

· 专家论坛 ·

危重症肝病肝移植术后免疫抑制剂管理和感染的防治进展

李瀚 贾亚男 贺强 李先亮

【摘要】 肝移植是危重症肝病的有效治疗手段，但是危重症肝病患者病理生理改变复杂，肝移植围手术期管理难度增大。因此，加强危重症肝病受者肝移植术后的管理具有重要意义。本文就危重症肝病的病理生理特点、肝移植术后免疫抑制药物选择、危重症肝病肝移植术后感染预防及治疗等方面做一综述。

【关键词】 肝移植；肝衰竭；危重症肝病；多器官功能衰竭；肝性脑病；感染；免疫抑制剂；多重耐药菌
【中图分类号】 R617, R575.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 03-0004-06

Progress of immunosuppressant management, infection prevention and treatment after liver transplantation in severe liver disease

Li Han, Jia Yanan, He Qiang, Li Xianliang. Department of Hepatobiliary-pancreatic-splenic Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: Li Xianliang, Email: lixianliangbjcy@126.com

【Abstract】 Liver transplantation is an effective treatment of severe liver disease. However, the pathophysiological changes of patients with severe liver disease are complicated, which significantly increase the difficulty of perioperative management of liver transplantation. Therefore, it is of great significance to strengthen postoperative management of the recipients with severe liver disease after liver transplantation. In this article, the pathophysiological characteristics of severe liver disease, the selection of immunosuppressant after liver transplantation, and the prevention and treatment of infection after liver transplantation in patients with severe liver disease were summarized.

【Key words】 Liver transplantation; Liver failure; Severe liver disease; Multiple organ failure; Hepatic encephalopathy; Infection; Immunosuppressant; Multi-drug resistant bacteria



作者简介: 李先亮，副主任医师、副教授、硕士研究生导师。兼任中华医学会器官移植研究学组委员、中华医学会实验外科学组委员、中国医师协会器官移植免疫学组委员、中国健康促进协会精准医疗与肿瘤康复专业委员会常务理事、中国医疗保健国际促进会肝脏移植分会代谢管理学组副组长、中国医疗保健国际促进会肝脏移植分会委员、海峡两岸医药卫生交流协会肝胆胰外科专业委员会委员、中国医药生物技术协会生物技术诊断分会常委等。兼任世界器官移植协会会员、欧洲器官移植协会会员。2004年师从范上达院士获香港大学博士，2006年获得国际移植专业协会大奖，2008年世界器官移植大会受邀报告，并担任分会场的执行主席，2009年获欧洲器官移植协会奖励，2010年从法国被人才引进首都医科大学附属北京朝阳医院，2014年入选科学中国人杂志医药卫生

领域年度人物，2017年获得“人民好医生”称号，2018年获得北京经济技术开发区“亦麒麟”人才称号。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.03.004

基金项目：国家自然科学基金（81571554）

作者单位：100020 首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆胰脾外科

作者简介：李瀚，男，1987年生，硕士，住院医师，研究方向为器官移植诱导免疫耐受，Email: lihanw11@163.com

通信作者：李先亮，Email: lixianliangbjcy@126.com

各种原因导致的肝衰竭患者,常合并肝外器官功能不全或严重感染,形成危重症肝病状态。肝移植是危重症肝病有效的治疗手段,但因该类患者病情复杂,合并失代偿器官系统较多,危重症肝病肝移植术后生存率会受到影响。近年来,一般终末期肝病患者肝移植术后1年生存率已超过90%^[1],但危重症肝病肝移植术后1年生存率仅60%~80%^[2],危重症肝病肝移植术后并发症发生率高是导致其死亡的主要原因^[3]。因此,加强危重症肝病肝移植术后的管理具有重要意义。

目前,危重症肝病的定义仍没有统一的共识,我们将肝功能失代偿或肝衰竭,同时伴有一个或以上肝外器官系统功能障碍,或伴有明确感染证据,病情发展迅速危及患者生命的情况,考虑为危重症肝病,是紧急肝移植的指征。危重症肝病存在极其复杂的病理生理变化,目前对该类患者肝移植术后管理仍存在较多争议。本文就危重症肝病的病理生理特点、肝移植术后免疫抑制剂选择、危重症肝病肝移植术后感染预防及治疗等方面做一综述。

