

• 器官移植围手术期感染 •

肾移植术后供肾来源 CRKP 感染 13 例
成功防治的临床经验朱兰¹ 王志强¹ 马科² 冯豪¹ 赵光远¹ 贾金东¹ 王心强¹ 林正斌¹ 陈刚¹¹华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所 器官移植教育部重点实验室 国家卫生健康委员会器官移植重点实验室 中国医学科学院器官移植重点实验室, 武汉 430030; ²华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科, 武汉 430030

通信作者: 陈刚, Email: gchentj@163.com

【摘要】 目的 评估替加环素联合足量美罗培南延时输注为基础的方法对肾移植术后早期供肾来源耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)感染的防治效果。方法 回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 12 月间 13 例供肾携带 CRKP 的肾移植临床资料, 总结感染防治经过和移植肾、移植受者预后。13 例受者检出的均为产 KPC-2 酶 CRKP, 检出标本为供肾保存液和血、尿培养均阳性 1 例, 保存液和尿培养阳性 1 例, 保存液和引流液均阳性 3 例, 引流液至少二次阳性 3 例, 仅保存液阳性 5 例, 均给予替加环素联合足量美罗培南延时泵入的基础方案。结果 单纯保存液阳性的 5 例受者在用药(12.4 ± 2.1)d 后成功预防感染。另 8 例中采用辅助局部用药 3 例, 手术清创 1 例, 余 4 例替加环素联合足量美罗培南延时泵入, 治疗后 KPC-2 型 CRKP 的中位转阴时间为 16 d (7~60 d), 总体抗生素疗程为 20 d (10~93 d), 住院(50 ± 35)d。所有受者无肾动脉破裂、无移植肾切除、无死亡。随访 25 个月(6~28 个月), 移植受者存活率 100%, 移植肾存活率 92.3%。结论 尽早使用替加环素联合足量延时美罗培南可降低肾移植术后供肾来源 KPC-2 型 CRKP 的致病性, 降低移植肾切除概率和死亡率, 改善预后。

【关键词】 肾移植; 供者; 肺炎克雷伯菌; 感染; 预后**基金项目:** 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(2018PT32018)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.06.003

Prevention and treatment of graft-carried carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection after kidney transplantation: a report of 13 casesZhu Lan¹, Wang Zhiqiang¹, Ma Ke², Feng Hao¹, Zhao Guangyuan¹, Jia Jindong¹, Wang Xinqiang¹, Lin Zhengbin¹, Chen Gang¹¹Institute of Organ Transplantation, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Key Laboratory of Organ Transplantation, Ministry of Education, NHC Key Laboratory of Organ Transplantation, Key Laboratory of Organ Transplantation, Chinese Academy of Medical Sciences, Wuhan 430030, China; ²Department of Infectious Disease, Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Chen Gang, Email: gchentj@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy of tigecycline plus prolonged high-dose meropenem infusion in the prevention and treatment of early carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) infection after renal transplantation. **Methods** From January 2016 to December 2018, clinical data were retrospectively analyzed for 13 renal transplant recipients with graft-carried CRKP. The relevant clinical data included treatments and outcomes of grafts and recipients. KPC-2 gene was the only resistance gene detectable in all isolates of CRKP. Among 13 CRKP positive recipients, there were positive cultures of graft preservation solution, recipient blood & urine ($n=1$), positive cultures of graft preservation solution & urine ($n=1$), positive cultures of graft preservation solutions & peri-graft drainage ($n=3$), continuous positive cultures of peri-graft drainage more than twice ($n=3$) and positive culture of graft preservation solution ($n=5$). All patients received tigecycline plus prolonged high-dose meropenem infusion-based antibiotics. **Results** Five patients with CRKP positive in preservation solution were successfully prevented from infection after a treatment period of (12.4 ± 2.1) days. Among another 8 cases, additional topical medications ($n=3$) and surgical debridement ($n=1$) were used. It took a median time of 16 (7~60) days until a negative

culture and the total antibiotic treatment course was 20 (10~93) days. The average hospitalization duration was (50±35) days. During a median follow-up period of 25 (6~28) months, there was no onset of renal arterial rupture, graft nephrectomy or death. The survival rate was 100% for recipients and 92.3% for grafts. **Conclusions** For post-transplant infections due to graft-carried KPC-2 producing CRKP, rapid diagnostics and tigecycline plus prolonged high-dose meropenem infusion may optimize clinical outcomes by decreasing the rate of graft nephrectomy and the recipient mortality.

