

· 指南与共识 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.08.001

中国肾脏移植受者尿路感染临床诊疗指南

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 尿路感染是肾脏移植术后最常见的感染性并发症。为了进一步降低肾脏移植术后受者尿路感染的发生率，提高中国肾脏移植术后受者尿路感染的诊疗水平，减缓细菌耐药性的发展并保证受者用药安全性和有效性，中华医学会器官移植学分会组织肾脏移植专家和感染性疾病专家，结合我国肾脏移植术后尿路感染的临床现状，并参考 2022 版《中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗》和 2019 版《美国移植学会感染性疾病实践指南中实体器官移植受者的尿路感染》，从肾脏移植术后尿路感染的临床分类和定义、流行病学和病因学、诊断和治疗等方面，制定《中国肾脏移植受者尿路感染临床诊疗指南》。

【关键词】 肾脏移植；尿路感染；耐药菌；抗生素；单纯性膀胱炎；肾盂肾炎；无症状菌尿；革兰阴性菌

Guidelines for clinical diagnosis and treatment of urinary tract infection in kidney transplant recipients in China

Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association

Corresponding authors: LIN Jun, E-mail: bfhlinjun@hotmail.com; XUE Wujun, E-mail: xwujun126@xjtu.edu.cn

【Abstract】 Urinary tract infection is the most common infectious complication after kidney transplantation. To further reduce the incidence of urinary tract infection after kidney transplantation, improve the diagnosis and treatment level of urinary tract infection after kidney transplantation in China, prevent the development of bacterial drug resistance and ensure the safety and effectiveness of drug use, Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association organized experts in the fields of kidney transplantation and infectious diseases to consider clinical status of urinary tract infection after kidney transplantation in China, refer to “Diagnosis and Treatment of Urological and Andrological Diseases in China (2022 edition)” and “Urinary Tract Infection in Solid Organ Transplant Recipients in American Society of Transplantation Practical Guidelines for Infectious Diseases (2019 edition)”, and formulate “Guidelines for Clinical Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infection in Kidney Transplant Recipients in China” from the perspectives of clinical classification and definition, epidemiology and etiology, diagnosis and treatment of urinary tract infection after kidney transplantation, respectively.

【Key words】 Kidney transplantation; Urinary tract infection; Drug resistant bacteria; Antibiotic; Simple cystitis; Pyelonephritis; Asymptomatic bacteriuria; Gram negative bacteria

尿路感染是肾脏移植术后最常见的感染性并发症。有报道表明，肾脏移植受者中尿路感染的发生率为 7%~80%，而肾脏移植受者中 37.8% 的菌血症继发于尿路感染^[1-3]。不同报道中尿路感染发生率的差异可能是由于缺乏统一的诊断标准、使用不同的抗生素预防方案以及随访时间不同等多种原因造成的。

在肾脏移植受者中，由于长期使用免疫抑制药治疗，加之移植肾器官的特性，尿路感染可能

表现为无症状菌尿、单纯性膀胱炎或上尿路感染（包括肾盂肾炎）等。本诊疗指南的目的是为临床医师提供对肾脏移植受者尿路感染的识别、管理和预防的指导。我们根据最新的研究和临床实践经验，讨论了尿路感染的风险因素、诊断方法以及治疗策略，特别强调了免疫抑制状态下尿路感染的特殊临床表现和处理原则、微生物学诊断的重要性、抗生素治疗方案的选择和疗程、感染的预防性措施、尿液培养及药敏试验在诊断过程

收稿日期：2024-08-05

基金项目：国家自然科学基金（82000712）；北京市自然科学基金（7192043）

执笔作者单位：100050 北京，首都医科大学附属北京友谊医院（管瑀、林俊）；南方医科大学南方医院（付绍杰）；吉林大学白求恩第一医院（周洪澜、王钢）

通信作者：林俊，E-mail: bfhlinjun@hotmail.com；薛武军，E-mail: xwujun126@xjtu.edu.cn

中的重要性，在选择抗生素治疗时须考虑的抗生素耐药性以及免疫抑制药之间的药物相互作用。此外，本指南还探讨了肾脏移植受者患者教育和生活方式调整在预防尿路感染中的作用，旨在提高肾脏移植受者的生活质量，并减少尿路感染的发生率。

1 指南形成方法

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台（Practice Guide Registration for TransPAREncy, PREPARE）上以中英双语注册（注册号：PREPARE-2024CN347）。

指南范围及临床问题的确定：首先通过指南专家会议对临床关注的问题进行讨论，选择出本指南拟解决的 15 个临床问题，涉及肾脏移植术后尿路感染的临床分类和定义、流行病学和病因学、诊断和治疗等方面。

证据检索与筛选：按照人群、干预、对照、结局（population, intervention, comparison, outcome, PICO）的原则对纳入的临床问题进行检索，检索 Medline、PubMed、Web of Science、万方数据知识服务平台和中国知网（CNKI），纳入指南、共识、规范、系统评价和 meta 分析、随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）、非 RCT 队列研究和病例对照研究等类型的证据；检索词包括“肾脏移植”“尿路感染”“细菌”“耐药菌”“诊断”“治疗”“抗生素”“预后”等；所有类型文献检索时间为 1978 年 1 月至 2023 年 10 月，主要为近 10 年文献，发表语言限定为中文或英文。

证据分级和推荐强度分级：本指南使用 2009 版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准对每个临床问题的证据质量和推荐强度进行分级（表 1）。

推荐意见的形成：综合考虑证据及我国移植受者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊等因素后，指南工作组提出了符合我国国情的临床诊疗实践的 26 条推荐意见。推荐意见达成共识后，工作组完成初稿撰写，经中华医学会器官移植学分会组织全国器官移植与相关学科专家两轮会议集体讨论，根据其反馈意见对初稿进行修改，最终形成指南终稿。

表 1 证据质量与推荐强度分级
Table 1 Level of evidence and recommended strength grades

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	RCT 的系统评价
	1b	结果可信区间小的 RCT
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个队列研究（包括低质量的 RCT，如失访率 >20% 者）
	2c	基于受者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
C	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见（即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测）

2 肾脏移植术后尿路感染的流行病学和临床分类

临床问题 1：肾脏移植受者发生尿路感染的危险因素有哪些？

推荐意见 1：肾脏移植受者发生尿路感染的危险因素是由供者、受者和解剖异常等多因素之间的相互作用决定的（推荐强度 B，证据等级 2a）。

推荐意见说明：

肾脏移植受者发生尿路感染的危险因素是由供者因素、受者因素和解剖异常等多因素之间的相互作用决定^[4]。与非移植受者一样，性别（女性）与尿路感染密切相关，也与年龄、导尿管留置时间、是否合并糖尿病等多因素密切相关。此外，特定的移植相关因素也是导致尿路感染的危险因素，包括留置输尿管支架、膀胱输尿管反流或其他泌尿系统结构和功能的异常（如尿路畸形、膀胱功能不良、复杂的肾囊肿或结石、输尿管狭窄、输尿管和输尿管膀胱吻合口尿瘘等），还有各种类型的排斥反应、尸体供肾移植、受者术前血液透析持续时间，以及供者术前有反复尿路感染病史等^[5-8]。用于防止排斥反应的免疫抑制药也降低了受者对感染的抵抗力。有研究提示，使用抗胸腺细胞球蛋白诱导治疗的受者尿路感染发生率高于使用巴利昔单抗诱导治疗的受者。另外也有研究提示，肾脏移植术后 6 个月以上发生的晚期尿

路感染的危险因素还包括血清肌酐水平 $>2 \text{ mg/dL}$ ($176.8 \text{ } \mu\text{mol/L}$) 和泼尼松剂量 $>20 \text{ mg/d}$ ^[9]。

临床问题 2: 根据感染发生时不同的部位及症状, 肾脏移植受者发生尿路感染有哪些类型?