1 危重症肝病的病理生理特点

危重症肝病患者常表现为生命体征不平稳,病情变化快,合并两个或以上的器官系统功能不稳定、减退甚至衰竭。对于终末期肝病患者肝功能失代偿,出现腹腔积液、消化道出血、肝昏迷、凝血异常等表现,保守治疗病程难以逆转,可以考虑肝移植。在此基础上,如果出现高胆红素、高乳酸、低血糖、低凝血指标等,以及相关的肝外器官进展,提示危重症肝病病情恶化,进展迅速,预后不良。

发生急性肝衰竭时,多达1/3的患者将进展为肝外器官功能衰竭,部分出现多器官功能衰竭,需要重症监护支持^[4]。多因素引起的循环功能障碍及低血压在急性肝衰竭患者中很常见,而慢加急性肝衰竭患者合并循环衰竭时,其病死率高达50%^[4]。40%的慢加急性肝衰竭患者合并肝性脑病,而脑水肿引起的颅内高压是世界范围内急性肝衰竭患者死亡的主要原因。另外,超过50%的急性肝衰竭患者可能发生实质性肾功能不全^[5]。可见,危重症肝病肝移植需以肝移植为核心的综合治疗方案,才能获得较好的生存率。

2 危重症肝病肝移植术后免疫抑制剂选择

多项研究显示肝移植能够提高合并多器官功能

衰竭的危重症肝病患者的生存率^[6-8]。肝移植是一项难度较大的外科手术,伴随着危及生命的大出血、大血管阻断及开放所产生的循环巨大波动、移植肝的缺血-再灌注损伤、大量细胞炎症因子激活释放等复杂变化^[9]。因此,危重症肝病肝移植术后1年内并发症发生率较高^[3]。研究表明行紧急肝移植的危重症肝病受者再移植率高达10.7%^[10]。紧急肝移植常为边缘性供肝,移植失功发生率较高,提醒我们要更加重视对移植肝的保护。危重症肝病肝移植术后,需要兼顾平衡受者危重状态及移植肝功能,一方面移植肝存在被排斥的可能性,另一方面免疫抑制剂可加重受者的感染等^[11]。而且,肝移植受者对免疫抑制剂的反应个体差异性大,免疫抑制剂的血药浓度与免疫抑制效力之间并无线性相关性,血药浓度不能单独作为药物调整的可靠指标。因此,需要谨慎选择免疫抑制剂及其使用时机^[12]。

Luo等^[13]对11例行肝移植术的危重症肝病受者推迟使用免疫抑制剂,最迟者推迟到术后58d,使肝移植受者逐渐渡过危险期,结果显示对危重症肝病受者推迟使用免疫抑制剂是安全可行的,该研究是基于ImmuKnow法测定三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)含量推测移植后受体免疫状态,来指导免疫抑制剂选择及使用时机。然而,国内外更多的关于ImmuKnow检测数据表明,该检测结果不能很好地反映免疫状态和预测急性排斥反应,并不是免疫监测的最佳指标^[14]。我中心通过对肝移植受者外周血淋巴细胞亚群的分析,形成了一个免疫状态分析的全套方案:铭道免疫状态全面评估体系(Mingdao immune cell analysis, MICA)和铭道免疫状态量化评分标准(Mingdao immune system score, MISS)。通过这个分析方法,我们可以清晰了解并量化肝移植受者的免疫状态,同时,根据术前的MISS免疫评分,术后个体化调节免疫抑制剂。MISS免疫评分较低的受者,术后免疫抑制剂从低剂量开始,维持低血药浓度,可防止免疫抑制过度。而MISS评分较高的受者,术后及时给予足量免疫抑制剂,可防止急性排斥反应的发生。肝移植术后免疫抑制治疗方案选择不同,各移植中心之间报道的移植结果差异较大。合理的免疫抑制治疗方案对危重症肝病受者的预后尤为重要。为避免肾功能损伤,需合理剂量合适时机地应用免疫抑制剂。单用钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)或

联合使用诱导剂,都会损害肝移植受者的肾功能^[15]。近期研究结果显示延迟或降低他克莫司(tacrolimus, FK506)的用量可明显减轻受者的肾功能损伤^[16-17]。此外,个别受者出现肝昏迷或神经系统问题,肝移植术后应避免或延迟应用FK506,防止该药物的神经损害作用^[18]。我中心1例肝昏迷受者,术后应用FK506,导致昏迷恢复延迟,转换为环孢素(ciclosporin, CsA)后,受者迅速清醒^[19]。一项随机对照研究表明肝移植术后即刻使用西罗莫司(sirrolimus, SRL)与受者肝动脉血栓形成、移植物丢失和病死率高密切相关^[20],因此,危重症肝病受者在肝移植术后1个月内应避免使用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂^[15]。

