·诊治分析·

肾移植受体尿路感染临床特征及纳米孔靶向测序的应用价值

崔晓波，仉超，裘晓蕙

【关键词】 肾移植；尿路感染；病原体；纳米孔靶向测序
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.06.023
【中图分类号】 R691.3 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)06-0785-05

尿路感染（urinary tract infection，UTI）是肾移植术后常见并发症，发病率可达7.0%～80.0%[1]。心脏死亡器官捐献（donation after circulatory death，DCD）供肾模式下，尿路感染（urinary tract infection，UTI）的发生风险显著高于活体肾移植。严重UTI会引起移植肾损伤，甚至导致移植肾失功，早期准确诊断和治疗对于改善患者预后非常关键。本文分析了近年来宁波市医疗中心李惠利医院DCD肾移植受体UTI的数据，探讨UTI在病原菌谱、耐药性、感染危险因素等方面的变化趋势，并探讨纳米孔靶向测序（nanopore targeted sequencing，NTS）的应用价值，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析宁波市医疗中心李惠利医院2019年1月至2022年12月期间80例DCD肾移植受体患者的临床资料。其中男40例，女40例；年龄23～58岁，平均（42.4±9.9）岁。肾移植手术采用经典式肾移植，即供肾动静脉与受体髂外动静脉端侧吻合。术中常规放置输尿管内支架管。术前1 h及术后第4天静脉滴注巴利昔单抗针20 mg进行免疫诱导，应用吗替麦考酚酯+他克莫司+糖皮质激素三联免疫抑制方案预防排异。本研究经宁波市医疗中心李惠利医院医学伦理委员会批准，豁免签署知情同意书。

1.2 方法 收集纳入患者的尿细菌培养结果、一般资料（年龄、性别）、导尿管留置时间、输尿管内支架管（双J管）留置时间、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）、血浆清蛋白、体质量指数（BMI）、合并慢性疾病、是否发生移植肾功能延迟恢复（delayed graft function，DGF）、是否发生急性排斥反应（acute rejection，AR）、是否合并尿路复杂因素。UTI的诊断参照2019年美国移植感染协会临床实践指南的标准[2]：无症状菌尿，即尿培养阳性（≥1×10^5 CFU/ml），但不伴随尿路感染的临床症状；下尿路感染，即尿培养阳性（≥1×10^5 CFU/ml或白细胞＞10个/mm^3）且伴有尿频尿急尿痛等症状，但不伴全身症状；上尿路感染，即尿培养阳性（≥1×10^5 CFU/ml或白细胞＞10个/mm^3），伴发热、肾区叩痛、乏力等全身症状，也可出现尿频尿急尿痛等尿道刺激症。收集并统计肾移植受者洁尿培养次数、细菌阳性次数、药敏结果、尿路感染类型、感染发生距肾移植手术时间。收集入组患者同期的尿液/肾周引流液的NTS检测报告。

1.3 统计方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差表示，采用独立样本t检验；计数资料采用χ^2检验。多因素分析采用Logistic回归分析。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体感染情况 80例DCD肾移植受体共送检洁尿培养次数277次，细菌培养阳性次数91次，培养阳性率32.85%。按照UTI诊断标准，80例中有46例发生UTI 71次，UTI发生率为57.50%，包括无症状菌尿30次（42.26%），下尿路感染23次（32.39%），上尿路感染18次（25.35%）。发生在肾移植术后1个月内的UTI有28次（39.44%），1个月至

作者单位：315040 宁波，宁波市医疗中心李惠利医院
通信作者：崔晓波，Email：cuixiaobo@163.com

1 年 28 次（39.44%），1 年以上 15 次（21.12%）。

2.2 UTI 病原体及分布情况 91 份阳性结果中，前三位的病原体为大肠埃希菌属（38 株，41.76%）、肠球菌属（16 株，17.58%）及克雷伯茵属（10 株，10.99%）。药敏显示多重耐药菌 19 例（20.88%），其中产超广谱β-内酰胺酶（ESBLs）大肠杆菌 15 例，ESBLs 肺炎克雷伯菌 1 例，耐碳青霉烯类抗菌药物菌属（CRE）的肺炎克雷伯菌 3 例，见表 1。

