

# 器官移植中耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的研究进展

刘伟旺 王晓 李传昶

**【摘要】** 肺炎克雷伯菌(KP)是一种常见的条件致病菌,也是引起免疫功能低下患者感染常见的病原菌之一,其感染率呈逐年递增的趋势。碳青霉烯类抗生素是控制KP感染的有效药物,但随着碳青霉烯类抗生素的广泛使用,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)出现并逐年增长。器官移植受者由于免疫系统受抑制,是CRKP感染的高危人群,一旦发生耐药菌感染,往往难以控制,导致移植器官存活率降低,给临床治疗带来巨大的挑战。本文就器官移植中CRKP感染的现状、治疗进展作一综述。

**【关键词】** 器官移植;耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌;感染;心脏死亡器官捐献;移植功能延迟恢复;重症监护室;头孢他啶-阿维巴坦;噬菌体

**【中图分类号】** R617, R378.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2020)03-0015-08

**Research progress on carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in organ transplantation** Liu Weiwang\*, Wang Xiao, Li Chuanchang. \*Department of Geriatrics, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China  
Corresponding author: Li Chuanchang, Email:lichuanchang@csu.edu.cn

**【Abstract】** *Klebsiella pneumoniae* (KP) is a common conditional pathogen, and also one of the common pathogens causing infection in immunocompromised patients, with its infection rate increasing year by year. Carbapenem antibiotics are effective drugs to control KP infection. But with the widespread use of carbapenem antibiotics, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) appears and increases year by year. Organ transplant recipients are at high risk of CRKP infection due to the suppressed immune system. Once drug-resistant bacteria infection occurs, it is often difficult to control and the survival rate of transplant organs is reduced, which brings great challenges to clinical treatment. In this article, the current status and treatment progress of CRKP infection in organ transplantation are summarized.

**【Key words】** Organ transplantation; Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; Infection; Donation after cardiac death; Delayed graft function; Intensive care unit; Ceftazidime-avibactam; Phage

随着器官移植手术方式的发展及免疫抑制剂的不断问世,实体器官移植已经成为终末期器官功能衰竭患者的首选治疗方式。目前供者器官数量远远小于受者的需求,移植器官短缺问题日趋严重。为解决这一问题,我国全面普及公民逝世后器官捐献,相较于传统的活体器官捐献,公民逝世后器官捐献供者大多经

历严重创伤、气管插管、长期使用呼吸机、有创操作、手术治疗、长时程大剂量应用抗生素等,加之重症监护室(intensive care unit, ICU)耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)定植,供者CRKP感染风险急剧增加。供者CRKP感染后极易通过器官移植感染受者,受者一旦

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.03.015

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873509)

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院老年病科(刘伟旺、李传昶);广东省第二人民医院器官移植科(王晓)

作者简介:刘伟旺,女,1993年生,硕士研究生,研究方向为感染性疾病、心血管疾病诊断治疗,Email:178112309@csu.edu.cn

通信作者:李传昶,男,1967年生,博士,教授,研究方向为感染性疾病、心血管疾病诊断治疗,Email:lichuanchang@csu.edu.cn

感染 CRKP, 易造成全身散播, 导致移植肾或移植肝动脉破裂、移植器官切除, 甚至导致受者死亡, 给器官移植带来巨大挑战。CRKP 感染形势在实体器官移植领域日趋严重, 加强器官移植科医师对 CRKP 感染的认识、控制感染发生至关重要, 但目前仍缺乏相关文献综述。本文对器官移植中 CRKP 感染的现状、治疗进展进行综述, 以期对移植科医师提供参考。

## 1 CRKP 感染的现状

肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*, KP) 是人体常见的定植菌群, 常引起呼吸道、消化道以及皮肤软组织感染, 是一种重要的条件致病菌<sup>[1]</sup>。随着碳青霉烯类抗生素的广泛使用, CRKP 感染越来越常见, 抗生素研发的速度往往赶不上细菌耐药的速度, 给临床治疗带来巨大的挑战。中国细菌耐药监测网 (China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET) 监测结果表明, CRKP 占 KP 菌株的比例从 2012 年的 10.8% 上升至 2016 年的 17.9%<sup>[2]</sup>。CRKP 菌株往往同时含有其他  $\beta$ -内酰胺酶, 对头孢菌素类、喹诺酮类、碳青霉烯类等其他抗生素耐药, 使感染难以控制<sup>[3]</sup>。2017 年 CHINET 监测显示, KP 对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别由 2015 年的 3.0% 和 2.9%, 上升至 2017 年的 20.9% 和 24.0%, KP 耐药率大幅升高<sup>[4]</sup>。由于目前 CRKP 的检出率、耐药率不断增加, 但缺乏有效的抗生素控制感染, 因此 CRKP 感染患者的病死率居高不下。一项囊括 2 462 例 KP 感染患者的荟萃分析显示, CRKP 感染患者的病死率高达 42.14%, 而对碳青霉烯类抗生素敏感的 KP 感染患者病死率仅为 21.16%<sup>[5]</sup>。供者大多有长期入住 ICU、有创操作等病史, 而受者术后需要终生服用免疫抑制剂, 处于免疫抑制状态, 因此供、受者均有 CRKP 感染的高危因素, 一旦感染 CRKP 往往难以控制, 患者病死率极高<sup>[6-7]</sup>。

