

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20267400

· 论 著 ·

产碳青霉烯酶肠杆菌目细菌感染临床特征、耐药性及预后：一项前瞻性单中心研究

朱 雯¹, 范俊华², 梁 艺¹, 戴菲菲¹, 翁 超¹, 朱仁义²

(1. 上海市杨浦区市东医院 上海理工大学附属市东医院医院感染管理科, 上海 200438; 2. 上海市疾病预防控制中心传染病防治所, 上海 201107)

[摘 要] **目的** 检测耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)感染患者分离菌株的碳青霉烯酶类型, 分析细菌耐药性、感染患者临床特征, 以及影响患者预后的相关因素。**方法** 前瞻性收集 2023—2024 年某二级甲等综合医院成人住院患者临床分离的非重复 CRE 菌株, 检测碳青霉烯酶类型, 调查患者的临床资料, 通过单因素和多因素回归模型分析影响产碳青霉烯酶肠杆菌目细菌(CPE)感染患者临床治疗结局的影响因素。**结果** 共收集 151 例 CRE 感染患者临床资料, 检出耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)最多(134 株, 88.7%)。151 株 CRE 均检出碳青霉烯酶, 其中单产 A 类丝氨酸碳青霉烯酶(均为 KPC 型)111 株(73.5%), 单产 B 类金属 β -内酰胺酶(MBL)32 株(21.2%), 联产 KPC+MBL 8 株(5.3%), CRKP 以 KPC 酶为主(82.1%), 耐碳青霉烯类大肠埃希菌(CREC)、耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌(CRECL)均产 MBL 酶。151 株 CPE 菌株对氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸的耐药率均达 90% 以上。单产金属酶 MBL 菌株与联合产酶(DCP)菌株对头孢他啶/阿维巴坦耐药率高于单产 KPC 酶菌株(均 $P < 0.05$); 单产 KPC 酶与 DCP 菌株对氨基糖苷类药物、多西环素与复方磺胺甲噁唑的耐药率高于单产金属酶 MBL 菌株(均 $P < 0.05$)。三类 CPE 菌株均对多黏菌素 B 较敏感, 耐药率为 0~4.2%; 产 KPC 酶与 MBL 酶菌株对替加环素耐药率低(0~4.2%), DCP 菌株对替加环素耐药率为 100%。27.2%(41 例)患者在发生感染后 30 d 内死亡, 多因素回归分析结果表明, 医院感染($OR = 12.88, 95\%CI: 4.15 \sim 39.96$)、留置胃管($OR = 10.51, 95\%CI: 2.19 \sim 50.45$)、感染时空腹血糖水平较高($OR = 1.24, 95\%CI: 1.08 \sim 1.41$)均为 CPE 感染患者感染后 30 d 死亡的独立危险因素; 而感染时血清清蛋白水平较高($OR = 0.80, 95\%CI: 0.70 \sim 0.90$)则为独立保护性因素。**结论** 二级综合性医院 CPE 流行率高, 耐药形势严峻, 尤其 KPC 型与 DCP 菌株耐药谱更为广泛。需重视 CRE 筛查与酶型监测, 预防医院感染, 同时关注高危人群, 改善患者临床预后。

[关 键 词] 肠杆菌目细菌; 产碳青霉烯酶肠杆菌目细菌; 医院感染; 预后; 危险因素

[中图分类号] R181.3⁺2

Clinical characteristics, antimicrobial resistance, and prognosis of carbapenemase-producing *Enterobacterales* infection: a prospective single center study

ZHU Wen¹, FAN Junhua², LIANG Yi¹, DAI Feifei¹, WENG Chao¹, ZHU Renyi² (1. Department of Healthcare-associated Infection Management, Shidong Hospital, Yangpu District/Shidong Hospital Affiliated to University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200438, China; 2. Institute of Infectious Disease Prevention and Control, Shanghai Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 201107, China)

[收稿日期] 2025-09-01

[基金项目] 2023 年度杨浦区科学技术委员会 杨浦区卫生健康委员会科研项目公共卫生专项(面上项目)(YPGWM202303); 杨浦区卫生健康系统“好医师”建设工程(2024—2026 年度)(240402); 上海市杨浦区市东医院院级课题(YJYB04)

