

## KPC-Kp 感染或定植的高危因素及治疗进展

吴亮 应佳微 蒋镇宏 雷澍 吴建浓 冯丹丹 王灵聪

310006 浙江杭州, 浙江中医药大学附属第一医院重症医学科(吴亮、蒋镇宏、雷澍、吴建浓、冯丹丹、王灵聪); 310005 浙江杭州, 浙江中医药大学附属第二医院妇产科(应佳微)

通讯作者: 雷澍, Email: fishmanshu@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.020

**【摘要】** 产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌(KPC-Kp)引起了全球性公共卫生危机, 而其感染的严重程度与住院患者高病死率相关。因此, 积极探索 KPC-Kp 的预防方法及相应治疗策略迫在眉睫。通过总结 KPC-Kp 定植或感染的高危因素及治疗进展, 探讨其预防措施及治疗方案, 为临床防治提供一定参考。

**【关键词】** 产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌; 感染; 定植; 高危因素; 抗菌药物

**基金项目:** 浙江省自然科学基金(LY17H290006); 浙江省科技计划项目(2013C33180)

**Advances in risk factors of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases-producing *Klebsiella pneumoniae* infection or colonization and its treatment strategies** Wu Liang, Ying Jiawei, Jiang Zhenhong, Lei Shu, Wu Jiannong, Feng Dandan, Wang Lingcong

Department of Critical Care Medicine, First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang, China (Wu L, Jiang ZH, Lei S, Wu JN, Feng DD, Wang LC); Department of Obstetrics and Gynecology, Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, Zhejiang, China (Ying JW)  
Corresponding author: Lei Shu, Email: fishmanshu@163.com

**【Abstract】** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-Kp) has caused a global public health crisis, and the severity of its infection is associated with high mortality in hospitalized patients. Therefore, the KPC-Kp prevention methods and the corresponding treatment strategy exploration are imminent. The risk factors and the treatment progress of KPC-Kp colonization or infection are reviewed in this paper to explore corresponding preventive measures and treatment strategies for clinical prevention and treatment.

**【Key words】** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases-producing *Klebsiella pneumoniae*; Infection; Colonization; Risk factor; Antibiotics

**Fund program:** Natural Science Foundation of Zhejiang Province of China (LY17H290006); Science and Technology Planning Project of Zhejiang Province of China (2013C33180)

多重耐药(MDR)病原体流行率的增加, 引起了全世界的极大关注<sup>[1]</sup>。我国的一项研究显示, MDR 菌感染是院内感染患者死亡的独立危险因素<sup>[2]</sup>。耐药菌交叉传播在医疗环境中很常见, 并且有些耐药菌感染临床几乎没有有效的治疗方案<sup>[3]</sup>。肺炎克雷伯菌是最常见的碳青霉烯酶的生产者, 此酶能分解包含碳青霉烯类在内的大多数  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物, 进而赋予细菌对这些药物的耐药性<sup>[4]</sup>。产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌(KPC-Kp)是目前最重要的医院病原体之一, 其暴发已在美国、希腊、法国等多个国家报道过, 并在国际上传播<sup>[5]</sup>。我国学者在 2004 年至 2015 年对重症加强治疗病房(ICU)腹水培养阳性患者研究发现, 革兰阴性(G<sup>-</sup>)菌所占比例逐年升高, 肠杆菌为主要致病菌, 其中肺炎克雷伯菌分离率(10.3%)排在第 3 位, 仅次于大肠埃希菌和鲍曼不动杆菌<sup>[6]</sup>; 另一项为期 8 年的研究显示, 在 557 株各类致病菌标本中 G<sup>-</sup>杆菌肺炎克雷伯菌有类似的分离率<sup>[7]</sup>。近年来, 我国肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率呈明显上升趋势<sup>[8]</sup>。虽然肺炎克雷伯菌对临床上常用抗菌药物的耐药率均低于 50%, 但 KPC-Kp 对常用抗菌药物表现出高达 70% 的耐药性, 仅对阿米卡星、替加环素和

多黏菌素保持较低的耐药率<sup>[9-10]</sup>。而针对 KPC-Kp 的新的抗微生物制剂依然缺乏, 这表明为了抑制 KPC-Kp 的产生和在患者间的传播, 我们需要强化对感染预防程序和抗微生物管理计划的遵守<sup>[11]</sup>。现就 KPC-Kp 定植或感染的高危因素、预防措施及治疗进展进行综述, 为临床防治提供一定参考。

