

肝移植术后早期肺炎克雷伯菌感染的临床分析

郑可中 陈松 贺智翔 王国斌 赵红川 耿小平 黄帆

【摘要】 目的 探究肝移植术后早期肺炎克雷伯菌（KP）感染及其对预后的影响。方法 回顾性分析171例肝移植受者的资料，根据术后2周细菌培养结果分为无感染组（ $n=52$ ）和感染组（ $n=119$ ）；感染组86例未检出KP（非KP感染组），33例培养出KP（KP感染组）。比较无感染组和感染组、非KP感染组和KP感染组受者术前、术中及术后资料，分析肝移植术后早期KP感染的危险因素及受者长期生存的影响因素。结果 与无感染组比较，感染组术前终末期肝病模型（MELD）评分和总胆红素水平高，手术时间、术后重症监护室（ICU）治疗时间及住院时间长，术中红细胞输注量多，住院费用高，严重并发症发生率高，术后14 d和30 d白细胞计数、中性粒细胞绝对数、中性粒细胞与淋巴细胞比值高，术后14 d淋巴细胞绝对数低，术后30 d血红蛋白低，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$ ）。与非KP感染组比较，KP感染组MELD评分、总胆红素、天冬氨酸转氨酶（AST）水平高，手术时间、术后ICU治疗时间长，住院费用高，术后90 d病死率高，术后14 d白蛋白低，术后30 d总胆红素高，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$ ）。33例KP感染受者中，16例对碳青霉烯类抗生素耐药，其中7例在术后90 d内死亡；17例对碳青霉烯类抗生素中介或敏感，4例在术后90 d内死亡。术前MELD评分 ≥ 17 分、手术时间 ≥ 415 min是肝移植术后KP感染的独立危险因素（均为 $P<0.05$ ）。术后ICU治疗时间 ≥ 44 h和KP感染是肝移植长期预后的独立危险因素（均为 $P<0.05$ ）。结论 KP感染是肝移植术后死亡的独立危险因素，术前MELD评分高和手术时间长是肝移植术后早期KP感染的独立危险因素。

【关键词】 肝移植；感染；肺炎克雷伯菌；碳青霉烯酶；革兰阴性菌；终末期肝病模型；丙氨酸转氨酶；天冬氨酸转氨酶；预后

【中图分类号】 R617, R378 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 05-0017-11

Clinical analysis of early *Klebsiella pneumoniae* infection after liver transplantation Zheng Kezhong, Chen Song, He Zhixiang, Wang Guobin, Zhao Hongchuan, Geng Xiaoping, Huang Fan. Department of Liver Transplantation, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: Huang Fan, Email: huang_f@vip.126.com

【Abstract】 Objective To identify early *Klebsiella pneumoniae* (KP) infection after liver transplantation and its impact on prognosis. Methods Clinical data of 171 liver transplant recipients were retrospectively analyzed, and they were divided into the non-infection ($n=52$) and infection groups ($n=119$) according to the bacterial culture results at postoperative 2 weeks. In the infection group, KP was not detected in 86 cases (non-KP infection group), and KP was cultured in 33 cases (KP infection group). Preoperative, intraoperative and postoperative data were statistically compared between the non-infection and infection groups, and between the non-KP infection and KP infection groups. The risk factors of early KP infection after liver transplantation and the influencing factors of long-term survival of the recipients were analyzed. Results Compared with the non-infection group, model for end-stage liver disease (MELD) score and total bilirubin level were higher, the operation time was longer, the length of postoperative intensive care unit (ICU) stay and the length of hospital stay were longer, the amount of intraoperative red blood cell transfusion was higher, the hospitalization

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024053

基金项目：安徽省临床医学研究转化专项（202204295107020015）；安徽医科大学基础与临床合作项目（2019xkjT022）

作者单位：230022 合肥，安徽医科大学第一附属医院肝移植外科

作者简介：郑可中（ORCID 0009-0001-4493-7378），硕士研究生，研究方向为肝移植，Email: 1084756192@qq.com

通信作者：黄帆（ORCID 0000-0002-9870-1678），硕士研究生导师，副主任医师，研究方向为肝胆胰外科治疗、肝移植，Email:

huang_f@vip.126.com

expense was higher, the incidence of severe complications was higher, white blood cell count, absolute neutrophil cell count and neutrophil-to-lymphocyte ratio at postoperative 14 and 30 d were higher, absolute lymphocyte count at postoperative 14 d was lower and hemoglobin level at postoperative 30 d was lower in the infection group. The differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Compared with the non-KP infection group, MELD score, total bilirubin level and aspartate aminotransferase (AST) level were higher, the operation time and the length of postoperative ICU stay were longer, the hospitalization expense was higher, the 90-d fatality was higher, the albumin level at postoperative 14 d was lower, and total bilirubin level at postoperative 30 d was higher in the KP infection group. The differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Among 33 recipients with KP infection, 16 cases were resistant to carbapenem antibiotics, and 7 of them died within postoperative 90 d. Seventeen cases were intermediate or sensitive to carbapenem antibiotics, and 4 of them died within postoperative 90 d. Preoperative MELD score ≥ 17 and operation time ≥ 415 min were the independent risk factors for KP infection after liver transplantation (both $P < 0.05$). The length of postoperative ICU stay ≥ 44 h and KP infection were the independent risk factors for long-term prognosis of liver transplantation (both $P < 0.05$). **Conclusions** KP infection is an independent risk factor for death after liver transplantation. High preoperative MELD score and long operation time are the independent risk factors for early KP infection after liver transplantation.

