

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.21.004

耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌定植与感染临床特征及危险因素分析*

马志刚^{1,2,3,4}, 孟雪斐^{1,2,3}, 张鸿娟^{1,2,3}, 单 斌^{1,2,3△}

1. 昆明医科大学第一附属医院医学检验科, 云南昆明 650032; 2. 云南省医学检验临床研究中心, 云南昆明 650032; 3. 云南省检验医学重点实验室, 云南昆明 650032; 4. 昭通市中医医院, 云南昭通 657000

摘要:目的 分析昆明医科大学第一附属医院住院的耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)定植与感染者临床特征、耐药情况和危险因素,为预防 CRE 感染提供依据。方法 收集昆明医科大学第一附属医院 2021 年 1—11 月主动筛查 CRE 定植阳性患者的临床资料和耐药状况,对同种 CRE 定植和感染患者菌株进行多位点序列分型(MLST),其中 CRE 肠道外感染者作为病例组,未发生 CRE 肠道外感染者作为对照组,并通过单因素分析对比两组之间差别,多因素 Logistic 分析对 CRE 感染者所引起的独立危险因素。结果 3 116 例中主动筛查 CRE 定植阳性的患者检出 CRE 73 株,检测阳性率为 2.34%,其中耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌 63 株(86.30%)、耐碳青霉烯大肠埃希菌 8 株(10.96%)、耐碳青霉烯阴沟肠杆菌 2 株(2.74%)。尚未出现对多黏菌素和替加环素耐药的菌株,对阿米卡星、复方磺胺甲噁唑、庆大霉素等部分敏感,对其他抗菌药物的耐药率为 100.0%。病例组 31 株发生定植后的 CRE 感染,感染部位以下呼吸道感染为主,其次为血液、尿路。对病例组 CRE 定植后发生感染耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌 30 株配对 MLST 检测,为 ST11(23/30)和 ST231(7/30)两种型。通过多因素 Logistic 分析发现,中心静脉置管、使用质子泵抑制剂、有多重耐药菌感染史是 CRE 感染的独立危险因素($P<0.05$)。结论 主动筛查在 CRE 防控中具有重要意义,中心静脉置管、使用质子泵抑制剂、有多重耐药菌感染史是 CRE 感染的独立危险因素,应加强对易感患者的监控。

关键词:耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌; 定植; 感染; 临床特征

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)21-2894-06

Analysis of clinical characteristics and risk factors of colonization and infection of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*

MA Zhigang^{1,2,3,4}, MENG Xuefei^{1,2,3}, ZHANG Hongjuan^{1,2,3}, SHAN Bin^{1,2,3△}

1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. Yunnan Provincial Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Kunming, Yunnan 650032, China; 3. Yunnan Provincial Key Laboratory of Laboratory Medicine, Kunming, Yunnan 650032, China; 4. Zhaotong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhaotong, Yunnan 657000, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristics, drug resistance and risk factors of patients with colonization and infection of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, and to provide theoretical basis for the prevention of CRE infection. **Methods** The clinical data and drug resistance status of patients with positive CRE colonization actively screened in the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January to November 2021 were collected, and multilocus sequence typing (MLST) was performed for the strains of patients with the same CRE colonization and infection. The patients with parenteral infection of CRE were taken as the case group and the patients without CRE infection as the control group. The differences between the two groups were compared by univariate analysis, and the independent risk factors caused by CRE infection were analyzed by multivariate Logistic analysis. **Results** 73 strains of CRE were detected in 3 116 patients with positive CRE colonization, and the positive rate was 2.34%. Among them, 63 strains of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* accounted for 86.30%, 8 strains of Carbapenem-resistant *Escherichia coli* accounted for 10.96%, and 2 strains of Carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* accounted for 2.74%. Strains resistant to polymyxin and tegacycline had not yet appeared, and were partially sensitive to amikacin, sulfamethoxazole and

