

重症监护病房患者碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌肠道定植和感染的情况调查及影响因素分析

王丽红¹, 董泽华², 何宏³, 李静³, 单亮², 苏媛^{2*}, 刘涵云^{1*}

¹青岛大学附属医院感染科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院重症医学科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院检验科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月9日; 录用日期: 2024年5月2日; 发布日期: 2024年5月10日

摘要

目的: 了解我院重症医学科(Intensive Care Unit, ICU)患者碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(Carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE)肠道定植情况, 分析我院ICU患者CRE肠道定植、ICU患者CRE感染的影响因素; 分析ICU患者CRE肠道定植与CRE感染的相关性。方法: 收集2022年10月至2023年7月入住我院ICU并符合纳入与排除标准的197例患者, 对其进行常规肛拭子筛查, 记录患者的一般临床资料、生化指标等, 根据筛查结果将患者分为CRE肠道定植组和CRE非定植组, 根据患者此次住院期间是否发生感染, 分为CRE感染组和非CRE感染组; 对相关影响因素进行单因素分析及二元Logistic回归分析。结果: 我院ICU患者CRE肠道定植率为10.2% (20/197), 定植菌株类型以克雷伯菌属为主, 耐药机制以产金属酶为主, 替加环素的耐药率最低; CRE感染率为4.1% (8/197), CRE感染菌株类型以克雷伯菌属为主, 耐药机制中以产丝氨酸酶占为主, 替加环素的耐药率最低; 格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分偏高, 转诊病房个数 ≥ 2 个、入住ICU次数多、有碳青霉烯类药物暴露史、住院期间使用抗生素种类较多、天数较长, 存在各种引流管是ICU患者CRE肠道定植的危险因素; 转诊病房个数 ≥ 2 个、住院期间抗生素使用种类 ≥ 3 种, 是ICU患者CRE感染的危险因素; 肛拭子主动筛查与CRE感染存在一致性, 肛拭子主动筛查在一定程度上可以预测CRE感染情况。结论: GCS评分偏高, 转诊病房个数 ≥ 2 个、入住ICU次数多、住院期间使用抗生素种类 ≥ 3 个、使用天数较长, 存在各种引流管的这部分ICU患者更易发生CRE肠道定植; 转诊病房个数 ≥ 2 个、住院期间抗生素使用种类 ≥ 3 种两部分ICU患者在住院期间更易发生CRE感染; CRE感染和CRE肠道定植存在相关性, CRE肠道定植的患者更易发生CRE感染。

关键词

碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌, 肠道细菌定植, 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染, 影响因素

*通讯作者。

Investigation of Intestinal Colonization and Infection of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae in Intensive Care Unit Patients and Analysis of Influencing Factors

Lihong Wang¹, Zehua Dong², Hong He³, Jing Li³, Liang Shan², Yuan Su^{2*}, Hanyun Liu^{1*}

¹Department of Infectious Diseases, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 9th, 2024; accepted: May 2nd, 2024; published: May 10th, 2024

Abstract

Objective: To understand the intestinal colonization of Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) in patients in the Intensive Care Unit (ICU) of our hospital, analyze the influencing factors of intestinal colonization of CRE and CRE infection in ICU patients, and analyze the correlation between intestinal colonization of CRE and CRE infection in ICU patients. **Method:** A total of 197 patients admitted to ICU of our hospital from October 2022 to July 2023 who met the inclusion and exclusion criteria were collected. Routine anal swab screening was performed on them, general clinical data and biochemical indicators of the patients were recorded, and the patients were divided into CRE intestinal colonization group and CRE non-colonization group according to the screening results. They were divided into CRE infection group and non-CRE infection group. Univariate analysis and binary Logistic regression analysis were performed for the relevant influencing factors. **Results:** The intestinal colonization rate of CRE in ICU patients in our hospital was 10.2% (20/197). The colonized strains were mainly Klebsiella, the resistance mechanism was mainly metalloenzyme production, and the resistance rate of tigecycline was the lowest. The infection rate of CRE was 4.1% (8/197). Klebsiella was the main type of CRE infection strain, serinase was the main resistance mechanism, and tigecycline had the lowest resistance rate. Glasgow Coma Scale (GCS) score was high, the number of referral wards was ≥ 2 , the number of hospitalization in ICU, the history of carbapenem exposure, the number of antibiotics used during hospitalization, the number of days, the presence of various drainage tubes were the risk factors for CRE colonization in ICU patients. The number of referral wards ≥ 2 and the types of antibiotics used ≥ 3 during hospitalization were risk factors for CRE infection in ICU patients. Anal swab active screening is consistent with CRE infection, and anal swab active screening can predict CRE infection to some extent. **Conclusions:** Patients with high GCS score, more than 2 referred wards, more ICU admission times, ≥ 3 antibiotic types used during hospitalization, and longer use days were more likely to develop intestinal colonization of CRE. The number of referral wards ≥ 2 and the types of antibiotics used ≥ 3 during hospitalization were more likely to develop CRE infection during hospitalization. There is a correlation between CRE infection and CRE intestinal colonization, and patients with CRE intestinal colonization are more likely to develop CRE infection.

