



扫码阅读电子版

耐碳青霉烯肠杆菌科细菌定植与感染研究进展

张侃^{1,2} 马琳² 王博¹ 管希周²

¹解放军总医院 解放军医学院研究生管理大队, 北京 100853; ²解放军总医院呼吸与危重症医学科, 北京 100853

通信作者: 管希周, Email: gxz301@126.com

【摘要】 近年来, 由于抗菌药物的广泛使用、耐药菌株突变等原因, 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 日益增多, CRE 已成为公共卫生安全的巨大威胁。肠道定植 CRE 已被认为是全身感染 CRE 的一个重要危险因素, 去定植是减少 CRE 携带并可能减少 CRE 感染的有效的措施。

【关键词】 碳青霉烯类; 耐药; 肠杆菌科细菌; 定植; 感染

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.10.014

Research advances of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infection

Zhang Kan¹, Ma Lin², Wang Bo¹, Guan Xizhou²

¹Department of Graduate Administration, Chinese PLA General Hospital, Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China; ²Department of Respiratory and Critical Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Guan Xizhou, Email: gxz301@126.com

【Abstract】 In recent years, due to the widespread use of antibiotics and drug-resistant strains mutation, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) has markedly increased worldwide, CRE has become a huge threat to public health safety. CRE of colonization in intestinal tracts have been considered to be an important risk factor for systemic infections CRE, decolonization is an effective measure to reduce CRE carrier and possibly reduce CRE infection.

【Key words】 Carbapenem; Resistant; Enterobacteriaceae; Colonization; Infection

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.10.014

近年来, 由于抗菌药物的广泛使用、耐药菌株突变等原因, 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 日益增多, 由其引起的感染住院时间长、清除困难、死亡率较高, 给临床治疗带来极大挑战。2018 年上半年 CHINET 中国细菌耐药性监测结果显示肠杆菌科细菌对美罗培南的耐药率为 11.6%, 亚胺培南的耐药率为 11.4%, 厄他培南的耐药率为 9.4%。

1 CRE 产生历史

在 20 世纪 90 年代初期, CRE 出现在日本, 随后在邻国被相继发现^[1]。在美国, 于 1996 年鉴定了一种对碳青霉烯耐药的肺炎克雷伯菌菌株 (carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae, CRKP), 该菌株产生了一种新的碳青霉烯酶, 即肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶 1 (Klebsiella pneumoniae carbaenemases-1, KPC-1)^[2], 该 KPC 基因编码在可转移的质粒上, 能够有效地水解头孢菌素和碳青霉烯, 21 世纪初期, 产 KPC 酶的肺炎克雷伯菌在纽约市部分医院迅速流行^[3-4]。此后, 产 KPC 酶的肺炎克雷伯菌迅速播

散至美国大陆和许多其他国家, 并在某些地区引起暴发和流行^[5]。与此同时, 出现了另一组碳青霉烯酶 (OXA-48), 在 2000 年主要在地中海国家的肺炎克雷伯菌中传播^[6-7]。2009 年一组新德里金属 β-内酰胺酶 (New Delhimetallo β-lactames, NDM) 在一例曾经去印度旅行的患者中被鉴定出^[8], 此后, NDM-1 在南亚乃至全球爆发^[9-10]。

2 CRE 定植与感染的流行病学

CRE 定植在全球普遍存在, 在不同医疗机构中 CRE 的定植率在 0.3%~50% 之间^[11-16]。对在医疗护理相关机构存在 CRE 定植的患者 1 年的随访中, 76.7% 的患者在 1 个月时仍然携带超广谱 β-内酰胺酶 (extended spectrum β-lactamase, ESBL) 或 CRE, 3 个月时为 75.2%, 6 个月时为 55.3%, 12 个月为 35.2%^[17]。社区居民的持续定植风险似乎较低, 1 个月时为 52.3%, 3 个月时为 52.5%, 6 个月时为 19.2%, 12 个月为 25.4%^[17], 可以看出有相当数量的患者在 1 年后仍有 CRE 持续定植, 医疗护理相关机构中 CRE 的定植风险似乎大于社区。

CRE 感染发病率较高的国家包括希腊、意大利、巴西和中国,其次是包括美国和哥伦比亚在内的其他几个国家,印度由于产 NDM 菌株的传播而导致 CRE 的负担很高,但流行病学数据较少^[18]。肺炎克雷伯菌的发病率在希腊高达 62%,意大利高达 33%。在美国,2014 年造成医疗保健相关感染的肺炎克雷伯杆菌中有 11%对碳青霉烯类耐药,比 2013 年有所下降(13%)^[19],大多数 CRE 病例集中在大西洋中部(纽约、新泽西州和宾夕法尼亚州),中西部(密歇根州和伊利诺斯州)以及东南部(佛罗里达州)。