* 基金项目:科技部科技基础资源调查专项项目(2019FY101200, 2019FY101209)。

作者简介:马志刚,男,主管技师,主要从事临床微生物与细菌耐药研究。△ 通信作者, E-mail:shanbin6@139.com。

gentamicin, and the resistance rate to other antimicrobial agents was 100.0%. 31 cases developed CRE infection after colonization, and the main infection site was respiratory tract infection, followed by blood and urinary tract infection. Paired MLST detection of 30 strains of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections occurred in case group after CRE colonization with both ST11 (23/30) and ST231 (7/30). Through multivariate Logistic analysis, it was found that central venous catheterization, long-term use of proton pump inhibitors and infection history of multiple drug-resistant bacteria were independent risk factors for CRE infection ($P < 0.05$). **Conclusion** Active screening plays an important role in the prevention and control of CRE. Central venous catheterization, long-term use of proton pump inhibitors and infection history of multiple drug-resistant bacteria are independent risk factors of CRE infection. Monitoring of susceptible patients should be strengthened.

Key words: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; colonization; infection; clinical features

碳青霉烯类抗菌药物具有对 β -内酰胺酶稳定、抗菌谱广、杀菌活性强、不良反应小等特点,被认为是临床上控制革兰阳性菌、阴性菌及厌氧菌感染最有效的抗菌药物。近年来,随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用及不合理使用,对碳青霉烯类抗菌药物耐药的菌株不断被检出,其中耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)因增长速度快、导致的感染病死率高、敏感抗菌药物极少被认为是一个紧急的全球公共卫生安全问题^[1]。CRE 在胃肠道定植是继发 CRE 感染的高危因素,本研究通过对高危人群进行 CRE 的主动筛查,对主动筛查 CRE 定植阳性的患者进行临床资料和耐药情况分析,同时跟踪其最终的感染情况,为预防 CRE 感染提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2021 年 1—11 月昆明医科大学第一附属医院(简称本院)3 116 例中主动筛查 CRE 定植阳性患者的直肠拭子和对应患者感染标本中分离出的 CRE 菌株 73 株。纳入标准:入院 48 h 内采集直肠拭子进行 CRE 主动筛查阳性患者。排除标准:(1)对于多次住院,仅统计第 1 次筛查阳性结果;(2)对于住院期间同一患者多次筛查有两次及以上阳性结果时仅统计第 1 次筛查结果。根据美国疾病控制与预防中心(CDC)发布指南,患者入院 48 h 内、第 7 天及之后每隔 1 周采集患者直肠拭子采用碳青霉烯纸片法进行筛查,至患者出院或者死亡。CRE 判断标准:参考美国 CDC 对 CRE 的定义,对亚胺培南、美罗培南、厄他培南或多利培南任一种碳青霉烯类耐药,以及针对天生或对亚胺培南敏感度降低的菌株(如摩根菌属、变形杆菌属和普罗威登菌属等),则需根据对除亚胺培南以外的任何碳青霉烯类抗菌药物的药物敏感性试验结果判断,去除同一个患者所进行相似部位的重叠菌株。73 株 CRE 分别来自 73 例不同感染情况的患者,73 株 CRE 中有 63 株为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌。根据文献[2]中医院感染诊断标准,将 CRE 主动筛查阳性患者 73 例分为发生 CRE 肠道外感染者 31 例(病例组)和未发生 CRE 直肠外感染者

42 例(对照组)。63 株耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌中病例组 30 株、对照组 33 株。

1.2 仪器与试剂 Vitek 2 Compact 全自动细菌鉴定及药物敏感性试验分析仪购买于法国生物梅里埃公司,细菌鉴定卡、AST GN13 型抗菌药物敏感性试验卡片均为法国生物梅里埃公司配套试剂,MH 琼脂平板、麦康凯琼脂平板购买于郑州安图生物工程股份有限公司,美罗培南、亚胺培南、厄他培南药敏实验纸片均购自英国 Oxoid 公司,基质辅助激光解吸电离飞行时间(MALDI-TOF)质谱仪(德国布鲁克公司),CO₂ 培养箱(美国赛默飞公司),Genesy 96TPCR 扩增仪(西安天隆公司),DYCP-31DN 型电泳仪(北京六一公司),iBright CL750 凝胶成像分析仪(美国赛默飞公司)。