糖皮质激素(激素)是预防和治疗器官移植术后排斥反应的重要药物,具有广泛免疫抑制作用,已被作为器官移植术后常规免疫抑制剂。然而,危重症肝病患者常存在感染高风险甚至合并感染,激素的使用与术后感染相关^[21]。Segev等^[22]研究显示无激素方案能减少肝移植术后糖尿病、高脂血症、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染、高血压、激素抵抗性排斥反应等情况的发生。但是由于目前的随机临床试验研究不多,现存实验数据的偏移高风险,对于无激素方案或激素撤离方案的优缺点仍存较大争议。无激素方案可增加肝移植术后急性排斥反应、肾功能损伤的发生率。研究者还指出,激素给药的最佳持续时间仍不清楚,需要更多的激素相关随机临床试验数据来支持^[23]。但在明确严重感染的情况下,仍需优先考虑无激素方案,个别病例可考虑停止应用免疫抑制剂,待感染逐渐控制、免疫状态逐步恢复后,再适当恢复免疫抑制剂的使用。

3 危重症肝病肝移植术后感染预防及治疗

感染是肝移植术后早期的主要死亡原因^[2, 24],受者一般情况差、免疫功能障碍、肝移植手术过程复杂、术后免疫抑制治疗等均会增加感染易感性,同时终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分高、输血量多、移植前合并感染、爆发性肝衰竭史等是术后感染的高危因素,且术后感染主要为机会性致病菌,其中以革兰阴性菌常见^[25-27]。

各移植中心的感染致病菌谱均存在差异,就我们中心而言,革兰阴性菌中以鲍曼不动杆菌、肺炎克雷

伯菌和铜绿假单胞菌常见;革兰阳性菌中以屎肠球菌、溶血葡萄球菌和表皮葡萄球菌常见;真菌中以白假丝酵母菌为最常见^[28]。因此对于怀疑合并感染的危重症肝病受者,即使没有明确的培养检测结果,预防性使用广谱抗生素或联合应用抗生素也是合理的。由于免疫抑制剂的应用,肝移植术后受者的感染症状多缺乏特异性,使其早期诊断困难,但感染的早期诊断、及时治疗,对受者的预后尤为重要^[29-31]。为此,我们中心的经验是除严密监测受者感染的临床症状外,还应常规监测其感染学指标,以便早期诊断和治疗感染^[28]。

由于Ⅱ~Ⅳ期肝性脑病、危重症肝病受者移植前应用抗菌药物、术后合并泌尿道感染、腹腔感染等因素,近年来多重耐药菌(multi-drug resistant bacteria, MDR)的出现逐渐增多,给抗感染治疗带来了更大的挑战^[32-33]。一旦发生MDR感染,经验性的抗生素应用常难以奏效,需要根据病原学的情况积极调整抗生素,在未使用抗生素前就应及时留取标本进行病原学检查,以便早期诊断和治疗。同时,研究者还提出可遵循疾病预防控制中心(Center for Disease Control and Prevention, CDC)和欧洲临床微生物与感染病学会推荐的抗生素使用策略来控制医院中MDR菌株的传播^[34]。

肝移植受者中真菌感染发生率为18.8%,多在移植术后早期发生^[35]。其中侵袭性真菌感染与肝移植术后并发症发生率、病死率及移植物失功发生率密切相关^[36-38]。近年来,尽管新型抗真菌药对肝移植受者真菌感染的治疗有一定疗效,但耐药性真菌的出现增加了临床治疗的难度,严重影响了受者预后^[39]。目前临床上缺少快速、特异的诊断手段,采用合理的预防措施可有效降低侵袭性真菌感染发生率和肝移植受者病死率。危重症肝病受者存在很高的真菌定植率,肝移植术后可对其使用包括米卡芬净、卡泊芬净、两性霉素B脂质体在内的抗真菌药预防,但伏立康唑或伊曲康唑因其潜在的肝毒性并不适用于危重症肝病受者移植术后真菌感染的预防^[29]。