[作者简介] 朱雯(1987-), 女(汉族), 安徽省安庆市人, 副主任医师, 主要从事医院感染流行病学及多重耐药菌感染防控研究。

[通信作者] 朱仁义 E-mail: zhuren yi@scdc.sh.cn

[Abstract] Objective To detect carbapenemase types in strains isolated from patients with carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE) infection, analyze bacterial resistance, clinical characteristics of infected patients, and related factors affecting patients' prognosis. **Methods** Non-repetitive CRE strains isolated from adult inpatients in a secondary first-class general hospital from 2023 to 2024 were collected prospectively. Carbapenemase types were detected, patients' clinical data were investigated, and factors affecting the clinical treatment outcome of patients with carbapenemase-producing *Enterobacterales* (CPE) infection were analyzed with univariate and multivariate regression models. **Results** Clinical data of 151 CRE infected patients were collected, the detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) took the highest proportion ($n = 134$, 88.7%). All of the 151 CRE strains contained carbapenemase, including 111 strains (73.5%) containing only class A serine carbapenemase (all KPC type), 32 strains (21.2%) containing only class B metallo- β -lactamase (MBL), and 8 strains (5.3%) containing both KPC and MBL (double-carbapenemase-producing, DCP). KPC represented the main form in CRKP (82.1%). Both carbapenem-resistant *Escherichia coli* (CREC) and carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* (CRECL) produced MBL. The resistance rates of 151 CPE strains to ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam, and ticarcillin/clavulanic acid were all over 90%. The resistance rates to ceftazidime/avibactam in only-MBL-producing strains and DCP strains were higher than those in only-KPC-producing strains (both $P < 0.05$). The resistance rates of only-KPC-producing and DCP strains to aminoglycosides, doxycycline, and compound sulfamethoxazole were higher than those of only-MBL-producing strains (all $P < 0.05$). All three types of CPE strains had good sensitivity to polymyxin B, with a resistance rate of 0–4.2%. The resistance rates of KPC- and MBL-producing strains to tigecycline were low (0–4.2%), while the resistance rate of DCP strains to tigecycline was 100%. 27.2% ($n = 41$) of patients died within 30 days after infection. Multivariate regression analysis showed that healthcare-associated infection (HAI) ($OR = 12.88$, 95% $CI: 4.15 - 39.96$), indwelling gastric tube ($OR = 10.51$, 95% $CI: 2.19 - 50.45$), and high abdominal blood glucose level during infection ($OR = 1.24$, 95% $CI: 1.08 - 1.41$) were all independent risk factors for death within 30 days after infection in patients with CPE infection, while high serum albumin level during infection ($OR = 0.80$, 95% $CI: 0.70 - 0.90$) was an independent protective factor. **Conclusion** The prevalence of CPE in secondary general hospitals is high, and antimicrobial resistance is severe, especially in the cases of KPC-producing and DCP strains showing wider spectrum of antimicrobial resistance. Attention should be paid to CRE screening and enzyme type monitoring to prevent HAI. High-risk populations should also be paid attention to improve clinical prognosis.

[Key words] *Enterobacterales*; carbapenemase-producing *Enterobacterales*; healthcare-associated infection; prognosis; risk factor

肠杆菌目细菌是一类需氧革兰阴性菌,常导致患者严重的临床感染,且易引发医疗保健相关感染,并具有广泛的抗菌药物耐药性^[1]。氟喹诺酮类、头孢菌素类和碳青霉烯类通常被认为是治疗革兰阴性菌感染的一线主要药物。但在过去的 30 年中,耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE)对这三类药物的耐药性呈加重趋势^[2],CRE 已成为威胁全球公共卫生安全的主要病原菌^[3],世界卫生组织(WHO)于 2024 年发布的重要细菌病原体预警清单中,将 CRE 列入关键优先级组^[4],CRE 的主要种类包括耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)、耐碳青霉烯类大肠埃希菌(CREC)、耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌(CRECL)等。

CRE 对碳青霉烯类耐药性演变的主要驱动力是碳青霉烯酶的产生与传播,产碳青霉烯酶肠杆菌目细菌(carbapenemase-producing *Enterobacterales*, CPE)则成为了亟需研发新抗菌药物的关键病原体^[5]。碳青霉烯酶能够水解包括头孢菌素及碳青霉烯类在内的几乎所有 β -内酰胺类药物。基于不同分子特征,目前已知三类碳青霉烯酶表型。最主要的碳青霉烯酶包括 A 类丝氨酸碳青霉烯酶(以 KPC 酶为主)、B 类金属 β -内酰胺酶(以 NDM、IMP、VIM 为主)及 D 类丝氨酸碳青霉烯酶(OXA 酶),不同酶型菌株的耐药特征具有差异性^[6]。目前我国基层医疗机构多数尚未将碳青霉烯酶检测纳入常规临床检测项目,快速、准确地识别产酶菌株及进行酶表型鉴

别,有助于指导临床及时精准抗感染治疗,对尽早干预,防止耐药基因的医院内及社区播散具有重要意义^[7]。

碳青霉烯酶的检测包括表型检测和分子检测。表型检测通过观察细菌对碳青霉烯类抗生素或其与 β -内酰胺酶抑制剂联合使用的敏感性变化,判断是否产碳青霉烯酶,常用方法有 NG-test Carba 试验、改良碳青霉烯灭活法联合 EDTA-碳青霉烯灭活法(mCIM/eCIM)、改良 Hodge 试验(MHT)、碳青霉烯类抗生素纸片扩散法(CDDT)等,其中 NG-test Carba 试验具有快速、准确、简便的特点,可用于临床和流行病学监测^[8]。本研究中使用 NG-test Carba 试验检测碳青霉烯酶表型,该检测试剂盒可快速精准检测 5 大类酶(KPC、NDM、IMP、VIM、OXA-48),经研究表明其具有良好的灵敏度和特异性,可作为实验室快速检测的方法^[9-10]。

国内关于 CRE 碳青霉烯酶流行情况有较多研究^[11-13],国外学者也研究了 CPE 获得性感染的风险因素^[3,14]。然而,目前我国针对不同酶型 CPE 感染成人患者的临床特征研究尚较少。本研究通过调查某二级综合性医院 CRE 碳青霉烯酶的检出情况,分析 CPE 感染患者的临床流行病学特征,不同酶型菌株抗菌药物耐药性及 CPE 患者预后的危险因素。旨在为医务人员制定感染防控措施及临床诊治策略提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2023 年 1 月—2024 年 12 月某二级甲等综合医院住院患者为研究对象。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁,住院时间 > 48 h,首次由临床医生确定的符合 CRE 感染诊断标准的病例(即患者首次分离出 CRE 菌株)。排除标准:①重复入院分离出 CRE 的患者;②检出 CRE 考虑为定植或污染标本的患者;③患者临床资料不完整;④未接受积极抗感染治疗的姑息治疗临终关怀患者。本研究已通过杨浦区市东医院伦理委员会审查批准(批件号 2025-002-01)。