【 Key words 】 Liver transplantation; Infection; *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenemase; Gram negative bacteria; Model for end-stage liver disease; Alanine aminotransferase; Aspartate aminotransferase; Prognosis

感染并发症是肝移植术后早期死亡的主要原因之一^[1-3]。在肝移植术后前 3 个月, 由于免疫抑制, 受者容易发生院内感染, 包括腹腔内深部感染、呼吸道感染、胆道感染、手术切口感染、血液感染、尿路感染等^[4-6]。相较于免疫功能正常的患者, 肝移植受者由于手术创伤大、营养状况差以及免疫抑制治疗, 其感染发展更快也更重^[3]。根据近年来的临床研究, 革兰阴性菌被认为是肝移植术后感染的主要病原菌之一^[4-5]。在革兰阴性菌中, 肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*, KP) 由于其致病率较高和治疗手段有限, 逐渐成为术后严重感染和死亡的主要原因, 其感染往往与严重并发症及不良预后直接相关^[7-10]。积极分析 KP 临床特点和感染高危因素是防治肝移植术后 KP 感染的重要措施, 而目前关于防治肝移植术后 KP 感染意见尚未统一。因此, 本研究分析肝移植术后 KP 感染患者的临床特点, 旨在探究影响 KP 感染率和预后的危险因素, 以期对肝移植术后感染的诊治提供指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

回顾性分析 2015 年 1 月至 2023 年 6 月在安徽医科大学第一附属医院肝移植外科行肝移植手术的 198 例受者的资料, 根据纳入和排除标准, 本研究纳入 171 例, 其中男 134 例, 女 37 例, 年龄 49 (38, 55) 岁, 原发病包括乙型病毒性肝炎 (乙肝) 肝硬化 90 例、肝恶性肿瘤 31 例、酒精性肝硬化 11 例、自身免疫性肝病 27 例 (其中原发性胆汁性肝硬化 15 例、自身免疫性肝炎 9 例、重叠综合征 3 例)、遗传代谢性疾病 12 例 (肝豆状核变性 5 例、糖原累积症 2 例、多囊肝 2 例、先天性胆道闭锁 2 例、Caroli 病 1 例)。

纳入标准: (1) 年龄 3~75 岁; (2) 无器官联合移植; (3) 术前无感染和细菌定植。排除标准: (1) 病例资料不完善; (2) 术前长期接受免疫抑制药治疗; (3) 术后 10 d 内死亡; (4) 非全肝移植; (5) 供肝灌洗液培养细菌阳性。

根据术后 2 周内细菌培养结果分为无感染组 (52 例) 和感染组 (119 例), 感染组中, 86 例未检出 KP (非 KP 感染组), 33 例检出 KP (KP 感染组)。本研究已通过安徽医科大学第一附属医院临床研究伦理委员会伦理审查 (批件号: PJ2024-04-33), 符合《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《赫尔辛基宣言》《人体生物医学研究国际道德指南》等伦理原则。

1.2 手术及围手术期管理

患者首先接受标准的术前评估, 主要包括实验室检查及影像学检查。手术方式主要为同种异体原位肝移植。术后抗生素方案根据受者情况和供者情况经验性常规选用亚胺培南-西司他丁钠、头孢哌酮钠-舒巴坦钠, 术后根据体温及标本培养结果逐步降低抗生素等级或联合其他种类抗生素, 若为 KP 感染, 则根据指南结合药敏选用多黏菌素、替加环素或头孢他啶-阿维巴坦为基础结合 1~2 种药敏阳性的抗生素联合治疗^[9]。受者术后常规进行定期的痰、尿液、引流液及静脉导管的微生物培养, 有 T 管引流的患者留取胆汁培养。主要采用他克莫司联合糖皮质激素 (激素) 的二联免疫抑制方案, 术后 2 周内逐日递减停用激素。

1.3 研究内容

比较无感染组和感染组、非 KP 感染组和 KP 感染组受者的术前、术中和术后资料, 及术后 14 d 和 30 d 的实验室指标。术前资料包括性别、年龄、体质

量指数 (body mass index, BMI), 终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分、血型、原发病等; 术中及术后资包括手术时间、无肝期、术中出血量、术中红细胞输注量、术中血浆输注量、移植体与受者质量比 (graft to recipient weight ratio, GRWR)、术后重症监护室 (intensive care unit, ICU) 治疗时间、术后住院时间、住院费用、严重并发症、术后 30 d 及 90 d 病死率等; 实验室指标包括白细胞计数、中性粒细胞绝对数、淋巴细胞绝对数、中性粒细胞与淋巴细胞比值、血红蛋白、血小板、白蛋白、总胆红素、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)。分析肝移植术后早期 KP 感染及影响受者长期生存的危险因素。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析。符合

正态分布的计量资料采用均数±标准差表示, 不符合正态分布的计量资料采用中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 比较采用两独立样本 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料以率表示, 比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用单因素和多因素 logistic 及 Cox 回归分析肝移植术后 KP 感染及受者长期生存的影响因素。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并用 log-rank 检验对比生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受者术前临床资料比较

与无感染组比较, 感染组的术前 MELD 评分及总胆红素水平较高, 差异均有统计学意义 (均为 $P < 0.05$, 表 1)。与非 KP 感染组相比, KP 感染组的 MELD 评分、总胆红素、AST 水平较高, 差异均有统计学意义 (均为 $P < 0.05$, 表 2)。

表 1 无感染组和感染组受者术前资料比较

Table 1 Comparison of preoperative data of recipients between non-infection group and infection group

