

• 论 著 •

近 5 年某三甲医院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 耐药性及分子流行病学研究^{*}

朱文俊, 王彦, 刘霞, 李明辉, 吴月, 胡娟[△]

连云港市第二人民医院/南京医科大学康达学院附属连云港第二人民医院, 江苏连云港 222023

摘要:目的 分析 2019—2023 年某三甲医院临床分离的耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)的临床分布特点、耐药情况及其同源性,为临床合理用药和医院感染防控提供依据。方法 回顾性分析 2019—2023 年该院临床分离的非重复 CRE 菌株,应用 WHONET 5.6 软件分析 CRE 的检出率、临床分布特点及病原菌耐药性,并收集 2022 年该院临床分离的 CRE 菌株为研究对象,通过聚合酶链反应扩增及序列分析检测其耐药基因表达及医院内感染克隆株的同源性。结果 2019—2023 年该院临床标本中共检出非重复 CRE 455 株,检出率为 6.00%,逐年分别为 2019 年 72 株(6.59%),2020 年 91 株(8.31%),2021 年 117 株(7.99%),2022 年 78 株(4.76%),2023 年 97 株(4.24%),2020—2023 年,CRE 检出率呈下降趋势($P < 0.05$)。CRE 菌株中占比前两位的菌株分别为耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)324 株(71.21%),耐碳青霉烯大肠埃希菌(CREC)57 株(12.53%),2021—2023 年 CRKP 检出率呈下降趋势,2021—2023 年 CREC 检出率呈上升趋势($P < 0.05$);菌株主要来自重症医学科、老年科及神经内科;其中大部分 CRE 菌株分离自痰标本,检出率为 67.96%,其次是尿液标本,检出率为 21.97%。CRE 对临床常见的抗菌药物具有非常高的耐药性,对厄他培南、亚胺培南的耐药率分别为 94.32%、96.37%。78 株 CRE 菌株中共检测出 bla_{KPC-2} 基因型 55 株(70.51%), bla_{NDM} 基因型 14 株(17.95%);CRKP MLST 分型 ST11 型检出率为 68.89%(31/45)。结论 该院 CRE 检出率呈下降趋势,但菌株耐药性仍然较高,CRE 菌株中以 CRKP 为主,主要携带 bla_{KPC-2} 基因,且以 ST11 型为主,临床科室(尤其是重症医学科)应结合药敏试验结果合理选择抗菌药物进行治疗并加强医院内管理,进一步遏制 CRE 增长。

关键词:耐碳青霉烯类肠杆菌; 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌; 耐碳青霉烯大肠埃希菌; 临床流行分布; 耐药特性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.24.012

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2024)24-3004-06

文献标志码:A

Drug resistance and molecular epidemiology of carbapenem resistant

Enterobacteriaceae bacteria in a tertiary hospital in the past 5 years^{*}

ZHU Wenjun, WANG Yan, LIU Xia, LI Minghui, WU Yue, HU Juan[△]

Lianyungang Second People's Hospital/the Affiliated Lianyungang Second People's

Hospital of Nanjing Medical University, Kangda College, Lianyungang, Jiangsu 222023, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical distribution characteristics, drug resistance, and homology of carbapenem resistant *Escherichia coli* (CRE) isolated from a tertiary hospital from 2019 to 2023, in order to provide a basis for rational drug use and hospital infection prevention and control. **Methods** A retrospective analysis was conducted on non repetitive CRE strains clinically isolated from 2019 to 2023 in the hospital. WHONET 5.6 software was used to analyze the isolation rate, clinical distribution characteristics, and pathogen resistance of CRE strains. CRE strains clinically isolated in 2022 in the hospital were collected as research objects, and the resistance gene expression and homology with hospital acquired infection clones were detected through polymerase chain reaction amplification and sequence analysis. **Results** From 2019 to 2023, a total of 455 non duplicated CRE strains were detected in clinical specimens of the hospital, with a detection rate of 6.00%. The annual detection rates were 72 strains (6.59%) in 2019, 91 strains (8.31%) in 2020, 117 strains (7.99%) in 2021, 78 strains (4.76%) in 2022, and 97 strains (4.24%) in 2023. The CRE detection rates showed a downward trend from 2020 to 2023 ($P < 0.05$). The top two strains in terms of proportion among