推荐意见 2: 肾脏移植受者尿路感染分为非复杂性尿路感染和复杂性尿路感染 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

近年来, 在肾脏移植受者这一特殊人群中, 已经逐渐形成一个统一的共识来定义肾脏移植受者尿路感染^[1, 10-12]。

非复杂性尿路感染即下尿路感染, 主要指单纯性膀胱炎, 临床特点包括在尿培养中发现病原菌生长和受者出现下尿路感染症状, 如尿频、尿急、尿痛、排尿困难等, 但没有发热、移植肾区疼痛或血流动力学异常等全身性症状, 并且未留置肾造瘘管、输尿管支架管和导尿管等体外植入导管。

复杂尿路感染主要指肾盂肾炎, 临床特点包括受者血常规常提示白细胞增多、血培养中出现与尿液中相同的病原菌菌种, 以及出现以下一种或多种症状: 发热、寒战、移植肾区疼痛、原位肾脏区域或肋脊角区域疼痛、排尿困难、尿频、尿急、耻骨上区疼痛、血流动力学不稳定等。

由于肾脏移植受者应用免疫抑制药治疗, 发生尿路感染的症状可能很轻微。此外, 由于移植肾脏的去神经化, 因此在肾盂肾炎中可能没有叩击痛阳性表现。相比于普通人群, 肾脏移植受者可能不会出现典型的尿路感染症状, 有些受者甚至可能完全没有尿路不适的症状, 而仅有非特异性全身症状, 如疲劳、食欲下降或体质量减轻。部分受者可能出现肾功能轻度到中度改变, 而这也可能是尿路感染的唯一迹象。此外, 复杂性尿路感染还与泌尿系统结构或功能异常以及与留置肾造瘘管、输尿管支架、导尿管等情况有关。

此外, 肾脏移植受者尿路感染的类型中还包括反复发作性尿路感染, 其定义为在过去 12 个月内发生尿路感染 3 次或 3 次以上。反复发作性尿路感染包括再次感染和复发感染两个类型。再次感染是指尿路感染痊愈 2 周之后再次出现相同致病菌的感染, 或尿路感染痊愈后任何时间出现新的致病菌感染。复发感染是指尿路感染痊愈后 2 周之内再次出现同一种细菌。

无症状菌尿在肾脏移植受者中很常见, 是指尿液中存在每毫升 $>10^5$ 个细菌菌落形成单位

(CFU/mL), 但没有尿路或全身症状。值得一提的是, 因为无症状菌尿不是一种疾病状态, 因此不能将它归结为肾脏移植受者尿路感染的一种类型。

尿液检查中发现有菌尿, 有或没有脓尿, 而不伴有明显的感染证据, 可能提示尿液样本被会阴部微生物污染或尿路细菌定植, 而不是尿路感染。

这些年来, 尿路感染的定义和类型一直是变化的, 因为许多研究对尿路感染的定义仅基于菌落计数阈值以上的致病菌培养, 而没有参考受者的症状, 因此导致不同研究之间结果存在差异。本指南采用的简化分类对治疗具有实际意义, 强调了无症状菌尿不能归结为肾脏移植受者尿路感染的一种类型, 因此有助于标准化不同肾脏移植受者尿路感染的研究结果。

临床问题 3: 肾脏移植受者尿路感染的常见致病微生物包括哪些?

推荐意见 3: 在肾脏移植受者尿路感染中, 大肠杆菌是最常见的致病微生物。其他较为常见的致病微生物包括肠杆菌科、肠球菌、假单胞菌和表皮葡萄球菌 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

在肾脏移植受者尿路感染中, 革兰阴性菌感染占 70% 以上, 大肠埃希菌是最常见的致病微生物^[13-14]。其他常见的致病微生物包括肠杆菌科、肠球菌、假单胞菌和表皮葡萄球菌^[15]。链球菌如 B 群链球菌或变形链球菌也可以引起尿路感染, 但更多情况只是细菌定植。尿液中若检测出金黄色葡萄球菌, 则可能提示尿路感染源自血液, 而非由尿路逆行感染引起, 应进一步进行血液培养等全身感染相关检查^[13]。不是所有在尿液培养中发现的微生物都具有致病性, 如在未留置输尿管支架时, 表皮葡萄球菌、乳酸杆菌和嗜酸乳杆菌很少成为致病菌。

假丝酵母是常见的下尿路无症状定植菌, 但很少导致逆行感染。罕见的泌尿系统致病菌包括结核分枝杆菌、沙门菌、巨细胞病毒和腺病毒^[9, 16-17]。在泌尿生殖道发现支原体或解脲脲原体时, 由于其致病性不明确, 并且在肾脏移植受者中很少引起肾内或肾周脓肿, 通常无须治疗, 但有个案报道支原体可引起移植肾盂肾炎^[9, 16]。

随着肾脏移植受者广泛使用抗生素进行预防和治疗感染, 以及受者暴露于多种病原菌的环境中, 引起尿路感染的致病菌对抗生素的耐药性逐

年增加。荷兰一项回顾性研究发现,83%的肾脏移植受者在使用复方磺胺甲噁唑(trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMX)期间,尿液培养中的大肠埃希菌对TMP-SMX有耐药性,而将TMP-SMX用于预防之前的早期阶段,大肠埃希菌分离株对TMP-SMX的耐药性仅为13%^[18]。多重耐药菌如产超广谱 β 内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamase, ESBL)或碳青霉烯酶致病菌的感染患者预后往往较差^[19]。巴西一组肾脏移植受者队列研究中,由产ESBL微生物引起的肾脏移植受者尿路感染的发生率从第1次的13%逐渐上升到第3次的45%。多重耐药菌导致的尿路感染与肾脏移植受者复发尿路感染的风险增加相关^[20]。对2003年至2014年的研究总结发现,2%~33%肾脏移植受者出现了产ESBL肠杆菌科的尿路感染^[21]。2014年美国国家健康安全网络监测数据记录的导管相关尿路感染中,9.5%的克雷伯菌、1.1%的大肠埃希菌及23.9%的铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素耐药。

临床问题4: 肾脏移植受者尿路感染的高发时间是什么?

推荐意见4: 肾脏移植受者尿路感染好发于肾脏移植术后的3个月内(推荐强度A,证据等级1b)。

推荐意见说明:

肾脏移植术后任何时间都有可能发生尿路感染,肾脏移植术后早期(特别是术后前3个月)是尿路感染的高风险时期,此时应进行密切监测^[22-23]。具体原因包括:(1)免疫抑制药的使用,为防止排斥反应,肾脏移植受者需要服用大剂量的免疫抑制药,尤其是术后早期免疫抑制药的剂量和种类导致此段时间受者免疫力显著降低,增加感染风险^[24-25];(2)手术相关并发症,手术可能导致尿路解剖结构和功能的暂时性改变,如输尿管支架的植入造成的尿液反流,增加了细菌逆行感染的风险。

3 肾脏移植术后尿路感染的诊断和治疗

临床问题5: 诊断尿路感染最常用的检验方法是什么?如何正确留取尿液标本?