1.3 质量控制 药物敏感性试验严格按照美国临床实验室标准化协会(CLSI)要求实施质量管理,各种技术操作按照文献[3]进行,质控菌种主要采用了大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、阴沟肠杆菌 ATCC700323。

1.4 方法

1.4.1 CRE 筛选方法 将直肠拭子标本均匀密涂在麦康凯平板,在平板上依次粘贴 10 μ g 美罗培南、亚胺培南及厄他培南药敏实验纸片,经 35 $^{\circ}$ C 培养 18~24 h,其中任意一个纸片抑菌环直径 $\leq$ 18 mm 初步判断为 CRE,再利用 MALDI-TOF 质谱仪法对平板上的菌株进行识别鉴定,最后利用 Vitek 2 Compact 仪器法对菌株进行药物敏感性试验。用 AST GN13 型抗菌药物敏感性试验卡片检测菌株亚胺培南和厄他培南的最低抑菌浓度(MIC),并用纸片扩散法贴于 MH 平板上,对厄他培南耐药细菌和美罗培南抑菌圈直径进行复核。药物敏感性试验研究结果,按照文献[3]的标准进行判读。药物敏感性试验结果包括了敏感(S)、中介(I)和耐药(R),中介并未在结果中显示。

1.4.2 多位点序列分型(MLST)检测方法 根据肺炎克雷伯菌 MLST 数据库(http://bigsd.b. Pasteur.fr/klebsiella/primer_used.html)提供的引物序列和反应条件,采用 PCR 法扩增 7 对管家基因(gapA、

mdh、phoE、tonB、infB、pgi、rpoB),将扩增产物的测序结果与 MLST 数据库进行比对,得出 ST 分型结果。

1.4.3 临床资料收集 根据患者住院编号从医院病历系统中查询并记录其性别、年龄、住院时间、合并的基础疾病情况,留置胃管、留置尿管、机械通气、中心静脉导管,使用激素药物、质子泵抑制药物、利尿剂、精神类药物、抗真菌药物情况,是否长期卧床、腹腔引流,是否合并肿瘤,临床转归、住院次数,白细胞、血小板、清蛋白、血清肌酐水平,CRE 培养及药物敏感性试验报告,非 CRE 多重耐药菌感染是否检出等资料,按病例组和对照组进行归类汇总。

1.5 统计学处理 采用 Office Excel 软件、SPSS26.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较使用 Mann-Whitney U 检验;定性资料以例数、百分率表示,比较采用 χ^2 检验;使用多因素 Logistics 回归分析影响 CRE 感染的因素; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 主动筛查 CRE 的结果 3 116 例主动筛查 CRE 定植患者检出 CRE 73 株,检测阳性率为 2.34%,其中耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌 63 株(30 株 CRE 定植后感染;33 株仅有 CRE 肠道定植),占 86.30%;耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌定植后感染率为 47.6%;耐碳青霉烯大肠埃希菌 8 株(1 株 CRE 定植后感染;7 株仅 CRE 肠道定植),占 10.96%;耐碳青霉烯阴沟肠杆菌 2 株仅 CRE 肠道定植,占 2.74%。CRE 肠道定植后共出现病例组 31 株,其中 14 株只发生下呼吸道感染,15 株同时发生下呼吸道、血液或尿路感染,2 株同时下呼吸道和颅内感染;对照组 42 株,其中只有下呼吸道感染 23 株,下呼吸道合并 1 个或两个部位感染 16 株,2 株无感染,1 株腹腔和血液感染;两组的感染部位均以下呼吸道感染为主,其次为血液、尿路。

2.2 两组一般资料比较 73 例患者中男 54 例、女 19 例,年龄 4~96 岁、中位年龄为 75.0(57.5,88.0)岁。两组中男性患者居多,病例组与对照组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。两组

