

碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌院内感染危险因素和临床预后分析

张安汝¹ 王启¹ 周朝娥¹ 张建港¹ 王晓娟¹ 赵建康² 鲁炳怀² 杨春霞³
谷丽³ 马立艳⁴ 苏建荣⁴ 曹彬² 王辉¹

¹北京大学人民医院检验科, 北京 100044; ²中日友好医院呼吸与危重症医学科, 北京 100029; ³首都医科大学附属北京朝阳医院感染和临床微生物科, 北京 100020; ⁴首都医科大学附属北京友谊医院检验科, 北京 100050

通信作者: 王辉, Email: whuibj@163.com

【摘要】目的 探讨造成碳青霉烯类耐药的肠杆菌目细菌(CRE)感染和感染后死亡的危险因素。**方法** 对2018年北京地区18家二级或三级甲等临床医院共482例住院患者进行病例对照分析,以感染CRE的患者为病例组($n=247$),以感染碳青霉烯类敏感的肠杆菌目细菌(CSE)的患者为对照组($n=235$)。通过单因素和多因素logistic回归分析CRE感染的危险因素和临床预后。**结果** CRE菌株对大多数的抗菌药物耐药,但对黏菌素和替加环素敏感率较高,分别为94.0%和99.5%。多因素分析显示,感染前30 d内气管插管($OR=2.607, 95\%CI: 1.655\sim 4.108, P<0.001$),以及使用过三/四代头孢菌素($OR=2.339, 95\%CI: 1.438\sim 3.803, P=0.001$)、碳青霉烯类($OR=2.468, 95\%CI: 1.610\sim 3.782, P<0.001$)和喹诺酮类药物($OR=2.042, 95\%CI: 1.268\sim 3.289, P=0.003$)是CRE感染的独立危险因素。机械通气($OR=3.390, 95\%CI: 1.454\sim 7.904, P=0.005$)、心力衰竭($OR=4.679, 95\%CI: 1.975\sim 11.083, P<0.001$)、中重度肝病($OR=3.057, 95\%CI: 1.061\sim 8.806, P=0.038$)、感染前30 d内使用喹诺酮类药物($OR=2.882, 95\%CI: 1.241\sim 6.691, P=0.014$)以及发生感染性休克($OR=7.772, 95\%CI: 3.505\sim 17.233, P<0.001$)是CRE感染后死亡的独立危险因素。**结论** 减少感染前30 d内抗菌药物使用和气管插管等侵入性操作可能会降低患者感染CRE的概率。依据基础疾病严重程度对CRE感染患者进行分级治疗,预测和预防感染性休克的发生将有助于降低患者死亡风险。

【关键词】 感染; 碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌; 病例对照研究; 危险因素; 预后
基金项目: 首都卫生发展科研专项(2018-1-4081)

Risk factors and clinical prognosis analysis of carbapenem-resistant *Enterobacterales* bacteria nosocomial infection

Zhang Anru¹, Wang Qi¹, Zhou Chaoe¹, Zhang Jiangang¹, Wang Xiaojuan¹, Zhao Jiankang², Lu Binghui², Yang Chunxia³, Gu Li³, Ma Liyan⁴, Su Jianrong⁴, Cao Bin², Wang Hui¹

¹Department of Laboratory Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China;

²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China;

³Department of Infection and Clinical Microbiology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China;

⁴Department of Laboratory Medicine, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Wang Hui, Email: whuibj@163.com

【Abstract】 Objective To explore the risk factors for carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE) infection and death. **Methods** A case-control analysis of 482 inpatients in

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201224-03455

收稿日期 2020-12-24 本文编辑 张媛

引用本文: 张安汝, 王启, 周朝娥, 等. 碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌院内感染危险因素和临床预后分析[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(21): 1572-1582. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201224-03455.



18 secondary or tertiary hospitals in Beijing in 2018 was conducted. Patients infected by CRE were selected as the case group ($n=247$), and infected by carbapenem susceptible *Enterobacterales* (CSE) as the control group ($n=235$). The risk factors and clinical prognosis of CRE infection were analyzed by single factor analysis and multivariate logistic regression analysis. **Results** CRE were resistant to most antimicrobials, but were highly sensitive to colistin and tigecycline, with sensitivity of 94.0% and 99.5%, respectively. Multivariate analysis showed that prior 30-day tracheal intubation ($OR=2.607$, 95% CI : 1.655–4.108, $P<0.001$), empirical treatment using third or fourth generation cephalosporins ($OR=2.339$, 95% CI : 1.438–3.803, $P=0.001$), carbapenems ($OR=2.468$, 95% CI : 1.610–3.782, $P<0.001$) and quinolones ($OR=2.042$, 95% CI : 1.268–3.289, $P=0.003$) were independent risk factors for CRE infection. Mechanical ventilation ($OR=3.390$, 95% CI : 1.454–7.904, $P=0.005$), heart failure ($OR=4.679$, 95% CI : 1.975–11.083, $P<0.001$), moderate or severe liver disease ($OR=3.057$, 95% CI : 1.061–8.806, $P=0.038$), prior 30-day quinolones exposure ($OR=2.882$, 95% CI : 1.241–6.691, $P=0.014$) and septic shock ($OR=7.772$, 95% CI : 3.505–17.233, $P<0.001$) were independent risk factors for death after CRE infection. **Conclusions** Reducing the use of antimicrobials and invasive procedures such as prior 30-day tracheal intubation may reduce the probability of CRE infection. Grading the severity of the underlying disease in patients with CRE infection, as well as predicting and preventing the occurrence of septic shock will help reduce the risk of death.