推荐意见5: 中段尿液标本分析和培养是诊断

尿路感染最常用且准确的方法(推荐强度A,证据等级1a)。

推荐意见6: 精确的尿液留取方式是耻骨上膀胱穿刺抽吸尿液标本(推荐强度A,证据等级1a)。

推荐意见7: 正常排尿的肾脏移植受者,清洁会阴或阴茎头后留取中段尿液,如果无法自行排尿,应行导尿留取尿液标本(推荐强度A,证据等级1a)。

推荐意见说明:

在肾脏移植受者中,诊断尿路感染最常用且准确的检验方法是尿液分析和尿培养。尿液分析可以通过检查尿液样本中的白细胞、红细胞、细菌、蛋白质和亚硝酸盐等指标,对尿路感染进行初步筛查。这是一种快速且广泛应用的方法,可提供一些有关感染的初步信息。尿培养是确诊尿路感染最可靠的方法,它可以确定感染的病原体,并测试其对不同抗生素的敏感性,以指导治疗方案的选择。尿培养需要将尿液标本接种到适当的培养基中,并在一定的时间和条件下培养细菌或真菌。耻骨上膀胱穿刺抽吸尿液标本是一种精确的尿液留取方式,特别适用于某些情况下需要确保细菌培养结果准确性的情况,如免疫功能低下的患者或不容易收集尿液标本的情况^[26-27]。

尿培养尿液留取的注意事项:男性受者收集标本前应上翻包皮,用肥皂清洗阴茎头,然后用清水冲净后再收集标本;女性受者分开阴唇,使用清水及湿纱布清洗尿道周围区域后再收集中段尿标本。不推荐使用消毒剂消毒尿道口。如果排尿标本检测到阴道上皮细胞和乳酸杆菌或存在污染,可考虑使用导尿留取尿液标本。如受者不能自主排尿,须导尿取标本。对于留置导尿管的受者(特别是留置导尿管>2周的受者)和疑似尿路感染的受者,应拔除导尿管并通过留取中段尿液或者插入新的导尿管留取尿液^[11,27]。

临床问题6: 高通量测序在诊断复杂性尿路感染病原体中的应用价值是什么?

推荐意见8: 推荐高通量测序用于复杂或传统培养未能明确病原菌的尿路感染受者,尤其是在怀疑多重病原体感染或非典型性病原体感染时应用价值更高(推荐强度B,证据等级2b)。

推荐意见说明:

高通量测序在肾脏移植受者尿路感染中的应

用已经得到广泛关注和研究,能够识别传统培养法可能漏检的数百种病原体。研究表明,宏基因组测序的灵敏度 >0.95, 特异度 >0.90。由于其高昂的成本,它可能不适用于所有的肾脏移植受者尿路感染,一般建议在常规培养失败或面对复杂、治疗难度较大的尿路感染时考虑使用^[28]。数据解析需要特定的生物信息学技能和资源,可能限制了其在一些医疗机构的普及,但高通量测序可能检测到与临床无关的微生物,需要结合临床症状和其他实验室结果综合评估^{〔29-30〕}。

高通量测序技术可以通过分析尿液中的 DNA 或 RNA,帮助鉴定尿液中存在的各种病原体,包括常见的细菌、真菌、病毒以及罕见的病原体。高通量测序还可以检测病原体的耐药基因,为选择合适的抗生素治疗提供支持。通过识别耐药基因,可以避免使用对治疗感染无效的抗生素。此外,高通量测序还可以提供详细的病原体群落组成信息,帮助了解感染中可能存在的多个病原体,并评估它们在感染过程中的相对丰度和相互作用。总之,相较于传统的培养方法,高通量测序具有更高的灵敏度和特异度,可以检测到那些难以在培养中生长的微生物,从而提高尿路感染诊断的准确性^[31]。

临床问题 7: 无症状菌尿的处理原则是什么?

推荐意见 9: 推荐对肾脏移植术后超过两个月的无症状菌尿受者不再进行常规的尿培养或治疗(推荐强度 A, 证据等级 1b)。

推荐意见 10: 如果在肾脏移植术后任何时间对无症状受者进行尿液筛查,并且发现无症状菌尿时,应该在决定是否治疗之前复查尿常规及尿培养。推荐对复查结果为阴性的受者及出现不同细菌的无症状菌尿受者进行观察(推荐强度 A, 证据等级 1b)。

推荐意见 11: 不建议对尿培养提示多重耐药菌的无症状菌尿受者进行治疗(推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 12: 建议对于肾功能异常的无症状菌尿受者给予治疗(推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

多项研究将有症状的尿路感染与无症状菌尿同时进行分析^{〔32-33〕},这样很难利用回顾性数据回答是否需要治疗无症状菌尿这一问题,只有将两者区分开,才能得出正确的结论。对于没有尿路感染症状的肾脏移植受者,通常不需要主动进行治

疗。对肾脏移植术后超过 2 个月的无症状菌尿受者不再进行常规的尿培养或治疗,这是因为无症状菌尿在肾脏移植受者中的治疗效果并不明确,并且过度使用抗生素可能会导致细菌耐药^[34]。无症状菌尿仅在特定情况下予以治疗:如孕妇,孕期肾脏移植受者出现无症状菌尿时,建议进行治疗,以降低尿路感染对胎儿的风险;再比如肾脏移植受者需要进行尿路操作或泌尿系统器械检查时,可能需要在操作前进行无症状菌尿的治疗,以预防感染并减少器械相关感染的风险。Fiorante 等^{〔33〕}发现接受治疗的无症状菌尿受者肾盂肾炎发生率较高,但无法评估治疗无症状菌尿是否具有益处。比较治疗无症状菌尿与不予治疗的回顾性研究中,治疗与不治疗两组最终进展至有症状的尿路感染或肾盂肾炎的结果并无差异^[35]。El Amari 等^{〔35〕}发现在肾脏移植后 1 个月以上,334 例无症状的大肠杆菌或粪链球菌导致尿路感染发生,并发现治疗组和未治疗组转变为有症状的尿路感染情况相似,细菌清除率也没有差异。Green 等^{〔32〕}的一项回顾性研究发现,治疗无症状菌尿并没有带来益处,反而增加有症状的尿路感染的发生率,推测定植非致病细菌产生“细菌干扰”是导致治疗无症状菌尿效果欠佳的原因之一。多项回顾性研究表明对无症状菌尿进行治疗会导致耐药性产生,如 El Amari 等^{〔35〕}的研究中,78% 在接受治疗的无症状菌尿受者的尿液中出现了耐药菌株。通过对肾脏移植术后无症状菌尿患者进行术后 2 个月的观察,发现其主要结局指标肾盂肾炎以及次要结局指标下尿路感染、急性排斥反应、移植功能障碍发生率或全因病死亡率差异均无统计学意义^{〔36-37〕}。

临床问题 8: 肾脏移植受者非复杂性尿路感染(膀胱炎)的处理措施是什么?