患者科室分布情况:重症监护室(ICU)35 例、老年呼吸二科 14 例、神经外科二病区 8 例,其他科室 16 例。

2.3 CRE 耐药情况 病例组和对照组耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌、耐碳青霉烯大肠埃希菌、耐碳青霉烯阴沟肠杆菌对多黏菌素和替加环素的敏感率均为 100.0%;耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌和 CRE 对临床常用抗菌药物的耐药率比较见表 2。病例组和对照组耐碳青霉烯肺炎克雷伯杆菌对阿米卡星的敏感率分别为 23.3%、9.1%,对庆大霉素敏感率分别为 20.0%、3.0%,对复方磺胺甲噁唑敏感率分别为 40.0%、18.0%,差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组耐碳青霉烯大肠埃希菌(仅 7 株,未在表 2 中列出)对阿米卡星、庆大霉素、复方磺胺甲噁唑敏感率分别为 37.5%、12.5%、12.5%,病例组耐碳青霉烯大肠埃希菌仅 1 株;对照组耐碳青霉烯阴沟肠杆菌仅 2 株,且未发生感染。两组耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌和耐碳青霉烯大肠埃希菌对其余的头孢菌素、 β -内酰胺类药物、 β -内酰胺类酶抑制剂、喹诺酮类药物、碳青霉烯类抗菌药物几乎 100.0%耐药。

2.4 同源性分析 MLST 结果显示,病例组 CRE 定植后感染的 30 株耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌与定植感染患者的菌株配对分型,共分出 ST11(23/30)和 ST231(7/30)两种型,且相对应患者感染前后菌株的型别是同一型,说明两者具有高度的同源性。

表 1 两组一般资料比较

一般资料	病例组($n=31$)	对照组($n=42$)	χ^2	P
性别				
男性	26	28	2.742	0.098
女性	5	14		
年龄				
≥ 60 岁	22	32	0.072	0.788
< 60 岁	9	10		

2.5 CRE 感染危险因素分析 在病例组与对照组中,留置胃管、中心静脉导管、使用质子泵抑制药物、有多重耐药菌感染史、长期卧床、住院次数的占比比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌和 CRE 对临床常用抗菌药物的耐药率比较[$n(\%)$]

抗菌药物	耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌		CRE	
	病例组($n=30$)	对照组($n=33$)	病例组($n=31$)	对照组($n=42$)
头孢哌酮/舒巴坦	30(100.0)	33(100.0)	31(100.0)	42(100.0)
头孢他啶	30(100.0)	33(100.0)	31(100.0)	42(100.0)
头孢呋辛	30(100.0)	33(100.0)	31(100.0)	42(100.0)
哌拉西林/他唑巴坦	30(100.0)	33(100.0)	31(100.0)	42(100.0)
阿莫西林/克拉维酸	30(100.0)	33(100.0)	31(100.0)	42(100.0)
头孢吡肟	29(96.7)	33(100.0)	30(97.0)	42(100.0)

续表 2 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌和 CRE 对临床常用抗菌药物的耐药率比较[*n*(%)]

抗菌药物	耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌		CRE	
	病例组(<i>n</i> =30)	对照组(<i>n</i> =33)	病例组(<i>n</i> =31)	对照组(<i>n</i> =42)
头孢曲松	30(100.0)	33(100.0)	31(100.0)	42(100.0)
亚胺培南	30(100.0)	33(100.0)	31(100.0)	42(100.0)
厄他培南	30(100.0)	33(100.0)	31(100.0)	42(100.0)
阿米卡星	23(76.7)	30(90.9)	24(77.4)	34(81.0)
左氧氟沙星	29(96.7)	33(100.0)	30(97.0)	42(100.0)
复方磺胺甲噁唑	18(60.0)	27(82.0)	19(63.3)	35(83.3)
头孢西丁	30(100.0)	33(100.0)	31(100.0)	42(100.0)
氨苄西林/舒巴坦	30(100.0)	33(100.0)	31(100.0)	42(100.0)
氨曲南	30(100.0)	33(100.0)	31(100.0)	41(97.6)
美罗培南	30(100.0)	33(100.0)	31(100.0)	42(100.0)
庆大霉素	24(80.0)	32(97.0)	25(80.6)	39(92.9)
环丙沙星	29(96.7)	33(100.0)	30(97.0)	42(100.0)
头孢唑啉	30(100.0)	33(100.0)	31(100.0)	42(100.0)
多黏菌素	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
替加环素	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 3 CRE 感染的单因素分析