Keywords

Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteria, Intestinal Bacterial Colonization, Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacterial Infection, Influencing Factor

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(Carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE)定义为满足以下任意一个条件:① 对亚胺培南、美罗培南、厄他培南或多利培南任何一种碳青霉烯类抗菌药物耐药者。对于天然对亚胺培南敏感性降低的细菌(如摩根菌属、变形杆菌属和普罗威登菌属等),需参考除亚胺培南外的其他碳青霉烯类抗菌药物的药敏结果;② 产生碳青霉烯酶[1]。CRE 是目前临床中最重要的细菌,近年来这些细菌在全球范围内的发病率不断增加,死亡率逐年升高[2]。2001~2011年十年间,美国 CRE 在肠杆菌科中的检出率由 1.2% 上升至 4.2%,国内 CRE 形势也不同乐观,据 2021 年 CHINET 监测数据显示,2020 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌在革兰阴性杆菌中的检出比例分别高达 27.4% 和 20.6%。肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率更是分别由 2005 年的 3.0% 和 2.9% 增加到 2021 年的 23.1% 和 24.4% [3]。CRE 感染与多种因素有关,其中 CRE 定植是其感染的独立危险因素[4]。人体肠道是 CRE 潜在的内源性储存库之一,CRE 定植患者住院期间更容易发生 CRE 感染[4] [5]。而重症监护病房(ICU)是感染发生的高危科室,有更高的 CRE 定植风险和 CRE 感染风险[1]。近年来,美国 CDC、WHO 都建议对高危人群的肛周/直肠拭子、粪便标本进行 CRE 主动筛查[6],其中肛拭子主动筛查这一观念已被接受和提倡[7]。国内也建议对 ICU 患者进行 CRE 主动筛查,及早做出相应的预防措施,有效降低 CRE 感染率。

本研究采取肛拭子主动筛查手段,对 2022 年 10 月至 2023 年 7 月入住我院 ICU 所有符合纳入标准的患者进行筛查,同时收集患者相应临床资料及相关辅助检查结果,进行相关统计分析,对我院 ICU 患者 CRE 肠道定植和 CRE 感染的情况进行调查,并分析 CRE 肠道定植和 CRE 感染的相关危险因素。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

2022 年 10 月至 2023 年 7 月入住我院 ICU 进行治疗满 24 小时的患者为研究对象。纳入标准:研究期间所有入住我院 ICU 进行治疗满 24 小时的患者均纳入。排除标准:① 既往或入院 24 小时以内已经明确 CRE 感染;② 临床资料缺失;③ 结直肠手术后留有肛袋等标本无法留取的患者;④ 反复进行直肠灌洗患者;⑤ 意识清楚拒绝配合患者。

2.2. 研究方法

以国家卫健委于 2018 年 12 月 11 日所发布的《临床微生物学检验标本的采集和转运》(WS/T 640-2018)为操作指南,按照规范操作流程对患者进行肛拭子标本采集、标本接种培养、结果鉴定及临床解读,实验室采用德国布鲁克全自动快速微生物质谱检测系统进行细菌鉴定、纸片扩散法进行菌株药敏检测、胶体金法等进行酶型检测。收集患者的临床资料,包括姓名、性别等一般临床资料,住院期间是否存在有创操作等,APACHE-II 评分等相关评分和白细胞计数等相关生化指标,并随访所有入组患者此次住院期间发生 CRE 感染的情况。根据筛查结果,列举我院 ICU 患者 CRE 肠道定植和 CRE 感染的菌株分布及耐药情况,并根据筛查结果将患者分为 CRE 肠道定植组和 CRE 非定植组,根据患者此次住院期间是否发生感染,分为 CRE 感染组和非 CRE 感染组。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计分析：对于计量资料，符合正态分布采用均值±标准差或四分位数间距描述，两组计量资料的比较，采用独立样本 t 检验，或 Mann-Whitney U 秩和检验；对于计数资料，采用率、百分比作为其统计指标，组间率、构成比的比较采用 χ^2 检验、校正卡方检验、Fisher 确切概率法。对于双向有序的二分类资料，则用 Kappa 分析和配对卡方检验进行一致性分析；所有结果以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。对单因素分析获得的相关影响因素，进行二元 Logistic 回归分析其相关性。

3. 研究结果

3.1. ICU 患者 CRE 肠道定植的菌株类型及耐药情况

197 名患者中，从肛拭子中检出 CRE 定植的人数共 20 人，检出菌株 22 株，检出菌种中，克雷伯菌属菌株最多，耐药机制以产金属酶为主(表 1)。检出菌种中最敏感的抗生素为：替加环素(图 1)。

Table 1. Types of intestinal strains colonized by CRE in ICU patients and their enzyme production
表 1. ICU 患者 CRE 肠道定植的菌株类型及产酶情况

