂片镜检后再行培养及抗原、核酸定量等检测,血培养是诊断菌血症的重要手段,非重症肺炎患者无需立即行血培养。培养结果可用于抗生素选择。

3.2.3 病原体抗原、抗体及核酸检测方法 肺炎链球菌和军团菌可做抗原测定,支原体、衣原体和嗜肺军团菌筛查项目为核酸及血清特异性抗体。还应做肺孢子

菌、巨细胞病毒、肺结核分枝杆菌等机会感染筛查,有特殊旅行史时还应进行相应的呼吸道感染筛查。由于 SOT 受者的免疫抑制状态,检测血清特异性抗体的特异性和敏感性均低于免疫功能正常患者,因此诊断价值有限^[14]。

3.2.4 高通量测序等分子生物学技术 高通量宏基因组测序技术的进步日新月异,其测序成本也有所下降,尤其在危重症患者可显著提高病原检测的灵敏度,缩短检测时间,对罕见或不易培养的病原菌具有很好的诊断价值^[15]。在应用此项技术中,主要应注意的问题包括标本的及时转运(低温)、DNA 或 RNA 无菌处理、生物信息学的分析、结果判断^[15-17]。

4 SOT 受者细菌性肺炎的抗感染治疗

4.1 SOT 术后细菌性肺炎的治疗原则

(1) 调整免疫抑制剂剂量,对于危重症患者为挽救患者生命可暂时减停免疫抑制剂的使用。

(2) 在 SOT 受者,治疗性抗生素的使用应该建立在以下 3 项基础之上:①供者的病原学证据;②受者的临床感染症状及体征;③受者的病原学依据^[3]。根据上述结果,原经验性使用的抗菌方案可调整为相对精准化的抗菌方案。

4.2 SOT 受者细菌性肺炎的治疗措施

SOT 受者细菌性肺炎的治疗包括抗感染治疗、呼吸支持治疗、器官功能支持治疗、非抗菌药物治疗等综合治疗措施。其中抗感染治疗是最基础的治疗方式,包括经验性抗菌药物治疗和病原特异性治疗。对于抗菌药物的选择,主要基于患者罹患感染的场所和时间进行初步选择。以罹患感染的场所分类,分为 HAP 和 CAP,两者的致病菌谱有显著差异,详见下述。

4.3 医院获得性肺炎

HAP 是指患者住院期间没有接受有创机械通气、未处于病原感染的潜伏期,而于入院 48 h 后新发生的肺炎。呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是指气管插管或切开患者接受机械通气 48 h 后发生的肺炎。机械通气撤机、拔管后 48 h 内出现的肺炎也属于 VAP 范畴^[4]。HAP 是国内最常见的院内感染,占 30%。对于 SOT 受者,术后早期 3 个月内,HAP 的发生率显著高于术后远期,而且其严重程度及并发血流感染的几率也显著高于普通人群;另外,SOT 受者的 HAP 和 VAP 以多重耐药菌感染多见,病死率高^[18-20]。

作为免疫抑制人群, SOT 受者属于 HAP 高发的危险人群^[18,21]。老年、合并慢性肺部疾病或其它器官功能不全、昏迷、误吸、近期呼吸道感染、长期住院及长期使用抗生素的受者, 尤其是久住 ICU、人工气道和机械通气、长期留置胃管、近期胸腹部手术、接受大剂量免疫抑制剂或冲击治疗受者, 或应用胃酸分泌抑制剂(如 H₂ 受体拮抗药)时, 更容易罹患 HAP 或 VAP。从病原体分布与临床状况来看, 金黄色葡萄球菌多见于昏迷、近期流感病毒感染、合并糖尿病、肾衰竭者等。铜绿假单胞菌常见于长期入住 ICU、长期应用糖皮质激素、长期应用抗生素、支气管扩张症、粒细胞缺乏者等。厌氧菌感染多见于腹部手术、返流误吸等^[18,22]。

