

• 论 著 •

111 例无菌体液标本中 CRE 的碳青霉烯酶检测及同源性分析*

周文艳¹, 张 华^{1△}, 许永杰²

1. 遵义医科大学, 贵州遵义 563000; 2. 贵州省人民医院检验科, 贵州贵阳 550000

摘要:目的 了解贵州省人民医院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月无菌体液标本中耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)携带碳青霉烯酶情况及同源性, 为该院院感防控及临床合理用药提供参考依据。方法 收集该院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月门诊及住院患者无菌体液标本中分离到的 CRE, 采用 BD phoenix-100 或 VITEK-2 全自动细菌鉴定药敏仪进行细菌鉴定及药敏试验, K-B 法或 E-test 法进行药敏结果复核。采用碳青霉烯抑制剂增强试验检测 CRE 产碳青霉烯酶表型, 采用胶体金免疫层析法检测 CRE 携带的碳青霉烯酶类型, 脉冲场凝胶电泳(PFGE)对肺炎克雷伯菌进行同源性分析。结果 在无菌体液标本中收集的 CRE 菌株共 111 株; CRE 检出率处于前 3 位的分别是肺炎克雷伯菌[82.0%(91/111)]、大肠埃希菌[10.8%(12/111)]、产酸克雷伯菌[3.6%(4/111)]; CRE 来源的无菌体液标本类型以血液标本[55.9%(62/111)]为主, 其次为腹水[25.2%(28/111)]、胸腔积液[8.1%(9/111)]; CRE 检出率处于前 3 位的科室分别为肝胆外科[40.5%(45/111)]、重症监护病房[21.6%(24/111)]、血液内科[9.0%(10/111)]。碳青霉烯抑制剂增强试验检测碳青霉烯酶表型, 结果显示, 94 株(84.7%)CRE 携带丝氨酸酶, 14 株(12.6%)携带金属酶, 同时产丝氨酸酶和金属酶的有 2 株, 既不产丝氨酸酶也不产金属酶有 1 株; 胶体金免疫层析法检测结果显示, 108 株(97.0%)携带碳青霉烯酶, 其中 94 株(84.7%)携带 KPC, 13 株(11.7%)携带 NDM, 1 株携带 IMP 酶, 1 株同时携带 IMP 和 NDM, 未检测出 OXA-48、VIM 型碳青霉烯酶, 肺炎克雷伯菌主要携带 KPC(96.7%), 大肠埃希菌主要携带 NDM(83.4%)。PFGE 检测肺炎克雷伯菌同源性, 结果显示, 91 株肺炎克雷伯菌可分为 A~O 15 个型, 其中 A 型菌株最多, B 型次之。结论 该院感染的 CRE 以肺炎克雷伯菌为主, 主要携带 KPC。CRE 对临床常用抗菌药物普遍有较高的耐药率, 肺炎克雷伯菌的同源性较高, 医院应该加强院感防控, 预防及减少 CRE 的产生。

关键词:耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌; 碳青霉烯酶; 耐药; 同源性; 医院感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.12.003

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2022)12-1420-06

文献标志码:A

OSID:



Carbapenemase detection and homology analysis of CRE in 111 sterile body fluid samples*

ZHOU Wenyan¹, ZHANG Hua^{1△}, XU Yongjie²

1. Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550000, China

Abstract: Objective To understand the carbapenemase carrying condition and homology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in sterile body fluid samples of the hospital from June 2019 to June 2021, and to provide reference for the prevention and control of nosocomial infection and clinical rational drug use in the hospital. **Methods** CRE was isolated and collected from sterile body fluids samples of outpatient and inpatient patients in the hospital from June 2019 to June 2021. Bacterial identification and drug sensitivity tests were performed by BD Phoenix-100 or VITEK-2 automatic bacterial identification instrument with drug sensitivity results reviewed by K-B method or E-test method. Carbapenemase-producing phenotypes of CRE were detected by carbapenemase inhibitor enhancement assay, carbapenemase types carried by CRE were detected by gold immunochromatography, and the homology of *Klebsiella pneumoniae* was analyzed through pulsed field gel electrophoresis (PFGE). **Results** A total of 111 CRE bacterial strains was collected from sterile fluid samples from June 2019 to June 2021. The top three were *Klebsiella pneumoniae* [82.0%(91/111)], *Escherichia coli* [10.8%(12/111)] and Acid-producing *Klebsiella* [3.6%(4/111)]. The main types of sterile body fluid samples containing CRE were blood [55.9%(62/111)], ascites [25.2%(28/111)] and pleural fluid [8.1%(9/111)]. The top three departments detecting CRE were hepatobiliary surgery [40.5%(45/111)],