【Key words】 Kidney transplantation; Donor; Klebsiella pneumoniae; Infection; Prognosis

Fund program: Supported by the Non-Profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences(2018PT32018)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.06.003

供者来源性感染 (donor-derived infection, DDI)是指在器官捐献后,捐献者体内存在的病原体通过器官移植过程使受者罹患相同的病原体感染。DDI 是我国器官来源转型后的新型并发症,轻者造成移植受者住院时间延长和医药费用增加,重者可导致移植植物切除甚至受者死亡。在引起 DDI 相关严重不良事件的多重耐药细菌中,耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌(CRKP)最为常见,占有导致严重不良事件的阳性致病菌的 41.5%^[1]。CRKP 因耐药性强、治疗手段少和极具破坏性,已成为死亡捐献供肾移植术后最凶险的并发症之一。

在目前国内外关于肾移植围手术期 CRKP 感染治疗的报道中,除了使用头孢他啶/阿维巴坦的疗效较好外,其余抗感染治疗多以失败告终。但由于头孢他啶/阿维巴坦并非针对所有 CRKP 的耐药酶基因型,我们也同时需要积累其他方式治疗成功的经验。CRKP 的主要耐药机制为细菌产生碳青霉烯水解酶,常见的水解酶编码基因包括 KPC、NDM、IMP、VIM、OXA-48 等,其中 KPC-2 型最多见。本研究组近 3 年针对供肾来源的 KPC-2 型 CRKP,采用替加环素联合足量美罗培南延时泵入方案,成功防治相关感染共 13 例,报道如下。

资料与方法

一、研究对象和方法

本团队自 2016 年 1 月至 2018 年 12 月共完成公民逝世后器官捐献肾移植 228 例,所有手术均经我院人体器官移植伦理委员会批准。为监测潜在的供者来源的病原微生物,每例捐献者在器官获取前送检血培养,每个供肾在修整时送检器官保存液培养,术后 1 周内每日送检移植肾周引流液培养,临床出现发热症状时送检血及尿培养。如果供肾保存液培养阳性,则认为供肾来源病原微生物阳性,可能发生供肾来源性感染;如果移植肾周引流液连续 2 次或以上培养出相同菌株,则判断为供肾携带性感染。本组队列共发现供肾来源性肺炎克雷伯菌感染 17

例,其中 CRKP 为 13 例,经基因鉴定均为 KPC-2 型 CRKP。本研究回顾性分析这 13 例 CRKP 阳性病例的供、受者一般资料、移植肾功能恢复情况、KPC-2 型 CRKP 相关的临床表现、抗感染治疗过程和和相关副作用,以及移植肾和移植受者的转归。

CRKP 阳性的 13 例供者中,男性 10 例,女性 3 例,中位年龄 45 岁(9 d~56 岁)。成人供者 9 例,儿童供者 4 例。供者死亡原因:脑血管意外 5 例,脑外伤 4 例,呼吸循环衰竭 3 例,颅内肿瘤 1 例。所有供者在器官获取前 CRKP 血培养和尿培养均阴性,1 例组织培养 CRKP 阳性。供者 ICU 住院时间不详(表 1)。

13 例受者中,男性 5 例,女性 8 例;成人 11 例,儿童 2 例,平均年龄(33.3±15.6)岁。原发病为慢性肾小球肾炎 8 例,IgA 肾病 2 例,先天性肾病综合征(芬兰型)1 例,肾母细胞瘤 1 例,糖尿病肾病 1 例。初次肾移植 11 例,二次肾移植 2 例。术前群体反应抗体除 1 例轻度升高外,其余均为阴性,淋巴细胞毒交叉配型试验均小于 10%。手术方式:婴儿供双肾给成人移植 1 例、婴儿供双肾给儿童移植 1 例、新生儿供单肾给婴儿移植 1 例,余 10 例为单肾供成人移植(供肾动脉与髂外动脉端-侧吻合 9 例、与髂内动脉端-端吻合 1 例)。供肾冷缺血时间(7.9±2.3)h。

