

• 论 著 •

重症监护病房耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌临床特征及危险因素分析*

徐佳丽, 邓德耀[△], 袁文丽, 宋健梅, 徐红云, 吕红玲

云南大学附属医院/云南省第二人民医院检验科, 云南昆明 650000

摘要:目的 了解重症监护病房(ICU)临床分离的耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的临床分布特点、耐药特征以及危险因素,加强临床对其感染的控制干预,并为合理用药提供依据。方法 回顾性分析该院 ICU 2013 年 1 月至 2019 年 12 月临床标本分离的肺炎克雷伯菌,分析 CRKP 的检出率、标本来源及肺炎克雷伯菌药物敏感试验结果。采用 1:1 的病例对照研究方法,将 CRKP 感染患者作为试验组,在资料完整的对碳青霉烯类敏感的肺炎克雷伯菌(CSKP)感染的患者中对应随机抽取与试验组同等例数的患者作为对照组。对 2 组的临床资料进行回顾性分析,预测 CRKP 感染的危险因素。结果 ICU 7 年共分离 CRKP 253 株,总检出率为 25.38%(253/997),检出率逐年增加,呈现明显上升趋势($P < 0.05$)。在 253 株 CRKP 中,标本来源以呼吸道为主,其次为引流液、血液标本。抗菌药物敏感试验结果显示,CRKP 的耐药率明显高于 CSKP 的耐药率($P < 0.05$)。多因素分析结果显示,携带其他多重耐药菌、侵入性操作与使用碳青霉烯类抗菌药物是 CRKP 感染的独立危险因素。结论 ICU 7 年间 CRKP 检出率呈逐年上升趋势,且对临床常见抗菌药物具有较高的耐药性,临床应减少不必要的有创操作,预防碳青霉烯类抗菌药物的滥用,ICU 应加强对 CRKP 的预防和控制,避免感染的暴发流行。

关键词:重症监护病房; 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 耐药性; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.012 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2021)11-1333-05

文献标志码:A

**Clinical characteristics and risk factors analysis of carbapenem-resistant
Klebsiella pneumoniae in intensive care unit***

XU Jiali, DENG Deyao[△], YUAN Wenli, SONG Jianmei, XU Hongyun, LYU Hongling
Department of clinical laboratory, the Affiliated Hospital of Yunan University/
the Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical distribution characteristics, the drug resistance characteristics and risk factors of clinically isolated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in intensive care unit (ICU), to strengthen the clinical control and intervention of its infection, and to provide evidence for rational drug use. **Methods** A retrospective analysis of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical specimens in the hospital's ICU from January 2013 to December 2019, the detection rate of CRKP, the source of the specimen, and the results of the *Klebsiella pneumoniae* drug sensitivity test were analyzed. A 1:1 case-control study method was adopted. Patients with CRKP infection were used as the experimental group. In the complete data of patients with carbapenem sensitive *Klebsiella pneumoniae* (CSKP) infection, the patients with the same number of cases as the experimental group were randomly selected as control group. The clinical data of the two groups were retrospectively analyzed, and the risk factors of CRKP infection were predicted. **Results**

A total of 253 CRKP strains were isolated in ICU for 7 years, and the total detection rate was 25.38% (253/997), the detection rate increased year by year, showing a significant upward trend ($P < 0.05$). Among the 253 CRKP strains, the respiratory tract was the main source of specimens, followed by drainage fluid and blood specimens. The results of the antimicrobial sensitivity test showed that the resistance rate of CRKP was significantly higher than that of CSKP ($P < 0.05$). The results of multi-factor analysis showed that carrying oth-

* 基金项目:云南省科技厅应用基础研究联合专项基金项目(2015FB081);云南省应用基础研究计划基金项目(2011FZ289);昆明医科大学研究生创新基金项目(2019S202)。

作者简介:徐佳丽,女,医师,主要从事临床检验诊断学研究。 [△] 通信作者, E-mail: dengdeyao2007@sina.com。

本文引用格式:徐佳丽,邓德耀,袁文丽,等.重症监护病房耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌临床特征及危险因素分析[J].国际检验医学杂志, 2021,42(11):1333-1337.