### 1 KPC-Kp 定植或感染的高危因素

**1.1 KPC-Kp 定植的高危因素:** 在一项为期 22 个月的前瞻性观察性研究中, Papadimitriou-Olivgeris 等<sup>[12]</sup>评估了 405 例患者的 KPC-Kp 肠道定植情况。结果显示, 先前住过 ICU、先前住院时间、先前使用碳青霉烯和  $\beta$ -内酰胺/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂、慢性阻塞性肺疾病(COPD)是患者入 ICU 时定植阳性的相关因素; 入 ICU 前的住院时间、合并症数量和应用抗菌药物数量是先前在普通病房住院患者定植阳性的高危因素。另一项针对 226 例 ICU 患者 KPC-Kp 肠道定植的前瞻性观察性研究显示, 高达 72.6% 的患者在 ICU 住院期间发现 KPC-Kp 定植, 并且强调, 除了常见的 ICU 因素外(如气管切开术、有创导管数量等), 感染控制相关问题也很重要, 如病床先前的使用者和附近床位患者是否存在 KPC-Kp 定植<sup>[13]</sup>。

为鉴定住院患者是否携带 KPC-Kp,在对意大利 5 家医院的回顾性多中心病例对照研究中, Tumbarello 等<sup>[14]</sup>对 657 例(426 例感染)成人住院患者研究发现,最近入住 ICU、留置导尿管或中心静脉置管(CVC)和(或)外科引流、近期住院 $\geq 2$ 次、血液癌症、近期使用氟喹诺酮和(或)碳青霉烯治疗是 KPC-Kp 定植的高危因素。而当细菌发生共同定植时, Papadimitriou-Olivgeris 等<sup>[15]</sup>发现,患者入院后 KPC-Kp 和耐万古霉素肠球菌(VRE)的共同定植与并发症的数量、使用的抗菌药物和先前 KPC-Kp 感染等因素相关。VRE 定植是入院后 KPC-Kp 感染的危险因素,并且 MDR 病原体的定植会促进另一种病原体的定植。

综上所述我们认为,减少有创操作,做好隔离,及时控制并发症,根据患者情况清除已有其他定植菌,合理选择敏感抗菌药物的种类和疗程而非为了达到全面覆盖滥用抗菌药物,在控制病情的情况下尽量缩短患者的住院时间,可能是预防 KPC-Kp 定植的有效措施。

**1.2 KPC-Kp 感染的高危因素:**为评估 KPC-Kp 感染的高危因素, Tuon 等<sup>[16]</sup>在一项病例对照研究中分析了 85 例住院患者,多变量分析显示:年龄、机械通气和住院期间氟喹诺酮的暴露是 KPC-Kp 菌血症患者的独立高危因素。同时, Tumbarello 等<sup>[14]</sup>也强调了氟喹诺酮的暴露是 KPC-Kp 感染患者的独立高危因素。Papadimitriou-Olivgeris 等<sup>[17]</sup>发现,接受过氨基糖苷类、在 3 d 后插入侵入性导管的数量和气管造口术是 KPC-Kp 引起血流感染的高危因素。

在一项多中心病例对照研究中, Giacobbe 等<sup>[18]</sup>通过对 142 例耐黏菌素(ColR) KPC-Kp 血流感染患者与 284 例无 KPC-Kp 感染患者对比发现,之前接受过黏菌素治疗、有 KPC-Kp 定植史、查尔森评分 $\geq 3$ 分、住院 $\geq 3$ 次和中性粒细胞减少症为 ColR KPC-Kp 血流感染患者的高危因素。为研究 KPC-Kp 导致的呼吸机相关性肺炎(VAP), Sbrana 等<sup>[19]</sup>在一项研究中发现, KPC-Kp 定植前存在非 KPC-Kp 病原体导致的感染和较长时间的抗菌药物治疗,以及在发生定植后有较长时间抗菌药物治疗是 KPC-Kp VAP 感染的独立危险因素;同时研究者指出,使用阿莫西林/克拉维酸预防性治疗( $< 48$  h)可降低 KPC-Kp VAP 的发生风险。