1.2 研究方法

1.2.1 调查内容 通过医院住院医师工作站系统、智能医院感染管理系统、护理工作站等医院信息系统,前瞻性收集研究对象的临床资料,包括人口统计

学特征、合并基础疾病情况、计算年龄调整的查尔森合并症指数评分(age-adjusted Charlson comorbidity index, aCCI)。随访每例患者至出院,记录患者感染时(48 h 内)检测的血清清蛋白水平、空腹血糖水平,感染后抗菌药物治疗方案和临床治疗结局,以感染后 30 d 内是否发生全因死亡区分预后不良与预后良好。当临床医生针对检出的 CRE(48 h 内)给予至少一种体外药敏试验显示敏感的抗菌药物时,则认为及时调整对症抗感染治疗。

1.2.2 细菌鉴定与药敏试验 分离培养的菌株使用 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定与药敏检测仪(法国生物梅里埃公司)及配套的革兰阴性杆菌鉴定卡与药敏卡 AST-GN13(均购自法国生物梅里埃公司)进行菌种鉴定和药敏试验,补充种类抗菌药物药敏试验采用纸片扩散法(Kirby-Bauer 法)(纸片试剂购自英国 Oxoid 公司),当药敏试验结果显示菌株对碳青霉烯类(亚胺培南或美罗培南)耐药时,采用 Kirby-Bauer 法进行复核确认。

药敏试验结果参照当年美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)规定的折点值进行结果判读。CRE 定义为对亚胺培南、美罗培南、厄他培南等任一抗生素耐药,多黏菌素参照欧洲抗微生物药物敏感性委员会(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)10.0 版标准进行判读,替加环素参照美国食品和药品监督管理局(FDA)推荐的折点判读。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922,微生物检验及药敏试验结果报告均严格遵守实验室双审核制度。

1.2.3 碳青霉烯酶鉴定 使用 NG-test Carba 5 碳青霉烯酶检测试剂盒(胶体金免疫层析法,FOSUN DIAGNOSTICS)对分纯的 CRE 菌株进行酶型的快速体外定性检测,于试剂盒中提供的 EP 管中加入 150 μ L 提取缓冲液,使用 1 μ L 接种环取培养平板上的菌膜,置于缓冲液中涡旋振荡混匀 5~8 s,再使用一次性移液管吸取混合液于试剂卡上“S”孔位滴入 100 μ L,15 min 读取结果。检测条的 c 线(质控线)区域和 NDM、KPC、OXA、VIM、IMP 检测区域出现一条或多条红线被解释为阳性结果,指示标本含有 1 种或多种碳青霉烯酶。

1.2.4 感染病例定义 按照患者的 CRE 感染时间分为医院感染与社区感染^[15]。以入院当天为第

1 天,标本采集自住院 >3 个日历日则为医院感染,标本采集自住院 ≤ 3 个日历日的感染患者则归类为社区感染。

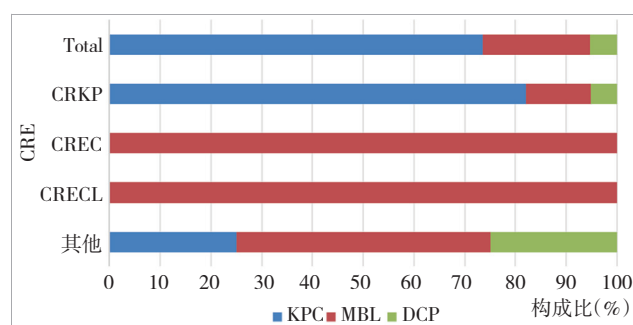
1.3 统计学分析 应用统计软件 SPSS 26.0 进行统计分析。对于符合正态分布的连续性变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 Student *t* 检验进行分析;非正态分布计量资料采用 *M* (IQR) 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用例数(百分比)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行单因素分析。多个率的比较采用 Bonferroni 校正法。采用单因素与多因素 logistic 回归模型筛选与临床预后不良相关的影响变量,对于多分类无序的自变量,对其进行哑变量变换设置,最终结果表示为比值比(odds ratio, OR)和 95% 可信区间(95%CI),以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRE 碳青霉烯酶检出情况 2023—2024 年共收集 151 例 CRE 感染患者分离菌株,均检出碳青霉烯酶,检出率 100%,标本多数来源于呼吸道(79 株,51.9%)、泌尿道(38 株,25.0%)和血液(79 株,12.5%)。

其中单产 KPC 酶 111 株(73.5%),单产金属- β 内酰胺酶(MBL)32 株(21.2%,包括 NDM 30 株、IMP 2 株),联产 KPC 酶+MBL 酶 8 株(5.3%),未检出产 VIM 及产 D 类丝氨酸碳青霉烯酶(OXA-48)的 CRE 菌株。细菌种类以 CRKP 为主(134 株,88.7%),其次为 CRECL (9 株,6.0%)、CREC (4 株,2.6%)。而不同 CRE 菌种的产酶种类有差异,CRKP 产酶分布情况:单产 KPC 占 82.1% (110/134)、单产 MBL 占 12.7% (17/134)、联产 KPC+MBL 酶占 5.2% (7/134);CREC、CRECL 均表现为单产 MBL 酶。见图 1、2。