CRKP 用质谱法鉴定,纸片扩散法做药物敏感性实验,参照美国临床和实验室标准化委员会标准 M100-S27 进行药敏结果解释。当美罗培南和亚胺培南出现耐药时,用 E 试验检测最小抑菌浓度(MIC)。CRKP 菌株通过聚合酶链反应扩增及耐药基因克隆测序分析细菌编码的水解酶基因型。

二、抗感染的基础方案

除了时间最早的 2 例受者(编号 1 和 2)术后初始抗生素为头孢哌酮/他唑巴坦外,之后的 11 例均术中和术后静脉滴注美罗培南(1.5 g/d),如保存液和/或引流液培养结果回报 CRKP,立即加用替加环素,同时美罗培南增加剂量和改为静脉微泵给药。对成人受者,替加环素静脉滴注(100 mg/d,分二次

表 1 供、受者的临床资料和治疗经过

受者编号 ^a	受者年龄(岁)/性别	供者年龄(岁)/性别	术后首次回报 CRKP(天)	CRKP 检出部位	用药和治疗	抗生素疗程(天)	CRKP 转阴时间(天) ^b	住院时间(天)	出院肌酐($\mu\text{mol/L}$)
1 ^c	54/男	56/男	5	保存液	替加环素	6	-	21	102
1 ^d			28(复发)	血+尿	替加环素+美罗培南	21	31	28	122
2	33/女	13/女	5	肾周引流液	替加环素+美罗培南+左氧	19	15	50	50
3	42/女	3月/男	6	肾周引流液+尿	替加环素+美罗培南+局部用药	23	18	47	111
4	39/男	33/男	3	保存液	替加环素+美罗培南	12	-	31	106
5	18/女	49/男	4	保存液+肾周引流液+肾周组织	替加环素+美罗培南+多粘菌素+左氧+手术+局部用药+VSD	93 ^e	60	129	133
6	28/女	51/男	4	肾周引流液	替加环素+美罗培南	10	7	18	125
7	44/男	48/男	2	保存液	替加环素+美罗培南	13	-	24	114
8	49/男	52/男	4	保存液	替加环素+美罗培南	9	-	19	125
9	8月/女	9天/女	5	肾周引流液	替加环素+美罗培南	17	11	35	41
10	11/女	2月/男	4	保存液+肾周引流液	替加环素+美罗培南	16	9	63	94
11	32/男	45/男	3	保存液+肾周引流液	替加环素+美罗培南+米诺环素+局部用药	26	17	30	75
12	34/女	55/女	3	保存液	替加环素+美罗培南	14	-	31	265
13	48/女	40/男	4	保存液	替加环素+美罗培南	14	-	20	109

注:CRKP(耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌);^a受者编号以肾移植时间的先后排序;^b对 5 例仅保存液检出 CRKP 受者和 1a 受者,此栏不适用;^c受者 1 的首次 CRKP 治疗经过,未采用替加环素+大剂量美罗培南延时泵入方案;^d其 CRKP 复发后的治疗经过;^e该受者采用替加环素+美罗培南治疗时间为 14 d

给药)、美罗培南静脉微泵给药(3 g/d,分三次给药,每次给药维持 3 h);对儿童受者,替加环素剂量为(2 mg·kg⁻¹·d⁻¹)、美罗培南剂量为(60 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每次给药维持 4 h)。对仅保存液培养阳性的受者,预防用药 10~14 d,对引流液、血或尿培养阳性的受者治疗用药 2~4 周。

停用抗感染药物或降级抗感染药物的标准为:引流液、血或尿培养阳性的受者在治疗后开始出现连续 2~3 次为阴性,且临床症状、体征和感染指标均好转和接近正常。对于仅保存液阳性的预防性用药受者,停用抗感染的标准是疗程结束,即用药达 2 周,之后继续观察 1 周,确认受者安全后予以出院。

三、免疫抑制方案

13 例受者中,11 例应用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白进行诱导治疗,2 例使用巴利昔单抗诱导。甲泼尼龙给予成人受者 500 mg/d,连用 3 d 后口服递减至维持剂量 10 mg/d;儿童受者 10 mg/kg,连用 3 d 后静脉滴注递减至术后 1 周时停用。口服免疫抑制方案为他克莫司 10 例、环孢素 A 3 例,均联合吗替麦考酚酯+醋酸泼尼松(2 例儿童受者为无口服激素方案)。