CMV是肝移植受者最常见的病毒感染类型^[40-41]。潜伏在供者体内的CMV能随着移植肝转移至受者体内,缙更昔洛韦、更昔洛韦、伐昔洛韦、膦甲酸钠等药物可用于预防或治疗CMV。对于危重症肝病受者,建议在肝移植术后3个月内使用更昔洛韦静脉滴注或口服缙更昔洛韦进行预防;也可通过聚合酶链反应

(polymerase chain reaction, PCR)方法对CMV进行监测,在明确CMV病毒复制时立即开始进行抗病毒治疗^[42]。

爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是仅感染人类的一种疱疹病毒,主要侵袭人B细胞与口咽部上皮细胞。EBV可打破B细胞增殖与免疫系统间的平衡,使异常B细胞克隆性增殖,造成移植后淋巴组织增生性疾病(posttransplant lymphoproliferative disease, PTLD)。PTLD属于免疫缺陷相关淋巴组织增生性病变,具有侵袭性,在肝移植中发生率达1%~5%^[43-44],在实体器官移植中其病死率高达50%^[44]。目前对于危重症肝病受者肝移植术后的EBV监测仍无统一标准。由于缺乏干预性对照研究数据,EBV相关PTLD的最佳治疗方法尚未确定^[44]。当危重症肝病受者术后EBV病毒载量持续处于高水平或上升趋势,应首先降低免疫抑制剂剂量,经验性使用利妥昔单抗。Mumtaz等^[45]研究发现,将免疫抑制剂从CNI改为以SRL为基础的方案可改善PTLD受者的生存率。

危重症肝病受者肝移植术后最常见感染部位为肺部感染^[46]。肺部感染的最常见病原体为革兰阴性菌,其后分别为真菌、病毒。对该类受者术后肺部感染的预防策略包括:注意呼吸道管理,预防呼吸机相关肺炎,条件许可时尽早拔除气管导管,鼓励受者咳嗽咳痰,加强雾化吸入等呼吸道护理。有感染迹象时,尽早、多次留取痰培养寻找病原学证据,根据经验性选择性使用抗生素、抗真菌药物。

4 展望及挑战

危重症肝病受者生存率的提高得益于器官体外支持、替代技术的成熟,肝移植术的发展,术后管理的规范。随着医学技术、医疗器材的发展,危重症肝病受者的生存率仍将得到进一步的提高。然而,目前仍有一些问题需要进一步研究:(1)危重症肝病受者常需紧急肝移植,术前检查和器官功能维护不完善,全身状态比较差,因此会出现很多意外情况,术前充分的预估和应急方案的制定尤为重要;(2)危重症肝病受者出现肝外器官损害时,需要根据对受损器官功能的评估,以及全身免疫状态的评估,合理的制定免疫抑制方案及其使用时机需要大量经验积累;(3)危重症肝病受者容易出现MDR感染并缺乏特异临床症状,因此需要及时识别感染,并早期快速全

覆盖的抗感染治疗;(4)由于移植等待名单与供肝数量上的不平衡,危重症肝病受者的移植指征和移植时机需谨慎评估、选择,对于合并多器官功能衰竭的危重症受者,如何评估已衰竭器官逆转能力,决定着移植术后的结果,因此针对危重症指标的评估分析非常重要。

参考文献:

- [1] RANA A, ACKAH RL, WEBB GJ, et al. No gains in long-term survival after liver transplantation over the past three decades[J]. *Ann Surg*, 2019, 269(1):20-27. DOI: 10.1097/S LA.0000000000002650.
- [2] OLIVO R, GUARRERA JV, PYRSOPOULOS NT. Liver transplantation for acute liver failure[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(2):409-417. DOI: 10.1016/j.cld.2018.01.014.
- [3] GERMANI G, THEOCHARIDOU E, ADAM R, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(2):288-296. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.017.
- [4] BERNAL W, JALAN R, QUAGLIA A, et al. Acute-on-chronic liver failure[J]. *Lancet*, 2015, 386(10003):1576-1587. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00309-8.
- [5] BERNAL W, WENDON J. Acute liver failure[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(26):2525-2534. DOI: 10.1056/NEJMra1208937.
- [6] European Association for the Study of the Liver, Clinical Practice Guidelines Panel, WENDON J, et al. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5):1047-1081. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003.
- [7] STRAVITZ RT, LEE WM. Acute liver failure[J]. *Lancet*, 2019, 394(10201):869-881. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31894-X.
- [8] UMGELTER A, LANGE K, KORNBERG A, et al. Orthotopic liver transplantation in critically ill cirrhotic patients with multi-organ failure: a single-center experience[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(10):3762-3768. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.08.110.
- [9] HWANG W, LEE J. Pathophysiologic implications of cytokines secretion during liver transplantation surgery[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(14):1737-1745. DOI: 10.7150/ijms.28382.
- [10] MARUDANAYAGAM R, SHANMUGAM V, SANDHU B, et al. Liver retransplantation in adults: a single-centre, 25-year experience[J]. *HPB (Oxford)*, 2010, 12(3):217-224. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00162.x.
- [11] UMBRO I, TINTI F, SCALERA I, et al. Acute