准确的病原学诊断对 HAP 和 VAP 的处理比 CAP 更为重要。除呼吸道标本外, HAP 患者常规作血培养 2~3 次。为了减少上呼吸道菌群污染, 对选择性病例应采用侵袭性下呼吸道防污染采样技术。HAP 患者应进行连续性病原学和耐药性监测, 以指导临床治疗。SOT 受者感染鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、嗜麦芽窄食假单胞菌、沙雷菌、肠杆菌属细菌的发生率较高, 尤应注意监测、区分定植与感染, 追溯感染源, 制定有效的控制措施^[22]。

4.3.1 HAP 的治疗 HAP 和 VAP 的治疗包括抗菌药物和非抗菌药物治疗。后者主要包括呼吸支持、器官功能支持、营养支持、康复支持等综合治疗措施。抗菌药物治疗是最基础的治疗方式, 包括经验性和针对病原的精准治疗。

4.3.2 起始抗菌药物的选择 重症 HAP 常见的病原体包括: 以革兰阴性杆菌为主的肠杆菌属细菌, 尤其是不动杆菌属、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食假单胞菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, MRSA)、厌氧菌。抗菌药物选择如下: 喹诺酮类或氨基苷类联合下列药物之一, 抗假单胞菌 β-内酰胺类, 广谱 β-内酰胺酶抑制剂(替卡西林钠-克拉维酸钾、头孢哌酮钠-舒巴坦钠、哌拉西林钠-他唑巴坦钠), 碳青霉烯类, 必要时联合万古霉素。具体详见《器官移植术后耐药菌感染诊疗技术规范(2019 版)》。

4.3.3 病原特异性治疗 在获得病原学证据后, 根据药敏结果, 及时将原有的抗菌药物调整为针对性抗菌药物治疗。

4.3.4 治疗疗程和停药指征 HAP 的抗菌药物治疗的疗程应个体化。其长短取决于感染的病原体、严重程度、基础疾病及临床治疗反应等。以下是一般的建议疗程: 流感嗜血杆菌 10~14 d, 肠杆菌科细菌、不动杆菌 14~21 d, 铜绿假单胞菌 21~28 d, 金黄色葡萄球菌 21~28 d, 其中 MRSA 血流感染可适当延长疗程。

4.4 社区获得性肺炎

CAP 是指在医院外罹患的感染性肺实质的炎症, 包括具有明确潜伏期的病原体感染在入院后平均潜伏期内发病的肺炎^[3]。随着 SOT 技术的成熟及发展, SOT 受者的 CAP 越来越多。由于 SOT 受者长期应用免疫抑制剂, 且随着病原体变迁和细菌抗生素耐药率的上升, SOT 受者的 CAP 也面临许多新问题^[14]。SOT 受者 CAP 的常见细菌及抗生素选择根据年龄、近期是否使用抗生素、疾病严重程度等不同, 初始经验性选择的抗菌药物也不同。术后早期(<1 个月), 绝大多数患者罹患感染的场所在院内, 多发生 HAP, 而术后晚期(>6 个月)则 CAP 较多见。

4.4.1 CAP 的治疗原则 SOT 受者罹患 CAP 的几率显著高于普通人群, 而且其严重程度也高于普通人群。因此一旦诊断为肺炎, 应尽早给予相应治疗。主要治疗原则包括早期足量的抗菌药物治疗和对症支持治疗等。抗菌药物起始治疗应尽早开始; 在确立 CAP 临床诊断并安排合理病原学检查及标本采样后, 根据患者年龄、基础疾病、临床特点、实验室及影像学检查、疾病严重程度、肝肾功能、既往用药及药物敏感性情况, 尽早开始抗菌治疗。对症支持治疗包括氧疗、休息、补充足够蛋白质、热量及维生素; 补液、防止休克; 纠正内环境紊乱等。