变量	无感染组 (n=52)	感染组 (n=119)	统计值	P值
年龄[M (P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	49 (40, 56)	48 (38, 55)	-0.297	0.766
男性[n (%)]	45 (87)	89 (75)	2.946	0.086
BMI[M (P ₂₅ , P ₇₅), kg/m ²]	23 (21, 25)	22 (21, 24)	-0.581	0.561
MELD评分[M (P ₂₅ , P ₇₅), 分]	16 (10, 23)	19 (13, 27)	-2.011	0.044
血型[n (%)]			2.184	0.535
A型	18 (35)	41 (34)		
B型	9 (17)	32 (27)		
AB型	4 (8)	8 (7)		
O型	21 (40)	38 (32)		
原发病[n (%)]				
乙肝肝硬化	27 (52)	63 (53)	0.015	0.902
肝恶性肿瘤	11 (21)	20 (17)	0.461	0.497
酒精性肝硬化	4 (8)	7 (6)	0.197	0.657
自身免疫性肝病	7 (13)	20 (17)	0.305	0.581
遗传代谢性疾病	3 (6)	9 (8)	0.178	0.673
实验室指标				
白细胞计数[M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	3.1 (2.4, 4.9)	4.2 (2.4, 6.1)	-1.670	0.095
中性粒细胞绝对数[M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	2.1 (1.4, 3.3)	2.3 (1.6, 4.2)	-1.176	0.240
淋巴细胞绝对数[M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	0.7 (0.4, 1.2)	0.8 (0.5, 1.1)	-0.369	0.712
中性粒细胞与淋巴细胞比值[M (P ₂₅ , P ₇₅)]	3.0 (2.3, 5.3)	3.3 (2.1, 6.0)	-0.931	0.352
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	106±26	100±27	1.406	0.163
血小板计数[M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	55 (32, 88)	60 (32, 100)	-0.496	0.620
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	35±10	35±6	0.287	0.774
总胆红素[M (P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	34 (22, 99)	56 (26, 233)	-2.158	0.031
ALT[M (P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	36 (23, 56)	39 (26, 64)	-0.817	0.414
AST[M (P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	48 (34, 80)	49 (33, 94)	-0.420	0.674

表 2 非 KP 感染组和 KP 感染组受者术前资料比较

Table 2 Comparison of preoperative data of recipients between non KP infection group and KP infection group

变量	非KP感染组 (n=86)	KP感染组 (n=33)	统计值	P值
年龄[M (P ₂₅ ,P ₇₅), 岁]	49 (39, 55)	47 (36, 55)	-0.523	0.601
男性[n (%)]	63 (73)	26 (79)	0.387	0.534
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.7±3.0	22.5±2.9	0.410	0.683
MELD评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	18.6±8.7	23.1±2.9	-2.650	0.009
血型[n (%)]			2.847	0.416
A型	31 (36)	10 (30)		
B型	24 (28)	8 (24)		
AB型	7 (8)	1 (3)		
O型	24 (28)	14 (42)		
原发病[n (%)]				
乙型肝炎肝硬化	47 (55)	16 (48)	0.364	0.546
肝恶性肿瘤	15 (17)	5 (15)	0.089	0.765
酒精性肝硬化	5 (6)	2 (6)	0.003	0.959
自身免疫性肝病	12 (14)	8 (24)	1.806	0.179
遗传代谢性疾病	7 (8)	2 (6)	0.147	0.701
实验室指标				
白细胞计数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	3.9 (2.3, 5.8)	4.6 (3.1, 6.9)	-1.323	0.186
中性粒细胞绝对数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	2.2 (1.4, 3.4)	2.8 (1.5, 5.0)	-1.057	0.291
淋巴细胞绝对数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	0.7 (0.5, 1.1)	0.7 (0.5, 1.0)	-0.031	0.975
中性粒细胞与淋巴细胞比值[M (P ₂₅ ,P ₇₅)]	3.1 (2.0, 5.7)	4.2 (2.1, 7.1)	-1.107	0.268
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	98±26	105±30	-1.112	0.272
血小板计数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	61 (35, 102)	53 (27, 85)	-1.207	0.227
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	35±7	35±6	0.209	0.834
总胆红素[M (P ₂₅ ,P ₇₅), μmol/L]	48 (22, 148)	98 (40, 375)	-2.737	0.006
ALT[M (P ₂₅ ,P ₇₅), U/L]	36 (26, 59)	49 (29, 88)	-1.645	0.100
AST[M (P ₂₅ ,P ₇₅), U/L]	47 (31, 83)	68 (46, 144)	-2.161	0.031

2.2 受者术中及术后临床资料比较

与无感染组比较, 感染组手术时间较长, 术中红细胞输注量较多, 术后 ICU 治疗时间及住院时间较长, 住院费用较高, 严重并发症发生率较高, 差异均有统计学意义 (均为 $P < 0.05$, 表 3)。

与非 KP 感染组比较, KP 感染组手术时间、术后 ICU 治疗时间较长, 住院费用较高, 术后 90 d 病死率较高, 差异均有统计学意义 (均为 $P < 0.05$, 表 4)。

在 33 例 KP 感染组受者中, 共有 60 个标本培养

出 KP, 最常培养出 KP 的标本是痰标本, 即呼吸道感染, 占 42%, 其次是血标本、引流液标本、切口分泌物标本和胆汁标本, 尿液标本最少, 仅占 3%。其中 13 例 (39%) 受者发生多部位 KP 感染。

经过菌株培养和耐药性分析, 33 例 KP 感染受者中, 16 例对碳青霉烯类抗生素产生耐药性, 其中 7 例在术后 90 d 内死亡; 17 例对碳青霉烯类抗生素中介或敏感的受者中, 4 例在术后 90 d 内死亡, 两组病死率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.517$, $P = 0.218$)。

表 3 无感染组和感染组受者术中及术后资料比较

Table 3 Comparison of intraoperative and postoperative data of recipients between non-infection group and infection group

变量	无感染组 (n=52)	感染组 (n=119)	统计值	P值
手术时间[M (P ₂₅ ,P ₇₅), min]	395 (344, 445)	425 (370, 490)	-22.523	0.012
无肝期[M (P ₂₅ ,P ₇₅), min]	54 (46, 63)	53 (49, 63)	-20.650	0.515
术中出血量[M (P ₂₅ ,P ₇₅), mL]	800 (425, 1 000)	800 (500, 1 500)	-21.635	0.102
术中红细胞输注量[M (P ₂₅ ,P ₇₅), U]	4.0 (0.3, 8.0)	6.0 (4.0, 10.0)	-22.213	0.027
术中血浆输注量[M (P ₂₅ ,P ₇₅), mL]	1 000 (800, 1 400)	1 050 (800, 1 800)	-21.964	0.050
GRWR[M (P ₂₅ ,P ₇₅), %]	2.0 (1.8, 2.4)	2.1 (1.8, 2.5)	-20.883	0.377
ICU治疗时间[M (P ₂₅ ,P ₇₅), h]	35 (25, 54)	48 (32, 89)	-23.288	0.001
术后住院时间[M (P ₂₅ ,P ₇₅), d]	23 (18, 28)	27 (19, 38)	-22.547	0.011
总住院费用[M (P ₂₅ ,P ₇₅), 万元]	18 (15, 21)	22 (17, 36)	-23.929	<0.001
严重并发症[n (%)]	6 (12)	35 (29)	6.342	0.012
术后30 d死亡[n (%)]	4 (8)	9 (8)	0.001	0.977
术后90 d死亡[n (%)]	5 (10)	19 (16)	1.210	0.271

