

## • 器官移植围手术期感染 •

# 肾移植术后供肾来源耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染九例诊疗经验

吴佳晋 李大伟 张明 应亮 钟晨 陈若洋 邱丰 庄少勇 武昊宇 袁晓东  
上海交通大学医学院附属仁济医院肾移植中心 200120  
通信作者:袁晓东,Email:sduyuanxd@126.com

**【摘要】** 目的 探讨肾移植供肾来源耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)感染的快速诊断方法及治疗方案。方法 回顾性分析 2017 年 3 月至 2019 年 5 月期间 9 例肾移植术后发生供肾来源 CRKP 感染供、受者的临床资料及诊治经过。结果 526 例受者中,共 9 例受者术后经细菌培养或肺炎克雷伯杆菌碳青霉烯酶(KPC)基因检测确诊为供者来源 CRKP 感染,感染率为 1.71%。其中 1 例使用碳青霉烯类抗生素联合替加环素为主的治疗方案,受者死亡,其余 8 例使用头孢他啶/阿维巴坦联合碳青霉烯类抗生素治疗方案,8 例受者均存活,1 例行移植肾切除。8 例联合头孢他啶/阿维巴坦治疗病例中,5 例使用标准剂量(3.75 g/d),3 例使用高剂量(7.5 g/d)。标准剂量组中 1 例受者因移植肾动脉吻合口破裂出血而切除,切除后改用高剂量方案继续治疗,受者长期存活;高剂量组 3 例受者移植物均正常存活。结论 KPC 酶基因检测联合灌洗液入血培养瓶培养是快速准确诊断 CRKP 感染的有效手段,头孢他啶/阿维巴坦联合碳青霉烯类抗生素治疗移植术后供肾来源 CRKP 感染的效果确切,增加头孢他啶/阿维巴坦剂量可提高疗效,且未见明显不良反应。

**【关键词】** 肾移植;感染;耐药菌

**基金项目:** 上海申康中心医疗事业部新兴前沿项目(SHDC12017111);国家自然科学基金(81800657)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.06.004

## Diagnosis and treatment in 9 cases of donor-derived carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection after kidney transplantation

Wu Jiajin, Li Dawei, Zhang Ming, Ying Liang, Zhong Chen, Chen Ruoyang, Qiu Feng, Zhuang Shaoyong, Wu Haoyu, Yuan Xiaodong  
Kidney Transplant Center, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200120, China

Corresponding author: Yuan Xiaodong, Email: sduyuanxd@126.com

**【Abstract】** **Objective** To explore the rapid diagnosis and clinic treatment of donor-derived carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) infection in renal transplant recipients. **Methods** Retrospective analysis was performed for clinical data and the diagnosis and treatment of 9 renal transplant recipients with donor-derived CRKP infection from March 2017 to May 2019. **Results** Among 526 renal transplant recipients, nine were diagnosed with donor-derived CRKP infection by bacterial culture or KPC enzyme gene test. The infection rate was 1.71%. One recipient receiving carbapenem and tigecycline died while the remainders survived after a treatment of ceftazidime-avibactam and carbapenem. One recipient underwent graft resection. Among 8 recipients on ceftazidime-avibactam, 5 cases received a standard dose of 3.75 g/d while another 3 cases had a high dose of 7.5 g/d. One patient in standard-dose group underwent graft resection due to an arteriorrhesis of artery anastomosis. After graft resection, the patient received a high dose of ceftazidime-avibactam and survived to date. The grafts of three patients in high-dose treatment group survived. **Conclusions** KPC enzyme gene detection plus injecting lavage fluid into blood culture bottle for bacterial culture is rapid and accurate for diagnosing donor-derived CRKP infection. A combination of ceftazidime-avibactam plus carbapenem is effective for donor-derived CRKP infection. A high dose of ceftazidime-avibactam may improve the efficacy without obvious side effects.

