

肾移植术后 1 年内反复发性泌尿系感染的危险因素分析

齐宝玉, 李超, 钱叶勇, 王振, 柏宏伟, 李钢, 范宇, 刘路鹏

解放军第 309 医院 全军器官移植研究所泌尿二科, 北京 100091

摘要: 目的 探讨肾移植术后反复发性泌尿系感染 (recurrent urinary tract infection, RUTI) 的高危因素和临床特点。方法 回顾性分析本中心 259 例肾移植受者术后 1 年内泌尿系感染发生情况, 依据发生次数分为单发性感染 (isolated urinary tract infection, IUTI) 组和 RUTI 组; 分析 RUTI 的临床特征, 应用非条件 Logistic 回归进行多因素分析, 确定其危险因素。结果 RUTI 组尿中白细胞数 [(2 240 ± 350)/ml vs (123 ± 78)/ml, $P < 0.01$]、并发全身炎症反应比例 (68.4% vs 10.5%, $P < 0.01$)、先前应用抗生素比例 (89.5% vs 45.3%, $P < 0.01$)、1 年移植肾切除率 (42.1% vs 0, $P < 0.01$)、受者死亡率 (31.6% vs 0, $P < 0.01$) 均高于 IUTI 组。RUTI 发生率为 7.3%, 心脏死亡供肾 ($HR: 2.1, 95\% CI: 1.3 \sim 5.6; P < 0.01$)、多重耐药菌感染 ($HR: 9.2, 95\% CI: 6.1 \sim 28.9; P < 0.01$) 是其发生的独立危险因素。结论 评估供者来源感染风险、注意多重耐药菌高发性, 是防治肾移植术后 RUTI 的关键。

关键词: 肾移植; 泌尿系感染; 反复发性; 多重耐药菌

中图分类号: R 699.2 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2018)08-0663-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2018.08.005

网络出版时间: 2018-07-05 15:32

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20180705.1532.002.html>

Risk factors of recurrent urinary tract infection within 1 year after kidney transplantation

QI Baoyu, LI Chao, QIAN Yeyong, WANG Zhen, BAI Hongwei, LI Gang, FAN Yu, LIU Lupeng

No.2 Department of Urology, Institute of Organ Transplantation of PLA, The 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China

Corresponding author: QIAN Yeyong. Email: qianyy@medmail.com.cn

Abstract: Objective To investigate the risk factors and clinical characteristics of recurrent urinary tract infection (RUTI) after kidney transplantation. **Methods** The occurrence of UTI in 259 recipients in our transplant-center within 1-year after kidney transplant was retrospectively analyzed. According to the episodes of UTI, the recipients were divided into isolated group and recurrent group. The clinical features of RUTI were analyzed, and the risk factors of RUTI were analyzed using univariate analysis and logistic regression model. **Results** Recipients in RUTI group had significantly higher mean Leucocyturia number [(2 240 ± 350)/ml vs (123 ± 78)/ml, $P < 0.01$], higher incidence of systemic inflammatory response (68.4% vs 10.5%, $P < 0.01$) and previous using of antibiotics (89.5% vs 45.3%, $P < 0.01$), higher rate of allograft nephrectomy (42.1% vs 0, $P < 0.01$), and higher recipient mortality (31.6% vs 0, $P < 0.01$). The incidence of RUTI was 7.3%, and the independent risk factors of RUTI were donation after circulatory death ($HR: 2.2, 95\% CI: 1.1 - 5.2; P < 0.01$) and multiple drug resistance ($HR: 10.2, 95\% CI: 5.1 - 29.6; P < 0.01$). **Conclusion** Accurate evaluation of the risk of donor infection, early detection of MDR is the key to prevent RUTI.

Keywords: kidney transplantation; urinary tract infection; recurrent; multiple resistant bacteria

肾移植术后泌尿系感染 (urinary tract infection, UTI) 的发生率高达 30% ~ 40%, 是常见的并发症之一^[1]; 依据感染次数分为单发性感染 (isolated urinary tract infection, IUTI) 和反复发性感染 (recurrent urinary tract infection, RUTI)。临床证据证实 RUTI 增加治疗费用, 严重影响移植效果^[1-2]。最新研究表明多重耐药细菌 (multiple resistant bacteria, MDR) 泌尿系感染日益增多^[3-6]。我们先前临床发现包括耐青霉素肺炎克雷伯菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 在内的 MDR 引起了多例次严重的泌尿系感染, 然

而对于其危险因素的研究较少。本研究随访了我研究所 327 例肾移植受者 1 年内泌尿系感染情况, 旨在明确复发性感染危险因素, 为预防术后 RUTI、提高治疗效果提供依据。