表 4 非 KP 感染组和 KP 感染组受者术中及术后资料比较

Table 4 Comparison of intraoperative and postoperative data of recipients between non KP infection group and KP infection group

变量	非KP感染组 (n=86)	KP感染组 (n=33)	统计值	P值
手术时间[M (P ₂₅ ,P ₇₅), min]	415 (368, 480)	460 (418, 515)	-2.394	0.017
无肝期[M (P ₂₅ ,P ₇₅), min]	53 (49, 63)	50 (46, 61)	-1.451	0.147
术中出血量[M (P ₂₅ ,P ₇₅), mL]	800 (500, 1 500)	800 (450, 1 500)	-0.332	0.740
术中红细胞输注量[M (P ₂₅ ,P ₇₅), U]	6 (4, 10)	6 (2, 10)	-0.093	0.926
术中血浆输注量[M (P ₂₅ ,P ₇₅), mL]	1 000 (800, 1 800)	1 400 (1 000, 2 025)	-1.573	0.116
GRWR[M (P ₂₅ ,P ₇₅), %]	2.1 (1.7, 2.5)	2.2 (1.8, 2.5)	-0.671	0.502
ICU治疗时间[M (P ₂₅ ,P ₇₅), h]	42 (28, 68)	79 (54, 242)	-4.723	<0.001
术后住院时间[M (P ₂₅ ,P ₇₅), d]	25 (19, 35)	32 (23, 41)	-1.963	0.050
住院总费用[M (P ₂₅ ,P ₇₅), 万元]	20 (17, 29)	28 (20, 51)	-2.659	0.008
严重并发症[n (%)]	25 (29)	10 (30)	0.017	0.895
术后30 d死亡[n (%)]	5 (6)	4 (12)	1.357	0.244
术后90 d死亡[n (%)]	8 (9)	11 (33)	10.265	0.001

2.3 术后实验室检查结果

感染组术后 14 d 和 30 d 白细胞计数、中性粒细胞绝对数、中性粒细胞与淋巴细胞比值均高于无感染组；感染组术后 14 d 淋巴细胞绝对数低于无感染组；感染组术后 30 d 血红蛋白低于无感染组，差异均有统计学意义（均为 $P < 0.05$ ，表 5）。

KP 感染组术后 14 d 白蛋白低于非 KP 感染组，术后 30 d 总胆红素高于非 KP 感染组，差异均有统计学意义（均为 $P < 0.05$ ，表 6）。

2.4 肝移植术后 KP 感染的危险因素分析

单因素分析结果显示，术前 MELD 评分 ≥ 17 分、术前 ALT ≥ 39 U/L、AST ≥ 49 U/L、手术时间 \geq

表 5 无感染组和感染组受者术后实验室指标比较

Table 5 Comparison of postoperative laboratory indicators of recipients between non-infection group and infection group

指标	无感染组 (n=52)	感染组 (n=119)	统计值	P值
术后14 d				
白细胞计数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	6 (4, 9)	9 (6, 13)	-3.926	<0.001
中性粒细胞绝对数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	4 (3, 7)	7 (5, 11)	-3.926	<0.001
淋巴细胞绝对数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	0.8 (0.6, 1.1)	0.6 (0.4, 1.0)	-2.098	0.036
中性粒细胞与淋巴细胞比值[M (P ₂₅ ,P ₇₅)]	6 (4, 9)	11 (8, 16)	-5.736	<0.001
血红蛋白[M (P ₂₅ ,P ₇₅), g/L]	97 (88, 103)	93 (86, 103)	-0.905	0.366
血小板[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	54 (36, 102)	64 (41, 102)	-1.424	0.154
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	38±4	39±4	-0.435	0.664
总胆红素[M (P ₂₅ ,P ₇₅), μmol/L]	32 (19, 68)	35 (23, 72)	-1.195	0.232
ALT[M (P ₂₅ ,P ₇₅), U/L]	87 (66, 151)	96 (52, 159)	-0.031	0.976
AST[M (P ₂₅ ,P ₇₅), U/L]	27 (17, 45)	38 (21, 64)	-1.667	0.093
术后30 d				
白细胞计数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	4 (3, 5)	5 (4, 8)	-3.938	<0.001
中性粒细胞绝对数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	2.5 (1.8, 3.3)	3.7 (2.5, 5.5)	-3.945	<0.001
淋巴细胞绝对数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	0.7 (0.6, 1.4)	0.9 (0.5, 1.3)	-0.468	0.640
中性粒细胞与淋巴细胞比值[M (P ₂₅ ,P ₇₅)]	3.4 (2.0, 4.3)	4.3 (2.7, 7.4)	-2.958	<0.001
血红蛋白[M (P ₂₅ ,P ₇₅), g/L]	100±19	91±17	2.799	0.006
血小板[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	131 (82, 193)	136 (84, 252)	-0.817	0.414
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	40±4	39±4	1.487	0.139
总胆红素[M (P ₂₅ ,P ₇₅), μmol/L]	21 (13, 31)	17 (10, 28)	-1.651	0.099
ALT[M (P ₂₅ ,P ₇₅), U/L]	29 (15, 54)	26 (15, 43)	-0.575	0.565
AST[M (P ₂₅ ,P ₇₅), U/L]	23 (16, 35)	25 (15, 38)	-0.634	0.526

415 min 是肝移植术后 KP 感染的危险因素；多因素分析结果显示，术前 MELD 评分 ≥ 17 分、手术时间 ≥ 415 min 是肝移植术后 KP 感染的独立危险因素（均为 $P < 0.05$ ，表 7）。