推荐意见 13: 对于肾脏移植受者非复杂性尿路感染,推荐首先根据经验性用药方案给予口服抗生素治疗,疗程 5~10 d,不推荐采用单剂量的治疗方案,并建议根据药敏试验结果及时调整(推荐强度 A, 证据等级 1b)。

推荐意见 14: 对于肾小球滤过率 <30 mL/min 的肾脏移植受者,不建议使用呋喃妥因治疗尿路感染(推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见说明:

对于疑似尿路感染的肾脏移植受者,首先应进行尿液分析和尿培养。这可以确定是否存在尿路感染以及导致感染的致病微生物。如果尿液分

析和尿培养结果确认存在尿路感染,并且感染被认为是非复杂性的(即感染限于膀胱或尿道),则通常建议使用适当的口服抗生素进行治疗。对于无发热、无移植肾触痛或血白细胞计数正常的非复杂性尿路感染受者,常选择口服喹诺酮类药物、阿莫西林-克拉维酸钾或第三代头孢菌素进行经验性治疗。呋喃妥因是一种用于治疗膀胱炎的广谱抗生素,在肾小球滤过率 $>30\text{ mL/min}$ 时,如果治疗时间较短可能安全有效^[38]。特别是如果受者最近几个月内接受了TMP-SMX治疗,则应考虑有可能是对TMP-SMX耐药的尿路致病菌引发的感染。一旦得到药敏试验结果,应选择相对最窄谱抗生素完成整个治疗过程。虽然关于治疗持续时间的支持性数据有限,但一些学者建议在移植术后6个月以内对受者进行5~7 d的治疗,术后超过6个月出现的,即使症状轻微也应该进行7~10 d的治疗^[38-40]。

建议肾脏移植受者增加水分摄入有助于稀释尿液,帮助清除细菌和降低尿路感染的风险。肾脏移植受者应该饮用足够的水以保持良好的水化状态。

在治疗期间,肾脏移植受者应避免饮用含咖啡因、酒精的饮料,或食用刺激性食物,如辛辣食物和某些调味品,这些物质可能导致尿液刺激,加重尿路感染症状。

在抗生素治疗期间,肾脏移植受者应密切关注尿路感染的症状改善情况。在完成抗生素疗程后,可以进行尿液分析和尿培养的复查,以确保感染已被治愈。对于留置尿管受者首先建议拔除或更换导尿管。

临床问题 9: 肾脏移植受者复杂性尿路感染的处理措施是什么?

推荐意见 15: 对于肾脏移植受者出现复杂性尿路感染(肾盂肾炎)时,建议根据药敏试验结果选择静脉抗生素进行为期14~21 d的治疗,并且可根据治疗需要延长至充分控制菌尿为止(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见 16: 严重感染者建议合理调整免疫抑制药治疗方案(推荐强度 B,证据等级 2b)。

推荐意见说明:

对于疑似尿路感染的肾脏移植受者,应进行尿液分析和尿培养,以确定感染的致病微生物和其对抗生素的敏感性。根据尿液培养结果和致病微生物的敏感性测试,选择适当的抗生素进行治疗。

对于出现全身症状需要静脉治疗的患者,经验性抗生素治疗可能需要充分覆盖铜绿假单胞菌、革兰阴性肠杆菌和肠球菌。常用的治疗方案包括使用抗假单胞菌 β -内酰胺类药物,如头孢吡肟、哌拉西林钠-他唑巴坦钠或碳青霉烯类药物,注意根据肾功能调整抗生素的给药方案,特别是在有严重感染迹象患者的治疗中,经验性抗生素的选择应考虑受者以前耐药菌株的情况。2010年至2015年进行的一项研究所示,对于稳定的轻度肾盂肾炎受者来说,经验性治疗可以更窄谱化,可采用在之前尿培养无耐药性的窄谱抗生素,例如头孢曲松钠、氨苄西林-舒巴坦或喹诺酮类药物^[21]。一旦有了药物敏感性数据,应使用最窄谱抗生素来完成治疗。

与非复杂性尿路感染相比,复杂性尿路感染的治疗时间可能更长。移植后复杂尿路感染需要更长时间的治疗,例如14~21 d,并且可根据需要延长治疗时间至达到充分控制菌尿为止^[40-41]。在患者病情转至能够口服药物、临床症状消退且药敏试验结果明确时,可考虑使用口服药物替代静脉抗生素治疗。

对于肾脏移植受者,可能需要在处理复杂性尿路感染时调整免疫抑制药物的剂量。改变免疫抑制治疗有助于增强机体对感染的抵抗力,但需要在医师的指导下进行,以平衡排斥反应和感染风险之间的关系。

此外,在严重感染的情况下,需要对泌尿生殖道进行影像学检查,以排除进展为其他上尿路疾病的可能。对于一些复杂性尿路感染的情况,如泌尿系统结构异常、肾脏积脓等,可能需要手术干预来清除感染源或修复异常结构。

复杂性尿路感染治疗后,需要进行长期的随访和预防措施。这包括定期尿常规化验和尿培养,同时监测肾功能和感染征象,以及遵循医师给出的预防感染的建议,如保持个人卫生、摄入充足水分等。

临床问题 10: 肾脏移植受者反复发作性尿路感染的处理措施是什么?

推荐意见 17: 对于反复发作性尿路感染,建议首先区分受者是持续存在感染还是再次感染(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见 18: 持续感染多为复杂性尿路感染,可参考复杂性尿路感染治疗原则(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见 19: 再次感染的治疗要包括两个方面: 第一方面是急性发作期的治疗, 可参考非复杂性尿路感染治疗原则; 第二方面是发作间期的预防, 包括行为治疗以及低剂量、长疗程抗菌药物治疗 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

反复发作性尿路感染的治疗需要评估病因, 并针对宿主因素进行有针对性的预防或纠正措施。由于缺乏系统研究评估预防肾脏移植受者反复发作性尿路感染的干预措施, 大部分建议都是基于专家意见^[1, 41]。除了与一般人群相同的危险因素外, 肾脏移植受者还具有特殊危险因素, 包括解剖和功能异常以及免疫抑制药使用。对于在 6 个月内出现 ≥ 2 次尿路感染或 12 个月内出现 ≥ 3 次尿路感染的肾脏移植受者, 可以同时个体化危险因素评估、生活方式改变以及解剖和功能异常检查。

生活方式的改变和针对一般人群共同危险因素的干预, 包括抗菌和非抗菌策略。应提醒受者采取基本的感染预防措施, 如保持摄入充足的水分、定时排尿, 并告知女性在用厕纸擦拭时从前向后、性交后要及时排尿以及改变避孕方式等^[42]。

针对绝经后的女性, 一项随机对照试验证实了阴道雌激素的治疗作用, 可用于改善萎缩性阴道炎、调整菌群组成并预防尿路感染^[43]。在该研究中, 与安慰剂组相比, 被随机分配到局部阴道雌激素组的复发性尿路感染率降至每年 0.5 次, 而安慰剂组为每年 5.9 次。此外, 雌激素还减少了肠杆菌科定植, 并增加了乳酸杆菌的定植以及恢复阴道 pH 值^[43]。如果女性反复发作性尿路感染与性活动相关, 建议性交后使用抗生素; 如果与性活动无关, 则可以考虑采取每日常规抗生素预防。但长期使用抗生素会导致对抗菌药物的耐药性, 在抗生素进行预防时应考虑受者先前的微生物鉴定、敏感度分析和药物过敏情况。对于男性, 应评估是否存在需要较长时间抗生素治疗的前列腺炎和由良性前列腺增大引起的膀胱出口梗阻等问题。

对于绝经后的女性来说, 除了局部阴道雌激素外, 还可以考虑使用含有乳酸杆菌的益生菌、马尿酸乌洛托品和蔓越莓等^[42, 44-45]。近期一项针对器官移植受者进行的回顾性研究表明, 含有乳酸杆菌的益生菌可能在移植受者中是安全的^[46], 但

乳酸杆菌的功效尚不清楚, 并且其品种、剂量和途径还需要进一步研究^[47], 阴道内给药途径可能更具前景^[48]。一项关于接受肾脏移植者服用马尿酸乌洛托品的回顾性研究显示, 在服用马尿酸乌洛托品之后尿路感染发生率较低, 且住院次数也有所减少。然而, 马尿酸乌洛托品在严重肾功能不全的情况下是禁忌药物, 这限制了它在肾脏移植受者中的应用^[49]。蔓越莓产品被提议为相对无害的干预措施, 一项小型回顾性研究表明, 在肾脏移植者中, 蔓越莓汁有助于预防反复发作性尿路感染^[45]。

临床问题 11: 肾脏移植受者多重耐药菌性尿路感染的处理原则是什么?

