

血液肿瘤患者碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(CRE)感染的诊治与防控 中国专家共识(2025年版)

中华医学会血液学分会 中国医师协会血液科医师分会 中华医学会细菌感染与耐药防治分会

通信作者:刘启发,南方医科大学南方医院,南方医科大学血液病研究所,广州 510515, Email: liuqifa628@163.com; 黄晓军,北京大学人民医院,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,北京 100044, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20250403-00162

【摘要】 细菌耐药已成为全球公共卫生领域的重大挑战,碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(CRE)出现并在全球范围内快速播散,对人类健康构成极大威胁。血液肿瘤患者是CRE感染的高危人群,且感染的病死率亦较高。在血液肿瘤患者中,如何诊治和防控CRE感染已成为当前细菌感染领域最为棘手的问题。为规范我国血液肿瘤患者CRE感染诊治方案和防控策略,国内血液、感染等领域专家对CRE感染的流行病学特点、实验室检测、治疗原则、主要治疗药物和方案、CRE感染及定植的危险因素、医院感染防控等方面进行讨论,形成了本共识。

Chinese expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infection in patients with hematological malignancies (2025)

Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, Chinese Hematology Association, Chinese Medical Doctor Association, Chinese Society of Bacterial Infection and Drug Resistance Prevention, Chinese Medical Association

Corresponding author: Liu Qifa, Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China, Email: liuqifa628@163.com; Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Antimicrobial resistance in bacteria has become a major challenge in global public health. The emergence and rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) worldwide pose a significant threat to human health. Patients with hematological malignancies are at high risk of CRE infection, and the mortality rate of such infections is also relatively high. In these patients, how to diagnose, treat and prevent CRE infection has become the most difficult issue in the field of bacterial infection. To standardize the diagnosis and treatment plans and prevention strategies for CRE infection in patients with hematological malignancies in China, experts from the fields of hematology and infectious diseases were invited to discuss and reached a consensus on the epidemiological characteristics of CRE infection, laboratory detection, treatment principles, main therapeutic drugs and dosing regimens, risk factors for CRE infection and colonization, and hospital infection prevention and control.

碳青霉烯类药物是治疗细菌感染,特别是肠杆菌科细菌感染的最强效的 β -内酰胺类药物^[1]。临床菌株一旦对碳青霉烯类药物产生耐药,治疗将面临极大困难。近年来,碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌(CRE)感染的检出率逐渐升高。相较于碳青霉烯类药物敏感的肠杆菌科细菌(CSE),由于CRE感染

的治疗方法有限、有效的抗感染治疗往往被延迟^[2],因此CRE感染患者的死亡率较高^[2-3]。由于CRE感染的高危害性,2013年美国疾病控制与预防中心(CDC)将CRE列为耐药细菌“紧急”级别的首位,2024年世界卫生组织(WHO)同样将CRE列为耐药风险最高级别第一位。



血液肿瘤患者是发生 CRE 感染的高危人群^[4]。这些患者由于原发性免疫缺陷和接受化疗、放疗、造血干细胞移植(HSCT)等治疗措施导致中性粒细胞缺乏等免疫功能缺陷,其 CRE 感染的检出率和病死率较其他科室患者更高^[5-6]。制订针对血液肿瘤患者 CRE 感染的诊治与防控专家共识是血液科医师在临床工作中的迫切需要。2020 年,由国内血液、感染等领域专家共同讨论制订的《血液肿瘤患者 CRE 感染的诊治与防控中国专家共识(2020 年版)》发表,旨在为血液肿瘤患者 CRE 感染的诊治和防控提供参考意见。但近年来,CRE 感染的流行病学特点、碳青霉烯酶基因型分布特点、防控措施及治疗药物均发生了改变,相关数据已更新。因此,需要对 2020 版共识重新进行修订。

一、CRE 概述

1. CRE 的定义:满足以下任一条件的肠杆菌科细菌:①对任一碳青霉烯类药物耐药[亚胺培南、美罗培南、多利培南的最低抑菌浓度(MIC)≥4 mg/L,或厄他培南 MIC≥2 mg/L];②产碳青霉烯酶;③如果是对亚胺培南天然耐药的细菌(如摩氏摩根菌、变形杆菌属、普罗威登斯菌属),必须对其他碳青霉烯类药物(如美罗培南、厄他培南、多利培南)耐药^[7]。

2. CRE 的发生机制:CRE 机制包括^[7]:①产生碳青霉烯酶,水解碳青霉烯类抗菌药物;②外膜孔道蛋白缺失或表达降低,导致抗菌药物不能透过细胞膜进入细菌内,通常合并 AmpC 头孢菌素酶或超广谱 β-内酰胺酶(ESBL)的生成过多;③编码外排泵的基因过度表达,导致抗菌药物清除增加;④青霉素结合蛋白的结构改变,导致其与碳青霉烯类药物的亲和力下降。其中,①和②是主要机制。

依据 Ambler 分类系统将 β-内酰胺酶分为 4 类:A、B、C、D。其中 A、B、D 类为碳青霉烯酶^[7-8](表 1),而 C 类为头孢菌素酶。

二、CRE 感染的流行病学特征

1. CRE 感染的检出率:自 2000 年以来,CRE 感染的检出率逐年增加,但不同国家及地区 CRE 感染的检出率存在差异。2001 年美国 CRE 感染的检出

率为 1.2%,2011 年则升至 4.2%^[9]。2010—2013 年欧洲 CRE 感染的检出率为 2.0%^[10]。2014—2017 年欧洲碳青霉烯类耐药大肠埃希菌(CREC)感染的检出率为 0.1%~0.2%,碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)感染的检出率为 6.8%~7.4%,其中希腊最高,达 64.7%,其次为意大利(29.7%)和波兰(22.5%)^[11]。与欧美国家相比,我国 CRE 感染的检出率更高,2014 年为 12.5%,2016 年为 22.9%^[12],2019 年则升至 26.8%,2024 年为 23.4%(CHINET 监测网资料)。且各省市 CRE 感染检出率差异很大,河南最高(199/935),其次为上海(184/935)、重庆(105/935),青海和西藏最低(0/935)。在分离菌株中,最常见的为肺炎克雷伯菌,其次为大肠埃希菌^[13-14]。

血液肿瘤患者和接受 HSCT 的患者是 CRE 感染的高危人群,且其检出率逐年增加。在血液肿瘤合并肠杆菌科细菌所致血流感染(BSI)的患者中,欧美 CRE 感染的检出率为 4.7%~23.1%^[3,15],我国不同地区、不同疾病血液肿瘤患者 CRE 感染的检出率不同(表 2)。在 HSCT 后发生肠杆菌科细菌所致 BSI 的患者中,欧洲 CRE 感染的检出率为 8.4%~10.0%^[2,23],我国为 6.2%~10.4%^[24-26]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)(15.8%~23.7%)高于自体造血干细胞移植(auto-HSCT)(4.8%~8.9%)^[2,23],替代供者移植高于同胞相合移植^[24-26]。

欧美国家血液肿瘤患者 CRE 感染的菌株类型以肺炎克雷伯菌(70.0%~80.0%)为主,其次为大肠埃希菌(5.0%~20.0%)^[2,23]。但我国血液肿瘤患者 CRE 感染的菌株类型中大肠埃希菌(56.0%~58.1%)和肺炎克雷伯菌(36.0%~41.9%)几乎各占一半^[26-28]。在成人患者中,近期全国 92 家医院的筛查结果也显示,CRE 菌株类型中大肠埃希菌(44.4%)和肺炎克雷伯菌(41.3%)几乎各占一半^[29]。在儿童患者中,中国医学科学院血液病医院的结果显示,CRE 感染菌株主要为大肠埃希菌(53.8%),其次为阴沟肠杆菌(24.0%)和肺炎克雷伯菌(22.5%)^[30]。