er multi-drug resistant bacteria, invasive operations and using carbapenem antibacterial drugs were independent risk factors for CRKP infection. **Conclusion** CRKP in ICU has been increasing year by year in the past seven years, and it has high resistance to common clinical antibiotics. The clinic should reduce unnecessary invasive operations and prevent the abuse of carbapenem antibacterial drugs, ICU should strengthen the prevention and control of CRKP, to avoid outbreaks of infection.

Key words: intensive care unit; carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; drug resistance; risk factor

肺炎克雷伯菌(KPN)是广泛存在于自然环境中的一种革兰阴性肠杆菌科细菌,是引发院内感染最常见的致病菌之一,可引起机体消化道、呼吸道及泌尿道等多部位感染。由于碳青霉烯类抗菌药物在临床抗感染治疗中普遍使用,致使耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)在全球范围内广泛流行^[1]。其中,在美国中部及东北部、意大利、希腊、中国及部分东南亚国家,CRKP 均呈现出快速增长的趋势^[2-5],且有研究显示 CRKP 主要流行于重症监护病房(ICU)^[6]。据 2018 年中国细菌耐药性监测网数据显示,KPN 对碳青霉烯类抗菌药物(亚胺培南和美罗培南)的耐药率在 13 年内增高了 8 倍(耐药率分别从 2005 年的 3.0%和 2.9%上升至 2018 年的 25%和 26.3%)^[7],CRKP 的出现给临床抗感染治疗带来重大挑战。本研究分析 ICU 的 CRKP 流行状况、耐药特征及危险因素,以提高临床对 CRKP 感染的认识,为临床提供防治感染的依据,以便更好地协助临床用药。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 ICU 2013 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日临床分离的 KPN 菌株,去除相同患者在同一部位反复分离的重复菌株。采集所有 KPN 感染患者的临床资料,包括性别、年龄、过去 6 个月内住院史、基础疾病、急性生理与慢性健康评价 II (APACHE II)评分、有创操作情况(包括机械通气、深静脉置管、导尿管、胃管)、药物治疗情况(抗菌药物、质子泵抑制剂、激素、抗真菌药物)和过去半年内是否携带其他多重耐药菌。在危险因素研究中,将 7 年间本院 ICU 临床分离出 CRKP 的患者(已剔除相同患者同一部位分离的重复菌株)作为试验组;由于分离出对碳青霉烯类敏感的肺炎克雷伯菌(CSKP)的患者并非都涉及了所有暴露因素,为防止研究结果有误,故采用 1:1 病例对照研究方法,在资料完整的 CSKP 感染患者中对应随机抽取与试验组同等例数患者作为对照组。

1.2 仪器与试剂 VITEK2 Compact 全自动微生物鉴定与药敏系统、革兰阴性细菌鉴定卡(GN 卡)及革兰阴性细菌药敏卡(ASTGN14)均为法国生物梅里埃公司产品;药敏纸片为英国 Oxoid 公司产品;血琼脂平板、水解酪蛋白胨琼脂平板(MH 琼脂)及麦康凯平

板等均由郑州安图生物工程股份有限公司供应。

1.3 细菌鉴定及药敏试验 细菌分离及鉴定严格按《全国临床检验操作规程》的操作进行,药敏试验方法采用自动化仪器法与纸片琼脂扩散法进行。根据 2018 年美国临床实验室标准化协会(CLSI)文件采用改良碳青霉烯类失活法(mCIM)试验联合 EDTA 碳青霉烯类失活法(eCIM)试验确证产碳青霉烯酶菌株的表型,抗菌药物结果判定根据 CLSI 2018 年推荐的标准执行。

