

肺移植围手术期感染防控的挑战与突破

何 星¹, 郭 璐²

1. 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科, 成都 四川 610041; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)
呼吸与危重症医学科, 成都 四川 610072

【摘要】 肺移植是治疗终末期肺病的有效手段, 但围手术期感染仍是导致患者死亡的主要原因之一。本文系统分析了肺移植围手术期感染防控面临的多方面挑战, 综述了近年来在术前受体与供体评估、术中无菌操作与抗生素预防、术后多学科协作与新型诊断技术应用等方面策略进展。同时还展望了微生物组学、人工智能和个体化免疫调节等未来研究方向, 强调通过综合防控策略提升肺移植患者的生存质量与预后。

【关键词】 肺移植; 围手术期; 感染防控; 多重耐药菌; 多学科协作

【中图分类号】 R617; R619^{+.3}

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)06-0013-04

Challenges and breakthroughs in infection prevention and control during perioperative lung transplantation HE Xing¹, GUO Lu² 1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 GUO Lu

【Abstract】 Lung transplantation is an effective treatment for end-stage lung disease. However, perioperative infection is still one of the main causes of death in these patients. This article systematically analyzes the multifaceted challenges faced in the prevention and control of perioperative infections in lung transplantation. It reviews the recent year progress in strategies of preoperative recipient and donor evaluation, intraoperative aseptic technique and antibiotic prophylaxis. The strategies of multidisciplinary collaboration after operation and application of new diagnostic technologies are also reviewed. At the same time, it also looks forward to future research directions such as microbiome, artificial intelligence, and personalized immune regulation. The emphasis is placed on the improvement of the quality of life and prognosis of lung transplant patients through comprehensive prevention and control strategies is emphasized.

【Key words】 Lung transplantation; Perioperative period; Infection prevention and control; Multidrug-resistant organisms; Multidisciplinary collaboration

作为治疗终末期肺病的重要乃至唯一有效手段, 肺移植目前已广泛应用于慢性阻塞性肺疾病、特发性肺纤维化、职业性肺病及肺囊性纤维化等疾病患者, 为他们提供了生存的希望。近年来, 随着肺移植技术及术后管理策略的不断成熟与推广, 我国肺移植手术量呈现稳步增长趋势。截至 2023 年, 全国年肺移植总量已达 959 例^[1]。尽管肺移植术后患者短期与长期存活率较以往已有显著提升, 围手术期感染依然是影响移植成功和患者预后的关键因素之一^[2]。根据国际心肺移植学会\登记处的数据, 感染是导致肺移植术后早期死亡的第二大原因, 仅次于移植植物功能丧失^[3]。研究表明, 在移植

术后第一年内, 超过 50% 的患者会发生不同病原体引起的感染事件, 其中细菌感染占主导地位, 病毒和真菌感染的发生率分别约为 30% 和 12%^[4]。因此, 加强肺移植围手术期感染的预防与控制, 已成为肺移植质量管理的核心环节。本文围绕肺移植围手术期感染防控的现实挑战和最新进展展开综述, 以期为临床实践提供参考。

1 肺移植围手术期感染防控的核心挑战

1.1 受体相关挑战 等待肺移植的患者多数处于终末期肺病阶段, 常合并慢性呼吸道感染、结构性肺病变以及反复使用抗菌药物史, 导致气道内常有病原菌定植。过去的研究发现, 超过一半的慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者的肺泡灌洗液中检出病原菌^[5]。COPD 患者肺部常见定植菌包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等^[6, 7]; 而特发性肺纤维化(IPF)患者中耶氏肺孢子菌的定植也较为常见^[8], 需要指出的是, 移植前存在病原菌定植的 IPF 患者, 术后 MDR 感染的风险也显著升高^[9]。这些定植微生物在移植后由于免疫抑制状态可能迅速演变为活动性感染。此外, 许多终末期肺病患者常伴有营养不良、低体重及长期糖皮质激素应用史, 这些因

【基金项目】 国家科技重大专项(编号:2023ZD0506100); 成都科技局项目(编号:2024-YF05-01216-SN)