菌属分布	菌株种类	菌株数	占比 (%)	产金属酶株数	产丝氨酸酶株数	产其他酶型株数
克雷伯菌属	肺炎克雷伯菌非肺炎亚种	7	31.8	1	5	1
	肺炎克雷伯菌肺炎亚种	2	9.1	0	1	1
	产酸克雷伯菌	3	13.6	2	0	1
肠杆菌属	阴沟肠杆菌	1	4.5	1	0	0
	产气肠杆菌	1	4.5	1	0	0
埃希菌属	大肠埃希菌	7	31.8	6	0	1
柠檬酸杆菌属	弗氏柠檬酸杆菌	1	4.5	1	0	0
	总数	22	100.0	12	6	4

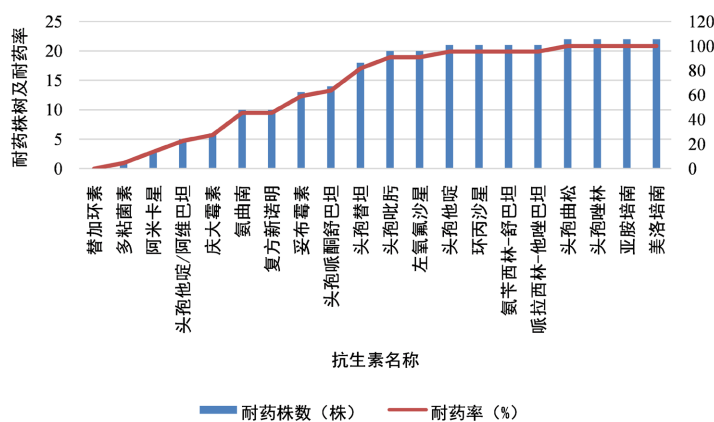


Figure 1. Drug susceptibility of intestinal colonized strains of CRE in ICU patients

图 1. ICU 患者 CRE 肠道定植菌株的药敏情况

3.2. ICU 患者 CRE 肠道定植的影响因素分析(单因素及 Logistic 多因素回归分析)

1) 根据入住 ICU 患者肛拭子 CRE 的筛查情况, 将患者分为 CRE 肠道定植阳性组和 CRE 肠道定植阴性组, 对两组患者的一般临床资料、治疗相关影响因素、相关实验室结果等方面进行单因素分析, 可以得到, 两组患者在 Glasgow Coma Scale (GCS)评分、是否转诊病房个数 ≥ 2 个、第几次入住 ICU (次)、住院期间应用抗生素种类 ≥ 3 种、采集之前抗生素使用天数、是否有碳青霉烯类药物暴露史、是否存在各种引流管、红细胞计数、血红蛋白含量这 9 个变量分布上存在差异, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义。ICU 患者 CRE 肠道定植阳性组患者 GCS 评分偏高, 转诊病房个数 ≥ 2 个、入住 ICU 次数多、有碳青霉烯类药物暴露史、住院期间使用抗生素种类较多、天数较长, 有各种引流管患者比例较高(P 值均 <0.05) (表 2~4)。

2) 对单因素分析有统计学意义的相关因素进行二元 Logistic 回归分析可得, 霍斯默 - 莱梅肖检验对应 P 值 = $0.548 > 0.05$, 提示回归模型拟合良好, 具有预测效能, 以上变量 P 值均 <0.05 , 以上因素与 CRE 的筛查阳性结果具有较好相关性。在 GCS 评分、是否转诊病房大于 2 个、第几次入住 ICU (次)、住院期间应用抗生素种类是否 ≥ 3 种、是否有碳青霉烯类药物暴露史、采集之前抗生素使用天数、是否存在各种引流管这 7 个变量 OR 值均 >1 , 提示为危险因素, 红细胞计数、血红蛋白含量会对肠道是否发生 CRE 定植产生一定影响(表 5)。

Table 2. Baseline analysis of general clinical data of CRE intestinal colonization in ICU patients
表 2. ICU 患者 CRE 肠道定植一般临床资料基线分析

	CRE 肠道定植阳性组 (n = 20)	CRE 肠道定植阴性组 (n = 177)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
男性[例(%)]	80.0	66.1	1.583	0.208
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	71.9 \pm 13.5	67.6 \pm 15.8	0.771	0.442
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.2 \pm 3.5	25.1 \pm 7.6	1.061	0.291
有吸烟史[例(%)]	20.0	24.3	0.308	0.875
有饮酒史[例(%)]	20.0	20.3	0.116	0.944
有输血史[例(%)]	15.0	7.9	1.244	0.537
有糖尿病[例(%)]	25.0	32.2	0.432	0.511
有高血压[例(%)]	50.0	52.5	0.047	0.829
有脑血管疾病[例(%)]	20.0	26.0	0.471	0.790
有冠心病[例(%)]	40.0	34.5	0.242	0.623
有高血脂[例(%)]	5.0	2.8	0.288	0.592
有实体肿瘤[例(%)]	20.0	31.1	1.05	0.305
有血液肿瘤[例(%)]	5.0	3.4	0.136	0.712
有手术史[例(%)]	60.0	53.7	0.290	0.590
合并乙肝[例(%)]	0.0	3.4	0.699	0.403
合并新冠[例(%)]	15.0	9.0	0.699	0.392