以上研究强调了 KPC-Kp 感染高危因素中用药史的重要性,使用过氟喹诺酮、碳青霉烯、黏菌素或其他抗菌药物治疗均为独立的高危因素。类似于定植的高危因素,有创操作、并发症数量、住院频率等均为感染的高危因素,如合并糖尿病的细菌性肝脓肿患者肺炎克雷伯菌感染比例显著高于非糖尿病患者<sup>[20]</sup>。同时,需要引起注意的是,中性粒细胞减少症也是 KPC-Kp 感染的高危因素<sup>[21]</sup>。另外,关于阿莫西林克拉维酸预防性治疗的作用,2016 年中国专家对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂合剂临床应用的共识提出了类似的观点<sup>[21]</sup>。

此外,2015 年美国疾病预防控制中心提出的“耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)控制指南”也强调了控制 CRE 定植或感染应注意的一些措施,而 KPC-Kp 是 CRE 中最主要的细

菌之一,这些措施包括:① 确保医务人员手卫生;② 注意 CRE 患者的接触防护;③ 加强医护人员对 CRE 的防护教育;④ 将有创操作最少化;⑤ 微生物实验室应及时告知相关部门 CRE 结果;⑥ 加强医院间对 CRE 患者的信息沟通和识别;⑦ 合理应用治疗 CRE 患者的抗菌药物;⑧ 保持环境清洁;⑨ 建议对 CRE 患者进行单间隔离治疗;⑩ 收集患者的粪便、直肠或肛周拭子等筛查 CRE;⑪ 积极监测从 CRE 高发区转入的患者;⑫ 对高风险区或有高危因素的患者使用洗必泰擦浴来预防 CRE 感染。

## 2 治疗

由于 KPC-Kp 引起感染的最佳治疗方法是不确定的,并且抗菌药物的选择有限, KPC-Kp 对一些重要的抗菌药物种类(如  $\beta$ -内酰胺类、氟喹诺酮类等)大多耐药,因此,一些抗菌药物,如黏菌素、替加环素、磷霉素以及部分敏感的氨基糖苷类,便是最后的救治药物。

**2.1 黏菌素:**黏菌素是治疗严重 KPC-Kp 感染联合用药的关键部分<sup>[22]</sup>。自从 KPC-Kp 全球传播以来,意大利<sup>[22]</sup>、美国<sup>[23]</sup>等许多国家都报道了 KPC-Kp 对黏菌素出现耐药现象,但中国尚未见到报道。一项多中心病例对照研究显示,在 4.5 年的研究期间, KPC-Kp 血液分离株中黏菌素耐药性的增长超过 3 倍,并且由于 ColR KPC-Kp 血流感染引起的 30 d 病死率约为 51%<sup>[18]</sup>。这表明黏菌素的使用需要严格掌握适应证合理使用,以减少 KPC-Kp 在流行区中黏菌素耐药性的扩散。我国一项基于蒙特卡罗模拟的体外研究显示,为达到较好的黏菌素疗效并保障药物安全性,应根据细菌的药敏试验和患者的肾脏代谢水平,同时监测其药物浓度来使用<sup>[24]</sup>。

美国传染病学会和美国胸科学会在 2016 年提出的成人医院获得性肺炎(HAP)和 VAP 的管理指南指出,对于耐碳青霉烯病原体导致的 HAP/VAP 感染患者,若该病原体仅对多黏菌素敏感,则推荐静脉内使用多黏菌素,并且建议辅助吸入黏菌素。在一项体外抗菌药物实验中, Gaibani 等<sup>[25]</sup>发现黏菌素 + 利福平或者黏菌素 + 利福平 + 替加环素的组合表现出对 ColR KPC-Kp 菌株的协同作用。黏菌素有较强的抑菌作用,但易快速产生耐药,当联用碳青霉烯、替加环素、利福平时则有较好的协同作用,并可限制其耐药的发生。

**2.2 替加环素:**替加环素为甘氨酸环素类抗菌药,其通过与核糖体 30S 亚单位结合、阻止氨酰化转运 RNA(tRNA)分子进入核糖体 A 位而抑制细菌蛋白质合成<sup>[26]</sup>。随着在临床上使用替加环素治疗 KPC-Kp 频率的增加,其耐药性也随之增加<sup>[27-28]</sup>。在荷兰,所有 KPC-Kp 分离株均表现出对替加环素的敏感性降低<sup>[27]</sup>。2004 年至 2010 年,在希腊三级医院中, 11.3%(34/301)的产 KPC 分离株对替加环素具有耐药性<sup>[28]</sup>。