4.4.2 抗菌药物的选择方案 SOT 患者的 CAP 常见病原体包括流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和军团菌。随着 SOT 术后患者使用磺胺甲噁唑-甲氧苄啶的预防性治疗, 诺卡菌肺炎的发生率已经下降。经验性抗菌药物的治疗应考虑到患者之前的微生物学证据, 当地流行病学以及近期抗生素使用史。经验性抗生素的使用包括头孢菌素类、大环内酯类, 喹诺酮类及碳青霉烯类, 当有 MRSA 肺炎时应选用万古霉素、替考拉宁或利奈唑胺。SOT 患者的 CAP 初始治疗的抗菌药物选择及初始治疗失败后的诊疗流程均可参考《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》^[8]。

4.4.3 抗菌药物的调整 在初始经验性用药的同时, 观察疗效并等待病原学检测结果, 根据病原学结果, 改

为精准化抗菌药物治疗方案。

4.4.4 治疗疗程和停药指征 抗菌治疗疗程在治疗有效的前提下应至少 7 d, 大多数患者需要 10~14 d 或更长疗程。抗菌药物的停药指征为体温正常 48~72 h, 且肺炎临床征象消失, 可停用抗菌药物。

5 SOT 受者细菌性肺炎的支持治疗

除了针对病原菌的抗感染治疗外, SOT 受者的细菌性肺炎还应予以综合对症支持治疗, 包括调整免疫抑制剂的剂量、加强气道分泌物引流、予以氧疗和辅助呼吸、液体管理、营养支持和物理治疗等, 合理应用可以改善患者预后, 降低重症患者的病死率等, 是非常重要的治疗措施。

5.1 免疫抑制剂的调整

前面在治疗原则中已经提及, 对于危重症感染的 SOT 受者, 首先需要调整免疫抑制剂的剂量, 尤其是细胞周期抑制药物, 应减少剂量甚至停用。在重症感染的急性期, 充分抗感染治疗的同时, 可予以静脉使用糖皮质激素 3~5 d, 随后恢复至发病前的维持剂量。

5.2 呼吸支持技术

5.2.1 气道分泌物引流 维持呼吸道通畅, 及时有效地引流气道分泌物是呼吸支持的重要措施, 尤其是合并肺脓肿、脓胸或呼吸道廓清能力差的重症患者。卧床患者应定时翻身拍背, 积极体位引流, 防止误吸, 并进行积极的呼吸功能锻炼^[23]。呼吸道廓清能力差者可通过排痰机、经口或鼻刺激咳嗽及排痰, 必要时可经支气管镜吸痰。已经采取无创机械通气患者分泌物较多时, 应尽早行经支气管镜吸痰^[24]。

5.2.2 氧疗 存在低氧血症或重症 HAP 患者应及时采取氧疗, 维持动脉血氧饱和度 (arterial oxygen saturation, SaO₂) >90%。但对于有高碳酸血症风险的患者, 不宜给予高流量吸氧。氧疗方法包括鼻导管或面罩氧疗, 以及经鼻高流量氧疗 (high flow nasal oxygen, HFNO)。HFNO 可以更好地湿化, 并且可以产生一定的呼气末正压, 具有较好的有效性和安全性, 已成为重要的氧疗手段^[25]。

5.2.3 辅助呼吸和机械通气 对于呼吸频率异常 (>30 次/分或 <12 次/分)、自主呼吸减弱或消失、呼吸节律严重异常伴意识障碍、动用辅助呼吸肌或胸腹矛盾运动的 HAP 患者, 应用无创辅助通气后仍不能纠正低氧血症时, 应及时考虑机械通气^[26]。机械通气包括有创机械通气和无创机械通气。无创机