因素	病例组(<i>n</i> =31)	对照组(<i>n</i> =42)	<i>P</i>
合并高血压[<i>n</i> (%)]	23(74.2)	26(61.9)	0.269
合并糖尿病[<i>n</i> (%)]	11(35.5)	15(35.7)	0.984
留置尿管[<i>n</i> (%)]	25(80.6)	29(69.0)	0.264
留置胃管[<i>n</i> (%)]	27(87.1)	26(61.9)	0.017
机械通气[<i>n</i> (%)]	20(64.5)	20(47.6)	0.152
中心静脉导管[<i>n</i> (%)]	15(48.4)	7(16.7)	0.004
使用质子泵抑制药物[<i>n</i> (%)]	24(77.4)	21(50.0)	0.017
有多重耐药菌感染史[<i>n</i> (%)]	27(87.1)	22(52.4)	0.002
使用利尿剂[<i>n</i> (%)]	17(54.8)	18(42.9)	0.311
使用精神类药物[<i>n</i> (%)]	20(64.5)	22(52.4)	0.300
使用激素药物[<i>n</i> (%)]	8(25.8)	8(19.0)	0.490
合并消化系统疾病[<i>n</i> (%)]	16(51.6)	13(31.0)	0.075
使用抗真菌药物[<i>n</i> (%)]	13(41.9)	13(31.0)	0.333
合并神经系统疾病[<i>n</i> (%)]	20(64.5)	23(54.8)	0.402
长期卧床[<i>n</i> (%)]	24(77.4)	20(47.6)	0.010
腹腔引流[<i>n</i> (%)]	4(12.9)	2(4.8)	0.211
合并肿瘤[<i>n</i> (%)]	8(25.8)	7(16.7)	0.339
病情恶化[<i>n</i> (%)]	27(87.1)	17(40.5)	<0.001
住院次数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),次]	5.00(2.00,13.00)	2.00(1.00,6.25)	0.033
白细胞[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),×10 ⁹ /L]	8.38(5.93,11.18)	9.41(6.67,12.62)	0.217
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	109.29±27.10	109.43±27.20	0.983
血小板[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),×10 ⁹ /L]	184.00(141.00,246.00)	237.00(185.25,295.75)	0.472
清蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	33.82±6.07	33.8±6.11	0.986
血清肌酐[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),μmol/L]	78.60(56.10,104.40)	69.75(48.17,100.50)	0.074

2.6 CRE 感染的多因素分析 以 CRE 定植阳性患者是否感染了 CRE 为因变量,将在 CRE 感染单因素分析中显著差异的协变量带入多因素 Logistic 回归模型,结果显示中心静脉置管、使用质子泵抑制剂、有多重耐药菌感染史是 CRE 感染的独立危险因素(均 $P<0.05$),见表 4。

表 4 CRE 感染多因素分析

影响因素	β	P	OR	95%CI
胃管留置	0.150	0.847	1.161	0.254~5.316
中心静脉置管	1.422	0.037	4.145	1.091~15.753
使用质子泵抑制剂	1.542	0.015	4.676	1.355~16.137
有多重耐药菌感染史	1.795	0.015	6.019	1.412~25.650
长期卧床	0.577	0.381	1.780	0.490~6.471

3 讨 论

近些年来,CRE 引起的感染形势严峻,临床治疗中其感染持续增多,分离出菌株的标本越来越多^[4]。本研究中主动筛查出的 CRE 肠道定植以耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌为主,其次分别为耐碳青霉烯大肠埃希菌、耐碳青霉烯阴沟肠杆菌,与文献[5-6]报道结果相符。病例组中细菌检出情况同肠道定植情况都以耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌为主,标本来源和感染部位以下呼吸道感染为主,其次为血液、尿路,与多中心研究结果一致^[7]。对照组感染其他细菌的标本来源和感染部位与文献[8]报道相符。但本研究中耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌占比明显高于耐碳青霉烯大肠埃希菌和耐碳青霉烯阴沟肠杆菌,可能与大部患者都有肺部感染有关,痰液中 CRE 检出以耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌为主^[9]。也有研究报道提示痰液中分离出高毒力肺炎克雷伯菌的占比明显高于其他标本类型,其感染者年龄绝大部分在 60 岁以上^[10-11]。因此,此次研究对象中是否有抗耐药高毒力肺炎克雷伯菌流行,有待进一步研究。