推荐意见 20: 推荐根据药敏试验结果选择敏感抗生素, 当所有药物均不敏感时, 推荐选择最低抑菌浓度较接近敏感折点的药物 (推荐强度 A, 证据等级 1a)。

推荐意见 21: 对于多重耐药的革兰阴性菌, 不仅需要增加抗生素剂量, 同时建议给予联合用药方案, 可选择药物有 β -内酰胺酶抑制剂及合剂、碳青霉烯类药物 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 22: 对于耐万古霉素的肠球菌, 建议选择单独使用氨苄西林或联合他唑巴坦、替考拉宁、利奈唑胺 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 23: 建议对所有常规口服抗生素均耐药的膀胱炎受者, 给予分次口服磷霉素氨丁三醇治疗 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

对于耐药的革兰阴性菌, 如假单胞菌和克雷伯菌, 通常选用 β -内酰胺酶抑制剂及合剂、碳青霉烯类、多黏菌素 B、氨基苷类药物。近年来, 有研究建议使用美罗培南-法硼巴坦、头孢唑烷-他唑巴坦和头孢他啶-阿维巴坦, 作为替代多黏菌素 B 和氨基苷类的新方案^[50]。但上述替代药物的耐药性也均已出现^[51-52], 可采用联合用药方案^[12]。多重耐药菌引起的尿路感染可能需要在整个治疗过程中进行静脉治疗。然而, 对于膀胱炎的情况, 可以谨慎使用广谱口服磷霉素氨丁三醇作为多重耐药尿路感染的替代治疗方法, 但有学者不推荐将其用于肾盂肾炎的治疗。进行尿路感染治疗时, 单次使用 3 g 剂量的口服磷霉素氨丁三醇失败率可能很高, 但分次口服可能会取得较好效果^[53-54]。有研究表明, 由于氨苄西林在尿道组织具高浓度, 因而对于耐药的肠球菌导致的尿路感染, 可单独

使用氨苄西林治疗,也可以使用药物联合治疗。

临床问题 12: 肾脏移植术后尿路假丝酵母菌性感染的治疗策略是什么?

推荐意见 24: 无症状性假丝酵母菌尿是最常见的尿路真菌感染。对于肾脏移植受者,无论有无症状都应进行抗真菌治疗(推荐强度 B,证据等级 2b)。

推荐意见说明:

近几十年里,与抗菌药物的广泛使用、糖尿病、先天畸形及免疫抑制疗法有关的尿路假丝酵母菌性感染有显著上升^[55],白假丝酵母是最常见的尿路感染真菌病原体(30.0%~69.8%),其次是光滑假丝酵母(20%~30%)和热带假丝酵母(10%~20%)^[56]。假丝酵母菌血症侵犯的主要靶器官是肾脏,表现为急性肾盂肾炎,往往有发热和腰部疼痛等表现,出现输尿管梗阻,形成假丝酵母菌性肾周脓肿或脓肾。假丝酵母菌尿的诊断主要依靠尿液真菌涂片及尿液的真菌培养,聚合酶链反应扩增能有效避免因尿液污染引起的误差,重症受者发生假丝酵母菌性感染应首先考虑重复进行尿常规化验及尿培养。

对于肾脏移植受者,无论是否出现临床症状都应进行抗真菌治疗。无症状假丝酵母菌尿及膀胱炎:口服氟康唑,每日 200 mg (3 mg/kg),每日 1 次,持续 2 周,氟康唑耐药可以选择口服氟胞嘧啶 25 mg/kg,每日 4 次,持续 7~10 d。肾盂肾炎:口服氟康唑 200~400 mg (3~6 mg/kg),每日 1 次,持续两周,氟康唑耐药可以选择口服氟胞嘧啶 25 mg/kg,每日 4 次,持续 7~10 d,可适当延长治疗周期^[57]。服用三唑类抗真菌药物时,需要注意其与钙调磷酸酶抑制剂类和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂类药物的相互作用,进行剂量调整。

4 肾脏移植术后尿路感染的预防

临床问题 13: 如何降低供肾来源的肾脏移植术后尿路感染?

推荐意见 25: 为了预防供者来源性尿路感染,建议针对从供者的尿液、血液以及供肾保存液培养中分离出的致病微生物进行针对性药物预防(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见说明:

在肾脏移植术后的早期阶段,要警惕供肾造成的感染传播。供肾微生物定植和移植肾污染比较

常见,但传播很少发生,这可能是由于微生物数量较少和围术期抗菌预防措施普遍使用所致^[58-60]。通常,在围术期抗菌预防中选择单一疗法,如青霉素或第二、三代头孢菌素^[61]。通过植入受污染的器官传播感染是肾脏移植中一种严重并发症,并已导致多重耐药菌株的传播^[62-63]。当在捐献前收集到的血液或尿液培养标本中检测到供者感染或定植时,建议对受者进行专门针对检出微生物的预防性抗菌治疗。通常情况下,对于致病菌(如革兰阴性杆菌,特别是铜绿假单胞菌),应给予受者 14 d 的抗感染治疗;而对于致病性较弱的微生物,通常采用 7 d 的治疗方案^[64-65]。如果事先得知尿液和(或)血液中存在多重耐药菌,则不建议将此类供肾应用于临床^[63,66]。一旦使用供肾感染的器官,尤其是多重耐药菌感染的器官,可能导致灾难性的后果。一项基础研究指出低温或常温机械灌注含有抗生素的保存液是降低感染肾脏细菌负荷的有效方法^[67]。

临床问题 14: 肾脏移植术后是否需要常规应用药物预防尿路感染?

推荐意见 26: 推荐肾脏移植术后常规应用抗菌药物预防尿路感染(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见说明:

大多数肾脏移植受者在术后早期需要进行抗菌药物预防尿路感染的发生^[68]。推荐在移植后 6~12 个月内使用 TMP-SMX 作为一线预防措施,在预防肺孢子菌肺炎(pneumocystis jirovecii pneumonia, PJP)的同时预防尿路感染。Fox 等^[69]的随机对照研究结果显示, TMP-SMX 能有效降低尿路感染的发生率,在接受安慰剂治疗的 66 例受者中 54 例(82%)发生了尿路感染,而治疗组只有 24 例(36%)发生尿路感染。然而,研究仅评估了无症状菌尿受者,并未评估有症状的尿路感染。较少的研究表明高剂量 TMP-SMX 能有效预防败血症。鉴于早期肾脏移植受者可能出现肾功能不全和高钾血症等不良反应,研究建议适当调整剂量。一项关于采用不同抗生素为期至少 1 个月的尿路感染预防 RCT 显示,抗菌预防可将脓毒败血症风险降低 87% [相对危险度(relative risk, RR) 0.13, 95% 可信区间(confidence interval, CI) 0.02~0.70], 将无症状菌尿风险降低 60% (RR 0.41, 95%CI 0.31~0.56), 但总体病死率和移植结果差异无统计学意义^[70]。