2.3 UTI 感染的危险因素分析 根据是否发生 UTI 分为 UTI 组（46 例）和非 UTI 组（34 例）。两组年龄、性别、eGFR、血浆白蛋白、BMI、合并高血压、合并糖尿病、发生 DGF 及发生 AR 差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）；两组导尿管留置时间、双 J 管留置时间及合并尿路复杂因素差异有统计学意义（均 $P < 0.05$），见表 2。进一步多因素 Logistic 多元回归分析显示双 J 管留置时间、是否合并尿路复杂因素为肾移植受体尿路感染的危险因素（均 $P < 0.05$），见表 3。

2.4 NTS 与普通细菌培养结果对比 80 例患者中有 12 例行尿液/肾周引流液的 NTS 检测，其检测结果与同期尿普通微生物培养结果对比发现，NTS 的微生物检出阳性率更高，且能检测出的微生物种类更多，并且能够检测出耐药基因，见表 4。

其中病例 5 检出耐药基因 KPC，检出数据（reads）为 223，其耐药机制为：KPC 酶几乎可以对所有的β内酰胺类抗菌药物进行水解，其编码基因多由质粒介导，且能在不同病原菌（特别是肠杆菌）间进行广泛传播；其耐药谱为：青霉素类、单环β β- 内酰胺类、头孢菌素类、碳青霉烯类。病例 12 检出耐药基因 MecA，耐药机制为：该基因编码产生β-内酰胺类抗菌的药物低亲和力的 PBP2a，从而使细菌产生耐药性；其耐药谱为：青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类。

表 1 病原体及分布情况

病原体种类	菌株数	占比（%）
大肠埃希菌	38	41.76
屎肠球菌	9	9.9
粪肠球菌	6	6.6
鹑鸡肠球菌	1	1.1
肺炎克雷伯杆菌	10	10.99
白假丝酵母菌	5	5.5
光滑假丝酵母菌	3	3.3
解脲支原体	4	4.4
人型支原体	1	1.1
奇异变形杆菌	4	4.4
阴沟肠杆菌	3	3.3
溶血葡萄球菌	2	2.2
粘质沙雷菌	1	1.1
居泉沙雷菌	1	1.1
乌尔辛不动杆菌	1	1.1
琼氏不动杆菌	1	1.1
铜绿假单胞菌	1	1.1

表 2 UTI 组、非 UTI 组临床资料比较

指标	UTI 组（n=46）	非 UTI 组（n=34）	t（χ^2）值	P 值
年龄（岁）	41.0±10.1	44.2±9.4	1.49	＞0.05
导尿管留置时间（d）	7.44±2.23	6.47±0.71	2.75	＜0.05
双 J 管留置时间（d）	31.09±2.88	27.85±3.76	4.39	＜0.05
eGFR（ml • min^{-1} • 1.73m^{-2}）	74.94±14.65	73.97±15.53	0.28	＞0.05
血浆清蛋白（g/L）	38.35±3.22	38.97±3.90	0.78	＞0.05
BMI（kg/m^2）	24.00±3.48	23.79±2.77	0.31	＞0.05
高血压[例（%）]	6（13.04）	6（17.65）	（0.33）	＞0.05
糖尿病[例（%）]	5（10.87）	2（5.88）	（0.61）	＞0.05
DGF[例（%）]	8（17.39）	5（14.71）	（0.14）	＞0.05
AR[例（%）]	3（6.52）	1（2.94）	（0.53）	＞0.05
尿路复杂因素[例（%）]	7（15.22）	1（2.94）	（6.74）	＜0.05
性别[例（%）]			（3.27）	＞0.05
男	19（41.30）	21（61.76）		
女	27（58.70）	13（38.24）		

注：eGFR 为估算肾小球滤过率，BMI 为体质量指数，DGF 为移植肾功能延迟恢复，AR 为急性排斥反应

表 3 Logistic 多因素分析结果

指标	β值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
合并尿路复杂因素	3.132	5.227	＜0.05	22.927	1.564 ～ 336.190
双 J 管留置时间	0.806	5.566	＜0.05	2.238	1.146 ～ 4.372
导尿管留置时间	0.441	0.886	＞0.05	1.554	0.621 ～ 3.892