四、统计学处理

采用 Sigma Stat 3.5 统计软件对数据进行处

理,正态分布的计量资料用 Mean ± SD 描述,偏态分布的计量资料用中位数(范围)描述,计数资料用百分比和率等统计学描述。

结 果

一、微生物培养和碳青霉烯酶基因检测结果

13 例受者的 KPC-2 型 CRKP 检出标本为:供肾保存液和血、尿培养均阳性 1 例,保存液和尿培养均阳性 1 例,保存液和引流液均阳性 3 例,引流液大于 2 次阳性 3 例,单纯保存液阳性 5 例。所有 KPC-2 型 CRKP 对美罗培南和亚胺培南的 MIC 均 >32 $\mu\text{g/ml}$ 。首次回报培养阳性时间为手术后(4.0 ± 1.1)d。10 例受者的药敏结果仅对四环素类抗生素(替加环素及/或米诺环素)中介或敏感,另 3 例受者的 KPC-2 型 CRKP 也对其他 1 至 2 种抗生素(复方新诺明、左旋氧氟沙星)敏感。

此外,9 例受者在供肾保存液或肾周引流液中同时培养出其它细菌或真菌,包括:屎肠球菌 3 例、屎肠球菌+大肠埃希菌+表皮葡萄球菌 1 例、屎肠球菌+黄曲霉菌 1 例、屎肠球菌+嗜麦芽窄单胞菌 1 例;鲍曼不动杆菌+绿脓杆菌+棒状杆菌属+白念珠菌 1 例、鲍曼不动杆菌+金黄色葡萄球菌 1 例;绿脓杆菌 1 例。

二、抗感染治疗经过

1. 感染的表现、抗感染方案和疗程: (1) 所有 13 例受者中 8 例为 KPC-2 型 CRKP 感染确诊后治疗(受者肾周引流液、血或尿培养阳性), 感染的表现包括白细胞计数和中性粒细胞分类升高, 峰值分别为 $(19.7 \pm 6.2) \times 10^9/L$ 和 $(90.0 \pm 5.8)\%$, 此外发热 5 例, 最高体温 $38^\circ\text{C} \sim 39.5^\circ\text{C}$ 。5 例受者同时检测了 C 反应蛋白和降钙素原水平, 最高值范围分别为 $(4.6 \sim 70.5)\text{mg/L}$ 和 $(1.82 \sim 5.75)\text{ng/ml}$ 。5 例为预防性治疗(仅保存液培养阳性而无受者体内阳性培养证据), 均无发热和感染相关指标上升表现。除表 1 中第 1 例受者的首次用药外, 均在得知 CRKP 阳性后立即给予替加环素联合足量美罗培南延时静脉泵入的基本抗感染方案, 同时使用米卡芬净作为预防性抗真菌治疗措施。(2) 5 例预防用药的平均疗程为 $(12.4 \pm 2.1)\text{d}$, 住院时间 $(25 \pm 5.8)\text{d}$ 。(3) 8 例治疗用药的抗生素中位疗程为 20 d (10~93 d), 包括合并局部给药 3 例, 手术清创 1 例。KPC-2 型 CRKP 的中位转阴时间为 16 d (7~60 d), 平均住院时间 $(50 \pm 35)\text{d}$ 。