* 基金项目:江苏省卫健委医学科研指导性项目(Z2022070);南京医科大学康达学院科研发展基金项目(KD2021KYJJZD029)。

作者简介:朱文俊,女,主管技师,主要从事临床微生物学检验方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: jane10270720@163.com。

CRE strains were 324 strains (71.21%) of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) and 57 strains (12.53%) of carbapenem resistant *Escherichia coli* (CREC). In addition, the detection rate of CRKP showed a decreasing trend from 2021 to 2023, while the detection rate of CREC showed an increasing trend from 2021 to 2023 ($P < 0.05$). The strains mainly came from intensive care medicine, geriatrics, and neurology departments. Most of the CRE strains were isolated from sputum samples, with a detection rate of 67.96%, followed by urine samples with a detection rate of 21.97%. CRE had a very high resistance to common clinical antibiotics, with resistance rates of 94.32% and 96.37% to ertapenem and imipenem, respectively. Out of 78 strains of CRE, 55 strains (70.51%) were found to have blaKPC-2 genotype and 14 strains (17.95%) were found to have blaNDM genotype. The detection rate of CRKP MLST typing ST11 was 68.89% (31/45). **Conclusion** The detection rate of CRE in the hospital is showing a downward trend, but the resistance of the strains is still high. CRKP is the main strain of CRE strains, mainly carrying blaKPC-2 gene, and ST11 type is the main one. Clinical departments (especially critical care departments) should choose antibiotics reasonably based on the results of drug sensitivity tests for treatment and strengthen hospital management to further curb the growth of CRE.

Key words: carbapenem resistant *Escherichia coli*; carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*; carbapenem resistant *Escherichia coli*; clinical prevalence distribution; drug resistance characteristics

肠杆菌科细菌是临床较常见的条件致病菌之一,常见的包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、产气肠杆菌、黏质沙雷菌等,是引起社区获得性感染及医院感染的主要病原体之一,可引起包括呼吸道感染、泌尿道感染、创面感染和血流感染等各种肠道外感染^[1]。碳青霉烯类抗菌药物因其具有抗菌谱广、组织渗透性好和不良反应少等特点,是目前临床治疗肠杆菌科细菌感染的主要药物,继而耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)的检出率也不断增加,给临床抗感染治疗和医院感染防控带来极大挑战^[2]。产碳青霉烯酶是细菌对碳青霉烯类抗菌药物的主要耐药机制,不同地区、不同医院及不同时间的 CRE 耐药特性及携带的耐药基因均有一定的差异,为此本研究回顾性分析本院 2019—2023 年分离的 CRE 菌株的临床分布特点和耐药情况,并对耐药基因及分子流行病学进行分析,为临床抗感染治疗提供流行病学数据支持,并为后续耐药基因变迁提供详细资料,对减少患者的感染率及在医院内感染控制方面具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 材料来源 回顾性分析 2019—2023 年本院临床分离出的非重复 CRE 菌株,并纳入 2022 年本院临床分离的 CRE 菌株共 78 株进行耐药基因及分子流行病学研究。其中标本主要来源于痰液、血液、尿液和创面分泌物,剔除同一患者相同标本类型的重复菌株。

1.2 仪器与试剂 VITEK 2-Compact 全自动微生物鉴定及药敏分析仪(法国梅里埃生物科技有限公司);VITEK MS 全自动微生物质谱检测系统(法国梅里埃生物科技有限公司);ABI 7500 PCR 仪[美国赛默飞世尔科技(中国)有限公司];Tanno 1600 凝胶成