Table 3. Baseline analysis of factors related to intestinal colonization of CRE in ICU patients
表 3. ICU 患者 CRE 肠道定植治疗相关影响因素基线分析

	CRE 肠道定植阳性组(n = 20)	CRE 肠道定植阴性组(n = 177)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
存在院外住院史[例(%)]	35.0	45.2	1.070	0.586
转诊病房个数 ≥ 2 个[例(%)]	10.0	1.1	7.107	0.008
第几次入住 ICU (P75-P25)	1.0	0.0	4.065	0.001
既往住院超 3 天次数(P75-P25)	4.5	1.0	1.067	0.286
近一年的住院天数(P75-P25)	14.5	0.0	1.004	0.315
住院期间抗生素使用种类 ≥ 3 种[例(%)]	30.0	3.4	22.567	0.001
有碳青霉烯类药物暴露史[例(%)]	20.0	2.1	8.112	0.004
采集之前抗生素使用天数(P75-P25)	51.0	9.0	4.141	0.001
有激素应用[例(%)]	15.0	11.3	0.239	0.625
有免疫抑制剂应用[例(%)]	10.0	20.9	1.346	0.246
有血液净化[例(%)]	10.0	8.5	0.053	0.818

Table 4. Baseline analysis of laboratory results related to CRE intestinal colonization in ICU patients
表 4. ICU 患者 CRE 肠道定植相关实验室结果基线分析

	CRE 肠道定植阳性组(n = 20)	CRE 肠道定植阴性组(n = 177)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	18.3 \pm 7.6	17.6 \pm 7.2	1.558	0.119
Glass 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	10.7 \pm 4.5	12.9 \pm 2.6	2.127	0.035
NRS-2002 评分(分, (P75-P25))	1.00	1	0.839	0.403
白细胞计数 $10^9/L$ ($\bar{x} \pm s$)	11.9 \pm 6.3	11.0 \pm 5.0	0.661	0.509
中性粒细胞计数 $10^9/L$ (P75-P25)	13.2	6	0.323	0.747
淋巴细胞计数 $10^9/L$ ($\bar{x} \pm s$)	1.1 \pm 0.9	1.0 \pm 0.5	0.728	0.475
红细胞计数 $10^9/L$ ($\bar{x} \pm s$)	3.1 \pm 0.7	3.6 \pm 0.7	3.004	0.003
血红蛋白 g/L ($\bar{x} \pm s$)	95.2 \pm 22.0	104.9 \pm 22.4	2.030	0.035
血小板计数 10^9 ($\bar{x} \pm s$)	197.3 \pm 107	191.1 \pm 93.4	0.628	0.537
CRP mg/L ($\bar{x} \pm s$)	53.7 \pm 42.0	64.2 \pm 74.2	1.738	0.091
降钙素原 PCT ng/mL (P75-P25)	0.9	1.2	0.505	0.613
尿素氮 BUN mmol/L ($\bar{x} \pm s$)	20.1 \pm 14.2	13.8 \pm 11.4	1.908	0.058
肌酐 CREA umol/L (P75-P25)	138	43.5	0.991	0.322
白蛋白 ALB g/L ($\bar{x} \pm s$)	32.9 \pm 7.3	33.7 \pm 20.7	0.015	0.988
ALT 血清谷丙转氨酶 U/L (P75-P25)	21.5	24.5	1.106	0.916
AST 血清谷草转氨酶 U/L (P75-P25)	50	39.2	0.598	0.550
血糖(空腹) mmol/L (P75-P25)	4.6	4.3	0.314	0.753

Table 5. Multivariate regression analysis of factors affecting intestinal colonization of CRE in ICU patients
表 5. ICU 患者 CRE 肠道定植影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	P 值	OR 值	95% CI
GCS 评分	0.025	2.317	1.756~1.965
转诊病房个数 ≥ 2 个	0.026	2.227	1.003~1.696
第几次入住 ICU	0.045	2.111	1.232~1.965
住院期间应用抗生素种类 ≥ 3 种	0.023	1.043	1.006~1.082
采集之前抗生素使用天数	0.027	3.569	1.891~14.292
存在各种引流管	0.018	6.885	1.570~1.780
有碳青霉烯类药物暴露史	0.040	1.687	1.140~1.920
红细胞计数	0.030	0.017	0.001~0.350
血红蛋白含量	0.026	0.116	0.011~0.231

3.3. ICU 患者 CRE 感染的菌株类型及耐药情况

197 名患者中, 检出 CRE 感染的菌株共 8 株, 耐药机制中以产丝氨酸酶占为主(表 6), 最敏感的抗生素为替加环素(图 2)。

Table 6. Strains of CRE infection and enzyme production in ICU patients
表 6. ICU 患者 CRE 感染的菌株类型及产酶情况

