

人工气道患者碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌感染的相关因素分析

边伟帅 陈炜 古旭云 王锁柱 刘阳 赵国敏 秦宇君

首都医科大学附属北京世纪坛医院重症医学科,北京 100038

通信作者:陈炜, Email: hanwa63@126.com

【摘要】 目的 分析重症监护病房(ICU)建立人工气道机械通气患者肺部感染碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)的临床特征及相关影响因素,为临床防止肺炎克雷伯菌感染提供理论依据。方法 收集2016年1月至2019年12月首都医科大学附属北京世纪坛医院ICU收治的肺部感染肺炎克雷伯菌的建立人工气道患者的临床资料,分析CRKP肺炎患者(研究组)及碳青霉烯类抗菌药物敏感肺炎克雷伯菌(CSKP)肺炎患者(对照组)的临床特征[包括性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、机械通气时间、机械通气>10 d患者比例、肺炎克雷伯菌检出前抗菌药物使用情况、白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白蛋白、入院前卧床>1个月患者比例、28 d病死率]、基础疾病及器官功能衰竭情况等;比较两组菌株对常见抗菌药物的耐药率和2016至2019年4年间肺炎克雷伯菌对不同抗菌药物耐药率的差异;采用多因素 Logistic 回归分析影响肺部感染 CRKP 的危险因素,并检测相关耐药基因。结果 与对照组比较,研究组年龄更大[岁:81.5(72.0, 86.0)比78.0(71.0, 80.5)], APACHE II [分:25.00(20.00, 34.00)比19.00(14.00, 23.25)]和机械通气>10 d [63.2%(182/288)比12.8%(10/78)]、肺炎克雷伯菌检出前使用β-内酰胺酶抑制剂类抗菌药物[75.69%(218/288)比30.77%(24/78)]、使用碳青霉烯类抗菌药物[79.86%(230/288)比41.03%(32/78)]、使用≥2种抗菌药物[80.90%(233/288)比29.49%(23/78)]、入院前卧床>1个月[40.97%(118/288)比11.54%(9/78)]的比例及WBC[×10⁹/L:9.72(6.41, 14.69)比7.57(5.84, 12.61)]、CRP[mg/L:74.45(36.30, 158.88)比39.22(13.68, 92.51)]、PCT[μg/L:3.87(0.82, 19.24)比0.51(0.25, 5.71)]和28 d病死率[21.5%(62/288)比10.3%(8/78)]更高,白蛋白[g/L:24.1(18.3, 28.6)比30.1(23.8, 35.1)]水平更低,机械通气时间更长[d:16.5(9.0, 19.0)比7.0(5.0, 10.0)],合并慢性阻塞性肺疾病(COPD:35.76%(103/288)比11.54%(9/78))、恶性肿瘤[18.06%(52/288)比5.13%(4/78)]及伴有肾衰竭[31.94%(92/288)比11.54%(9/78)]、休克[51.74%(149/288)比19.23%(15/78)]的比例更高,差异均有统计学意义(均P<0.05)。2016至2019年4年间肺炎克雷伯菌对氨曲南、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、环丙沙星的耐药率比较差异均有统计学意义(均P<0.05);对氨曲南、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率以2019年最高(分别为88.17%、86.02%),均以2016年最低(分别为70.65%、57.61%);对亚胺培南的耐药率以2018年最高(86.32%),以2016年最低(59.78%);对环丙沙星的耐药率以2016年最高(76.09%),以2018年最低(53.68%)。研究组耐药株对头孢替坦、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢曲松、庆大霉素的耐药率均明显高于对照组(82.99%比62.82%、49.31%比17.95%、75.69%比60.26%、81.25%比64.10%、80.21%比58.97%、91.32%比60.26%,均P<0.05)。Logistic 回归分析显示,合并COPD、严重低蛋白血症、机械通气时间>10 d及肺炎克雷伯菌检出前使用碳青霉烯类抗菌药物是CRKP感染的独立危险因素。基因检测显示:CRKP中含有TEM、KPC、AmpC、aac(3)-II、ant(3)-I、qnrS等多种耐药基因。TEM的检出率最高(为74.00%),qnrA检出率最低(为6.67%)。结论 ICU建立人工气道机械通气患者出现CRKP与多种因素相关,应缩短机械通气时间,避免碳青霉烯类抗菌药物不规范的使用,提高血白蛋白水平,以减少CRKP肺炎的发生,改善患者预后。

【关键词】 肺炎克雷伯菌; 肺部感染; 重症监护病房; 耐药基因

基金项目: 临床合理用药生物特征谱学评价北京市重点实验室开放研究课题(2018KF03);北京市属医院科研培育计划项目(PX2020031)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200601-00431

Analysis of related factors of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in patients with artificial airway
Bian Weishuai, Chen Wei, Gu Xuyun, Wang Suozhu, Liu Yang, Zhao Guomin, Qin Yujun
Department of Critical Care Medicine, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China
Corresponding author: Chen Wei, Email: hanwa63@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics and related influencing factors of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in patients with artificial airway and mechanical ventilation in intensive care unit (ICU), and provide theoretical basis for clinical prevention of *Klebsiella pneumoniae* infection. **Methods** The clinical data of patients with pulmonary infection of *Klebsiella pneumoniae* in ICU of Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University from January 2016 to December 2019 were collected. Compared CRKP pneumonia patients