3 CRE 的耐药机制

对碳青霉烯类药物的耐药性通常由二种主要机制引起:(1) β -内酰胺酶活性与结构突变结合,质粒编码的 ESBL 和头孢菌素酶能够与孔蛋白的突变相结合,细菌某种孔蛋白的丢失或表达降低可使相应的抗菌药物不能通过扩散穿过细胞膜进入菌体,从而导致细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药^[20-22]; (2) 产生碳青霉烯酶,指能水解碳青霉烯类抗生素的酶,碳青霉烯酶属于 β -内酰胺酶,有 3 个不同的分子类别,目前临床常见的此类酶包括 Ambler A 类(如 KPC、GES), Ambler B 类(如 NDM、IMP、VIM)及 Ambler D 类(如 OXA-48、OXA-23 等)^[23-24]。A 类酶中最常见的为 KPC,它使用丝氨酸残基作为活性物质,其底物范围非常广泛,包括青霉素、头孢菌素,经典的 β -内酰胺酶抑制剂(克拉维酸、舒巴坦和他唑巴坦),氨曲南和碳青霉烯类,其活性仅由克拉维酸最小限度地抑制,但可被硼酸化合物很好地抑制^[25]。B 类酶中包括 NDM 的 MBL 是在活性部位具有锌的金属酶,其水解谱类似 KPC,但不能水解氨曲南^[18]。D 类酶主要是指 OXA 型酶,是一种类似 KPC 的丝氨酸 β -内酰胺酶,但具有独特的活性谱,能水解青霉素和碳青霉烯类抗生素,但不能水解头孢菌素和氨曲南,此外,其对碳青霉烯类抗生素的活性不如 KPC 和 MBL 强^[18]。

4 CRE 定植与感染的关系

直肠定植 CRE 已经被认为是造成患者随后感染 CRE 的重要流行病学危险因素。直肠定植 CRE 定义在大多数研究中是由直肠拭子决定^[26-31]。在最近的一篇荟萃分析中,包括的 1 806 例最初定植的患者中,观察到 299 例临床感染,感染率为 16.5%,不同研究中的感染率差异很大,从 0%~89%,大部分在 7.6%~44.4% 的范围内,不同的感染率,可能是由于生物类型,患者人群和临床环境的差异等因素所致^[32]。CRE 的定植或感染显著延长了住院时间,定植或感染患者的病死率为 10%,但是由定植发展为感染的患者病死率更高(30%~75%)^[32]。造成这种高病死率的原因很多,包括住院时间长,整体健康状况较差,感染的不同部位,伴随疾病,最重要的原因是治疗感染的抗菌药物选择有限^[32]。

CRE 定植随后发展为感染的患者中,约半数 of 肺部感染,其次为尿路感染、血流感染、皮肤软组织感染等^[32]。考虑到最常见的感染是肺部感染,误吸胃肠道内容物很可能是重症患者肠道定植菌发展为感染的潜在机制,曾经接

受内镜或结肠镜检查同样是造成 CRE 感染的影响因素^[33]。

5 CRE 去定植的方法

CRE 去定植是减少 CRE 携带并可能减少 CRE 感染的有效的措施。去定植的成功最好由三个独立的阴性直肠拭子确定,其中至少一个是使用 PCR 方法进行的^[17]。在许多随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中进行了选择性消化道去污染(selective digestive tract decontamination, SDD)试验,获得了一些有关肠道去除定植的经验,并显示出降低感染率和全因死亡率的结果^[34-35]。