菌属分布	菌株种类	总菌株数	占比(%)	产金属酶株数	产丝氨酸酶株数
克雷伯菌属	肺炎克雷伯菌非肺炎亚种	2	25	0	2
	肺炎克雷伯菌肺炎亚种	2	25	0	2
	产酸克雷伯菌	1	12.5	1	0
埃希菌属	大肠埃希菌	2	25	1	1
拉乌尔菌属	解鸟氨酸拉乌尔菌	1	12.5	0	1
	总数	8	100	2	6

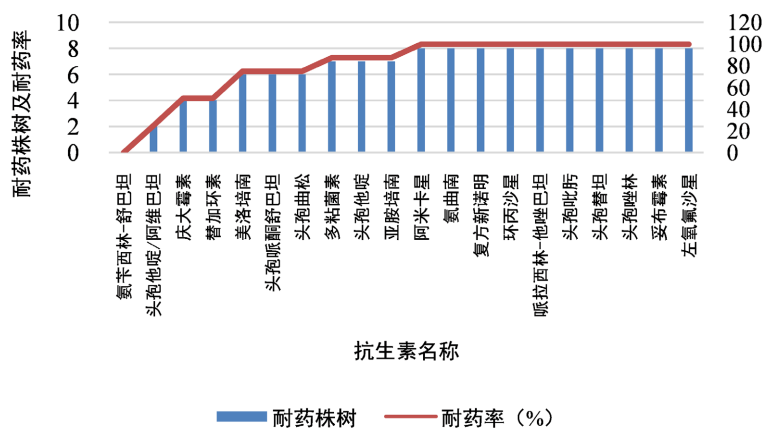


Figure 2. Drug resistance of CRE infected strains in ICU patients
图 2. ICU 患者 CRE 感染菌株耐药情况

3.4. ICU 患者 CRE 感染的影响因素分析(单因素及 Logistic 多因素回归分析)

1) CRE 非感染组和 CRE 感染组进行比较; 两组患者在是否转诊病房个数 ≥ 2 个、住院期间抗生素使用种类 ≥ 3 种、中性粒细胞计数这 3 个变量分布上存在明显差异, $P < 0.05$ (表 7~9)。

Table 7. Baseline analysis of general clinical data of CRE intestinal colonization in ICU patients
表 7. ICU 患者 CRE 肠道定植一般临床资料基线分析

	CRE 感染组 (n = 8)	CRE 非感染组 (n = 189)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
男性[例(%)]	80.0	66.1	0.213	0.644
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	71.9 \pm 13.5	67.6 \pm 15.8	0.318	0.751
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.2 \pm 3.5	25.1 \pm 7.6	0.647	0.519
有吸烟史[例(%)]	20.0	24.3	0.047	0.977
有饮酒史[例(%)]	20.0	20.3	0.151	0.927
有输血史[例(%)]	15.0	7.9	0.197	0.906
有糖尿病[例(%)]	25.0	32.2	0.432	0.511
有高血压[例(%)]	50.0	52.5	0.349	0.555
有脑血管疾病[例(%)]	20.0	26	2.688	0.261
有冠心病[例(%)]	40.0	34.5	0.368	0.544
有高血脂[例(%)]	5.0	2.8	2.524	0.112
有实体肿瘤[例(%)]	20.0	31.1	0.097	0.755
有血液肿瘤[例(%)]	5.0	3.4	0.307	0.579
有手术史[例(%)]	60.0	53.7	1.438	0.230
合并乙肝[例(%)]	0.0	3.4	0.262	0.609
合并新冠[例(%)]	15.0	9	0.089	0.345

Table 8. Baseline analysis of factors related to intestinal colonization of CRE in ICU patients
表 8. ICU 患者 CRE 肠道定植治疗相关影响因素基线分析

	CRE 感染组 (n = 8)	CRE 非感染组 (n = 189)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
存在院外住院史[例(%)]	35.0	45.2	0.3	0.879
转诊病房个数 ≥ 2 个[例(%)]	10.0	1.1	22.1	0.001
第几次入住 ICU (P75-P25)	1.0	0.0	0.5	0.581
既往住院超 3 天次数(P75-P25)	4.5	1.0	0.8	0.800
近一年的住院天数(P75-P25)	14.5	0.0	0.6	0.473
住院期间抗生素使用种类 ≥ 3 种[例(%)]	30.0	3.4	14.5	0.001
有碳青霉烯类药物暴露史[例(%)]	20.0	2.1	2.0	0.115
采集之前抗生素使用天数(P75-P25)	51.0	9.0	0.1	0.959
有激素应用[例(%)]	15.0	11.3	0.0	0.941
有免疫抑制剂应用[例(%)]	10.0	20.9	0.3	0.597
有血液净化[例(%)]	10.0	8.5	2.8	0.092
有各种引流管[例(%)]	70.0	91.0	0.0	0.903

Table 9. Baseline analysis of laboratory results related to CRE intestinal colonization in ICU patients
表 9. ICU 患者 CRE 肠道定植相关实验室结果基线分析