(study group) with carbapenem antibiotic sensitive *Klebsiella pneumoniae* (CSKP) pneumonia patients (control group), the clinical characteristics [gender, age, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), duration of mechanical ventilation, proportion of patients with mechanical ventilation > 10 days, use of antibiotics before detection of *Klebsiella pneumoniae*, white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), albumin, bedridden for more than 1 month before admission, 28-day mortality] were analyzed. The drug resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* in both groups and difference of drug resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* to different antibiotics from 2016 to 2019 were compared. The risk factors of CRKP infection were analyzed by multivariate Logistic regression, and the related drug resistance genes were detected. **Results** Compared with the control group, the study group was older [years old: 81.5 (72.0, 86.0) vs. 78.0 (71.0, 80.5)], APACHE II [point: 25.00 (20.00, 34.00) vs. 19.00 (14.00, 23.25)] and proportion of patients with mechanical ventilation > 10 days [63.2% (182/288) vs. 12.8% (10/78)], the use of β -lactamase inhibitor antibiotics before detection of *Klebsiella pneumoniae* [75.69% (218/288) vs. 30.77% (24/78)], the use of carbapenems [79.86% (230/288) vs. 41.03% (32/78)], the use of more than two kinds of antibiotics [80.90% (233/288) vs. 29.49% (23/78)], proportion of patients staying in bed for more than 1 month before admission [40.97% (118/288) vs. 11.54% (9/78)] and WBC [$\times 10^9/L$: 9.72 (6.41, 14.69) vs. 7.57 (5.84, 12.61)], CRP [mg/L: 74.45 (36.30, 158.88) vs. 39.22 (13.68, 92.51)], PCT [$\mu g/L$: 3.87 (0.82, 19.24) vs. 0.51 (0.25, 5.71)], 28-day mortality [21.5% (62/288) vs. 10.3% (8/78)] were higher, albumin [g/L: 24.1 (18.3, 28.6) vs. 30.1 (23.8, 35.1)] was lower, duration of mechanical ventilation [days: 16.5 (9.0, 19.0) vs. 7.0 (5.0, 10.0)] was longer, the proportion of patients with chronic obstructive pulmonary disease [COPD: 35.76% (103/288) vs. 11.54% (9/78)], malignant tumor [18.06% (52/288) vs. 5.13% (4/78)], renal failure [31.94% (92/288) vs. 11.54% (9/78)], shock [51.74% (149/288) vs. 19.23% (15/78)] were higher, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The drug resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to aztreonam, piperacillin/tazobactam, imipenem and ciprofloxacin were statistically significant (all $P < 0.05$); the drug resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to aztreonam and piperacillin/tazobactam were the highest in 2019 (88.17% and 86.02%, respectively), and the lowest in 2016 (70.65% and 57.61%, respectively). The drug resistance rate to imipenem was the highest in 2018 (86.32%), the lowest in 2016 (59.78%); the resistance rate to ciprofloxacin was the highest in 2016 (76.09%), and the lowest in 2018 (53.68%). The resistance rates of ceftetan, amikacin, piperacillin/tazobactam, ceftazidime, ceftriaxone and gentamicin in the study group were significantly higher than those in the control group (82.99% vs. 62.82%, 49.31% vs. 17.95%, 75.69% vs. 60.26%, 81.25% vs. 64.10%, 80.21% vs. 58.97%, 91.32% vs. 60.26%, all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that COPD, severe hypoproteinemia, mechanical ventilation time > 10 days and the use of carbapenem antibiotics before detection of *Klebsiella pneumoniae* were independent risk factors of CRKP infection. Gene detection showed that there were TEM, KPC, AmpC, AAC (3)-II, ant (3"-I), qnrS and other drug resistance genes in CRKP. The detection rate of TEM was the highest (74.00%), and qnrA was the lowest (6.67%). **Conclusions** The occurrence of CRKP in ICU patients with artificial airway and mechanical ventilation is related to many factors. It is necessary to shorten the mechanical ventilation time, avoid the nonstandard use of carbapenem antibiotics, and improve the serum albumin level, so as to reduce the incidence of CRKP pneumonia and improve the prognosis of patients.

【Key words】 *Klebsiella pneumoniae*; Pulmonary infection; Intensive care unit; Drug resistance gene

Fund program: Beijing Key Laboratory of Bio-characteristic Profiling for Evaluation of Rational Drug Use (2018KF03); Beijing Municipal Hospital Scientific Research and Cultivation Program (PX2020031)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200601-00431

肺炎克雷伯菌是兼性厌氧的革兰阴性杆菌,重症监护病房(ICU)患者常伴有多器官功能衰竭,免疫力低下,且需要执行侵入性操作等,容易发生肺炎克雷伯菌感染^[1],而其中肺部感染最多见^[2]。据全国监测网显示,肺炎克雷伯菌感染在ICU感染中位居第2位^[3],肺炎克雷伯菌感染患者病死率高达13%~58%^[4-5],而存在碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)感染的患者病死率相对更高。在ICU建立人工气道并给予机械通气的患者更容易并发CRKP感染^[6]。但目前专门针对人工气道患者并发CRKP肺部感染的研究较少。为进一步了解人工气道患者CRKP肺炎的耐药趋势及特点,本研究观察近4年来肺炎克雷伯菌感染患者的临床特点,并对CRKP的耐药性及耐药基因进行分析,以期为临床提供合理的治疗方案,从而降低患者病死率。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择2016年1月至2019年12月本院ICU收治的肺炎克雷伯菌肺炎患者366例。