每年, 全球有超过 70 000 个实体器官用于移植, 心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD) 是重要的器官来源<sup>[8-9]</sup>。大部分 DCD 供者在 ICU 频繁使用广谱碳青霉烯类抗生素, 使得 KP 的耐药率呈明显上升趋势。2019 年一项多中心回顾性病例对照研究显示, 在 ICU 分离的 507 株 KP 菌株中, 有 244 株对碳青霉烯类抗生素耐药, 耐药率为 48.1%<sup>[10]</sup>。Procaccio 等<sup>[11]</sup>对 759 例入住 ICU 的供者研究发现, ICU 住院时间 >3 d 是 CRKP 感染与定植的高危因素。DCD 供者在一定程度上缓解了器

官短缺的问题, 但是供者来源性感染 (donor-derived infection, DDI) 不断增加。Benamu 等<sup>[12]</sup>对 702 例 DCD 供者支气管肺泡灌洗液行细菌培养发现, 有 50 例供者培养出多耐药、泛耐药革兰阴性菌。我国一项回顾性队列研究显示, 在对 1 036 份肾脏保存液标本的检测中发现 KP 的检出率为 4.1%<sup>[13]</sup>。DDI 往往难以控制, 进而导致移植物血管动脉瘤或者破裂出血、移植物切除, 甚至受者死亡。美国器官获取和移植网络 (Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN) 发布实体器官移植的 DDI 发生率为 0.13%~0.20%, 并且 DDI 受者病死率较高 (25%~33%)<sup>[14-15]</sup>。一项包括 4 701 例患者的荟萃分析结果表明, 感染 CRKP 的实体器官移植受者其病死率高达 43.13%<sup>[5]</sup>。遗憾的是, 目前我国还未有 DDI 的发生率与病死率的权威数据。

由于器官移植术后受者需要常规使用免疫抑制剂来抑制排斥反应, 而免疫抑制剂在抑制受者机体 T、B 细胞增殖与免疫应答功能的同时增加了机会性感染的风险, 当受者与医院环境中耐药细菌接触时, 容易罹患严重的感染性疾病<sup>[9,16]</sup>。另一方面, 随着扩大标准供者 (extended criteria donor, ECD) 器官 (此类器官在移植前普遍经历了较长时间的缺血、缺氧损伤) 的使用日益增加, 移植物功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF)、排斥反应发生率较高, 各个移植中心倾向于采用大剂量、长疗程的免疫抑制方案应对可能发生的排斥反应、减少 DGF 的发生<sup>[17]</sup>, 但受者免疫系统被过度抑制也使得移植后 CRKP 感染风险急剧增加。

## 2 CRKP 感染的治疗进展

控制器官移植术后 CRKP 感染是一个十分棘手的问题, 目前尚无明确的治疗方案, 只能根据药敏结果选择合适的抗菌药物。药敏结果表明, CRKP 对  $\beta$ -内酰胺类、喹诺酮类等常见抗生素耐药, 部分菌株对替加环素、黏菌素、氨基苷类、磷霉素敏感<sup>[18]</sup>。目前, 多药联合抗感染治疗较单药治疗效果更显著, 新型酶抑制剂、抗菌药物、生物制剂的问世也为控制器官移植术后 CRKP 感染带来曙光。

### 2.1 多药联合抗感染治疗

黏菌素可用于治疗 CRKP 引发的严重感染, 但其本身具有肾毒性, 且主要经肾脏排泄, 易造成肾功能不全患者体内蓄积, 加重肾毒性。对于肾移植术后肾功能不全受者, 黏菌素的使用受到限制。此外, 随着黏菌素广泛用于治疗 KP 感染, 对其耐药的菌株也

越来越多,黏菌素单药治疗失败率增加<sup>[19-20]</sup>。在体外24 h 杀菌实验中发现,黏菌素与利福平联合使用可以有效杀灭 CRKP, 优于单药治疗效果<sup>[21]</sup>。一项单中心前瞻性对照研究表明,在治疗 CRKP 引发的医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎时,黏菌素与美罗培南联合使用具有良好的协同作用,可降低患者病死率,治疗效果优于单用高剂量黏菌素<sup>[22]</sup>。黏菌素对 CRKP 抑制作用较强,但广泛使用容易产生耐药性,联合使用碳青霉烯类、利福平等抗生素有较好协同作用,同时减少了耐药性的产生。