像仪(上海天能科技有限公司);生物安全柜[BIOBASE(BSC-1100 II A2-X)];药敏纸片[美国赛默飞世尔科技(中国)有限公司];培养基(郑州安图生物工程股份有限公司);PCR 反应试剂(日本 Takara 公司);DNA marker(日本 Takara 公司);引物合成及序列分析[生工生物工程(上海)股份有限公司];鉴定和药敏的质控菌株为霍氏肠杆菌 ATCC 700323、大肠埃希菌 ATCC 25922,质谱校准菌株为大肠埃希菌 ATCC 8739。

1.3 方法

1.3.1 菌种鉴定及药敏试验 菌种鉴定采用 VITEK 2-Compact 全自动微生物鉴定及药敏分析仪和 VITEK MS 全自动微生物质谱检测系统,抗菌药物药敏试验[最小抑菌浓度(MIC)法]采用 VITEK 2-Compact 全自动微生物鉴定及药敏分析仪,K-B 纸片法进行补充试验并按照 2021 年美国临床实验室标准化协会(CLSI)M100-31 版文件规定的标准进行判读^[3]。

1.3.2 碳青霉烯酶基因检测 通过 PCR 扩增技术检测碳青霉烯酶耐药基因(KPC/NDM/IMP/VIM/OXA-48),煮沸法提取 DNA 模板,菌悬液 100 ℃煮沸 10 min,12 000 r/min 离心 10 min 后取上清,-20 ℃储存备用。反应条件为 94 ℃预变性 2 min;94 ℃变性 20 s,54 ℃退火 20 s,72 ℃延伸 1 min,循环 30 次,最后 72 ℃延伸 5 min。PCR 产物用 1.0% 琼脂糖进行凝胶电泳,结果在紫外凝胶成像系统下观测,产物大小与目的片段一致的为阳性,将与目的片段大小一致的阳性标本 PCR 产物送[生工生物工程(上海)股份有限公司]进一步测序验证,所测序列与 GenBank BLAST(<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)程序中的序列比对。引物序列参照相关文献设计^[4],见表 1。

表 1 耐药基因扩增引物序列		
基因名称	引物序列 (5′-3′)	产物长度 (bp)
<i>bla</i> _{KPC}	CGTCTAGTTCTGCTGTCTTG	798
	CTTGTCATCCTTGTTAGGCG	
<i>bla</i> _{IMP}	GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC	232
	GGTTTAAYAAAAACAACCACC	
<i>bla</i> _{NDM}	GGTTTGCGCATCTGGTTTTC	621
	CGGAATGGCTCATCACGATC	
<i>bla</i> _{VIM}	GATGGTGTTTGGTCGCATA	390
	CGAATGCGCAGCACCAG	
<i>bla</i> _{OXA-48}	GCGTGGTTAAGGATGAACAC	438
	CATCAAGTTCAACCCAACCG	

1.3.3 CRKP MLST 分型 因本院 CRE 主要流行菌株为耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP),故本研究选取 CRKP 为 MLST 分型研究对象。肺炎克雷伯菌的 MLST 分型参照巴斯德研究所网站推荐进行,网址(https://bigsd.b.pasteur.fr/klebsiella/primers_used.html),7 个关键基因分别为 *gapA*、*infB*、*mdh*、*pgi*、*phoE*、*rpoB*、*tonB*。PCR 反应体系 30 μL:15 μL 2×PCR Mix,上下游引物各 1.5 μL,2 μL 模板 DNA 及 10 μL 去离子水。反应条件:94 ℃ 预变性 5 min、94 ℃ 变性 30 s、60 ℃ 退火 1 min、72 ℃ 延伸 40 min,完成 30 个循环后 72 ℃ 延伸 10 min。扩增片段测序

