

• 论 著 •

肾移植供体来源耐药肺炎克雷伯杆菌感染 13 例救治经验

吴佳晋, 应亮, 李大伟, 武昊宇, 邱丰, 张明, 袁晓东 (上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科, 上海 200120)

【摘要】 目的 探讨肾移植供者来源耐药肺炎克雷伯杆菌感染的临床特点, 总结临床治疗经验。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月—2017 年 10 月上海市 3 家肾移植中心 13 例术后发生供者来源耐药肺炎克雷伯杆菌感染的受者临床资料。**结果** 13 例受者中, 1 例为供体血管培养阳性, 12 例为供体肾脏灌洗液培养阳性。13 例受者中, 5 例未使用阿维巴坦治疗, 均引起广泛移植肾周耐药肺炎克雷伯杆菌感染, 导致受者死亡; 1 例术后移植肾周引流液培养持续阳性, 应用头孢他啶—阿维巴坦和碳青霉烯类药物联合治疗后痊愈; 6 例术后供体肾脏灌洗液培养为阳性时, 即开始应用头孢他啶—阿维巴坦和碳青霉烯类药物联合治疗, 均治愈。1 例术后供肾动脉培养为阳性, 应用头孢他啶—阿维巴坦治疗后引流液未培养出细菌, 患者长期存活。**结论** 头孢他啶—阿维巴坦联合碳青霉烯类药物联合治疗移植肾供体来源耐药肺炎克雷伯杆菌感染效果确切, 且未见明显不良反应。供肾灌洗液培养阳性时, 应及早干预, 保障患者安全。

【关键词】 肾移植; 供体来源; 耐药肺炎克雷伯杆菌; 灌洗液; 阿维巴坦

Medical experience in 13 cases of donor-derived drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection

Wu Jiajin, Ying Liang, Li Dawei, Wu Haoyu, Qiu Feng, Zhang Ming, Yuan Xiaodong

Department of Urology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200120, China.

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

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features of donor-derived drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and to summarize the experience of clinical treatment. **Methods** The clinical data of 13 patients with postoperative donor-derived drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection from January 2016 to October 2017 in three kidney transplant centers of Shanghai were analyzed retrospectively. **Results** Among the 13 patients, one donor-vascular germculture was positive, and the graft lavage fluid germcultures of other patients were positive. 5 patients who were not treated with avibactam died for widespreadly drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. One patient was cured after combination therapy with ceftazidime-avibactam and carbapenems. As soon as cultures of perirenal fluid drainages were found positive in 6 patients, combination therapies of ceftazidime-avibactam and carbapenems were given, and all of them cured. One patient positive in renal arterial culture was treated with ceftazidime-avibactam. After that his drainage fluid culture became negative and the patient acquired a long-term survival. **Conclusion** The treatment for donor-derived drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection by ceftazidime-avibactam and carbapenems is an effective and without significant side effects. When the graft lavage fluid culture is positive, this treatment should be given in time to ensure the safety of patients.

【Key words】 Renal transplantation; Donor derived; Drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*; Lavage fluid; Avibactam

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2018.01.003

基金项目: 上海申康中心医疗事业部新兴前沿项目 (SHDC12017111); 上海交通大学医学院附属仁济医院科研种子基金项目 (RJZZ16-008)