【通讯作者简介】 郭璐, 女, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师。中国医师协会呼吸医师分会常委, 中华医学会呼吸病学分会委员及内科学分会委员, 四川省医学会内科专委会主任委员, 四川省康复医学会呼吸分会副会长兼呼吸与危重症专委会主任委员, 四川省医疗卫生与健康促进会呼吸与危重症医学专委会主任委员。主要研究方向: 肺移植围术期管理、间质性疾病、肺血管性疾病。

素均会进一步削弱机体免疫力,显著增加术后感染风险。

1.2 供体相关挑战 理想供体的严重短缺迫使临床中越来越多地使用边缘性供肺,这类供体可能因原发病因、长时间机械通气、住院过程中发生医疗相关感染等因素,使得供肺本身即存在感染或定植菌。据统计,约有 52% 的供肺存在不同程度的致病微生物感染问题^[10]。37% 供者存在呼吸道多重耐药菌,其中最常见的为多重耐药鲍曼不动杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、多重耐药肺炎克雷伯菌、多重耐药铜绿假单胞菌等^[11]。除了病原菌外,供体巨细胞病毒(CMV)的血清学阳性是术后受体发生 CMV 感染的重要因素^[12]。如果术前筛查不充分,可能导致供体来源的感染直接传播至受体,即供体来源性感染^[13]。因此,供肺的全面微生物学评估和风险分层对预防术后感染至关重要。

1.3 术后早期移植肺感染 移植肺与外界环境直接相通,不同于其他实体器官,其持续暴露于含有病原体的空气中。手术过程中造成的气道黏膜屏障损伤、淋巴回流中断及咳嗽反射减弱,加之可能的缺血-再灌注损伤,均显著增加了移植肺的感染易感性。此外,手术吻合口相关并发症,如局部缺血、狭窄或裂开,也成为肺部感染的重要因素^[14]。

1.4 免疫抑制剂的应用 为预防和控制急性排斥反应,肺移植术后患者需终身接受免疫抑制治疗,常用药物包括他克莫司、霉酚酸酯及糖皮质激素等。这类药物在抑制 T 细胞功能和控制排斥的同时,也显著削弱了宿主对细菌、病毒、真菌及其他机会性病原体的免疫防御能力。过去有研究指出,肺移植术后患者使用糖皮质激素及免疫抑制剂后外周血 T 细胞计数降至 574 个/ μl ,显著增加了机会性感染风险^[15]。因此,在术后管理中如何精准调控免疫抑制强度,平衡排斥反应与感染风险,是临床医生面临的主要难题。

1.5 病原体谱复杂且耐药率高 肺移植后感染病原体覆盖细菌、病毒、真菌及非结核分枝杆菌等,其中细菌感染在术后早期占主导地位,尤其革兰阴性杆菌感染比例较高,且多重耐药菌(MDR)感染问题日益突出^[16]。最新数据显示,MDR 革兰阴性菌感染发生率已达 31% ~ 57%^[16]。病毒感染以 CMV 最常见,EB 病毒、呼吸道合胞病毒及疱疹病毒等也不容忽视^[17]。真菌感染中曲霉和念珠菌属占主要部分,侵袭性真菌感染与高死亡率密切相关^[18]。非结核分枝杆菌(NTM)感染,如鸟胞内分枝杆菌复合群(MAC)和脓肿分枝杆菌,同样常见于肺移植受者,诊断和治疗均较为困难^[19]。传统微生物培养方法

耗时长、敏感性低,难以满足临床早期诊断和精准治疗的需求。

2 肺移植围手术期感染防控的策略

肺移植围手术期感染防控的关键取决于术前准备的充分性和贯穿整个围手术期的持续管理策略。这一时期包括从患者启动移植前评估,直至移植手术完成后基本康复。采取多层次、个体化的干预策略是感染防控的重点。