后与数据库数据进行比对得出等位基因谱,从而得到相应的 MLST 分型。

1.3.4 CRE 判定标准 对亚胺培南、美罗培南、厄他培南和多利培南等碳青霉烯类抗菌药物中任何一种耐药的肠杆菌科细菌即判定为 CRE,其中变形杆菌属、普罗威登菌属及摩根菌属细菌对除外亚胺培南的任何一种其他碳青霉烯类抗菌药物耐药判为 CRE^[3]。

1.4 统计学处理 应用 WHONET5.6 统计软件进行 CRE 分布及药敏数据分析,采用 SPSS26.0 软件进行数据统计学分析。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2019—2023 年 CRE 检出率 2019—2023 年共检出非重复肠杆菌科菌株 7 579 株,分离出 455 株 CRE,总检出率为 6.00%,逐年检出率分别为:2019 年 6.59%(72/1 093),2020 年 8.31%(91/1 095),2021 年 7.99%(117/1 465),2022 年 4.76%(78/1 638),2023 年 4.24%(97/2 288),2020—2023 年 CRE 检出率呈下降趋势($P<0.05$)。分离的 CRE 菌株中 CRKP 324 株(71.21%),耐碳青霉烯大肠埃希菌(CREC)57 株(12.53%),2021—2023 年 CRKP 检出率呈下降趋势,2021—2023 年 CREC 检出率呈上升趋势($P<0.05$),其他 CRE 菌株各年度检出率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 2019—2023 年 CRE 分布特点及检出率变化[n(%)]							
CRE 类型	2019 年 (n=1 093)	2020 年 (n=1 095)	2021 年 (n=1 465)	2022 年 (n=1 638)	2023 年 (n=2 288)	χ^2	<i>P</i>
CRKP	59(14.82)	73(17.72)	96(17.84)	45(8.18)	51(5.80)	72.226	<0.001
CREC	7(1.47)	6(1.36)	4(0.62)	16(2.35)	24(2.47)	9.572	0.048
耐碳青霉烯粘质沙雷菌	0(0.00)	2(9.52)	1(3.85)	1(2.63)	8(12.70)	5.796	0.215
耐碳青霉烯阴沟肠杆菌	3(4.69)	1(1.37)	7(8.24)	7(6.09)	7(5.43)	3.851	0.427
耐碳青霉烯产气肠杆菌	0(0.00)	1(4.55)	4(13.79)	1(2.08)	1(2.38)	7.834	0.098
耐碳青霉烯奇异变形杆菌	0(0.00)	0(0.00)	2(3.70)	1(1.28)	3(3.80)	4.631	0.327
其他	3(3.85)	8(12.12)	3(3.33)	7(5.47)	3(2.42)	9.699	0.046
合计	72(6.59)	91(8.31)	117(7.99)	78(4.76)	97(4.24)	38.294	<0.001

2.2 科室分布及标本类型分布 29.01%的菌株来自重症医学科,老年科占比为 19.34%,神经内科占比为 7.47%;另 CRKP 及 CRE 菌株的主要来源均为重症监护室,占比分别为 30.56%、38.60%。见表 3。大部分 CRE 菌株分离自痰标本,CRE、CRKP 及 CREC 检出率分别为 67.96%、72.22%、52.63%;其次是尿液标本,CRE、CRKP 及 CREC 检出率分别为 21.97%、19.75%、29.82%。见表 4。

2.3 CRE 耐药情况 CRE 对临床常见的抗菌药物具有非常高的耐药性,对厄他培南、亚胺培南的耐药率分别为 94.23%、96.37%;对 β -内酰胺类(除外头霉素类)和喹诺酮类的耐药率均大于 80.00%;对阿米卡星、复方磺胺甲噁唑耐药率略低,分别为 45.11%、46.80%;对黏菌素和替加环素耐药率低,分别为 14.77%和 0.00%。2021—2023 年 CRE 对复方磺胺甲噁唑耐药率呈上升趋势($P<0.05$),2019—2023 年