1.1.1 纳入标准^[7]:①临床肺部感染评分>6分者;②经深部气道或支气管镜检测出肺炎克雷伯菌者;③年龄>18岁者;④建立人工气道(经口气管插管或气管切开)及机械通气者。

1.1.2 排除标准:①合并其他器官感染者;②无人工气道者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准(审批号:2019-11),对患者进行的检测均取得患者或家属知情同意。

1.2 研究分组:366例患者中CRKP肺部感染者(研究组)288例,碳青霉烯类抗菌药物敏感肺炎克雷伯菌(CSKP)肺部感染者(对照组)78例。

1.3 资料收集:记录患者性别、年龄、基础疾病〔如急性脑卒中、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、糖尿病、心血管疾病、肝胆疾病、恶性肿瘤、消化系统疾病、泌尿系统疾病〕及抗菌药物使用情况、机械通气时间、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白蛋白、入院前卧床>1个月患者比例、28 d病死率等指标。

1.4 仪器与试剂:应用法国梅里埃全自动微生物系统进行细菌鉴定,质量控制标准菌株来源于国家卫生健康委临床检验中心,使用国内相同标准菌株:金黄色葡萄球菌 ATCC 29213、大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

1.5 菌株鉴定及药敏试验:按照《全国临床检验操作规程》进行细菌学检测,药敏试验采用微量稀释法(MIC),选用抗菌药物包括氨苄西林/舒巴坦、头孢唑啉、头孢替坦、氨曲南、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟、亚胺培南、庆大霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明,并按照美国国家临床实验室标准委员会(CLSI)标准进行判读。

1.6 耐药基因检测:在288株CRKP中选取50株检测肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)基因;选取CRKP中同时对头孢菌素类抗菌药物耐药的50株肺炎克雷伯菌检测AmpC酶;选取CRKP中同时对氨基糖苷类抗菌药物耐药的40株肺炎克雷伯菌检测aac(3)-II、ant(3"-I)、armA、rmtB基因;选取CRKP中同时对含β-内酰胺酶抑制剂抗菌药物耐药的50株肺炎克雷伯菌检测TEM基因;选取CRKP中同时对喹诺酮类抗菌药物耐药的30株肺

炎克雷伯菌检测qnrA、qnrS基因。采用聚合酶链反应(PCR)进行扩增,PCR产物经2%琼脂糖凝胶电泳后,在凝胶电泳成像仪上观察,检测菌株相关基因的表达情况^[8]。

1.7 统计学方法:使用SPSS 22.0统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$),采用t检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用Mann-Whitney U秩和检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。将单因素分析中有统计学差异的指标纳入多因素Logistic回归分析,筛选出影响肺部感染CRKP的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRKP和CSKP肺部感染两组患者的临床特点、基础疾病和器官功能衰竭情况比较(表1~3):

①临床特点:两组性别、使用喹诺酮类抗菌药物比例比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与对照组比较,研究组年龄更大,APACHE II评分、机械通气>10 d患者比例和使用β-内酰胺酶抑制剂类、使用碳青霉烯类、使用≥2种抗菌药物比例,以及WBC、CRP、PCT、白蛋白水平和入院前卧床>1个月患者比例、28 d病死率明显更高,机械通气时间更长(均 $P < 0.05$)。②合并基础疾病和器官功能衰竭情况:与对照组比较,研究组合并COPD、恶性肿瘤及伴有肾衰竭、休克患者的比例均明显升高(均 $P < 0.05$)。两组合并急性脑卒中、糖尿病、心血管疾病、肝胆疾病、消化系统和泌尿系统疾病及伴有心力衰竭、肝衰竭患者的比例比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 CRKP和CSKP肺部感染两组患者的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 [岁, $M(Q_L, Q_U)$]	APACHE II评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	机械通气时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	肺炎克雷伯菌检出前抗菌药物使用情况(%(例))			
		男性	女性				使用β-内酰胺酶抑制剂类	使用喹诺酮类	使用碳青霉烯类	使用≥2种抗菌药物
研究组	288	167	121	81.5(72.0, 86.0)	25.00(20.00, 34.00)	16.5(9.0, 19.0)	75.69(218)	30.90(89)	79.86(230)	80.90(233)
对照组	78	46	32	78.0(71.0, 80.5)	19.00(14.00, 23.25)	7.0(5.0, 10.0)	30.77(24)	24.36(19)	41.03(32)	29.49(23)
χ^2/Z 值		0.03		2.75	4.41	6.16	55.30	1.26	45.51	77.18
P值		>0.05		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05
组别	例数 (例)	机械通气>10 d 比例(%(例))		WBC [$\times 10^9/L, M(Q_L, Q_U)$]	CRP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	PCT [μg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	白蛋白 [g/L, $M(Q_L, Q_U)$]	入院前卧床>1个月 28 d病死率 [% (例)]		
研究组	288	63.2(182)		9.72(6.41, 14.69)	74.45(36.30, 158.88)	3.87(0.82, 19.24)	24.1(18.3, 28.6)	40.97(118) 21.5(62)		
对照组	78	12.8(10)		7.57(5.84, 12.61)	39.22(13.68, 92.51)	0.51(0.25, 5.71)	30.1(23.8, 35.1)	11.54(9) 10.3(8)		
χ^2/Z 值		118.67		2.06	2.29	3.52	3.05	23.47 6.97		
P值		<0.05		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05 <0.05		