1.4 质量控制 质控菌株为 KPN ATCC700603,由原国家卫生和计划生育委员会临床检验中心提供。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析处理。计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验;多因素分析采用二分类非条件 Logistic 回归,通过逐步回归法,分析 CRKP 感染的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRKP 的检出率 2013 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日 ICU 共分离出 KPN 997 株,其中 CRKP 253 株,总检出率为 25.38%(253/997),各年 CRKP 检出率分别为 7.64%(11/144)、15.83%(22/139)、17.14%(24/140)、24.18%(37/153)、29.23%(38/130)、40.71%(57/140)、42.38%(64/151),7 年间 CRKP 检出率呈现明显上升趋势,差异有统计学意义($\chi^2 = 46.932, P < 0.05$)。

2.2 CRKP 菌株标本来源分布 253 株 CRKP 中,标本来源以呼吸道为主,共 175 株(69.17%),然后依次为引流液 21 株(8.30%),血液 19 株(7.51%),分泌物 11 株(4.35%),尿液 16 株(6.32%),胸腔积液、腹水 6 株(2.37%),脓液 2 株(0.79%),组织、脑脊液和胆汁各 1 株(各 0.40%)。

2.3 CRKP 的耐药情况 CRKP 除对复方磺胺甲噁唑和四环素稍敏感外,对其余抗菌药物的耐药率均在 85%以上,呈现多重耐药。而 CSKP 对大多数抗菌药物较为敏感,除了哌拉西林、头孢唑啉及头孢曲松外,对其余抗菌药物的耐药率均低于 60%。CRKP 对抗菌药物的耐药率高于 CSKP,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.4 CRKP 感染患者的临床特征 在 253 例 CRKP 感染患者中,男性 185 例(73.12%),女性 68 例

(26.88%), 年龄 67(40,89) 岁。CRKP 感染患者合并较多基础疾病, 如心脏疾病 53 例(20.95%)、肺部疾病 209 例(82.61%)、肝胆疾病 64 例(25.30%)、肾脏疾病 101 例(39.92%)、脑部疾病 117 例(46.25%)、恶性肿瘤 11 例(4.35%)、高血压 136 例(53.75%)、

糖尿病 29 例(11.46%), 以肺部基础疾病最为多见。住院期间 CRKP 感染患者死亡 82 例, 病死率为 32.41%(82/253), CSKP 感染患者死亡 36 例, 病死率为 4.84%(36/744), 二者病死率差异有统计学意义($\chi^2 = 137.552, P < 0.05$)。

表 1 CRKP 与 CSKP 的药敏结果比较

抗菌药物	CSKP(n=744)		CRKP(n=253)		χ^2	P
	耐药株数(n)	耐药率(%)	耐药株数(n)	耐药率(%)		
哌拉西林	485	65.19	250	98.81	110.192	<0.001
头孢哌酮/舒巴坦	242	32.53	248	98.02	324.060	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦	330	44.35	249	98.42	226.648	<0.001
头孢唑啉	497	66.80	251	99.21	105.829	<0.001
头孢他啶	400	53.76	242	95.65	144.484	<0.001
头孢曲松	482	64.78	251	99.21	114.926	<0.001
头孢吡肟	300	40.32	242	95.65	232.966	<0.001
氨曲南	441	59.27	245	96.84	124.120	<0.001
阿米卡星	134	18.01	216	85.38	376.081	<0.001
庆大霉素	288	38.71	224	88.54	187.638	<0.001
环丙沙星	387	52.02	234	92.49	131.662	<0.001
左氧氟沙星	344	46.24	225	88.93	140.479	<0.001
喹诺妥因	355	47.72	227	89.72	137.116	<0.001
复方磺胺甲噁唑	155	20.83	120	47.43	66.865	<0.001
四环素	137	18.41	130	51.38	104.659	<0.001
氨苄西林	435	58.47	250	98.81	142.940	<0.001
阿莫西林/克拉维酸	351	47.18	247	97.63	200.196	<0.001

2.5 危险因素分析

2.5.1 单因素分析 将 253 例 CRKP 感染患者作为试验组, 采用 1:1 病例对照研究方法, 在资料完整的 CSKP 感染患者中对应随机抽取 253 例作为对照组。对 2 组的临床资料进行单因素分析显示, 合并 3 种及