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82160026);贵州省基础研究计划项目(黔科合基础[2017]1111)。

作者简介:周文艳,女,在读硕士研究生,主要从事细菌耐药方面的研究。△ 通信作者, E-mail:780837482@qq.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220608.1146.004.html\(2022-06-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220608.1146.004.html(2022-06-09))

ICU [21.6% (24/111)] and hematology [9.0% (10/111)]. Carbapenemase inhibitor enhancement test was used to detect the carbapenemase phenotype. The results showed that 94 CRE strains (84.7%) carried serine enzyme, 14 strains (12.6%) carried metalloenzyme, 2 strains produced both serine enzyme and metalloenzyme, and 1 strain produced neither serine enzyme nor metalloenzyme. The 111 CRE strains were detected whether to carry carbapenemase by gold immunochromatography with the results that 108 strains (97.0%) carried carbapenemase. Among them, 94 strains (84.7%) carried KPC carbapenemase, 13 strains (11.7%) carried NDM carbapenemase, 1 strain carried IMP carbapenemase and 1 strain carried both IMP and NDM carbapenemase. But the OXA-48 and VIM carbapenemase were not detected. *Klebsiella pneumoniae* mainly carried KPC carbapenemase (96.7%), while *Escherichia coli* mainly carried NDM carbapenemase (83.4%). PFGE was applied to detect the homology of *Klebsiella pneumoniae*, and the results showed that 91 strains of *Klebsiella pneumoniae* could be divided into 15 types from A to O. Among them, type A strains were the most, followed by type B. **Conclusion** *Klebsiella pneumoniae* is the main infection of CRE in the hospital, among which *Klebsiella pneumoniae* mainly carries KPC carbapenemase. CRE generally has a high drug resistance rate to commonly used clinical antibiotics, and the homology of *Klebsiella pneumoniae* is higher. Therefore, hospitals should strengthen the prevention and control of hospital infection to prevent and reduce the occurrence of CRE.

Key words: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; carbapenemase; drug resistance; homology; hospital infection

抗菌药物在治疗细菌感染方面发挥了巨大的作用,但随着抗菌药物的大量使用,细菌耐药问题也日渐严重^[1]。耐药菌的出现给患者及家庭带来极大的经济负担,且威胁患者生命健康^[2]。碳青霉烯类抗菌药物可与青霉素结合蛋白结合并阻止肽聚糖合成,导致细胞裂解死亡^[3]。因该药具有抗菌谱广、毒性相对较低、不产生交叉耐药等特点,被认为是治疗多重耐药革兰阴性菌感染的首选药物^[4]。因近年来碳青霉烯类抗菌药物使用增加,耐碳青霉烯类抗菌药物的细菌也随之增加,而耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)的出现成为关注的焦点^[5]。患者感染该菌后临床可用药物少,病死率高,尤其是在无菌体液中检出的 CRE,绝大多数为侵袭性感染,治疗药物更有限,病死率更高^[6]。因此,本研究主要分析贵州省人民医院(以下简称本院)2019 年 6 月至 2021 年 6 月收集的无菌体液标本中 CRE 的耐药情况和同源性,旨在为本院院内感染防控和临床合理用药提供参考依据,预防及减少 CRE 的产生。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月门诊及住院患者送检的无菌体液标本中检出的 111 株 CRE 为研究对象,剔除同一患者相同标本类型的重复菌株。药敏试验质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853,碳青霉烯抑制剂增强试验质控菌株为经测序携带 bla_{KPC} 的肺炎克雷伯菌、携带 bla_{NDM} 的大肠埃希菌,脉冲场凝胶电泳质控菌株为沙门菌 H9812,所有质控菌株均为本实验室保存。