注:对照组为碳青霉烯类抗菌药物敏感肺炎克雷伯菌(CSKP)肺部感染患者,研究组为碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)肺部感染患者;APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II, WBC为白细胞计数, CRP为C-反应蛋白, PCT为降钙素原

表2 CRKP和CSKP肺部感染两组患者合并基础疾病情况

组别	例数 (例)	急性脑卒中 [% (例)]	COPD [% (例)]	糖尿病 [% (例)]	心血管疾病 [% (例)]
研究组	288	20.83 (60)	35.76 (103)	32.99 (95)	20.83 (60)
对照组	78	24.36 (19)	11.54 (9)	37.18 (29)	21.79 (17)
χ^2 值		0.45	16.96	0.48	0.03
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

组别	例数 (例)	肝胆疾病 [% (例)]	恶性肿瘤 [% (例)]	消化系统疾病 [% (例)]	泌尿系统疾病 [% (例)]
研究组	288	14.93 (43)	18.06 (52)	19.79 (57)	10.76 (31)
对照组	78	10.26 (8)	5.13 (4)	14.10 (11)	7.69 (6)
χ^2 值		1.12	7.92	1.31	0.64
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注: 对照组为碳青霉烯类抗菌药物敏感肺炎克雷伯菌(CSKP)肺部感染患者, 研究组为碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)肺部感染患者; COPD为慢性阻塞性肺疾病

表3 CRKP和CSKP肺部感染两组患者器官功能衰竭情况

组别	例数 (例)	心力衰竭 [% (例)]	肾衰竭 [% (例)]	休克 [% (例)]	肝衰竭 [% (例)]
研究组	288	22.92 (66)	31.94 (92)	51.74 (149)	11.81 (34)
对照组	78	20.51 (16)	11.54 (9)	19.23 (15)	7.69 (6)
χ^2 值		0.20	12.79	26.22	1.07
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注: 对照组为碳青霉烯类抗菌药物敏感肺炎克雷伯菌(CSKP)肺部感染患者, 研究组为碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)肺部感染患者

2.2 多因素 Logistic 回归分析(表4): Logistic 分析显示, 合并 COPD、机械通气时间 > 10 d、肺炎克雷伯菌检出前使用碳青霉烯类抗菌药物、白蛋白 < 25 g/L 是肺部感染 CRKP 的独立危险因素, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表4 影响碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)感染的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	s_e	χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
合并 COPD	1.451	0.375	14.967	4.268	0.816 ~ 2.388	<0.01
机械通气时间 > 10 d	2.949	0.312	89.119	19.079	2.341 ~ 3.651	<0.01
肺炎克雷伯菌检出前使用碳青霉烯类抗菌药物	1.741	0.273	40.622	5.700	1.219 ~ 2.324	<0.01
白蛋白 < 25 g/L	0.990	0.278	12.691	2.691	0.467 ~ 1.597	<0.01

注: COPD 为慢性阻塞性肺疾病, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.3 2016 至 2019 年本院收治的人工气道患者肺炎克雷伯菌耐药情况比较(表5): 2016 至 2019 年 4 年间, 本院收治的人工气道感染肺炎克雷伯菌患者对氨苄西林/哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、环丙沙星的耐药率比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 对氨苄西林/哌拉西林/他唑巴坦的耐药率以 2019 年最高, 2016 年最低; 对亚胺培南的耐药率以 2018 年最高, 2016 年最低; 对环丙沙星的耐药率以 2016 年最高, 2019 年最低。两组 4 年间对氨苄西林/舒巴坦、头孢唑啉、头孢替坦、阿米卡星、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟、庆大霉素、左氧氟沙星、复方新诺明的耐药率比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.4 两组肺炎克雷伯菌耐药率比较(表6): 研究组对头孢替坦、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢曲松、庆大霉素的耐药率明显高于对照组 (均 $P < 0.05$); 两组对氨苄西林/舒巴坦、头孢唑啉、氨曲南、头孢吡肟、环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明的耐药率差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表5 2016 至 2019 年本院收治的人工气道肺部感染患者肺炎克雷伯菌耐药情况比较

抗菌药物	2016年(n=92)		2017年(n=86)		2018年(n=95)		2019年(n=93)		χ^2 值	P 值
	耐药株数 (株)	耐药率 (%)	耐药株数 (株)	耐药率 (%)	耐药株数 (株)	耐药率 (%)	耐药株数 (株)	耐药率 (%)		
氨苄西林/舒巴坦	83	90.22	80	93.02	89	93.68	84	90.32	1.20	>0.05
头孢唑啉	85	92.39	77	89.53	90	94.74	85	91.40	1.75	>0.05
头孢替坦	71	77.17	65	75.58	73	76.84	79	84.95	2.99	>0.05
氨曲南	65	70.65	71	82.56	78	82.11	82	88.17	9.67	<0.05
阿米卡星	32	34.78	39	45.35	45	47.37	40	43.01	3.45	>0.05
哌拉西林/他唑巴坦	53	57.61	57	66.28	75	78.95	80	86.02	22.36	<0.05
头孢他啶	68	73.91	69	80.23	75	78.95	72	77.42	1.16	>0.05
头孢曲松	74	80.43	72	83.72	74	77.89	77	82.80	1.23	>0.05
头孢吡肟	66	71.74	65	75.58	64	67.37	67	72.04	1.52	>0.05
亚胺培南	55	59.78	66	76.74	82	86.32	73	78.49	18.77	<0.05
庆大霉素	78	84.78	73	84.88	77	81.05	82	88.17	1.84	>0.05
环丙沙星	70	76.09	49	56.98	51	53.68	51	54.84	12.88	<0.05
左氧氟沙星	59	64.13	47	54.65	48	50.53	49	52.69	4.05	>0.05
复方新诺明	27	29.35	27	31.40	36	37.89	39	41.94	4.08	>0.05