术后不能应用 TMP-SMX 的受者, 被定义为高危尿路感染人群, 特别是那些在肾脏移植前有反复发作性尿路感染的受者, 可考虑在术后第 1 个月内应用喹诺酮预防尿路感染^[71-72]。对喹诺酮和 TMP-SMX 用于尿路感染预防效果的评价包括一项回顾性研究 ($n = 236$) 和一项小型 RCT ($n = 50$), 二者皆表明使用喹诺酮类药物进行 1 个月的预防可降低尿路感染发生率^[73]。然而, 将喹诺酮类药物作为肾脏移植受者的预防措施可能引起耐药性假单胞菌感染, 欧洲药品管理局强调应谨慎使用喹诺酮类药物治疗实体器官移植受者^[73]。

因此, 建议肾脏移植术后常规进行为期 6 个月的 TMP-SMX 预防泌尿系统感染。在我国肾脏移植术后常规使用 TMP-SMX 以预防 PJP, 此措施同时也可有效降低肾脏移植受者发生尿路感染和菌血症的风险。如果 TMP-SMX 不适用于肾脏移植术后预防感染的一线预防, 部分研究数据支持使用替代药物, 包括呋喃妥因 (在肾小球滤过率 $< 60 \text{ mL/min}$ 时应避免使用)、头孢氨苄或喹诺酮类药物。由于安全问题和出现喹诺酮类耐药病原体的风险, 使用喹诺酮类药物要特别慎重。建议除了 TMP-SMX 以外的其他药物仅在移植后第 1 个月进行尿路感染一线预防。

临床问题 15: 肾脏移植术后留置输尿管支架的时间及其与肾脏移植受者尿路感染的关系是什么?

推荐意见 27: 建议肾脏移植术后留置输尿管支架的时间 2~4 周。留置输尿管支架是引起尿路感染的危险因素, 如果在此期间发生严重尿路感染, 应综合考虑病情后尽早拔除支架 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

肾脏移植手术留置输尿管支架有助于维持尿液正常排出, 防止输尿管狭窄和尿液滞留, 以保持尿液通路畅通, 促进吻合口愈合。留置输尿管支架的时间长短与术后尿路感染的风险相关。研究表明, 延长输尿管支架留置时间可增加尿路感染的发生率, 主要原因是输尿管支架的留置容易导致尿液回流及泌尿系统的细菌滋生。但肾脏移植术后早期拔除输尿管支架会增加尿瘘和尿路梗阻的发生风险, 将输尿管支架放置在输尿管-膀胱吻合口处有助于减少这些并发症的发生^[74]。一项系统综述显示, 拔除支架管可以使泌尿系统并发症风险降低 76% ($\text{RR } 0.24, 95\% \text{ CI } 0.07 \sim 0.77$), 留置

支架管可能会增加 49% 的尿路感染风险 ($\text{RR } 1.49, 95\% \text{ CI } 1.04 \sim 2.15$)^[75]。然而, 当统计有症状的尿路感染时, 留置支架管是否增加了尿路感染的风险并不明确 ($\text{RR } 1.23, 95\% \text{ CI } 0.80 \sim 1.90$)。此外, 留置时间也与尿路感染相关, 早期拔除输尿管支架管可将尿路感染风险降低 ($\text{RR } 0.45, 95\% \text{ CI } 0.29 \sim 0.70$)。虽然早期和延迟拔除输尿管支架都没有出现严重泌尿系统并发症, 但留置输尿管支架的时间应根据患者的具体情况进行个体化评估。这包括术后尿液排出情况、尿液感染风险因素、手术的特殊情况以及医师的临床判断等。一般来说, 留置输尿管支架的持续时间应尽量缩短, 以降低尿路感染的风险。

5 小 结

肾脏移植受者尿路感染有着独特的危险因素, 包括留置支架和泌尿系统的手术操作。肾脏移植受者尿路感染的预防和管理策略必须考虑抗菌药的耐药性风险。临床医师需要认识到一些尿路感染的肾脏移植受者可能仅仅表现为发热、不适、血白细胞增多或无症状的非特异性败血症。无症状菌尿必须与尿路感染区分, 因为无症状菌尿不一定是一种疾病状态。抗生素对肾脏移植受者的无症状菌尿治疗没有益处。移植后早期 2 个月以上无症状菌尿的处理及尿路感染的预防需要进一步研究抗生素的耐药性、复发性尿路感染、尿路感染的非抗菌预防, 以及在供者尿液和 (或) 保存液培养中发现的尿路病原体。针对肾脏移植受者尿路感染, 需要根据症状体征、影像学检查和尿液培养结果判断感染类型, 综合考虑病原菌的药敏特点、肾功能状况以及可能的药物相互作用, 选择合适的抗生素进行抗菌治疗; 治疗过程中监测受者的血药浓度、肾功能参数和尿常规, 以及可能出现的肾毒性或过敏反应等抗生素不良反应, 必要时及时调整治疗策略; 治疗后继续警惕可能出现的抗生素相关细菌耐药性和继发感染等并发症, 采取改善个人卫生、定期进行尿培养监测等措施以防止感染的再次发生或上行复发。经过针对性和全程化的治疗与监护, 可以最大限度控制和清除感染致病源, 减少严重肾损伤及远期并发症的发生, 保障移植肾的长期存活。此外, 本指南是基于现有研究证据和临床经验总结而来, 存在一定局限性。随着临床经验的不断积累和临床

研究的不断深入,将对指南进行不断地补充、完善和更新。一些证据级别不高或缺乏基于肾脏移植人群数据的临床问题将成为未来研究的方向。

执笔作者:

管 瑀 首都医科大学附属北京友谊医院
林 俊 首都医科大学附属北京友谊医院
付绍杰 南方医科大学南方医院
周洪澜 吉林大学白求恩第一医院
王 钢 吉林大学白求恩第一医院

通信作者:

林 俊 首都医科大学附属北京友谊医院
薛武军 西安交通大学第一附属医院

参编作者:

丁光璞 首都医科大学附属北京友谊医院
张 健 首都医科大学附属北京友谊医院
连 鑫 吉林大学白求恩第一医院
周敏捷 南方医科大学南方医院
王志鹏 首都医科大学附属北京友谊医院
杨 洋 首都医科大学附属北京友谊医院

主审专家:

薛武军 西安交通大学第一附属医院
门同义 内蒙古医科大学附属医院
陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济

医院

朱有华 海军军医大学长海医院
田 野 首都医科大学附属北京友谊医院

审稿专家(按姓氏笔画排序):

丁小明 西安交通大学第一附属医院
王长安 郑州市第七人民医院
王祥慧 上海交通大学医学院附属瑞金医院
王 强 北京大学人民医院
丰贵文 郑州大学第一附属医院
张 雷 海军军医大学长海医院
孙启全 广东省人民医院
陈劲松 东部战区总医院
戎瑞明 复旦大学附属中山医院
朱一辰 首都医科大学附属北京友谊医院
李新长 江西省人民医院
吴建永 浙江大学医学院附属第一医院
宋文利 天津市第一中心医院
苗 芸 南方医科大学南方医院
金海龙 解放军总医院第八医学中心
林 涛 四川大学华西医院
周 华 山西省第二人民医院