2. 特殊典型病例: (1) 病例 1 (受者编号 1): 54 岁男性, 为首次在供肾保存液发现 KPC-2 型 CRKP 的病例。其 KPC-2 型 CRKP 仅对替加环素中介, 同时培养尿肠球菌阳性, 给予替加环素 (100 mg/d, 静脉滴注) 联合利奈唑胺 (0.6 g/d, 静脉滴注) 治疗 6 d, 引流液、血和尿培养均无细菌生长, 遂停用替加环素。继续给予利奈唑胺和头孢哌酮/舒巴坦钠 (6 g/d, 静脉滴注) 治疗 10 d 后好转出院。出院仅 1 周, 受者突发高热再次入院, 采用替加环素 (100 mg/d, 静脉滴注) 治疗的效果不明显, 血白细胞持续上升, 随后血、尿培养多次回报 CRKP 均为阳性。遂在替加环素基础上, 联合足量美罗培南延时输注, 3 d 后血、尿培养均转阴。继续治疗 11 d 后停药, 期间多次复查血、尿培养均保持阴性。目前随访 2 年余, 未出现感染复发。(2) 病例 2 (受者编号 5): 18 岁女性, 为本研究中 KPC-2 型 CRKP 转阴时间和住院时间最长的 1 例受者。其移植肾保存液和肾周引流液均培养阳性, 在接受替加环素联合足量美罗培南延时静脉泵入治疗 2 周后因总胆红素显著升高 (最高 $284.9 \mu\text{mol/L}$) 而被迫停止所有抗生素 1 周。结果术后 36 d 出现移植肾周脓肿而进行外科清创术, 术中组织培养再次提示 KPC-2 型 CRKP 阳性。术后因局部化脓感染进行性加重而敞开切口, 每日清创换药, 移植肾周采用双氧水和稀释碘伏冲洗并磺胺药粉涂抹。术后 41 d

受者突然寒颤、高热伴 C 反应蛋白大幅升高, 加用多粘菌素 B (100 wu/d) 治疗, 体温逐渐恢复正常, 但因并发药物相关的神经毒性和肾毒性而仅使用 5 d。经过 4 周的局部清创和换药, 最终在肾移植术后 60 d 肾周组织培养转阴, 感染组织被新鲜肉芽组织取代。分别于术后第 70 d、78 d、93 d 行 VSD 负压引流术辅助关闭切口。术后 107 d 拆除 VSD 并成功缝合切口。移植肾功能在感染治疗期间因多粘菌素的使用而轻度受损 (血肌酐从 $80 \mu\text{mol/L}$ 上升至 $220 \mu\text{mol/L}$), 但在停用多粘菌素 1 个月后逐渐恢复, 术后 129 d 出院, 血肌酐 $133 \mu\text{mol/L}$ 。目前随访 2 年, 未出现感染复发。

3. 不良反应: 除上述病例 2 出现严重的急性肝损害而停用抗感染方案外, 另有 5 例出现谷草转氨酶和谷丙转氨酶轻度升高, 其中 1 例伴血淀粉酶和脂肪酶升高, 均经护肝和抑制胰酶治疗后好转, 未停用抗感染药物。

4. 免疫抑制剂的调整: 除特殊病例 2 因急性肝功能不全而停用他克莫司 1 周外, 其余受者无论在治疗还是预防感染期间均常规使用钙调磷酸酶抑制剂, 术后 1 个月内的他克莫司谷浓度维持在 $6 \sim 8 \text{ng/ml}$, 环孢素 A 谷浓度维持在 $150 \sim 200 \text{ng/ml}$ 。抗感染期间的吗替麦考酚酯均减半量。

三、移植肾转归和移植受者预后

13 例受者无切肾、无肾动脉破裂、无死亡, 出院时血肌酐 $(112.3 \pm 51.9) \mu\text{mol/L}$ 。随访 25 个月 (6~28 个月), 除 1 例因供肾基础病变较重且合并移植肾功能恢复延迟及中度急性细胞性排斥反应, 治疗无效而恢复血透外, 其余 12 例受者的移植肾功能均保持正常。移植肾存活率 92.3%, 受者存活率 100%。

接受对侧肾移植的 10 例受者中, 4 例 CRKP 培养阴性, 6 例保存液或引流液 CRKP 培养阳性。6 例阳性受者中, 3 例采用国产替加环素联合国产美罗培南静滴给药方式, 1 例在术后 18 d 因感染性休克死亡, 1 例在术后 2 d 因肾动脉破裂切除移植肾, 1 例尿路感染治疗后好转; 另 2 例经知情同意后外购头孢他啶/阿维巴坦和 1 例采用与本研究相同方案, 预后良好。

