

DOI:10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20257243

· 论 著 ·

# 头孢他啶/阿维巴坦治疗肺移植受者肺部感染耐碳青霉烯类革兰阴性菌的疗效及影响因素

元志刚<sup>1</sup>, 梁城龙<sup>2</sup>, 郭雅婷<sup>3</sup>, 李小杉<sup>4</sup>, 王红梅<sup>4</sup>, 史灵芝<sup>4</sup>, 吴 波<sup>4</sup>, 陈静瑜<sup>5</sup>, 张秀红<sup>1</sup>  
(南京医科大学无锡医学中心 南京医科大学附属无锡人民医院 1. 药学部; 2. 重症医学科; 3. 检验科; 4. 呼吸与危重症科; 5. 胸外科, 江苏 无锡 214023)

[摘 要] 目的 本研究旨在探讨头孢他啶/阿维巴坦(CAZ/AVI)在耐碳青霉烯类革兰阴性菌(CRGNB)所致肺部感染肺移植受者中的临床应用,并分析影响预后的因素。方法 纳入经 CAZ/AVI 治疗的 CRGNB 所致肺部感染的肺移植受者,根据 14 天临床反应分为临床反应组和临床失败组,根据 14 天微生物反应分为微生物学反应组和微生物学失败组,根据 30 天生存情况分为生存组和死亡组。分别对两组间各项数据进行单因素分析,将影响疗效和生存的因素纳入二元 logistic 回归模型,分析 CAZ/AVI 抗感染疗效及全因死亡结局的独立危险因素。结果 共纳入 43 例受者。抗感染治疗 14 d 后,32 例受者(74. 42%)获得临床反应,30 例受者(69. 77%)获得微生物学反应。34 例(79. 07%)受者在 CAZ/AVI 治疗后 30 天存活。临床反应组受者的查尔森共病指数(Charlson comorbidity index, CCI)、肾功能不全占比、休克发生率均低于临床失败组( $P<0. 05$ )。相反,临床反应组治疗期间受者血浆清蛋白(ALB)水平高于临床失败组( $P<0. 05$ )。微生物学反应组受者休克发生率低于微生物学失败组( $P<0. 05$ )。生存组受者 CCI、肾功能不全占比、休克发生率均低于死亡组,治疗期间受者 ALB 水平高于死亡组(均  $P<0. 05$ )。对 14 天临床反应和 30 天生存情况的多因素分析显示,较高的 CCI 是影响受者 14 天临床反应的独立危险因素( $OR=2. 22, 95\%CI:1. 07\sim4. 63$ ),较低的 ALB 水平( $OR=0. 72, 95\%CI:0. 54\sim0. 98$ )和较高的 CCI( $OR=5. 27, 95\%CI:1. 18\sim23. 58$ )是肺移植术后肺部感染受者 30 天全因死亡的独立危险因素。结论 CAZ/AVI 可能是治疗肺移植受者 CRGNB 所致肺部感染的有效药物。较高的 CCI 是受者 CAZ/AVI 治疗后 14 天临床失败的独立危险因素。较低的 ALB 水平和较高的 CCI 是受者 30 天病死率增加的独立危险因素。

[关 键 词] 头孢他啶/阿维巴坦; 肺移植受者; 肺部感染; 耐碳青霉烯类革兰阴性菌; 影响因素

[中图分类号] R181. 3<sup>+</sup> 2

## Therapeutic efficacy and influencing factors of ceftazidime/avibactam in lung transplant recipients with pulmonary infection caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli

QI Zhigang<sup>1</sup>, LIANG Chenglong<sup>2</sup>, GUO Yating<sup>3</sup>, LI Xiaoshan<sup>4</sup>, WANG Hongmei<sup>4</sup>, SHI Lingzhi<sup>4</sup>, WU Bo<sup>4</sup>, CHEN Jingyu<sup>5</sup>, ZHANG Xiuhong<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy; 2. Department of Critical Care Medicine; 3. Department of Laboratory Medicine; 4. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine; 5. Department of Thoracic Surgery, Wuxi Medical Center of Nanjing Medical University, The Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China)