【Key words】 Infection; Carbapenem resistant *Enterobacterales*; Case-control study; Risk factors; Prognosis

Fund program: The Capital Health Research and Development of Special (2018-1-4081)

碳青霉烯类药物是迄今抗菌谱最广、抗菌活性最强的 β -内酰胺类抗生素,被认为是治疗多重耐药革兰阴性菌的最后一道防线。但是对碳青霉烯类耐药的肠杆菌目细菌(CRE)的出现使得临床面对这类菌感染时缺乏有效治疗手段,且它的传播能力强,致死率高,同时易携带多种耐药元件,已经成为全球公共卫生的重要挑战。

肠杆菌目细菌对碳青霉烯类药物耐药的主要机制是产生碳青霉烯酶,主要包含丝氨酸酶[Ambler A类酶(SME、GES、KPC等), Ambler D类酶(OXA-48-like)]和金属酶[Ambler B类酶(VIM、NDM、IMP、SPM、GIM和SIM)],通过水解碳青霉烯类药物从而使其失活^[1-2]。此外,超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)和(或)AmpC酶结合外膜孔蛋白缺失,如编码孔蛋白OmpK35和OmpK36的基因突变^[3-5]、外排泵的过表达以及编码青霉素结合蛋白(PBPs)的基因突变或修饰引起的合成水平或亲和力降低,都可以导致碳青霉烯类药物最低抑菌浓度(MIC)升高。2019年全国细菌耐药监测网细菌耐药性监测报告显示革兰阴性菌检出率达70.4%,其中以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌占比最高,分别为19.39%~20.38%和28.49%~29.89%,且肺炎克雷伯菌对于碳青霉烯类药物的耐药率逐年升高^[6-7],2014至2019年肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率上升了2倍以上^[8],而诸如肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌等肠杆菌目细菌常常引起血流感

染、腹腔内感染、医院获得性肺炎等严重感染^[9],给耐药菌防控和临床治疗带来了严峻挑战。目前,黏菌素、多黏菌素B、替加环素、新型 β -内酰胺酶抑制剂、头孢地尔、Plazomicin等被用于治疗CRE引起的严重感染^[10-12],但是,这些药物仍各有不足^[13-14],使得CRE感染的临床治疗仍是举步维艰。

在2017年,WHO将CRE列为亟待发展新的治疗药物的最优先级别的病原体^[15];2019年,美国疾病控制与预防中心发布了其2013年抗生素耐药性报告的更新版本,CRE再一次被列为最严重的耐药威胁范畴。明确CRE感染的危险因素对于CRE防控有着重要作用,特别是区域性的流行病学评估对精准协调防控CRE有着重要助益。本研究旨在确定住院患者感染CRE的危险因素,同时为北京地区防控CRE提供流行病学依据。

对象与方法

1. 对象:本研究为回顾性病例对照研究,收集了2018年北京地区18家二级及三级甲等临床医院共482例住院患者分离的非重复肠杆菌目细菌,其中碳青霉烯类耐药株为247株,敏感菌株为235株。根据临床与实验室标准研究所(CLSI)制定的指南文件(M100-S30)标准,将美罗培南或亚胺培南MIC ≥ 2 mg/L、厄他培南MIC ≥ 1 mg/L的菌株定义为碳青霉烯类耐药的肠杆菌目细菌。随机选取与

CRE 菌株分离相同的病房或科室 30 d 内的碳青霉烯类敏感的肠杆菌目细菌(CSE)菌株作为对照组,所有菌株均为患者入院 48 h 后分离的菌株。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则及相关伦理要求。

2. 细菌分离和鉴定:菌株从各个医院进行初步鉴定和收集后,送至北京大学人民医院进行菌种鉴定、抗菌药物敏感性试验和耐药分子机制检测。首先使用含 5% 绵羊血的琼脂平板传代孵育和纯化菌株,再使用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)(德国布鲁克·道尔顿公司)对菌株进行鉴定,纯化后菌株收集至留菌管保存于-70℃备用。

将菌株复苏后根据 CLSI 指南文件中的标准化流程(<http://www.clsi.org>)进行抗菌药物敏感性试验及结果判读。采用琼脂稀释法测定了 20 种抗菌药物的 MIC,包括美罗培南、亚胺培南、厄他培南、头孢西丁、头孢吡肟、头孢他啶、头孢噻肟、头孢曲松、头孢哌酮、哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮-舒巴坦、磷霉素、阿米卡星、环丙沙星、左氧氟沙星、米诺环素、氨曲南、氨曲南-阿维巴坦、头孢他啶-克拉维酸、头孢他啶-阿维巴坦;使用微量肉汤稀释法测定了黏菌素和替加环素的 MIC。

使用聚合酶链式反应(PCR)对 CRE 菌株携带的 *bla*_{KPC}、*bla*_{NDM}、*bla*_{IMP}、*bla*_{VIM}、*bla*_{OXA-48-like} 等几种碳青霉烯酶基因进行扩增,使用美国国家生物技术信息中心的基本局部比对搜索工具(NCBI BLAST)对序列进行比对,使用 CLC sequence viewer 8 软件进行分析。

3. 数据收集:查阅分离出相应菌株的患者病历信息,并使用标准的病例调查表进行记录,收集流行病学和临床数据。本研究中,主要结果指标是患者感染后 30 d 内全部病死率,感染类型根据美国疾病控制与预防中心/美国国家医疗保健安全网(CDC/NHSN)关于血流感染、肺炎、特定感染类型的监测定义来确定。单药治疗是指使用一种有效药物治疗,联合用药治疗是指使用一种以上有效药物治疗。如果体外敏感性试验检测到亚胺培南或

美罗培南的 MIC≤8 mg/L,且治疗剂量和给药途径符合规范,那么亚胺培南或美罗培南被认为是有效药物;替加环素的 MIC≤4 mg/L,且负荷剂量和维持剂量符合临床常规治疗剂量,则认为使用替加环素是有效的^[16]。其他抗菌药物则根据 CLSI 设定的折点,体外药敏试验结果为敏感的,且符合常规治疗剂量和给药途径的,被认为是有效药物。

4. 统计学分析:使用 SPSS statistic 22 软件进行分析。正态分布连续性变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;偏态分布数据采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量使用 χ^2 检验进行比较,当患者例数少于 5 时,使用双侧 Fisher 精确概率法检验。将 CRE 组细分为生存和死亡两组进行比较,以预测 CRE 死亡危险因素。将单变量分析中 $P \leq 0.1$ 的变量纳入二元 logistic 回归分析模型,分析 CRE 感染和死亡的危险因素。采用 Kaplan-Meier 法绘制 CRE 组和 CSE 组 30 d 病死率的生存曲线,使用对数秩检验比较差异。双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1. 菌株标本及菌种类型分布:本研究共收集了 482 株肠杆菌目细菌,菌株分离最多的科室是呼吸科(98/482, 20.3%)、急诊观察室(52/482, 10.8%)、血液科(50/482, 10.4%)、普通外科(30/482, 6.2%)、重症医学科(29/482, 6.0%)、神经外科(24/482, 5.0%)、肝胆科(21/482, 4.4%)以及神经内科(20/482, 4.2%);标本来源占比最高的是痰液(203/482, 42.1%),其次分别是尿液(87/482, 18.1%)、血液(62/482, 12.9%)、引流液(22/482, 4.6%)和分泌物(21/482, 4.4%)等(表 1)。79.9%(385/482)收集自 50 岁以上的患者,58.5%(282/482)的菌株收集自 65 岁以上的患者,27.2%(131/482)收集自 80 岁以上的老年患者。247 株 CRE 中,62.8%(155/247)的菌株携带 KPC-2 型碳青霉烯酶,其中 98.1%(152/155)为 KPC-2;12.2%(30/247)的菌株携带 NDM 型