**【Key words】** Renal transplantation; infection; resistant organism

**Fund program:** Shanghai Shenkang Center Medical Division's Emerging Frontier Project (SHDC12017111); Natural Science Foundation of China (81800657)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.06.004

肾移植是治疗终末期肾病的有效手段,随着外科技术的发展和免疫抑制剂方案的不断优化,肾移植的手术成功率和长期存活率均大幅提高。2010 年以来,公民逝世后器官捐献(DCD)已经成为我国主要的器官来源,由于 DCD 供者均来自于 ICU,且接受多种有创治疗措施,供者往往处于高度易感染状态,容易发生耐药细菌感染<sup>[1]</sup>。近 3 年来,国内的供者器官来源耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)感染不断出现,已经成为肾移植受者术后早期死亡的重要原因,是目前肾移植最棘手的问题之一<sup>[2-3]</sup>。CRKP 容易在移植肾周围及动脉吻合口处定植,具有侵蚀动脉血管的特点,易导致移植肾动脉吻合口破裂出血<sup>[4]</sup>。因此术后早期行快速细菌筛查并尽早行抗感染治疗是预防供肾来源 CRKP 感染不良事件的关键。本中心自 2017 年 3 月首次发生供者来源 CRKP 感染,至 2019 年 5 月,526 例肾移植受者中共计有 9 例受者明确诊断,本文对相关病例进行总结,主要包括供者来源 CRKP 的快速诊断及头孢他啶/阿维巴坦的应用经验,现报告如下。

## 资料与方法

### 一、供者情况

供者获取前评估及器官获取均遵循现行相关法律法规,并通过医院伦理委员会审批。9 例肾移植供肾来源于 6 例供者中的 9 只供肾。其中男性供者 5 例,女性供者 1 例,年龄为(54.30 ± 18.92)岁。原发病为脑外伤 2 例,脑血管意外 4 例。供者编号 1、3、6 的对侧肾脏分别分配至其他肾移植中心,并全部成功行肾移植手术。(表 1)

### 二、受者一般资料

9 例肾移植受者中,男性受者为 4 例,女性受者 5 例,年龄为(50 ± 8.70)岁,所有受者均为第一次移植。原发病不详 2 例,慢性肾小球肾炎 5 例,高血压肾病 1 例,多囊肾 1 例。术前群体反应抗体(pan-

el reactive antibody, PRA)均为阴性,淋巴细胞毒交叉配型试验结果均 < 10 %。

### 三、免疫抑制方案

术中均使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白或巴利昔单抗进行免疫诱导治疗,甲泼尼龙给予 6 ~ 10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>连用 3 d 后逐步减量。常规给予碳青霉烯类抗生素 + 注射用卡泊芬净预防感染。术后常规免疫抑制方案为他克莫司 + 吗替麦考酚酯 + 泼尼松。

### 四、细菌培养方法

肾脏修整后,使用器官保存液(HCA)从肾动脉进行灌注,从肾静脉收集第一管灌洗液送检。灌洗液送培养的两种方法:灌洗液置于无菌管中直接送培养;取灌洗液 5 ml 打入血培养瓶(厌氧 + 需氧)内送培养。如培养阳性,加做药敏实验。术后定期送检移植肾周引流液,行细菌培养。肾移植术后受者体温 ≥ 38.5 °C 时行血培养检测。

### 五、耐药基因检测技术

本中心与本院细菌室合作,采用 Gene-Xpert 技术,通过聚合酶链式反应(PCR)方法,行术中灌洗液 KPC 酶基因检测,可在 50 min 内检测出肾脏灌洗液内是否存在 KPC 酶基因。具体操作过程:取术中移植肾灌注时留取的第一管灌洗液,行瞬间离心处理(1 500 转/min,离心半径 10 cm,15 s),取上清液约 1.7 ml 加入工作液后震荡均匀,将处理后的混合液取约 1.7 ml 加入试剂盒,启动检测。

### 六、治疗方案

碳青霉烯类抗生素为主的联合治疗方案:碳青霉烯类抗生素 + 替加环素。头孢他啶/阿维巴坦标准剂量方案:头孢他啶/阿维巴坦(3.75 g/d) + 碳青霉烯类抗生素。头孢他啶/阿维巴坦高剂量方案:头孢他啶/阿维巴坦(7.5 g/d) + 碳青霉烯类抗生素。如果同时合并其他感染,根据药敏试验结果加用相应的抗生素。同时予以注射用卡泊芬净预防真菌感染。