械通气包括压力支持通气、双水平气道正压通气等模式, 适用于神志清楚、血流动力学相对稳定、呼吸道分泌物较少或可清醒咳痰的患者。与 HFNO 相比, 适当应用无创机械通气可使氧合指数改善较快, 降低多器官功能衰竭和感染性休克的发生率, 从而减少因急性呼吸衰竭的插管率和病死率, 尤其适用于合并慢性阻塞性肺疾病的肺炎患者。有创机械通气主要通过气管插管或气管切开进行通气, 适用于合并严重呼吸衰竭, 同时存在以下情况者: (1) 严重的低氧血症和 (或) CO₂ 潴留危及生命 (氧合指数 <150 mmHg) 而不适宜采用无创机械通气者; (2) 呼吸道分泌物排出障碍、存在误吸风险 (如球麻痹或腹胀、呕吐) 或意识障碍者; (3) 血流动力学不稳定、多器官功能障碍者; (4) 无创机械通气治疗失败者 (最初 1~2 h 不能改善患者的呼吸频率和氧合状态, 或不能降低初始高碳酸血症患者的血 CO₂ 水平)。

5.2.4 体外膜肺氧合 重症肺炎患者若合并急性呼吸衰竭综合征, 并且常规的机械通气不能改善病情和纠正低氧血症, 应尽早考虑使用体外膜肺氧合^[27]。其使用的适应证包括: (1) 可逆的呼吸衰竭伴严重低氧血症 (氧合指数 <150 mmHg 或高支持力度有创机械通气仍不能改善低氧血症); (2) 失代偿性酸中毒 (pH 值 <7.15); (3) 机械通气的平台压力过高 (35~45 cmH₂O, 1 cmH₂O=0.098 kPa)。

5.3 器官功能支持治疗

5.3.1 血流动力学监测及液体管理 应适时动态评估血流动力学状态, 维持平均动脉压 >65 mmHg。合并低血压的患者及时液体复苏, 必要时给予血管活性药物等。

5.3.2 控制血糖 应控制血糖 <10 mmol/L。

5.3.3 预防应激性溃疡 对于存在应激性溃疡和消化道出血的危险因素时, 应给予胃黏膜保护剂 (如硫糖铝) 和胃酸分泌抑制剂^[28]。但应注意的是胃酸分泌抑制剂可能增加 HAP 发病风险。

5.3.4 持续肾脏替代治疗 合并感染性休克、急性肾功能障碍时行持续肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 可以有助于清除代谢产物和部分炎症介质、实施液体容量管理、纠正水电解质酸碱平衡、营养支持^[29]。

5.4 非抗菌药物治疗

5.4.1 糖皮质激素 应用于合并血流动力学不稳定、合并感染性休克的重症患者, 可降低病死率。应在感染性休克控制后及时停药, 疗程不超过 7 d。

5.4.2 营养支持 合并脓毒症或感染性休克的患者,应尽早开始肠内营养。肠外营养适用于:(1)已使用肠内营养7~10 d,但摄入的能量和蛋白仍不足目标的60%者;(2)有营养不良风险或严重营养不良者;(3)没有营养不良的风险,但无条件行肠内营养者^[30]。

5.4.3 免疫治疗 重症SOT受者在抗感染治疗的基础上,可以应用免疫球蛋白治疗,有助于控制炎症反应。对于胸腺肽等免疫调节剂,一般不建议使用,应慎重、权衡利弊后,如果非常必要,可酌情使用^[31]。

6 SOT受者细菌性肺炎的治疗评价与疗程

6.1 初治疗效判断

经初始经验性抗感染治疗48~72 h后,应综合临床症状、体征、影像学改变、实验室检查指标改变等判断治疗效果。如能获得病原学证据,应尽早转为病原特异性治疗或降阶梯治疗(由联合治疗转为单药治疗,或由广谱抗菌药物转为窄谱抗菌药物)^[32]。如治疗无效且病原学不明,需行进一步病原学检查,调整治疗药物方案。

6.2 抗菌药物治疗停药指征

细菌性肺炎的治疗疗程需根据患者感染的严重程度、致病菌种类、细菌耐药性、临床症状和体征、影像学 and 实验室检查(PCT等)决定停药的时机。一般细菌性肺炎的治疗疗程7~14 d,患者有菌血症表现则需至少2周,复杂感染者甚至需4周以上^[33]。