替加环素是一种广谱抗菌药物,临床应用广泛,曾被认为是控制 CRKP 感染最后的手段之一。但替加环素在血液、尿液中浓度低,对于 CRKP 感染造成的血流感染、复杂尿路感染效果不佳。此外,在替加环素的选择性压力下,对替加环素耐药的 KP 菌株分离率不断增加<sup>[23]</sup>,替加环素治疗 CRKP 感染失败的情况时有发生<sup>[24]</sup>。磷霉素是一种低分子量的亲水性药物,具有优良的组织渗透性,在炎症组织与脓液中也有较高浓度,可渗透到肺、骨、软组织等组织和器官中,并维持较高杀菌浓度<sup>[25-27]</sup>。同时,磷霉素能破坏细菌细胞壁的完整性,有助于其他抗生素进入细菌。因此,磷霉素与组织渗透性相对较差的抗生素(如替加环素)联用,或许可显著提升杀菌能力。体内、外实验均证实,对于 CRKP 引发的感染,磷霉素与替加环素联合、磷霉素与黏菌素联合、磷霉素与阿米卡星联合均有协同作用,抗感染效果均优于单药治疗效果<sup>[28-29]</sup>。Tumbarello 等<sup>[30]</sup>对 125 例 CRKP 血流感染患者进行死亡危险因素分析发现,相较于单药治疗方案,美罗培南、替加环素、黏菌素组成的 3 联抗感染方案,能显著降低患者 30 d 病死率。一项包括 33 项临床研究的荟萃分析显示,多黏菌素(黏菌素或多黏菌素 B)、替加环素、氨基苷类或碳青霉烯类 3 联抗感染治疗方案能有效控制 CRKP 引发的感染<sup>[31]</sup>。目前,二联或三联抗 CRKP 感染治疗取得较好的临床疗效,但只是针对特定的几种菌株,并未覆盖所有 CRKP 菌株,因此在选择联合治疗方案时,还需根据药敏结果、临床实践经验综合考量,选取最优抗感染方案。

器官移植受者属于特殊人群,机体免疫功能受到抑制、肝肾功能相对不全,对于受者感染 CRKP 应选择敏感且肝肾毒性较小的药物,目前在治疗上大多借鉴成人多药联合治疗方案。Dan 等<sup>[32]</sup>报道,长疗程、大剂量的替加环素和黏菌素联用,成功治疗了 1 例肝

移植受者 CRKP 感染。磷霉素由于其高组织渗透性,常作为受者 CRKP 感染的基础用药。研究报道,以磷霉素为基础的多联抗感染治疗方案成功治疗了肝移植受者 CRKP 播散性感染<sup>[33]</sup>。最近的研究报道显示,采用替加环素、美罗培南和磷霉素联合治疗肝移植受者 CRKP 感染,感染未得到控制,最终导致移植肝动脉破裂、移植物切除<sup>[34]</sup>。目前,针对器官移植受者 CRKP 感染还没有出台规范、权威的抗感染方案,只能根据药敏结果、受者肝肾功能选择合理可行的多联抗感染方案,及时下调免疫抑制剂剂量、监测药物的不良反应,以获得最佳治疗效果。尽管多联抗 CRKP 感染治疗在器官移植受者中有一定疗效,但多黏菌素 B、黏菌素和氨基苷类等药物具有一定的肝肾毒性,对于器官移植受者,尤其是肝肾功能不佳的肝、肾移植受者应用受限,因此迫切需要抗菌能力强、不良反应小的抗 CRKP 感染新药。

## 2.2 新型酶抑制剂

目前,临床上常用的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂主要有克拉维酸、舒巴坦与他唑巴坦,但都对碳青霉烯酶无活性。阿维巴坦(avibactam, AVI)是一种独特的非  $\beta$ -内酰胺结构的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,可抑制 A 类[包括超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(extended-spectrum beta-lactamase, ESBL)及 KP 碳青霉烯酶(KP carbapenemase, KPC)]、C 类(主要是 Amp C 酶)和部分 D 类[如苯唑西林酶(oxacillinase, OXA)-48] $\beta$ -内酰胺酶,抑酶谱广且具有长效抑酶作用<sup>[35]</sup>。AVI 与头孢类、碳青霉烯类抗生素联用,具有广谱抗菌活性,尤其对于抗 CRKP 活性显著。目前,AVI 的复方制剂主要有头孢他啶(ceftazidime, CAZ)-AVI、氨曲南-AVI、头孢洛林酯-AVI<sup>[36]</sup>。

CAZ-AVI 是由第 3 代头孢菌素 CAZ 与新型  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂 AVI 组成的复合制剂,AVI 抑制酶对 CAZ 水解,显著提升 CAZ 对敏感菌的抑菌活性。目前,CAZ-AVI 已于 2019 年 5 月 21 日获得我国国家药品监督管理局批准,用于治疗敏感革兰阴性菌引起的复杂性腹腔内感染(联合甲硝唑)、复杂性尿路感染、医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎。希腊一项多中心临床研究总共分离出 394 株 CRKP 菌株,发现 CAZ-AVI 可抑制 99.6% 的产 KPC 菌株和 100% 的产 OXA-48 菌株<sup>[37]</sup>。同期,美国的临床研究也证实,CAZ-AVI 对于 CRKP 菌株的体外敏感性为 98.7%<sup>[38]</sup>。根据国外体外实验数据,CAZ-AVI 对于目前绝大多