对氨曲南耐药率呈下降趋势($P<0.05$),对阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星耐药率均呈波动性下降趋势($P<0.05$),2020—2023 年对头孢替坦耐药率呈下降趋势($P<0.05$),对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢唑啉、头孢曲松、头孢吡肟、厄他培南及左氧氟沙星耐药率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 3 2019—2023 年 CRE、CRKP 及 CREC 检出率排名前 8 位科室[$n(\%)$]

科室	CRE ($n=455$)	CRKP ($n=324$)	CREC ($n=57$)
重症监护室	132(29.01)	99(30.56)	22(38.60)
老年科	88(19.34)	79(24.38)	5(8.77)
神经内科	34(7.47)	26(8.02)	0(0.00)
胸外科	31(6.81)	27(8.33)	3(5.26)
急诊科	27(5.93)	16(4.94)	0(0.00)
风湿免疫科	21(4.62)	13(4.01)	5(8.77)
神经外科	12(2.64)	9(2.78)	2(3.51)
康复医学	12(2.64)	9(2.78)	0(0.00)

2.4 碳青霉烯酶基因检测结果 待检 CRE 菌株中共检测出 bla_{KPC} 基因型 55 株,占比 70.51%,经

BLAST 比对确定为 bla_{KPC-2} 型; bla_{NDM} 基因型 14 株,占比 17.95%;其中 3 株菌株同时检出 bla_{KPC} 基因及 bla_{NDM} 基因; bla_{OXA-48} 基因型 6 株;未检测出 bla_{IMP} 基因型和 bla_{VIM} 基因型。

2.5 CRKP MLST 分型检测结果 在 45 株 CRKP 中,共得到 5 个 ST 型,其中以 ST11 为主,共 31 株(68.89%),其他 4 种分别为:ST23 型 7 株(15.56%)、ST641 型 3 株(6.67%)、ST342 型、ST76 型均为 2 株(4.44%)。在 45 株 CRKP 中 ST11 型占绝对优势,分布较集中,克隆株相对单一。

表 4 2019—2023 年 CRE、CRKP 及 CREC 标本类型分布[$n(\%)$]

标本类型	CRE ($n=455$)	CRKP ($n=324$)	CREC ($n=57$)
痰	308(67.96)	234(72.22)	30(52.63)
尿液	96(21.97)	64(19.75)	17(29.82)
创面分泌物	16(3.66)	7(2.16)	1(1.75)
血液	9(2.06)	6(1.85)	2(3.51)
腹水	7(1.60)	4(1.23)	3(5.26)
胸腔积液	4(0.92)	4(1.23)	0(0.00)
其他	8(1.83)	5(1.54)	4(7.02)