表 1 6 例供者的临床资料

| 供者  | 性别 | 年龄(岁) | 原发病   | 基础疾病 | ICU 住院时间(d) | 发热史 | 机械通气时长(天) | 抗生素使用情况     | 血培养 | 痰培养      | 尿培养   |
|-----|----|-------|-------|------|-------------|-----|-----------|-------------|-----|----------|-------|
| 供 1 | 女  | 56    | 脑血管意外 | 高血压  | 45          | 有   | 45        | 亚胺培南 + 舒普深  | -   | -        | -     |
| 供 2 | 男  | 18    | 脑血管意外 | 高血压  | 21          | 有   | 21        | 亚胺培南 + 替加环素 | -   | CRKP     | 假丝酵母菌 |
| 供 3 | 男  | 65    | 脑外伤   | 无    | 50          | 有   | 50        | 美罗培南        | -   | 洋葱伯克霍尔德菌 | -     |
| 供 4 | 男  | 52    | 脑血管意外 | 高血压  | 5           | 有   | 5         | 亚胺培南 + 舒普深  | -   | 鲍曼不动杆菌   | -     |
| 供 5 | 男  | 68    | 脑外伤   | 无    | 10          | 无   | 10        | 亚胺培南        | 未做  | -        | -     |
| 供 6 | 男  | 67    | 脑血管意外 | 高血压  | 5           | 有   | 5         | 亚胺培南        | -   | -        | -     |

本研究中的 8 例接受头孢他啶/阿维巴坦治疗的受者在接受治疗时,此药物尚未在国内上市(目前已上市),但基于受者病情需要及该药物安全性和有效性的综合考虑,与受者家属充分沟通并签署知情同意后由家属自行购买交本中心后使用此药物,药物使用期间对受者生命体征行严密监控,未发现明显不良反应。

## 结 果

### 一、细菌培养结果

5 例受者术中行灌洗液入无菌管行细菌培养结果回报阳性,平均培养结果回报阳性时间为(4.3 ± 0.57)d。1 例受者术中行 KPC 酶基因检测联合灌洗液入无菌管培养,KPC 酶基因检测阳性,术后第 3 天灌洗液培养结果回报阳性。3 例受者术中行 KPC 酶基因检测联合灌洗液入无菌管 + 血培养瓶培养,术中 KPC 酶基因检测均为阴性,灌洗液入无菌管行细菌培养结果为阴性,但灌洗液入血培养瓶行细菌培养结果均为 CRKP 阳性,平均培养结果回报阳性时间为(1.67 ± 0.58)d,菌株复测耐药基因为阳性,提示灌洗液注入血培养瓶与无菌管相比准确性较高。受者编号 3、6、7 的对应供者(编号 2、4、5)对侧肾脏分别分配至其他肾移植中心,其中受者 3 和受者 6 的对应供者(编号 2、4)对侧肾脏在行肾移植术后灌洗液及引流液未培养出 CRKP,受者 7(编号 5)的对应供者对侧肾脏移植术后引流液培养示 CRKP 阳性。(表 2)

### 二、耐药基因检测结果

5 例受者(受者 1、2、4、5、6)术中未行耐药基因检测,其中受者 2 术后灌洗液培养结果回报为非阳性结果,但引流液培养结果为阳性,受者 1、4、5、6 术后灌洗液入无菌管培养结果回报均为阳性,其中受

者 4、5、6 的培养菌株复测 KPC 酶耐药基因结果均为阳性。4 例受者术前行耐药基因检测,其中 1 例结果为阳性,3 例结果为阴性,但 4 例受者术后灌洗液培养结果均为阳性,培养菌株复测耐药基因均为阳性。但 3 例耐药基因检测阴性的受者中有 2 例移植肾使用 lifeport 持续灌注,可能因菌量过度稀释而出现假阴性。