资料和方法

1 资料来源 纳入我中心 2015 年 1 月 - 2017 年 1 月行首次肾移植供受者。所有肾移植受者根据群体反应性抗体 (panel reaction antibody, PRA) 水平, 接受 CD25 单克隆抗体诱导治疗、兔抗胸腺细胞球蛋白 (rabbit antithymocyte globulin, rATG) 诱导治疗方案或不接受诱导治疗方案。术后维护免疫抑制剂为常规三联用药, 包括钙调磷酸酶抑制剂 (环孢素或他克莫司), 抗增殖类药物 (霉酚酸酯), 联合规律减量的类固醇激素。

收稿日期: 2018-05-09

作者简介: 齐宝玉, 男, 学士。研究方向: 泌尿外科和肾移植。

Email: qby9635@163.com

通信作者: 钱叶勇, 男, 主任医师, 硕士生导师。Email: qianyy@medmail.com.cn

2 方法 采用回顾性 1 : 1 配比病例对照研究, 肾移植术后 1 年发生 RUTI 的 19 例受者为病例组, 以年龄为配对因素另选取 19 例 IUTI 受者为对照组。比较两组临床特征, 分析 RUTI 的危险因素、临床特征及其对移植效果的影响。在肾移植术完成时记录所有受者的人口学资料和病史资料, 包括年龄、性别、透析时间、PRA、冷缺血时间、热缺血时间、人类白细胞抗原不匹配数 (human leucocyte antigen mismatched, HLA MM)、免疫抑制方案和供者类型。以行肾移植时间为随访起点, 肾移植术后 1 年为随访终点。大多为门诊随访, 少部分辅以住院复查。随访内容: 泌尿系感染发生情况、尿培养及病原学检查结果、移植肾功能、治疗方案及效果。收集的所有数据均以电子文档形式记录在中国肾移植科学登记系统。

3 相关定义 RUTI: 指在 1 年内发作 3 次或 6 个月内 ≥ 2 次症状性 UTI, 其又分为再感染和复发性感染 (病原体持续存在)。IUTI: 术后 1 年内只发作 1 次有症状的泌尿系感染。按程度分为急性单纯性尿路感染和移植急性肾盂肾炎。MDR: 指对三类 (如氨基糖苷类、红霉素、 β -内酰胺类) 或三类以上抗生素同时耐药的病原菌。

4 统计学分析 应用 SPSS17.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以构成比表示。单因素分析中, 计量资料比较采用成组 t 检验, 计数资料构成比的比较采用 χ^2 检验。采用非条件 Logistic 回归进行多因素分析确定 RUTI 危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 RUTI 临床特征 RUTI 组尿中白细胞数 $[(2\ 240 \pm 350)/\text{ml}$ vs $(123 \pm 78)/\text{ml}$, $P < 0.05]$ 、并发全身炎症反应比例 $(68.4\%$ vs 10.5% , $P < 0.01)$ 、先前应用抗生素比例 $(89.5\%$ vs 45.3% , $P < 0.01)$ 、1 年移植肾切除率 $(42.1\%$ vs 0 , $P < 0.01)$ 、受者死亡率 $(31.6\%$ vs 0 , $P < 0.01)$ 均高于 IUTI 组。RUTI 组感染后 1 个月及 1 年血肌酐水平明显高于 IUTI 组, 差异有统计学意义。见表 1。

2 RUTI 危险因素的单因素分析 共随访 259 例肾移植受者, 随访截止时间为 2017 年 12 月, 术后 1 年内 43 例发生泌尿系感染, 发生率为 16.7%; 其中 19 例发生 RUTI, 发生率为 7.3%。两组受者的年龄、性别、冷缺血时间、热缺血时间、PRA 和免疫抑制方案差异无统计学意义。RUTI 组心脏

死亡供肾 (donation after circulatory death, DCD) 和 MDR 比例高于 IUTI 组 (P 均 < 0.01)。病原学检验发现有 14 例次 MDR, 包括 CRKP 10 例、产超广谱 β -内酰胺酶 (extended spectrum β -lactamase-producing, ESBL-P) 大肠埃希菌 2 例。而药物敏感试验显示 CRKP 对碳氢霉烯类、青霉素类、头孢类、奎诺酮等抗生素均耐药, 仅部分对替加环素敏感。见表 2。