通讯作者: 袁晓东, Email: sdxyuanxd@126.com

随着公民逝世后器官捐献 (donation after citizen's death, DCD) 在我国地开展, 目前 DCD 供者已经成为各移植中心最主要的器官来源^[1]。然而, DCD 供者多来源于重症监护室 (intensive care unit, ICU), 且各种有创治疗如气管插管、中心静脉置管、导尿管、引流管等, 使得供者可能感染细菌、真菌或病毒等病原微生物^[2-3]。而各种抗菌药物的广泛使用, 使得细菌的耐药性越来越强。近几年, 各医院越来越多地检测出各种多重耐药、泛耐药甚至全耐药细菌^[4]。而将感染耐药细菌的器官移植给受者导致受者广泛感染的事件也越来越多^[5]。近两年, 在上海, 仁济医院肾移植中心和另外 2 个肾移植中心均出现供体来源的泛耐药肺炎克雷伯杆菌引起的受者死亡事件。本研究回顾性分析了上海市 3 个肾移植中心自 2016 年 1 月 - 2017 年 10 月间发生的明确供者来源的泛耐药肺炎克雷伯杆菌的感染病例, 总结临床经验及教训, 分享阿维巴坦在治疗肾移植供体来源泛耐药肺炎克雷伯杆菌的治疗经验, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 受者一般资料: 13 例受者中, 男性受者 5 例, 女性 8 例, 平均年龄 (43.9 ± 12.8) 岁, 均为第一次移植。原发病不详 8 例, 慢性肾小球肾炎 2 例, IgA 肾病 2 例, 糖尿病肾病 1 例。术前群体反应抗体 (panel reactive antibody, PRA) 均为阴性, 淋巴细胞毒交叉配型试验均 $< 10\%$ 。

1.2 供者情况: 所有供者评估及器官获取均遵循现行相关法律法规, 且通过医院伦理委员会审批。13 例肾移植受者来源于 8 例供者。其中男性 4 例, 女性 4 例, 平均年龄 (36.5 ± 22.5) 岁。原发病为脑血管意外 4 例, 脑外伤 2 例, 法洛四联症 1 例, 先天性胆道闭锁 1 例。所有供者均无自主呼吸, 使用呼吸机气管插管辅助呼吸、留置导尿管, 留置深静脉导管。8 例供者 6 例在 ICU 治疗超过 2 周, 1 例为肝移植受者长期使用免疫抑制剂, 在 ICU 时间少于 1 周。

1.3 免疫抑制方案: 所有受者术中均应用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白进行诱导治疗, 甲强龙给予

6 mg/kg, 连用 3 天。常规抗菌药物预防感染。术后免疫抑制方案为他克莫司 + 吗替麦考酚酯 + 醋酸泼尼松。

1.4 泛耐药肺炎克雷伯杆菌的诊断: 所有供者均行血细菌培养和药敏实验, 所有供者肾脏灌洗液均行细菌培养和药敏实验, 供者近肾动脉开口处血管行细菌培养和药敏实验, 术后引流液行细菌培养和药敏实验。

2 结果

2.1 细菌培养结果: 术后 8 例供者中 4 例血培养为泛耐药肺炎克雷伯杆菌阳性 (替加环素和 / 或多黏菌素 B 敏感, 余均为耐药), 4 例血培养为阴性。8 例供者中, 6 例肾脏灌洗液培养为泛耐药肺炎克雷伯杆菌阳性; 1 例灌洗液培养阴性, 但供体动脉血管培养为阳性; 1 例供体 2 只肾脏, 1 只置入 lifeport 灌注过夜, 灌洗液培养阴性, 对侧肾脏冰水保存过夜, 灌洗液培养为泛耐药肺炎克雷伯杆菌。13 例受者中, 8 例引流液培养 1 次或多次为泛耐药肺炎克雷伯杆菌, 5 例引流液培养为阴性。

2.2 临床治疗及转归: 13 例受者中, 术后肾功能恢复尚可, 无移植肾功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 发生。其中, 8 例引流液培养为泛耐药肺炎克雷伯杆菌阳性的患者中, 5 例应用替加环素和 / 或多黏菌素 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; 3 例应用头孢他啶 - 阿维巴坦和碳青霉烯类药物治疗后, 肾周引流液培养均转阴, 患者得以长期存活; 其余 5 例引流液培养为阴性的患者, 自肾脏灌洗液或供肾动脉血管培养为泛耐药肺炎克雷伯杆菌时起, 均应用头孢他啶 - 阿维巴坦和碳青霉烯类药物 1 周, 治疗过程中引流液未培养出阳性细菌, 患者顺利康复出院并长期存活 (表 1)。