表 5 2019—2023 年 CRE 对常见抗菌药物的耐药趋势

药物名称	2019 年		2020 年		2021 年		2022 年		2023 年		合计		χ^2	P
	n	耐药率 (%)	n	耐药率 (%)	n	耐药率 (%)	n	耐药率 (%)	n	耐药率 (%)	n	耐药率 (%)		
氨苄西林	68	100.00	83	100.00	105	100.00	66	100.00	8	100.00	330	100.00	—	—
氨苄西林/舒巴坦	68	100.00	83	98.80	105	99.05	66	100.00	8	100.00	330	99.39	1.569	0.814
哌拉西林/他唑巴坦	72	94.44	91	92.55	117	94.87	77	98.70	90	96.67	447	95.52	4.351	0.361
头孢唑啉	69	100.00	84	98.81	103	100.00	68	100.00	8	100.00	332	99.70	2.961	0.564
头孢他啶	72	100.00	91	91.58	116	95.69	78	100.00	96	91.67	453	95.36	13.843	0.008
头孢曲松	72	98.61	91	94.74	117	97.44	78	98.72	9	100.00	367	97.28	3.995	0.407
头孢吡肟	72	84.72	91	81.05	117	82.05	78	82.05	97	71.13	455	82.20	6.381	0.172
头孢替坦	69	79.71	84	84.52	104	82.69	67	80.60	81	48.15	405	76.37	40.746	<0.001
氨曲南	72	97.22	91	90.53	116	88.79	77	81.82	96	75.00	452	86.98	20.647	<0.001
厄他培南	66	96.67	60	93.33	85	96.47	67	97.01	9	95.35	287	94.23	1.933	0.748
亚胺培南	71	100.00	91	91.58	115	94.78	75	100.00	89	95.51	441	96.37	12.741	0.026
阿米卡星	72	70.83	91	41.94	115	59.13	77	42.86	97	40.31	452	45.11	11.786	0.019
庆大霉素	72	90.28	91	68.42	117	80.34	78	76.92	9	66.67	367	78.75	12.664	0.013
妥布霉素	72	88.89	91	69.47	116	80.17	77	77.92	97	40.21	453	71.15	61.783	<0.001
环丙沙星	72	97.22	91	89.47	117	92.31	78	94.87	97	80.41	455	90.77	17.385	0.002
左氧氟沙星	72	93.06	91	82.11	117	85.47	78	85.90	97	77.32	455	84.40	8.295	0.081
复方磺胺甲噁唑	72	37.50	91	35.79	117	28.21	77	40.26	96	76.04	453	46.80	55.825	<0.001

注:黏菌素和替加环素耐药率分别为 14.77%、0.00%,因本院于 2023 年更换药敏卡片,2019—2022 年无此药物完整数据故该药物未在表中列出。

3 讨 论

肠杆菌科细菌是医院感染常见细菌,在临床分离中检出率占首位,随着碳青霉烯类抗菌药物的大量使用,CRE 的检出率在全球范围内呈明显上升趋势^[5],研究表明,CRE 感染的病死率很高(31%~53%),且对医疗费用有重大影响^[6-7],是世界卫生组织(WHO)发布的耐药细菌中位于第一优先级的细菌,急需新的抗菌药物加以应对^[8]。在我国,近十几年来在临床感染患者标本中 CRE 的检出率呈逐年上升的趋势。世界各地对 CRE 的流行趋势均非常重视^[9]。

本研究中 2019—2023 年本院自临床标本中共检出非重复 CRE 455 株(6.00%),主要分离出 CRKP 324 株(71.21%),远高于 CREC 的 57 株(12.53%),与国内外 CRE 流行情况较一致^[5,7,10]。其中 CRE 逐年检出率分别为 2019 年 72 株(6.59%),2020 年 91 株(8.31%),2021 年 117 株(7.99%),2022 年 78 株(4.76%),2023 年 97 株(4.24%)。CRE 检出率从 2020 年开始及 CRKP 检出率从 2021 年开始呈下降趋势($P<0.05$),与全国细菌耐药监测网(CARSS)公布的 CRKP 从 2022 年开始出现下降趋势的结果较一致(<https://www.carss.cn/Report>),应该与近年来医院感染防控措施加强有关。CREC 检出率从 2021—2023 年呈上升趋势($P<0.05$)。CRE 标本主要来源于痰液,与多项研究结果一致^[11-12]。尿液标本检出率排在第 2 位,创面分泌物检出率排在第 3 位,检出率均相对较高,提示应警惕医院内感染的可能;但本研究结果与 AIESH 等^[13]报道的尿液标本是 CRE 分离株最常见来源的结果不一致。在科室分布方面 CRE 为菌株主要来自重症医学科、老年科及神经内科。CRE 菌株来源结果展现出重症及免疫力低下患者对 CRE 的易感性,尤其是重症医学科患者由于病情较复杂、住院时间较长、自身免疫能力较差、侵入性操作较多等原因,极易成为 CRE 医院内传播的高危人群^[14-15]。故对此类患者的医疗操作应要求更加严格,防止交叉感染,同时对感染多重耐药细菌患者应采取相应的隔离措施。