2. CRE 的分子流行病学特征:我国 CRE 以产

表 1 碳青霉烯酶的分类^[7-8]

分类	活性位点	代表酶	常见细菌
A 类	丝氨酸	KPC、SME、GES 型	肠杆菌科细菌,铜绿假单胞菌少见
B 类	锌	NDM、VIM、IMP 型	肠杆菌科细菌,铜绿假单胞菌,不动杆菌属少见
D 类	丝氨酸	OXA-48、OXA-23、OXA-24 型	部分肠杆菌科细菌(以 OXA-48 为主),不动杆菌属(OXA-23、OXA-24)



KPC酶及NDM酶为主,部分产IMP酶和OXA酶。不同CRE菌株的产酶方式不同(表3)。在血液病患者中,我国CRE以产NDM酶(73.0%)及KPC酶(21.9%)为主,部分产IMP酶(2.1%)和OXA酶(1.4%)。大肠埃希菌以产NDM酶(98.6%)为主,肺炎克雷伯菌以产KPC酶(67.5%)为主,其次为NDM酶(27.0%)^[29]。KPC酶与NDM酶均属于碳青霉烯酶,均可以水解大多数β-内酰胺药物,包括碳青霉烯类。不同之处在于,KPC酶为丝氨酸酶,可以水解氨基曲南,但能被新型酶抑制剂阿维巴坦、瑞来巴坦和法硼巴坦抑制;而NDM酶为金属酶,不能水解氨基曲南,但不被阿维巴坦、瑞来巴坦和法硼巴

坦等抑制^[10]。近年来逐渐出现关于bla_{KPC}基因突变体的报道,与野生型bla_{KPC}相比,氨基酸序列的替代、插入或删除改变了KPC的结构,增强了其对头孢他啶的亲合力,减弱了其阿维巴坦的亲合力,从而介导细菌对头孢他啶/阿维巴坦(CZA)的耐药性。截至2023年底,全世界已报道发现150种bla_{KPC}基因突变体。在中国,新的突变体主要来自bla_{KPC-2};而在美国和欧洲,新的突变体主要来自bla_{KPC-2}和bla_{KPC-3}^[32]。

三、CRE感染的危险因素和临床预后

血液肿瘤患者发生CRE感染的危险因素包括:CRE定植,既往CRE感染,既往使用碳青霉烯类、酶

表2 我国血液恶性肿瘤患者CRE感染检出率^[16-21]

研究单位	时间	人群	部位	患者例数	CRE感染检出率(%)
安徽省立医院 ^[16]	2010-2014年	血液病(恶性85.6%,非恶性14.4%)	-	158	CREC:0.8%;CRKP:11.8%
福建医科大学附属协和医院 ^[17]	2013-2016年	血液恶性肿瘤化疗后	BSI	250	CREC:2.7%;CRKP:12.2%
中国医学科学院血液病医院 ^[18]	2014-2018年	血液病 ①恶性87.2%,非恶性10.8% ②粒细胞缺乏87.9% ③化疗78.3%,HSCT 11.4%	BSI	1098	CREC:3.9%;CRKP:5.7%
南方医科大学南方医院血液科 ^[19]	2018-2021年	恶性血液病(化疗70.6%,HSCT 25.8%)	BSI	328	CREC:7.9%;CRKP:10.4%
解放军总医院第五医学中心 ^[20]	2019-2021年	血液病(恶性94.1%,非恶性5.9%)	BSI	221	CREC:15.5%;CRKP:21.5%
广东50家医院血液科 ^[21]	2019年	血液病	BSI	725	CRKP:儿童3.7%,成人14.1%; CREC:儿童4%,成人7.9%
广东56家医院血液科 ^[22]	2020-2024年	血液病	BSI	4353 (2020年:837,2021年:814,2022年:874,2023年:917,2024年:911)	CRKP:2020-2024年从5.8%上升至15.8%;CREC:2020-2024年从6.7%上升至14.0%

注 CRE:碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌;HSCT:造血干细胞移植;BSI:血流感染;CREC:碳青霉烯类药物耐药的大肠埃希菌;CRKP:碳青霉烯类药物耐药的肺炎克雷伯菌;-:无数据

表3 我国CRE的分子流行病学特征^[13,31]

人群	所有CRE	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	阴沟肠杆菌
总体	产KPC酶54.3%~62.2%; 产NDM酶32.1%~35.7%; 产OXA-48酶7.3%	产NDM酶93.8%~96.0%	产KPC酶64.5%~84.9%; 产NDM酶12.5%~21.1%; 产OXA-48酶0.2%~9.6%	产NDM酶72.9%~75.0%; 产IMP酶13.9%~16.3%; 产KPC酶4.7%~8.3%
成人	产KPC酶70.3%; 产NDM酶20.6%	产NDM酶93.0%	产KPC酶87.0%; 产NDM酶5.4%	-
儿童	产KPC酶35.1%; 产NDM酶49.0%; 产OXA-48酶13.3%	产NDM酶97.2%	产KPC酶44.7%; 产NDM酶34.9%; 产OXA-48酶17.5%	-

注 CRE:碳青霉烯类耐药的肠杆菌目细菌;-:无数据

抑制剂复合制剂、喹诺酮类、氨基糖苷类和头孢菌素类抗菌药物,老年患者,入住 ICU,侵袭性操作,长期住院,长时间(≥ 7 d)中性粒细胞缺乏和接受 allo-HSCT 等^[2-3, 33-35]。此外,长期中性粒细胞缺乏、出现消化道症状、肛周感染、黏膜炎、接受放疗化和多部位 CRE 定植是 CRE 定植者发生 BSI 的危险因素^[26, 28, 30, 36-37]。

由于血液肿瘤患者和接受 HSCT 的患者存在中性粒细胞缺乏、免疫抑制剂应用等免疫功能缺陷,因此 CRE 感染所致的病死率高^[28, 38]。文献报道,在血液肿瘤合并 BSI 的患者中,CRE 所致 30 d 相关病死率高达 50% ~ 76.5%^[3, 27, 34, 38-39];在接受 HSCT 患者中,CRE 感染患者 3 个月的总体病死率为 58% ~ 73.8%,allo-HSCT 明显高于 auto-HSCT^[40-41]。

四、CRE 的表型和基因型检测^[42]

CRE 所产碳青霉烯酶的表型检测对于 CRE 感染精准治疗至关重要。随着检测技术提高,可实现“先酶后敏”。常见酶型和基因型检测方法如下:

1. 表型初筛实验:主要有以下 2 种:①纸片扩散法:美罗培南(每片 10 μg)或亚胺培南(每片 10 μg)纸片抑菌圈直径 ≤ 22 mm;②肉汤稀释法或 E-test 法:美罗培南或亚胺培南 MIC ≥ 2 mg/L。

2. 表型确证实验:主要有以下 3 种:①改良碳青霉烯灭活试验(mCIM);②Carba NP 试验;③EDTA-碳青霉烯灭活试验(eCIM)。其中 mCIM 和 eCIM 是国内最常用的检测方法。mCIM 和 Carba NP 试验主要用于检测产碳青霉烯酶,而 eCIM 主要用于检测产金属酶。

3. PCR 或 mNGS 检测:主要检测 KPC、NDM、OXA-48、IMP 和 VIM 等五种重要的碳青霉烯酶基因。

建议有条件的医疗机构对 CRE 分离株开展碳青霉烯酶表型或基因型的检测,尤其在不能获得 CZA 等新型 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂等抗菌药物的药敏试验结果时^[43]。对于部分无法进行酶型表型检测的医疗机构,可基于药敏结果和上述耐药机制,予以较恰当的药物选择。