2.1 肺移植围手术期的术前准备 对等待移植的受体而言,围手术期管理始于等待期的全面评估和预处理。终末期肺病患者常伴有慢性肺部感染,肺部结构改变甚至多重耐药菌定植,这对移植后的感染防控构成严重挑战。因此应考虑对等待移植的患者进行必要的全面病原学筛查,包括痰培养、药敏及分子检测(如 PCR 和新一代测序技术),随后根据个体情况评估抗生素治疗策略。对于定植耐药菌的患者,在移植前应用敏感抗生素,可能对降低术后感染风险有效^[20]。然而,由于个体差异巨大,对于肺移植患者术前预防性抗生素的使用并没有绝对的“标准方案”。尽管不同医疗中心存在一定的差异,但大多会针对细菌进行预防性治疗。包括选择革兰氏阴性菌有效的抗生素(如哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢他啶、碳青霉烯类),以及对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌有效的抗生素(如万古霉素)等^[21]。此外,移植手术前改善患者的营养状态,呼吸肌功能以及接种疫苗等,可能增加患者对手术应激和后续免疫抑制的耐受能力。

2.2 肺移植围手术期的供肺评估 供肺管理同样是围手术期感染防控的关键环节。在供肺评估中,除了关注供体的年龄、既往病史、肺部影像和肺功能外,对于潜在感染风险的排查尤为重要。可通过支气管镜检查获取支气管肺泡灌洗液(BALF)进行快速微生物检测,能够基本掌握供肺的微生物情况。对于高度怀疑感染的供体,对 BALF 进行病原学宏基因组学下一代测序(NGS)检测能够协助锁定病原微生物,这为评估供肺的适用性和制定受体术后的预防性抗感染方案提供了宝贵时间。尽管理想的供肺应完全无感染,但在临床实践中,部分存在可控感染的边缘供体也可能被考虑使用。因此,结合供肺 BALF 的培养和药敏以及 NGS 检测结果,在移植术中及术后为受体选择针对性的抗生素预防方案,是降低供体来源性感染风险的有效策略。此外,对供体 CMV 血清学状态的评估是围手术期管理的另一重点。对于 CMV D+/R- 等高风险组合,提前制定强效、足疗程的预防性抗病毒治疗方案(如缬更昔洛韦)^[22],是防止术后 CMV 感染的核

心措施。

2.3 肺移植围手术期的术中细节 严格的无菌操作是降低术后感染风险的重要因素。同时术中需注意保障吻合口良好血供以及缩短冷缺血时间,研究显示减少供肺冷缺血时间以及维持气道吻合口闭合可显著降低感染发生风险^[23, 24]。另外,围手术期抗生素预防使用方案需覆盖皮肤菌群和受体常见定植菌,并结合供肺的病原学检测结果,通常选择广谱 β -内酰胺类抗生素(如哌拉西林他唑巴坦)联合抗 MRSA 药物(如万古霉素),并在术中根据情况及时调整。然而,也有研究认为,实施针对性的预防措施无法有效预防术后出现多重耐药性革兰氏阴性菌感染^[25]。

2.4 肺移植围手术期的术后管理 肺移植术后应重点关注患者的生命体征,监测感染相关指标及肺部影像,评估发生感染风险。对术后发生感染或高度怀疑感染的患者,可对外周血,痰液、BALF 等检查进一步明确致病微生物以及药敏结果。对无法获得病原菌,可结合患者个体情况经验性用药。值得一提的是,NGS 技术摆脱了传统培养方法的限制,通过对血液、BALF 等样本进行高通量测序,能够在 24~48 小时内鉴定出细菌、病毒、真菌和寄生虫等数千种病原体,且能够提供耐药基因信息^[26]。研究表明,在肺移植术后早期肺部细菌感染的患者中,使用 NGS 较传统培养方法的阳性检出率更高^[27],能够指导临床及时制定或调整抗感染的方案。其次,基于供、受体 CMV 血清学状态,对 D⁺/R⁻ 以及 R⁺ 采用缬更昔洛韦进行规范治疗,能够有效降低 CMV 病的发生率^[28]。对于侵袭性真菌感染的高风险患者,尽管采取预防措施是有益的,但目前的证据并不支持任何特定的预防策略^[29]。对于耶氏肺孢子菌感染的预防则普遍采用复方新诺明,尤其当免疫抑制剂方案加强时^[30]。同时,肺移植术后感染防控需要多学科参与合作,包括移植科、呼吸科、感染科、临床微生物科、药学科和重症监护等。通过的 MDT 能够对复杂病例进行综合研判,制定个体化的抗感染和免疫调节方案,确保诊疗决策的科学性和全面性。最后是免疫抑制剂的精准管理。通过治疗性药物监测技术,动态监测他克莫司、环孢素等药物的血药浓度,并根据药代动力学特点个体化调整给药方案,使药物浓度维持在有效治疗窗内,既保证足够的免疫抑制效果预防排斥,又尽量避免过度免疫抑制导致的感染风险。有研究指出,基于药代动力学模型开发的 Bayesian 剂量预测模型,进一步优化免疫抑制剂的个体化治疗方案^[31]。