数 CRKP 菌株敏感, 可作为控制 CRKP 感染的新一代治疗药物。Tumbarello 等<sup>[39]</sup>对 138 例一线药物治疗失败的 CRKP 菌血症患者分析时发现, 以 CAZ-AVI 为补救治疗措施的患者 30 d 病死率显著低于其他治疗方案, 且接受 CAZ-AVI 治疗是预测 CRKP 菌血症患者生存率的独立预测因素。一项包括 4 951 例患者的临床荟萃研究显示, CAZ-AVI 降低了耐碳青霉烯类肠杆菌 (carbapenem-resistant *enterobacteriaceae*, CRE) 感染患者的病死率, 提高了菌血症的临床治愈率, 且不良反应少, 对于 CRE 感染患者安全有效<sup>[40]</sup>。近年来, 美国一项 CAZ-AVI 治疗 CRE 菌血症和肺炎的成本-效益分析研究显示, 与其他常规治疗方法相比, CAZ-AVI 治疗 CRE 菌血症和肺炎花费更少, 所获得治疗效益更高<sup>[41]</sup>。CAZ-AVI 在治疗成人 CRKP 感染方面疗效显著, 且不良反应小、安全有效、更经济实惠, 逐渐引起移植科医师的重视。

目前, 国内外共报道了 16 例在实体器官移植中使用 CAZ-AVI 治疗 CRKP 感染的案例, 包括 14 例肾移植、1 例肾胰联合移植、1 例小肠移植, 大部分受者 CRKP 感染得以控制, 但仍有 2 例受者因感染未得到控制而死亡<sup>[6,42-45]</sup>。CAZ-AVI 在器官移植术后 CRKP 感染控制方面疗效显著, 但从 2015 年上市应用至今, 其问题逐渐显现。首先, 尽管 CAZ-AVI 的抗菌活性谱很广, 但 AVI 对大部分 D 类  $\beta$ -内酰胺酶、B 类金属  $\beta$ -内酰胺酶 (class B metallo- $\beta$ -lactamase, MBL) 如亚胺培南酶类  $\beta$ -内酰胺酶 (imipenemase  $\beta$ -lactamase, IMP)、维罗纳整合子金属  $\beta$ -内酰胺酶 (Verona-integronmetallo  $\beta$ -lactamase, VIM)、新德里金属  $\beta$ -内酰胺酶 (New Delhi metallo  $\beta$ -lactamase, NDM)-1 无抑制活性<sup>[35]</sup>。氨曲南是一种单酰胺环类的  $\beta$ -内酰胺类抗生素, 对于 MBL 有抑制活性, 但容易被 A 类  $\beta$ -内酰胺酶水解而失活。因此, CAZ-AVI 与氨曲南联合使用, AVI 可抑制 A 类  $\beta$ -内酰胺酶活性, 使得氨曲南不被水解失活, 同时氨曲南可抑制 MBL 活性, 使得 CAZ 可发挥广谱抑菌作用, 或许可用于治疗产 MBL 的 CRKP 感染。Biagi 等<sup>[46]</sup>体外实验证实, CAZ-AVI 与氨曲南联合使用可恢复对 CRKP 菌株 (产 MBL 并对 CAZ-AVI 与氨曲南均耐药的菌株) 的敏感性。器官移植术后受者 CRKP 感染进展迅速, 常规细菌培养并鉴定酶型耗时较长, 难以早期指导 CAZ-AVI 联合抗生素的使用。2019 年《American Journal of Transplantation》报道, 肾移植术后受者感染产

MBL 肠杆菌, 三联抗感染治疗无效导致移植肾动脉破裂、肾切除<sup>[47]</sup>。而 Cepheid Xpert Carba-R 检测技术 (48 min 快速检测并鉴别临床样本中病原体碳青霉烯酶 KPC、IMP、VIM、NDM-1、OXA-48 等类别) 可快速检测出产 MBL 肠杆菌 (NDM-1 型), 快速予以 CAZ-AVI 与氨曲南联合抗感染治疗, 受者感染得到很好控制。然而, 从 2019 年 5 月 CAZ-AVI 在中国上市至 9 月, 短短 4 个月已产生对 CAZ-AVI 耐药的 CRKP 菌株。我国研究者收集了 872 株 CRKP 菌株, 发现 3.7% 的 CRKP 菌株对 CAZ-AVI 耐药, 且耐药菌株中有 53.1% 是产 MBL 的菌株, 剩下的是由于耐药基因突变、高表达碳青霉烯酶而导致 CAZ-AVI 耐药<sup>[48]</sup>。希腊研究者调查了 2015 年至 2018 年 ICU 中 170 例 CRKP 菌血症患者发现, 由于广泛使用 CAZ-AVI, 在抗生素选择压力下产 MBL 的 CRKP 菌株由原来的 12% 上升到现在的 51%<sup>[49]</sup>。由于氨曲南对 MBL 有抑制活性, 以及产 MBL 的 CRKP 菌株均达到半数以上的流行病学特征, 对于 CRKP 感染患者经验性推荐 CAZ-AVI 联合氨曲南进行抗感染治疗。此外, Mikhail 等<sup>[50]</sup>研究表明, CAZ-AVI 联合美罗培南、阿米卡星、氨曲南、黏菌素或磷霉素对 CRKP 菌株的敏感性远远高于单药使用 CAZ-AVI, 且联合用药对 CAZ-AVI 耐药菌株抑菌活性显著。因此, 针对 CAZ-AVI 耐药的 CRKP 菌株感染受者, 可使用 Cepheid Xpert Carba-R 技术快速检测出病原体  $\beta$ -内酰胺酶类型, 选择针对该酶的抗生素与 CAZ-AVI 联合使用, 或许是控制对 CAZ-AVI 耐药的 CRKP 菌株感染的有效途径。