以上基础疾病、携带其他多重耐药细菌及侵入性操作可能是 CRKP 感染的危险因素($P < 0.05$); 在药物使用方面, 碳青霉烯类抗菌药物、万古霉素与抗真菌药物的使用同样可能是 CRKP 感染的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 CRKP 感染的单因素分析[n(%)]

因素	试验组(n=253)	对照组(n=253)	OR(95%CI)	P
男性	185(73.12)	166(65.61)	1.426(0.975~2.085)	0.067
年龄≥60 岁	158(62.45)	138(54.55)	1.386(0.972~1.977)	0.071
合并≥3 种基础疾病	131(51.78)	100(39.53)	1.643(1.155~2.337)	0.006
过去 6 个月内住院史	173(68.38)	154(60.87)	1.390(0.964~2.005)	0.077
APACHE II 评分≥20 分	155(61.26)	135(53.36)	1.382(0.971~1.969)	0.072
携带其他多重耐药细菌	102(40.32)	53(20.95)	2.549(1.720~3.778)	<0.001
侵入性操作	145(57.31)	80(31.62)	2.903(2.018~4.177)	<0.001
药物使用				
1,2 代头孢菌素	31(12.25)	29(11.46)	1.079(0.629~1.850)	0.783
3,4 代头孢菌素	27(10.67)	33(13.04)	0.796(0.463~1.369)	0.409

续表 2 CRKP 感染的单因素分析[n(%)]

因素	试验组(n=253)	对照组(n=253)	OR(95%CI)	P
头孢哌酮/舒巴坦	65(25.69)	66(26.09)	0.980(0.658~1.458)	0.919
哌拉西林/他唑巴坦	69(27.27)	62(24.51)	1.155(0.776~1.720)	0.477
氟喹诺酮类	73(28.85)	59(23.32)	1.334(0.895~1.987)	0.156
氨基糖苷类	51(20.16)	47(18.58)	1.107(0.712~1.720)	0.653
碳青霉烯类	115(45.45)	26(10.28)	7.276(4.523~11.703)	<0.001
万古霉素	52(20.55)	35(13.83)	1.611(1.008~2.577)	0.045
激素	43(17.00)	37(14.62)	1.195(0.741~1.929)	0.465
抗真菌药物	77(30.43)	49(19.37)	1.821(1.208~2.747)	0.004
质子泵抑制剂	129(50.99)	118(46.64)	1.190(0.840~1.687)	0.328

2.5.2 多因素分析 将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素分析,结果显示,携带其他多重耐药菌、侵入性操作与使用碳青霉烯类抗菌药物是 CRKP 感染的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 CRKP 感染的多因素分析

因素	OR	95%CI	P
携带其他多重耐药菌	1.724	1.039~4.251	0.032
侵入性操作	1.959	1.428~5.165	0.018
碳青霉烯类	2.513	1.764~6.956	<0.001

3 讨论

有研究显示,因 ICU 中多数患者病情危重、基础疾病多、涉及各种侵入性操作以及接受广谱抗菌药物治疗等,ICU 已成为 CRKP 的高发部门^[6]。本研究中,本院 ICU 在 2013 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日共检出 CRKP 253 株,总检出率为 25.38%,稍高于河北某三甲医院的 20.4%^[8]。本院 ICU 7 年间 CRKP 检出率呈逐年增长趋势,由 2013 年的 7.64% 快速上升至 2019 年的 42.38%,上升趋势明显($P < 0.05$)。本院 2013—2018 年的 CRKP 检出率分别为 3.71%、8.25%、11.39%、12.74%、15.16%、18.10%,同样逐年上升^[9],但与本院 ICU 2013—2018 年的 CRKP 检出率相比,ICU 的 CRKP 检出率上升更为明显。面对 CRKP 的快速增长趋势,医院应加强监控与管理,防止进一步播散与流行。