表6 CRKP和CSKP两组菌株耐药的情况比较

组别	株数 (株)	耐药药物				
		氨苄西林/ 舒巴坦 [% (株)]	头孢唑啉 [% (株)]	头孢替坦 [% (株)]	氨曲南 [% (株)]	阿米卡星 [% (株)]
研究组	228	93.06 (268)	92.71 (267)	82.99 (239)	82.64 (238)	49.31 (142)
对照组	78	87.18 (68)	89.74 (70)	62.82 (49)	74.36 (58)	17.95 (14)
χ^2 值		2.82	0.74	14.88	2.72	24.68
P值		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	株数 (株)	耐药药物			
		哌拉西林/ 他唑巴坦 [% (株)]	头孢他啶 [% (株)]	头孢曲松 [% (株)]	头孢吡肟 [% (株)]
研究组	228	75.69 (218)	81.25 (234)	80.21 (231)	72.92 (210)
对照组	78	60.26 (47)	64.10 (50)	58.97 (46)	66.67 (52)
χ^2 值		7.32	10.38	15.04	1.18
P值		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

组别	株数 (株)	耐药药物			
		庆大霉素 [% (株)]	环丙沙星 [% (株)]	左氧氟沙星 [% (株)]	复方新诺明 [% (株)]
研究组	228	91.32 (263)	61.81 (178)	55.90 (161)	36.11 (104)
对照组	78	60.26 (47)	55.13 (43)	53.85 (42)	32.05 (25)
χ^2 值		45.70	1.14	0.11	0.44
P值		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注：对照组为碳青霉烯类抗菌药物敏感肺炎克雷伯菌(CSKP)肺部感染患者，研究组为碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)肺部感染患者

2.5 CRKP耐药肺炎克雷伯菌耐药基因的检测结果(表7)：在CRKP中选取50株检测KPC基因，检出率>70%；CRKP中同时存在头孢菌素类抗菌药物耐药的50株肺炎克雷伯菌AmpC检出率为70.00%；40株CRKP同时存在氨基糖苷类抗菌药物耐药的肺炎克雷伯菌中aac(3)-II、ant(3"-I、rmtB基因检出率均为40%以上；50株CRKP同时存在β-内酰胺酶抑制剂抗菌药物耐药的肺炎克雷伯菌TEM基因检出率为74.00%；30株CRKP同时存在喹诺酮类抗菌药物耐药的肺炎克雷伯菌中qnrS基因检出率为50.00%，qnrA基因检出率为6.67%。

表7 CRKP耐药基因检测结果

基因名称	检测株数(株)	阳性株数(株)	检出率(%)
TEM	50	37	74.00
KPC	50	36	72.00
AmpC	50	35	70.00
aac(3)-II	40	29	72.50
ant(3"-I	40	24	60.00
rmtB	40	17	42.50
qnrS	30	15	50.00
armA	40	10	25.00
qnrA	30	2	6.67

注：CRKP为碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌，KPC为肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶

3 讨论

肺炎克雷伯菌是呼吸道主要的致病菌之一，ICU患者病情复杂危重，尤其是出现呼吸衰竭(呼衰)

的患者，气管切开或气管插管是重要的抢救措施之一，而因气道的开放，致病菌容易进入气道，为肺炎克雷伯菌感染创造了有利条件^[9]。碳青霉烯类抗菌药物是治疗肺炎克雷伯菌的首选药物，而CRKP的感染率在过去10年内快速上升。有研究显示，肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率为29.1%^[10]，而我科人工气道机械通气肺炎克雷伯菌肺炎患者对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率高达75.41%，提示建立人工气道患者更易产生CRKP，并且因CRKP的耐药性强，CRKP所致感染给临床治疗和院感防控造成了极大困难^[11]。

本研究显示：研究组肺炎克雷伯菌对头孢替坦、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢曲松、头孢他啶、庆大霉素的耐药率明显高于对照组，而且肺炎克雷伯菌对相对敏感的复方新诺明耐药率也高达36.11%，对阿米卡星耐药率在49.31%，对其他抗菌药物的耐药率均高于50%。本研究亦显示，2016至2019年肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率呈上升趋势。原因考虑与碳青霉烯类抗菌药物用量相关。曾哲等^[12]研究显示，肺炎克雷伯菌对美罗培南的耐药率从2013年的49.7%上升至2016年的62.2%，2018年又下降到54.8%，有先升后降的趋势，进一步研究显示，肺炎克雷伯菌对美罗培南的耐药率与碳青霉烯类抗菌药物的用量呈正相关($r=0.852$, $P=0.031$)。在肺炎克雷伯菌中存在一种新型非金属碳青霉烯酶KPC基因，它是引起肺炎克雷伯菌对碳青霉烯耐药的主要原因之一^[13]。碳青霉烯类耐药基因可以通过质粒介导引起水平传播^[14]。本研究显示，72%的CRKP中可检测出KPC基因。产KPC的肺炎克雷伯菌接触高水平的碳青霉烯后会产生相关应激适应性反应从而导致细菌耐药^[15]。同时产KPC的肺炎克雷伯菌株还可携带肺炎克雷伯菌新德里金属蛋白酶(NDM)等其他耐药基因，从而导致耐药^[16]。本研究显示，CRKP检出前使用碳青霉烯类抗菌药物是CRKP产生的独立危险因素。因此，危重症患者应减少碳青霉烯类抗菌药物暴露。