表4 NTS检出结果

病例	NTS	检出数据(reads)	是否检出耐药基因	尿/引流液微生物培养
1	杰氏棒杆菌	3 790	否	肺炎克雷伯杆菌
	肺炎克雷伯杆菌	66		
	人单纯疱疹病毒Ⅰ型	8 070		
2	人疱疹病毒4型(EB病毒)	1 345	否	阴性
3	巨细胞病毒	4 273	否	阴性
	人疱疹病毒4型(EB病毒)	1 231		
4	大肠埃希菌	2 358	否	大肠埃希菌
	铅黄肠球菌	152		
	人疱疹病毒7型	57		
5	奇异变形杆菌	5 253	是(KPC)	奇异变形杆菌
	肺炎克雷伯菌	448		
	细小脲原体	260		
6	铜绿假单胞菌	21	否	铜绿假单胞菌
7	阴性		否	阴性
8	肺炎克雷伯菌	168	否	阴性
	结核分枝杆菌	88		
9	阿氏肠杆菌	136	否	阴性
	毗邻颗粒链属	76		
10	阴性		否	阴性
11	大肠埃希菌	235	否	大肠埃希菌
	白假丝酵母菌	2 237		
12	肺炎链球菌	134	是(MecA)	阴性
	奇异变形杆菌	88		

3 讨论

肾移植术后患者需要长期服用免疫抑制剂，这使其成为了感染的易发人群，泌尿道是感染常见的发生部位，尿路感染反复发作及抗生素的长期应用会对移植肾功能产生不良影响，如移植肾功能延迟恢复、移植肾功能的减退甚至失功[3]。早期预防、精确诊断、及时有效干预是降低UTI对移植肾功能损伤有效手段。本研究发现UTI的发生时间多集中在肾移植术后1年内(78.88%)，其中有39.44%的UTI发生在术后1个月内，这可能与肾移植术后早期免疫抑制的程度强、双J管置入和导尿管留置等侵入性操作，术后早期尿液标本微生物培养送检频率高等因素有关；还有一点原因不容忽视，即存在供者来源的感染风险[4-5]，供肾者在重症监护室治疗期间，易并发各种微生物感染，增加肾移植受体术后UTI的风险。本组UTI感染类型以无症状菌尿居多，占所有感染类型的42.26%，其次为下尿路感染(32.39%)和上尿路感染(25.35%)，这与Singh等[6-7]研究报道相符。无症状菌尿是肾移植患者术后UTI最常见类型，其中以大肠埃希菌最为常见，若治疗不及时，有进展为症状性UTI的风险，而且还与慢性移植物功能丢失及急慢性排斥的发生有关[8]。本研究91份阳性培养结果中，有38份培养出大肠埃希菌，占41.76%，说明大肠埃希菌仍是目前位于首位的致病菌；其后依次为肠球菌属（17.58%）和克雷伯菌属（10.99%)，这与普通人群UTI的病原体谱基本一致，Lim等[9]的研究也得出了一致的结果。以往的研究[10-11]认为，肾移植后UTI真菌比例并不高，而本研究发现真菌阳性的比例(8.79%)仅次于肺炎克雷伯菌，说明近年来真菌性UTI有上升趋势，要引起临床医生的关注和重视。本研究药敏结果显示多重耐药菌19例，占20.88%，其中以ESBLs大肠杆菌居多。真菌阳性率升高和多重耐药菌的普遍出现可能与免疫抑制药物强度升级、患者免疫力降低、器官移植中心监护室病房等场所存在真菌等病原菌的定植、广谱抗生素的长期联合应用等因素相关[12-14]。研究证明，耐药菌感染比非耐药菌感染更能影响移植物的功能及预后，而且感染的复发率及死亡风险更高[15-16]。

纳米孔靶向测序(NTS)技术利用靶向扩增对样本中微生物的标记基因定向富集，高敏感探针提高检测敏感性，利用纳米孔测序技术实现对病原基因

片段从头到尾的完整测序，既快速又全面，除了检测细菌,还可以检测真菌和病毒[17-18]。因 NTS 检测价格较昂贵，目前还没有大规模应用与临床，本研究只收集到 12 例 NTS 检测者，通过与普通尿液标本微生物培养结果对比发现，5 例（病例 2、3、8、9、12，占 41.67%）NTS 检测出病原体而普通尿培养结果阴性；提示 NTS 的敏感性较高，能够发现普通尿培养阴性的潜在致病菌；4 例（病例 1、4、5、11，占 33.33%）NTS 的检测出的病原菌包含且多于普通尿培养结果；仅有 3 例（病例 6、7、10，占 25%）两者的结果一致。说明 NTS 能展现出更丰富的尿路微生物，包括细菌、真菌、病毒、支原体等。NTS 还能检测出耐药基因，并对该耐药基因的耐药机制和耐药谱进行详细描述，有利于有效指导临床抗感染药物的选择。本研究纳入病例数较少，对于 NTS 诊断肾移植受体 UTI 的准确性和特异性只能做初步探讨。