[Abstract] Objective To investigate the clinical application of ceftazidime/avibactam (CAZ/AVI) in lung transplant recipients with pulmonary infection caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli (CRGNB), and ana-

[收稿日期] 2024-11-28  
[基金项目] 南京医科大学无锡医学中心队列与临床研究项目(WMCC202328)  
[作者简介] 元志刚(1984-),男(汉族),江苏省无锡市人,副主任药师,主要从事抗感染药物研究。梁城龙为共同第一作者。  
[通信作者] 陈静瑜 E-mail: chenjy@wuxiph.com; 张秀红 E-mail: wxzhxh@njmu.edu.cn

lyze the factors affecting the prognosis. **Methods** Lung transplant recipients who had CRGNB pulmonary infection and were treated with CAZ/AVI were included in the analysis. Based on 14-day clinical response, 14-day microbial response, and 30-day survival status, the recipients were divided into a clinical response group and a clinical failure group, a microbial response group and a microbial failure group, as well as a survival group and a death group, respectively. Univariate analysis was conducted on various data from the two groups. Factors affecting therapeutic efficacy and survival were included in a binary logistic regression model. Independent risk factors for CAZ/AVI anti-infective efficacy and all-cause mortality outcomes were analyzed. **Results** A total of 43 recipients were included. After 14-day anti-infective treatment, 32 recipients (74.42%) achieved clinical response, and 30 recipients (69.77%) achieved microbial response. 34 recipients (79.07%) survived 30 days after CAZ/AVI treatment. The Charlson comorbidity index (CCI), proportion of renal dysfunction, and incidence of shock in recipients in the clinical response group were all lower than those in the clinical failure group ( $P < 0.05$ ), while the serum albumin (ALB) level was higher ( $P < 0.05$ ). The incidence of shock in recipients in the microbial response group was lower than that in the microbial failure group ( $P < 0.05$ ). CCI, proportion of renal dysfunction, and incidence of shock in recipients in the survival group were all lower than those in the death group (all  $P < 0.05$ ), while ALB level was higher during treatment period ( $P < 0.05$ ). Multivariate analysis of 14-day clinical response and 30-day survival showed that higher CCI was an independent risk factor affecting 14-day clinical response of recipients ( $OR = 2.22$ , 95%CI: 1.07 – 4.63), while lower ALB levels ( $OR = 0.72$ , 95%CI: 0.54 – 0.98) and higher CCI ( $OR = 5.27$ , 95%CI: 1.18 – 23.58) were independent risk factors for 30-day all-cause mortality in recipients with pulmonary infection after lung transplant. **Conclusion** CAZ/AVI may be an effective drug for treating pulmonary infection caused by CRGNB in lung transplant recipients. Higher CCI is an independent risk factor for 14-day clinical failure in recipients after CAZ/AVI treatment. Lower ALB level and higher CCI are independent risk factors for increased 30-day mortality in recipients.

**[Key words]** cefotaxime/avibactam; lung transplant recipient; pulmonary infection; carbapenem-resistant Gram-negative bacteria; influence factor

肺移植是治疗终末期肺病的有效方法。然而,目前研究<sup>[1]</sup>显示,成人肺移植受者的中位生存时间仅为 5.8 年,3、5、10 年生存率分别为 65%、54%、32%。由于肺与外界环境直接相通,移植肺的去神经化、受者自主排痰能力差及免疫抑制剂的使用等均导致肺移植后更容易发生感染。感染是肺移植术后 1 年内受者死亡的主要原因之一,占 37.4%<sup>[2]</sup>。本中心前期对 134 例肺移植受者感染的病原学研究<sup>[3]</sup>显示,革兰阴性菌占 91.12%,致病菌前 3 位分别为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌,分别占 29.51%、16.05%、15.47%。器官移植受者是耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)感染的高危人群<sup>[4]</sup>。其中肺炎克雷伯菌对亚胺培南、氨曲南的耐药率分别为 69.64%、82.14%<sup>[3,5]</sup>。推测肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPCs)的产生可能是导致肺移植受者感染肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药的主要机制。铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率为 55.56%<sup>[3]</sup>。由于抗菌药物的选择有限,这些超级细菌引起的感染导致肺移植受者病死率很高。