3 小结

展望未来,肺移植围手术期感染防控将继续向精准化、微创化和智能化方向发展。微生物组学的研究将深入揭示肺部微生物生态与移植术后感染发生的关系,这也为通过调节微生态预防感染提供新思路。新型抗菌药物的研发,特别是针对多重耐药革兰阴性菌的药物,将为治疗提供更多选择。人工智能技术在移植后感染风险预测、影像学早期诊断和治疗方案优化等方面展示出巨大潜力,有望成为临床决策的重要辅助工具。此外,免疫调节策略而非单纯免疫抑制的理念正在兴起,探索平衡感染及排异发生风险的最佳免疫状态也将是未来研究的重要方向。尽管目前肺移植围手术期感染防控面临多方面挑战,通过整合诊断技术、优化治疗策略和多学科协作模式,将进一步改善肺移植受者的预后。

【参考文献】

- [1] 戴振航,王梓涛,陈静瑜.中国肺移植发展现状概述及未来展望[J].中国研究型医院,2024,11(6):32-36.
- [2] Leal S, Sacanell J, Riera J, et al. Early postoperative management of lung transplantation[J]. Minerva Anestesiol, 2014, 80 (11): 1234-1245.
- [3] Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report-2017; Focus theme: allograft ischemic time[J]. J Heart Lung Transplant, 2017,36 (10):1037-1046.
- [4] van Delden C, Stampf S, Hirsch HH, et al. Burden and timeline of infectious diseases in the first year after solid organ transplantation in the swiss transplant cohort study[J]. Clin Infect Dis, 2020,71(7): e159-e169.
- [5] Tumkaya M, Atis S, Ozge C, et al. Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD[J]. Respir Med, 2007,101 (4):729-737.
- [6] Short B, Carson S, Devlin A, et al. Non-typeable Haemophilus influenzae chronic colonization in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. Crit Rev Microbiol, 2021,47(2):192-205.
- [7] Armitage MN, Spittle DA, Turner AM. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and impact of pulmonary bacterial colonisation in stable state chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. Biomedicines, 2021,10(1):81.
- [8] Vidal S, de la Horra C, Martin J, et al. Pneumocystis jirovecii colonisation in patients with interstitial lung disease[J]. Clin Microbiol Infect, 2006,12(3):231-235.
- [9] Paglicci L, Borgo V, Lanzarone N, et al. Incidence and risk factors for respiratory tract bacterial colonization and infection in lung transplant recipients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021,40(6): 1271-1282.
- [10] Ruiz I, Gavalda J, Monforte V, et al. Donor-to-host transmission of bacterial and fungal infections in lung transplantation[J]. Am J Transplant, 2006,6(1):178-182.
- [11] Abdulqawi R, Saleh RA, Alameer RM, et al. Donor respiratory