五、CRE 感染的抗菌药物治疗

CRE 感染的治疗原则:①临床标本中分离到或分子学手段检测到 CRE,当痰标本中检出 CRE 时,首先应结合临床表现区分是感染还是定植,然后再决定是否启动抗菌药物治疗。②尽量根据药敏结果选择敏感抗菌药;或选择中介或接近中介或有一定抑菌圈的抗菌药,一般足剂量联合治疗;有条件

的实验室应检测联合药敏或 CRE 的分子耐药表型,实现精准治疗。③根据 PK/PD 原理设计给药方案,如增加给药剂量、延长抗菌药的滴注时间。④肝肾功能异常、老年患者,抗菌药物的剂量应作适当减量。⑤消除感染危险因素,积极处理原发疾病。⑥抗菌药物治疗的疗程取决于感染的严重程度、基础疾病、抗菌药物对 CRE 菌株的杀菌作用等多方面因素^[44]。

(一)治疗 CRE 感染的常用抗菌药物

治疗 CRE 感染的常用抗菌药物见表 4^[44-48]。

(二)CRE 感染的抗菌治疗策略

1. CRE 感染的经验性治疗^[49-50]:在启动经验性治疗前需要进行风险评估^[37, 51-54](表 5)。

(1)适用人群:同时满足下述 3 个条件的患者,可以考虑进行经验性治疗。

① CRE 主动筛查阳性的患者或既往 CRE 感染的患者或局部有 CRE 流行(近期住院患者中 CRE 检出率 $> 20\%$);

② 出现发热或其他可能的感染症状和体征;

③ 风险评估为高风险(表 4)。

(2)初始经验性抗 CRE 治疗方案:

① 需要覆盖假单胞菌和其他常见的革兰阴性菌[如产超广谱 β -内酰胺酶(EBSL)的肠杆菌目细菌];

② 需要覆盖 CRE:可以根据 CRE 主动筛查或既往 CRE 感染时的微生物学检测结果,并根据 CRE 的局部流行情况进行选择,可参考表 4。

(3)初始经验性抗 CRE 治疗的再次评估(图 1)^[55]

① 评估时间:初始经验性抗 CRE 治疗 2 ~ 4 d 后。

② 评估指标:临床疗效和微生物学证据。

2. CRE 感染的目标治疗(图 2)^[44-51]:

(1)适用人群:临床与微生物学证实的 CRE 感染患者,即有感染的临床症状和体征、感染部位分离到 CRE。

(2)抗菌药物选择:依据微生物学检测结果选择具有体外活性的抗菌药物单药或联合应用(表 6)。同时需要考虑 CRE 的表型和感染部位(图 2)。

目前中国已上市治疗 CRE 感染的药物包括:多黏菌素 B、甲磺酸多黏菌素 E、替加环素、磷霉素、CZA 和依拉环素。即将上市的药物有氨曲南/阿维巴坦、亚胺西瑞(亚胺培南/西司他丁/瑞来巴坦)和美罗培南法硼巴坦。若碳青霉烯 MIC ≤ 8 mg/L,可



表 4 治疗 CRE 感染的常用抗菌药物的推荐剂量及注意事项^[44-48]

抗菌药物	类别及作用机制	推荐成人剂量	推荐儿童剂量	不同部位 CRE 感染的用药推荐	常见不良反应	注意事项
头孢他啶/阿维巴坦 (CZA)	新型 β-内酰胺酶抑制剂	①成人:2.5 g(2 g/0.5 g) 每 8 h 1 次, 每次输注 3 h; ②与氨曲南联合应用:CZA 2.5 g, 每 8 h 1 次, 输注 > 3 h; 氨曲南 2.0 g, 每 8 h 1 次, 输注 > 3 h, 与 CZA 同时输注(建议使用 Y 型管)	①3~6 个月: 头孢他啶 40 mg/kg 每次+阿维巴坦 10 mg/kg 每次, 每 8 h 1 次, 输注 > 2 h; ②6 个月~2 岁: 头孢他啶 50 mg/kg 每次+阿维巴坦 12.5 mg/kg 每次, 每 8 h 1 次, 输注 > 2 h; ③2~18 岁: 头孢他啶 50 mg/kg 每次(最大 2.0g)+阿维巴坦 10 mg/kg 每次(最大 0.5 g) 每 8 h 1 次, 输注 > 2 h	①复杂性腹腔感染(cIAI); ②医院获得性肺炎(HAP); ③机械通气相关性肺炎(VAP); ④在治疗方案选择有限的成人患者中治疗由下列对本品敏感的革兰阴性菌引起的感染:肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌	①过敏反应; ②中枢神经系统反应, 如癫痫发作	①对于产 KPC 酶和 OXA-48 酶的 CRE 敏感, 是治疗这类 CRE 感染的首选药物; ②对于产 NDM 酶、VIM 酶和 IMP 酶的 CRE 无效, 对于此类感染可以考虑联合应用氨曲南; ③在肺上皮内衬液中的浓度较高; ④有较好的血脑屏障穿透率, 常规剂量静脉给药即可达到有效组织液浓度及较好的临床疗效
多黏菌素 E、多黏菌素 B	阳离子多肽类抗生素; 作用机制: 破坏细胞膜完整性, 使细胞内的主要成分外流, 最终使细胞裂解死亡	①甲磺酸多黏菌素 E: 负荷量 9 MU, 随后 9 MU/d, 分 2~3 次给药。 ②硫酸多黏菌素 E: 100 万~150 万 U/d, 分 2~3 次给药; ③多黏菌素 B: 负荷量 2.5 mg/kg, 随后 1.5 mg/kg, 每 12 h 1 次	①甲磺酸多黏菌素 E: 负荷剂量 5 mg/kg 每次(最大 300 mg CBA), 维持剂量 2.5 mg/kg 每次, 每 12 h 1 次(最大 180 mg CBA); ②多黏菌素 B: 负荷剂量 2.5 mg/kg 每次, 维持剂量 1.5 mg/kg 每次, 每 12 h 1 次(最大 200 mg/d)	①血流感染(BSI); ②脑膜炎; ③肺部感染; ④泌尿系统感染(UTI); ⑤皮肤软组织感染(SSTI)	①肾毒性; ②神经系统毒性	①异质性耐药较常见; ②肺组织浓度较低, 治疗肺炎需辅以雾化吸入。硫酸多黏菌素 E 雾化吸入: 50~75 mg/次, 溶于 3~4 ml 生理盐水中, 每日 2 次雾化吸入。尽量用震动筛孔雾化器进行雾化; ③脑脊液浓度低。可以多黏菌素 E 鞘内或脑室内给药: 3.2~10 mg/d, 不能超过 20 mg/d; ④甲磺酸多黏菌素 E 可以从肾脏清除, 并在膀胱内转化为多黏菌素 E, 因此尿液浓度高, 可以用于治疗 UTI; ⑤多黏菌素 B 尿液浓度低, 不用于治疗 UTI; ⑥肾功能损害时: 多黏菌素 B 不需要调整剂量, 甲磺酸多黏菌素 E 需要调整剂量; 老年人及肾功能损害者需要监测肾功能和尿常规
氨曲南/阿维巴坦	新型 β-内酰胺酶抑制剂	首次负荷剂量 2.67 g (2 g/0.67 g), 输注 30 min; 之后维持剂量 2 g (1.5 g/0.5 g) 每 6 h 1 次, 每次输注 3 h	-	用于治疗成人患者以下感染: ①cIAI; ②HAP 包括 VAP; ③复杂尿路感染(cUTI), 包括肾盂肾炎; ④治疗方案选择有限的成人革兰阴性菌引起的感染	①贫血; ②腹泻; ③丙氨酸转氨酶(ALT)升高, 天冬氨酸转氨酶(AST)升高; ④大多数不良反应为轻度	①对于产金属酶的 CRE 感染者, 可以首选氨曲南/阿维巴坦; ②对 KPC 突变菌株仍有较高的体外敏感性; ③轻度肾功能损害(50 ml/min<预估 CrCl≤80 ml/min)无需调整剂量, 中重度肾功能损害需减量应用; ④肝功能损害患者无需调整剂量
依拉环素	氟环素类抗生素, 属于四环素类; 作用机制: 可通过与细菌核糖体 30S 亚单位结合, 阻止氨基酸残基整合, 从而干扰细菌蛋白质的合成, 为抑菌剂	1 mg/kg 每 12 h 1 次, 输注 > 60 min	-	①成人 cIAI	①肝功能异常; ②淀粉酶升高; ③凝血功能异常	①对铜绿假单胞菌无抗菌活性; ②在肺泡上皮衬液和肺泡巨噬细胞内浓度高, 肺组织浓度高; ③肾功能不全无需调整剂量; ④对轻度至中度肝损伤患者无需调整剂量; 对重度肝损伤(Child Pugh C 级)患者, 需要减量(第 1 天: 1 mg/kg 每 12 h 1 次, 第 2 天: 1 mg/kg 每日 1 次)