本研究结果显示,CRE 对临床常见的抗菌药物如氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢唑林、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟、厄他培南、美罗培南、左氧氟沙星和环丙沙星具有较高的耐药性,与许恒贵等^[11]研究结果较一致。CRE 对庆大霉素、阿米卡星和氨基糖苷的耐药率分别为 78.75%、45.11%和 86.98%,与刘志武等^[16]研究结果基本一致。CRE 对复方磺胺甲噁唑的耐药率为 46.80%,低于 LUTERBACH 等^[17]的研究结果。耐药性的差异可能与研究纳入的菌株数量、不同地区的疾病谱、抗菌药物使用强度和监测时间不同等因素相关。多黏菌素 B、黏菌素、替加

环素和磷霉素被认为可用于治疗对碳青霉烯类抗菌药物无效的多重耐药菌^[18]。本研究中 CRE 对黏菌素和替加环素耐药率低,分别为 14.28%和 0.00%。说明目前黏菌素或替加环素联合碳青霉烯类抗菌药物仍然是治疗 CRE 的有效措施之一^[19-20]。

不同国家及地区 CRE 携带碳青霉烯酶耐药基因略有差别,有研究表明,针对不同酶型的 CRE 治疗策略不尽相同,明确 CRE 在各地区的流行情况对于临床治疗及感染控制至关重要^[21-23]。目前,CRE 中发现的碳青霉烯酶主要包括 A 类(KPC)和 B 类(NDM、IMP、VIM)。碳青霉烯酶耐药基因检测结果显示,本院 CRE 中检出 *bla*_{KPC} 基因型(70.51%)最多,为优势酶型,与 ZHU 等^[24]研究结果一致。其次是 *bla*_{NDM} 基因型(17.95%),*bla*_{OXA-48} 基因型(7.69%)偏少,未检测到 *bla*_{VIM}、*bla*_{IMP} 基因。比较同一时期分离菌株之间的同源性是判断医院内是否发生感染的一种重要的方法,本研究发现,本院主要以 CRKP 流行为主,与陈亚男等^[12]研究结果一致。CRKP MLST 分型结果显示以 ST11 型为主,克隆株相对单一,与 FU 等^[25]研究结果一致。表明 ST11 型肺炎克雷伯菌较易通过获得携带碳青霉烯类耐药基因的质粒进化为 CRKP^[26]。

综上所述,CRE 菌株的快速增长及可传播性是一个全球性的公共卫生问题,这导致可供临床选择的有效治疗的药物越来越少,为患者救治带来很多困难。应加强督导临床合理使用抗菌药物,尤其是碳青霉烯类抗菌药物。CRE 携带的基因型在不同国家与地区各有其流行病学特点,需根据本地区及医院内患者的情况及时了解 CRE 流行病学特征,即使本院目前 CRE 检出率暂呈现下降趋势,但临床(尤其是重症医学科)仍需高度重视及加强监测,对于减少 CRE 医院爆发感染的发生及患者的治疗和预后有着重要意义。

参考文献

[1] 杨修文,崔俊昌,赵进,等.碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征与死亡危险因素分析[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(2):142-149.

[2] NAGVEKAR V, SHAH A, UNADKAT V P, et al. Clinical outcome of patients on ceftazidime-avibactam and combination therapy in Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. Indian J Crit Care Med, 2021, 25(7): 780-784.