3 讨论

DCD 供者在我国全面开展以来, 供体来源的感染已经成为围术期肾移植受体死亡的主要原因之一^[6]。而供体来源的泛耐药肺炎克雷伯杆菌感

表1 肾移植供体来源耐药肺炎克雷伯杆菌13例受者及其相应供者的临床资料

供者 (D)	供者年龄 (岁)	性别	供者血 培养 +/-	供者血管 培养 +/-	供者尿 培养 +/-	受者 (R)	受者年龄 (岁)	性别	肾脏灌洗液 培养 +/-	肾周引流 液培养 +/-	是否联合使用头孢他啶 阿维巴坦+碳青霉烯类抗菌药物	预后
D1	38	男	-	+	-	R1	48	男	-	-	是	生存
D2	54	女	+	+	-	R2	52	女	+	+	否	死亡
D3	1	女	+	+	-	R3	20	女	+	+	否	死亡
D4	50	女	+	+	-	R4	53	女	+	+	否	死亡
						R5	46	女	+	+	否	死亡
D5	48	女	-	-	-	R6	52	女	+	+	否	死亡
						R7	59	女	-*	+	是	生存
D6	1	男	+	+	-	R8	21	女	+	+	是	生存
						R9	27	女	+	+	是	生存
D7	45	男	-	-	-	R10	48	男	+	-	是	生存
						R11	43	男	+	-	是	生存
D8	55	男	-	-	-	R12	50	男	+	-	是	生存
						R13	52	男	+	-	是	生存

注：* 为该例肾脏应用 lifeport 过夜保存

染则成为围术期细菌感染导致患者死亡最主要的原因，近年来，已成为各大肾移植中心围术期面临的棘手问题^[7]。

供者术前在ICU住院时间是供体来源感染的重要因素。国内有报道，供者在ICU住院超过2周，感染发生率明显上升^[8]。我们此次报道的8例供者，有6例在ICU住院超过2周，另外1例虽然未超过两周，但是供者处于长期免疫抑制状态，使其感染发生率较免疫正常人群明显增加。鉴于供者来源感染风险的存在，我中心已将供者血液、尿液和供肾灌洗液培养作为常规。本次报道8例供者，血培养为泛耐药肺炎克雷伯杆菌阳性率为50%。而8例供者中，有7例灌洗液培养为泛耐药肺炎克雷伯杆菌，7例中有1例对侧因为lifeport连续灌注保存，其灌洗液培养结果为阴性。另外1例灌洗液培养为阴性，但是供体血管培养为阳性。根据该8例供者培养结果及其受体转归结果，我们认为供者肾脏灌洗液培养在供肾来源感染中具有决定性的意义，一旦供肾灌洗液培养为阳性，即使受体早期引流液培养为阴性，也应及时进行相应干预，以便将供体来源感染扼杀在萌芽中。对于使用lifeport进行灌注保存的供肾，最理想的策略应在机器灌注前留取肾脏灌洗液进行培养，

因为持续的机器灌注会稀释灌洗液，导致假阴性的发生。本次报道中有1例供体的1只肾脏采用lifeport灌注，术后灌洗液培养为阴性，术后早期引流液培养为阴性，而在术后第11天引流液培养为阳性。其对侧肾脏采用低温静态保存，灌洗液培养为阳性。因此，术后对于肾周引流液的监测也是十分重要的。

肺炎克雷伯杆菌为革兰阴性杆菌属，是医院感染重要的致病菌之一^[9-12]。近年来，随着广谱抗菌药物的广泛使用，肺炎克雷伯杆菌的检出率及碳青霉烯类药物耐药率明显增加^[4, 13-14]。碳青霉烯耐药机制包括：产碳青霉烯酶、膜孔蛋白缺失或改变合并头孢菌素酶（AmpC）或超广谱β-内酰胺酶（extended spectrum β-lactamase, ESBLs）的高表达及主动外排系统^[15]。碳青霉烯酶分为A、B、D三类，A和D类属于丝氨酸酶，B类属于金属酶。A类中以KPC酶最为常见，能水解几乎所有β-内酰胺类抗菌药物。B类包括VIM和NDM酶等，能水解除氨曲南外的所有β-内酰胺类抗菌药物。D类包括OXA-48。目前国内常见为KPC酶，少见NDM酶^[16]。阿维巴坦作为一种新型的β-内酰胺酶，其机制与经典的β-内酰胺酶抑制剂不同，其本身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 β -内酰胺酶。其与碳青霉烯类抗菌药物合用时,具有广谱活性,可杀灭包括ESBLs的肺炎克雷伯杆菌^[17-19]。此次报道的13例受者中,凡是应用头孢他啶-阿维巴坦和碳青霉烯类抗菌药物治疗1周的患者,均得以治愈且未见明显不良反应。而未应用头孢他啶-阿维巴坦的受者,均导致死亡。因此,我们强烈推荐对于肾移植受者灌洗液培养为耐碳青霉烯类(A类和C类)肺炎克雷伯杆菌的患者,均应早期给予头孢他啶-阿维巴坦联合碳青霉烯类抗菌药物治疗。