黄 刚 中山大学附属第一医院

董 震 青岛大学附属医院

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

本指南由《器官移植》《新医学》于2024年8月共同发表,为保持一致性,文章内容未做改动。

参 考 文 献

- [1] HOLLYER I, ISON M G. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2018, 20(2): e12828. DOI: 10.1111/tid.12828.
- [2] ALANGADEN G J, THYAGARAJAN R, GRUBER S A, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors[J]. Clin Transplant, 2006, 20(4): 401-409. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2006.00519.x.
- [3] ALANGADEN G. Urinary tract infections in renal transplant recipients[J]. Curr Infect Dis Rep, 2007, 9(6): 475-479. DOI: 10.1007/s11908-007-0072-6.
- [4] MEENA P, BHARGAVA V, RANA D S, et al. Urinary tract infection in renal transplant recipient: a clinical comprehensive review[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2021, 32(2): 307-317. DOI: 10.4103/1319-2442.335441.
- [5] LIM J H, CHO J H, LEE J H, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2013, 45(4): 1584-1589. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.12.011.
- [6] CHUANG P, PARIKH C R, LANGONE A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers[J]. Clin Transplant, 2005, 19(2): 230-235. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2005.00327.x.
- [7] ARIZA-HEREDIA E J, BEAM E N, LESNICK T G, et al. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis[J]. Ann Transplant, 2013, 18: 195-204. DOI: 10.12659/AOT.883901.
- [8] HOSSEINPOUR M, PEZESHGI A, MAHDIABADI M Z, et al. Prevalence and risk factors of urinary tract infection in kidney recipients: a meta-analysis study[J]. BMC Nephrol, 2023, 24(1): 284. DOI: 10.1186/s12882-023-03338-4.
- [9] MUÑOZ P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients[J]. Clin Infect Dis, 2001, 33(Suppl 1): S53-S57. DOI: 10.1086/320905.
- [10] HOOTON T M, BRADLEY S F, CARDENAS D D, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(5): 625-663. DOI: 10.1086/650482.
- [11] VIDAL E, CERVERA C, CORDERO E, et al. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2015, 33(10): 679. e1-679. e21. DOI: 10.1016/j.eimc.2015.03.024.
- [12] RUBIN R H, SHAPIRO E D, ANDRIOLE V T, et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract

- infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration [J]. *Clin Infect Dis*, 1992, 15 (Suppl 1): S216-S227. DOI: 10.1093/clind/15.supplement_1.s216.
- [13] SAFDAR N, SLATTERY W R, KNASINSKI V, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40 (10): 1413-1421. DOI: 10.1086/429620.
- [14] SUÁREZ FERNÁNDEZ M L, RIDAO CANO N, ÁLVAREZ SANTAMARTA L, et al. A current review of the etiology, clinical features, and diagnosis of urinary tract infection in renal transplant patients [J]. *Diagnostics*, 2021, 11 (8): 1456. DOI: 10.3390/diagnostics11081456.
- [15] GOZDOWSKA J, CZERWIŃSKA M, CHABROS Ł, et al. Urinary tract infections in kidney transplant recipients hospitalized at a transplantation and nephrology ward: 1-year follow-up [J]. *Transplant Proc*, 2016, 48 (5): 1580-1589. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.01.061.
- [16] GERBER L, GASPET A, BRAGHETTI A, et al. Ureaplasma and mycoplasma in kidney allograft recipients-a case series and review of the literature [J]. *Transpl Infect Dis*, 2018, 20 (5): e12937. DOI: 10.1111/tid.12937.
- [17] SILVA M J R, MARRA A R, PEREIRA C A, et al. Bloodstream infection after kidney transplantation: epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome [J]. *Transplantation*, 2010, 90 (5): 581-587. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e8a680.
- [18] LINARES L, CERVERA C, COFÁN F, et al. Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2007, 39 (7): 2222-2224. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.06.061.
- [19] PINHEIRO H S, MITUIASSU A M, CARMINATTI M, et al. Urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in kidney transplant patients [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42 (2): 486-487. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.02.002.
- [20] BODRO M, SANCLEMENTE G, LIPPERHEIDE I, et al. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15 (4): 1021-1027. DOI: 10.1111/ajt.13075.
- [21] WEINER L M, WEBB A K, LIMBAGO B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2011-2014 [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2016, 37 (11): 1288-1301. DOI: 10.1017/ice.2016.174.
- [22] VEROUX M, GIUFFRIDA G, CORONA D, et al. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40 (6): 1873-1876. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.05.065.
- [23] BRENNAN D C, DALLER J A, LAKE K D, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (19): 1967-1977. DOI: 10.1056/NEJMoa060068.
- [24] FAYEK S A, KEENAN J, HARIRIAN A, et al. Ureteral stents are associated with reduced risk of ureteral complications after kidney transplantation: a large single center experience [J]. *Transplantation*, 2012, 93 (3): 304-308. DOI: 10.1097/TP.0b013e31823ec081.
- [25] THOMPSON E R, HOSGOOD S A, NICHOLSON M L, et al. Early versus late ureteric stent removal after kidney transplantation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1 (1): CD011455. DOI: 10.1002/14651858.CD011455.pub2.
- [26] ELIACIK K, KANIK A, YAVASCAN O, et al. A comparison of bladder catheterization and suprapubic aspiration methods for urine sample collection from infants with a suspected urinary tract infection [J]. *Clin Pediatr*, 2016, 55 (9): 819-824. DOI: 10.1177/0009922815608278.
- [27] LAROCCO M T, FRANEK J, LEIBACH E K, et al. Effectiveness of preanalytic practices on contamination and diagnostic accuracy of urine cultures: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2016, 29 (1): 105-147. DOI: 10.1128/CMR.00030-15.
- [28] DUAN W, YANG Y, ZHAO J, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis and treatment of recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 901549. DOI: 10.3389/fpubh.2022.901549.
- [29] JIA K, HUANG S, SHEN C, et al. Enhancing urinary tract infection diagnosis for negative culture patients with metagenomic next-generation sequencing (mNGS) [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1119020. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1119020.
- [30] MORAND A, CORNU F, DUFOUR J C, et al. Human bacterial repertoire of the urinary tract: a potential paradigm shift [J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57 (3): e00675-e00618. DOI: 10.1128/JCM.00675-18.
- [31] SATHIANANTHAMOORTHY S, MALONE-LEE J, GILL K, et al. Reassessment of routine midstream culture in diagnosis of urinary tract infection [J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57 (3): e01452-e01418. DOI: 10.1128/JCM.01452-18.
- [32] GREEN H, RAHAMIMOV R, GOLDBERG E, et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013, 32 (1): 127-131. DOI: 10.1007/s10096-012-1727-2.
- [33] FIORANTE S, LÓPEZ-MEDRANO F, LIZASOAIN M, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients [J]. *Kidney Int*, 2010, 78 (8): 774-781. DOI: 10.1038/ki.2010.286.
- [34] COUSSEMENT J, KAMINSKI H, SCEMLA A, et al. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in kidney transplant recipients [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2020, 33 (6): 419-425. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000678.
- [35] EL AMARI E B, HADAYA K, BÜHLER L, et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26 (12): 4109-4014. DOI: 10.1093/ndt/gfr198.
- [36] MORADI M, ABBASI M, MORADI A, et al. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients [J]. *Urol J*, 2005, 2 (1): 32-35.
- [37] RAO Z, WANG Z, TANG M, et al. Treatment of asymptomatic bacteriuria after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicina*, 2023, 59 (9): 1600. DOI: 10.3390/medicina59091600.
- [38] American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American geriatrics society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63 (11): 2227-2246. DOI: 10.1111/jgs.13702.
- [39] AL MOHAJER M, MUSER D M, MINARD C G, et al. Clinical significance of *Staphylococcus aureus* bacteriuria at a tertiary care hospital [J]. *Scand J Infect Dis*, 2013, 45 (9): 1000-1005. DOI: 10.1111/smi.12100.