1.2 CRE 的判定 对亚胺培南、美罗培南、厄他培南其中任意一种碳青霉烯类药物耐药的肠杆菌科细菌。

1.3 仪器与试剂 BD phoenix-100 细菌鉴定药敏仪

(美国 BD 公司),VITEK-2 全自动细菌鉴定药敏仪及配套试剂(法国梅里埃公司);脉冲场凝胶电泳仪及配套设备(美国伯乐公司),恒温水浴箱及恒温振荡器(常州奥华仪器有限公司),脉冲场电泳小胶块清洗器(成都兰博易生物科技有限公司)。亚胺培南和美罗培南药敏试验纸片(上海赛默飞有限公司);哥伦比亚血平板、MH 平板(广州迪景科技有限公司);Seakem gold 琼脂糖(美国 Lonza 公司),Xba I 内切酶(宝日生物技术有限公司),蛋白酶 K(北京普洛麦格生物技术有限公司),NG-Test CARBA 5 碳青霉烯酶检测试剂盒(长沙复星诊断科技有限公司)。

1.4 方法

1.4.1 细菌鉴定及药敏 采用 BD phoenix-100 或 VITEK-2 全自动细菌鉴定药敏仪进行细菌鉴定及药敏试验,K-B 法或 E-test 法对药敏结果进行复核,抗菌药物敏感性判定参考美国临床和实验室标准化协会 2020 年发布的药敏试验折点标准。

1.4.2 表型和基因型检测 碳青霉烯酶表型检测和基因型检测分别采用文献[7]中推荐的碳青霉烯酶抑制剂增强试验和胶体金免疫层析法。

1.4.3 同源性分析 应用脉冲场凝胶电泳(PFGE)对 91 株肺炎克雷伯菌株进行同源性分析,将细菌培养 18~20 h,采用比浊仪将待测菌调为 3.7~4.0 麦氏浊度的菌液,加入蛋白酶 K,1% Seakem Gold,混匀制备胶块;用细胞裂解液在 56 ℃ 水浴摇床中裂解 3 h;56 ℃ 的 TE 缓冲液重复清洗胶块 10 次;加入含 Xba I 内切酶的酶切混合液,37 ℃ 水浴孵育 2 h 后进行脉冲场凝胶电泳;电泳结束后,使用 GelRed 核酸染料染色 30 min,再脱色 20 min,放入凝胶成像仪拍照。

1.5 统计学处理 采用 WHONET5.6 软件统计 CRE 的耐药情况;采用 SPSS21.0 软件进行标本类

型、菌株种类、科室分布等统计分析,计数资料采用百分数表示;应用 BioNumerics 软件对 PFGE 结果进行同源性分析。

2 结 果

2.1 标本类型 CRE 来源的无菌体液标本类型以血液标本[55.9%(62/111)]为主,其次为腹水[25.2%(28/111)]、胸腔积液[8.1%(9/111)]、脑脊液[3.6%(4/111)]、盆腔积液[1.8%(2/111)]、胆汁[0.9%(1/111)]、腹腔引流液[0.9%(1/111)]、髂窝引流液[0.9%(1/111)],以及其他无菌体液[2.7%(3/111)]。

2.2 菌株的种类 111 株 CRE 菌株中,检出率位于前 3 位的分别是肺炎克雷伯菌[82.0%(91/111)]、大肠埃希菌[10.8%(12/111)]、产酸克雷伯菌[3.6%(4/111)],其余检出的细菌有臭鼻克雷伯菌[1.8%(2/111)]、产气肠杆菌[0.9%(1/111)]、阴沟肠杆菌[0.9%(1/111)]。

2.3 菌株的科室来源 CRE 来源的科室分布中,肝胆外科分离出来的 CRE 最多,其次为重症监护病房(ICU)、血液内科、呼吸内科重症监护病房(RICU)、泌尿外科,见表 1。