### 三、临床治疗及转归

9 例受者中,7 例肾功能恢复良好,1 例发生移植肾功能延迟恢复(DGF),1 例术后早期移植肾功能恢复良好,术后第 10 天发生移植肾动脉破裂出血切除。9 例受者均无肺部感染、尿路感染、伤口感染等感染相关并发症。受者 1 和受者 2 来自同一供者的一对肾脏,受者 1 获取后采用 4℃ 冷保存过夜后手术,术后第 4 天灌洗液培养示 CRKP 阳性,术后第 7 天引流液转为 CRKP 阳性,立即予以亚胺培南(3.0 g/d) + 替加环素(200 mg/d)治疗,感染仍持续加重,术后第 12 天切除移植肾后受者死亡。受者 2 的供肾获取后予以 lifeport 持续灌注过夜后手术,术后灌洗液培养未报阳性,引流液培养第 11 天转为 CRKP 阳性,立即行美罗培南(3.0 g/d) + 替加环素(100 mg/d) + 磷霉素(24 g/d)治疗后肾周仍持续培养出 CRKP,术后第 19 天开始联合使用头孢他啶/阿维巴坦(3.75 g/d)治疗,治疗后 2 d 引流液培养转为阴性。第 6 例受者术后第 5 天灌洗液培养为阳性,立即使用头孢他啶/阿维巴坦标准剂量(3.75 g/d) + 美罗培南(3.0 g/d) + 多粘菌素(100 万 U/d)的治疗方案,但受者术后第 10 天出现移植肾周胀痛,血性引流液增多,行移植肾探查发现肾周脓液脓苔,动脉吻合口溃破出血,行移植肾切除后,给予头孢他啶/阿维巴坦加倍剂量抗感染治疗,术后受者长期存活。受者 3、4、5 术后及时应用标准剂量头孢他啶/阿维巴坦方案,受者 8、9 术后及

表 2 肾移植供体来源 CRKP 感染 9 例受者的临床资料

| 受者      | 性别 | 年龄 | 灌洗液培养          | 灌洗液培养(血培养瓶)    | 灌洗液报阳时间        | 术中 KPC         | 培养菌株 KPC | 术后血培养 | 引流液培养 | 头孢他啶/阿维巴坦使用情况             | 受者结局 |
|---------|----|----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------|-------|-------|---------------------------|------|
| R1(供 1) | 女  | 51 | +              | 未做             | 4d             | 未做             | 未做       | +     | +     | 未使用                       | 死亡   |
| R2(供 1) | 女  | 61 | - <sup>a</sup> | 未做             | - <sup>a</sup> | 未做             | 未做       | -     | +     | 使用(标准剂量)                  | 存活   |
| R3(供 2) | 男  | 38 | +              | 未做             | 3.5d           | +              | +        | 未做    | -     | 使用(标准剂量)                  | 存活   |
| R4(供 3) | 女  | 58 | +              | 未做             | 4.5d           | 未做             | +        | 未做    | -     | 使用(标准剂量)                  | 存活   |
| R5(供 3) | 女  | 41 | +              | 未做             | 4.5d           | 未做             | +        | 未做    | -     | 使用(标准剂量)                  | 存活   |
| R6(供 4) | 男  | 41 | +              | 未做             | 5d             | 未做             | +        | +     | +     | 移植肾切除前:标准剂量<br>移植肾切除后:高剂量 | 存活   |
| R7(供 5) | 女  | 46 | - <sup>a</sup> | + <sup>a</sup> | 1d             | - <sup>a</sup> | +        | 未做    | +     | 使用(高剂量)                   | 存活   |
| R8(供 6) | 男  | 57 | -              | +              | 2d             | -              | +        | 未做    | -     | 使用(高剂量)                   | 存活   |
| R9(供 6) | 男  | 57 | - <sup>a</sup> | + <sup>a</sup> | 2d             | - <sup>a</sup> | +        | 未做    | -     | 使用(高剂量)                   | 存活   |

注:<sup>a</sup>为该例肾脏应用 lifeport 机械灌注

时应用高剂量阿维巴坦方案,术后引流液均未出现阳性,受者移植肾功能正常并存活。受者 7 术后灌洗液及引流液培养结果均为阳性,及时应用高剂量阿维巴坦方案后,引流液培养于 7 d 后转阴,未出现高热等感染相关症状,受者移植肾功能正常并存活。受者 7 的对应供者对侧肾脏于外院肾移植中心行肾移植术后培养出 CRKP,术后给予亚胺培南+磷霉素抗感染治疗无效,引流液培养持续出现 CRKP 阳性,受者血培养阴性,后加用头孢他啶/阿维巴坦治疗后受者引流液培养结果为阴性。(表 2)