注 CRE: 碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌; CBA: 黏菌素活性基质; CrCl: 肌酐清除率; MIC: 最低抑菌浓度; -: 无数据

表4 治疗CRE感染的常用抗菌药物的推荐剂量及注意事项^[44-48](续)

抗菌药物	类别及作用机制	推荐成人剂量	推荐儿童剂量	不同部位CRE感染的用药推荐	常见不良反应	注意事项
替加环素	甘氨酸环素类 抗生素; 作用机制:通过 与细菌核糖体 30S亚单位结 合,从而抑制细 菌蛋白质合成, 为抑菌剂	①标准剂量:负荷量 100 mg,随后50 mg,每12 h 1次; ②高剂量:负荷量 200 mg,随后100 mg,每12 h 1次	≥8岁:负荷剂量4 mg/kg 每次(最大200 mg),维持 剂量2~3.2 mg/kg 每次, 每12 h 1次(最大100 mg)	①cIAI; ②社区获得性肺炎 (CAP); ③SSTI	①肝功能 异常; ②淀粉酶 升高; ③胃肠道 反应	①对铜绿假单胞菌无抗菌活性; ②需要联合应用,如:多黏菌素、磷霉素、氨基糖苷类、碳青霉烯; ③在肺泡细胞、上皮细胞衬液、炎性渗出液、胆囊和结肠中有较高的浓度,但血浆和尿液中浓度低。 a. 治疗UTI:不推荐使用;b. 治疗BSI:不推荐使用;c. 治疗HAP和VAP:需要高剂量,并与其他药物联合应用; ④肾功能不全无需调整剂量; ⑤轻度肝功能损害无需调整剂量,重度肝功能损害需要调整剂量(负荷量100 mg,随后25 mg 每12 h 1次)
亚胺西瑞 (亚胺培南/ 西司他丁/ 瑞来巴坦)	新型β-内酰胺 酶抑制剂	1.25 g,每6 h 1次, 输注>30 min	①2~12岁:15 mg/kg 每次 亚胺培南(最大0.5 g)+7.5 mg/kg 每次 relebactam (最 大0.25 g)每6 h 1次,输注 >30 min; ②12~18岁:0.5 g 亚胺培 南+0.25 g relebactam,每6 h 1次,输注>30 min	①cUTI; ②cIAI; ③HAP/VAP	-	仅对产KPC酶的CRE有效
美罗培南/ 法硼巴坦	新型β-内酰胺 酶抑制剂	4 g,每8 h 1次,输注 >3 h	40 mg/kg 每次美罗培南 +40 mg/kg 每次 vaborbac- tam(最大2.0 g)每8 h 1 次,输注>3 h	①cUTI; ②cIAI; ③HAP/VAP; ④与上述任何感染相关 或疑似相关的菌血症; ⑤治疗方案选择有限的 成人患者中革兰阴性菌 引起的感染(EDA)	-	仅对产KPC酶的CRE有效
磷霉素	磷酸烯醇丙酮 酸类似物; 作用机制:抑制 肽聚糖合成的 磷酸烯醇丙酮 酸转移酶 (MurA)的活 性,影响细菌细 胞壁早期合成, 属于繁殖期快 速杀菌剂	6~8 g 每8 h 1次	-	①非复杂尿路感染; ②呼吸道感染; ③SSTI; ④与其他药物联合治疗 重度感染,如BSI、腹膜 炎、骨髓炎; ⑤对于CRE感染,仅用 于联合方案,可以作为 任何感染部位的第三种 药物选择	①胃肠道 反应	①对鲍曼不动杆菌无抗菌活性; ②广泛分布于组织、体液中,尿液中浓度最 高,并可有效穿透至脑脊液
亚胺培南、 美罗培南	碳青霉烯类	①亚胺培南 MIC 为 ≤8 mg/L时: 1 g 每6~8 h 1次,且 需延长输注时间至2 ~2.5 h; ②美罗培南 MIC 为 ≤8 mg/L时: 2 g,每8 h 1次,且需 延长输注时间至2~ 4 h或持续输注	①亚胺培南 MIC 为≤8 mg/ L时: a. 2~12岁:15 mg/kg 每 次,每6 h 1次(最大0.5 g); b. 12~18岁:0.5 g 每6 h 1 次,输注>30 min ②美罗培南 MIC 为≤8 mg/ L时:40 mg/kg 每次,每8 h 1次,输注>3 h(最大2.0 g)	①亚胺培南:腹腔感染、 肺炎、BSI、泌尿生殖系 统感染、SSTI、骨关节感 染、心内膜炎、妇科感 染; ②美罗培南:腹腔感染、 肺炎、UTI、妇科感染、 BSI、SSTI及中枢神经系 统感染	①过敏反 应; ②胃肠道 反应; ③中枢神 经系统反 应,如癫 痫发作	①MIC≤8 mg/L时,与另一种体外有抗CRE 活性的药物联合应用;碳青霉烯类药物需 要大剂量给药,并延长静脉滴注时间至 2~4 h; ②MIC>8 mg/L时,碳青霉烯类药物无效

注 CRE:碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌;CBA:黏菌素活性基质;CrCl:肌酐清除率;MIC:最低抑菌浓度;-:无数据

以通过提高碳青霉烯类药物剂量、延长输注时间,并与其他有抗菌活性的药物联合应用达到抗CRE的目的^[31,44-46]。

①对产KPC酶或OXA-48酶的CRE感染患者:
a. CZA单药应用:对产KPC酶和产OXA-48酶的CRE感染有效。临床有效率优于其他抗菌药物

表5 CRE经验性治疗前的风险评估^[37,51-54]

高风险:同时具备1和2的任意一项
1. CRE主动筛查阳性患者:具备任意一项CRE感染的危险因素
①重度中性粒细胞缺乏(ANC<0.1×10 ⁹ /L)预计持续≥7 d
②胃肠道黏膜炎
③肛周感染
④ICU入住
⑤除肠道定植外,其他部位存在CRE定植
2. 严重的临床合并症:具备任意一项
①休克或严重的脓毒症
②呼吸衰竭:脱氧PaO ₂ <60 mmHg或需要机械通气
③弥散性血管内凝血
④意识障碍或精神异常
⑤需要治疗的充血性心力衰竭
⑥需要治疗的心律失常
⑦肾功能衰竭:肌酐清除率<30 ml/min或需要透析