### 2.3 噬菌体制剂

噬菌体感染细菌后能引起宿主菌裂解死亡。在青霉素还未问世的年代, 许多细菌感染往往是致命的, 噬菌体制剂曾广泛用于治疗细菌感染, 挽救了大量生命。但随着广谱抗生素的出现, 噬菌体制剂由于存在免疫原性、细菌容易发生耐噬菌体突变等潜在风险, 逐渐被抗生素取代, 但噬菌体制剂抗感染的研究从未终止<sup>[51]</sup>。抗生素的广泛使用导致耐药细菌的出现, 对于泛耐药、全耐药的“超级细菌”, 患者一旦感染, 将面临着无药可用的境地。在耐药细菌大量出现、抗生素更新速度显著延后于细菌耐药的大背景下, 各国开始重新审视噬菌体抗耐药细菌疗法。

2018 年我国启动了首个噬菌体临床试验, 并在同年使用特异性噬菌体成功治疗多耐药 CRKP 感染引起的复杂尿路感染患者 1 例, 患者尿路刺激症状得到显

著改善,生活质量明显提高<sup>[52]</sup>。虽然噬菌体在控制耐药细菌感染方面有得天独厚的优势,但其在器官移植领域的使用还处于起步阶段,迄今为止只有2019年报道的5例。《Nature Medicine》上报道了1例15岁的肺囊性纤维化患者,双肺移植后合并播散性脓肿分枝杆菌感染,予以静脉注射3种噬菌体的鸡尾酒制剂,患者胸骨伤口闭合、肝功能改善、感染性皮肤结节消失,感染得到控制;同时利用基因组工程和正向遗传学技术,开发出高效杀灭脓肿分枝杆菌的裂解噬菌体衍生物<sup>[53]</sup>。第2例是1例26岁肺囊性纤维化患者,在等待肺移植期间患者肺部感染多耐药铜绿假单胞菌,多联抗生素治疗无效后,予静脉注射噬菌体制剂与多联抗生素抗感染治疗后,患者感染得到控制并成功进行了肺移植<sup>[54]</sup>。《American Journal of Transplantation》报道了肺移植术后2例感染铜绿假单胞菌患者及1例感染杜氏伯克霍尔德菌患者,3例患者使用抗生素抗感染治疗无效、病情危重,予以噬菌体制剂联合抗生素治疗后,2例感染铜绿假单胞菌患者感染得到控制并好转出院;另1例患者,噬菌体制剂治疗后感染初步控制、撤除呼吸机,但其后感染复发,于住院期间死亡<sup>[55]</sup>。3例肺移植受者在噬菌体制剂治疗后,临床症状明显好转、无不良事件发生、患者耐受性好。因此,噬菌体制剂在控制器官移植受者多耐药细菌感染方面,安全有效,临床潜力大。

此外,大量研究显示,噬菌体不仅可以杀灭细菌,而且可以通过抑制T细胞的活化与增殖、抑制抗体产生来促进机体产生免疫耐受,且噬菌体可减少小鼠异体皮肤移植模型免疫细胞浸润,减轻排斥反应。器官移植术后受者发生严重感染后往往需要减少或者停用免疫抑制剂恢复机体部分免疫功能,但这种降低免疫抑制强度方案必定会增加移植器官排斥反应的风险。噬菌体不但可以杀灭耐药的“超级细菌”,也可以抑制机体免疫反应,诱导免疫耐受,从而减轻排斥反应,在器官移植感染控制方面较抗生素优势明显。但是,目前关于噬菌体免疫调节的机制及其在器官移植中的有效性还需进一步探讨。快速诊断病原体,靶向精准抗感染治疗对器官移植受者尤为重要。目前,病原菌的诊断耗时仍较长,受者感染后往往因错过最佳治疗时间而死亡。Peng等<sup>[56]</sup>利用噬菌体特异性结合宿主菌的特性,在模式噬菌体尾部结合金纳米粒子,当模式噬菌体与宿主菌特异结合后,噬菌体尾部预结合的金纳米粒子聚集并放大信号,可在1h内以高灵敏度、