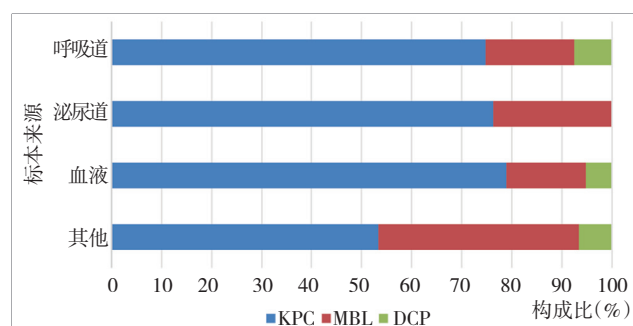
2.2 CPE 对常用抗菌药物耐药率 151 株 CPE 菌株对碳青霉烯类代表药物亚胺培南耐药率为 100%,对第一、二、三代头孢菌素、喹诺酮类以及 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂如氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸的耐药率均达 90% 以上。



注:DCP 为双重碳青霉烯酶产生菌株。

图 1 2023—2024 年分离 CRE 不同菌株产碳青霉烯酶类型分布

Figure 1 Distribution of types of carbapenemases produced by different CRE strains isolated in 2023 – 2024



注:DCP 为双重碳青霉烯酶产生菌株。

图 2 2023—2024 年不同标本来源 CRE 菌株产碳青霉烯酶类型分布

Figure 2 Distribution of types of carbapenemases produced by CRE strains isolated from different specimen sources in 2023 – 2024

产金属酶 MBL 菌株与联合产酶(DCP)菌株对头孢他啶/阿维巴坦耐药率高于 KPC 酶菌株(均 $P < 0.05$);产 KPC 酶及 DCP 酶菌株对氨基糖苷类药物(阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素)、多西环素、复方磺胺甲噁唑的耐药率高于单产金属酶 MBL 菌株(均 $P < 0.05$)。三类 CPE 菌株均对多黏菌素 B 有较好敏感性,耐药率为 0~4.2%;产 KPC 酶与 MBL 酶菌株对替加环素耐药率低(0~4.2%),DCP 菌株对替加环素耐药率为 100%。见表 1。

表 1 不同 CPE 对常用抗菌药物的耐药率比较(%)

Table 1 Comparison in resistance rates of different CPE to commonly used antimicrobial agents (%)

抗菌药物	KPC	MBL	DCP	P	抗菌药物	KPC	MBL	DCP	P
氨苄西林/舒巴坦	99.0	100	100	0.866	阿米卡星	64.8	9.3*	75.0	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦	99.1	96.6	100	0.424	庆大霉素	88.2	31.2*	75.0	<0.001
替卡西林/克拉维酸	98.9	100	100	1.000	多西环素	90.0	33.3*	100	<0.001
头孢唑林	100	100	100	-	米诺环素	92.5	41.4*	100	<0.001
头孢呋辛	100	100	100	-	替加环素	4.2	0	100*#	0.005
氨曲南	100	93.7*	87.5*	0.008	妥布霉素	77.1	28.1*	75.0	<0.001
头孢他啶	97.2	100	100	1.000	左氧氟沙星	98.1	90.3	100	0.054
头孢他啶/阿维巴坦	0.0	93.7*	75.0*	<0.001	环丙沙星	98.2	93.7	100	0.357
头孢曲松	99.0	100	100	1.000	呋喃妥因	90.0	50.0	-	0.152
头孢吡肟	100	100	100	-	复方磺胺甲噁唑	75.9	43.7*	100	<0.001
头孢哌酮/舒巴坦	98.1	96.8	100	0.585	多黏菌素 B	4.2	0	0	0.676
亚胺培南	100	100	100	-					

注：* 表示与 KPC 组耐药率比较，差异有统计学意义；# 表示与 MBL 组耐药率比较，差异有统计学意义。

2.3 CPE 感染患者临床特征及预后影响因素分析

CPE 感染患者中，男性 93 例(61.6%)，89 例(58.9%)患者一年内有反复住院史，医院感染与社区感染占比分别为 32.5%、67.5%，78 例(51.7%)患者入住了重症监护病房(ICU)治疗；患者年龄为 72.0(67.0~80.0)岁；合并基础疾病较高的为高血压(57.6%)、脑血管疾病(51.0%)；侵入性操作使用率居前三位的为留置胃管(65.6%)、留置导尿管(60.3%)与留置中心静脉导管(53.0%)。

CPE 住院患者发生感染后 30 d 内病死率为 27.2%(41 例)，72.8%(110 例)的患者临床治愈或病情好转。单因素分析结果显示，aCCI、入住 ICU、

留置胃管、肠外营养、留置导尿管、留置中心静脉导管、有创机械通气、感染类型为医院感染、发生脓毒血症或脓毒性休克均与患者在 CPE 感染后 30 d 内死亡有关(均 $P<0.05$)。预后良好组患者感染时的血清清蛋白水平高于预后不良组，空腹血糖水平低于预后不良组(均 $P<0.05$)。两组患者感染后及时调整针对性用药的比例比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。不同酶型菌株感染患者结局分布情况比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。死亡病例组患者的住院日数、总住院花费和抗菌药物费用均高于预后良好组(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 CPE 感染患者临床特征及 30 d 死亡危险因素的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of clinical characteristics and risk factors for 30-day mortality in CPE-infected patients