建立人工气道机械通气患者需要进行呼吸机日常管理、反复吸痰等操作，为肺炎克雷伯菌在不同患者间的传播提供了机会。因此机械通气患者更容易并发CRKP感染^[17-18]。本研究显示：研究组机械通气时间>10d患者比例明显高于对照组。另外，CRKP感染与合并肝脏疾病、神经系统疾病、肾脏疾病等多种因素相关^[19]。本研究显示，研究组合

并 COPD、恶性肿瘤患者比例明显高于对照组,而白蛋白水平明显低于对照组。恶性肿瘤患者多伴有免疫力低下,加之静脉置管、化疗药物导致骨髓抑制等,极易并发多重耐药菌感染^[20]。而恶性肿瘤合并耐碳青霉烯类肠杆菌感染患者的 30 d 病死率超过 78%^[21]。COPD 是一种呼吸系统常见的慢性基础疾病,由于气道内的慢性炎症,导致气道壁反复损伤和修复,使气道腔狭窄,发生不可逆的气流受限,患者呼吸道防御能力明显下降,容易并发肺炎克雷伯菌感染^[22]。白蛋白水平降低往往提示患者营养不良,抵抗力下降,使患者住院时间延长,长期使用广谱抗菌药物为多重耐药菌的产生创造了条件。

本研究显示,研究组 APACHE II 评分及休克发生率均明显高于对照组,提示 CRKP 患者病情更加危重,病死率也更高;研究组 WBC、CRP、PCT 水平较对照组均明显升高,提示 CRKP 感染能引起更加严重的炎症反应,易继发严重脓毒症,使治疗更困难,预后更差,与既往研究结果^[23]一致。另外基础疾病和器官功能障碍的严重程度也会影响患者免疫功能并增加感染的风险。本研究显示,研究组伴有肾衰竭的患者比例明显高于对照组。相反,多重耐药菌感染所致严重脓毒症也会导致肾衰竭的发生^[24]。

本研究显示,研究组 CRKP 对青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、喹诺酮类等常用抗菌药物的耐药率均较对照组升高,与既往研究结果^[25]一致,为临床治疗带来极大困难。对青霉素类抗菌药物的耐药机制与肺炎克雷伯菌产 TEM 耐药基因有关,TEM 可以水解青霉素,张震等^[26]检测 45 株肺炎克雷伯菌发现,32 株含 TEM,检出率为 71.1%,与本研究结果相似。对头孢菌素类抗菌药物耐药的原因考虑与 AmpC 酶产生相关,大部分 AmpC 酶对三代头孢菌素有较高的水解能力,本研究显示,在 50 株 CRKP 中 AmpC 酶基因的检出率为 70%,高于张伍等^[27]报道的 54.87% 的检出率。对喹诺酮类抗菌药物的耐药机制与肺炎克雷伯菌产 qnrA、qnrS 耐药基因相关。姜梅杰^[28]研究发现,质粒介导的喹诺酮类耐药基因 qnr 检出率很高,以 qnrS 基因型为主,qnrA 检出率较低,与本研究结果类似。CRKP 对氨基糖苷类抗菌药物耐药的原因考虑与 AMEs 耐药基因相关:AMEs 作用于氨基糖苷类抗菌药物特定的氨基或羟基,降低抗菌药物对靶位核糖体的亲和力,使其产生耐药^[29]。AMEs 包括 aac、ant、aph 基因。本研究显示,氨基糖苷类抗菌药物耐药 CRKP aac(3)-II

检出率为 72.50%, ant(3)-I 检出率为 60.00%, 分别高于 2013 年梁彩倩等^[30]报告的 30.2%、13.6%。同时 16S rRNA 甲基化酶 (armA 和 rmtB) 也介导细菌对氨基糖苷类抗菌药物的耐药^[31],本研究显示 armA 10 株 (25.00%), rmtB 17 株 (42.50%), 较以往报告的研究结果^[30]明显增多。