CRKP 菌株主要来源为呼吸道标本(69.31%),其原因可能是呼吸道是 CRKP 定植的主要部位^[10],而 ICU 患者频繁地接受机械性通气,致使气道的定植病原菌更有机会进一步侵入并造成感染。因此,临床应加强重症患者呼吸道细菌学检查,尽早发现 CRKP 并进行相应治疗处理,减少感染的发生。但如果在标本采集过程中存在操作不规范,也有可能使痰液标本被定植菌污染而影响结果的可靠性,所以要注重检验全过程,保证标本采集的质量以及检验过程中的质量控制。对阳性结果要综合考虑,有菌部位的标本培养结果应排除定植菌污染可能,同时也要重视无菌部位的标本采集与培养意义。

本研究药敏试验结果显示,CSKP 菌株的耐药率均低于 CRKP 菌株的耐药率($P < 0.05$),CRKP 除对复方磺胺甲噁唑和四环素稍敏感(耐药率为 47.62% 和 51.38%)外,对其余抗菌药物耐药率均在 85% 以上,呈现高度耐药性,与多项研究结果一致^[9,11]。而 CSKP 除了对哌拉西林、头孢唑林及头孢曲松耐药率较高外,对其余抗菌药物的耐药率均低于 60%。研究表明,碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌(CRE)的主要耐药机制为产碳青霉烯酶,此酶可广泛水解所有的 β -内酰胺类抗菌药物,包括青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类以及氨基南^[12],导致 CRE 菌株呈现广泛耐药现象。临床中可选择的治疗药物非常有限,抗菌药物联合运用拥有增强抗菌活性、充分发挥协同效应及减少细菌耐药性发生等特点而成为近年来 CRKP 感染的主要治疗方案^[13]。其中有研究统计表明,CRKP 感染性疾病多以替加环素、多黏菌素和碳青霉烯类抗菌药物联合运用作为最佳治疗方案^[14],或根据其药敏结果选取较为敏感、有效的抗菌药物联合运用。目前较少有对多黏菌素与替加环素耐药的相关报道,若在没有替加环素或多黏菌素的情况下,可推荐碳青霉烯类抗菌药物联合氨基糖苷类药物^[15]或根据药敏结果采用敏感抗菌药物联合磷霉素治疗等方案,也可能拥有较好的治疗效果与安全性^[16]。此外,还有头孢他啶/阿维巴坦与 Plazomicin 等新型药物,但目前只在临床研究阶段,尚未广泛运用于临床治疗^[13]。

本院 ICU CRKP 感染的患者以老年患者为主,其中 ≥ 60 岁的患者有 158 例(62.45%),且多数合并有基础疾病,以肺部基础疾病(82.61%)最为多见。老年人本身易合并多种基础疾病,病情更加复杂也更严重,则可能易引发 CRKP 感染的发生。此外,CRKP 感染的患者病死率(32.41%)明显高于 CSKP 感染的患者(14.23%),表明 KPN 对碳青霉烯类耐药后可增加患者的死亡风险($P < 0.05$)。

本研究发现,试验组携带其他多重耐药菌、侵入性操作与使用碳青霉烯类抗菌药物的比例与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中,携带其他多重耐药菌是 CRKP 感染的危险因素,当携带其他多

重耐药菌时,无疑增加了对患者的治疗难度,从而临床可能会增加抗菌药物的使用剂量或种类,长此以往导致多重耐药菌优化了自身耐药机制,以适应改变的生存环境,从而表现出更强的耐药性^[17]。所以,面对临床合并有多重耐药菌感染的患者,应加强监测,及早控制尽可能降低 CRKP 感染的潜在危险性。侵入性操作作为 CRKP 感染的危险因素之一,其主要原因可能是 ICU 患者病情危重,免疫力低下,当进行侵入性操作时可进一步激活炎症介质及增加感染的风险^[18]。所以,临床治疗中应尽量避免有创性操作,并在侵入性操作时必须遵守无菌原则按照规范化流程进行。此外,碳青霉烯类抗菌药物的使用也是 CRKP 感染的危险因素,与相关研究结果一致^[19]。这可能因为抗菌药物将对其敏感的细菌都消杀,而耐药的菌株得以存活,造成耐药菌株成为优势菌株并大量增多,从而增加感染的发生。