- kidney injury and post-reperfusion syndrome in liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(42): 9314-9323.
- [12] SOOD S, TESTRO AG. Immune monitoring post liver transplant[J]. *World J Transplant*, 2014, 4(1):30-39. DOI: 10.5500/wjt.v4.i1.30.
- [13] LUO Y, JI WB, DUAN WD, et al. Delayed introduction of immunosuppressive regimens in critically ill patients after liver transplantation[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(5):487-492. DOI: 10.1016/S1499-3872(17)60050-X.
- [14] LING X, XIONG J, LIANG W, et al. Can immune cell function assay identify patients at risk of infection or rejection? a Meta-analysis[J]. *Transplantation*, 2012, 93(7):737-743. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182466248.
- [15] CHARLTON M, LEVITSKY J, AQEL B, et al. International liver transplantation society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2018, 102(5):727-743. DOI: 10.1097/TP.0000000000002147.
- [16] NEUBERGER JM, MAMELOK RD, NEUHAUS P, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(2):327-336. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02493.x.
- [17] TRUNEČKA P, KLEMPNAUER J, BECHSTEIN WO, et al. Renal function in de novo liver transplant recipients receiving different prolonged-release tacrolimus regimens-the DIAMOND study[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(7):1843-1854. DOI: 10.1111/ajt.13182.
- [18] LUÉ A, MARTINEZ E, NAVARRO M, et al. Donor age predicts calcineurin inhibitor induced neurotoxicity after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2019, 103(8):e211-e215. DOI: 10.1097/TP.0000000000002750.
- [19] 刘焕业, 寇建涛, 马军, 等. 肝移植治疗肝昏迷的围手术期管理经验探讨 [J]. *器官移植*, 2019, 10(3):323-327. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.017.
- LIU HY, KOU JT, MA J, et al. Experience in perioperative management of liver transplantation in hepatic coma patients[J]. *Organ Transplant*, 2019, 10(3):323-327. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.017.
- [20] ASRANI SK, WIESNER RH, TROTTER JF, et al. De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimus versus standard-dose tacrolimus after liver transplantation: the 2000-2003 phase II prospective randomized trial[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(2):356-366. DOI: 10.1111/ajt.12543.
- [21] 张冬华, 陈榕, 王轩, 等. 肝移植术后应用巴利昔单抗抗体诱导的无糖皮质类固醇激素免疫抑制治疗方案
- 的临床疗效 [J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(10):997-1001. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.10.006.
- ZHANG DH, CHEN R, WANG X, et al. Clinical efficacy of basiliximab-induced glucose-free corticosteroid immunosuppressive regimen after liver transplantation[J]. *Chin J Digest Surg*, 2018, 17(10):997-1001. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.10.006.
- [22] SEGEV DL, SOZIO SM, SHIN EJ, et al. Steroid avoidance in liver transplantation: Meta-analysis and Meta-regression of randomized trials[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(4):512-525. DOI: 10.1002/lt.21396.
- [23] FAIRFIELD C, PENNINGA L, POWELL J, et al. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4:CD007606. DOI: 10.1002/14651858.CD007606.pub4.
- [24] BERTACCO A, BARBIERI S, GUASTALLA G, et al. Risk factors for early mortality in liver transplant patients[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(1):179-183. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.06.025.
- [25] ABAD CL, LAHR BD, RAZONABLE RR. Epidemiology and risk factors for infection after living donor liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(4):465-477. DOI: 10.1002/lt.24739.
- [26] MOON DB, LEE SG. Liver transplantation[J]. *Gut Liver*, 2009, 3(3):145-165. DOI: 10.5009/gnl.2009.3.3.145.
- [27] 吴金道, 母小新, 韩国勇, 等. 2012-2015 年 1380 株肝移植术后感染病原菌的分布及耐药性分析 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(12):1546-1549. DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.12.027.
- WU JD, MU XX, HAN GY, et al. Analysis on distribution and drug resistance of 1380 strains of pathogens infected after liver transplantation from 2012 to 2015[J]. *Mod Drug Clin*, 2015, 30(12):1546-1549. DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.12.027.
- [28] 李先亮, 吕少诚, 郎韧, 等. 同种异体肝移植术后感染的常见病原菌分析 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2017, 23(3):205-206. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2017.03.018.
- LI XL, LYU SC, LANG R, et al. Analysis of common pathogenic bacteria after liver allograft transplantation[J]. *Chin J Hepatobil Surg*, 2017, 23(3):205-206. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2017.03.018.
- [29] 张达利, 高银杰, 冯丹妮, 等. 肝移植术后卡氏肺孢子菌肺炎 1 例报告 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(2):384-385. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.030.
- ZHANG DL, GAO YJ, FENG DN, et al. A case of pneumocystis carini pneumonia after liver transplantation[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(2):384-385.

- DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.030.
- [30] AYVAZOGLU SOY EH, AKDUR A, YILDIRIM S, et al. Early postoperative infections after liver transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2018, 16 (Suppl 1):145-148. DOI: 10.6002/ect.TOND-TDTD2017.P36.
- [31] KIM SI. Bacterial infection after liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20):6211-6220. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6211.
- [32] SHI SH, KONG HS, JIA CK, et al. Coagulase-negative staphylococcus and enterococcus as predominant pathogens in liver transplant recipients with Gram-positive coccal bacteremia[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(15):1983-1988.
- [33] BODRO M, SABÉ N, TUBAU F, et al. Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2013, 96(9):843-849. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182a049fd.
- [34] CERVERA C, VAN DELDEN C, GAVALDÀ J, et al. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(Suppl 7): 49-73. DOI: 10.1111/1469-0691.12687.
- [35] ZICKER M, COLOMBO AL, FERRAZ-NETO BH, et al. Epidemiology of fungal infections in liver transplant recipients: a six-year study of a large Brazilian liver transplantation centre[J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2011, 106(3):339-345.
- [36] SALIBA F, DELVART V, ICHAÏ P, et al. Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(4):E454-E461. DOI: 10.1111/ctr.12129.
- [37] BARCHIESI F, MAZZOCATO S, MAZZANTI S, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: epidemiology, clinical characteristics, treatment, and outcomes in 116 cases[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(2):204-212. DOI: 10.1002/lt.24032.
- [38] HOGEN R, DHANIREDDY KK. Invasive fungal infections following liver transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2017, 22(4):356-363. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000431.
- [39] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者侵袭性真菌病临床诊疗技术规范(2019版)[J]. *器官移植*, 2019, 10(3):227-236. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.002. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for clinical diagnosis and treatment for invasive fungal disease in organ transplant recipients (2019 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2019, 10(3):227-236. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.002.
- [40] EKENBERG C, DA CUNHA-BANG C, LODDING IP, et al. Evaluation of an electronic, patient-focused management system aimed at preventing cytomegalovirus disease following solid organ transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2020:e13252. DOI: 10.1111/tid.13252.
- [41] NAM H, NILLES KM, LEVITSKY J, et al. Donor-derived viral infections in liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2018, 102(11):1824-1836. DOI: 10.1097/TP.0000000000002326.
- [42] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗规范(2019版)[J]. *器官移植*, 2019, 10(2): 142-148. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.005. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment specification for cytomegalovirus infection on recipients with organ transplantation in China (2019 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2019, 10(2):142-148. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.005.
- [43] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者EB病毒感染和移植后淋巴组织增生性疾病临床诊疗规范(2019版)[J]. *器官移植*, 2019, 10(2):149-157. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.006. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment specification for EB virus infection and posttransplant lymphoproliferative disease on recipients with organ transplantation in China (2019 edition) [J]. *Organ Transplant*, 2019, 10(2):149-157. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.006.
- [44] ALLEN UD, PREIKSAITIS JK, AST Infectious Diseases Community of Practice. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 (Suppl 4):107-120. DOI: 10.1111/ajt.12104.
- [45] MUMTAZ K, FAISAL N, MARQUEZ M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in liver recipients: characteristics, management, and outcome from a single-centre experience with >1000 liver transplantations[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 29(8):417-422.
- [46] 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.

(收稿日期: 2020-02-07)

(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)