一项荟萃分析报告指出,在医疗保健机构中,ESBL/CRE 定植率在没有干预的情况下,从 1 个月时的 76.7% (95% CI: 69.3%~82.8%) 减少至 12 个月后的 35.2% (95% CI: 28.2%~42.9%), 给予去定植治疗,治疗结束时的定植率为 37.1% (95% CI: 27.5%~47.7%), 1 个月时为 57.9% (95% CI: 43.1%~71.4%)。在两项随机试验中,去定植治疗结束时,定植率显著减少(OR = 0.42, 95% CI: 25%~65%), 但 1 个月效果不显著(OR = 0.72, 95% CI: 48%~105%)。在社区居民中,ESBL 定植从 1 个月时的 52.3% (95% CI: 29.5%~74.2%) 降至 6 个月时的 19.2% (95% CI: 9.7%~34.4%), 所以去定植治疗可以短期减少 ESBL/CRE 定植,但其长期的作用尚不清楚^[17]。大多数去定植方法包括口服氨基糖苷类,黏菌素(多黏菌素 E)或两者的组合,还有一些额外的口咽洗涤/泌尿去定植方案。在一项运用多黏菌素 E 和庆大霉素去定植与安慰剂的 RCT 研究中指出,在 2 周时 CRKP 阳性的直肠培养物的百分比显著降低,安慰剂组中 16.1% 和 SDD 组中 61.1% CRKP 直肠培养物为阴性(OR 值为 0.13; 95% CI: 0.02~0.74; $P < 0.0016$), 两组的百分比之间的差异在 6 周后仍然存在(33.3% 比 58.5%)^[36]。但在另一篇同样是运用用多黏菌素 E 和庆大霉素去定植治疗的文献中,得出相反结论,在平均使用上述药物 21 d (范围 12~40 d) 之后,在 64 例(6/14, 43%) 患者中实现了去定植,但在 23 例(23/76, 30%) 的对照组中也观察到了去定植($P = 0.102$), SDD 治疗导致治疗后分离物中黏菌素(抗性率增加 19%)和庆大霉素(增加 45%)的继发耐药,而在在对照组中则无此种情况发生^[37]。最近,有文献指出运用粪菌移植方法清除 CRE 定植,粪菌移植 1 周后,3/8 例患者无 CRE 定植,3 个月,4/8 例患者无 CRE 定植^[38],但因该试验样本量较小,缺乏对照,需更大的队列和随机试验证实。

6 CRE 感染的治疗

CRE 菌株通常对所有的 β -内酰胺药物都耐药,包括碳青霉烯类和 β -内酰胺酶抑制剂(头孢他啶阿维巴坦明显例外)^[18]。但大多数菌株仍然对多黏菌素(黏菌素和多黏菌素 B)和替加环素敏感^[18]。此外,对于一些产生 KPC 和 OXA-48 的菌株对某些氨基糖苷类(庆大霉素或阿米卡星)敏感,但对于产 NDM 的菌株通常对所有氨基糖苷类药物都耐药^[18]。磷霉素可以对 80% 的 CRE 有抗菌活性,可用

于对黏菌素和替加环素敏感性降低的产 KPC 的肺炎克雷伯菌^[39]。目前大多建议联合使用抗感染药物治疗 CRE 感染^[40]，多采用含碳青霉烯的方案（如美罗培南与黏菌素，替加环素或庆大霉素联合）治疗侵袭性 CRE 感染^[18]。

目前针对 CRE 的活性，有多种新药正在临床研发，主要分为 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂组合和其他。美国已于 2015 年起开始临床应用头孢他啶-阿维巴坦（avibactam），阿维巴坦是一种新型 β -内酰胺酶抑制剂，可抑制 KPC，ESBL，头孢菌素酶和 OXA-48，结果显示头孢他啶-阿维巴坦对大多数产生 KPC 和 OXA-48 的菌株具有活性，但目前该药用于 CRE 感染治疗的临床数据较少^[41]。另外两种 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂组合正处于晚期临床试验中，包括美罗培南-vaborbactam 和亚胺培南-西司他丁-relebactam，他们的抗菌谱总体类似于头孢他啶-阿维巴坦^[42]。晚期临床试验中其他类别的药物包括 plazomicin，eravacycline 和 cefiderocol。Plazomicin 是一种新型氨基糖苷类抗生素，它对包括产生 KPC 菌株在内的大多数肠杆菌科菌株具有活性，但由于经常共同产生 16S 核糖体 RNA 甲基转移酶，所以抗 NDM 产生菌株的活性受到限制。Eravacycline 是新型含氟四环素类衍生物，具有广泛抗革兰阴性菌包括 CRE 的活性。它的抗菌谱与替加环素相似，但它在体外活性、药代动力学和耐受性方面可能更具有优势^[42]。头孢地尔（cefiderocol S-649266）是一种新型的铁载体头孢菌素，已显示出体外抗 CRE 的活性，包括产生 KPC 和产生 MBL 的肠杆菌科细菌^[43]。目前针对 CRE 感染治疗暂无国际统一有效方案，还需结合当地菌株流行病学特征、药敏结果、感染的部位及严重程度、抗菌药物的药效动力学及药代动力学、经济条件等因素综合考量。