表 1 菌株的科室来源					
科室	n	构成比(%)	科室	n	构成比(%)
肝胆外科	45	40.5	肾内科	2	1.8
ICU	24	21.6	CCU	2	1.8
血液内科	10	9.0	胸外科	2	1.8
RICU	6	5.4	PICU	1	0.9
泌尿外科	3	2.7	儿内科	1	0.9
传染科	2	1.8	急诊内科	1	0.9
康复医学	2	1.8	急诊 ICU	1	0.9
普外科	2	1.8	康复科	1	0.9
神经内科	2	1.8	门诊	1	0.9
神经外科	2	1.8	新生儿科	1	0.9

注:CCU 为中心内科重症监护病房;PICU 为儿科重症监护病房。

2.4 药敏结果 CRE 对大多数抗菌药物耐药,对 β-内酰胺类抗菌药物耐药率较高,多高达 100.0%;对头孢哌酮/舒巴坦、复方磺胺甲噁唑、氯霉素耐药率较低,分别为 85.3%、80.0%、87.2%,见表 2。

2.5 菌株的碳青霉烯酶表型和基因型分布 碳青霉烯酶抑制剂增强试验检测 CRE 的碳青霉烯酶表型,结果显示,肺炎克雷伯菌主要携带丝氨酸酶,大肠埃希菌主要携带金属酶。胶体金免疫层析试验检测 CRE 携带碳青霉烯酶类型,结果显示,108 株(97.3%)携带碳青霉烯酶,其中 94 株(84.7%)携带 KPC 碳青霉烯酶,13 株(11.7%)携带 NDM 碳青霉烯酶,1 株携带 IMP 碳青霉烯酶,1 株同时携带 IMP 和 NDM 碳青霉烯酶,未检测出 OXA-48、VIM 碳青霉烯酶;肺炎克雷伯菌主要携带 KPC 碳青霉烯酶[96.7%(88/91)],大肠埃希菌主要携带 NDM 碳青霉烯酶[83.4%(10/12)],见表 3、表 4。

表 2 CRE 对抗菌药物的耐药率					
抗菌药物	检测株数 (n)	耐药率 (%)	抗菌药物	检测株数 (n)	耐药率 (%)
氨苄西林	48	100.0	厄他培南	16	100.0
阿莫西林/克拉维酸	63	100.0	亚胺培南	79	98.7
头孢哌酮/舒巴坦	34	85.3	美罗培南	63	100.0
氨苄西林/舒巴坦	50	100.0	阿米卡星	79	93.7
哌拉西林/他唑巴坦	80	100.0	庆大霉素	49	100.0
头孢唑啉	48	100.0	环丙沙星	63	100.0
头孢他啶	79	100.0	左氧氟沙星	80	100.0
头孢曲松	19	100.0	莫西沙星	47	100.0
头孢噻肟	49	100.0	复方磺胺甲噁唑	80	80.0
头孢吡肟	80	100.0	氯霉素	47	87.2
氨基曲南	64	100.0	四环素	47	93.6

表 3 碳青霉烯酶抑制剂增强试验结果[n(%)]						
表型	肺炎克雷伯菌 (n=91)	大肠埃希菌 (n=12)	产酸克雷伯菌 (n=4)	臭鼻克雷伯菌 (n=2)	产气肠杆菌 (n=1)	阴沟肠杆菌 (n=1)
丝氨酸酶	88(96.7)	1(8.3)	3(75.0)	2(100.0)	—	—
金属酶	2(2.2)	10(83.4)	1(25.0)	—	—	1(100.0)
丝氨酸酶+金属酶	1(1.1)	1(8.3)	—	—	—	—
其他	—	—	—	—	1(100.0)	—

注:—为该项无数据。

2.6 菌株的同源性分析 将 PFGE 条带图谱进行分析,并将具有 85%相似度的菌株判定为同一型,具体分型标准参照文献[8];两菌株条带的大小数目完全相同表示是同一菌株;有 1~3 条条带不同表示属于不同亚型;4~6 条条带不同表示可能相关,7 条及以上条带不同表示不相关。结果发现,91 株肺炎克雷伯菌可分为 A~O 15 个型,其中 A 型 62 株,除 PICU、门诊、康复科未发现 A 型菌株外,其余科室均检出该