注 CRE:碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌

的联合治疗方案(如以多黏菌素为基础的联合方案、碳青霉烯类药物为基础的联合方案等)^[56-59]。

b. 亚胺西瑞单药应用:仅对产KPC酶的CRE感染有效。单药治疗有效率可达70%。其临床有效率和生存率均优于亚胺培南/西司他丁+多黏菌素联合方案^[60]。

c. CZA与其他抗菌药物联合应用是否优于其单药应用存在争议。荟萃分析显示两组患者微生物清除率和死亡率均无明显差异^[61]。

d. 除CZA和亚胺西瑞外,其他抗菌药物的联合治疗方案优于单药治疗方案。若碳青霉烯类药物的MIC≤8 mg/L,包含碳青霉烯类药物的联合方案优于不含碳青霉烯类药物的联合方案^[62-64]。

②对产金属酶的CRE感染患者:依据药敏试验选择有抗菌活性的药物进行联合治疗。

a. CZA+氨曲南:体外研究和多项临床研究证实,CZA+氨曲南在体外有协同作用,可以有效抑制产金属酶CRE菌株的生长^[65-66];在体内CZA+氨曲南也可以有效治疗产金属酶CRE所致的BSI,降低死亡率,其疗效优于其他治疗方案^[67-69]。

b. 氨曲南/阿维巴坦:针对金属酶治疗时,CZA+氨曲南治疗方案可能存在阿维巴坦剂量不足的问题。即将在中国上市的氨曲南/阿维巴坦是目前国内第一个可单药治疗产金属酶CRE的新型β-内酰胺酶抑制剂复合制剂。研究显示,氨曲南/阿维巴坦治疗产金属酶的革兰阴性菌感染者,临床治愈率和全因死亡均优于对照组接受最佳可及方案(BAT)治疗的患者^[70]。

c. 亚胺西瑞+氨曲南:亚胺西瑞+氨曲南在体外联合药敏试验中有协同作用,但无临床数据^[71]。

d. 美罗培南/法硼巴坦+氨曲南:美罗培南/法硼巴坦+氨曲南在体外联合药敏试验中有协同作用,但无临床数据。

③本共识推荐:

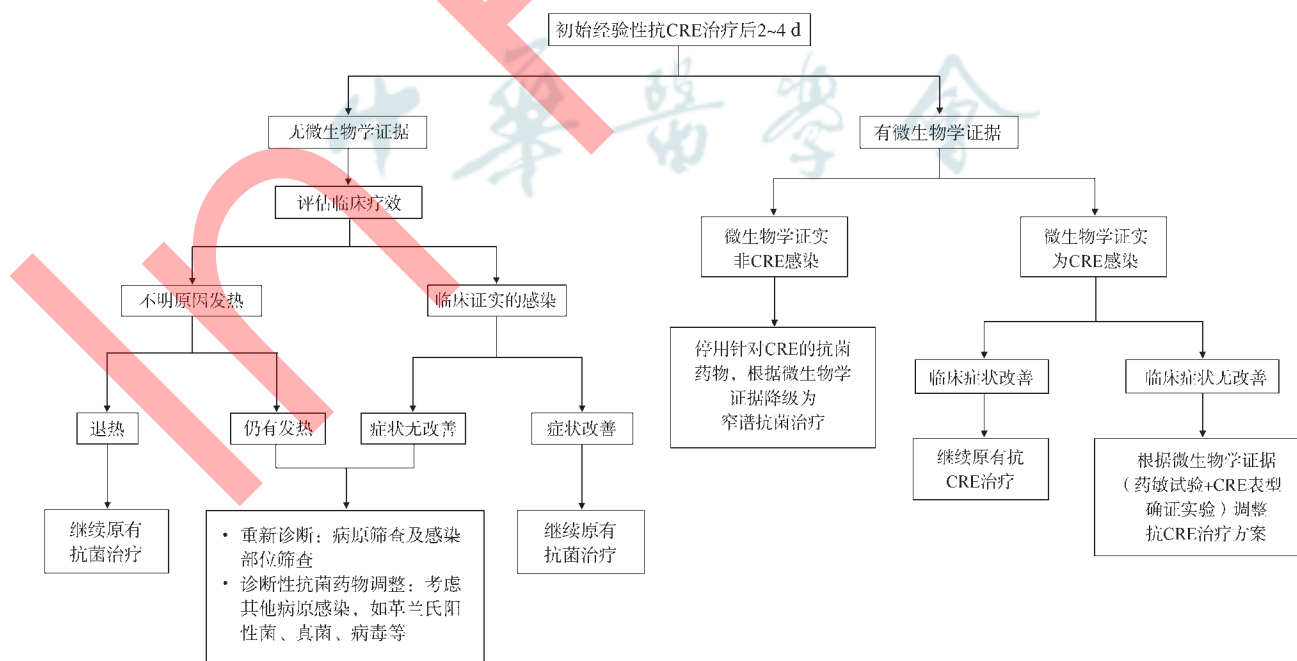
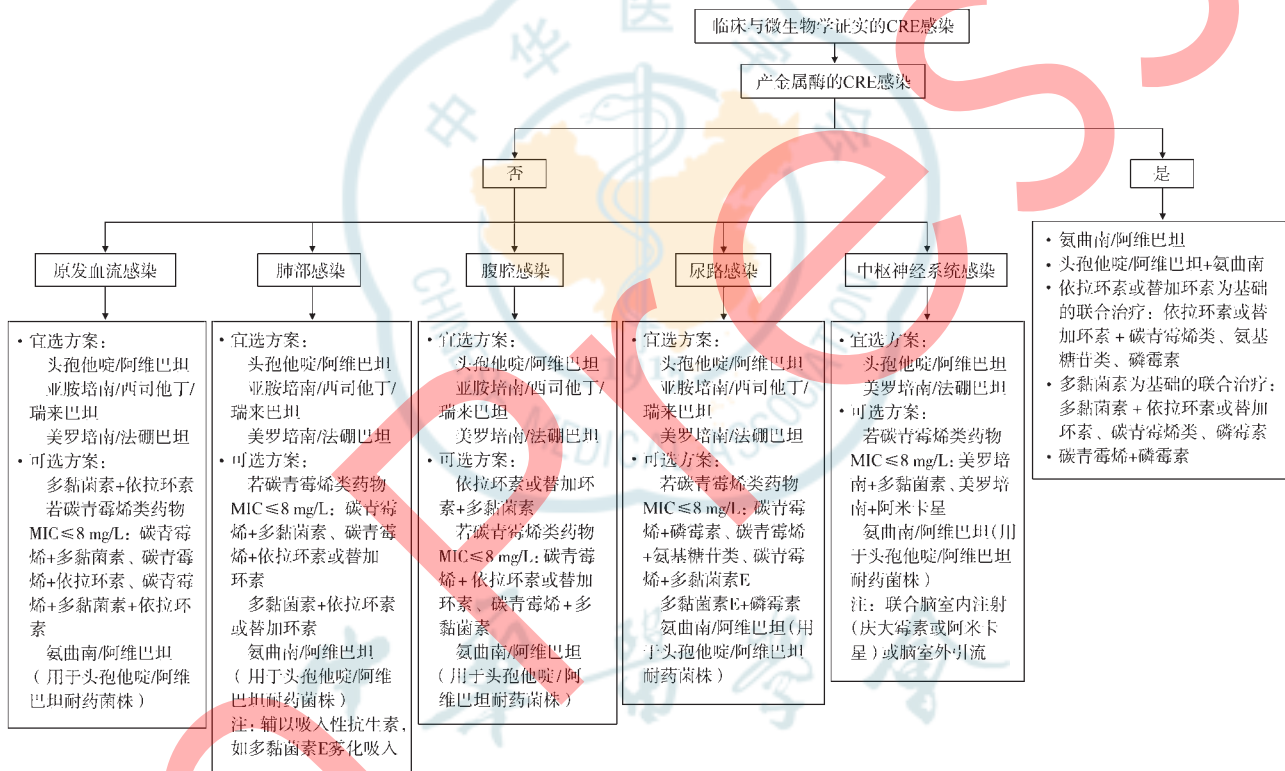