本研究发现，UTI 和非 UTI 两组导尿管留置时间、双 J 管留置时间、是否合并尿路复杂因素差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$）。由于女性的生理解剖结构中尿道更靠近肛门，故女性的 UTI 发生率往往高于男性[19]，而在本研究中并未发现两组间存在性别差异，笔者认为这可能由于男性的尿道长且更易合并尿路复杂因素，如前列腺炎、前列腺增生梗阻等。研究表明，双 J 管有助于预防因输尿管黏连而致的如尿路狭窄、梗阻或尿漏，有效防止术后尿路并发症[20-21]。但双 J 管放置天数、拔除时机等仍存在争议[22]。Mosqueda 等[23]发现使用双 J 管的肾移植受者 UTI 发生率高于未置入者。本研究中双 J 管平均放置时间 UTI 组较非 UTI 组明显延长，且 Logistic 回归分析显示双 J 管放置时间延长是发生 UTI 的独立危险因素，应尽量缩短双 J 管放置时间，以减少尿路感染的发生机会。

综上所述，肾移植受体 UTI 发生率高，及时完善病原学检测并积极抗感染治疗非常重要，传统传统尿菌培养方法干扰因素较多，培养阳性率较低，检测种类有限，NTS 检测能够作为传统检测方法的补充，有较好的临床应用价值。双 J 管留置时间延长和合并尿路复杂因素为肾移植受体 UTI 独立危险因素，合理的缩短双 J 管留置时间、及时解除尿路复杂因素以降低 UTI 的发生率。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] HOLLYER I, ISON M G. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2018, 20(2): e12828.

[2] GOLDMAN J D, JULIAN K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. Clin Transplant, 2019, 33(9): e13507.

[3] BIAS T E, MALAT G E, LEE D H, et al. Clinical outcomes associated with carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae (CRKP) in abdominal solid organ transplant (SOT) recipients[J]. Infect Dis, 2018, 50(1): 67-70.

[4] KARUTHU S, BLUMBERG E A. Common infections in kidney transplant recipients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(12): 2058-2070.

[5] WANG Z, QIAN Y Y, SHI B Y, et al. Donor-derived renal mixed fungal infections in cardiac death donor kidney transplant recipients[J]. Nephrology, 2017, 22(11): 926.

[6] SINGH R, GEERLINGS S E, BEMELMAN F J. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients[J]. Curr Opin Infect Dis, 2015, 28(1): 112-116.

[7] NAIK A S, DHARNIDHARKA V R, SCHNITZLER M A, et al. Clinical and economic consequences of first-year urinary tract infections, sepsis, and pneumonia in contemporary kidney transplantation practice[J]. Transpl Int, 2016, 29(2): 241-252.

[8] 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.

[9] LIM J H, CHO J H, LEE J H, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2013, 45(4): 1584-1589.

[10] ARIZA-HEREDIA E J, BEAM E N, LESNICK T G, et al. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation[J]. Clin Transplant, 2014, 28(6): 683-690.

[11] 杨吉伟,王丽丽,宋珺瑶,等.心脏死亡器官捐献肾移植术后受者泌尿道感染影响因素及病原学分析[J].中华医院感染学杂志,2020, 30(1):101-105.

[12] 邓聪,康嘉乐,林梅双,等.肾移植术后继发尿路感染的回顾性分析[J].重庆医学,2019,48(21):3622-3625,3630.

[13] LIU P, LI X, LUO M, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection: A meta-analysis[J]. Microb Drug Resist, 2018, 24(2): 190-198.

[14] SEOK H, HUH K, CHO S Y, et al. Invasive fungal diseases in kidney transplant recipients: Risk factors for mortality[J]. J Clin Med, 2020, 9(6): 1824.

[15] PROCACCIO F, MASIERO L, VESPASIANO F, et al. Organ donor screening for carbapenem-resistant gram-negative bacteria in Italian intensive care units: The DRIn study[J]. Am J Transplant, 2020, 20(1): 262-273.