一项关于替加环素治疗 CRE(主要为 KPC-Kp)的 Meta 分析显示<sup>[29]</sup>, CRE 感染的最常见表现是菌血症,其次是尿路感染和医源性肺炎,使用替加环素治疗 CRE 感染属于非适应证型用药;但是,以替加环素为基础的联合方案组 30 d 病死率显著低于单一治疗组或对照组,并且三联可能优于二联,高剂量可能优于低剂量。替加环素与黏菌素、碳青霉烯

或氨基糖苷类为最常见的组合方案,但是哪种联合方案更优仍有待进一步研究。

**2.3 磷霉素:**磷霉素是一种广谱抗菌药物,通过灭活尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺-3-烯醇式丙酮酸转移酶(即 MurA)抑制细菌细胞壁生成<sup>[30]</sup>。磷霉素已应用于 KPC-Kp 的治疗,但有研究显示,在使用率较高的国家已观察到磷霉素的高耐药率<sup>[31]</sup>。而从中国 12 家医院收集的 278 个 KPC-Kp 样本中只观察到 39.2% 的磷霉素敏感率<sup>[32]</sup>。

有关磷霉素治疗 KPC-Kp 的体外实验显示,磷霉素与美罗培南有 65% 的协同作用,与黏菌素有 12% 的协同作用,而与庆大霉素未见明显的协同作用,但研究中任何组合的灭菌效力均优于单一使用磷霉素<sup>[33]</sup>。临床上,已有使用磷霉素治疗由 KPC-Kp 引起的泌尿道感染的成功案例<sup>[34]</sup>。在美国,磷霉素只有口服制剂被食品与药物管理局(FDA)批准,而静脉内制剂用于治疗复杂泌尿道感染安全性和有效性的研究目前正处于 3 期临床试验中。静脉内磷霉素制剂可穿透到多个组织中,包括肺<sup>[35]</sup>、骨<sup>[36]</sup>、软组织<sup>[36]</sup>等,因此,磷霉素治疗这些部位严重 KPC-Kp 感染是一种颇具吸引力的疗法,尽管使用磷霉素治疗 KPC-Kp 感染的临床有效性数据非常有限。

**2.4 氨基糖苷类及其他药物:**KPC-Kp 有时仍对几种氨基糖苷类如庆大霉素敏感<sup>[37]</sup>。氨基糖苷类可单独使用或联合治疗以控制 KPC-Kp 感染。2015 年的一项研究显示,庆大霉素单一疗法或与替加环素联合治疗可降低由 ST512 型肺炎克雷伯菌克隆产生肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶-3(KPC-3)、SHV-11 型  $\beta$ -内酰胺酶(SHV-11)或 TEM-1 型  $\beta$ -内酰胺酶(TEM-1)引起的脓毒症病死率<sup>[38]</sup>。由于 KPC-Kp 通常对所有  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物耐药,但是有些 KPC-Kp 对替莫西林敏感,特别是在下尿路感染的情况下<sup>[39]</sup>。在治疗困难的情况下,高剂量美罗培南和另一种高剂量碳青霉烯延长输液时间的联合双重碳青霉烯方案可能会是潜在的选择<sup>[40]</sup>。

控制 KPC-Kp 感染,“新武器”总是不可或缺的。新型的含丝氨酸  $\beta$ -内酰胺酶的强效抑制剂如 MK7655 和阿维巴坦,对 KPC-Kp 感染有效<sup>[41]</sup>。针对同时具有超广谱  $\beta$ -内酰胺酶、AmpC 型  $\beta$ -内酰胺酶(AmpCs)和 KPC-2 的病原体,阿维巴坦和头孢他啶的联合治疗有显著协同效应<sup>[42]</sup>。Plazomicin(一种新的氨基糖苷类抗菌药物)也对 KPC-Kp 有着显著的抑制作用<sup>[41]</sup>。体外研究显示,当 Plazomicin 与美罗培南、黏菌素或磷霉素组合时,对抑制产碳青霉烯酶的肠杆菌科分离株具有协同作用<sup>[43]</sup>。新药物具有较高的治疗潜力,使它在临床应用得到广泛关注,但其应用于人体后的真正疗效仍有待进一步研究。