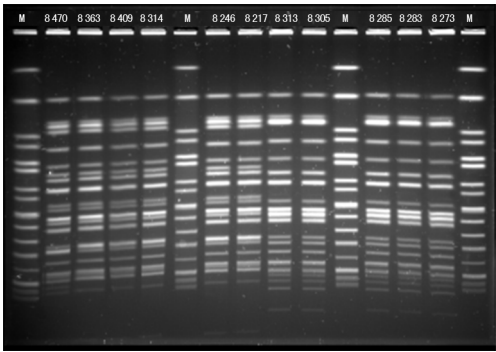
种菌株,时间为 2019 年 6 月至 2021 年 6 月;B 型有 8 株,主要集中在肝胆外科,ICU 和肾内科各有 1 株,检出时间为 2020 年 11 月至 2021 年 1 月,见图 1。其他型别菌株数量较少,呈散在分布。聚类分析图分析结果显示,肝胆外科病区分离出来的菌株主要有 5 型,A 型 25 株(71.4%),B 型 6 株(17.1%),C 型 1 株(2.9%),D 型 2 株(5.7%),G 型 1 株(2.9%)。ICU 分离出来的菌株有 6 型,其中 A 型 14 株(58.3%),E

型 3 株(14. 3%), B 型、D 型、K 型、M 型各 1 株。血液内科检出 CRE 有两种型别, 其中 A 型 6 株, N 型 1

表 4 胶体金免疫层析试验

基因	肺炎克雷伯菌 (n=91)	大肠埃希菌 (n=12)	产酸克雷伯菌 (n=4)	臭鼻克雷伯菌 (n=2)	产气肠杆菌 (n=1)	阴沟肠杆菌 (n=1)
KPC	88(96. 7)	—	3(75. 0)	2(100. 0)	1(100. 0)	—
NDM	1(1. 1)	10(83. 4)	1(25. 0)	—	—	1(100. 0)
IMP	1(1. 1)	—	—	—	—	—
NDM+IMP	—	—	1(25. 0)	—	—	—
其他	1(1. 1)	2(16. 6)	—	—	—	—

注: — 为该项无数据。



注: M 为质控菌株沙门菌 H9812; 8470、8363、8409、8314、8246、8217、8313、8305、8285、8283、8273 为本实验室细菌编号。

图 1 部分 CRE 的 PFGE 电泳图

3 讨 论

CRE 是引起严重感染的重要病原体, 如血流感染、肺部感染、复杂的腹腔感染等^[9]。据 2020 年中国细菌耐药监测网结果显示, 2005—2018 年, 肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物的耐药率持续上升, 尤其是肺炎克雷伯菌, 对美罗培南的耐药率更是从 2. 9% 上升至 26. 3%, 近 2 年虽有所下降, 但仍处于较高水平^[10], CRE 治疗难度大, 病死率高, 严重威胁全球公共卫生安全^[11]。CRE 被定义为对任意一种碳青霉烯类药物耐药或者携带碳青霉烯酶的一类肠杆菌科细菌^[12]。因实验条件限制, 本研究 2019 年 6 月至 2020 年 9 月未做厄他培南药敏试验, 因此 CRE 检出率可能比实际偏低。

本研究中 CRE 主要来源于血液标本, 其次为腹水、胸腔积液等无菌体液标本, 与杨玉琪等^[13]结果相似。CRE 的菌株类型主要为肺炎克雷伯菌, 其次为大肠埃希菌, 其余菌株较少, 与郭普等^[14]研究结果符合。患者年龄大、住院时间长、有基础疾病尤其是心脏及肺部疾病, 以及长期使用广谱抗菌药物、接受过有创操作、使用过免疫抑制剂等都是感染 CRE 的危险因素^[15-17]。本研究中的 CRE 主要来源于肝胆外科, 可能与肝胆外科患者肝功能较差, 以及肝移植患者服用免疫抑制剂, 导致机体免疫力低有关。CRE 检出较多的科室其次为 ICU, 可能与 ICU 患者病情普遍较重、

住院时间长、广谱抗菌药物使用多、相对其他科室有创操作较多等因素有关。

本研究中 CRE 耐药情况严重, 对头孢哌酮/舒巴坦、复方磺胺甲噁唑、氯霉素耐药率较低, 临床医生可根据药敏结果合理用药。目前, 治疗 CRE 的药物有限, 最常用的有多黏菌素和替加环素, 但它们有较大的毒性, 并且可能使耐药性增加^[18]。更严重的是, 2018 年我国报道了一种对碳青霉烯类抗菌药物、多黏菌素、替加环素都耐药的 CRE 菌株, 这种菌株的出现, 使 CRE 的感染无药可用, 大大增加了 CRE 治疗的难度^[19]。