头孢他啶/阿维巴坦(ceftazidime/avibactam, CAZ/AVI)于 2019 年 5 月在中国上市。AVI 是一

种非  $\beta$ -内酰胺类  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,对 Ambler A 类酶[如超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs), KPCs], C 类酶[头孢菌素酶(*AmpC*)]和一些 D 类酶(OXA)具有抑制作用,保护 CAZ 不被丝氨酸  $\beta$ -内酰胺酶降解,并增强对泛耐药革兰阴性菌的抗菌活性<sup>[6-7]</sup>。因此,CAZ/AVI 在并发感染的肺移植受者中被广泛应用,但也有部分受者由于各种因素影响,抗感染治疗效果不佳。关于 CAZ/AVI 治疗肺移植受者耐碳青霉烯类革兰阴性菌(CRGNB)所致肺部感染的疗效评价及预后影响因素的报道相当有限。因此,本研究探讨 CAZ/AVI 在肺部感染肺移植受者中的临床应用情况,分析其抗感染疗效及影响预后的危险因素,以期该类受者有效使用 CAZ/AVI 抗感染治疗提供参考。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 1 月—2022 年 12 月在某医疗中心接受治疗的 43 例肺移植受者,所有受者均经历过肺部感染,致病菌为 CRGNB,并使用 CAZ/AVI 抗感染治疗。纳入标准:①肺部感染的

肺移植受者,且 CAZ/AVI 抗感染治疗 $\geq 72$  h;②如果受者多次感染,选择首次感染的数据;③受者分离病原体至少包括耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌或耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌;④治疗前后抗感染疗效评价参数及肝肾功能资料完整。排除标准:①多部位感染受者;②合并革兰阳性菌、真菌或其他对 CAZ/AVI 天然耐药的病原体引起的感染;③临床资料不完整。

1.2 数据收集 收集受者资料,包括性别、年龄、单/双肺移植、肺移植后感染次数、肺移植后时间等一般信息;致病菌分布情况,如使用 CAZ/AVI 前和期间的微生物学数据;合并基础疾病、血浆清蛋白(ALB)、抗感染疗效评价参数、肝肾功能、有无休克等临床资料;治疗方案,如 CAZ/AVI 和其他支持性措施。主要终点是 14 天的临床反应和 30 天的生存情况,次要终点是 14 天的微生物学反应。抗感染治疗结果由主治医师和药师根据临床和微生物学标准进行评估。所有受者均知晓该研究并签署知情同意书。

1.3 相关概念 临床反应:指开始 CAZ/AVI 治疗后的生存,包括感染体征和症状的部分或完全缓解,以及炎症标志物如白细胞计数、C 反应蛋白和降钙素原的改善。临床失败:(1)缺乏反应,需要额外的干预和/或额外的抗感染治疗;(2)受者在 CAZ/AVI 治疗期间死于感染<sup>[8]</sup>。在开始 CAZ/AVI 治疗后第 14 天评估受者的临床反应。

微生物学反应:治疗后原感染部位的标本中未培养出原感染的致病菌。临床治疗成功但没有重复做微生物培养的受者也被认为有微生物学反应<sup>[8]</sup>。微生物学失败:治疗后原感染部位的标本培养物中仍存在原感染的病原体。对于临床判定无效的受者,其培养未做或不可能做的情况下,也被认为是微生物学失败<sup>[9]</sup>。在开始 CAZ/AVI 治疗后第 14 天评估受者的微生物学反应。

挽救性治疗:在一线治疗方案临床和/或微生物学失败后,或由于严重不良反应而无法继续先前治疗时给予的抗感染治疗<sup>[10]</sup>。

30 天生存情况:CAZ/AVI 治疗开始后第 30 天的全因结局,包括生存和死亡。放弃治疗并自动出院的受者被归为死亡。

查尔森共病指数(Charlson comorbidity index, CCI):基于 19 种基础疾病和年龄的评分系统,用于评价受者的合并症情况<sup>[11]</sup>。