临床特征	全部(n = 151)	预后良好组(n = 110)	30 d 内死亡组(n = 41)	χ^2/Z	P
人口学特征					
男性[例(%)]	93(61.6)	68(61.8)	25(61.0)	0.009	0.925
年龄[M(IQR), 岁]	72.0(67.0~80.0)	70.0(66.0~80.0)	74.5(69.5~80.5)	1.681	0.093
入院情况[例(%)]					
由急诊入院	75(49.7)	52(47.3)	23(56.1)	0.930	0.335
一年内重复入院	89(58.9)	69(62.7)	20(48.8)	2.401	0.121
入住 ICU	78(51.7)	47(42.7)	31(75.6)	12.932	<0.001
合并基础疾病[例(%)]					
高血压	87(57.6)	61(55.5)	26(63.4)	0.775	0.379
心血管疾病	55(36.4)	38(34.5)	17(41.5)	0.617	0.432
糖尿病	50(33.1)	34(30.9)	16(39.0)	0.888	0.346

续表 2 (Table 2, Continued)

临床特征	全部(<i>n</i> = 151)	预后良好组(<i>n</i> = 110)	30 d 内死亡组(<i>n</i> = 41)	χ^2/Z	<i>P</i>
入院情况[例(%)]					
脑血管疾病	77(51.0)	59(53.6)	18(43.9)	1.132	0.287
肾衰竭	51(33.8)	37(33.6)	14(34.1)	0.003	0.953
肝脏疾病	16(10.6)	12(10.9)	4(9.8)	0.042	0.838
恶性肿瘤	26(17.2)	18(16.4)	8(19.5)	0.208	0.649
慢性呼吸系统疾病	13(8.6)	9(8.2)	4(9.8)	0.094	0.759
血液透析	9(6.0)	8(7.3)	1(2.4)	1.245	0.265
aCCI[<i>M(IQR)</i>]	6(5~7)	6(5~7)	7(5.3~10.0)	3.342	0.001
侵入性操作[例(%)]					
留置胃管	99(65.6)	61(55.5)	38(92.7)	18.334	<0.001
肠外营养	22(14.6)	10(9.1)	12(29.3)	9.769	0.002
留置导尿管	91(60.3)	60(54.5)	31(75.6)	5.534	0.019
留置中心静脉导管	80(53.0)	51(46.4)	29(70.7)	7.119	0.008
有创机械通气	64(42.4)	34(30.9)	30(73.2)	21.845	<0.001
外科手术	45(29.8)	29(26.4)	16(39.0)	2.289	0.130
感染类型[例(%)]				25.963	<0.001
医院感染	49(32.5)	23(20.9)	26(63.4)		
社区感染	102(67.5)	87(79.1)	15(36.6)		
碳青霉烯酶分型[例(%)]				0.127	0.938
KPC	111(73.5)	80(72.7)	31(75.6)		
MBL	32(21.2)	24(21.8)	8(19.5)		
DCP	8(5.3)	6(5.5)	2(4.9)		
感染部位[例(%)]				9.714	0.021
泌尿道	38(25.2)	31(28.2)	7(17.1)		
呼吸道	79(52.3)	61(55.5)	18(43.9)		
血流	19(12.6)	9(8.2)	10(24.4)		
其他部位	15(9.9)	9(8.2)	6(14.6)		
感染时血清清蛋白水平[<i>M(IQR)</i> ,g/L]	30.9(27.0~37.1)	31.8(29.3~34.9)	27.8(25.1~30.8)	4.253	<0.001
感染时空腹血糖水平[<i>M(IQR)</i> ,mmol/L]	6.8(5.2~9.5)	6.5(5.0~8.4)	9.4(5.7~12.7)	3.355	<0.001
脓毒血症或脓毒性休克[例(%)]	59(39.1)	31(28.2)	28(68.3)	20.185	<0.001
及时调整对症用药[例(%)]	65(43.0)	45(40.9)	20(48.8)	0.755	0.385
总住院日数[<i>M(IQR)</i> ,d]	18.0(11.0~28.0)	16.0(10.3~27.0)	23.0(16.0~34.0)	3.127	0.011
总住院花费[<i>M(IQR)</i> ,元]	52 861.8 (23 809.9~142 037.0)	39 207.4 (18 997.0~102 284.9)	130 352.8 (53 073.9~196 591.7)	9.684	<0.001
抗菌药物花费[<i>M(IQR)</i> ,元]	3 713.0 (1 232.0~11 786.6)	3 405.1 (999.0~8 920.9)	8 215.2 (2 315.8~19 885.6)	5.473	0.005

2.4 影响 CPE 感染患者 30 d 死亡的多因素分析

以感染后 30 d 是否死亡作为结局变量,应用二元 logistic 回归模型分析 CPE 感染患者预后的独立影响因素,结果显示,医院感染($OR = 12.88, 95\%CI: 4.15 \sim 39.96$)、留置胃管($OR = 10.51, 95\%CI:$

$2.19 \sim 50.45$)、感染时空腹血糖水平较高($OR = 1.24, 95\%CI: 1.08 \sim 1.41$)均为 CPE 感染患者感染后 30 d 死亡的独立危险因素;而感染时血清清蛋白水平较高($OR = 0.80, 95\%CI: 0.70 \sim 0.90$)则为独立保护性因素。见表 3。

表 3 CPE 感染患者 30 d 死亡危险因素的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of risk factors for 30-day mortality in CPE-infected patients