CRE 可以通过多种机制产生耐药, 但最主要的机制是产碳青霉烯酶, 尤其是在我国, 约 90% 的 CRE 携带产碳青霉烯酶基因^[20]。有研究表明, 患者感染产碳青霉烯酶的 CRE 病死率高于感染其他类型的 CRE^[21]。因此, 需要重点关注 CRE 菌株携带碳青霉烯酶情况。碳青霉烯酶按 Ambler 分类可分为 A、B 和 D 类 3 类, A 类和 D 类为丝氨酸酶, B 类为金属酶。其中 A 类丝氨酸酶 KPC 是世界范围内最流行的碳青霉烯酶^[22]。NDM 是流行程度仅次于 KPC 的碳青霉烯酶, 于 2009 年在肺炎克雷伯菌中被分离出来^[23]。我国检出最多的碳青霉烯酶为 KPC, 其次为 NDM, 部分地区有少量 IMP、VIM、OXA-48 等产碳青霉烯酶菌株的报道^[23-24]。有研究证明, 头孢他啶-阿维巴坦对产 KPC 和 OXA-48 型丝氨酸酶的菌株有较高抗菌活性, 但对产金属-β-内酰胺酶的菌株无抗菌活性^[25], 而 B 类金属-β-内酰胺酶往往对氨基南敏感, 因此氨基南/阿维巴坦复方制剂常用于由产金属酶的 CRE 引起的严重感染^[26]。本研究中 97. 3% 的 CRE 菌株携带碳青霉烯酶, 高于 ZHANG 等^[20]的研究结果, 这可能与本研究中标本排除了痰液、尿液、粪便等非无菌体液标本有关, 也可能与实验标本数量少有关; 其余 CRE 菌株未检测到碳青霉烯酶, 可能存在其他耐药机制, 如合并其他 β-内酰胺酶高表达(AmpC 酶和 ESBL 酶)或者膜孔蛋白缺失等, 需要后期进一步研究。

碳青霉烯酶抑制剂增强试验是一种简单易行的

检测 CRE 产 A 类丝氨酸碳青霉烯酶和 B 类金属- β -内酰胺酶表型的方法。任艳丽等^[27]将 128 株 CRE 碳青霉烯酶抑制剂增强试验的结果通过基因检测进行验证,结果完全符合。本研究结果显示,肺炎克雷伯菌主要携带丝氨酸酶,大肠埃希菌主要携带金属酶。胶体金免疫层析是一项可以快速、准确检测 CRE 携带碳青霉烯酶类型的技术,对临床感染 CRE 患者尤其是重症患者早期检测 CRE 产碳青霉烯酶类型并针对性用药十分重要^[7]。有研究表明,相对于经典的 PCR 检测方法,免疫胶体金技术的灵敏度及特异度高达 100%^[28]。此外,本研究结果显示,97.3% 的 CRE 菌株携带碳青霉烯酶,主要为 KPC,其次为 NDM,其中 96.7% 的肺炎克雷伯菌携带 KPC,83.4% 的大肠埃希菌携带 NDM,与任艳丽等^[27]研究结果相似。本研究中有 2 株 CRE 菌株表型试验为丝氨酸酶阳性但胶体金免疫层析法未检测到碳青霉烯酶,可能与胶体金免疫层析法只能检测 KPC、NDM、IMP、VIM、OXA-48 共 5 种常见碳青霉烯酶而无法检测其他罕见的碳青霉烯酶有关。表型检测和胶体免疫层析法结果不符合的需要后期进一步采用 PCR 扩增其他罕见基因来验证。