表 1 两组临床特征比较

Tab. 1 Clinical characteristics and outcomes of patients in two groups

Variable	RUTI (n=19)	IUTI (n=19)	P
Previous antibiotic use (n, %)	17(89.5)	8(45.3)	< 0.01
Leucocyturia (ml)	2 240 \pm 350	123 \pm 78	< 0.01
With SIRS (n, %)	13(68.4)	2(10.5)	< 0.01
Cre (μ mol/L)			
Pre-infection	135 \pm 56	149 \pm 67	0.49
1-month after infection	650 \pm 210	155 \pm 46	< 0.01
1-year after infection	690 \pm 189	136 \pm 42	< 0.01
Allograft nephrectomy (n, %)	8(42.1)	0(0)	< 0.01
Recipient mortality (n, %)	13(31.6)	0(0)	< 0.01

表 2 RUTI 危险因素的单因素分析

Tab. 2 Univariate analysis of risk factors of RUTI

Variable	RUTI (n=19)	IUTI (n=19)	P
Male (n, %)	11(57.9)	12(63.2)	0.54
DCD (n, %)	17(89.5)	4(21.1)	< 0.01
CIT (mins)	135 \pm 36	145 \pm 41	0.20
WIT (mins)	1.8 \pm 0.7	2.1 \pm 1.0	0.13
PRA > 5% (n, %)	1(5.3)	1(5.3)	1.00
CNI			0.50
Tacrolimus (n, %)	15(78.9)	16(84.2)	
Cyclosporine (n, %)	4(21.1)	3(15.8)	
Proliferation inhibitor (n, %)			0.37
MPA	8(42.1)	10(52.6)	
MMF	11(57.9)	9(47.4)	
Induction therapy (n, %)			0.50
CD25 mAb	14(73.7)	15(78.9)	
ATG	5(26.3)	4(21.1)	
Double J stent (n, %)	3(15.8)	4(21.1)	0.50
MDR (n, %)	13(68.4)	1(5.3)	< 0.01
CRKP	10(52.6)	0(0)	
ESBL-enterobacteria	2(10.5)	0(0)	
Other	1(5.3)	1(5.3)	

DCD: donation after circulatory death; CIT: cold ischemia time; WIT: warm ischemia time; CNI: calcineurin inhibitors; ESBL-enterobacteria: extended spectrum β -lactamase -producing enterobacteria; MDR: multiple resistant bacteria; CRKP: carbapenem-resistant Klebsiella pneumonia

3 RUTI 危险因素的多元分析 表 1 中 RUTI 危险相关因素 ($P < 0.1$) 被纳入非条件 Logistic 回归模型。多元分析显示, DCD ($HR : 2.1$, $95\% CI : 1.3 \sim$

5.6; $P < 0.01$) 和 MDR($HR : 9.2, 95\% CI : 6.1 \sim 28.9; P < 0.01$) 是 RUTI 的独立危险因素。见表 3。

表 3 RUTI 的多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis of risk factors of RUTI

Risk factor	HR	95% CI	P
DCD	2.1	1.3-5.6	< 0.01
MDR	9.2	6.1-28.9	< 0.01

讨论

本研究发现 DCD 肾移植是 RUTI 的高危因素。两组急性排斥反应、免疫抑制方案和 CNI 药物水平无差异。先前研究表明接受感染供者器官的受者发生 RUTI 感染概率明显升高^[7-8]。供者和潜在供者并发包括 CRKP 在内的 MDR 感染高风险因素包括全身状况受损、长时间住院治疗、呼吸机辅助机械通气治疗、联合抗生素的应用^[9]。考虑到肾移植受者的供者来源感染风险，供者捐献前感染状态筛查是预防移植术后感染的关键。然而由于现行培养技术的滞后性，捐献当日的筛查结果并不能准确说明捐献当时的感染状态^[10]。因此，仅凭借微生物学检验来判定供者感染的风险具有很大的缺陷^[11]。我们认为，结合临床感染危险分级和系统性微生物学检验的综合性评定方法可以更好地判定供者微生物状态，是预防供者来源的感染发生的重要措施。

MDR 也是 RUTI 的高危因素。很少有研究关注多重耐药细菌感染与 RUTI 的关系。我们发现 MDR 占感染原的 68.4%，最主要的是 CRKP(52.4%)。其他研究也证实 MDR 与 RUTI 密切相关^[12-15]。ESBL 肠杆菌菌毛黏附素的高表达增加细胞侵袭能力，从而导致 RUTI。我们发现 CRKP 对包括碳氢霉烯的绝大多数细菌都耐药，仅部分菌株对多黏菌素和替加环素敏感，是 RUTI 的主要原因。需要注意的是，CRKP 对多黏菌素和替加环素的耐药率也在提高^[14-15]。MDR 感染导致 RUTI 早期诊断困难，具有初始抗生素与药敏结果复合率低的临床特点，经验性抗生素治疗通常无效，从而治疗延迟、效果不佳^[5,16]；提示在以后的临床工作中对于 RUTI 一定要行药敏试验。