2.5 生存分析

171 例受者，随访时间为 0.4~103.9 个月，中位随访时间 29.6 个月。无感染组及感染组生存率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.034$, $P=0.854$, 图 1A)；KP 感染组术后累积生存率低于非 KP 感染组，差异有统计学意义 ($\chi^2=14.185$, $P < 0.001$, 图 1B)。

单因素分析结果显示，术前 MELD 评分 ≥ 17 分、术后 ICU 治疗时间 ≥ 44 h 以及 KP 感染是影响长期预后的危险因素，多因素分析结果显示，术

后 ICU 治疗时间 ≥ 44 h 和 KP 感染是影响长期预后的独立危险因素（均为 $P < 0.05$ ，表 8）。

3 讨论

感染是肝移植受者术后主要并发症之一，导致术后早期病死率升高^[11-15]。本研究中，肝移植术后 2 周内总感染率为 69.6%，感染组术后早期严重并发症发生率高于无感染组，而两组短期病死率及长期生存率差异无统计学意义。感染组术前 MELD 评分较无感染组高。既往研究报道，MELD 评分高的患者一般情况较差，术后感染风险更高^[16-19]。术中相关资料比较中，感染同样与手术时间和术中输血量感染密切相关。手术时间长意味着严重的创伤，而输血同样会增加感染

表 6 非 KP 感染组和 KP 感染组患者术后实验室检查结果

Table 6 Comparison of postoperative laboratory indicators of recipients between non KP infection group and KP infection group

指标	非KP感染组 (n=86)	KP感染组 (n=33)	统计值	P值
术后14 d				
白细胞计数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	9 (7, 13)	8 (6, 13)	-0.513	0.608
中性粒细胞绝对数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	7 (5, 11)	6 (5, 11)	-0.405	0.686
淋巴细胞绝对数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	0.7 (0.4, 1.0)	0.6 (0.4, 1.0)	-0.717	0.474
中性粒细胞与淋巴细胞比值[M (P ₂₅ ,P ₇₅)]	11 (7, 16)	12 (8, 20)	-0.627	0.531
血红蛋白[M (P ₂₅ ,P ₇₅), g/L]	96±15	94±16	0.656	0.513
血小板[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	66 (46, 103)	61 (37, 100)	-1.202	0.229
白蛋白 (x̄±s, g/L)	39±5	37±3	2.290	0.024
总胆红素[M (P ₂₅ ,P ₇₅), μmol/L]	34 (23, 68)	43 (24, 112)	-1.418	0.156
ALT[M (P ₂₅ ,P ₇₅), U/L]	96 (57, 160)	106 (47, 161)	-0.309	0.757
AST[M (P ₂₅ ,P ₇₅), U/L]	38 (19, 54)	41 (26, 76)	-1.151	0.250
术后30 d				
白细胞计数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	5 (4, 7)	7 (4, 9)	-1.203	0.229
中性粒细胞绝对数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	3.5 (2.5, 4.8)	4.2 (2.3, 7.1)	-0.870	0.384
淋巴细胞绝对数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	0.9 (0.6, 1.2)	1.0 (0.5, 1.3)	-0.491	0.623
中性粒细胞与淋巴细胞比值[M (P ₂₅ ,P ₇₅)]	4.2 (2.8, 6.5)	5.2 (2.1, 8.9)	-0.690	0.490
血红蛋白[M (P ₂₅ ,P ₇₅), g/L]	92±16	87±19	1.031	0.305
血小板[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	142 (92, 264)	109 (77, 222)	-1.415	0.157
白蛋白 (x̄±s, g/L)	39±4	38±5	0.943	0.348
总胆红素[M (P ₂₅ ,P ₇₅), μmol/L]	14 (10, 25)	21 (15, 35)	-2.619	0.009
ALT[M (P ₂₅ ,P ₇₅), U/L]	25 (15, 42)	27 (17, 46)	-0.571	0.568
AST[M (P ₂₅ ,P ₇₅), U/L]	24 (15, 35)	28 (17, 48)	-0.980	0.327

风险,尤其是红细胞,最新的研究提示该风险与循环中的非转铁蛋白结合铁有关,它能促进致病菌的增殖^[20]。

术后感染会加重病情,增加治疗难度,延长病程。本研究中感染组术后住院时间更长,住院费用更高。实验室检查结果显示,术后2周感染组的白细胞、中性粒细胞、中性粒细胞与淋巴细胞比值偏高,而淋巴细胞偏低;而在术后1个月时,感染组血红蛋白偏低。持续甚至加重的感染所产生的持续性炎症,协同免疫抑制会造成慢性贫血和淋巴细胞减少症^[21-22]。

本研究中,肝移植术后2周内KP感染率为19.3%。KP具有较强的致病性及较高的耐药率,是肝移植术

后抗感染治疗的重难点^[23-25]。KP感染组术后14 d白蛋白低于非KP感染组,术后30 d总胆红素高于非KP感染组,提示KP感染受者术后营养状况差、肝功能恢复慢。KP感染组术前MELD评分高、手术时间长,结合logistics回归分析发现,MELD评分≥17分、手术时间≥415 min是导致术后KP感染的独立危险因素。

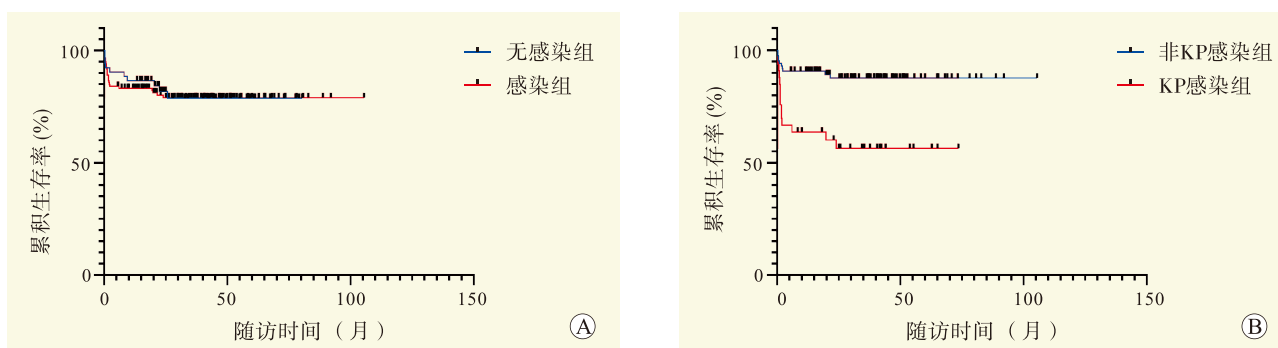
术后90 d,KP感染组的病死率为33.3%,非KP感染组为9.3%,KP感染组生存率更低。在新近的肝移植相关临床研究中,与术后死亡独立相关的危险因素多为年龄、术前MELD评分、术后机械通气时间以及感染^[26-29]。为了进一步探究肝移植术后死亡相关危险因素,本研究将可能的指标纳入Cox回归