表 1 CSE 组和 CRE 组菌株标本来源情况(株)

组别	痰液	尿液	血液	引流液	分泌物	粪便	肺泡灌洗液	其他 ^a	合计
CRE 组	94	50	31	9	12	8	5	38	247
CSE 组	109	37	31	13	9	4	5	27	235
合计	203	87	62	22	21	12	10	65	482

注:CRE 组为碳青霉烯类耐药的肠杆菌目细菌组;CSE 组为对碳青霉烯类敏感的肠杆菌目细菌组;^a其他标本类型包括组织、胸腔积液、腹腔积液、脓液、导管、胆汁、穿刺液、脑脊髓液等

碳青霉烯酶,以 NDM-5 最为常见(18/30,60.0%),其次是 NDM-1(8/30,26.7%);3 株菌携带 IMP-4 型碳青霉烯酶。肺炎克雷伯菌在所有菌株中占优势(74.5%),其次是大肠埃希菌(14.5%)、阴沟肠杆菌(6.4%)(表 2)。

表 2 CRE 组和 CSE 组菌株类型分布情况(株)

菌种	CRE 组	CSE 组	合计
弗劳地枸橼酸杆菌	2	2	4
阴沟肠杆菌	15	16	31
大肠埃希菌	28	42	70
产气克雷伯菌	3	3	6
产酸克雷伯菌	3	3	6
肺炎克雷伯菌	193	166	359
变栖克雷伯菌	1	1	2
黏质沙雷菌	2	2	4
合计	247	235	482

注:CRE 组为碳青霉烯类耐药的肠杆菌目细菌组;CSE 组为碳青霉烯类敏感的肠杆菌目细菌组;CRE 组和 CSE 组菌株分布最多的依次为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌

2. 菌株 MIC 分布:大部分的 CRE 菌株对包括三/四代头孢菌素、喹诺酮类的抗菌药物耐药,各抗菌药物的敏感率如下:头孢他啶 2.1%,头孢吡肟 3.1%,头孢曲松 2.0%,环丙沙星 6.7%,左氧氟沙星 7.8%。有 43.8%、58.2% 的菌株对阿米卡星和米诺环素敏感。绝大部分菌株对黏菌素和替加环素敏感,敏感率分别高达 94.0% 和 99.5%。氨基糖苷类敏感率仅为 7.6%,而氨基糖苷类-阿维巴坦联合的敏感率为 97.3%,头孢他啶-阿维巴坦敏感率为 80.2%。CRE 和 CSE 菌株对各种药物的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 见表 3。

3. CRE 感染的危险因素:单因素分析结果见表 4。CRE 组和 CSE 组中,男性患者均更多,但两组患者的性别和年龄分布差异均无统计学意义。CRE 患者中,有肺部疾病、心脏疾病、机械通气的占比较高,患者入院前 1 年内卫生保健暴露[1 年内急重症住院、感染前 90 d 住院、菌株分离时住在重症监护病房(ICU)]可能会更容易感染 CRE。此外,感染前 30 d 内接受侵入性操作和抗菌药物暴露与 CRE 感染有关,特别是接受气管插管、气管切开、胃管和尿管留置这些侵入性操作,以及接受三/四代头孢菌素、β-内酰胺类、碳青霉烯类、喹诺酮类、氨基糖苷类和替加环素的药物治疗。多因素分析显示,30 d 内有气管插管以及三/四代头孢菌素、碳青霉烯类和喹诺酮类药物的使用史是 CRE 感染的独立危险因素(表 5)。

表 3 CRE 组和 CSE 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分布情况(μg/ml)

抗菌药物名称	浓度范围	CRE 组		CSE 组	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
美罗培南	0.016~256	64	256	≤0.016	0.032
亚胺培南	0.016~256	16	64	0.125	0.25
厄他培南	0.016~256	256	256	≤0.016	0.25
头孢西丁	0.016~256	>256	>256	4	128
头孢吡肟	0.016~256	256	>256	0.032	32
头孢他啶/克拉维酸	0.016~256	128	>256	0.25	8
头孢噻肟/克拉维酸	0.016~256	128	>256	0.064	8
头孢噻肟	0.016~256	>256	>256	0.064	128
头孢曲松	0.016~256	>256	>256	0.125	128
磷霉素	0.016~256	>256	>256	16	64
头孢哌酮/舒巴坦	0.016~256	>256	>256	0.5	32
哌拉西林他唑巴坦	0.016~256	>256	>256	2	32
阿米卡星	0.016~256	>256	>256	2	4
环丙沙星	0.016~64	64	>64	0.032	64
左氧氟沙星	0.016~64	32	64	0.125	32
米诺环素	0.016~256	4	32	4	32
氨基糖苷	0.5~64	>64	>64	1	>64
氨基糖苷/阿维巴坦	0.016~256	0.5	1	0.064	0.25
头孢他啶	0.5~256	128	>256	2	64
头孢他啶/阿维巴坦	0.016~256	2	128	0.25	1
黏菌素	0.016~32	0.25	0.5	0.25	0.5
替加环素	0.016~32	0.5	4	0.5	1

注:CRE 组为碳青霉烯类耐药的肠杆菌目细菌组;CSE 组为对碳青霉烯类敏感的肠杆菌目细菌组;CRE 组对于除米诺环素、氨基糖苷/阿维巴坦、头孢他啶/阿维巴坦、黏菌素、替加环素之外的药物的 MIC₅₀ 均 ≥16 μg/ml, MIC₉₀ 均在 32 μg/ml 以上;而 CSE 组对于碳青霉烯类药物的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均敏感,对于大多数药物的 MIC₅₀ ≤2 μg/ml,但是对于大部分 β-内酰胺类药物的 MIC₉₀ 在 8 μg/ml 以上

4. 临床预后分析:CRE 比 CSE 更容易引起肺炎及下呼吸道感染和感染性休克,还可能更容易引起 C-反应蛋白(CRP)的升高。不论是全因病死亡率,还是各种感染类型分层的病死率,CRE 组均高于 CSE 组(表 6)。Kaplan-Meier 生存分析显示,CRE 组患者平均生存时间为 26.5 d(95%CI: 25.5~27.5),而 CSE 组患者平均生存时间为 28.4 d(95%CI: 27.6~29.2),差异有统计学意义(χ²=10.500, P=0.001)。