变量	β	S. E	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
医院感染	2.56	0.58	19.58	<0.001	12.88(4.15~39.96)
留置胃管	2.35	0.80	8.63	0.003	10.51(2.19~50.45)
血糖水平	0.21	0.07	9.86	0.002	1.24(1.08~1.41)
清蛋白水平	-0.23	0.06	12.57	<0.001	0.80(0.70~0.90)
常数项	1.00	1.90	0.28	0.599	2.72

3 讨论

近年来,CRE 的检出率呈现上升趋势,其具有广泛耐药性,导致抗微生物治疗选择极为有限,病死率更高,已成为全球严峻的公共卫生问题^[16]。CRE 最主要的耐药机制是产生碳青霉烯酶,而该酶的编码基因均可通过质粒介导,碳青霉烯耐药基因可以水平传播到其他细菌,从而进一步扩散^[17]。上海的城市化水平日益提高,人口老龄化情况加剧,二级医院主要收治的患者为辖区内老年人群,多合并复杂基础疾病,并且多反复住院,长期暴露于抗菌药物,接受侵入性操作,并在不同医疗机构间频繁周转,因此成为 CRE 感染或定植的高危人群^[18]。目前针对同类医院住院患者 CRE 碳青霉烯酶检出情况及感染不同类型 CPE 的相关研究较少,研究 CPE 感染的流行病学对制定感染控制工作重点和调整临床治疗方案具有重要意义^[12]。

本研究中,CRE 的细菌种类及酶型分布与近两年中国中东部地区研究^[11-12]结果基本一致。碳青霉烯酶检出以 A 类丝氨酸碳青霉烯酶中的 KPC 与 B 类金属 β -内酰胺酶中的 NDM 为主,优势 CRE 种类为 CRKP,其主要携带 KPC 酶,与 Wang 等^[19]在中国成人患者中开展的多中心研究结果基本一致,有部分携带 NDM 酶与联合产酶,而 CREC 和 CRECL 则全部为单产 NDM 酶。总 CPE 检出率高达 100%,高于既往国内研究^[11-12]结果(分别为 81.3%、96.9%),可能与二级医院床位规模有限有关,但仍然警示了碳青霉烯酶基因在该地区潜在的严峻传播形势。该院患者一半以上有反复出入院史,包括在本医疗机构、其他医疗机构如三级大型医院、社区医院、养老院等周转。社区感染患者比例较医院感染高,部分社区感染患者近期接受过医疗服务,属于医源性相关的社区感染情况。在以色列开

展的一项病例对照研究发现,获得性非产酶的 CRE 与碳青霉烯类药物暴露有关,而 CPE 的检出则与水平传播有关^[14]。CPE 高检出率提示 CRE 碳青霉烯酶耐药基因水平传播的高风险,后续需要关注医联体区域内其他医疗机构 CRE 的检测与耐药情况,分析其潜在的传播链。

产 KPC、MBL 及联合产酶的 CRE 药敏结果存在差异。与单产 MBL 菌株相比,单产 KPC 酶菌株及 DCP 菌株对氨基糖苷类、四环素类、复方磺胺甲噁唑耐药率更高,均对多黏菌素高度敏感。氨曲南不被碳青霉烯酶 NDM 水解,因此对单产金属酶菌株具有活性。然而,具有多药耐药机制的生物体[如超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)、其他碳青霉烯酶和孔蛋白/外排突变]可导致氨曲南失活^[20],本研究发现单产 NDM 酶菌株对氨曲南耐药率高达 93.7%。KPC、MBL 菌株对替加环素仍有较高敏感性(耐药率 0~4.2%),但 8 株 DCP 菌株对替加环素 100%耐药。一项全球性的研究^[21]指出,携带多种碳青霉烯酶的耐药菌株在全球各大洲均有发现,且在人口密度较高国家报告更多,其中中国数量最多。同时携带多种碳青霉烯酶可能为耐碳青霉烯类菌株提供更强的碳青霉烯类水解能力和更广泛的抗生素耐药谱。亚洲地区最常见的 RCP 菌株是肺炎克雷伯菌,主要组合为 NDM+OXA、KPC+NDM。在临床抗感染治疗中,需要充分考虑多黏菌素的肾毒性与神经毒性^[22]。替加环素临床应用大多数属于超适应证使用,目前缺乏严格临床研究结果支持,主要依赖临床医生经验性使用。头孢他啶/阿维巴坦在中国上市时间较短,目前 CRE 对其耐药率较低,主要耐药机制是金属 β -内酰胺酶^[23],本研究表明,产金属酶及 DCP 的 CRE 对头孢他啶/阿维巴坦耐药率为 75.0%~93.7%,而产 KPC 酶菌株对其 100%敏感。由于该药物的不良反应少,患者耐受性较好,且目前金属酶在 CRKP 中检出率较低,因此仍然是临

床治疗 CRKP 的首选用药^[24]。美国传染病学会颁布的 2022 版 CRE 治疗指南推荐头孢他啶/阿维巴坦单独用药,对于产 NDM 的 CRE 菌株,因其对单药耐药,建议联合使用头孢他啶/阿维巴坦和氨曲南,以获得较好的协同抗菌作用^[25-26]。