表 7 肝移植术后 KP 感染的危险因素分析

Table 7 Risk factors analysis of KP infection after liver transplantation

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR ^① (95%CI ^②)	β值	P值	OR (95%CI)	β值	P值
—般情况						
性别 (男比女)	1.032 (0.408~2.608)	0.031	0.947			
年龄 (≥49岁比<49岁)	0.888 (0.415~1.899)	-0.119	0.760			
BMI (≥22.49 kg/m ² 比<22.49 kg/m ²)	0.914 (0.428~1.955)	-0.090	0.817			
术前资料						
MELD评分 (≥17分比<17分)	3.217 (1.357~7.627)	1.168	0.008	2.832 (1.138~7.048)	1.041	0.025
乙型肝炎病毒感染 (罹患比未罹患)	0.726 (0.337~1.562)	-0.321	0.412			
肝恶性肿瘤 (罹患比未罹患)	0.763 (0.305~1.098)	-0.271	0.563			
白细胞计数 (≥3.78×10 ⁹ /L比<3.78×10 ⁹ /L)	1.348 (0.629~2.889)	0.298	0.443			
中性粒细胞绝对数 (≥2.23×10 ⁹ /L比<2.23×10 ⁹ /L)	1.832 (0.844~3.973)	0.605	0.126			
淋巴细胞绝对数 (≥0.66×10 ⁹ /L比<0.66×10 ⁹ /L)	0.969 (0.453~2.071)	-0.032	0.935			
中性粒细胞与淋巴细胞比值 (≥3.12比<3.12)	1.616 (0.750~3.480)	0.480	0.220			
血红蛋白 (≥101.51 g/L比<101.51 g/L)	0.914 (0.428~1.955)	-0.090	0.817			
血小板 (≥59×10 ⁹ /L比<59×10 ⁹ /L)	0.833 (0.389~1.786)	-0.182	0.639			
白蛋白 (≥35.22 g/L比<35.22 g/L)	0.964 (0.449~2.066)	-0.037	0.924			
ALT (≥39 U/L比<39 U/L)	2.990 (1.323~6.756)	1.095	0.008	2.850 (0.820~9.901)	1.047	0.099
AST (≥49 U/L比<49 U/L)	2.659 (1.178~6.004)	0.978	0.019	1.036 (0.296~3.628)	0.035	0.956
术中资料						
手术时间 (≥415 min比<415 min)	4.295 (1.748~10.554)	1.457	0.001	4.370 (1.716~11.130)	1.475	0.002
术中出血量 (≥800 mL比<800 mL)	0.995 (0.443~2.061)	-0.046	0.907			
术中红细胞输注量 (≥4.5 U比<4.5 U)	1.318 (0.612~2.838)	0.276	0.480			
术中血浆输注量 (≥1 000 mL比<1 000 mL)	2.316 (0.939~5.710)	0.840	0.068			
GRWR (≥2.09%比<2.09%)	1.471 (0.686~3.154)	0.386	0.321			

注：①OR为比值比。
②CI为可信区间。



注：A 图为无感染组与感染组受者生存曲线；B 图为非 KP 感染组与 KP 感染组受者生存曲线。

图 1 受者生存曲线分析

Figure 1 Survival curve analysis of recipients

表 8 肝移植长期预后的危险因素分析

Table 8 Analysis of risk factors for long-term prognosis of liver transplantation

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR ^① (95%CI ^②)	β 值	P值	HR (95%CI)	β 值	P值
一般资料						
性别 (男比女)	1.017 (0.443~2.337)	0.017	0.968			
年龄 (≥ 49 岁比 < 49 岁)	0.955 (0.487~1.871)	-0.046	0.893			
BMI (≥ 22.49 kg/m ² 比 < 22.49 kg/m ²)	0.847 (0.432~1.661)	-0.166	0.629			
术前资料						
MELD评分 (≥ 17 分比 < 17 分)	2.207 (1.055~4.617)	0.792	0.036	1.467 (0.682~3.154)	0.383	0.327
乙型肝炎病毒感染 (罹患比未罹患)	1.009 (0.505~2.015)	0.009	0.980			
肝恶性肿瘤 (罹患比未罹患)	1.155 (0.539~2.477)	0.144	0.711			
术中资料						
手术时间 (≥ 415 min比 < 415 min)	1.684 (0.833~3.405)	0.521	0.146			
术中出血量 (≥ 800 mL比 < 800 mL)	1.307 (0.647~2.642)	0.268	0.455			
GRWR ($\geq 2.09\%$ 比 $< 2.09\%$)	0.896 (0.455~1.763)	-0.110	0.750			
术后资料						
ICU治疗时间 (≥ 44 h比 < 44 h)	4.021 (1.751~9.236)	1.392	0.001	2.712 (1.089~6.754)	0.998	0.032
感染 (是比否)	1.072 (0.512~2.242)	0.069	0.854			
KP感染 (是比否)	3.439 (1.734~6.820)	1.235	< 0.001	2.145 (1.031~4.465)	0.763	0.041

注: ①HR为风险比。

②CI为可信区间。

分析, 发现术前 MELD 评分高、术后 ICU 治疗时间长以及 KP 感染是影响肝移植长期预后的危险因素, 而术后 ICU 治疗时间 ≥ 44 h 和术后 KP 感染是影响长期预后的独立危险因素。