## 讨 论

在 ICU,革兰阴性杆菌极易通过气管插管和其他有创操作进入供者体内,继而引起血行感染,其中 CRKP 的感染对受者的威胁最大<sup>[1,5]</sup>。CRKP 可以在移植肾周边迅速定植并繁殖<sup>[6]</sup>,CRKP 最严重的危害是侵蚀动脉吻合口,造成动脉破裂出血,其发生率可达 2.1 %<sup>[7]</sup>。鉴于供者来源 CRKP 的严重威胁,我中心在供者评估时,常规进行供者血、尿细菌培养,如血或尿培养结果为阳性,放弃获取或弃用器官。但因细菌培养的时间较长,通常无法在术前准确反映供者的实时感染情况。因此及时、准确的发现 CRKP 的感染至关重要。碳青霉烯酶包括 A、B、D 三类,其中 A 和 D 类属于丝氨酸酶, B 类属于金属酶。A 类中又以 KPC 酶最为常见,能够水解几乎所有  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物。目前国内最常见为 KPC 酶,少见新德里金属  $\beta$ -内酰胺酶(NDM)<sup>[8-9]</sup>,虽然 KPC 酶耐药基因并非肺炎克雷伯杆菌专有,但以肺炎克雷伯杆菌常见<sup>[10]</sup>。本中心采用 Gene-Xpert 技术进行快速 KPC 酶基因检测,假阳性率极低,但存在一定的假阴性率,KPC 酶基因阴性时也无法完全排除感染可能。本研究中受者 7、受者 9 的移植肾术前经 lifeport 机械灌注,结果术中 KPC 酶基因检测均为阴性,两例受者灌注液均入无菌管和血培养瓶行细菌培养,结果显示无菌管培养结果为阴性,而血培养瓶培养均为 CRKP 阳性。受者 8 未经 lifeport 灌注,但也出现了相同的检测情况,说明灌洗液入血培养瓶的培养方法的准确性和敏感度高于常规灌洗液入无菌管培养。本中心建议在行 lifeport 机械灌注前留取灌洗液行 KPC 酶基因检测可以避免因灌注液内细菌被稀释而造成假阴性的现象。同时仅凭灌洗液 KPC 酶基因检测阳性结果能否作为移植肾弃用的标准还有待商榷,故本中心建议应结合供者血、尿细菌培养结果,对供者行感染风

险评估,根据临床具体情况与家属充分沟通后做综合考虑。

灌洗液及时送检也至关重要。夜间、周末及假日往往造成送检及检测的延时。受者 6(供者 3)病例,因为是周五夜间行肾移植手术,灌洗液送检后至周一才行相关细菌培养,送检后 2 d 培养结果显示 CRKP 阳性,总共耗时 5 d,导致受者未能得到及时的干预治疗。另一个值得注意的问题是供者来源 CRKP 感染存在单侧肾脏感染的可能。受者 3(供者 2)、受者 6(供者 4)来源于外院 OPO,本院所用肾脏灌洗液细菌培养结果阳性,而外院肾脏灌洗液细菌培养结果为阴性,术后未发生 CRKP 感染。这提示取得供肾后应分别独立修整两侧肾脏,分别取灌洗液(血培养瓶),进行单独送检。