CRGNB:对亚胺培南、美罗培南或多利培南中任何一种碳青霉烯类抗生素耐药,或者证实产碳青

霉烯酶的革兰阴性细菌。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 25.0 进行统计分析。符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验进行比较。非正态分布的计量资料采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用 Wilcoxon Mann-Whitney 检验进行比较。采用  $\chi^2$  检验比较两组发生率或构成比。相关资料采用优势比(OR)和 95% 置信区间(CI)进行分析。采用 logistic 回归模型对单因素分析中差异有统计学意义和临床经验认为有意义的变量纳入多因素分析。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 受者特点 43 例受者中男性 32 例(74.4%),女性 11 例(25.6%),年龄范围 27~72 岁,年龄 58(51,67)岁。原发病包括肺间质纤维化 22 例,慢性阻塞性肺疾病(COPD)9 例,间质性肺疾病 5 例,支气管扩张 2 例,矽肺 2 例,先天性动静脉瘘、肺纤维化 + COPD、骨髓移植排斥 + 先天性动静脉瘘各 1 例。43 例受者中,双肺移植 30 例,单肺移植 13 例。术中出血量为 1 200(700,2 500)mL。32 例受者采用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)。术后首次发生感染距离肺移植手术的时间 $< 1$  个月、1~6 个月、 $> 6$  个月的受者分别为 24、14、5 例。43 例受者中,仅有 1 例受者因感染暂停使用免疫抑制剂。

2.2 病原菌分布 收集受者 CAZ/AVI 使用前后的微生物学数据,共检测 43 例受者的 103 份呼吸道标本。去除同一受者分离的重复菌株后,共收集到 80 株病原菌。病原菌占比居前 3 位分别为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌,分别占 36.25%、22.50%、15.00%。检出的病原菌中包括 27 株耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌,17 株耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌,2 株耐碳青霉烯类大肠埃希菌,1 株耐碳青霉烯类奇异变形杆菌。见表 1。

2.3 抗感染方案 43 例受者中有 18 例合并肾功能不全( $eGFR < 90$  mL/min)。抗感染方案中,单独使用 CAZ/AVI 治疗 10 例(23.26%),联合使用 CAZ/AVI 治疗 33 例(76.74%)。联用药物包括亚胺培南 11 例(25.58%),美罗培南 10 例(23.26%),多黏菌素 E 9 例(20.93%),依替米星、替加环素、左氧氟沙星各 2 例(各 4.65%),多黏菌素 B、奥玛环素各 1 例(各 2.33%)。CAZ/AVI 平均疗程为(14.6 $\pm$ 6.9) d。

表 1 肺部感染受者呼吸道标本中检出病原菌的分布

Table 1 Pathogen distribution of respiratory tract specimens from recipients with pulmonary infection

病原菌	株数	构成比 (%)	耐碳青霉烯类株数
肺炎克雷伯菌	29	36.25	27
铜绿假单胞菌	18	22.50	17
大肠埃希菌	12	15.00	2
嗜麦芽窄食单胞菌	7	8.75	7*
洋葱伯克霍尔德菌	4	5.00	0
黏质沙雷菌	3	3.75	0
产气肠杆菌	2	2.50	0
其他	5	6.25	1
合计	80	100	54

注：\* 表示嗜麦芽窄食单胞菌对碳青霉烯类天然耐药。

2.4 不同临床反应和不同微生物学反应的受者特征 在开始 CAZ/AVI 治疗后第 14 天评估受者临床反应。43 例受者中,32 例获得临床反应(74.42%),11 例临床失败(25.58%)。比较临床反应组和临床失败组受者特征发现,两组受者在感染次数、糖尿病、初始/挽救性治疗、机械通气占比等

方面差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。临床反应组 CCI、肾功能不全占比、休克发生率均低于临床失败组,治疗期间 ALB 水平高于临床失败组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。见表 2。