7 SOT受者细菌性肺炎的预防

预防SOT受者肺炎的方法是尽可能减少和控制与细菌性感染相关的危险因素。CAP的一般预防包括戒烟、限酒、充足营养,保持良好的卫生习惯(手、口腔等)等。预防接种肺炎链球菌疫苗可减少特定人群罹患肺炎的风险。此外,还包括免疫抑制剂合理应用与血药浓度监测等与SOT相关的风险防范。HAP多发生于术后早期,一般性预防策略包括严格执行医疗场所的消毒、灭菌和医院感染控制要求,加强员工感染控制教育,提高手卫生的依从性,保障医疗器械的消毒、灭菌,严格无菌操作,落实目标性监测,合理应用抗菌药物等。术后早期应进行保护性隔离,加强痰液引流等。另外,与SOT相关的特殊性预防措施如下:(1)针对受者,SOT术前必须进行气道病

原学的检测及相应的药敏检测;如果存在肺部感染,予以治疗;严重的难以控制的肺部感染是SOT手术的禁忌证。(2)慎重选择供者,尤其是长期在ICU接受气管插管者或有返流误吸史的供者,针对肺移植,有严重肺部感染的供肺应弃之不用(具体标准参照本规范相应章节以及《中国实体器官移植供者来源感染防治专家共识(2018版)》^[34]、《中国肺移植供体标准及获取转运指南》^[35])。(3)针对供者,根据不同的SOT类型,在SOT术前,选择性收集深部痰、尿液、胆汁、血液、取出的脏器组织等进行病原学培养及药敏检测^[34]。(4)通常情况下,预防性使用抗生素从手术过程中即开始使用,通常结合当地流行病学的情况,经验性选择抗生素,主要针对革兰阴性杆菌如鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌等使用抗生素。针对革兰阳性球菌的药物,除了覆盖MRSA之外,必要时要考虑覆盖耐万古霉素的肠球菌的抗生素^[36]。

执笔作者: 李 钢 巨春蓉 孙丽莹 石炳毅

主审专家: 石炳毅 孙丽莹

审稿专家:

蔡常洁	中山大学附属第一医院
高晓刚	海军军医大学长海医院
巨春蓉	广州医科大学附属第一医院
李 钢	中国人民解放军总医院第八医学中心
李新长	江西省人民医院
门同义	山东大学附属千佛山医院
孟一曼	中国医科大学附属第一医院
沈 兵	上海交通大学附属第一人民医院
石炳毅	中国人民解放军总医院第八医学中心
孙丽莹	首都医科大学附属北京友谊医院
谭若芸	江苏省人民医院
屠振华	浙江大学医学院附属第一医院
王 强	北京清华长庚医院
吴 波	无锡市人民医院
杨顺良	中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院
易慧敏	中山大学附属第三医院
于朝霞	新疆医科大学第一附属医院
曾 力	海军军医大学长海医院
张 雷	海军军医大学长海医院
张 微	浙江大学医学院附属第一医院
赵闻雨	海军军医大学长海医院
朱有华	海军军医大学长海医院