本研究中患者预后不良的比例低于既往研究^[11],可能与二级和三级医院收治患者病情不同、抗菌药物治疗方案调整等因素有关。此次研究未发现不同酶型 CRE 感染患者的临床预后存在差异,可能与样本量较小有关。单因素分析发现,aCCI、入住 ICU、留置胃管、留置中心静脉导管、留置导尿管、有创机械通气、医院感染、脓毒血症或脓毒性休克、清蛋白及血糖水平等因素均与感染患者的不良预后相关,通过多因素回归分析调整混杂因素后,医院感染、留置胃管、感染时清蛋白水平低、血糖水平高为导致患者不良医疗结局的独立危险因素。长期高血糖状态削弱了患者免疫防御能力,高血糖环境与血浆胶体渗透压更利于病原菌生长繁殖,从而加剧感染风险^[27],此类患者预后通常较差,耐药菌感染还可能诱发糖尿病的急性并发症,是导致患者死亡的重要原因之一^[28-29]。血清清蛋白水平是反映人体营养状态的一个重要指标,低蛋白血症患者的免疫调节和抗炎症能力下降,清蛋白水平低下往往也会引起感染患者预后不佳^[30]。留置胃管患者的吞咽和咳嗽等生理反射功能减弱,甚至完全消失,从而导致痰液在下呼吸道淤积,加重患者感染程度,与研究^[31]结果一致。在高危科室如 ICU 开展 CRE 主动筛查,可早期识别社区定植或社区感染患者,依据筛查结果选择精准的抗感染治疗方案,同时做好隔离安置、环境清洁消毒、手卫生等集束化防控措施,从而降低因院内传播引起的医院感染。

预后不良患者相较预后良好的感染患者,住院时间更长,同时作为 CPE 传染源传播风险也进一步增大,医疗费用高于对照组,其中抗菌药物治疗费用显著增加,抗菌药物使用强度和日数的增加也会带来更多的不良反应^[16]。对于有严重基础疾病患者,如慢性肾衰竭等,往往伴有免疫机制受损、代谢产物蓄积、心血管系统损伤等情况,一旦发生感染往往更易导致死亡^[32],因此,对于肝肾功能不全等慢性合并症患者,建议及时组织多学科协作制定治疗方案,结合送检与药敏试验结果调整用药,尽可能缩短抗菌药物使用时间^[33]。

该研究具有一定的局限性:①为单中心研究,样本量较小,研究结果外推受限;②纳入的影响因素变量有限;③基于实验室条件限制,仅采用胶体金检测试剂盒检测酶型,未开展基因组测序。未来课题组将优化研究设计,继续监测菌株,并扩大样本量。

综上所述,二级医院 CRE 感染患者多属于社区感染,CRE 碳青霉烯酶检出率高,耐药形势严峻,尤其是产 KPC 和多重产酶的 CRKP 菌株,感染控制部门、临床科室和微生物实验室应加强沟通与合作,做好 CRE 主动筛查与耐药监测,依据筛查结果选择合理精准的治疗方案,积极治疗社区感染患者,同时加强精细化的感染控制工作,控制 CPE 的医院内传播。对于高危患者,控制血糖水平、维持血清清蛋白水平有助于预防医院感染,改善临床预后。未来在医联体区域内实施 CPE 的联防联控,如扩大主动筛查等关口前移举措,对于遏制碳青霉烯耐药基因传播可能非常必要。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Castanheira M, Deshpande LM, Mendes RE, et al. Variations in the occurrence of resistance phenotypes and carbapenemase genes among *Enterobacteriaceae* isolates in 20 years of the SENTRY antimicrobial surveillance program[J]. Open Forum Infect Dis, 2019, 6(Suppl 1): S23 - S33.
- [2] Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, et al. Does broad-spectrum beta-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(4): 689 - 692.
- [3] Segagni Lusignani L, Prestrel E, Zatorska B, et al. Infection control and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. A 5 year (2011 - 2016) case-control study[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2020, 9(1): 18.
- [4] Sati H, Carrara E, Savoldi A, et al. The WHO bacterial priority pathogens list 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance[J]. Lancet Infect Dis, 2025, 25(9): 1033 - 1043.
- [5] World Health Organization. Ten threats to global health in 2019[EB/OL]. [2025 - 08 - 25]. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>.