	CRE 感染组 (n = 8)	CRE 非感染组 (n = 189)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	18.3 ± 7.6	17.6 ± 7.2	0.4	0.705
Glass 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	10.7 ± 4.5	12.9 ± 2.6	2.1	0.120
NRS-2002 评分(分, (P75-P25))	1.00	1.0	0.6	0.550
白细胞计数 $10^9/L$ ($\bar{x} \pm s$)	11.9 ± 6.3	11.0 ± 5.0	1.6	0.116
中性粒细胞计数 $10^9/L$ (P75-P25)	13.2	6.0	2.1	0.036
淋巴细胞计数 $10^9/L$ ($\bar{x} \pm s$)	1.1 ± 0.9	1.0 ± 0.5	0.8	0.421
红细胞计数 $10^9/L$ ($\bar{x} \pm s$)	3.1 ± 0.7	3.6 ± 0.7	0.4	0.661
血红蛋白 g/L ($\bar{x} \pm s$)	95.2 ± 22.0	104.9 ± 22.4	0.5	0.464
血小板计数 10^9 ($\bar{x} \pm s$)	197.3 ± 107	191.1 ± 93.4	0.5	0.648
CRP mg/L ($\bar{x} \pm s$)	53.7 ± 42.0	64.2 ± 74.2	0.5	0.588
降钙素原 PCT ng/mL (P75-P25)	0.9	1.2	0.4	0.681
尿素氮 BUN mmol/L ($\bar{x} \pm s$)	20.1 ± 14.2	13.8 ± 11.4	2.0	0.067
肌酐 CREA umol/L (P75-P25)	138	43.5	0.8	0.440
白蛋白 ALB g/L ($\bar{x} \pm s$)	32.9 ± 7.3	33.7 ± 20.7	0.9	0.528
ALT 血清谷丙转氨酶 U/L (P75-P25)	21.5	24.5	1.4	0.172
AST 血清谷草转氨酶 U/L (P75-P25)	50	39.2	0.8	0.447
血糖(空腹) mmol/L (P75-P25)	4.6	4.3	0.1	0.708

2) 使用二元 Logistic 回归分析的统计学模型对单因素分析获得有统计学意义的相关因素进行多因素分析, 发现两组患者在是否转诊病房个数 ≥ 2 个、是否住院期间抗生素使用种类 ≥ 3 种、中性粒细胞计数这 3 个变量 OR 值均 >1 , 提示为危险因素; 转诊病房个数 ≥ 2 个、住院期间是否抗生素使用种类 ≥ 3 种两部分患者在住院期间越易发生 CRE 感染, $P < 0.05$, OR 值具有统计学意义。中性粒细胞计数会影响 ICU 患者发生 CRE 感染(表 10)。

Table 10. Binary Logistic regression analysis of influencing factors of CRE infection in ICU patients
表 10. ICU 患者 CRE 感染影响因素的二元 Logistic 回归分析

变量	P 值	OR 值	95% CI
转诊病房个数 ≥ 2 个	0.014	6.089	1.671~2.045
中性粒细胞计数	0.043	4.106	1.010~1.764
住院期间应用抗生素种类 ≥ 3 种	0.009	4.254	1.110~1.968

3.5. ICU 患者 CRE 肠道定植与 CRE 感染的一致性分析

对 197 例患者中按是否肛拭子筛查出 CRE 分为阳性组和阴性组。同时结合患者临床表现及相关化验检查结果判读, 发生 CRE 感染患者共 8 人, CRE 定植后感染患者 4 名, 非 CRE 定植后感染患者 4 名。采用 Kappa 检验和 Ncnemar 配对卡方进行检验。结果显示 Kappa 值 = 0.242, P 值 < 0.05 。肠道定植 CRE

与发生 CRE 感染之间存在明显相关性, 差异具有统计学意义。表明肛拭子主动筛查与 CRE 感染存在相关性, 肛拭子主动筛查在一定程度上可以预测 CRE 感染情况(表 11)。

Table 11. Results of active anal swab screening for CRE infection in ICU patients * crosstabs

表 11. ICU 患者 CRE 感染与肛拭子主动筛查检出结果*交叉表

		肛拭子筛查结果		χ^2	P
		阳性	阴性		
CRE 感染	是	4	4	0.242	0.012
	否	16	173		

4. 讨论

近年来随着抗生素的滥用, 越来越多的耐药菌现世[8]。目前 CRE 已在全球范围内流行, 我国则是 CRE 的高流行国家之一。国内外多个地区已开展 ICU 患者肛拭子 CRE 的筛查工作[9] [10]。结合 2015 年美国 CDC (Center of diseases control)、2017 年欧洲 CDC 更新的《碳青霉烯耐药肠杆菌科(CRE)控制指南》, 主动筛查 CRE 的最佳样本包括粪便以及活动性感染部位, 但迄今为止, 关于检测 CRE 携带的最佳微生物学方法尚未达成共识, 在临床中, 获得粪便标本更具挑战性, 相关研究已证实直肠拭子与粪便标本的灵敏度密切相关[11], 因此本研究采用直肠拭子作为主动筛查 CRE 的方式。