参考文献：

- [1] MOSSAD SB. Management of infections in solid organ transplant recipients[J]. Infect Dis Clin North Am, 2018, 32(3):xiii-xvii. DOI: 10.1016/j.idc.2018.06.001.
- [2] SINGH NC, GARRISON G. Pneumonia infection in organ transplant recipients. 2017[EB/OL]. (2018-04-11). <http://www.antimicrobe.org/t35.asp>.
- [3] YUSEN RD, EDWARDS LB, KUCHERYAVAYA AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33(10):1009-1024. DOI: 10.1016/j.healun.2014.08.004.
- [4] GUENETTE A, HUSAIN S. Infectious complications following solid organ transplantation[J]. Crit Care Clin, 2019, 35(1):151-168. DOI: 10.1016/j.ccc.2018.08.004.
- [5] ATASEVER A, BACAKOGLU F, UYSAL FE, et al. Pulmonary complications in heart transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2006, 38(5):1530-1544.
- [6] ANGARITA SAK, RUSSELL TA, KALDAS FM. Pneumonia after liver transplantation[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2017, 22(4):328-335. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000427.
- [7] SVOBODOVÁ I, HONSOVÁ E. Infections after kidney transplantation[J]. Cesk Patol, 2015, 51(3):120-122.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016,39(4):253-279.DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
Branch of Respiratory Cardiology of Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guidelines of community acquired pneumonia in Chinese adults(2016 edition)[J]. Chin J Tubercu Respir Dis,2016,39(4):253-279. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018,41(4):255-280. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.
Division of Infection of Branch of Respiratory Cardiology of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Chinese adult hospitals (2018 edition) [J]. Chin J Tubercu Respir Dis,2018,41(4):255-280. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.
- [10] SHARMA S, MAYCHER B, ESCHUN G. Radiological imaging in pneumonia: recent innovations[J]. Curr Opin Pulm Med, 2007, 13(3):159-169.
- [11] 发热伴肺部阴影鉴别诊断共识专家组. 发热伴肺部阴影鉴别诊断专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016,39(3):169-176.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.03.006.
Expert Consensus Group of Fever and Differential Diagnosis of Lung Shadow. Expert consensus on differential diagnosis of fever with pulmonary shadow[J]. Chin J Tubercu Respir Dis, 2016,39(3):169-176.DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.03.006.
- [12] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会. 急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2010,49(1):74-81. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.01.026.
Division of Pulmonary Vascular Disease of Branch of Cardiovascular Disease of Chinese Medical Association, Branch of Cardiovascular Physician of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of acute pulmonary thromboembolism[J]. Chin J Intern Med,2010,49(1):74-81. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.01.026.
- [13] 中华医学会检验医学分会. 临床微生物学血培养操作规范 [J]. 中华检验医学杂志, 2004,27(2):124-126. DOI:10.3760/j.issn.1009-9158.2004.02.025.
Branch of Laboratory Medicine of Chinese Medical Association. Operative specification for clinical microbiology blood culture [J]. Chin J Lab Med,2004,27(2):124-126. DOI:10.3760/j.issn.1009-9158.2004.02.025.
- [14] LETOURNEAU AR, ISSA NC, BADEN LR. Pneumonia in the immunocompromised host[J]. Curr Opin Pulm Med, 2014, 20(3):272-279. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000051.
- [15] GRUMAZ S, STEVENS P, GRUMAZ C, et al. Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in septic patients[J]. Genome Med, 2016, 8(1):73. DOI: 10.1186/s13073-016-0326-8.
- [16] AFSHINNEKOO E, CHOU C, ALEXANDER N, et al. Precision metagenomics: rapid metagenomic analyses for infectious disease diagnostics and public health surveillance[J]. J Biomol Tech, 2017, 28(1):40-45. DOI: 10.17171/jbt.17-2801-007.
- [17] HUANG W, YIN C, WANG G, et al. Optimizing a metatranscriptomic next-generation sequencing protocol for bronchoalveolar lavage diagnostics[J]. J Mol Diagn, 2019, 21(2):251-261. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2018.09.004.
- [18] GIANNELLA M, MUÑOZ P, ALARCÓN JM, et al. Pneumonia in solid organ transplant recipients: a prospective multicenter study[J]. Transpl Infect Dis, 2014, 16(2):232-241. DOI: 10.1111/tid.12193.
- [19] PRIETO AMORIN J, LOPEZ M, RANDO K, et al.