高特异度诊断病原菌。噬菌体由于对病原菌的特异杀菌作用,具有抑制机体免疫反应、减轻排斥反应的优势以及快速、特异性诊断病原菌的潜力,在控制器官移植耐药细菌感染方面具有巨大的临床价值。

### 3 小结

从全球范围来看,器官移植中CRKP感染有迅速增多的趋势,受者一旦感染,常常难以控制,进而容易导致移植体丢失、全身感染死亡,其预防、治疗面临着空前的考验。一方面,我们应该在器官捐献的源头预防CRKP感染,对供者的血液、尿液、痰液、引流液、器官保存液等进行反复培养,当有感染症状,常规手段无法明确病原体时,可以考虑运用芯片、高通量测序等新技术快速明确病原学诊断,给予供、受者针对性抗感染治疗。新型酶抑制剂复合制剂CAZ-AVI在控制CRKP感染方面疗效显著。根据国内外流行病学数据显示,有半数以上的CRKP菌株产MBL,因此,对于CRKP感染患者经验性推荐CAZ-AVI联合氨基糖苷类进行抗感染治疗。此外,噬菌体制剂对于器官移植中多耐药CRKP感染的控制拥有众多优势,且我国已经启动了首个噬菌体临床试验,噬菌体制剂或许是控制多耐药CRKP菌株感染最有效的途径。器官移植中CRKP感染,目前尚无明确的治疗方案,细菌耐药谱也在不断变化,应改进预防措施、开发新的抗生素、完善治疗策略,以面对器官移植中CRKP感染所带来的严峻挑战。

#### 参考文献:

- [1] RUSSO TA, MARR CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019,32(3): e00001-19. DOI: 10.1128/CMR.00001-19.
- [2] 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.
- [3] 李继红,时东彦,李媛媛,等.2015-2017年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药变迁及流行调查 [J]. *中国抗生素杂志*, 2018,43(5):572-576. DOI:10.3969/j.issn.1001-8689.2018.05.014.
- LI JH, SHI DY, LI YY, et al. Epidemiological characteristics of nosocomial infections and resistance surveillance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from

- 2015 to 2017[J]. *Chin J Antibiot*,2018,43(5):572-576. DOI:10.3969/j.issn.1001-8689.2018.05.014.
- [4] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*,2018,18(3):241-251. DOI:10.16718/j.1009-7708.2018.03.001.
- HU FP, GUO Y, ZHU DM, et al. Surveillance of bacterial resistance in China from CHINET 2017[J]. *Chin J Infect Chemother*,2018,18(3):241-251. DOI:10.16718/j.1009-7708.2018.03.001.
- [5] XU L, SUN X, MA X. Systematic review and Meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2017,16(1):18. DOI: 10.1186/s12941-017-0191-3.
- [6] 李钢, 李超, 解俊杰, 等. 供者来源 CRKP 导致肾移植受者感染、出血的诊疗经验 [J]. *中华器官移植杂志*,2018, 39(10):582-585. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2018.10.002.
- LI G, LI C, XIE JJ, et al. Experience in diagnosis and treatment of infection and bleeding caused by donor-derived CRKP in kidney transplant recipients[J]. *Chin J Organ Transplant*,2018,39(10):582-585. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2018.10.002.
- [7] 陈小松, 韩龙志, 钱永兵, 等. 供体来源碳青霉烯酶类耐药肺炎克雷伯杆菌感染——肝肾移植的差异 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*,2018,6(1):45-48. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2018.01.011.
- CHEN XS, HAN LZ, QIAN YB, et al. The difference between liver and kidney transplantation: donor derived infection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J/CD]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*,2018,6(1):45-48. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2018.01.011.
- [8] FISHMAN JA, GROSSI PA. Donor-derived infection--the challenge for transplant safety[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014,10(11):663-672. DOI: 10.1038/nrneph.2014.159.
- [9] BARTOLETTI M, GIANNELLA M, TEDESCHI S, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in solid organ transplant candidates and recipients[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2018,32(3):551-580. DOI: 10.1016/j.idc.2018.04.004.
- [10] LI Y, SHEN H, ZHU C, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections among ICU admission patients in central China: prevalence and prediction model[J]. *Biomed Res Int*, 2019:9767313. DOI: 10.1155/2019/9767313.
- [11] 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. DOI: 10.1111/ajt.15566.
- [12] BENAMU E, PEREIRA MR, TAIMUR S, et al. Isolation of antibiotic-resistant Gram-negative organisms from donor respiratory culture does not impact non-lung solid organ recipient management[J]. *Clin Transplant*, 2019,33(8):e13646. DOI: 10.1111/ctr.13646.
- [13] YU X, WANG R, PENG W, et al. Incidence, distribution and clinical relevance of microbial contamination of preservation solution in deceased kidney transplant recipients: a retrospective cohort study from China[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019,25(5):595-600. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.12.040.
- [14] GREEN M, COVINGTON S, TARANTO S, et al. Donor-derived transmission events in 2013: a report of the Organ Procurement Transplant Network Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee[J]. *Transplantation*, 2015,99(2):282-287. DOI: 10.1097/TP.0000000000000584.
- [15] ISON MG, GROSSI P, AST Infectious Diseases Community of Practice. Donor-derived infections in solid organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2013,13 (Suppl 4):22-30. DOI: 10.1111/ajt.12095.
- [16] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019 版)[J]. *器官移植*,2019,10(3):213-226. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.001.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for clinical application of immunosuppressive agents in organ transplantation (2019 edition)[J]. *Organ Transplant*,2019,10(3):213-226. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.001.
- [17] CHEN GD, LAI XQ, KO DS, et al. Comparison of efficacy and safety between rabbit anti-thymocyte globulin and anti-T lymphocyte globulin in kidney transplantation from donation after cardiac death: a retrospective cohort study[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2015,20(8):539-543. DOI: 10.1111/nep.12469.
- [18] BASSETTI M, GIACOBBE DR, GIAMARELLOU H, et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018,24(2):133-144. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.08.030.
- [19] PETROSILLO N, TAGLIETTI F, GRANATA G. Treatment options for colistin resistant *Klebsiella pneumoniae*: present and future[J]. *J Clin Med*, 2019,8(7):E934. DOI: 10.3390/jcm8070934.
- [20] DOI Y, VAN DUIN D. Polymyxin resistance in *Klebsiella pneumoniae*: complexity at every level[J]. *Clin Infect Dis*, 2019:ciz627. DOI: 10.1093/cid/ciz627.
- [21] LAGERBÄCK P, KHINE WW, GISKE CG, et al.