本研究发现, 我院 ICU 患者 CRE 肠道定植率为 10.2%, 检出菌种中以碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯杆菌为主, 占检出耐碳青霉烯类肠杆菌的 42.9% (9/21), 耐药机制以产金属酶为主, 本院检出情况对比 2022 年 CHINET 监测数据可见差距不大[12], 2022 年 CHINET 监测数据显示, 339,513 株临床分离菌排名前 5 位分离菌: 大肠埃希菌 18.69%、肺炎克雷伯菌 13.99%、金葡菌 9.47%、铜绿假单胞菌 8.03%、鲍曼不动杆菌 7.5%。本研究中耐药率最低的抗生素为: 多粘菌素、替加环素, 即存在大部分 CRE 菌株均对多粘菌素、替加环素敏感。由于碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药机制复杂, 产碳青霉烯酶、外排系统过度表达和膜孔蛋白缺失等是 CRKP 对碳青霉烯类药物的耐药机制, 而产碳青霉烯酶是最重要的耐药机制[13]。产碳青霉烯酶水解药物后, 导致 CRKP 对碳青霉烯酶的 MIC 值升高。碳青霉烯酶包括 A、B、D 等 3 类, A 类为丝氨酸碳青霉烯酶, 以 blaKPC (blaKPC-2~blaKPC-108)、blaSME (blaSME-1~blaSME-5)、blaIMI (blaIMI-1~blaIMI-23)、blaNMC 和 blaGES (blaGES-1~blaGES-51)型为主; B 类为金属 β 内酰胺酶, 以 blaNDM (blaNDM-1~blaNDM-41)、blaIMP (blaIMP-1~blaIMP-91)、blaVIM (blaVIM-1~blaVIM-79)、blaGIM (blaGIM-1~blaGIM-2)和 blaSPM 型为主; D 类为 OXA-48 型丝氨酸碳青霉烯酶, 以 blaOXA-181 和 blaOXA-232 为主[14]。目前有研究发现, 从耐药机制出发, 可采取多粘菌素、替加环素、氨基糖苷类或碳青霉烯类的组合进行治疗。多种体外有协同或相加作用的抗菌药物联合可能会更快速控制感染和遏制耐药发生, 并且联合用药也可适当降低毒性较高的药物的剂量, 以减少其不良反应。现有研究表明 CRE 感染联合治疗可能有更多的获益, 尤其是对于严重感染患者联合治疗病死率明显低于单药治疗。但目前联合用药的选择尚缺乏大规模临床前瞻研究, 临床选择存在局限性, 具有抗 CRE 活性和更好安全性的新药物正在出现, 并可能成为首选治疗方法[15]。

此次研究共计 8 例患者发生 CRE 感染, ICU 患者 CRE 感染率为 4.1%, 检出部位分别为: 痰液 5 例、血液、尿液、腹腔引流液中各 1 例, 发生 CRE 感染患者中有 4 例患者存在先前的 CRE 肠道定植, 且 CRE 肠道定植菌株与 CRE 感染菌株的菌属相同, 但本研究未开展两种菌株的同源性分析工作, 对于两种菌株是否同源问题尚不明确, 若条件允许, 可对以下四株菌株分别进行 MLST 等同源性分析, 进一步探讨 CRE

肠道定植和 CRE 感染的关系。

怎样去定植成了一个必不可少的问题,在医疗机构中通过入院筛查发现了肠道 CRE 定植,及时采取措施进行去定植可有效减少后续 CRE 的感染、传播,降低 CRE 感染率[16]、病人死亡率[17] [18],降低患者住院费用。近年来,关于去定植的研究国内外也是层出不穷。多个研究发现 CRE 定植具有传播现象,间接病房(患者入院期间无时间重叠)和医院接触被确定为与克隆传播相关的独立危险因素[19]。某研究证实主动监测培养、分离携带者和非携带者、分配专门的护理人员、接触预防措施、环境清洁和促进手部卫生可以减少 CP-KP 引起的定植和感染[20]。国外某专家对切断传播的方式提出了感染控制措施,包括手部卫生、接触预防措施、尽量减少器械使用和环境控制是重要手段[21]。因此分配专门的护理人员、接触预防措施(包括接触持续时间) [22]、环境清洁和促进手部卫生作为切断传播的一种去定植方案,可以有效遏制医疗机构中 CRE 的传播。

肠道菌群近来也是研究热点,本研究是对患病群体进行肠道 CRE 定植情况筛查分析,适当延伸,可以考虑对健康人群进行肠道耐药菌的定植筛查。多个研究证实不同饮食习惯、不同工作、不同地区,甚至每个人的肠道菌群都存在一定独特性[23],不同的肠道菌群基础会影响耐药菌的定植、传播情况[24]。

以上提到,必要情况下,可进行全医院多科室、多系统疾病、多部位患者的统一 CRE 筛查,这样既可保证足够样本量,亦可对多系统疾病的分析更为细致,或许可获得更好的统计学结果。然而在这其中也存在一定的成本效益,需要花费大量人力、物力,某学者进行系统研究发现,在 ICU 中进行主动 CRE 监测似乎具有很高的成本效益,虽然可以降低 CRE 负担区域的 CRE 感染率、死亡率和质量调整生命年(QALY)丢失[25]。因研究时间所限,本研究筛查时间较短、例数较少,仅能反映我院近 1 年 ICU 患者 CRE 肠道定植和 CRE 感染的情况,覆盖面较为局限,若时间允许,可进行全年、连续几年的肛拭子筛查工作,分析定植和感染的整体趋势和变化情况,将更具有代表性和参考价值。