单因素分析显示,感染 CRE 后,死亡风险随年龄增加而增加,65 岁以上的老年死亡患者占总死亡人数的 69.4%,80 岁以上的老年患者感染 CRE 后死亡风险远高于其他年龄组。患有肺部疾病、肝脏疾病(尤其是中重度肝脏疾病)、脑血管疾病、肾脏疾病和心脏疾病(心肌梗死、心力衰竭)这些严重基础疾病,感染前 30 d 接受中心静脉插管、尿管、胃管留置等侵入性操作,以及感染前 30 d 使用抗菌药物

表 4 肠杆菌目细菌分离患者基础情况的单因素分析[例(%)]

变量	CRE组(n=247)	CSE组(n=235)	OR值(95%CI)	P值
人口学特征				
性别[男性,例(%)]	159(65.2)	139(60.4)	0.817(0.562~1.186)	0.287
0~4岁	4(1.6)	2(0.9)	1.918(0.348~10.570)	0.686
5~17岁	4(1.6)	4(1.6)	0.951(0.235~3.846)	1.000
18~49岁	37(15.1)	39(17.0)	0.885(0.542~1.446)	0.708
50~64岁	51(20.8)	52(22.6)	0.916(0.592~1.416)	0.739
65~79岁	71(29.0)	80(34.8)	0.782(0.531~1.149)	0.239
≥80岁	78(31.8)	53(23.0)	1.585(1.055~2.381)	0.031
存在转科	57(23.1)	45(19.1)	1.267(0.816~1.966)	0.291
从其他医院转入	46(18.6)	38(16.2)	1.186(0.740~1.903)	0.478
基础情况				
肺部疾病	156(56.9)	118(43.1)	1.700(1.182~2.445)	0.004
肿瘤	75(30.4)	64(27.2)	1.165(0.785~1.729)	0.448
肝脏疾病	73(29.6)	65(27.7)	1.097(0.739~1.630)	0.645
心脏疾病	108(43.7)	96(40.9)	1.125(0.784~1.615)	0.523
神经系统疾病	97(39.3)	90(38.3)	1.042(0.722~1.503)	0.826
肾脏疾病	74(30.0)	56(23.8)	1.367(0.912~2.050)	0.130
糖尿病	72(29.1)	88(37.4)	0.687(0.470~1.006)	0.053
高血压	125(50.6)	129(54.9)	0.842(0.588~1.204)	0.346
结核病史	6(2.4)	11(4.7)	0.507(0.184~1.394)	0.180
饮酒史	54(21.9)	57(24.3)	0.874(0.572~1.336)	0.533
吸烟史	75(30.4)	80(34.0)	0.845(0.576~1.239)	0.387
腹腔内感染	28(11.3)	21(8.9)	1.303(0.718~2.365)	0.383
激素使用史	30(12.1)	37(15.7)	0.740(0.440~1.243)	0.254
免疫抑制剂使用史	28(11.3)	18(7.7)	1.541(0.828~2.869)	0.215
骨髓移植	14(5.7)	14(6.0)	0.948(0.442~2.035)	0.892
实体器官移植	8(3.2)	3(1.3)	2.589(0.678~9.877)	0.223
机械通气	106(42.9)	70(29.8)	1.772(1.216~2.582)	0.003
心脏复苏	20(8.1)	6(2.6)	3.363(1.326~8.528)	0.007
心肌梗死	22(8.9)	18(7.7)	1.179(0.615~2.258)	0.620
心力衰竭	46(18.6)	40(17.0)	1.116(0.699~1.780)	0.646
痴呆	21(8.5)	10(4.3)	2.091(0.963~4.540)	0.057
结缔组织病	12(4.9)	7(3.0)	1.663(0.643~4.300)	0.289
消化性溃疡	14(5.7)	12(5.1)	1.117(0.505~2.467)	0.842
偏瘫	19(7.7)	21(8.9)	0.849(0.444~1.623)	0.621
其他装置相关感染	9(3.6)	3(1.3)	2.924(0.782~10.937)	0.142
1年内卫生保健暴露情况				
入院前1年内急重症住院史	122(49.4)	85(36.2)	1.722(1.196~2.480)	0.003
1年内手术史	54(21.9)	46(19.6)	1.150(0.739~1.788)	0.536
感染前90d内住院史	146(59.1)	108(46.0)	1.700(1.185~2.438)	0.004
感染时住在ICU	91(36.8)	65(27.7)	1.526(1.038~2.243)	0.031
感染前30d侵入性操作				
胸腔穿刺	21(8.5)	18(7.7)	1.120(0.581~2.160)	0.735
腰椎穿刺	25(10.1)	20(8.5)	1.211(0.653~2.244)	0.543
动脉插管	39(15.8)	33(14.0)	1.148(0.694~1.897)	0.591
中心静脉插管	110(44.5)	88(37.4)	1.341(0.932~1.931)	0.114
气管插管	92(37.2)	40(17.0)	2.894(1.888~4.435)	0.001
气管切开	52(21.1)	24(10.2)	2.344(1.392~3.949)	0.001

续表4

变量	CRE组(n=247)	CSE组(n=235)	OR值(95%CI)	P值
尿管	131(53.0)	85(36.2)	1.993(1.383~2.871)	0.001
胃管	125(50.6)	77(32.8)	2.102(1.453~3.042)	0.001
感染前30d抗生素使用史	163(66.0)	122(51.9)	1.797(1.245~2.595)	0.002
青霉素	12(4.9)	11(4.7)	1.040(0.450~2.405)	0.927
一/二代头孢菌素	20(8.1)	10(4.3)	1.982(0.908~4.330)	0.081
三/四代头孢菌素	74(30.0)	32(13.6)	2.714(1.710~4.305)	0.001
头霉素类	14(5.7)	9(3.8)	1.509(0.640~3.555)	0.344
β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂	109(44.1)	62(26.4)	2.204(1.502~3.235)	0.001
碳青霉烯类	118(47.8)	50(21.3)	3.384(2.269~5.049)	0.001
氨基糖苷类	2(0.8)	4(1.7)	0.471(0.086~2.598)	0.440
喹诺酮类	78(31.6)	38(16.2)	2.393(1.543~3.711)	0.001
氨基糖苷类	23(9.3)	9(3.8)	2.578(1.167~5.695)	0.016
四环素类	11(4.5)	3(1.3)	3.605(0.993~13.087)	0.055
替加环素	17(6.9)	5(2.1)	3.400(1.234~9.370)	0.015