本研究中 91 株肺炎克雷伯菌可分共 15 个型。其中 A 型菌株数量最多,分布科室最广,表明 A 型菌株是院内最主要的流行菌株。B 型菌株共 8 株,但检出时间仅在连续的 3 个月内,提示该菌株在该时间段引起过短暂流行。CRE 检出率在肝胆外科、ICU、血液内科检出率较高,且 A 型占比较高,提示菌株间的亲缘性较高,可能存在克隆性传播,需要注意院感防控,加强隔离和环境消毒。少数不同科室不同患者检测出相似度为 100% 的同种菌株,提示科室之间可能存在交叉感染,需注意不同科室之间患者转科的管理等。

综上所述,CRE 的播散较快,且目前可用药物少,治疗难度大。因此,应建立有效的检测体系,同时建立早期主动筛查机制,对耐药菌进行科学、专业化管理。同时应加强院感防控,强化医务人员院感防控意识,规范各项医疗操作。

参考文献

- [1] REYGAERT W C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria[J]. AIMS Microbiol, 2018,4(3):482-501.
- [2] 谭善娟,宋俊颖,李玲,等.某三级医院 ICU 多重耐药菌医院感染经济负担研究[J]. 中国感染控制杂志,2020,19(6):564-568.
- [3] POTTER R F,D'SOUZA A W,DANTAS G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. Drug Resist Updat,2016,29:30-46.
- [4] 唐克文,李从荣,郭静. CRE 耐药性分析及 eCIM 联合 mCIM 的临床应用[J]. 检验医学,2019,34(9):800-803.
- [5] MARTIN A,FAHRBACH K,ZHAO Q,et al. Association Between Carbapenem Resistance and Mortality Among Adult, Hospitalized Patients With Serious Infections Due to Enterobacteriaceae: Results of a Systematic Literature Review and Meta-analysis[J]. Open Forum Infect Dis,2018,5(7):ofy150.
- [6] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组,中国医药教育协会感染疾病专业委员会,中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志,2021,101(36):2850-2860.
- [7] 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.
- [8] 胡辛兰,陈东杰,吴长生,等. 4 种不同方法用于院内感染肺炎克雷伯菌菌株同源性分析的价值比较[J]. 临床检验杂志,2019,37(1):41-44.
- [9] SUAY-GARCIA B,PEREZ-GRACIA M T. Present and Future of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections[J]. Antibiotics (Basel), 2019,8(3):122.
- [10] 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.
- [11] DURANTE-MANGONI E, ANDINI R, ZAMPINO R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2019,25(8):943-950.
- [12] 袁瑾懿,林东昉. 美国感染病学会对产超广谱 β 内酰胺酶肠杆菌目细菌、碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌和难治性耐药铜绿假单胞菌的治疗指导原则[J]. 中国感染与化疗杂志,2021,21(5):633-638.
- [13] 杨玉琪,刘家云,徐修礼,等. 某院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的临床分布特点及药物敏感性分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(1):1-5.
- [14] 郭普,乔艳,李静,等. 2016—2018 年某医院 CRE 临床分布、耐药性及碳青霉烯酶基因检测[J]. 中国抗生素杂志,2020,45(11):1139-1143.
- [15] 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.
- [16] 黄细莲,吴盛海,施鹏飞,等. 血液科患者肠道碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌主动筛查及其效果评价[J]. 中华血液学杂志,2020,41(11):932-936.
- [17] 朱欣. ICU 中耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)感染的危险因素[J]. 包头医学,2018,42(3):23-26.
- [18] SHEU C C, CHANG Y T, LIN S Y, et al. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options [J]. Front Microbiol, 2019,10:80.
- [19] WANG Q,ZHANG P,ZHAO D,et al. Emergence of tigecycline resistance in Escherichia coli co-producing MCR-1 and NDM-5 during tigecycline salvage treatment[J]. Infect Drug Resist,2018,11:2241-2248.