- Evaluation of antibacterial activities of colistin, rifampicin and meropenem combinations against NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in 24 h in vitro time-kill experiments[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016,71(8):2321-2325. DOI: 10.1093/jac/dkw213.
- [22] ABDELSALAM MFA, ABDALLA MS, EL-ABHAR HSE. Prospective, comparative clinical study between high-dose colistin monotherapy and colistin-meropenem combination therapy for treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018,15:127-135. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.07.003.
- [23] HE T, WANG R, LIU D, et al. Emergence of plasmid-mediated high-level tigecycline resistance genes in animals and humans[J]. *Nat Microbiol*, 2019,4(9):1450-1456. DOI: 10.1038/s41564-019-0445-2.
- [24] HE F, SHI Q, FU Y, et al. Tigecycline resistance caused by rpsJ evolution in a 59-year-old male patient infected with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* during tigecycline treatment[J]. *Infect Genet Evol*, 2018,66:188-191. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.09.025.
- [25] RODRÍGUEZ-GASCÓN A, CANUT-BLASCO A. Deciphering pharmacokinetics and pharmacodynamics of fosfomycin[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2019,32 (Suppl 1):19-24.
- [26] MATZI V, LINDENMANN J, PORUBSKY C, et al. Extracellular concentrations of fosfomycin in lung tissue of septic patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010,65(5):995-998. DOI: 10.1093/jac/dkq070.
- [27] SCHINTLER MV, TRAUNMÜLLER F, METZLER J, et al. High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009,64(3):574-578. DOI: 10.1093/jac/dkp230.
- [28] CRÉMIEUX AC, DINH A, NORDMANN P, et al. Efficacy of colistin alone and in various combinations for the treatment of experimental osteomyelitis due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019,74(9):2666-2675. DOI: 10.1093/jac/dkz257.
- [29] YU W, ZHOU K, GUO L, et al. In vitro pharmacokinetics/pharmacodynamics evaluation of fosfomycin combined with amikacin or colistin against KPC2-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017,7:246. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00246.
- [30] TUMBARELLO M, VIALE P, VISCOLI C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2012,55(7):943-950. DOI: 10.1093/cid/cis588.
- [31] JACOBS DM, SAFIR MC, HUANG D, et al. Triple combination antibiotic therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2017,16(1):76. DOI: 10.1186/s12941-017-0249-2.
- [32] DAN JM, MENDLER MH, HEMMING AW, et al. High-dose tigecycline and colistin for successful treatment of disseminated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in a liver transplant recipient[J]. *BMJ Case Rep*, 2014: bcr2014205865. DOI: 10.1136/bcr-2014-205865.
- [33] MILLS JP, WILCK MB, WEIKERT BC, et al. Successful treatment of a disseminated infection with extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a liver transplant recipient with a fosfomycin-based multidrug regimen[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016,18(5):777-781. DOI: 10.1111/tid.12578.
- [34] QIAN Y, ZHANG H, CHEN X, et al. Graft hepatic artery rupture due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection after liver transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2019, DOI: 10.6002/ect.2018.0384 [Epub ahead of print].
- [35] KARAIKOS I, LAGOU S, PONTIKIS K, et al. The "old" and the "new" antibiotics for MDR Gram-negative pathogens: for whom, when, and how[J]. *Front Public Health*, 2019,7:151. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00151.
- [36] KARAIKOS I, GALANI I, SOULI M, et al. Novel  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations: expectations for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019,15(2):133-149. DOI: 10.1080/17425255.2019.1563071.
- [37] GALANI I, KARAIKOS I, KARANTANI I, et al. Epidemiology and resistance phenotypes of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece, 2014 to 2016[J]. *Euro Surveill*, 2018,23(31). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.30.1700775.
- [38] SADER HS, CASTANHEIRA M, FLAMM RK. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam against Gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in U.S. medical centers, 2011 to 2015[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017,61(4): e02083-16. DOI: 10.1128/AAC.02083-16.
- [39] TUMBARELLO M, TRECARCHI EM, CORONA A, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae*