注:CRE组为碳青霉烯类耐药的肠杆菌目细菌组;CSE组为对碳青霉烯类敏感的肠杆菌目细菌组

表5 肠杆菌目细菌分离患者CRE感染的logistic多因素分析

变量	OR值(95%CI)	P值
气管插管	2.607(1.655~4.108)	<0.001
三/四代头孢菌素	2.339(1.438~3.803)	0.001
碳青霉烯类	2.468(1.610~3.782)	<0.001
喹诺酮类	2.042(1.268~3.289)	0.003

注:CRE为碳青霉烯类耐药的肠杆菌目细菌

(尤其是碳青霉烯类、喹诺酮类和替加环素)以及菌株分离时住在ICU、需要机械通气是患者感染CRE后死亡的重要危险因素。在肺炎及下呼吸道感染、血流感染、感染性休克这样严重的感染性疾病中,CRE感染与更高的病死率有关(表7)。

将单因素分析中 $P<0.1$ 的变量纳入多因素logistic回归模型,分析CRE感染死亡的危险因素(表8)。发现需要机械通气、心力衰竭、中重度肝病、感染前30d内使用喹诺酮类药物以及发生感染性休克是感染CRE后死亡的独立危险因素。

讨论

CRE可以引起致命的严重感染,CRE感染引起的死亡率为26%~71%^[17-18],由于目前有效治疗药物的缺乏和在全世界范围内的广泛传播,CRE已成为全球公共卫生最为关注的问题之一。

本研究对北京地区18家二级和三级综合医院的482株菌进行了病例对照分析,占比最高的菌株为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆

菌。其中,携带KPC酶的肺炎克雷伯菌占有CRE的59.9%(148/247),大肠埃希菌在携带NDM酶的肠杆菌中占63.3%,与中国抗菌药物耐药性监测网络所显示的结果相似。CRE对大多数的抗菌药物严重耐药,可能与CRE易于携带除产碳青霉烯酶外的其他耐药基因和耐药机制相关,此前的一些研究认为碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌容易发生多重耐药^[19],例如携带 bla_{KPC-2} 的菌株同时携带 $fosA$ 、 $fosA3$ 或 $fosA5$ 可能与磷霉素耐药相关^[20],编码氨基糖苷3-N-乙酰转移酶和16S rRNA核糖体甲基转移酶可能与氨基糖苷类药物耐药相关^[21-22],外排泵可能导致氨基糖苷类等抗菌药物耐药^[23],而广泛存在的ESBLs和AmpC酶产生结合孔蛋白缺失可能导致大多数的β-内酰胺类和头孢菌素类药物耐药^[24]。CSE和CRE对于黏菌素、替加环素、头孢他啶-阿维巴坦的敏感性很高,均超过90%,但是部分药物价格昂贵,较难获得^[16],且并非对所有肠杆菌目细菌引起的严重感染都有效。在本研究中,对头孢他啶-阿维巴坦非敏感的菌株中,绝大多数携带金属酶,这可能是由于阿维巴坦是二氮杂二环辛烷类的丝氨酸酶抑制剂,对B类金属酶无效^[2, 25]。

导致CRE感染的因素是多方面的,患有肺部基础疾病、1年内卫生保健暴露、30d内接受侵入性操作和抗菌药物的治疗与CRE感染密切相关,其中气管插管和广谱抗菌药物如三/四代头孢菌素、碳青霉烯类和喹诺酮类药物暴露是CRE感染的独

表 6 肠杆菌目细菌分离患者临床结果的单因素分析[例(%)]

变量	CRE组(n=247)	CSE组(n=235)	OR值(95%CI)	P值
感染类型				
肺炎及下呼吸道感染	162(65.6)	130(55.3)	1.539(1.066~2.223)	0.021
腹腔内感染	30(12.1)	33(14.0)	0.846(0.498~1.438)	0.537
泌尿系感染	45(18.2)	29(12.3)	1.582(0.955~2.623)	0.074
血流感染	47(19.0)	36(15.3)	1.299(0.807~2.092)	0.281
中枢神经系统感染	6(2.4)	4(1.7)	1.438(0.401~5.161)	0.752
其他感染	34(13.8)	29(12.3)	1.134(0.667~1.929)	0.643
感染性休克	61(24.7)	37(15.7)	1.755(1.114~2.766)	0.015
实验室检查				
WBC($\times 10^9/L$)				
<4.0	30/237(12.7)	22/211(10.4)	1.245(0.694~2.234)	0.462
>10.0	89/237(37.6)	78/211(37.0)	1.025(0.699~1.505)	0.898
PCT				
0.5~2.0 $\mu g/L$	31/152(20.4)	15/107(14.0)	1.571(0.801~3.081)	0.186
>2.0 $\mu g/L$	37/152(24.3)	28/107(26.2)	0.908(0.514~1.603)	0.739
CRP				
>10 mg/L	125/161(77.6)	97/150(64.7)	1.897(1.151~3.126)	0.011
转归				
放弃治疗	28(11.3)	22(9.4)	1.238(0.687~2.232)	0.477
转其他医院	7(2.8)	2(0.9)	3.398(0.699~16.526)	0.177
转门诊随访	90(36.4)	104(44.3)	0.722(0.501~1.040)	0.080
转长期监护或使用长期监护措施	3(1.2)	7(3.0)	0.400(0.102~1.567)	0.212
住院死亡	49/247(19.8)	22/235(9.4)	2.396(1.398~4.107)	0.001
肺及其他呼吸道感染	40/162(24.7)	17/130(13.1)	2.179(1.169~4.061)	0.013
腹腔内感染	9/30(30.0)	3/33(9.1)	4.286(1.035~17.742)	0.035
泌尿系感染	11/45(24.4)	1/29(3.5)	2.041(1.151~3.620)	0.016
血流感染	15/47(31.9)	4/36(11.1)	3.750(1.122~12.536)	0.027
中枢神经系统感染	1/6(16.7)	1/4(25.0)	0.600(0.027~13.582)	0.001
其他感染	5(14.7)	2/29(6.9)	2.328(0.416~13.019)	0.003