7 CRE 的控制

美国疾病控制与预防中心（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）已将 CRE 等三类细菌耐药问题列为国家“紧急”威胁，2012 年 1 月 CDC 发布了 CRE 管理指南，包括手卫生、接触隔离、医务保健人员培训、尽可能少的使用侵入性操作、患者的隔离、发现 CRE 时尽快通知临床医生及感控人员、抗菌药物管理、CRE 筛查、主动监测、洗必泰擦浴等。

8 结语

随着碳青霉烯类抗生素的广泛应用，耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌逐渐增加，CRE 感染难以治疗，且病死率高，治疗方案的选择有限，多采用含碳青霉烯的方案联合治疗，许多新药正在临床试验中，其中一些将于不久的将来用于临床。短期的去定植会减少 CRE 定植率，但其长期效应及对临床影响尚不完全明确，未来需多中心、更大的队列和随机试验证实，而且这些试验需注意区分是细菌长期定植，或是重新感染。预防 CRE 的传播需从源头抓起，加强抗菌药物管理、有效控制细菌的传播途径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, et al. Molecular

characterization of an enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38(1):71-78. DOI:10.1128/AAC.38.1.71.

- [2] Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45 (4): 1151-1161. DOI:10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001.
- [3] Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(1):55-60. DOI:10.1086/421495.
- [4] Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165 (12): 1430-1435. DOI: 10.1001/archinte.165.12.1430.
- [5] Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13 (9):785-796. DOI:10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
- [6] Poirel L, Heritier C, Tolun V, et al. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(1): 15-22. DOI:10.1128/AAC.48.1.15-22.2004.
- [7] Potron A, Poirel L, Rondinaud E, et al. Intercontinental spread of OXA-48 beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* over a 11-year period, 2001 to 2011 [J]. *Euro Surveill*, 2013, 18(31).
- [8] Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(12):5046-5054. DOI:10.1128/AAC.00774-09.
- [9] Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(9): 597-602. DOI:10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
- [10] Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, et al. The emerging NDM carbapenemases [J]. *Trends Microbiol*, 2011, 19 (12): 588-595. DOI:10.1016/j.tim.2011.09.005.
- [11] Vatopoulos A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece—a review of the current evidence [J]. *Euro Surveill*, 2008, 13(4). pii:8023.
- [12] Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission [J]. *J Antimicrobial Chemother*, 2012, 67 (12): 2976-2981. DOI: 10.1093/jac/dks316.
- [13] Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, et al. Carriage rate

- of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak[J]. *J Hosp Infect*, 2010, 74(4):344-349. DOI:10.1016/j.jhin.2009.07.022.
- [14] Zhao ZC, Xu XH, Liu MB, et al, Fecal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a Chinese university hospital [J]. *Am J Infect Control*, 2014, 42(5):e61-64. DOI:10.1016/j.ajic.2014.01.024.
- [15] Bhargava A, Hayakawa K, Silverman E, et al, Risk factors for colonization due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients exposed to long-term acute care and acute care facilities [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2014, 35(4):398-405. DOI:10.1086/675614.
- [16] Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S, et al, Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013, 34(8):809-817. DOI:10.1086/671270.
- [17] Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, et al, Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(10):2729-2739. DOI:10.1093/jac/dkw221.
- [18] Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae [J]. *Clin Lab Med*, 2017, 37(2):303-315. DOI:10.1016/j.cll.2017.01.005.
- [19] Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2011-2014 [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2016, 37(11):1288-1301. DOI:10.1017/ice.2016.174.
- [20] Bush K, Fisher J. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria [J]. *Annu Rev Microbiol*, 2011, 65:455-478. DOI:10.1146/annurev-micro-090110-102911.
- [21] Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(3):969-976. DOI:10.1128/AAC.01009-09.
- [22] Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(4):657-686. DOI:10.1128/CMR.18.4.657-686.2005.
- [23] Bae I, Kang H, Jang I, et al. Detection of Carbapenemases in Clinical Enterobacteriaceae Isolates Using the VITEK AST-N202 Card [J]. *Infect Chemother*, 2015, 47(3):167-174. DOI:10.3947/ic.2015.47.3.167.
- [24] Banerjee P, Jaggi T, Haider M, et al. Prevalence of Carbapenemases and Metallo- β -lactamases in Clinical Isolates of *Enterobacter Cloacae* [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(11):DM01-02. DOI:10.7860/JCDR/2014/9485.5182.
- [25] Ke W, Bethel C, Papp-Wallace K, et al. Crystal structures of KPC-2 β -lactamase in complex with 3-nitrophenyl boronic acid and the penam sulfone PSR-3-226 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(5):2713-2718. DOI:10.1128/AAC.06099-11.
- [26] Latibeaudiere R, Rosa R, Laowansiri P, et al. Surveillance cultures growing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* predict the development of clinical infections: a retrospective cohort study [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(3):415-422. DOI:10.1093/cid/ciu847.
- [27] Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae* [J]. *Am J Infect Control*, 2012, 40(5):421-425. DOI:10.1016/j.ajic.2011.05.022.
- [28] Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon A, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak [J]. *J Hosp Infect*, 2010, 74(4):344-349. DOI:10.1016/j.jhin.2009.07.022.
- [29] Pisney L, Barron M, Kassner E, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae rectal screening during an outbreak of New Delhi metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* at an acute care hospital [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2014, 35(4):434-436. DOI:10.1086/675597.
- [30] Lowe C, Kus J, Salt N, et al. Nosocomial transmission of New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Toronto, Canada [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013, 34(1):49-55. DOI:10.1086/668778.
- [31] Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(5):451-456. DOI:10.1111/j.1469-0691.2012.03888.x.
- [32] Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review [J]. *Am J Infect Control*, 2016, 44(5):539-543. DOI:10.1016/j.ajic.2015.12.005.
- [33] McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10):e0186195. DOI:10.1371/journal.pone.0186195.
- [34] de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(1):20-31. DOI:10.1056/NEJMoa0800394.
- [35] de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2003, 362(9389):1011-1016. DOI:10.1016/S0140-6736(03)14409-1.
- [36] Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive

decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012, 33(1): 14-19. DOI:10.1086/663206.

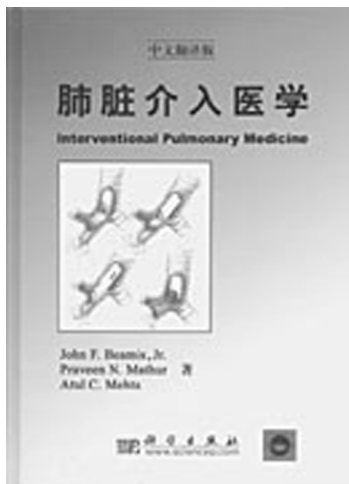
- [37] Lubbert C, Fauchoux S, Becker-Rux D, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 42(6): 565-570. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.08.008.
- [38] Dinh A, Fessi H, Duran C, et al. Clearance of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* vs vancomycin-resistant enterococci carriage after faecal microbiota transplant: a prospective comparative study [J]. *J Hosp Infect*, 2018, 99(4): 481-486. DOI:10.1016/j.jhin.2018.02.018.
- [39] Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, et al. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(7): 1069-1077. DOI: 10.1086/527442.

- [40] Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015, 36(1): 74-84. DOI:10.1055/s-0035-1544208.
- [41] Falcone M, Paterson D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(10): 2713-2722. DOI: 10.1093/jac/dkw239.
- [42] Thaden JT, Pogue JM, Kaye KS. Role of newer and re-emerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. *Virulence*, 2017, 8(4): 403-416. DOI: 10.1080/21505594.2016.1207834.
- [43] Kohira N, West J, Ito A, et al. In Vitro Antimicrobial Activity of a Siderophore Cephalosporin, S-649266, against *Enterobacteriaceae* Clinical Isolates, Including Carbapenem-Resistant Strains [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(2): 729-734. DOI:10.1128/AAC.01695-15.

(收稿日期:2018-08-09)

· 简讯 ·

《肺脏介入医学》已出版



由科学出版社最新出版的中文版《肺脏介入医学》，是由北京协和医院组织相关专家翻译。该书系统的介绍了介入技术在治疗肺部良性与恶性疾病方面的最新内容和方法。三位主编:John F. Beaman, Jr Praveen N. Mathur Atul C. Mehta 均是肺脏介入医学领域的专家;美国支气管病学会的创始人。作为当今介入领域知名专家的智慧结晶,这一综合性专著为呼吸科医生及其他专科医师提供了全面的有关介入技术在诊断和治疗领域的应用技术——包括硬质支气管术、激光治疗、冷冻治疗、电手术治疗、荧光支气管镜术、内科胸腔镜以及经支气管壁和经胸壁针吸术等。对于异物取出、肺胸膜病变以及早期肺癌等处理过程中的困境及具体情况,本书详细阐述了其操作流程。该书是呼吸科医生的必备参考书之一。

定价 149.00 元。邮购电话:010-64034601 传真:010-64019761 地址:100717 北京市东黄城根北街 16 号 科学出版社温晓萍(请在汇款附言注明您购书的书名、册数、联系电话、是否要发票等)