治疗方面,阿维巴坦作为一种新型  $\beta$ -内酰胺酶,其机制与经典  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂不同,其本身并不具有明显的抗菌活性,但是可以抑制 A 类(ESBLs 和 KPC)和 C 类的  $\beta$ -内酰胺酶,其与碳青霉烯类抗菌药物合用时,可杀灭包括 ESBLs 和 KPC 的肺炎克雷伯杆菌<sup>[11-12]</sup>。上海地区多家肾移植中心统计发现,肾移植术后 CRKP 感染,使用碳青霉烯、替加环素、多粘菌素等方案,均无法控制感染,多数受者因感染死亡<sup>[13]</sup>。与其他肾移植中心相比,本中心应用 Gene-Xpert 技术对供者来源的病原菌进行筛选,对明确诊断 CRKP 感染的受者尽早使用头孢他啶/阿维巴坦治疗,可提高 CRKP 的防治效果。受者 3 虽术中留取灌洗液行 KPC 酶基因检测,因送检延误致手术结束时才明确 KPC 酶基因阳性,术后立即给予头孢他啶/阿维巴坦联合碳青霉烯类抗菌药物治疗,术后灌洗液培养示 CRKP 阳性,与 Gene-Xpert 检测结果相符,受者移植肾周引流液细菌培养阴性,未出现感染相关临床症状,移植肾功能恢复良好,受者长期存活。另外,受者 1 和受者 2 的供肾虽然来自于同一供者,但受者 1 的供肾获取后采用 4 °C 冷保存过夜后手术,而受者 2 的供肾获取后使用 lifeport 持续灌注过夜后手术,考虑持续机械灌注减少了移植肾带菌量的可能性大。这与受者 2 术后供肾灌洗液培养为阴性,早期引流液培养为阴性的临床表现相符。本中心强烈推荐对于供肾灌洗液培养为耐碳青霉烯类(A 类)肺炎克雷伯杆菌的受者,均应尽早给予头孢他啶/阿维巴坦联合碳青霉烯类抗菌药物治疗,同时存在感染高风险的供肾可考虑给予 lifeport 机械灌注以减少供肾的带菌量。

总之,应将供肾的灌洗液、血液及尿液培养纳入

常规,尤以供肾灌洗液培养最为重要,术前耐药基因检测联合灌洗液入血培养瓶细菌培养是快速准确诊断泛耐药肺炎克雷伯杆菌感染的有效手段,对于供者来源的 CRKP 感染,应用头孢他啶/阿维巴坦和碳青霉烯类药物联合治疗的效果确切,增加头孢他啶/阿维巴坦剂量可提高疗效,且未见明显不良反应发生,值得肯定及推广。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] 李静,杨再国. 2016年综合重症监护室患者细菌感染监测及耐药分析[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(6): 96-98. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-6170. 2017. 06. 027.
- [2] 雷金娥,马晨,张祎,等. 肾移植患者病原菌分布及耐药性监测的单中心分析[J]. 实用器官移植电子杂志, 2018, 6(3): 177-182. DOI: 10.3969/j. issn. 209505332. 2018. 03. 004.
- [3] Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 (Suppl 1): S9-14. DOI: 10.1016/j. cmi. 2016. 01. 001.
- [4] 张学,张伟杰,蒋继贫,等. 公民逝世后器官捐献供肾移植后受者肾动脉破裂 12 例临床分析[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(4): 482-484, 498. DOI: 10.3870/j. issn. 1672-0741. 2018. 04. 020.
- [5] 刘希华,钟太清,朱元琪,等. 产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的检测及感染现状[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(2): 225-227. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-4287. 2017. 02. 013.
- [6] Varotti G, Dodi F, Terulla A, et al. Impact of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae (CR-KP) infections in kidney transplantation[J]. Transpl Infect Dis, 2017, 19(6). DOI: 10.1111/tid. 12757.
- [7] Fadhil RA, Al-Thani H, Al-Maslmani Y, et al. Trichosporon fungal arteritis causing rupture of vascular anastomosis after commercial kidney transplantation: a case report and review of literature[J]. Transplant Proc, 2011, 43(2): 657-659. DOI: 10.1016/j. transproceed. 2011. 01. 082.
- [8] 吴森泉,邱晨. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌研究现状[J]. 广东医学, 2013, 34(17): 2718-2721. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-9448. 2013. 17. 046.
- [9] 陈众博,马红映,邓在春,等. 泛耐药肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, (21): 5210-5212. DOI: 10.11816/cn. ni. 2014-130968.
- [10] 朱天成,陶庆春. KPC 型碳青霉烯酶的研究现状与进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, (20): 3020-3024. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 20. 042.
- [11] 曾志旋,曹胜华,陈林. 新型  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂——阿维巴坦的研究进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2014, 35(2): 58-62. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-8751. 2014. 02. 002.
- [12] Lagacé-Wiens P, Walkty A, AKarlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections[J]. Core Evid, 2014, 24(9): 13-25. DOI: 10.2147/CE. S40698.
- [13] 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]. 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: 2019-5-29)

中华医学学会