[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] POIREL L, WALSH T R, CUVILLIER V, et al. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes

- [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 70(1):119-123.
- [5] FANG L, LU X, XU H, et al. Epidemiology and risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonisation and infections: case-controlled study from an academic medical center in a southern area of China [J]. *Pathog Dis*, 2019, 77(4):ftz034.
- [6] YOSHIDA I, TAKATA I, FUJITA K, et al. TP05-86532, a novel non-hydroxamate LpxC inhibitor: potentiating effect on in vitro activity of meropenem against Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(3):e0082822.
- [7] SO-NGERN A, OSAITHAI N, MEESING A, et al. Mortality rate and factors associated with mortality of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection [J]. *Drug Target Insights*, 2023, 17:120-125.
- [8] TACCONELLI E, CARRARA E, SAVOLDI A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3):318-327.
- [9] OKOCHE D, ASHIMWE B B, KATABAZI F A, et al. Prevalence and characterization of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolated from Mulago National Referral Hospital, Uganda [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0135745.
- [10] MUSTAFAI M M, HAFEEZ M, MUNAWAR S, et al. Prevalence of Carbapenemase and extended-spectrum β -Lactamase producing Enterobacteriaceae: a cross-sectional study [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(1):148.
- [11] 许恒贵, 陈祝俊, 赵清贵, 等. 华东部分地区 CRE 的临床特征、耐药情况及酶型分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(16):1962-1966.
- [12] 陈亚男, 刘菁, 李爱民, 等. 304 例耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌医院感染流行病学特征与干预措施及效果 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(10):1450-1453.
- [13] AIESH B M, MAALI Y, QANDEEL F, et al. Epidemiology and clinical characteristics of patients with carbapenem-resistant enterobacterales infections: experience from a large tertiary care center in a developing country [J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1):644.
- [14] CHI X, MENG X, XIONG L, et al. Small wards in the ICU: a favorable measure for controlling the transmission of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(11):1573-1581.
- [15] LOU T, DU X, ZHANG P, et al. Risk factors for infection and mortality caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a large multicentre case-control and cohort study [J]. *J Infect*, 2022, 84(5):637-647.
- [16] 刘志武, 张甜甜, 徐腾飞, 等. 某医院 2020—2021 年 CRE 耐药性及碳青霉烯酶基因分析 [J]. *中国抗生素杂志*, 2023, 48(7):806-812.
- [17] LUTERBACH C L, BOSHE A, HENDERSON H I, et al. The role of Trimethoprim/Sulfamethoxazole in the treatment of infections caused by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(1):351.
- [18] UMAIR M, WALSH T R, MOHSIN M. A systematic review and meta-analysis of carbapenem resistance and its possible treatment options with focus on clinical Enterobacteriaceae: thirty years of development in Pakistan [J]. *Heliyon*, 2024, 10(7):e28052.
- [19] TILAHUN M, KASSA Y, GEDEFIE A, et al. Emerging Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection, its epidemiology and novel treatment options: a review [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14:4363-4374.
- [20] 张露方, 耿荣华, 曲芬. 耐碳青霉烯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.
- [21] DOI Y. Treatment options for Carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 7):S565-S575.
- [22] LIU J, ZHANG L, PAN J, et al. Risk factors and molecular epidemiology of complicated intra-abdominal infections with Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a multicenter study in China [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(Suppl 2):S156-S163.
- [23] SAMPAH J, OWUSU-FRIMPONG I, ABOAGYE F T, et al. Prevalence of carbapenem-resistant and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a teaching hospital in Ghana [J]. *PLoS One*, 2023, 18(10):e0274156.
- [24] ZHU X, GUO C, XU S, et al. Clinical distribution of carbapenem genotypes and resistance to ceftazidime-avibactam in Enterobacteriaceae bacteria [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14:1345935.
- [25] FU P, TANG Y, LI G, et al. Pandemic spread of bla(KPC-2) among *Klebsiella pneumoniae* ST11 in China is associated with horizontal transfer mediated by IncFII-like plasmids [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54(2):117-124.
- [26] FU P, LUO X, SHEN J, et al. The molecular and epidemiological characteristics of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolated from children in Shanghai, China, 2016—2021 [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2023, 56(1):48-56.

(收稿日期:2024-03-03 修回日期:2024-08-17)