注:CRE组为碳青霉烯类耐药的肠杆菌目细菌组;CSE组为对碳青霉烯类敏感的肠杆菌目细菌组;WBC为白细胞;PCT为降钙素原;CRP为C-反应蛋白

立危险因素,与此前的研究一致^[26-33]。不论是全因病死亡率,还是感染类型细分后的病死率,CRE组都显著高于CSE组,CRE的预防和管理对提高临床治愈率极为重要。且机械通气、心力衰竭、中重度肝病、感染前30 d内使用喹诺酮类药物和发生感染性休克是CRE感染后死亡的独立危险因素,提示基础疾病的严重程度会对患者感染CRE的临床结局产生较大影响,且防止患者感染性休克的发生能极大地提高患者生存率。

本研究也存在一些局限:第一,没有对CRE进行其他耐药机制的研究,不同的耐药机制可能影响治疗结果;第二,没有综合分析用药合理性和用药时间对患者感染CRE和死亡风险的影响,此前有报道认为短时间的抗菌药物如碳青霉烯类、头孢菌

素类药物的暴露可能是保护作用^[28];第三,没有对患者进行基于基础疾病严重程度的分层分析,然而基础疾病可能会影响患者的临床结局。但本研究入组了北京地区18家二级及三级甲等医院的CRE及其对应的CSE,提供了北京地区区域性的肠杆菌目细菌的流行病学数据,可以为北京地区CRE防控措施提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 北京医院、首都医科大学附属北京友谊医院、北京大学首钢医院、北京大学第一医院、首都医科大学附属北京朝阳医院、中日友好医院、首都医科大学附属宣武医院、北京应急总医院、中国科学院附属北京怀柔医院、北京京中医医院、中国民用航空总医院、房山区良乡医院、北京昌平区医院、北京燕化医院、北京市垂杨柳医院、北京市仁和医院、大兴区人民医院为本研究提供了所需菌株和相应信息

表 7 碳青霉烯类耐药的肠杆菌目细菌组患者发生死亡的单因素分析[例(%)]

变量	生存(n=198)	死亡(n=49)	OR值(95%CI)	P值
人口学特征				
性别(男性)	129(66.2)	30(61.2)	1.238(0.648~2.363)	0.517
0~4岁	4(2.0)	0(0.0)	0.798(0.749~0.850)	0.587
5~17岁	4(2.0)	0(0.0)	0.798(0.749~0.850)	0.587
18~49岁	30(15.3)	7(14.3)	0.933(0.383~2.272)	0.879
50~64岁	43(21.9)	8(16.3)	0.703(0.307~1.612)	0.404
65~79岁	60(30.6)	11(22.4)	0.666(0.319~1.390)	0.277
≥80岁	55(28.1)	23(46.9)	2.300(1.211~4.368)	0.010
存在转科	44(22.2)	13(26.5)	1.264(0.617~2.589)	0.522
从其他医院转入	36(18.2)	10(20.4)	1.154(0.527~2.525)	0.720
基础情况				
肺部疾病	118(59.6)	38(77.5)	2.342(1.130~4.853)	0.020
肿瘤	59(29.8)	16(32.7)	1.142(0.584~2.233)	0.697
肝脏疾病	51(25.8)	22(44.9)	2.349(1.230~4.484)	0.009
心脏疾病	77(38.9)	31(63.3)	2.706(1.417~5.170)	0.002
神经系统疾病	70(35.4)	27(55.1)	2.244(1.191~4.230)	0.100
肾脏疾病	49(24.7)	25(51.0)	3.168(1.659~6.046)	<0.001
糖尿病	55(27.8)	17(34.7)	1.381(0.710~2.687)	0.340
高血压	101(51.0)	24(49.0)	0.992(0.493~1.723)	0.799
饮酒史	46(23.2)	8(16.3)	0.645(0.282~1.473)	0.295
吸烟史	65(32.8)	10(20.4)	0.525(0.246~1.117)	0.090
中性粒细胞缺乏	9(4.5)	1(2.0)	0.438(0.054~3.538)	0.692
激素使用史	24(12.1)	6(12.2)	1.012(0.389~2.628)	0.981
免疫抑制剂使用史	24(12.1)	4(8.2)	0.644(0.213~1.952)	0.596
骨髓移植	12(6.1)	2(4.1)	0.660(0.143~3.048)	0.848
实体器官移植	6(3.0)	2(4.1)	1.362(0.266~6.962)	1.000
机械通气	72(36.4)	35(71.4)	4.375(2.207~8.671)	<0.001
心肺复苏	12(6.1)	7(14.3)	2.583(0.959~6.956)	0.053
心肌梗死	14(7.1)	8(16.3)	2.564(1.010~6.514)	0.042
心力衰竭	23(11.6)	23(46.9)	6.731(3.310~13.687)	<0.001
周围血管性疾病	25(12.6)	8(16.3)	1.350(0.568~3.210)	0.495
脑血管病	51(25.8)	22(44.9)	2.349(1.230~4.484)	0.009
偏瘫	14(7.1)	5(10.2)	1.494(0.511~4.366)	0.662
中重度肾病	27(13.6)	19(38.8)	4.011(1.985~8.106)	<0.001
中重度肝病	17(8.6)	12(24.5)	3.453(1.522~7.834)	0.002
1年内卫生保健暴露史				
1年内急重症住院史	93(47.0)	29(59.2)	1.637(0.868~3.087)	0.126
1年内手术史	44(22.2)	10(20.4)	0.897(0.415~1.941)	0.783
90d内住院史	113(57.1)	33(67.3)	1.551(0.802~3.002)	0.190
抗生素使用史	122(61.6)	41(83.7)	3.193(1.420~7.176)	0.004
入住ICU	66(33.3)	25(51.0)	2.083(1.106~3.924)	0.022
30d内侵入性操作				
胸腔穿刺	15(7.6)	6(12.2)	1.702(0.624~4.643)	0.294
腰椎穿刺	23(11.6)	2(4.1)	0.324(0.074~1.423)	0.193
动脉插管	32(16.2)	7(14.3)	0.865(0.357~2.095)	0.747
中心静脉插管	80(40.4)	30(61.2)	2.329(1.227~4.421)	0.009
气管插管	71(35.9)	21(42.9)	1.342(0.710~2.534)	0.364
气管切开	43(21.7)	9(18.4)	0.811(0.365~1.802)	0.607
尿管	97(49.0)	34(69.4)	2.360(1.210~4.605)	0.010