**2.5 联合治疗:**为了实现灭菌最大化和细菌耐药最小化,常推荐使用联合治疗。Sbrana 等<sup>[44]</sup>在治疗 KPC-Kp 感染时达到了 92% 的临床反应率,他们使用的是个体化碳青霉烯节约方案,包括替加环素、黏菌素、磷霉素和庆大霉素的 1 种、2 种或 3 种药物联合。另有研究显示,包含了碳青霉烯的联

合治疗方案(如与替加环素、黏菌素或美罗培南的组合),在治疗 KPC-Kp(包括黏菌素耐药菌株)感染时也体现了很强的疗效<sup>[45-47]</sup>。

然而也有研究显示联合治疗并不优于单一治疗<sup>[48-49]</sup>。联合治疗也有其受限制的地方,如黏菌素+多利培南+厄他培南的三联组合仅在具有 OmpK35 和 OmpK36 孔蛋白高水平表达的分离株中有效<sup>[47]</sup>。因此我们还需要对联合治疗进行更广泛而深入的研究。

**2.6 治疗相关问题:**通过分析抗菌药物的进展我们发现,KPC-Kp 引起感染的部位、严重程度以及对药物的敏感性均会影响其治疗方案。一些由 KPC-Kp 引起的单一感染,若有一定敏感性,可尝试用氨基糖苷类或替莫西林治疗。对由 KPC-Kp 引起的严重感染,大多数抗菌药物单独使用难以达到满意疗效时,建议使用联合抗菌治疗,但最佳组合并不确定。阿维巴坦联合头孢他啶可作为联合方案的备选之一,但临床应用经验有限。对于最严重的感染,推荐基于黏菌素或碳青霉烯的联合治疗方案,在有相应临床适应证时,替加环素可以参与组成方案。然而联合治疗也可能存在相应的风险,因此,需要更为广泛而精确的体内随机对照研究来评估联合治疗的效果。

### 3 结语

从全球范围看,KPC-Kp 有迅速增多趋势,其防治面临着空前的考验。从预防角度应尽量做到规避其高危因素,如做到患者之间的隔离、及时控制并发症、改善患者基本情况、控制其他定植菌、减少有创操作、减少住院时间和频率、合理选择抗菌药物的种类且缩短疗程等,并对特定患者适当给予药物预防治疗。对于多数已经感染的严重患者,仍推荐使用以联合治疗为主的方案,并且推荐基于黏菌素或碳青霉烯的联合治疗方案。同时,我们需要更多的研究来探索 KPC-Kp 的高危因素、改进预防措施和完善治疗策略,以解决 KPC-Kp 感染或定植的难题。

### 参考文献

- [1] Carvalhaes CG, Cayó R, Gales AC. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the intensive care unit: a real challenge to physicians, scientific community, and society [J]. Shock, 2013, 39 Suppl 1: 32-37. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31828faf1f.
- [2] 王金荣,高攀,郭淑芬,等. ICU 患者医院感染的死亡危险因素分析: 2009 年至 2015 年 864 例病例回顾 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (8): 704-708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.007.  
Wang JR, Gao P, Guo SF, et al. Analysis of death risk factors for nosocomial infection patients in an ICU: a retrospective review of 864 patients from 2009 to 2015 [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (8): 704-708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.007.
- [3] Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, et al. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 (5): 439-448. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03823.x.
- [4] Jeon JH, Lee JH, Lee JJ, et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16 (5): 9654-9692. DOI: 10.3390/ijms16059654.
- [5] Campos AC, Albiero J, Ecker AB, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K pneumoniae*: a systematic review [J]. Am J Infect Control, 2016, 44 (11): 1374-1380. DOI: 10.1016/j.ajic.2016.03.022.