总之,随着抗菌药物耐药性的增加,供体来源的耐药菌导致受体感染的风险也越来越高,处理不恰当往往会导致严重的后果。因此,供肾的血液、尿液及灌洗液培养应纳入常规,尤以供肾的灌洗液培养显得至关重要。对于耐碳青霉烯类药物的肺炎克雷伯杆菌(在我国主要是KPC阳性),应用头孢他啶-阿维巴坦和碳青霉烯类药物联合治疗,往往可以取得良好的临床疗效,对肾移植患者的生命安全提供了强有力的保证,值得推广和肯定。

参考文献

- [1] 范鹏飞,张玮晔.心脏死亡器官捐献供肝功能维护的研究进展[J/CD].实用器官移植电子杂志,2016,4(5):311-314.
- [2] Freeman RB, Giatras I, Falagas ME, et al. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. Transplantation [J]. 1999,68(8):1107-1011.
- [3] Lumbreras C, Sanz F, Gonzalez A, et al. Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients [J]. Clin Infect Dis,2001,33(5):722-726.
- [4] 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.
- [5] 李智斌,张更,刘克普,等.公民逝世后器官捐献肾移植早期多重耐药菌感染的临床研究[J].器官移植,2017,8(5):386-391.
- [6] 王长希,邓荣海.公民逝世后器官捐献感染性供者的移植应用[J/CD].中华移植杂志(电子版),2016,10(1):24-28.
- [7] 许名杰,谢续标,彭龙开,等.肾移植后感染性移植肾动脉破裂五例临床分析[J].中华器官移植杂志,2017,38(4):211-217.
- [8] 汪海源,洪涛,吴兴茂,等. ICU内获得性感染细菌谱的时间分布分析[J].中国医科大学学报,2015,17(5):434-437.
- [9] 王全楚,朱晓红,唐中雷.高致病性肺炎克雷伯杆菌导致的社区获得性肺炎死亡1例[J].中华危重病急救医学,2017,29(1):84.
- [10] Lewis JD, Sifri CD. Multidrug-resistant bacterial donor-derived infections in solid organ transplantation [J]. Curr Infect Dis Rep, 2016,18(6):18.
- [11] 张鹏亮,徐修礼,白露. 医院感染大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌的产酶率与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2015,3(3):508-510.
- [12] 李凤林,马振广,夏红强.肺炎克雷伯杆菌致血流感染1例分析[J].实用检验医师杂志,2016,8(3):188-190.
- [13] Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions [J]. Clin Microbiol Rev,2012,25(4):682-707.
- [14] Hu F, Chen S, Xu X, et al. Emergence of carbapenem-resistant clinical Enterobacteriaceae isolates from a teaching hospital in Shanghai, China [J]. J Med Microbiol,2012,61(Pt 1):132-136.
- [15] Little ML, Qin X, Zerr DM, et al. Molecular diversity in mechanisms of carbapenem resistance in paediatric Enterobacteriaceae [J]. Int J Antimicrob Agents,2012,39(1):52-57.
- [16] 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):2718-2720.
- [17] 徐泽奇,徐泽宇.抗革兰阴性细菌感染抗生素的研发新进展[J].药学学报,2013,48(7):993-1044.
- [18] 曾志旋,曹胜华,陈林.新型 β -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.
- [19] Lagacé-Wiens P, Walkty A, AKarlowksy 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.

(收稿日期:2017-11-23)

吴佳晋,应亮,李大伟,武昊宇,邱丰,张明,袁晓东.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.