在开始 CAZ/AVI 治疗后第 14 天评估受者的微生物学反应。43 例受者中有 30 例(69.77%)获得微生物学反应,13 例(30.23%)微生物学失败。比较两组受者特征发现,感染次数、CCI、治疗期间 ALB 水平、糖尿病、肾功能不全、初始/挽救性治疗、机械通气占比等方面差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。微生物学反应组受者休克发生率低于微生物学失败组( $P<0.05$ )。见表 2。

2.5 不同 30 天生存情况受者特征的单因素分析 CAZ/AVI 治疗开始 30 天后,43 例受者中 34 例存活(79.07%),9 例死亡(20.93%)。生存组与死亡组受者单因素分析结果显示,移植后感染次数、糖尿病、初始/挽救性治疗、机械通气占比差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。生存组受者 CCI、肾功能不全占比、休克发生率均低于死亡组,治疗期间 ALB 水平高于死亡组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 不同临床/微生物学反应受者特征比较

Table 2 Comparison of characteristics of recipients with different clinical/microbial response

受者特征	临床反应		$t/Z/\chi^2$	$P$	微生物学反应		$t/Z/\chi^2$	$P$
	临床反应组 ( $n=32$ )	临床失败组 ( $n=11$ )			微生物学反应组 ( $n=30$ )	微生物学失败组 ( $n=13$ )		
感染次数[ $M(P_{25},P_{75})$ ]	1(1,2)	1(1,2)	-0.017	0.987	1(1,2,25)	1(1,2)	-0.150	0.881
基础情况								
CCI ( $\bar{x}\pm s$ )	3.91 $\pm$ 1.40	5.36 $\pm$ 1.57	-2.891	0.006	4.20 $\pm$ 1.58	4.46 $\pm$ 1.56	0.499	0.620
糖尿病[例(%)]	8(25.00)	5(45.45)	1.624	0.203	8(26.67)	4(30.77)	0.076	0.783
ALB[ $M(P_{25},P_{75})$ ,g/L]	33.20(31.38,36.68)	31.30(28.30,33.70)	-1.963	0.049	32.70(30.65,36.63)	32.30(30.40,33.90)	-0.410	0.686
肾功能不全[例(%)]	10(31.25)	8(72.73)	5.787	0.016	10(33.33)	6(46.15)	0.638	0.424
休克[例(%)]	12(37.50)	8(72.73)	4.083	0.043	11(36.67)	10(76.92)	5.882	0.015
治疗方案[例(%)]								
初始/挽救性治疗	24(75.00)	10(90.91)	1.252	0.263	22(73.33)	12(92.31)	1.973	0.160
机械通气	26(81.25)	10(90.91)	0.560	0.454	23(76.67)	11(84.62)	0.346	0.556

2.6 受者 14 天临床反应及 30 天生存情况的多因素分析 以受者 14 天临床反应为因变量(赋值:0=临床反应,1=临床失败),将表 2 中  $P\leq 0.05$ (治疗期间 ALB 水平、肾功能不全、CCI、休克发生率)或临

床经验认为有意义(糖尿病)的变量作为协变量纳入二元 logistic 回归模型。排除其他混杂因素的影响,结果显示较高的 CCI 是受者 14 天临床失败的独立危险因素( $P<0.05$ ),见图 1A。

表 3 不同 30 天生存情况受者特征比较

Table 3 Comparison of characteristics of recipients with different 30-day survival status

受者特征	生存组( <i>n</i> = 34)	死亡组( <i>n</i> = 9)	<i>t</i> / <i>Z</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
感染次数[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	1(1, 2)	1(1, 2)	- 0. 486	0. 627
基础情况				
CCI( $\bar{x} \pm s$ )	3. 91 $\pm$ 1. 49	5. 67 $\pm$ 1. 00	3. 336	0. 002
糖尿病[例(%)]	11(32. 35)	2(22. 22)	0. 346	0. 556
ALB[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ), g/L]	33. 75(31. 83, 36. 73)	29. 60(27. 95, 31. 75)	- 2. 971	0. 003
肾功能不全[例(%)]	11(32. 35)	7(77. 78)	6. 033	0. 014
休克[例(%)]	13(38. 24)	7(77. 78)	4. 473	0. 034
治疗方案[例(%)]				
初始/挽救性治疗	26(76. 47)	8(88. 89)	0. 663	0. 415
机械通气	28(82. 35)	8(88. 89)	0. 223	0. 637