- [6] 孔钦翔, 胡立芬, 周仲松, 等. 重症加强治疗病房12年间腹水培养阳性患者病原菌分布及其耐药性分析[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(3): 211-216. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.004.  
Kong QX, Hu LF, Zhou ZS, et al. The profile of antibiotic resistant pathogens isolated from ascites fluid patients in intensive care unit during past 12 years [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28(3): 211-216. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.004.
- [7] 刘海峰, 周柱江, 胡靖青, 等. 综合重症加强治疗病房医院感染的常见致病菌分析以及耐药性监测结果[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(4): 382-385. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.012.  
Liu HF, Zhou ZJ, Hu JQ, et al. A survey on distribution and drug resistance of pathogens causing nosocomial infection in general intensive care unit [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22(4): 382-385. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.012.
- [8] 马宇廷, 邹映雪. 肺炎克雷伯菌的耐药性研究及院内感染的控制[J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8(4): 242-244. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.04.017.  
Ma YT, Zou YX. Study on drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* and control of nosocomial infection [J]. Chin J Clin Pathol, 2016, 8(4): 242-244. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.04.017.
- [9] 肖增丽, 王启, 朱凤雪, 等. 大学附属医院综合ICU病原菌分布特点及耐药性分析: 2014年至2016年的数据报告[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(8): 729-731. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.012.  
Xiao ZL, Wang Q, Zhu FX, et al. Report of pathogen strain distribution and drug resistance in general ICUs of affiliated hospital of university: a data report from 2014 to 2016 [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28(8): 729-731. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.012.
- [10] 刘希华, 钟太清, 朱元琪, 等. 产KPC型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的检测及感染现状[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(2): 225-227. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.02.013.  
Liu XH, Zhong TQ, Zhu YQ, et al. Detection of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC carbapenemase and its infection status [J]. Chin J Lab Diagn, 2017, 21(2): 225-227. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.02.013.
- [11] Rapp RP, Urban C. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases in Enterobacteriaceae: history, evolution, and microbiology concerns [J]. Pharmacotherapy, 2012, 32(5): 399-407. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01035.x.
- [12] Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(12): 2976-2981. DOI: 10.1093/jac/dks316.
- [13] Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 77(2): 169-173. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.06.007.
- [14] Tumbarello M, Treccarichi EM, Tumietto F, et al. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(6): 3514-3520. DOI: 10.1128/AAC.02373-13.
- [15] Papadimitriou-Olivgeris M, Spiliopoulou I, Christofidou M, et al. Co-colonization by multidrug-resistant bacteria in two Greek intensive care units [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34(10): 1947-1955. DOI: 10.1007/s10096-015-2436-4.
- [16] Tuon FF, Rocha JL, Toledo P, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia [J]. Braz J Infect Dis, 2012, 16(5): 416-419. DOI: 10.1016/j.bjid.2012.08.006.
- [17] Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Christofidou M, et al. Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit [J]. Scand J Infect Dis, 2014, 46(9): 642-648. DOI: 10.3109/00365548.2014.923106.
- [18] Giacobbe DR, Del Bono V, Treccarichi EM, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control study [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(12): 1106. e1-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.001.
- [19] Sbrana F, Malacarne P, Bassetti M, et al. Risk factors for ventilator associated pneumonia due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in mechanically ventilated patients with tracheal and rectal colonization [J]. Minerva Anestesiol, 2016, 82(6): 635-640.
- [20] 杜兰芳, 刘桂花, 田兆兴. 肝脓肿合并糖尿病的病原学及临床特征[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(4): 364-367. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.007.  
Du LF, Liu GH, Tian ZX. The microbiological and clinical characteristics of pyogenic liver abscesses in patients with diabetes mellitus [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23(4): 364-367. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.007.
- [21] 俞云松, 陈佰义, 李光辉, 等.  $\beta$ -内酰胺类抗生素/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂合剂临床应用专家共识[J]. 浙江医学, 2016, 38(1): 1-8.  
Yu YS, Chen BY, Li GH, et al. Expert consensus on clinical application of  $\beta$ -lactam antibiotics/ $\beta$ -lactamase inhibitors [J]. Zhejiang Med J, 2016, 38(1): 1-8.
- [22] Cannatelli A, Giani T, D'Andrea MM, et al. MgrB inactivation is a common mechanism of colistin resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* of clinical origin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(10): 5696-5703. DOI: 10.1128/AAC.03110-14.
- [23] Bogdanovich T, Adams-Haduch JM, Tian GB, et al. Colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to the international epidemic clone ST258 [J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(4): 373-376. DOI: 10.1093/cid/cir401.
- [24] 潘爱军, 梅清, 杨田军, 等. 多黏菌素E对重症患者的有效性及安全性分析: 一项基于蒙特卡罗模拟的体外研究[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(5): 385-389. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.001.  
Pan AJ, Mei Q, Yang TJ, et al. Efficacy and safety of colistimethate sodium in critical patients: an in vitro study by using of Monte Carlo simulation [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29(5): 385-389. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.001.
- [25] Gaibani P, Lombardo D, Lewis RE, et al. In vitro activity and post-antibiotic effects of colistin in combination with other antimicrobials against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(7): 1856-1865. DOI: 10.1093/jac/dku065.
- [26] Rose WE, Rybak MJ. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents [J]. Pharmacotherapy, 2006, 26(8): 1099-1110. DOI: 10.1592/phco.26.8.1099.
- [27] Weterings V, Zhou K, Rossen JW, et al. An outbreak of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the Netherlands (July to December 2013), with inter-institutional spread [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34(8): 1647-1655. DOI: 10.1007/s10096-015-2401-2.
- [28] Zagorianou A, Sianou E, Iosifidis E, et al. Microbiological and molecular characteristics of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* endemic in a tertiary Greek hospital during 2004-2010 [J]. Euro Surveill, 2012, 17(7): pii: 20088.
- [29] Ni W, Han Y, Liu J, et al. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(11): e3126. DOI: 10.1097/MD.00000000000003126.
- [30] Brown ED, Vivas EI, Walsh CT, et al. MurA (MurZ), the enzyme that catalyzes the first committed step in peptidoglycan biosynthesis, is essential in *Escherichia coli* [J]. J Bacteriol, 1995, 177(14): 4194-4197. DOI: 10.1128/jb.177.14.4194-4197.1995.
- [31] Giske CG. Contemporary resistance trends and mechanisms for the old antibiotics colistin, temocillin, fosfomicin, mecillinam and nitrofurantoin [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(10): 899-905. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.05.022.
- [32] Jiang Y, Shen P, Wei Z, et al. Dissemination of a clone carrying a fosA3-harboring plasmid mediates high fosfomicin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(1): 66-70. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.08.010.
- [33] Souli M, Galani I, Boukovalas S, et al. In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomicin against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and protection of resistance development [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(5): 2395-2397. DOI: 10.1128/AAC.01086-10.
- [34] Kitchel B, Sundin DR, Patel JB. Regional dissemination of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(10): 4511-4513. DOI: 10.1128/AAC.00784-09.
- [35] Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C, et al. Extracellular concentrations of fosfomicin in lung tissue of septic patients [J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(5): 995-998. DOI: 10.1093/jac/dkq070.
- [36] Schintler MV, Traummüller F, Metzler J, et al. High fosfomicin

- concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 64 (3): 574–578. DOI: 10.1093/jac/dkp230.
- [ 37 ] Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20 (9): 862–872. DOI: 10.1111/1469-0691.12697.
- [ 38 ] Gonzalez-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, et al. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70 (3): 905–913. DOI: 10.1093/jac/dku432.
- [ 39 ] Adams-Haduch JM, Potoski BA, Sidjabat HE, et al. Activity of temocillin against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53 (6): 2700–2701. DOI: 10.1128/AAC.00290–09.
- [ 40 ] Oliva A, Cipolla A, Gizzi F, et al. Severe bloodstream infection due to KPC-Producer *E coli* in a renal transplant recipient treated with the double-carbapenem regimen and analysis of *in vitro* synergy testing: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (7): e2243. DOI: 10.1097/MD.0000000000002243.
- [ 41 ] Temkin E, Adler A, Lerner A, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: biology, epidemiology, and management [J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1323: 22–42. DOI: 10.1111/nyas.12537.
- [ 42 ] Wang X, Zhang F, Zhao C, et al. In vitro activities of ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam against 372 Gram-negative bacilli collected in 2011 and 2012 from 11 teaching hospitals in China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58 (3): 1774–1778. DOI: 10.1128/AAC.02123–13.
- [ 43 ] Rodríguez-Avial I, Pena I, Picazo JJ, et al. In vitro activity of the next-generation aminoglycoside plazomicin alone and in combination with colistin, meropenem, fosfomicin or tigecycline against carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* strains [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46 (6): 616–621. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.07.021.
- [ 44 ] Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, et al. Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in intensive care unit [J]. Clin Infect Dis, 2013, 56 (5): 697–700. DOI: 10.1093/cid/cis969.
- [ 45 ] Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58 (4): 2322–2328. DOI: 10.1128/AAC.02166–13.
- [ 46 ] Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, et al. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57 (5): 2388–2390. DOI: 10.1128/AAC.02399–12.
- [ 47 ] Hong JH, Clancy CJ, Cheng S, et al. Characterization of porin expression in *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* identifies isolates most susceptible to the combination of colistin and carbapenems [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57 (5): 2147–2153. DOI: 10.1128/AAC.02411–12.
- [ 48 ] de Oliveira MS, de Assis DB, Freire MP, et al. Treatment of KPC-producing *Enterobacteriaceae*: suboptimal efficacy of polymyxins [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21 (2): 179. e1–7. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.07.010.
- [ 49 ] Toledo PV, Aranha Junior AA, Arend LN, et al. Activity of antimicrobial combinations against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a rat model and time-kill assay [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59 (7): 4301–4304. DOI: 10.1128/AAC.00323–15.