图1 初始经验性抗碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌(CRE)治疗的再次评估

表6 抗CRE感染的常用联合治疗方案^[44-51]

治疗方案	注意事项
<p>两药联合治疗方案:</p> <p>头孢他啶/阿维巴坦+氨曲南</p> <p>多黏菌素+依拉环素或替加环素</p> <p>多黏菌素+磷霉素</p> <p>依拉环素或替加环素+磷霉素</p> <p>碳青霉烯类+多黏菌素</p> <p>碳青霉烯类+依拉环素或替加环素</p>	<p>①头孢他啶/阿维巴坦+氨曲南主要用于治疗产金属酶的CRE感染,两药需同步输注,方可保持协同效应;有条件使用氨曲南/阿维巴坦*则优选单药。亚胺培南/西司他丁/瑞来巴坦+氨曲南在体外联合药敏协同,但无临床数据</p> <p>②如果碳青霉烯类药物MIC≤8 mg/L,可以选择碳青霉烯类药物与其他药物联合</p>
<p>三药联合治疗方案:</p> <p>多黏菌素+依拉环素或替加环素+碳青霉烯类</p> <p>多黏菌素+磷霉素+碳青霉烯类</p> <p>多黏菌素+依拉环素或替加环素+磷霉素</p>	<p>①多黏菌素+依拉环素或替加环素+碳青霉烯类药物可用于CRE的严重感染如脑膜炎、心内膜炎、血流感染等</p>

注 CRE:碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌;MIC:最低抑菌浓度;*氨曲南/阿维巴坦已在欧盟批准上市,2025年即将在中国上市



MIC:最低抑菌浓度

图2 基于不同感染部位和不同碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌(CRE)表型的目标治疗推荐

a. 对产KPC酶或OXA-48酶的CRE感染患者: 首选CZA单药治疗或亚胺西瑞(仅用于产KPC酶的CRE感染者);若选择其他药物,则需要联合使用;碳青霉烯类药物MIC≤8 mg/L,可选择以碳青霉烯类药物为基础的联合治疗方案。

b. 对产金属酶的CRE感染患者: 首选氨曲南/阿维巴坦,其次可选择CZA+氨曲南或其他抗菌药物联合治疗方案。

(3)抗菌药物应用过程中的耐药问题:CRE感

染在CZA应用过程中出现耐药的问题正日趋显现。研究表明,接受非足量的CZA治疗是产生bla_{KPC}突变体的主要危险因素。如KPC-33,此类突变体对CZA耐药,对碳青霉烯类药物敏感。另外还有部分变异体对CZA和碳青霉烯类药物均出现耐药。因此,对初始明确为CZA敏感的CRE感染者,应用CZA治疗过程中出现疗效由好变差时,需及时做细菌培养或检测耐药表型,经验性治疗可考虑CZA+碳青霉烯类药物、多黏菌素+依拉环素或替加环素

或其他新型 β -内酰胺类药物/ β -内酰胺酶抑制剂复合制剂(如氨曲南/阿维巴坦、亚胺西瑞和美罗培南/法硼巴坦)^[32, 72]。

六、CRE 医院感染的预防和控制措施^[73-74]

CRE 感染的增多是抗菌药物选择压力、耐药基因水平传播和耐药克隆菌株传播共同作用的结果。必须将医院感染防控措施与抗菌药物临床应用管理相结合才能有效阻遏 CRE 的传播、减少耐药菌感染。

(一) CRE 的监测

1. CRE 的主动筛查(强推荐)^[74]:

(1)定义:通过对无症状患者的标本进行培养、检测,发现 CRE 定植者。

(2)筛查人群:①存在 CRE 感染的危险因素;②患者从 CRE 流行区域转入;③患者入住医院或病区局部有 CRE 流行;④患者同一病房或同一病区其他患者为 CRE 定植或感染者^[29, 35, 40, 49, 75]。

(3)筛查标本:粪便是最佳的筛查标本,如不易留取可以选择直肠拭子标本,其次是肛周拭子标本,标本的留取和送检参考 2017 年 WHO 指南^[74]。

(4)筛查频率:推荐高危患者入院时及入院后每周进行一次 CRE 主动筛查,连续 4 周。研究显示,与单次筛查相比,连续多次筛查 CRE 定植检出率更高,接受医院感染的预防和控制措施后,CRE 感染发生率降低,临床预后改善^[76]。

2. 环境中 CRE 的筛查(常规推荐):

(1)筛查范围:①CRE 定植或感染者,及参与医疗工作的医护人员所接触的周围环境;②CRE 高流行区域(近期住院患者中 CRE 检出率 >20%)内的周围环境。

(2)检测方法:见 CRE 的主动筛查。

(二)对 CRE 定植或感染者实施的医院感染的预防和控制措施^[73-74]

1. 手卫生(强推荐):

(1)适用情况:在接触患者前后,实施清洁或无菌操作前后,接触患者血液体液后,接触患者周围环境后。

(2)方式:包括洗手和手消毒。同时强调戴手套不能替代手卫生,在戴手套前和脱手套后应执行手卫生。

2. 接触性预防和隔离(强推荐):对 CRE 主动筛查阳性患者执行接触性预防和隔离措施可以降低院内 CRE 的传播^[77]。

(1)隔离措施:①患者安置:将患者安置在单人房间;当条件受限时,可将感染或定植相同病原体

的患者安置在同一病房;②设立隔离标识;③诊疗用品应专人专用;④医护人员对患者实施诊疗护理操作时应戴手套和穿隔离衣;⑤限制患者的转运。

(2)隔离期限:目前尚不明确。对于 CRE 定植者,原则上应隔离至至少连续 2 次主动筛查为阴性(间隔为每周 1 次);对于 CRE 感染者,原则上应隔离至感染的症状好转或治愈,且 CRE 培养连续 2 次阴性。

3. 环境表面清洁(强推荐):对 CRE 定植者或感染者、护理该患者的医护人员频繁接触的物体表面进行定期、充分清洁。通常以次氯酸盐作为环境清洁剂。环境表面清洁后,要留取环境中各部位的标本进行 CRE 筛查。出现 CRE 流行的区域,应暂时关闭病房,并进行彻底环境清洁。

4. 去定植措施:目前去定植措施作用尚不明确^[73-74]。

(1)全身洗必泰擦浴:通常使用 2% 的洗必泰溶液每日全身擦拭。对 CRE 定植者,全身擦浴的去定植疗效尚不明确。

(2)肠道去定植:

①口服抗生素:通常予庆大霉素(每次 80 mg, 每日 4 次,口服)+多黏菌素 E(每次 1×10^6 , 每日 4 次,口服)。目前口服抗生素进行 CRE 去定植仍存在争议,尤其是停药后复发,且还存在诱导细菌耐药的风险。因此作用尚不明确,需要更多的循证医学证据^[78-79]。

②粪菌移植:小样本的研究显示,粪菌移植可以通过改变肠道微生态达到清除 CRE 定植的目的^[80-81]。但粪菌移植目前还没有标准化的制备方法,且会增加感染风险。目前作用尚不明确。

(3)噬菌体去定植:一些动物研究、病例报告和小样本的临床研究显示,噬菌体用于肠道 CRE 去定植是有效和安全的^[82]。但目前作用尚不明确。

(三)加强抗菌药物的管理和教育^[73]