- 688-695. DOI: 10.3109/00365548.2013.803291.
- [40] MITRA S, ALANGADEN G J. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2011, 13 (6) : 579-587. DOI: 10.1007/s11908-011-0210-z.
- [41] VAN DUIN D, LOK J J, EARLEY M, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66 (2) : 163-171. DOI: 10.1093/cid/cix783.
- [42] RAZ R, STAMM W E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329 (11) : 753-756. DOI: 10.1056/NEJM19930903291102.
- [43] BEEREPOOT M A, TER RIET G, NYS S, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172 (9) : 704-712. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.777.
- [44] LEE B S, BHUTA T, SIMPSON J M, et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10 (10) : CD003265. DOI: 10.1002/14651858.CD003265.pub3.
- [45] JORGENSEN M R, DESCOUROUEZ J L, SIODLAK M, et al. Efficacy and safety of probiotics and synbiotics in liver transplantation [J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38 (7) : 758-768. DOI: 10.1002/phar.2130.
- [46] GRIN P M, KOWALEWSKA P M, ALHAZZAN W, et al. Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis [J]. *Can J Urol*, 2013, 20 (1) : 6607-6614.
- [47] STAPLETON A E, AU-YEUNG M, HOOTON T M, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (10) : 1212-1217. DOI: 10.1093/cid/cir183.
- [48] HOLLYER I, VARIAS F, HO B, et al. Safety and efficacy of methenamine hippurate for the prevention of recurrent urinary tract infections in adult renal transplant recipients: a single center, retrospective study [J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21 (3) : e13063. DOI: 10.1111/tid.13063.
- [49] JEPSON R G, WILLIAMS G, CRAIG J C. Cranberries for preventing urinary tract infections [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10 (10) : CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
- [50] HAIDAR G, PHILIPS N J, SHIELDS R K, et al. Ceftolozane-tazobactam for the treatment of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa infections: clinical effectiveness and evolution of resistance [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65 (1) : 110-120. DOI: 10.1093/cid/cix182.
- [51] SHIELDS R K, POTOSKI B A, HAIDAR G, et al. Clinical outcomes, drug toxicity, and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (12) : 1615-1618. DOI: 10.1093/cid/ciw636.
- [52] SUN D, RUBIO-APARICIO D, NELSON K, et al. Meropenem-vaborbactam resistance selection, resistance prevention, and molecular mechanisms in mutants of KPC-producing klebsiella pneumoniae [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (12) : e01694-e01617. DOI: 10.1128/AAC.01694-17.
- [53] TEN DOESSCHATE T, VAN WERKHOVEN H, MEIJVIS S, et al. Fosfomycin-trometamol for urinary tract infections in kidney transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2019, 103 (6) : 1272-1276. DOI: 10.1097/TP.0000000000002427.
- [54] 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.
- [55] ALVAREZ-LERMA F, NOLLA-SALAS J, LEÓN C, et al. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29 (7) : 1069-1076. DOI: 10.1007/s00134-003-1807-y.
- [56] RICHARDS M J, EDWARDS J R, CULVER D H, et al. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System [J]. *Pediatrics*, 1999, 103 (4) : e39. DOI: 10.1542/peds.103.4.e39.
- [57] HE Z, HUO X, LEI D, et al. Management of candiduria in hospitalized patients: a single-center study on the implementation of IDSA guidelines and factors affecting clinical decisions [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40 (1) : 59-65. DOI: 10.1007/s10096-020-03999-1.
- [58] FISCHER S A, LU K. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 (Suppl 4) : 9-21. DOI: 10.1111/ajt.12094.
- [59] ISON M G, GROSSI P. Donor-derived infections in solid organ transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 (Suppl 4) : 22-30. DOI: 10.1111/ajt.12095.
- [60] BRATZLER D W, DELLINGER E P, OLSEN K M, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery [J]. *Surg Infect*, 2013, 14 (1) : 73-156. DOI: 10.1089/sur.2013.9999.
- [61] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . Transmission of multidrug-resistant Escherichia coli through kidney transplantation --- California and Texas, 2009 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2010, 59 (50) : 1642-1646.
- [62] MULARONI A, BERTANI A, VIZZINI G, et al. Outcome of transplantation using organs from donors infected or colonized with carbapenem-resistant gram-negative bacteria [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15 (10) : 2674-2682. DOI: 10.1111/ajt.13317.
- [63] LEN O, GARZONI C, LUMBRERAS C, et al. Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 (Suppl 7) : 10-18. DOI: 10.1111/1469-0691.12557.
- [64] SIFRI C D, ISON M G. Highly resistant bacteria and donor-derived infections: treading in uncharted territory [J]. *Transpl Infect Dis*, 2012, 14 (3) : 223-228. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2012.00752.x.
- [65] BISHARA J, GOLDBERG E, LEV S, et al. The utilization of solid organs for transplantation in the setting of infection with multidrug-resistant organisms: an expert opinion [J]. *Clin Transplant*, 2012, 26 (6) : 811-815. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2012.01693.x.
- [66] BERTRAND D, PALLET N, SARTORIUS A, et al. Clinical and microbial impact of screening kidney allograft preservative solution for bacterial contamination with high-sensitivity methods [J]. *Transpl Int*, 2013, 26 (8) : 795-799. DOI: 10.1111/tri.12130.
- [67] LIANG H, ZHANG P, YU B, et al. Machine perfusion combined with antibiotics prevents donor-derived infections caused by multidrug-resistant bacteria [J]. *Am J Transplant*, 2022, 22 (7) : 1791-1803. DOI: 10.1111/ajt.17032.
- [68] MARTIN S I, FISHMAN J A. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 (Suppl 4) : 272-279. DOI: 10.1111/ajt.12119.
- [69] FOX B C, SOLLINGER H W, BELZER F O, et al. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-

- sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis[J]. *Am J Med*, 1990, 89 (3): 255-274. DOI: 10.1016/0002-9343 (90) 90337-d.
- [70] HIBBERD P L, TOLKOFF-RUBIN N E, DORAN M, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients. a double-blind, randomized controlled trial[J]. *Online J Curr Clin Trials*, 1992.
- [71] RAFAT C, VIMONT S, ANCEL P Y, et al. Ofloxacin: new applications for the prevention of urinary tract infections in renal graft recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2011, 13 (4): 344-352. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00602.x.
- [72] WOJCIECHOWSKI D, CHANDRAN S. Effect of ciprofloxacin combined with sulfamethoxazole-trimethoprim prophylaxis on the incidence of urinary tract infections after kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2013, 96 (4): 400-405. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182962cab.
- [73] KHORVASH F, MORTAZAVI M, HAKAMIFARD A, et al. Comparison of the effect of co-trimoxazole and co-trimoxazole plus ciprofloxacin in urinary tract infection prophylaxis in kidney transplant patients[J]. *Adv Biomed Res*, 2016, 5 : 108. DOI: 10.4103/2277-9175.183669.
- [74] MANGUS R S, HAAG B W. Stented versus nonstented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metaanalysis[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4 (11): 1889-1896. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00595.x.
- [75] WILSON C H, RIX D A, MANAS D M. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 (6): CD004925. DOI: 10.1002/14651858.CD004925.pub3.