综上所述,ICU CRKP 呈逐年快速增长趋势,并对常用抗菌药物具有较高的耐药性,应积极采取预防措施来控制 CRKP 的感染与传播。首先,针对确定有感染或定植患者,做好隔离防护措施,加强医疗环境消毒与管理,阻断接触传播来增强医院内感染的防控措施。同时,加强医护人员手卫生教育,并加大知识宣教和医护培训力度。临床应依据细菌学报告与药敏试验结果规范化合理使用抗菌药物,积极预防碳青霉烯类抗菌药物的滥用,并尽量去除不必要的有创操作,减少 CRKP 医院内感染的发生。

参考文献

- [1] CASTANHEIRA M, FARRELL S E, KRAUSE K M, et al. Contemporary diversity of beta-lactamases among enterobacteriaceae in the nine US census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent beta-lactamase groups[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(2): 833-838.
- [2] ADAMS D J, SUSI A, NYLUND C M. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes of patients hospitalized in the US military health system with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection[J]. *Am J Infect Control*, 2020, 48(6): 644-649.
- [3] AMBRETTI S, BASSETTI M, CLERICI P, et al. Screening for carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in settings of high endemicity: a position paper from an Italian working group on CRE infections[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 40(8): 138-149.
- [4] ZHAO Z C, XU X H, LIU M B, et al. Fecal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a Chinese university hospital[J]. *Am J Infect Control*, 2014, 42(5): 61-64.
- [5] LEE H J, CHOI J K, CHO S Y, et al. Erratum: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: prevalence and risk factors in a single community-based hospital in Korea[J]. *Infect chemother*, 2019, 51(4): 435-438.
- [6] 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.
- [7] HU F P, GUO Y, YANG Y, et al. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(12): 2275-2281.
- [8] 李继红, 时东彦, 李媛媛, 等. 2015—2017 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药变迁及流行调查[J]. *中国抗生素杂志*, 2018, 43(5): 572-576.
- [9] 徐佳丽, 邓德耀, 袁文丽, 等. 2013—2018 年耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分布特点及耐药性分析[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(22): 3251-3255.
- [10] MAGIORAKOS A P, BURNS K, BORG M, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2017, 6(1): 113-130.
- [11] 徐红云, 刘春林, 陈弟, 等. 2010—2016 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌临床分布及其耐药特征[J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(8): 688-692.
- [12] MUNTEAN M M, MUNTEAN A A, MI P P. Carbapenemases in Enterobacteriaceae—overview and importance[J]. *Infection*, 2017, 49(1): 13-16.
- [13] 张露方, 耿荣华, 曲芬. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的流行病学特点以及抗生素应用策略[J]. *中国抗生素杂志*, 2019, 44(9): 1008-1014.
- [14] 白艳, 柴栋, 李晨, 等. 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的联合用药的文献计量分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(5): 462-465.
- [15] 程秦, 沈宁, 郑佳佳, 等. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌肺炎患者死亡相关因素分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(14): 1703-1706.
- [16] 李林, 张晓芬, 曾友志, 等. 磷霉素治疗耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染的疗效观察[J]. *西部医学*, 2015, 27(4): 611-613.
- [17] WIENER-WELL Y, RUDENSKY B, YINNON A M, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak[J]. *J Hosp Infect*, 2010, 74(4): 344-349.
- [18] 周奋, 金雨虹, 王广芬, 等. 重症监护病房耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染的危险因素分析[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(4): 580-582.
- [19] 车辉娟, 康梅. 医院获得性耐碳青霉烯类肠杆菌科下呼吸道感染临床特征及危险因素分析[J]. *四川医学*, 2019, 40(11): 1114-1118.