- [6] 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.
Yu H, Xu XS, Li M, et al. Consensus statement on laboratory detection and clinical report of carbapenemases among *Enterobacterales*[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2020, 20(6): 671–680.
- [7] Gu DX, Yan ZL, Cai C, et al. Comparison of the NG-test Carba 5, colloidal gold immunoassay (CGI) test, and Xpert Carba-R for the rapid detection of carbapenemases in carbapenemase-producing organisms[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(2): 300.
- [8] Tran TC, Pham BT, Pham VH, et al. Assessment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*-plate formula and quality control procedure [J]. Microbiologyopen, 2020, 9 (12): e1130.
- [9] Baeza LL, Pfennigwerth N, Greissl C, et al. Comparison of five methods for detection of carbapenemases in *Enterobacterales* with proposal of a new algorithm[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(10): 1286.e9–1286.e15.
- [10] 张鸿娟, 孟雪斐, 宋贵波, 等. 胶体金免疫层析法在碳青霉烯酶检测中的价值及应用[J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(1): 115–121.
Zhang HJ, Meng XF, Song GB, et al. The value and performance of colloidal gold immunochromatography in the carbapenem enzyme type detection [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2023, 48(1): 115–121.
- [11] 陆国平, 王兆飞, 刘珍, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌的碳青霉烯酶基因检测和临床分析[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(9): 1041–1047, 1059.
Lu GP, Wang ZF, Liu Z, et al. Detection and clinical analysis of carbapenemase gene of carbapenem-resistant *Enterobacterales*[J]. Chinese Journal of Microecology, 2024, 36(9): 1041–1047, 1059.
- [12] 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.
Liu ZW, Zhang TT, Xu TF, et al. Analysis of drug resistance and carbapenemase gene of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in a hospital from 2020 to 2021[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2023, 48(7): 806–812.
- [13] 王美娜, 孟庆兰, 王俊瑞, 等. 85 株耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌表型及基因型分布[J]. 中华医院感染学杂志, 2025, 35(9): 1299–1304.
Wang MN, Meng QL, Wang JR, et al. Phenotypes and genotypes of 85 strains of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2025, 35(9): 1299–1304.
- [14] Hassoun-Kheir N, Hussein K, Karram M, et al. Risk factors for acquisition of carbapenemase-producing versus non-carbapenemase-producing *Enterobacterales*: a case-control study [J]. Clin Microbiol Infect, 2023, 29(5): 629–634.
- [15] Cohen AL, Calfee D, Fridkin SK, et al. Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC Position paper [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008, 29(10): 901–913.
- [16] Ma JY, Song XR, Li MC, et al. Global spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy[J]. Microbiol Res, 2023, 266: 127249.
- [17] Vamsi SK, Moorthy RS, Hemilamma MN, et al. Phenotypic and genotypic detection of carbapenemase production among Gram negative bacteria isolated from hospital acquired infections[J]. Saudi Med J, 2022, 43(3): 236–243.
- [18] Van Loon K, Voor In't Holt AF, Vos MC. A systematic review and Meta-analyses of the clinical epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 62(1): e01730–17.
- [19] Wang MG, Earley M, Chen L, et al. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* complex among patients from different global regions (CRACKLE-2): a prospective, multicentre, cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(3): 401–412.
- [20] Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*[J]. Clin Microbiol Rev, 2018, 31(2): e00079–17.
- [21] Yuan PB, Dai LT, Zhang QK, et al. Global emergence of double and multi-carbapenemase producing organisms: epidemiology, clinical significance, and evolutionary benefits on antimicrobial resistance and virulence [J]. Microbiol Spectr, 2024, 12(7): e0000824.
- [22] 刘婷婷, 谢小芳, 杜鸿. 耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌药敏表型与产碳青霉烯酶型的相关性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(10): 1081–1088.
Liu TT, Xie XF, Du H. Correlation analysis between carbapenem-resistant *Enterobacterales* susceptibility phenotypes and carbapenemase enzyme types[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2024, 49(10): 1081–1088.
- [23] Wilson WR, Kline EG, Jones CE, et al. Effects of KPC variant and porin genotype on the *in vitro* activity of meropenem-vaborbactam against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(3): e02048–18.
- [24] Simon MS, Sfeir MM, Calfee DP, et al. Cost-effectiveness of ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteremia and pneumonia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(12): e00897–19.
- [25] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacterales* (ES-BL-E), carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*) [J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(2): 187

- 212.

- [26] Lu GP, Tang H, Xia ZX, et al. *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activities of ceftazidime/avibactam alone or in combination with aztreonam against carbapenem-resistant *Enterobacteriales*[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 7107-7116.
- [27] 赵丽娜, 雷贤英, 高晓岚, 等. ICU 脑卒中相关性肺炎患者多药耐药菌感染的病原学特点及影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(1): 67-71.
- Zhao LN, Lei XY, Gao XL, et al. Etiological characteristics and influencing factors for multidrug-resistant organisms infections in ICU patients with stroke-associated pneumonia[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2020, 30(1): 67-71.
- [28] 王忠礼, 宋红升, 雷琪, 等. 神经内科颅内感染性疾病患者多重耐药菌感染危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(18): 2135-2140.
- Wang ZL, Song HS, Lei Q, et al. Analysis of risk factors in intracranial infectious patients with multi-drug resistant bacteria infection in neurology department[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2024, 44(18): 2135-2140.
- [29] Magliano DJ, Harding JL, Cohen K, et al. Excess risk of dying from infectious causes in those with type 1 and type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(7): 1274-1280.
- [30] 何磊, 姜道彬. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染患者死亡危险因素调查[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(5): 917-921.
- He L, Jiang DB. Investigation on risk factors of death in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2020, 37(5): 917-921.

- [31] 江冬萍, 李艳霞, 李虹, 等. 医院住院患者感染耐碳青霉烯肠杆菌的预后危险因素分析[J]. 中国消毒学杂志, 2024, 41(4): 268-270, 274.
- Jiang DP, Li YX, Li H, et al. Analysis of prognostic risk factors for carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* infection in hospitalized patients[J]. Chinese Journal of Disinfection, 2024, 41(4): 268-270, 274.
- [32] Roy GC, Sutradhar SR, Barua UK, et al. Cardiovascular complications of chronic renal failure-an updated review[J]. Mymensingh Med J, 2012, 21(3): 573-579.
- [33] 孙沛, 商临萍, 赵文婷, 等. 基于倾向性评分匹配的 CRE 感染经济负担增量研究[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(5): 621-627.
- Sun P, Shang LP, Zhao WT, et al. Economic burden increment of CRE infection based on propensity score matching[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2024, 23(5): 621-627.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:朱雯, 范俊华, 梁艺, 等. 产碳青霉烯酶肠杆菌目细菌感染临床特征、耐药性及预后: 一项前瞻性单中心研究[J]. 中国感染控制杂志, 2026, 25(1): 8-17. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20267400.

Cite this article as: ZHU Wen, FAN Junhua, LIANG Yi, et al. Clinical characteristics, antimicrobial resistance, and prognosis of carbapenemase-producing *Enterobacteriales* infection: a prospective single center study[J]. Chin J Infect Control, 2026, 25(1): 8-17. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20267400.