- carbapenemase-producing *K. pneumoniae*[J]. *Clin Infect Dis*, 2019,68(3):355-364. DOI: 10.1093/cid/ciy492.
- [40] ZHONG H, ZHAO XY, ZHANG ZL, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018,52(4):443-450. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.07.004.
- [41] SIMON MS, SFEIR MM, CALFEE DP, et al. Cost-effectiveness of ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia and pneumonia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019: AAC.00897-19. DOI: 10.1128/AAC.00897-19.
- [42] 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.
- WU JJ, YING L, LI DW, et al. Medical experience in 13 cases of donor-derived drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection[J/CD]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2018,6(1):9-12. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2018.01.003.
- [43] CANI E, MOUSSAVI F, OCHERETIANER E, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* vertebral osteomyelitis in a renal transplant recipient treated with ceftazidime-avibactam[J]. *Transpl Infect Dis*, 2018,20(2):e12837. DOI: 10.1111/tid.12837.
- [44] JACOBS DM, DITURSI S, RUH C, et al. Combination treatment with extended-infusion ceftazidime/avibactam for a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia in a kidney and pancreas transplant patient[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016,48(2):225-227. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.002.
- [45] CAMARGO JF, SIMKINS J, BEDUSCHI T, et al. Successful treatment of carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015,59(10):5903-5908. DOI: 10.1128/AAC.00655-15.
- [46] BIAGI M, WU T, LEE M, et al. Searching for the optimal treatment for metallo- and serine- $\beta$ -lactamase producing enterobacteriaceae: aztreonam in combination with ceftazidime-avibactam or meropenem-vaborbactam[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019:AAC.01426-19. DOI: 10.1128/AAC.01426-19.
- [47] STEWART J, SNOEYENBOS NEWMAN G, JAIN R, et al. Transplant tourism complicated by life-threatening New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1 infection[J]. *Am J Transplant*, 2019,19(4):1224-1228. DOI: 10.1111/ajt.15136.
- [48] ZHANG P, SHI Q, HU H, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020,26(1):124.e1-124.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.08.020.
- [49] PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS M, BARTZAVALI C, LAMBROPOULOU A, et al. Reversal of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemiology from blaKPC- to blaVIM-harboring isolates in a Greek ICU after introduction of ceftazidime/avibactam[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019,74(7):2051-2054. DOI: 10.1093/jac/dkz125.
- [50] MIKHAIL S, SINGH NB, KEBRIAIEI R, et al. Evaluation of the synergy of ceftazidime-avibactam in combination with meropenem, amikacin, aztreonam, colistin, or fosfomycin against well-characterized multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019,63(8). DOI: 10.1128/AAC.00779-19.
- [51] GÓRSKI A, MIĘDZYBRODZKI R, JOŃCZYK-MATYSIAK E, et al. The fall and rise of phage therapy in modern medicine[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(11):1115-1117. DOI: 10.1080/14712598.2019.1651287.
- [52] 吴楠楠, 朱同玉. 噬菌体在实体器官移植中的应用 [J]. *器官移植*, 2019,10(4):410-415. DOI:10.3969/j.issn. 1674-7445.2019.04.010.
- WU NN, ZHU TY. Application of phage in solid organ transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2019,10(4):410-415. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.010.
- [53] DEDRICK RM, GUERRERO-BUSTAMANTE CA, GARLENA RA, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*[J]. *Nat Med*, 2019,25(5):730-733. DOI: 10.1038/s41591-019-0437-z.
- [54] LAW N, LOGAN C, YUNG G, et al. Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis patient[J]. *Infection*, 2019,47(4):665-668. DOI: 10.1007/s15010-019-01319-0.
- [55] ASLAM S, COURTWRIGHT AM, KOVAL C, et al. Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2019,19(9):2631-2639. DOI: 10.1111/ajt.15503.
- [56] PENG H, CHEN IA. Rapid colorimetric detection of bacterial species through the capture of gold nanoparticles by chimeric phages[J]. *ACS Nano*, 2019,13(2):1244-1252. DOI: 10.1021/acsnano.8b06395.

(收稿日期: 2020-02-22)

(本文编辑: 王维莘 吴秋玲)