由于菌株对抗生素的耐药性增加, 临床发现的耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 逐年增多^[30-34]。有报道指出, 肝移植受者 CRKP 感染率为 63.3%, CRKP 感染占细菌感染所致死亡的 30%, 并且肝移植受者术后 CRKP 感染率亦呈逐年上升趋势^[26]。由于 CRKP 感染的致死率及治疗难度远高于非耐药菌感染, 因此临床上应十分重视 CRKP 的感染情况。本研究中, KP 感染组有 16 例为 CRKP, 7 例在术后 90 d 死亡, 其余 17 例病死率为 23% (4/17), 尽管 CRKP 感染受者病死率较高, 但由于样本量偏小, 差异无统计学意义。由于肝移植受者营养不良、手术创伤以及免疫抑制, 极易发生机会性感染和耐药菌传播, 在保证营养支持以及免疫抑制的前提下, 抗生素的选择是治疗耐药菌的重点。根据文献总结的临床经验, 单药治疗 CRKP 的成功率极低, 最好选用 2~3 种抗生素联合治疗^[35-38]。

综上所述, KP 感染是肝移植术后死亡的独立危险因素, 术前 MELD 评分高和手术时间长是术后早期 KP 感染的独立危险因素。重点关注术前高 MELD

评分患者, 缩短手术时间, 可以降低 KP 感染率, 辅以及时而有针对性的抗感染治疗, 有利于改善肝移植受者预后。但本研究存在样本量偏小、单中心和回顾性设计等局限性, 未来需要更大规模和更长随访时间的前瞻性研究来证实。

参考文献:

- [1] MOULOUDI E, MASSA E, PAPADOPOULOS S, et al. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* among intensive care unit patients after orthotopic liver transplantation: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(9): 3216-3218. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.09.159.
- [2] TEZCAN H, ALTUNSOY A, TURAN GÖKÇE D, et al. Multidrug-resistant infections after liver transplantation, etiology and risk factors: a single-center experience[J]. *Exp Clin Transplant*, 2023, 21(12): 952-960. DOI: 10.6002/ect.2023.0081.
- [3] CHEN IC, DUNGCA LBP, LIN CC, et al. Epidemiology and risk factors of early bacterial infections after pediatric living donor liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2024, 56(3): 625-633. DOI: 10.1016/j.transproceed.2024.02.014.
- [4] 张文, 朱传龙. 肝移植后免疫抑制状态下继发感染对策及展望[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(7): 673-679. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2022.07.001.
ZHANG W, ZHU CL. Countermeasure and prospect of secondary infection under immunosuppression after liver transplantation[J]. *J Med Postgrad*, 2022, 35(7): 673-

679. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2022.07.001.
- [5] KALPOE JS, SONNENBERG E, FACTOR SH, et al. Mortality associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in liver transplant recipients[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(4): 468-474. DOI: 10.1002/lt.23374.
- [6] 王文静, 张靖垚, 张晓刚, 等. 肝衰竭患者肝移植后细菌感染特征及危险因素分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(11): 1343-1350. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230913-00093.
- WANG WJ, ZHANG JY, ZHANG XG, et al. Analysis of characteristics and risk factors of bacterial infection in patients undergoing liver transplantation for liver failure[J]. *Chin J Dig Surg*, 2023, 22(11): 1343-1350. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230913-00093.
- [7] 邹国寅, 董冲, 孙超, 等. 儿童肝移植术后早期血流感染的危险因素及对预后的影响[J]. *中华小儿外科杂志*, 2024, 45(3): 208-216. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20230727-00198.
- ZOU GY, DONG C, SUN C, et al. Early bloodstream infection after pediatric liver transplantation: risk factors and prognostic effects[J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2024, 45(3): 208-216. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20230727-00198.
- [8] 刘淼, 王策, 穆红. 儿童肝移植患者术后感染病原菌的分布以及耐药情况[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(22): 2861-2867. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.22.018.
- LIU M, WANG C, MU H. Pathogenic bacteria distribution and drug resistance analysis after liver transplantation in children[J]. *J Pract Med*, 2022, 38(22): 2861-2867. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.22.018.
- [9] 范铁艳, 李君, 陈虹. 肝移植术后肺炎克雷伯杆菌感染[J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2023, 11(1): 65-68. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2023.01.016.
- FAN T Y, LI J, CHEN H. *Klebsiella pneumoniae* infection after liver transplantation[J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2023, 11(1): 65-68. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2023.01.016.
- [10] GUO L, PENG P, PENG WT, et al. *Klebsiella pneumoniae* infections after liver transplantation: Drug resistance and distribution of pathogens, risk factors, and influence on outcomes[J]. *World J Hepatol*, 2024, 16(4): 612-624. DOI: 10.4254/wjh.v16.i4.612.
- [11] JEROME E, CAVAZZA A, MENON K, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin for post-operative sepsis/infection in liver transplantation[J]. *Transpl Immunol*, 2022, 74: 101675. DOI: 10.1016/j.trim.2022.101675.
- [12] TU ZH, JIN PB, CHEN DY, et al. Infection evaluation in the early period after liver transplantation: a single-center exploration[J]. *Transpl Infect Dis*, 2023, 25(2): e14002. DOI: 10.1111/tid.14002.
- [13] OH SH, JEONG IS, KIM DY, et al. Recent improvement in survival outcomes and reappraisal of prognostic factors in pediatric living donor liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2022, 28(6): 1011-1023. DOI: 10.1002/lt.26308.
- [14] GUO W, SHENG J, GU Y, et al. Analysis and forecast for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Infections among liver transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(5): 1448-1452. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.02.027.
- [15] KIM YJ, KIM SI, LEE YD, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in liver transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(4): 1132-1135. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.01.043.
- [16] 吴小霞, 吴灵俐, 舒琳, 等. 肝移植术后革兰氏阳性球菌的感染特点及防治效果[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(5): 707-715. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220631.
- WU XX, WU LL, SHU L, et al. Characteristics of Gram-positive cocci infection and the therapeutic effect after liver transplantation[J]. *J Cent South Univ Med Sci*, 2023, 48(5): 707-715. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220631.
- [17] FRICKER ZP, MUKTHINUTHALAPATI VVPK, AKINYEYE S, et al. MELD-Na is more strongly associated with risk of infection and outcomes than other characteristics of patients with cirrhosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(1): 247-256. DOI: 10.1007/s10620-020-06164-y.
- [18] HUNG HC, LEE JC, WANG YC, et al. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD score and predictive value of NLR on survival[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(6): 3881-3893. DOI: 10.3390/curroncol29060310.
- [19] 宓宏潮, 房炯泽, 吴胜东, 等. 肝移植术后早期感染危险因素分析及预测[J/OL]. *中华移植杂志(电子版)*, 2022, 16(4): 216-223. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2022.04.004.
- MI HC, FANG JZ, WU SD, et al. Risk factors analysis and prediction on early infection after liver transplantation[J]. *Chin J Transplant (Electr Edit)*, 2022, 16(4): 216-223. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2022.04.004.
- [20] HORVATH KA, ACKER MA, CHANG H, et al. Blood transfusion and infection after cardiac surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(6): 2194-2201. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.078.
- [21] HAWKINS RB, RAYMOND SL, STORTZ JA, et al. Chronic critical illness and the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1511. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01511.
- [22] JIANG Y, JIANG FQ, KONG F, et al. Inflammatory anemia-associated parameters are related to 28-day mortality in patients with sepsis admitted to the ICU: a preliminary observational study[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 67. DOI: 10.1186/s13613-019-0542-7.
- [23] 韩铎, 何宏, 王宏伟, 等. 肝移植术后感染病原菌分布及耐药性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(6): 1366-1373. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.017.
- HAN D, HE H, WANG HW, et al. Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria for infection after liver transplantation[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(6): 1366-1373. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.017.
- [24] CHEN F, ZHONG H, YANG T, et al. Ceftazidime-avibactam as salvage treatment for infections due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in liver transplantation recipients[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 5603-5612. DOI: 10.2147/IDR.S342163.