讨 论

既往研究中, 肾移植术后早期供者来源的 CRKP 感染常导致移植肾切除或受者死亡。Simkins 等^[2]报道了 13 例肾移植术后 CRKP 感染

的受者,经过多粘菌素 B、替加环素及氨基糖甙类单独或联合治疗,6 例(46%)受者死亡,另外 2 例(15%)移植物丢失。Bergamasco 等^[3]报道了 5 例死亡捐献肾移植受者的 CRKP 感染,经过亚胺培南(或美罗培南)、多粘菌素 B 单独或联合治疗,3 例(60%)受者在 1 个月内死亡。Wang 等^[4]报道中国人民解放军第 309 医院 2012 年至 2016 年完成公民逝世后器官捐献肾移植 275 例中发生移植术后 3 个月内的 CRKP 血行感染 3 例,总体发生率 1.1%。另接诊外院肾移植后早期 CRKP 血行感染 2 例。这 5 例受者肾动脉破裂 4 例、肾动脉血栓 1 例,经过美罗培南 + 替加环素治疗,最终死亡 4 例(2 例失血性休克、2 例感染性休克)、受者存活但移植物切除 1 例。

我们认为,与 DDI-CRKP 相比,供肾来源 CRKP 的概念更广泛,更具实际意义。供肾来源 CRKP 包括 DDI-CRKP 和器官在获取、保存、运输、修整等环节中意外污染所带的 CRKP。如器官获取时被胸水、胆汁、肠道内移位的菌群污染等。即使在缺乏供者血、尿、痰标本 CRKP 培养的情况下,不足以诊断 DDI-CRKP 时,只要器官保存液培养阳性,仍可判断存在供肾来源 CRKP。另外,由于检验敏感性的限制,微生物阳性检出率并非 100%,对于保存液阴性但术后第 1 d 引流液即检出 CRKP 且重复送检均阳性的病例,也应高度怀疑存在供肾来源的感染。这种供肾来源 CRKP 具有以下特征:(1)细菌初始载量相对较少,若在移植后第一时间采用有效药物,可及时控制细菌繁殖,不会进展为感染。故尽早判断并有效预防至关重要。(2)大量免疫抑制剂、高血糖状态和无效的抗生素应用会造成 CRKP 快速扩增,可在术后 1~2 周由污染进展为感染,治疗难度增加。(3)CRKP 感染可局限在移植肾周,也可侵犯肾动脉造成大出血,细菌入血可导致菌血症、败血症或播散感染至肺,移植肾内感染则表现为尿培养阳性及泌尿系感染。(4)防治上需要二种以上抗生素联合用药和辅助必要的外科手段,疗程至少 2 周。期间注意监测引流液和尿的细菌培养变化。当各项培养均转阴后,继续减量用药 1~2 周对防止 CRKP 复发极其重要。

本研究中大部分 KPC-2 型 CRKP 对替加环素敏感,替加环素可抑制其快速繁殖,减小细菌载量。国外有报道单用大剂量替加环素可成功治疗多重耐药菌感染^[5-6],但我们认为在肾移植受者中难以实施。原因之一为替加环素的副作用较常见,如恶心、

呕吐、高淀粉酶血症和肝功能异常等;之二为替加环素与钙调神经蛋白抑制剂之间存在相互作用,使药物的副作用累加,如肾毒性、腹泻和急性胰腺炎等^[7-8];之三为免疫抑制状态下的 CRKP 复发率本身即高达 40%^[9],而替加环素的主要药理作为抑制细菌蛋白质合成而非强效杀菌,故单用替加环素难以彻底预防 CRKP 复发。美罗培南的大剂量延时给药方式的机理可能在于,让一部分药物先中和细菌产生的 KPC-2 水解酶,等酶消耗殆尽后,剩余一部分药物即可继续对细菌发挥杀菌作用。在双碳青霉烯类药物联合治疗 KPC-2 型 CRKP 的成功经验中,作者联用厄他培南和大剂量延时美罗培南方案,推测机制在于厄他培南消耗 KPC-2 水解酶后让美罗培南不再受到水解^[10]。