1. 严格掌握抗菌药物的应用指征和应用疗程(强推荐):制定各级医疗机构的治疗指南或方案,严格掌握抗菌药物的应用指征和应用疗程,限制不必要的、长时间的、特定抗菌药物的应用。

2. 抗菌药物的轮换(作用尚不明确):在防控 CRE 感染方面,抗菌药物轮换策略证据不足,仅慎重推荐在特定病区执行抗菌药物轮换策略。

七、结语

CRE 感染的检出率呈逐年上升趋势,CRE 感染已经成为公共卫生安全的重大威胁。血液肿瘤患者是 CRE 感染的高危人群,且 CRE 感染相关死亡率



较高。本共识根据更新的研究结果,对血液肿瘤患者 CRE 感染的诊断和治疗策略进行了修改。同时对感染控制的相关措施提出建议,包括主动筛查、手卫生、接触性隔离、环境消毒和加强抗菌药物的管理等,以遏制 CRE 感染的发生和传播。

(执笔:闫晨华、卓越)

参与共识制定和讨论的专家(按专家所在单位及姓氏的拼音首字母排序):北京大学人民医院(黄晓军、王昱、闫晨华);复旦大学附属华山医院福建医院、福建医科大学附属第一医院(杨婷);福建医科大学附属第二医院(胡建达);广州医科大学附属第一医院(卓越);哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军);哈尔滨医科大学附属第一医院(范圣瑾);华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡俊斌、胡豫);兰州大学第二医院(张连生);陆军军医大学新桥医院(张曦);南方医科大学南方医院(黄芬、刘启发、林韧);山东大学齐鲁医院(纪春岩);上海交通大学医学院附属瑞金医院(胡炯、赵维莅);上海市同济医院(梁爱斌);苏州大学附属第一医院(孙爱宁、吴德沛);天津医科大学总医院(邵宗鸿);中国科学技术大学附属第一医院(孙自敏);中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)(冯四洲);浙江大学医学院附属第二医院(钱文斌)

参考文献

- [1] Rahal JJ. The role of carbapenems in initial therapy for serious Gram-negative infections[J]. Crit Care, 2008, 12 Suppl 4(Suppl 4):S5. DOI: 10.1186/cc6821.
- [2] Averbuch D, Tridello G, Hoek J, et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group [J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(11):1819-1828. DOI: 10.1093/cid/cix646.
- [3] Satlin MJ, Cohen N, Ma KC, et al. Bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neutropenic patients with hematologic malignancies [J]. J Infect, 2016, 73(4):336-345. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.07.002.
- [4] 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.
- [5] Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(9):1274-1283. DOI: 10.1093/cid/ciu052.
- [6] Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies [J]. Virulence, 2017, 8(4):391-402. DOI: 10.1080/21505594.2016.1213472.
- [7] Goodman KE, Simner PJ, Tamma PD, et al. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14(1):95-108. DOI: 10.1586/14787210.2016.1106940.
- [8] Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria [J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(Suppl 7):S521-S528. DOI: 10.1093/cid/ciz824.
- [9] Guh AY, Limbago BM, Kallen AJ. Epidemiology and prevention of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(5):565-580. DOI: 10.1586/14787210.2014.902306.
- [10] Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, et al. Tigecycline activity tested against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from 18 European nations: results from the SENTRY surveillance program (2010-2013) [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2015, 83(2):183-186. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.011.
- [11] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017 [EB/OL]. Stockholm: ECDC, 2018. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-EARS-Net-2017.pdf>.
- [12] Li Y, Sun QL, Shen Y, et al. Rapid increase in prevalence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) and emergence of colistin resistance gene *mcr-1* in CRE in a hospital in Henan, China [J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(4):e01932-01917. DOI: 10.1128/JCM.01932-17.
- [13] Han R, Shi Q, Wu S, et al. Dissemination of Carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10:314. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00314.
- [14] Chen Y, Huang J, Dong L, et al. Clinical and genomic characterization of carbapenem-resistant Enterobacteriales bloodstream infections in patients with hematologic malignancies [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14:1471477. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1471477.
- [15] Zhang Y, Wang Q, Yin Y, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: report from the China CRE network [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(2):e01882-01817. DOI: 10.1128/AAC.01882-17.
- [16] 张磊, 鲁怀伟, 刘会兰, 等. 2010-2014 年血液病患者细菌感染的微生物学及临床特点分析 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5):383-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.006. Zhang L, Lu HW, Liu HL, et al. Pathogens and clinical characteristics of bacterial infection in hematology department between 2010 and 2014 [J]. Chin J Hematol, 2016, 37(5):383-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.006.
- [17] 陈少桢, 林康呢, 肖敏, 等. 血液恶性肿瘤化疗后血流感染的病原菌分布及耐药情况分析 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(11):951-955. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.010. Chen SZ, Lin KN, Xiao M, et al. Distribution and drug resistance of pathogens of blood stream infection in patients with hematological malignancies after chemotherapy [J]. Chin J Hematol, 2017, 38(11):951-955. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.010.
- [18] 徐春晖, 朱国庆, 林青松, 等. 2014-2018 年成人血液病患者血流感染病原菌分布及耐药性单中心结果分析 [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8):643-648. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.005. Xu CH, Zhu GQ, Lin QS, et al. A single-center study on the dis-