- [25] 李斯婕, 覃金爱, 杨志勇. 100例肝移植术患儿术后早期感染的病原菌分布及耐药情况[J]. 山东医药, 2022, 62(14):78-82.DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.14.019. LI SJ, QIN JA, YANG ZY. Distribution and drug resistance of pathogens causing early postoperative infection in 100 children after liver transplantation[J]. Shandong Med J, 2022, 62(14): 78-82. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.14.019.
- [26] LIU N, YANG G, DANG Y, et al. Epidemic, risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and its effect on the early prognosis of liver transplantation[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 976408. DOI: 10.3389/fcimb.2022.976408.
- [27] VARGHESE J, JAYANTHI V, RELA M. Mortality associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in liver transplant recipients[J]. Liver Transpl, 2012, 18(9): 1124-1125. DOI: 10.1002/lt.23464.
- [28] MAZZA E, PROSPERI M, PANZERI MF, et al. Carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* infections early after liver transplantation: a single-center experience[J]. Transplant Proc, 2017, 49(4): 677-681. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.02.028.
- [29] 潘志豪, 刘志武, 郝裕霞, 等. 终末期肝疾病模型评分对肝移植患者预后影响及氧供在其中的作用[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(19): 1460-1464. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2023.19.004. PAN ZH, LIU ZW, HAO YX, et al. Effects of MELD on prognosis in patients undergoing liver transplantation and the role of intraoperative oxygen delivery[J]. Shanxi Med J, 2023, 52(19): 1460-1464. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2023.19.004.
- [30] WOZNIAK JE, BAND VI, CONLEY AB, et al. A nationwide screen of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* reveals an isolate with enhanced virulence and clinically undetected colistin heteroresistance[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(5): e00107-e00119. DOI: 10.1128/AAC.00107-19.
- [31] DONG N, LIN D, ZHANG R, et al. Carriage of blaKPC-2 by a virulence plasmid in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(12): 3317-3321. DOI: 10.1093/jac/dky358.
- [32] YANG X, SUN Q, LI J, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in China[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 841-849. DOI: 10.1080/22221751.2022.2049458.
- [33] DING L, SHEN S, CHEN J, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase variants: the new threat to global public health[J]. Clin Microbiol Rev, 2023, 36(4): e0000823. DOI: 10.1128/cmr.00008-23.
- [34] DI PILATO V, POLLINI S, MIRIAGOU V, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the role of plasmids in emergence, dissemination, and evolution of a major clinical challenge[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2024, 22(1/2/3): 25-43. DOI: 10.1080/14787210.2024.2305854.
- [35] 莫银竹, 宋沧桑, 李志伟, 等. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌耐药机制及治疗策略的研究进展[J]. 中国药物评价, 2023,40(3):217-223.DOI:10.3969/j.issn.2095-3593.2023.03.005. MO YZ, SONG CS, LI ZW, et al. Research progress on drug resistance mechanism and treatment strategies of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Chin J Drug Eval, 2023, 40(3): 217-223. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2023.03.005.
- [36] KARAMPATAKIS T, TSENGOULI K, BEHZADI P. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: virulence factors, molecular epidemiology and latest updates in treatment options[J]. Antibiotics, 2023, 12(2): 234. DOI: 10.3390/antibiotics12020234.
- [37] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植术后耐药菌感染诊疗技术规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(4): 352-358. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.002. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for diagnosis and treatment of drug-resistant bacterial infection after organ transplantation (2019 edition)[J]. Organ Transplant, 2019, 10(4): 352-358. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.002.
- [38] 袁喆, 钱克莉, 王忠杰. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌耐药机制及治疗策略[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(2): 104-110. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.003. YUAN Z, QIAN KL, WANG ZJ. Drug resistance mechanism and future treatment strategy of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Southwest Med Univ, 2024, 47(2): 104-110. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.003.

(收稿日期: 2024-04-18)

(本文编辑: 方引超 吴秋玲)