以受者 30 天生存情况为因变量(赋值:0 = 生存, 1 = 死亡),将表 3 中差异有统计学意义(*P*≤0. 05)的变量,如治疗期间 ALB 水平、肾功能不全占比、

CCI、休克占比作为协变量,纳入二元 logistic 回归模型,结果显示较低的 ALB 水平和较高的 CCI 是受者 30 天死亡的独立危险因素(*P*<0. 05),见图 1B。

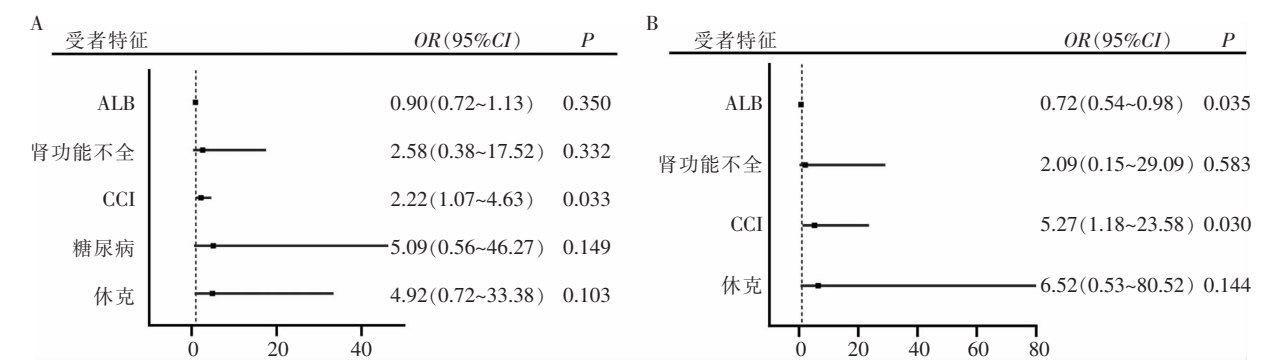


图 1 受者 14 天临床反应和 30 天生存情况的多因素分析

Figure 1 Multivariate analysis of 14-day clinical response and 30-day survival status of recipients

3 讨论

本研究微生物学数据显示,占比前 3 位的病原菌分别是肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌,与既往研究<sup>[3]</sup>结果相似。43 例肺部感染的肺移植受者中,32 例(74. 42%)接受 CAZ/AVI 治疗后出现临床反应。CAZ/AVI 治疗开始后第 30 天,9 例受者死亡,全因病死率为 20. 93%,略低于以往报道的 CAZ/AVI 治疗 CRGNB 感染的病例(25. 0%~34. 1%)<sup>[12-14]</sup>,可能与不同研究中受者疾病严重程度差异有关。43 例受者中 30 例(69. 77%)获得微生物学反应,与先前报道<sup>[12]</sup>结果(61. 1%)一致,提示

CAZ/AVI 可作为肺移植受者肺部感染的有效治疗方法,也在评估 CAZ/AVI 治疗肺移植受者耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌感染疗效的研究<sup>[15]</sup>中得到证实。

抗感染治疗方案主要为以 CAZ/AVI 为基础的联合用药。以往研究<sup>[16-17]</sup>显示,CAZ/AVI 单药治疗对 CRGNB 感染的疗效与联合治疗比较无明显差异。美国感染病学会(IDSA)指南<sup>[18]</sup>推荐,如果已确认难治性耐药铜绿假单胞菌对 CAZ/AVI 敏感,则不建议进行联合治疗。同时,也不建议联合用药治疗 CRE 感染。然而,由于该院的药敏试验未包含 CAZ/AVI,无法明确检出 CRGNB 对 CAZ/AVI 的敏感性,这可能是导致联合用药率较高的原因之一。