- 2017,85:e00476-17.
 - [3] World Health Organization. Diarrhoeal disease[EB/OL]. (2017-05-02) [2021-06-18]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.
 - [4] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859):2095-2128.
 - [5] BENNETT J E, DOLIN R, BLASER M J. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases(8th ed.) [M]. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier, 2014.
 - [6] 林文慧, 邹秉杰, 宋沁馨, 等. 多重环介导恒温扩增技术研究进展[J]. 遗传, 2015, 37(9):899-910.
 - [7] 黄世光, 靳翔宇, 林荣赞, 等. 微流控芯片核酸分析系统及其精准医学应用[J]. 中国激光, 2018, 45(3):124-131.
 - [8] LYNCH O A, CAGNEY C, MCDOWELL D A, et al. Occurrence of fastidious *Campylobacter* spp. in fresh meat and poultry using an adapted cultural protocol[J]. Int J Food Mic, 2011, 150(2/3):171-177.
 - [9] BRUSCA S B, ABRAMSON S B, SCHER J U. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity[J]. Curr Opin Rheumatol, 2014, 26(1):101-107.
 - [10] SCHER J U, SCZESNAK A, LONGMAN R S, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis [J]. ELife, 2013, 2:e01202.
 - [11] 李玉锋, 李帅, 黄丽娟, 等. LAMP 技术在食品致病菌检测中的研究进展[J]. 西华大学学报, 2011, 30(1):16-18.
 - [12] 刘金华, 史艳宇, 马路遥, 等. 几种常见肠道致病菌多重 PCR 检测的效果评价[J]. 吉林大学学报(医学版), 2012, 38(2):382-385.
 - [13] 张明娟, 王娟, 袁磊, 等. 多重聚合酶链式反应技术在食源性致病菌检测上的应用研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2021, 47(2):305-310.
 - [14] 陈秀琴, 黄梅清, 郑敏, 等. 食源性致病菌快速检测技术及其应用研究进展[J]. 福建农业学报, 2018, 33(4):438-446.
 - [15] CHAUMPLUK P, PLUBCHAROENSOOK P, PRA-SONGSUK S. Rapid detection of aflatoxigenic *Aspergillus* sp. in herbal specimens by a simple, bendable, paper-based lab-on-a-chip[J]. Biotechnology, 2016, 11(6):768-779.
 - [16] 北京卓诚惠生生物科技有限公司. 十四种食源性致病菌多重 PCR 检测引物组和试剂盒:CN103484546B[P]. 2015-07-01.
 - [17] 南京美宁康诚生物科技有限公司. 11 种肠道致病菌核酸多重 PCR 检测试剂盒及其应用:CN105525031A[P]. 2016-04-27.
 - [18] BECKMAN A K, FERRIERI P. Prospective Investigation of an Automated PCR/Nucleic Acid Microarray-Based Platform for Enteric Pathogen Testing [J]. Lab Med, 2019, 50(4):390-395.
 - [19] ZHANG H, MORRISON S, TANG Y W. Multiplex polymerase chain reaction tests for detection of pathogens associated with gastroenteritis[J]. Clin Lab Med, 2015, 35(2):461-486.
- (收稿日期:2021-10-12 修回日期:2021-12-31)
-
- (上接第 1424 页)
- [20] ZHANG R, LIU L, ZHOU H, et al. Nationwide Surveillance of Clinical Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Strains in China[J]. EBio Medicine, 2017, 19:98-106.
 - [21] TAMMA P D, GOODMAN K E, HARRIS A D, et al. Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(3):257-264.
 - [22] LOGAN L K, WEINSTEIN R A. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace[J]. J Infect Dis, 2017, 215(Suppl 1):S28-S36.
 - [23] 刘婧娴, 俞静, 刘瑛. 产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的耐药基因及流行病学研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(1):91-96.
 - [24] 韩仁如, 胡付品. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌中 OXA-48 家族碳青霉烯酶分子流行病学研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(6):687-690.
 - [25] YIN D, WU S, YANG Y, et al. Results from the China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2017 of the In Vitro Activities of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam against Clinical Isolates of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(4):e02431-18.
 - [26] 陆燕飞, 郑秀华, 张晓慧, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌头孢他啶/阿维巴坦的敏感性分析及疗效评价[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(5):367-369.
 - [27] 任艳丽, 王云英, 蒋敏, 等. 不同碳青霉烯酶型肠杆菌科细菌感染的治疗策略研究[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(4):339-345.
 - [28] 李静, 耿志军, 郑晶, 等. 胶体金免疫层析法快速检测 CRE 碳青霉烯酶的效果评价[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(8):1089-1092.
- (收稿日期:2021-09-12 修回日期:2022-01-28)