病例组和对照组感染部位均以下呼吸道感染为主,男性患者占比明显高于女性,男性是呼吸道感染易感人群,与文献[12]报道一致;本研究中 CRE 主动筛查阳性患者中位年龄为 75 岁,老年人明显占多数。随着人口老龄化寿命延长,老年人群体抵抗力差,基础疾病多,更容易引起 CRE 定植与感染^[13]。CRE 主动筛查阳性科室主要分布于 ICU,阳性率明显高于其他科室,这与国内相关报道结果一致^[14]。文献[15]报道住院患者同时发生多部位感染情况,ICU 是高于非 ICU,感染率为 35.00%,ICU 患者如果发生 CRE 定植或感染,其他部位感染的概率也将增大。针对 CRE 主动筛查阳性率高的科室,易感人群应严格遵循各种操作规范诊疗,减少或杜绝易导致 CRE 传播的相关治疗。

本研究结果显示,CRE 对临床上的常见抗菌药物呈高度耐药,对复方磺胺甲噁唑、庆大霉素、阿米卡星的耐药率稍低,与许多地区相关研究结果相似^[16-17]。本研究中耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌对各种抗菌药物的耐药情况与 73 株 CRE 基本一致,对头孢类药物 100.0%耐药,可能与临床长期、广泛使用碳青霉烯类药物有关。通过 MLST 分型结果可知定植与感染菌株具有高度同源性,主要以 ST11 型为主,占 76.7% (23/30),与有关研究报道的我国耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的主要流行 ST 型别相符^[18]。本院患者耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌定植后发生的感染率为 47.6%,在院内感染监测中需高度重视由耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌引起的感染,避免院内发生集中流行情况。目前,CRE 耐药机制主要包括碳青霉烯酶的产生、外膜蛋白的缺失或改变、ESBLs 酶或 AmpC 酶的表达、主动外排泵等,碳青霉烯酶的产生是 CRE 最主要的耐药机制^[19]。尽管 73 株 CRE 对多黏菌素、替加环素 100.0%敏感,但是由于替加环素血药浓度低,治疗某些院内获得性肺部感染疗效不确定,多黏菌素对肾脏和神经具有毒性作用,单一用药还会诱导耐药细菌产生,这些问题的存在限制了它们的使用,联合其他抗菌药物使用可以降低不良反应,降低耐药产生^[20]。

临床治疗中,抗菌药物的广泛使用甚至滥用造成了许多耐药细菌和超级细菌不断产生^[21]。广谱抗菌药物的长期应用易产生菌群失调,从而改变机体的正常菌群,并提高了 CRE 等耐药菌株定植概率。CRE 定植阳性作为 CRE 感染的独立危险因素,在 ICU 中大约有 50%的 CRE 定植患者在 30 d 内发展为 CRE 感染,与非定植患者比较,其感染率提高了 10.8 倍,并且 CRE 定植者也是潜在播散者^[22]。据相关研究报道,第 3 代头孢菌素或氨基糖苷类治疗患者亦可能会导致 CRE 定植或感染^[23]。因此,抗感染治疗前进行细菌鉴定和药物敏感试验,正确合理使用抗菌药物抗感染治疗显得尤为重要。中心静脉导管、留置胃管等侵袭性操作是感染 CRE 的危险因素,其中中心静脉导管为本院独立危险因素。侵袭性操作破坏了患者生理防护屏障,利于致病病原体的侵入,提高了 CRE 医院传播感染的风险性。尽管中心静脉导管有好处,但它们也可能成为局部和全身血流感染的潜在入口,导致医疗系统的成本增加^[24]。本研究中大部分 CRE 感染者有使用质子泵抑制剂的情况。有研究报道,质子泵抑制剂的使用具有导致胃肠道和肺部感染的潜在风险,包括艰难梭菌引起的感染,以及社区和医院性肺炎^[25]。在 CRE 主动筛查阳性患者病情允许的情况下,尽量减少或缩短有创和侵入性操作,合理使用质子泵抑制剂可以有效降低 CRE 感染风险。