单因素分析结果显示,受者的基本情况,包括年

龄、单/双肺移植、肺移植后感染次数、是否合并糖尿病、肾功能不全等,均对受者 14 天临床反应和 30 天生存情况无影响(均  $P>0.05$ )。然而,治疗期间较高的 CCI、肾功能不全、休克,以及较低的 ALB 水平可影响 14 天临床反应和 30 天生存情况(均  $P<0.05$ )。微生物反应组受者休克发生率明显低于微生物失败组。肾功能不全、休克、肺部感染三者之间相互影响,一方面,肾功能不全或休克受者易受外界病原菌侵袭,增加了抗感染治疗的难度;另一方面,肺部感染可通过多种机制引起肾功能不全或休克。

多因素分析结果显示,较高的 CCI 是受者 CAZ/AVI 抗感染治疗 14 天临床失败的独立危险因素,治疗期间较低的 ALB 水平和较高的 CCI 是受者 30 天死亡的独立危险因素。CCI 是为了量化合并症而开发的,公认的非手术患者和特定疾病患者住院病死率的预测指标。使用 CCI 来预测社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)患者的住院病死率,特别是作为肺炎严重程度评分的替代方法,仍有待研究。最近研究<sup>[19]</sup>显示,与肺炎严重指数(pneumonia severity index, PSI)和 CURB-65 相比,CCI 能更好地预测 CAP 患者的全因住院病死率。本研究结果表明,较高的 CCI 不仅是肺移植术后 14 天临床失败的独立危险因素,也是肺部感染受者 30 天死亡的独立危险因素,首次在肺移植合并肺部感染受者中评估 CCI 对受者抗感染预后的预测价值。

在已报道的影响抗感染治疗预后的因素中,尚无探讨 ALB 对肺移植受者肺部感染预后的预测价值。有研究<sup>[20-22]</sup>报道,ALB 影响各种呼吸系统疾病的临床病程,在预测院外肺炎患者 30 天死亡率方面优于 PSI 或 A-DROP 评分,但 ALB 未被包括在 PSI 或 A-DROP 评估中。本研究首次报道治疗期间较低的 ALB 水平是肺移植合并肺部感染受者使用 CAZ/AVI 抗感染 30 天死亡的独立危险因素。

综上所述,本研究为 CAZ/AVI 治疗肺移植受者肺部感染的有效性提供了新的证据,提示 CAZ/AVI 可能是治疗这一特定受者群体 CRGNB 感染的有效药物,并首次报道了较高的 CCI 是受者 14 天临床失败的独立危险因素,治疗期间低 ALB 水平和高 CCI 是受者治疗后 30 天死亡的独立危险因素。本研究具有一定局限性:作为一项回顾性、观察性研究,在评估受者 14 天临床反应和 30 天生存情况时,可能存在混杂因素,如受者基础疾病、感染严重程度、急性移植排斥反应或其他疾病进展因素。

此外,单中心研究纳入的受者数量相对较少,造成多因素分析结果不够稳健。未来研究中,需要更大规模和更严格设计的前瞻性临床研究进一步验证。

作者贡献:张秀红、陈静瑜、吴波对研究进行构思和策划。元志刚和张秀红参与研究的设计,并撰写初稿。梁成龙分析数据并提供统计学方法支持。其他作者参与研究的构思、实施、数据获取及论文修改。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参 考 文 献]

- [1] Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult lung and heart-lung transplant report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant[J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(10): 1170-1184.
- [2] Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report - 2015; focus theme: early graft failure[J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(10): 1264-1277.
- [3] 张秀红, 缪丽燕, 陈静瑜, 等. 呼吸重症监护病房肺移植术后患者早期感染病原菌分布与耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(9): 785-790.  
Zhang XH, Miao LY, Chen JY, et al. Distribution and antimicrobial resistance of pathogens causing early infection in patients after lung transplantation in a respiratory intensive care unit[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2020, 19(9): 785-790.
- [4] 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.
- [5] 蔡小军, 宋惠珠, 焦正, 等. 242 例肺移植受者的感染病原菌分布及耐药特征分析[J]. 中华器官移植杂志, 2017, 38(9): 513-519.  
Cai XJ, Song HZ, Jiao Z, et al. Distribution and drug resistance characteristics of pathogens for infection after lung transplantation from 2010 to 2016[J]. Chinese Journal of Organ Transplantation, 2017, 38(9): 513-519.
- [6] 《β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识》编写专家组. β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020 年版)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(10): 738-747.  
Expert Consensus Writing Group of *Clinical Application of β-lactam Antibiotics/β-lactamase Inhibitors Compound*. Expert

consensus on clinical application of  $\beta$ -lactam antibiotics/ $\beta$ -lactamase inhibitors compound (2020 Edition) [J]. National Medical Journal of China, 2020, 100(10): 738 – 747.