综上所述,建立人工气道并机械通气的重症患者发生 CRKP 肺部感染的概率较高,且呈多重耐药性,导致病死率增加。为预防其传播,应采用适当的抗菌药物,及时给予降阶梯治疗,改善患者营养状态,缩短机械通气时间,尽量减少侵袭性操作,并加强每日质量核查护理^[32]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mulrone KT, Hall JM, Huang X, et al. Author correction: rapid susceptibility profiling of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 6697. DOI: 10.1038/s41598-018-25216-y.
- [2] 翁志骏. ICU 肺炎克雷伯菌分布及耐药性分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11 (2): 79-81. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.02.005.
Weng ZJ. Analyses of distribution and drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* in ICU [J]. Chin J Clin Pathol, 2019, 11 (2): 79-81. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.02.005.
- [3] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17 (5): 481-491. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.05.001.
Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance across China: report of the results in 2016 [J]. Chin J Infect Chemother, 2017, 17 (5): 481-491. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.05.001.
- [4] 向辉, 马卫星, 张淑芳, 等. 重症监护室老年患者下呼吸道感染多重耐药肺炎克雷伯杆菌的危险因素及预后 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39 (17): 4206-4210. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.17.032.
Xiang H, Ma WX, Zhang SF, et al. Risk factors and prognosis of multi drug resistant *Klebsiella pneumoniae* in elderly patients with lower respiratory tract infection in intensive care unit [J]. Chin J Gerontol, 2019, 39 (17): 4206-4210. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.17.032.
- [5] Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56 (4): 2108-2113. DOI: 10.1128/AAC.06268-11.
- [6] 李玉娟, 魏燕, 徐陶, 等. ICU 患者呼吸机相关性肺炎多耐药菌感染影响因素与预防分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29 (4): 523-526. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-180209.
Li YJ, Wei L, Xu T, et al. Characteristics, risk factors and preventive strategies of ventilator-associated pneumonia caused by multiple drug-resistant organism infections in ICU patients [J]. Chin J Nosocomiol, 2019, 29 (4): 523-526. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-180209.
- [7] 王利, 朱波, 何小鹏. 肺部感染评分对重症肺炎患者抗生素的指导及对预后的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22 (10): 1851-1854. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.010.029.
Wang L, Zhu B, He XP. Influence and intervention of pulmonary infection score on antimicrobial drug selection and prognosis for patients with severe pneumonia [J]. J Clin Pulmonary Med, 2017, 22 (10): 1851-1854. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.010.029.
- [8] 黄峰, 许元元. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药基因检测及溯源性 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17 (1): 21-25. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.01.005.
Huang F, Xu YY. Detection of drug resistance genes and homology