虽然替加环素联合碳青霉烯是目前针对 CRKP 感染所普遍采用的治疗方案,但仍然会出现很多移植肾丢失,甚至受者死亡的情况。吴佳晋等^[11]报道 2016 年 1 月至 2017 年 10 月上海市 3 家肾移植中心 13 例术后发生供者来源 CRKP 感染的受者资料,其对应的 8 例供者中 4 例血培养为泛耐药肺炎克雷伯杆菌阳性。与这些单位相比,我们的供者血培养均为阴性,13 例受者中也仅 1 例 CRKP 血行感染,故治疗难度相对较低。此外上海数据中,“5 例应用替加环素和/或多粘菌素 B、碳青霉烯类药物治疗后因移植肾周广泛感染或大出血行移植肾切除,术后 1 个月内均因广泛感染而死亡”,作者并未指明碳青霉烯的具体用法是否为足量泵入,以及干预的时间。本治疗方案疗效较好的可能原因包括以下几方面:(1)本研究采用的替加环素 + 美罗培南均为进口剂型,抗菌效价强于国产剂型。(2)本研究非常强调美平的给药方式为延时静脉泵入,每次泵入至少 3 h。(3)我中心会常规弃用血培养为 CRKP 阳性的供者。(4)本研究对 CRKP 的干预时间总体比较早,基本在术后 3~4 d 即开始。(5)同时辅助个体化的局部治疗,包括移植肾周清创和局部用药,感染最重的 1 例(特殊病例 2)联用了 5 d 多粘菌素,可能对 CRKP 的治疗起到一定的帮助。(6)我们成立有针对 CRKP 的多学科协作小组,在感染科、微生物室、院感科和临床药师的共同参与下制定和调整用药方案。

鉴于对供肾携带性 CRKP 尽早诊断和尽早治疗的重要性,我们推荐在高风险死亡捐献(老龄供者、供者 ICU 治疗时间大于 2 周等)的肾移植术后早期首选常规剂量美罗培南长时程泵入的感染预防

方案,等保存液或引流液回报阴性后再降级为头孢三代等抗生素。此外,建议在使用美罗培南超过 1 周后,加用预防性抗真菌药物,以防继发性侵袭性真菌感染。

本研究采用替加环素联合足量美罗培南延时输注为主的治疗方式,预防及治疗肾移植术后供肾携带性 CRKP 感染取得了良好的效果。为现今中国治疗供者来源的 CRKP 提供了重要参考。

致谢 本研究得到华中科技大学同济医学院附属同济医院孙自庸主任支持,研究生林群实施了菌株基因型检测,同济医院器官获取组织提供了研究病例所应用的多数供肾,在此一并感谢。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Simkins J, Muggia V, Cohen HW, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in kidney transplant recipients: a case-control study[J]. *Transpl Infect Dis*, 2014, 16(5):775-782. DOI:10.1111/tid.12276.
- [3] Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2012, 14(2):198-205. DOI:10.1111/j.1399-3062.2011.00688.x.
- [4] Wang Y, Lei H, Zhang Y, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections after renal transplantation from donation after cardiac death in a Chinese hospital: a case series analysis[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018, 7:66. DOI:10.1186/s13756-018-0355-8.
- [5] Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Monotherapy with high-dose once-daily tigecycline is highly effective against *acinetobacter baumannii* and other multidrug-resistant (MDR) gram-negative bacilli (GNB)[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52(1):119-120. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2018.02.011.
- [6] Baron J, Cai S, Klein N, et al. Once daily high dose tigecycline is optimal; tigecycline PK/PD parameters predict clinical effectiveness[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(3):E49. DOI:10.3390/jcm7030049.
- [7] Srinivas NR. Tigecycline and cyclosporine interaction-an interesting case of biliary-excreted drug enhancing the oral bioavailability of cyclosporine[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65:543-544. DOI:10.1007/s00228-009-0631-x.
- [8] Pavan M, Chaudhari AP, Ranganth R. Altered bioavailability of tacrolimus following intravenous administration of tigecycline[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(2):354. DOI:10.1053/j.ajkd.2010.10.040.
- [9] 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. DOI:10.1080/23744235.2017.1354259.
- [10] Souli M, Karaiskos I, Masgala A, et al. Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(7):1305-1315. DOI:10.1007/s10096-017-2936-5.
- [11] 吴佳晋, 应亮, 李大伟, 等. 肾移植供体来源耐药肺炎克雷伯杆菌感染 13 例救治经验[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2018, 6(1):9-12. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2018.01.003. (收稿日期:2019-2-19)

中 華 醫 學 會