- multidrug-resistant bacteria and lung transplantation outcomes [J]. *J Infect*, 2024, 88(2):139-148.
- [12] Gardiner BJ, Lee SJ, Robertson AN, et al. Global immune biomarkers and donor serostatus can predict cytomegalovirus infection within seropositive lung transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2025, 109(10):1656-1664.
- [13] Fishman JA, Grossi PA. Donor-derived infection--the challenge for transplant safety [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(11):663-672.
- [14] Vecchio M, Koutsokera A, Touilloux B, et al. Bronchial anastomosis dehiscence and stenosis caused by donor-transmitted Mycoplasma hominis infection in a lung transplant recipient: case report and literature review [J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(2):e13475.
- [15] He X, Luo Z, Han Y, et al. Correlation analysis of the peripheral blood lymphocyte count and occurrence of pneumonia after lung transplantation [J]. *Transpl Immunol*, 2023, 78:101822.
- [16] Congedi S, Navalesi P, Boscolo A. Multidrug-resistant organisms in lung transplant: a narrative review [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2023, 28(3):174-179.
- [17] Clark NM, Lynch JPR, Sayah D, et al. DNA viral infections complicating lung transplantation [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34(3):380-404.
- [18] Samanta P, Clancy CJ, Nguyen MH. Fungal infections in lung transplantation [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(11):6695-6707.
- [19] Friedman DZP, Cervera C, Halloran K, et al. Non-tuberculous mycobacteria in lung transplant recipients: Prevalence, risk factors, and impact on survival and chronic lung allograft dysfunction [J]. *Transpl Infect Dis*, 2020, 22(2):e13229.
- [20] Yamamoto Y, Izumikawa K, Hara A, et al. Importance of controlling drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection: experience from lung transplantation in a cystic fibrosis case [J]. *Intern Med*, 2010, 49(21):2353-2358.
- [21] Coiffard B, Prud'Homme E, Hraiech S, et al. Worldwide clinical practices in perioperative antibiotic therapy for lung transplantation [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1):109.
- [22] Zamora MR, Nicolls MR, Hedges TN, et al. Following universal prophylaxis with intravenous ganciclovir and cytomegalovirus immune globulin, valganciclovir is safe and effective for prevention of CMV infection following lung transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(10):1635-1642.
- [23] Gao R, Wang W, Qian T, et al. Pulmonary bacterial infection after lung transplantation: risk factors and impact on short-term mortality [J]. *J Infect*, 2024, 89(5):106273.
- [24] Courtwright AM, Doyon JB, Blumberg EA, et al. Infectious complications associated with bronchial anastomotic dehiscence in lung transplant recipients [J]. *Clin Transplant*, 2023, 37(10):e15040.
- [25] Congedi S, Peralta A, Muraro L, et al. Gram-negative bacterial colonizations before bilateral lung transplant. The impact of 'targeted' versus 'standard' surgical prophylaxis [J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1):307.
- [26] Lian Q, Chen A, Zhang J, et al. High-throughput next-generation sequencing for identifying pathogens during early-stage post-lung transplantation [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1):348.
- [27] Liu D, Zhang J, Wu B, et al. Impact of donor lung colonized bacteria detected by next-generation sequencing on early post-transplant outcomes in lung transplant recipients [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1):689.
- [28] Humar A, Kumar D, Preiksaitis J, et al. A trial of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus prevention in lung transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(6):1462-1468.
- [29] Bitterman R, Marinelli T, Husain S. Strategies for the Prevention of Invasive Fungal Infections after Lung Transplant [J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(2):122.
- [30] Kramer MR, Stoehr C, Lewiston NJ, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for *Pneumocystis carinii* infections in heart-lung and lung transplantation--how effective and for how long? [J]. *Transplantation*, 1992, 53(3):586-589.
- [31] Khatri D, Felmingham B, Moore C, et al. Evaluating the evidence for genotype-informed Bayesian dosing of tacrolimus in children undergoing solid organ transplantation: A systematic literature review [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2024, 90(11):2724-2741.

(收稿日期:2025-09-15;修回日期:2025-09-28)

(本文编辑:彭 羽)

《实用医院临床杂志》征订启事

《实用医院临床杂志》(CN 51-1669/R, ISSN 1672-6170)是由国家新闻出版总署批准,四川省卫生健康委员会主管,四川省医学科学院·四川省人民医院主办的临床医学综合期刊,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),本刊以每期进行专题讨论为特色,主要栏目有专题讨论、专家论坛、基础研究,临床研究与实践、综述等。围绕医学领域内的热点、难点问题进行讨论,介绍各专业领域新理论、新观念、新知识、新技术、新名词,充分体现了临床实用性和多学科综合性的特点,对各级医务人员的临床实践具有较好的指导作用。希望广大读者一如既往的关心和支持本刊,积极订阅。

本刊为双月刊,大16开本,200页,每册20.00元,全年120元,全国各地邮局均可订阅(邮发代号:62-261)。

通信地址:四川省成都市一环路西二段32号四川省医学科学院·四川省人民医院内《实用医院临床杂志》编辑部,邮编:610072。

官网: <http://syyylczz.scsyxxzx.com:8907>

电话:028-87394696, 87394697, 87714683

Email: syyylc@vip.sina.com