[7] Ehmann DE, Jahic H, Ross PL, et al. Kinetics of avibactam inhibition against Class A, C, and D  $\beta$ -lactamases[J]. J Biol Chem, 2013, 288(39): 27960 – 27971.

[8] Castón JJ, Gallo M, García M, et al. Ceftazidime-avibactam in the treatment of infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: factors associated with clinical efficacy in a single-center cohort[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 56(3): 106075.

[9] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844 – 856.

Writing Group for the *Technical Guidelines for Clinical Trials of Antibiotics*. Guidance for clinical trials of anti-bacterial drugs[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2014, 30(9): 844 – 856.

[10] Rodríguez-Núñez O, Ripa M, Morata L, et al. Evaluation of ceftazidime/avibactam for serious infections due to multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2018, 15: 136 – 139.

[11] Chan TC, Luk JKH, Chu LW, et al. Validation study of Charlson comorbidity index in predicting mortality in Chinese older adults[J]. Geriatr Gerontol Int, 2014, 14(2): 452 – 457.

[12] Wang Q, Xu P, Zhou YG. Analysis of the clinical application of ceftazidime-avibactam in China[J]. J Infect Public Health, 2022, 15(4): 455 – 459.

[13] Tumbarello M, Trecarichi 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.

[14] Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, et al. Ceftazidime-avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infections: a retrospective observational multicenter study[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(9): 1664 – 1676.

[15] Chen J, Liang QQ, Ding S, et al. Ceftazidime/avibactam for the treatment of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in lung transplant recipients[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 2237 – 2246.

[16] Fiore M, Alfieri A, Di Franco S, et al. Ceftazidime-avibactam combination therapy compared to ceftazidime-avibactam mono-therapy for the treatment of severe infections due to carbapenem-resistant pathogens: a systematic review and network Meta-analysis[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(7): 388.

[17] Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, et al. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: a Meta-analysis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 54(6): 735 – 740.

[18] Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections [J/OL]. Clin Infect Dis, 2024. (2024 – 08 – 07)[2024 – 12 – 13]. DOI: 10.1093/cid/ciae403.

[19] Bahlis LF, Diogo LP, Fuchs SC. Charlson comorbidity index and other predictors of in-hospital mortality among adults with community-acquired pneumonia[J]. J Bras Pneumol, 2021, 47(1): e20200257.

[20] Yeon Lee S, Cha SI, Seo H, et al. Multimarker prognostication for hospitalized patients with community-acquired pneumonia[J]. Intern Med, 2016, 55(8): 887 – 893.

[21] Ito A, Ishida T, Tokumasu H, et al. Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia: a retrospective study of a prospective observational cohort[J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1): 78.

[22] Miyazaki H, Nagata N, Akagi T, et al. Comprehensive analysis of prognostic factors in hospitalized patients with pneumonia occurring outside hospital: serum albumin is not less important than pneumonia severity assessment scale[J]. J Infect Chemother, 2018, 24(8): 602 – 609.

(本文编辑:翟若南)

**本文引用格式:** 亓志刚, 梁城龙, 郭雅婷, 等. 头孢他啶/阿维巴坦治疗肺移植受者肺部感染耐碳青霉烯类革兰阴性菌的疗效及影响因素[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(7): 940 – 946. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20257243.

**Cite this article as:** QI Zhigang, LIANG Chenglong, GUO Yating, et al. Therapeutic efficacy and influencing factors of ceftazidime/avibactam in lung transplant recipients with pulmonary infection caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(7): 940 – 946. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20257243.