(收稿日期: 2017-03-21)

## • 科研新闻速递 •

### 限制性输血策略不会影响重度烧伤患者的预后

重度烧伤的治疗用血需求较大,以往有研究提示限制性输血策略并不会影响患者预后,但这些研究并不包括重度烧伤患者。为此,美国学者进行了一项多中心随机对照试验,旨在比较限制性输血策略与非限制性输血策略对 20% 或以上总体表面积(TBSA)烧伤患者预后的影响。研究人员将受试者随机分为限制性输血策略组(血红蛋白 70~80 g/L)和非限制性输血策略组(血红蛋白 100~110 g/L)。评价指标包括感染、输血量 and 预后情况。结果显示:共纳入 18 家烧伤中心的 345 例 20% 或以上 TBSA 烧伤患者,总输血量 7 054 U。限制性输血策略组输血量较少,中位数为 8(3, 24)U;而非限制性策略组输血量为 16(7, 40)U( $P<0.0001$ )。限制性与非限制性输血策略两组患者血源性感染发生率、器官功能障碍发生率、呼吸机使用天数、创面愈合时间差异均无统计学意义;两组患者 30 d 病死率差异也无统计学意义(9.5% 比 8.5%,  $P=0.892$ )。研究人员据此得出结论,限制性输血策略可节约血液资源,但并不会影响重度烧伤患者的预后。

罗红敏,编译自《Ann Surg》,2017,266(4):595–602

### 不使用质子泵抑制剂并不会增加危重症患者上消化道出血风险

随着上消化道出血发生率的下降,以及人们对质子泵抑制剂(PPI)引起难辨梭状芽孢杆菌感染以及呼吸机相关性肺炎(VAP)的担忧,PPI用于预防重症患者应激性溃疡的必要性备受争议。为此,有学者进行了一项多中心随机对照临床试验(RCT),旨在明确重症患者不使用PPI对应激性溃疡的有效性和安全性。研究对象为来自加拿大、沙特阿拉伯、澳大利亚的10个重症加强治疗病房(ICU)中预计机械通气(MV)时间 $\geq 48$  h的成年患者(排除近期有消化道出血、双抗治疗、必须使用PPI、接受1种以上抑酸剂治疗的患者)。研究人员将受试者随机分为泮托拉唑组(40 mg/d)和安慰剂对照组。结果显示:共有91例患者纳入该试验,其中泮托拉唑组49例,安慰剂对照组42例。泮托拉唑组和安慰剂对照组上消化道出血发生率分别为6.1%和4.8%( $P=1.0$ ),VAP发生率分别为20.4%和14.3%( $P=0.58$ ),难辨梭状芽孢杆菌感染率分别为4.1%和2.4%( $P=1.0$ )。研究人员还对5项相关临床试验(604例患者)进行了荟萃分析(Meta分析),结果显示,泮托拉唑组与安慰剂对照组在上消化道出血风险、感染及病死率上并无明显差异。研究人员据此得出结论,不使用PPI并不会增加危重症患者上消化道出血风险,PPI与VAP及难辨梭状芽孢杆菌感染的关系仍不明确。

罗红敏,编译自《Crit Care Med》,2017,45(7):1121–1129