本研究发现 RUTI 所引发移植肾肾盂肾炎、全身炎症反应的比例明显升高，肾功能明显减退、人/肾存活率明显降低。移植肾多次发生泌尿系感染，间质纤维化，从而导致肾功能减退^[17-19]。感

染期间并发的移植肾功能延迟、长时间肾毒性抗生素的应用同样也会导致移植肾功能的减退^[20-21]。另外，MDR 感染治愈困难，特别是 CRKP 感染可导致移植肾切除，并可引发严重的脓毒症导致患者死亡。

总之，RUTI 严重影响移植效果，MDR 感染、心脏死亡供肾是最重要的危险因素。临床工作中采用“临床感染危险分级 + 系统性微生物学检验”方法判定供者感染风险，考虑 MDR 高发性时给予足量疗程敏感抗生素，对防治复发性 RUTI、提高移植效果具有重要的意义。

参考文献

- Christofides A, Swallow T, Parkinson R. Contemporary Management of recurrent UTI in adult females [J]. J Clin Urol, 2013, 6 (3): 140-147.
- Lorenz EC, Cosio FG. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients [J]. Kidney Int, 2010, 78 (8): 719-721.
- Korth J, Kukalla J, Rath P-M, et al. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation [J]. BMC Nephrol, 2017, 18 (1): 164.
- Espinar MJ, Miranda IM, Costa-de-Oliveira S, et al. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Patients Due to Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae-Producing Extended-Spectrum β -Lactamases: Risk Factors and Molecular Epidemiology [J]. PLoS ONE, 2015, 10 (8): e0134737.
- Pons MJ, Vubil D, Guiral E, et al. Characterisation of extended-spectrum β -lactamases among Klebsiella pneumoniae isolates causing bacteraemia and urinary tract infection in Mozambique [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2015, 3 (1): 19-25.
- Al-Hasan MN, Razonable RR, Kremers WK, et al. Impact of Gram-negative bloodstream infection on long-term allograft survival after kidney transplantation [J]. Transplantation, 2011, 91 (11): 1206-1210.
- Zhen W, Yeyong Q, Bingyi S, et al. Donor-derived renal mixed fungal infections in cardiac death donor kidney transplant recipients [J]. Nephrology (Carlton), 2017, 22 (11): 926.
- Giannella M, Bartoletti M, Morelli MC, et al. Risk factors for infection with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae after liver transplantation: the importance of pre- and posttransplant colonization [J]. Am J Transplant, 2015, 15 (6): 1708-1715.
- Liu P, Li X, Luo M, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infection: A Meta-Analysis [J]. Microbial Drug Resistance, 2018, 24 (2): 190-198.
- Freire MP, Villela Soares Oshiro IC, Bonazzi PR, et al. Surveillance culture for multidrug-resistant gram-negative bacteria: Performance in liver transplant recipients [J]. Am J Infect Control, 2017, 45 (3): e40-e44.
- Demiraslan H, Cevahir F, Berk E, et al. Is surveillance for colonization of carbapenem-resistant gram-negative bacteria important in adult bone marrow transplantation units [J]. Am J Infect Control, 2017, 45 (7): 735-739.
- Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, et al. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients [J]. Am J Transplant, 2015, 15 (4): 1021-1027.

(上接665页)

- 13 Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations : Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies[J]. *Virulence*, 2017, 8 (4) : 391-402.
- 14 Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, et al. Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation [J] . *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32 (10) : 1758-1766.
- 15 Mitra S, Shah S, Doshi M, et al. Recurrent Urinary Tract Infections after Renal Transplantation [C] //Infectious Diseases Society of America, 2011.
- 16 Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou G, et al. Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients : first report of a multiclonal cluster [J] . *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59 (4) : 786-790.
- 17 Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, et al. Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae : report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program [J] . *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52 (2) : 570-573.
- 18 Satlin M J, Walsh T J. Multidrug-resistant Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* , and vancomycin-resistant Enterococcus : Three major threats to hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. *Transplant Infectious Disease*, 2017, 19 (6) : e12762.
- 19 Lim JH, Cho JH, Lee JH, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients [J] . *Transplant Proc*, 2013, 45 (4) : 1584-1589.
- 20 Bias TE, Malat GE, Lee DH, et al. Clinical outcomes associated with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in abdominal solid organ transplant (SOT) recipients [J] . *Infect Dis (Lond)*, 2018, 50 (1) : 67-70.
- 21 Varotti G, Dodi F, Terulla A, et al. Impact of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP) infections in kidney transplantation [J] . *Transplant Infectious Disease*, 2017, 19 (6) : e12757.