续表7

变量	生存(n=198)	死亡(n=49)	OR值(95%CI)	P值
胃管	93(47.0)	32(65.3)	2.125(1.108~4.075)	0.022
30 d内抗生素使用史				
青霉素	9(4.5)	3(6.1)	1.370(0.357~5.261)	0.929
一/二代头孢菌素	15(7.6)	5(10.2)	1.386(0.478~4.019)	0.755
三/四代头孢菌素	56(28.3)	18(36.7)	1.472(0.762~2.843)	0.248
头霉素类	13(6.6)	1(2.0)	0.296(0.038~2.323)	0.314
β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂	86(43.4)	23(46.9)	1.152(0.615~2.158)	0.658
碳青霉烯类	87(43.9)	31(63.3)	2.197(1.153~4.188)	0.015
氨曲南	1(0.5)	1(2.0)	4.104(0.252~66.800)	0.358
喹诺酮类	56(28.3)	22(44.9)	2.066(1.087~3.927)	0.025
氨基糖苷类	15(7.6)	8(16.3)	2.380(0.946~5.988)	0.059
替加环素	10(5.8)	7(14.3)	3.133(1.127~8.708)	0.022
碳青霉烯酶基因				
<i>bla</i> _{KPC}	127(64.1)	28(57.1)	0.745(0.395~1.408)	0.364
<i>bla</i> _{NDM}	25(12.6)	5(10.2)	0.786(0.285~2.171)	0.809
<i>bla</i> _{IMP}	3(1.5)	0(0.0)	0.799(0.750~0.851)	1.000
阴性 ^a	43(21.7)	16(32.7)	1.748(0.880~3.471)	0.108
治疗				
单药治疗	134(67.7)	29(59.2)	0.693(0.364~1.317)	0.261
联合用药治疗	33(16.7)	13(26.5)	1.806(0.865~3.770)	0.112
两药联合	28	12	1.969(0.917~4.227)	0.078
替加环素+其他有效药物 ^b	17	11	3.082(1.337~7.105)	0.006
其他两种有效药物	11	1	0.354(0.045~2.811)	0.469
三药联合 ^c	5	1	0.804(0.092~7.044)	1.000
感染到治疗用药时间				
<2 d	131(66.2)	42(85.7)	3.069(1.308~7.198)	0.007
3~5 d	11(5.6)	3(6.1)	1.109(0.297~4.137)	1.000
>5 d	21(10.6)	1(2.0)	0.176(0.023~1.339)	0.088
感染类型				
肺炎及下呼吸道感染	122(61.6)	40(81.6)	2.769(1.272~6.026)	0.008
腹腔内感染	21(10.6)	9(18.4)	1.896(0.808~4.450)	0.136
泌尿系感染	34(17.2)	11(22.4)	1.396(0.649~3.004)	0.392
血流感染	32(16.2)	15(30.6)	2.289(1.119~4.682)	0.021
中枢神经系统感染	5(2.5)	1(2.0)	0.804(0.092~7.044)	1.000
合并真菌感染	33(16.7)	21(42.9)	3.750(1.903~7.388)	0.000
感染性休克	29(14.6)	32(65.3)	10.970(5.404~22.267)	0.000
其他感染	29(14.6)	5(10.2)	0.662(0.242~1.810)	0.564

注：^a阴性即不携带KPC、NDM、IMP、VIM、OXA-48-like型碳青霉烯酶基因；^b其他有效药物是指对菌株进行体外药物敏感性试验显示为敏感的药物；^c三药联合是多黏菌素、替加环素联合其他任一种有效药物

表8 CRE组患者发生死亡的logistic多因素分析

变量	OR值(95%CI)	P值
机械通气	3.390(1.454~7.904)	0.005
心力衰竭	4.679(1.975~11.083)	<0.001
中重度肝病	3.057(1.061~8.806)	0.038
喹诺酮类药物使用史	2.882(1.241~6.691)	0.014
感染性休克	7.772(3.505~17.233)	<0.001

注：CRE为碳青霉烯类耐药的肠杆菌目细菌

参 考 文 献

- [1] Bush K. Past and present perspectives on β-lactamases[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(10): e01076-18. DOI: 10.1128/AAC.01076-18.
- [2] Bush K, Bradford PA. β-Lactams and β-lactamase inhibitors: an overview[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2016, 6(8): a025247. DOI: 10.1101/cshperspect.a025247.