- Early bacterial pneumonia after hepatic transplantation: epidemiologic profile[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(2):503-508. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.11.047.
- [20] KRITIKOS A, MANUEL O. Bloodstream infections after solid-organ transplantation[J]. *Virulence*, 2016, 7(3):329-340. DOI: 10.1080/21505594.2016.1139279.
- [21] SOPENA N, HERAS E, CASAS I, et al. Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: a case-control study[J]. *Am J Infect Control*, 2014, 42(1):38-42. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.06.021.
- [22] OTTOSEN J, EVANS H. Pneumonia: challenges in the definition, diagnosis, and management of disease[J]. *Surg Clin North Am*, 2014, 94(6):1305-1317. DOI: 10.1016/j.suc.2014.09.001.
- [23] FINK JB. Positioning versus postural drainage[J]. *Respir Care*, 2002, 47(7):769-777.
- [24] SCALA R, NALDI M, MACCARI U. Early fiberoptic bronchoscopy during non-invasive ventilation in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease due to community-acquired-pneumonia[J]. *Crit Care*, 2010, 14(2):R80. DOI: 10.1186/cc8993.
- [25] MATTHAY MA. Saving lives with high-flow nasal oxygen[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(23):2225-2226. DOI: 10.1056/NEJMe1504852.
- [26] MEMISH ZA, EL-SAEED A. Nosocomial infections in a medical-surgical intensive care unit in Kuwait[J]. *Med Princ Pract*, 2009, 18(4):342-343. DOI: 10.1159/000215737.
- [27] BRODIE D, BACCETTA M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(20):1905-1914. DOI: 10.1056/NEJMct1103720.
- [28] MARIK PE, VASU T, HIRANI A, et al. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(11):2222-2228. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f17adf.
- [29] 血液净化急诊临床应用专家共识组. 血液净化急诊临床应用专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(1):24-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.01.007. Expert Consensus Group on Emergency Clinical Application of Blood. Expert consensus on emergency clinical application of blood Purification purification[J]. *Chin J Emerg Med*, 2017, 26(1):24-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.01.007.
- [30] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(6):401-426. DOI: 10.3760/j.issn.2095-4352.2015.06.001. Branch of Critical Care Medicine of Chinese Medical Association. Guidelines for the treatment of septic shock and severe sepsis in China(2014)[J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27(6):401-426. DOI: 10.3760/j.issn.2095-4352.2015.06.001.
- [31] WU J, ZHOU L, LIU J, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1):R8. DOI: 10.1186/cc11932.
- [32] LEONE M, BECHIS C, BAUMSTARCK K, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(10):1399-1408. DOI: 10.1007/s00134-014-3411-8.
- [33] 叶枫, 钟南山. 降钙素原: 指导重症细菌感染诊疗的可靠指标[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(11):873-876. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.11.024. YE F, ZHONG NS. Procalcitonin: a reliable indicator for the diagnosis and treatment of severe bacterial infections[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2012, 35(11):873-876. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.11.024.
- [34] 中华医学会器官移植学分会, 中华预防医学会医院感染控制学分会, 复旦大学华山医院抗生素研究所. 中国实体器官移植供者来源感染防控专家共识(2018版)[J]. *中华器官移植杂志*, 2018, 39(1):41-52. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2018.01.008. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Nosocomial Infection Control of Chinese Preventive Medical Association, Antibiotic Research Institute of Fushan University Huashan Hospital. Expert consensus on prevention and control of Chinese solid organ transplant donor source infection (2018 edition)[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2018, 39(1):41-52. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2018.01.008.
- [35] 中华医学会器官移植学会, 国家肺移植质量管理与控制中心. 中国肺移植供体标准及获取转运指南[J]. *器官移植*, 2018, 9(5): 325-333. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.05.001. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, National Quality Management and Control Center for Lung Transplantation. Guideline on standard of lung transplantation donors and the acquisition and transplantation in China[J]. *Organ Transplant*, 2018, 9(5): 325-333. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.05.001.
- [36] ANESI JA, BLUMBERG EA, ABBO LM. Perioperative antibiotic prophylaxis to prevent surgical site infections in solid organ transplantation[J]. *Transplantation*, 2018, 102(1):21-34. DOI: 10.1097/TP.0000000000001848.

(收稿日期: 2019-04-08)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)