参考文献

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. CRE Technical Information. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/technical-info.html>
- [2] Jean, S.S., Harnod, D. and Hsueh, P.R. (2022) Global Threat of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 823684. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.823684>
- [3] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521-530.
- [4] Dickstein, Y., Edelman, R., Dror, T., et al. (2016) Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Colonization and Infection in Critically Ill Patients: A Retrospective Matched Cohort Comparison with Non-Carriers. *Journal of Hospital Infection*, **94**, 54-59. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.05.018>
- [5] 陈善建, 曾勇彬, 杨滨. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌无症状携带者主动筛查的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(9): 675-679.
- [6] Richter, S.S. and Marchaim, D. (2017) Screening for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Who, When, and How? *Virulence*, **8**, 417-426. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1255381>
- [7] Campos-Madueno, E.I., Moradi, M., Eddoubaji, Y., et al. (2023) Intestinal Colonization with Multidrug-Resistant Enterobacteriales: Screening, Epidemiology, Clinical Impact, and Strategies to Decolonize Carriers. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **42**, 229-254. <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04548-2>
- [8] 杨立顺, 李东霞, 耿婕. 我国抗生素滥用研究现状与热点——基于科学知识图谱的可视化分析[J]. 甘肃科技, 2021, 37(4): 34-37.
- [9] Meredith, H.R., Kularatna, S., Nagaro, K., et al. (2021) Colonization with Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae among Infants: An Observational Study in Southern Sri Lanka. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, **10**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00938-3>
- [10] 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.
- [11] Magiorakos, A.P., Burns, K., Rodríguez Baño, J., et al. (2017) Infection and Control Measures and Tools for the Pre-

- vention of Entry of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae into Healthcare Settings: Guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, **6**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0259-z>
- [12] CHINET. CHINET 中国细菌耐药监测结果(2022 年 1-12 月) [EB/OL]. <https://www.chinets.com/Data/AntibioticDrugFast>, 2024-05-07.
- [13] Tzouvelekis, L.S., Markogiannakis, A., Psychogiou M, *et al.* (2012) Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: An Evolving Crisis of Global Dimensions. *Clinical Microbiology Reviews*, **25**, 682-707. <https://doi.org/10.1128/CMR.05035-11>
- [14] 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(第二版) [J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(4): 463-474.
- [15] Ezadi, F., Jamali, A., Heidari, A., *et al.* (2020) Heteroresistance to Colistin in Oxacillinase-Producing Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates from Gorgan, Northern Iran. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **21**, 380-385. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.11.010>
- [16] 王丹, 朱丹, 陈虹, 等. 综合 ICU 住院患者多重耐药菌医院感染与经济负担[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(7): 648-653.
- [17] Himmelsbach, V., Knabe, M., Ferstl, P.G., *et al.* (2022) Colonization with Multidrug-Resistant Organisms Impairs Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **148**, 1465-1472. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03741-0>
- [18] Stratmann, J.A., Lacko, R., Ballo, O., *et al.* (2020) Colonization with Multi-Drug-Resistant Organisms Negatively Impacts Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *PLOS ONE*, **15**, e0242544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242544>
- [19] Marimuthu, K., Venkatachalam, I., Koh, V., *et al.* (2022) Whole Genome Sequencing Reveals Hidden Transmission of Carbapenemase-Producing Enterobacterales. *Nature Communications*, **13**, Article No. 3052. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30637-5>
- [20] Spyridopoulou, K., Psychogiou, M., Sypsa, V., *et al.* (2020) Containing Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in an Endemic Setting. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, **9**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00766-x>
- [21] Yi, J. and Kim, K.H. (2021) Identification and Infection Control of Carbapenem-Resistant Enterobacterales in Intensive Care Units. *Acute and Critical Care*, **36**, 175-184. <https://doi.org/10.4266/acc.2021.00409>
- [22] Banach, D.B., Bearman, G., Barnden, M., *et al.* (2018) Duration of Contact Precautions for Acute-Care Settings. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **39**, 127-144. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.245>
- [23] 龙永艳, 倪贤生, 李端, 等. 食品从业人员肠道细菌 CTX-M 型超广谱 β -内酰胺酶的携带状况研究[J]. 疾病监测, 2016, 31(5): 433-436.
- [24] Stege, P.B., Hordijk, J., Shetty, S.A., *et al.* (2022) Impact of Long-Term Dietary Habits on the Human Gut Resistome in the Dutch Population. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 1892. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05817-4>
- [25] Ho, K.W., Ng, W.T., Ip, M., *et al.* (2016) Active Surveillance of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Intensive Care Units: Is It Cost-Effective in a Nonendemic Region? *American Journal of Infection Control*, **44**, 394-399. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.10.026>