[16] ALKOFIDE H, ALHAMMAD A M, ALRUWAILI A, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Enterobacteriaceae:

Prevalence, treatments, and outcomes - A retrospective cohort study[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 4653-4662.
[17] HONG D K, BLAUWKAMP T A, KERTESZ M, et al. Liquid biopsy for infectious diseases: Sequencing of cell-free plasma to detect pathogen DNA in patients with invasive fungal disease[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018, 92(3): 210-213.
[18] SUZUKI T, KAWADA J I, OKUNO Y, et al. Comprehensive detection of viruses in pediatric patients with acute liver failure using next-generation sequencing[J]. J Clin Virol, 2017, 96: 67-72.
[19] BISPO A, FERNANDES M, TOSCANO C, et al. Urinary tract infections in a cohort of kidney transplant recipients[J]. Acta Med Port, 2014, 27(3): 364-371.
[20] XIA K, ZHONG W L, CHEN J Y, et al. Clinical characteristics, treatment strategy, and outcomes of primary large cell neuroendocrine carcinoma of the bladder: A case report and systematic review of the literature[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1291.
[21] LEE J, KATZ M, SHAH O. Developments in ureteral stent technology[J]. Front Surg, 2021, 8: 764167.
[22] DOHERTY D T, MOINUDDIN Z, GREY B R, et al. Isiris™ for ureteric stent removal in renal transplantation: An initial single-centre experience of 150 cases[J]. Surg Innov, 2021, 28(3): 366-370.
[23] MOSQUEDA A O, HERNANDEZ E E L, MORALES G C, et al. Association between the placement of a double-J catheter and the risk of urinary tract infection in renal transplantation recipients: A retrospective cohort study of 1038 patients[J]. Transplant Proc, 2021, 53(6): 1927-1932.

收稿日期：2024-02-09
（本文编辑：吴迪汉）

新型齿轮状眼用刮匙在睑板腺囊肿切除术中的应用及效果评估

郁琪华，伯青云，谢玮玮，朱嘉莹，赵鸿波，吴国海

【关键词】 睑板腺囊肿；眼用刮匙；轮状；切除术
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.06.024
【中图分类号】 R777.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)06-0789-03

睑板腺囊肿是睑板腺特发性慢性非化脓性炎症[1]，是常见的眼部疾病之一，可影响所有年龄段人群[2]。目前睑板腺囊肿的保守治疗方法包括观察、清洁、热敷、局部使用抗生素或类固醇激素[3]。但这些治疗仅能短期缓解症状，长期观察对于生活质量的影响及复发患者的处理效果并不理想。其病程的迁延不仅会导致囊肿穿破，使得肉芽组织增生，增加治疗难度[4]；还会引发睑板腺相关的角结膜病变[5]。手术切除是睑板腺囊肿最常见且有效的治疗方式之一[6]。目前为提高其手术成功率，缩短手术时间，降低复发率和并发症发生率，大量研究已开展，如睑板腺囊肿刮除术联合5%聚维酮碘棉片烧灼[7]及睑板腺囊肿刮除术联合糖皮质激素注射[8]。然而，以上方法在术中造成的损伤较大，容易产生血肿，增加感染机会，并且术后复发率较高。因此，为解决目前技术存在的问题，笔者对传统睑板腺手术眼用刮匙进行改良，设计了一款实用新型眼用刮匙，以期提高睑板腺囊肿切除术的手术效果，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性收集2022年8月至2023年5月在宁波市眼科医院行睑板腺囊肿切除术的患者67例。纳入标准：（1）符合《眼科学》中睑板腺囊肿诊断标准；（2）睑板腺囊肿发病部位为上睑，且囊肿直径大小为3～9 mm。排除标准：（1）角膜接触镜配戴史；（2）睑板腺囊肿手术史及其他眼部疾病史；（3）急性角结膜炎、睑缘炎等眼睑及眼表炎症性病变。将符合纳入条件的患者按随机数字表法进行分组。实验组32例，男16例，女16例；年龄20～28岁，平均（23.7±2.1）岁；病程1～6个月，平均（2.23±2.15）个月。对照组35例，男17例，女18例；年龄19～28岁，平均（23.2±3.1）岁；病程1～6个月，平均

基金项目： 宁波市鄞州区农业与社会发展科技项目（2022AS059、2023AS019）
作者单位： 315100 宁波，宁波市眼科医院
通信作者： 吴国海，Email：13957841567@163.com