- of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Chin J Infect Control, 2018, 17 (1): 21–25. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.01.005.
- [9] Mulrone KT, Hall JM, Huang X, et al. Author correction: rapid susceptibility profiling of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 6697. DOI: 10.1038/s41598-018-25216-y.
- [10] 俞云松. 我国革兰阴性菌耐药态势及其机制 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40 (8): 573–577. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-0939.2017.08.006.
- Yu YS. Current situation and mechanism of drug resistance of gram-negative bacteria in China [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2017, 40 (8): 573–577. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-0939.2017.08.006.
- [11] Patel PK, Russo TA, Karchmer AW. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. Open Forum Infect Dis, 2014, 1 (1): ofu028. DOI: 10.1093/ofid/ofu028.
- [12] 曾哲, 徐领城, 李雷清, 等. ICU 抗菌药物用量与革兰阴性菌耐药的相关性分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45 (9): 935–939.
- Zeng Z, Xu LC, Li LQ, et al. Correlations between the consumption of antibiotics and the resistance of Gram-negative bacteria in ICU [J]. Chin J Antibiot, 2020, 45 (9): 935–939.
- [13] Samuelsen Ø, Naseer U, Tofield S, et al. Emergence of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates of sequence type 258 producing plasmid-mediated KPC carbapenemase in Norway and Sweden [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63 (4): 654–658. DOI: 10.1093/jac/dkp018.
- [14] 安翔宇, 谢伟峰, 郑旭, 等. 青岛市区 5 家医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌耐药基因检测及分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (2): 145–149. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200110-00027.
- An XY, Xie WF, Zheng X, et al. Detection and analysis of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* resistance genes in five hospitals in Qingdao City [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (2): 145–149. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200110-00027.
- [15] Adams-Sapper S, Gayoso A, Riley LW. Stress-adaptive responses associated with high-level carbapenem resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Pathog, 2018, 2018: 3028290. DOI: 10.1155/2018/3028290.
- [16] 张雯, 李传伟, 刘刚, 等. 重症监护病房耐碳青霉烯肺炎克雷伯杆菌感染情况的临床分析 [J/CD]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2017, 10 (1): 5–9. DOI: 10.3877/ema.j.issn.1674-6902.2017.01.002.
- Zhang W, Li CW, Liu G, et al. Clinical characteristics of patients with infectious caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in an intensive care unit [J/CD]. Chin J Lung Dis (Electronic Edition), 2017, 10 (1): 5–9. DOI: 10.3877/ema.j.issn.1674-6902.2017.01.002.
- [17] 吴亮, 应佳微, 蒋镇宏, 等. KPC-Kp 感染或定植的高危因素及治疗进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (12): 1148–1152. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2017.12.020.
- Wu L, Ying JW, Jiang ZH, et al. Advances in risk factors of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases-producing *Klebsiella pneumoniae* infection or colonization and its treatment strategies [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (12): 1148–1152. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2017.12.020.
- [18] Zhang Y, Guo LY, Song WQ, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *K. pneumoniae* bloodstream infection and predictors of mortality in Chinese paediatric patients [J]. BMC Infect Dis, 2018, 18 (1): 248. DOI: 10.1186/s12879-018-3160-3.
- [19] 唐洪影, 李静, 宋缘缘, 等. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯杆菌感染及预后相关因素分析 [J]. 天津医科大学学报, 2019, 25 (3): 271–274, 284.
- Tang HY, Li J, Song YY, et al. Related risk factors for infection and prognosis of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Tianjin Med Univ, 2019, 25 (3): 271–274, 284.
- [20] 尹海庆, 姚宝国, 陈万贞, 等. 恶性肿瘤患者耐碳青霉烯肺炎克雷伯杆菌感染危险因素及耐药性分析 [J]. 临床荟萃, 2020, 35 (2): 166–169. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2020.02.014.
- Yin HQ, Yao BC, Chen WZ, et al. Risk factors and drug resistance of Carbapenem-resistant Enterobacter in malignant tumor patients [J]. Clin Focus, 2020, 35 (2): 166–169. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2020.02.014.
- [21] 陈亮, 刘颖, 李真, 等. 碳青霉烯类抗生素耐药的肠杆菌科细菌感染和死亡的危险因素分析 [J]. 临床内科杂志, 2018, 35 (1): 40–42. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2018.01.011.
- Chen L, Liu Y, Li Z, et al. Risk factors for acquisition and mortality of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection [J]. J Clin Intern Med, 2018, 35 (1): 40–42. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2018.01.011.
- [22] 刘斌, 周瑞清, 邢青峰. 老年 COPD 合并支气管扩张的危险因素分析 [J/CD]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2019, 12 (3): 301–305. DOI: 10.3877/ema.j.issn.1674-6902.2019.03.007.
- Liu B, Zhou RQ, Xing QF. Analysis of risk factors for elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with bronchiectasis [J/CD]. Chin J Lung Dis (Electronic Edition), 2019, 12 (3): 301–305. DOI: 10.3877/ema.j.issn.1674-6902.2019.03.007.
- [23] 李惠, 郑瑶, 杨翔, 等. 重症患者耐碳青霉烯肺炎克雷伯杆菌感染的临床特征及预后分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19 (2): 129–134. DOI: 10.7507/1672-2531.201809113.
- Li H, Zheng Y, Yang X, et al. Clinical characteristics and prognosis of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection of critical patients [J]. Chin J Evid-Based Med, 2019, 19 (2): 129–134. DOI: 10.7507/1672-2531.201809113.
- [24] 陈小燕, 黄中伟, 崔秋霞, 等. 早期目标导向干预对老年严重脓毒症患者功能改善及生存率的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2018, 21 (32): 3946–3950. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.32.007.
- Chen XY, Huang ZW, Cui QX, et al. Effects of early target-oriented intervention on functional improvement and survival in elderly patients with severe sepsis [J]. Chin Gen Pract, 2018, 21 (32): 3946–3950. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.32.007.
- [25] 蒋作梅. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯杆菌 (CRKP) 临床特征及其危险因素分析 [D]. 广州: 广州医科大学, 2018.
- Jiang ZM. Clinical characteristics and risk factors of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) [D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2018.
- [26] 张霞, 张国龙, 张歌, 等. 肺炎克雷伯杆菌耐药基因的检测及流行病学研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24 (24): 6001–6003. DOI: 10.11816/cn.ni.2014-135668.
- Zhang X, Zhang GL, Zhang G, et al. Detection of drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* genes and epidemiological research [J]. Chin J Nosocomiol, 2014, 24 (24): 6001–6003. DOI: 10.11816/cn.ni.2014-135668.
- [27] 张伍, 周勇军. 产 ESBLs 和 AmpC 肺炎克雷伯杆菌的临床分布及耐药性监测 [J]. 实用预防医学, 2013, 20 (4): 470–473. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2013.04.032.
- Zhang W, Zhou YJ. Clinical distribution and drug resistance monitoring of ESBLs-producing and AmpC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Pract Prevent Med, 2013, 20 (4): 470–473. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2013.04.032.
- [28] 姜梅杰. 肺炎克雷伯杆菌质粒介导喹诺酮类耐药基因 *qnrA*, *qnrB* 和 *qnrS* 的研究 [J/CD]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2011, 5 (23): 7136–7139. DOI: 10.3877/ema.j.issn.1674-0785.2011.23.062.
- Jiang MJ. Plasmid mediated quinolone resistance genes *qnrA*, *qnrB* and *qnrS* in *Klebsiella pneumoniae* [J/CD]. Chin J Clin (Electronic Edition), 2011, 5 (23): 7136–7139. DOI: 10.3877/ema.j.issn.1674-0785.2011.23.062.
- [29] Serpersu EH, Ozen C, Wright E. Studies of enzymes that cause resistance to aminoglycosides antibiotics [J]. Methods Mol Med, 2008, 142: 261–271. DOI: 10.1007/978-1-59745-246-5_20.
- [30] 梁彩倩, 张永标, 杨晓燕, 等. 肺炎克雷伯杆菌氨基糖苷类耐药相关酶的基因型研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23 (3): 561–564.
- Liang CQ, Zhang YB, Yang XY, et al. Study on genotype of enzymes associated with aminoglycosides resistance in *Klebsiella pneumoniae* [J]. Chin J Health Lab Technol, 2013, 23 (3): 561–564.
- [31] Yu FY, Wang LX, Pan JY, et al. Prevalence of 16S rRNA methylase genes in *Klebsiella pneumoniae* isolates from a Chinese teaching hospital: coexistence of *rmtB* and *armA* genes in the same isolate [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 64 (1): 57–63. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.020.
- [32] 滕洪云, 程秀玲, 杨万杰, 等. 每日质量核查对 ICU 重症患者院内感染的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25 (3): 297–301. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.03.019.
- Teng HY, Cheng XL, Yang WJ, et al. The effect of daily quality checklist on intensive care unit severe patients with hospital associated infection [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2018, 25 (3): 297–301. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.03.019.