- [3] Wong J, Romano M, Kerry LE, et al. OmpK36-mediated Carbapenem resistance attenuates ST258 Klebsiella pneumoniae in vivo[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):3957. DOI: 10.1038/s41467-019-11756-y.
- [4] Hamzaoui Z, Ocampo-Sosa A, Maamar E, et al. An outbreak of NDM-1-producing klebsiella pneumoniae, associated with Ompk35 and Ompk36 porin loss in tunisia[J]. *Microb Drug Resist*, 2018, 24(8): 1137-1147. DOI: 10.1089/mdr.2017.0165.
- [5] Hamzaoui Z, Ocampo-Sosa A, Fernandez Martinez M, et al. Role of association of OmpK35 and OmpK36 alteration and blaESBL and/or blaAmpC genes in conferring carbapenem resistance among non-carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52(6): 898-905. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.03.020.
- [6] Wang Q, Wang Z, Zhang F, et al. Long-term continuous antimicrobial resistance surveillance among nosocomial gram-negative bacilli in China from 2010 to 2018 (CMSS) [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13:2617-2629. DOI: 10.2147/IDR.S253104.
- [7] Hu F, Zhu D, Wang F, et al. Current status and trends of antibacterial resistance in China[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(suppl_2):S128-S134. DOI: 10.1093/cid/ciy657.
- [8] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年细菌耐药性监测报告 [J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(1): 15-31. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20216170.
- [9] 李曙光, 廖康, 苏丹虹, 等. 2018 年中国 11 所教学医院院内感染常见病原菌分布和耐药性[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(47): 3775-3783. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200430-01389.
- [10] Bergen PJ, Landersdorfer CB, Lee HJ, et al. 'Old' antibiotics for emerging multidrug-resistant bacteria[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2012, 25(6):626-633. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328358afe5.
- [11] Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(10):704-712. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.09.001.
- [12] Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, et al. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in enterobacteriaceae? [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(4):e02243-16. DOI: 10.1128/AAC.02243-16.
- [13] Lenhard JR, Bulman ZP, Tsuji BT, et al. Shifting gears: the future of polymyxin antibiotics[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2019, 8(2):42. DOI: 10.3390/antibiotics8020042.
- [14] Sun J, Chen C, Cui CY, et al. Plasmid-encoded tet(X) genes that confer high-level tetracycline resistance in Escherichia coli[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(9): 1457-1464. DOI: 10.1038/s41564-019-0496-4.
- [15] WHO. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities[S]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [16] Wang X, Wang Q, Cao B, et al. Retrospective observational study from a Chinese Network of the impact of combination therapy versus monotherapy on mortality from carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(1):e01511-18. DOI: 10.1128/AAC.01511-18.
- [17] Righi E, Peri AM, Harris PN, et al. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(3): 668-677. DOI: 10.1093/jac/dkw459.
- [18] Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, et al. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections[J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20(7):1170-1175. DOI: 10.3201/eid2007.121004.
- [19] 窦懿, 张勤. 烧伤病房抗菌药物使用及细菌耐药性的单中心分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(18): 1401-1408. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191207-02673.
- [20] Zurfluh K, Treier A, Schmitt K, et al. Mobile fosfomycin resistance genes in Enterobacteriaceae-An increasing threat[J]. *Microbiologyopen*, 2020, 9(12): e1135. DOI: 10.1002/mbo3.1135.
- [21] Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes[J]. *Drug Resist Updat*, 2010, 13(6): 151-171. DOI: 10.1016/j.drug.2010.08.003.
- [22] Doi Y, Wachino JI, Arakawa Y. Aminoglycoside resistance: the emergence of acquired 16s ribosomal RNA methyltransferases[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2016, 30(2):523-537. DOI: 10.1016/j.idc.2016.02.011.
- [23] Brennan-Krohn T, Manetsch R, O'Doherty GA, et al. New strategies and structural considerations in development of therapeutics for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Transl Res*, 2020, 220: 14-32. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.02.008.
- [24] Shen Z, Ding B, Ye M, et al. High ceftazidime hydrolysis activity and porin OmpK35 deficiency contribute to the decreased susceptibility to ceftazidime/avibactam in KPC-producing Klebsiella pneumoniae[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(7): 1930-1936. DOI: 10.1093/jac/dkx066.
- [25] Lasko MJ, Nicolau DP. Carbapenem-resistant Enterobacterales: considerations for treatment in the era of new antimicrobials and evolving enzymology[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2020, 22(3): 6. DOI: 10.1007/s11908-020-0716-3.
- [26] Marimuthu K, Ng OT, Cherng B, et al. Antecedent carbapenem exposure as a risk factor for non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(10):e00845-19. DOI: 10.1128/AAC.00845-19.
- [27] Ahn JY, Song JE, Kim MH, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant Escherichia coli at a tertiary care center in South Korea: a matched case-control study[J]. *Am J Infect Control*, 2014, 42(6): 621-625. DOI: 10.1016/j.ajic.2014.02.024.
- [28] Cienfuegos-Gallet AV, Ocampo de Los Ríos AM, Sierra Viana P, et al. Risk factors and survival of patients infected with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in a KPC endemic setting: a case-control and cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 830. DOI: 10.1186/s12879-019-4461-x.
- [29] Kim YA, Lee SJ, Park YS, et al. Risk factors for carbapenemase-producing Enterobacterales infection or colonization in a Korean intensive care unit: a case-control study[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2020, 9(10):680. DOI: 10.3390/antibiotics9100680.
- [30] Cronin KM, Poy Lorenzo YS, Olenksi ME, et al. Risk factors

- for KPC-producing Enterobacteriaceae acquisition and infection in a healthcare setting with possible local transmission: a case-control study[J]. J Hosp Infect, 2017, 96(2):111-115. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.02.010.
- [31] Nicolas-Chanoine MH, Vigan M, Laouénan C, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a French case-control study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(2): 383-393. DOI: 10.1007/s10096-018-3438-9.
- [32] Wang Q, Zhang Y, Yao X, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(10):1679-1689. DOI: 10.1007/s10096-016-2710-0.
- [33] Aleidan F, Alkhelaifi H, Alsenaid A, et al. Incidence and risk factors of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection in intensive care units: a matched case-control study[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(3): 393-398. DOI: 10.1080/14787210.2020.1822736.

· 文献速览 ·

既往碳青霉烯类抗菌药物暴露史是碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌感染的危险因素

Marimuthu K, Ng OT, Cherng BPZ, et al. Antecedent carbapenem exposure as a risk factor for non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63 (10) : e00845-19. DOI: 10.1128/AAC.00845-19.

碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌(CRE)按照耐药机制可以简单分为产碳青霉烯酶株(CPE)和不产碳青霉烯酶株(NCPCRE)。该研究旨在探讨既往碳青霉烯类药物暴露史是否为CRE感染的危险因素。

该研究对新加坡产碳青霉烯酶的肠杆菌目细菌监测网络中2010年1月到2015年5月所有具有CRE定植和感染的患者进行了病例对照研究,以NCPCRE患者作为病例组($n=387$),以CPE患者作为对照组($n=456$)。通过表型测试[抗菌药物敏感性试验、Etest、美罗培南纸片和(或)Rapidec Carba NP]和PCR检测主要的碳青霉烯酶基因(bla_{KPC} 、 bla_{GES} 、 bla_{IMI} 、 bla_{NMC-A} 、 bla_{NDM} 、 bla_{VIM} 、 bla_{IMP} 、 $bla_{OXA-48-like}$ 、 bla_{OXA-23})来确定碳青霉烯酶存在与否。该研究共纳入了843例首次发生CRE感染的患者,387例(45.9%)NCPCRE感染患者,456例(54.1%)CPE感染患者。碳青霉烯类耐药基因以 bla_{NDM} (42.8%)为主,其次为 bla_{KPC} (38.4%)和 $bla_{OXA-48-like}$

(12.1%)。在对混杂因素进行调整后,统计分析结果显示NCPCRE感染患者感染前30 d碳青霉烯类抗菌药物暴露的概率比CPE感染患者高3倍[调整后的优势比(aOR)=3.48, 95%CI: 2.39~5.09, $P<0.001$]。根据肠杆菌目细菌菌种(肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌)和碳青霉烯酶基因(bla_{NDM} 、 bla_{KPC})进行分层,统计分析结果显示既往碳青霉烯类抗菌药物暴露和NCPCRE感染具有相关性。CPE感染患者与男性($aOR=1.45$, 95%CI: 1.07~1.97, $P=0.02$)、住在重症监护病房($aOR=1.84$, 95%CI: 1.24~2.74, $P=0.003$)和感染前1年内住院史($aOR=1.42$, 95%CI: 1.01~2.02, $P=0.05$)相关。在这项研究中,与CPE感染患者相比,既往碳青霉烯暴露史与NCPCRE感染更具有相关性,提示在抗生素选择压力下,NCPCRE与CPE可能存在不同的产生机制。

(编译:张安汝 北京大学人民医院检验科)