CRE 定植后感染对临床常用抗菌药物产生了高

度耐药性,因此治疗难度大。针对高危人群及时开展定植筛查,并积极实施综合性的感染防控措施,对于各种容易导致感染的危险因素,应尽量减少和避免,通过合理规范应用抗菌药物,才能有效防止和遏制易感群体的 CRE 感染和传播。

参考文献

- [1] NORDMANN P, POIREL L. Epidemiology and diagnostics of Carbapenem resistance in gram-negative bacteria [J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(7): 521-528.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 25(5): 61-67.
- [3] HUMPHRIES R, BOBENCHIK A M, HINDLER J A, et al. Overview of changes to the clinical and laboratory standards institute performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100, 31st edition [J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(12): e0021321.
- [4] 喻华, 徐雪松, 李敏, 等. 肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(6): 671-680.
- [5] 陈美恋, 王守军, 匡季秋, 等. 重症监护病区 CRE 主动筛查及其效果评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(18): 4123-4126.
- [6] GRABOWSKI M E, KANG H, WELLS K M, et al. Provider role in transmission of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2017, 38(11): 1329-1334.
- [7] 员静, 单斌, 孟雪斐, 等. 2018—2020 年多中心耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌的流行病学特征及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(11): 1038-1043.
- [8] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(4): 377-387.
- [9] 冯贺强, 何丽洁, 张彩红, 等. 老年耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染特点与影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(11): 1609-1613.
- [10] 周丹, 张露丹, 康倩, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌的临床与分子流行特征[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(17): 2653-2657.
- [11] 雷静, 周维肖, 雷珂, 等. 重症监护病房耐碳青霉烯类高毒力肺炎克雷伯菌分子及临床特征分析[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(1): 63-68.
- [12] CHOI J Y, KIM S Y, LEE J H, et al. Clinical characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in female patients: findings from a KOCOSS cohort [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15(1): 2217-2224.
- [13] 邹红, 李剑鸿, 陈果, 等. 某院不同标本来源的肺炎克雷伯菌耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(20): 3073-

3075.

- [14] 娄宏. 158 例住院患者标本中耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌临床分布及耐药情况的分析[J]. 抗感染药学, 2021, 18(5): 655-659.
- [15] MCCONVILLE T H, SULLIVAN S B, GOMEZ-SIMMONDS A, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e186195.
- [16] 刘香花, 师志云, 李刚, 等. 宁夏地区某医院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌临床分布及耐药基因的分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(5): 659-662.
- [17] 李进, 黎敏, 刘雯瑜, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的耐药特征及基因分型[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(24): 3681-3684.
- [18] ZHANG Y, WANG Q, YIN Y, et al. Epidemiology of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: report from the China CRE network [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(2): e01882.
- [19] 孙艳, 多丽波. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药机制及实验室检测研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(16): 2011-2016.
- [20] 冯贺强, 张彩红, 李玉芬. 替加环素与临床常用抗菌药物对碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的协同作用研究[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(2): 135-138.
- [21] 奚炜, 梅昭, 谭月晴, 等. 某院 2016—2020 年细菌耐药率与抗菌药物使用频度相关性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(14): 1470-1474.
- [22] KHAWCHAROENPORN T, LAICHUTHAI W. Subsequent Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)-associated infections among hospitalized patients with CRE colonization: impact of antibiotic use and other factors [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2020, 41(9): 1084-1089.
- [23] LOGAN L K, NGUYEN D C, SCAGGS H F, et al. A multi-centered case-case-control study of factors associated with Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae infections in children and young adults [J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(5): 490-495.
- [24] BELL T, O'GRADY N P. Prevention of central line-associated bloodstream infections [J]. Infect Dis Clin North Am, 2017, 31(3): 551-559.
- [25] EUSEBI L H, RABITTI S, ARTESIANI M L, et al. Proton pump inhibitors: risks of long-term use [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(7): 1295-1302.

(收稿日期: 2022-03-07 修回日期: 2022-08-20)