- tribution and antibiotic resistance of pathogens causing bloodstream infection in adult patients with hematological disease during the period 2014-2018[J]. Chin J Hematol, 2020, 41(8):643-648. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.005.
- [19] 蔡林静, 魏小磊, 魏永强, 等. 恶性血液病患者血流感染的病原菌分布及耐药性单中心回顾性分析[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(6): 479-483. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.06.006.
- Cai LJ, Wei XL, Wei YQ, et al. A single-center study on the distribution and antibiotic resistance of pathogens causing bloodstream infection in patients with hematological malignancies[J]. Chin J Hematol, 2023, 44(6): 479-483. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.06.006.
- [20] 李好莲, 曾利军, 徐建民, 等. 2019年至2021年血液病住院患者血流感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(8):1000-1004. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003074.
- Li HL, Zeng LJ, Xu JM, et al. Distribution and drug resistance analysis of pathogenic bacteria of bloodstream infection in hospitalized patients with hematological diseases from 2019 to 2021 [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2022, 47(8): 1000-1004. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003074.
- [21] 卓楚越, 郭颖异, 刘宁静, 等. 广东地区血液内科血流感染的病原菌流行病学分析[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(12):996-1001. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.005.
- Zhuo CY, Guo YY, Liu NJ, et al. Epidemiological analysis of pathogens causing bloodstream infections in department of hematology in Guangdong Province[J]. Chin J Hematol, 2020, 41(12): 996-1001. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.005.
- [22] 林焯欣, 陈希铭, 张岩, 等. 2020 - 2024 年广东地区血液内科血流标本分离菌流行病学变迁分析[J]. 中华血液学杂志, 2025, 46(6). DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20250328-00154.
- Lin YX, Chen XM, Zhang Y, et al. Epidemiological analysis of bloodstream isolates in hematology departments across Guangdong, 2020-2024 [J]. Chin J Hematol, 2025, 46(6). DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20250328-00154.
- [23] Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, et al. Incidence, risk factors and outcome of pre-engraftment gram-negative bacteremia after allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation: an Italian prospective multicenter survey[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(11):1884-1896. DOI: 10.1093/cid/cix690.
- [24] Yan CH, Wang Y, Mo XD, et al. Incidence, risk factors, microbiology and outcomes of pre-engraftment bloodstream infection after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and comparison with HLA-identical sibling transplantation[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(suppl_2): S162-S173. DOI: 10.1093/cid/ciy658.
- [25] Wang L, Wang Y, Fan X, et al. Prevalence of resistant gram-negative bacilli in bloodstream infection in febrile neutropenia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a single center retrospective cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(45): e1931. DOI: 10.1097/MD.0000000000001931.
- [26] Ge J, Yang T, Zhang L, et al. The incidence, risk factors and outcomes of early bloodstream infection in patients with malignant hematologic disease after unrelated cord blood transplantation: a retrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1):654. DOI: 10.1186/s12879-018-3575-x.
- [27] 徐春晖, 宿扬, 吕燕霞, 等. 肛周皮肤拭子细菌培养对血液病患者耐碳青霉烯类肠杆菌血流感染的预警价值[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(12):1021-1025. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.12.010.
- Xu CH, Su Y, Lyu YX, et al. Perianal swabs surveillance cultures of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) can be hints for CRE bloodstream infection in patients with hematological diseases [J]. Chin J Hematol, 2018, 39(12): 1021-1025. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.12.010.
- [28] Cao W, Zhang J, Bian Z, et al. Active screening of intestinal colonization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae for subsequent bloodstream infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15:5993-6006. DOI: 10.2147/IDR.S387615.
- [29] Zhang L, Zhai W, Lin Q, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in hematological patients: Outcome of patients with Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection and risk factors for progression to infection after rectal colonization[J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 54(4):527-529. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.06.023.
- [30] Hu H, Wang Y, Sun J, et al. Risk factors and molecular epidemiology of intestinal colonization by carbapenem-resistant gram-negative bacteria in patients with hematological diseases: a multicenter case-control study[J]. Microbiol Spectr, 2024, 12(7): e0429923. DOI: 10.1128/spectrum.04299-23.
- [31] Liu LP, Lin QS, Yang WY, et al. High risk of bloodstream infection of carbapenem-resistant enterobacteriaceae carriers in neutropenic children with hematological diseases [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2023, 12(1): 66. DOI: 10.1186/s13756-023-01269-1.
- [32] Ding L, Shen S, Chen J, et al. Klebsiella pneumoniae carbapenemase variants: the new threat to global public health [J]. Clin Microbiol Rev, 2023, 36(4): e0000823. DOI: 10.1128/cmr.00008-23.
- [33] van Loon K, Voor In 't Holt AF, Vos MC. A systematic review and meta-analyses of the clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(1):e01730-01717. DOI: 10.1128/AAC.01730-17.
- [34] Liu J, Wang H, Huang Z, et al. Risk factors and outcomes for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia in oncohematological patients[J]. J Infect Dev Ctries, 2019, 13(5):357-364. DOI: 10.3855/jidc.11189.
- [35] Micozzi A, Gentile G, Minotti C, et al. Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremias [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):203. DOI: 10.1186/s12879-017-2297-9.
- [36] Ballo O, Tarazzit I, Stratmann J, et al. Colonization with multi-drug resistant organisms determines the clinical course of patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive induction chemotherapy[J]. PLoS One, 2019, 14(1):e0210991. DOI: 10.1371/journal.pone.0210991.
- [37] Liu J, Zhang H, Feng D, et al. Development of a risk prediction model of subsequent bloodstream infection after carbapenem-



- resistant Enterobacteriaceae isolated from perianal swabs in hematological patients [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 1297-1312. DOI: 10.2147/IDR.S400939.
- [38] Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 (12): 1357-1362. DOI: 10.1111/1469-0691.12747.
- [39] Wang Q, Zhang Y, Yao X, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35 (10): 1679-1689. DOI: 10.1007/s10096-016-2710-0.
- [40] 李赟, 李琳, 林漓, 等. 血液病患者血流感染耐碳青霉烯类肠杆菌的危险因素分析 [J]. *临床内科杂志*, 2023, 40 (9): 609-612. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.009.
- Li Y, Li L, Lin L, et al. Analysis of risk factors for bloodstream infection of carbapenem-resistant enterobacter in patients with hematologic diseases [J]. *J Clin Intern Med*, 2023, 40 (9): 609-612. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.009.
- [41] Girmenia C, Rossolini GM, Piciocchi A, et al. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50 (2): 282-288. DOI: 10.1038/bmt.2014.231.
- [42] 王辉, 任健康, 王明贵. *临床微生物学检验* [M]. 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 563-564.
- Wang H, Ren JK, Wang MG. *Clinical microbiological examination* [M]. 1st ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 563-564.
- [43] Zhang P, Shi Q, Hu H, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26 (1): 124.e1-124.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.08.020.
- [44] 曾攻, 夏君, 宗志勇, 等. 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌感染的诊断、治疗及防控指南 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2024, 24 (2): 135-151. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2024.02.002.
- Zeng M, Xia J, Zong ZY, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli [J]. *Chin J Infect Chemother*, 2024, 24 (2): 135-151. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2024.02.002.
- [45] Tumbarello M, Losito AR, Giamarellou H. Optimizing therapy in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31 (6): 566-577. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000493.
- [46] Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, et al. The "Old" and the "New" antibiotics for MDR Gram-negative pathogens: for whom, when, and how [J]. *Front Public Health*, 2019, 7: 151. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00151.
- [47] Sahitya D, Jandiyal A, Jain A, et al. Prevention and management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in haematopoietic cell transplantation [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2021, 8: 20499361211053480. DOI: 10.1177/20499361211053480.
- [48] Chiotos K, Hayes M, Gerber JS, et al. Treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in Children [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020, 9 (1): 56-66. DOI: 10.1093/jpids/piz085.
- [49] Perez F, El Chakhtoura NG, Papp-Wallace KM, et al. Treatment options for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: can we apply "precision medicine" to antimicrobial chemotherapy? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17 (6): 761-781. DOI: 10.1517/14656566.2016.1145658.
- [50] Girmenia C, Viscoli C, Piciocchi A, et al. Management of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in stem cell transplant recipients: an Italian multidisciplinary consensus statement [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (9): e373-376. DOI: 10.3324/haematol.2015.125484.
- [51] Lalaoui R, Javelle E, Bakour S, et al. Infections due to carbapenem-resistant bacteria in patients with hematologic malignancies [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1422. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01422.
- [52] Zhou L, Feng S, Sun G, et al. Extensively drug-resistant Gram-negative bacterial bloodstream infection in hematological disease [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 481-491. DOI: 10.2147/IDR.S191462.
- [53] Gualtero S, Valderrama S, Valencia M, et al. Factors associated with mortality in Infections caused by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2020, 14 (6): 654-659. DOI: 10.3855/jidc.12267.
- [54] Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cuello M, et al. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91 (10): 1362-1371. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.06.024.
- [55] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (4): 427-431. DOI: 10.1093/cid/ciq147.
- [56] Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (8): e00883-00817. DOI: 10.1128/AAC.00883-17.
- [57] van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin Versus Ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66 (2): 163-171. DOI: 10.1093/cid/cix783.
- [58] Lima O, Sousa A, Longueira-Suárez R, et al. Ceftazidime-avibactam treatment in bacteremia caused by OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2022, 41 (9): 1173-1182. DOI: 10.1007/s10096-022-04482-9.
- [59] Castón JJ, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients [J]. *Int J Infect Dis*, 2017, 59: 118-123. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.03.021.
- [60] Kaye KS, Boucher HW, Brown ML, et al. Comparison of treatment outcomes between analysis populations in the RESTORE-IMI 1 phase 3 trial of imipenem-cilastatin-relebactam versus colistin plus imipenem-cilastatin in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64 (5): e02203-e02219. DOI: 10.1128/



- AAC.02203-19.
- [61] Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, et al. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54 (6): 735-740. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.025.
- [62] 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.
- [63] Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55 (7):943-950. DOI: 10.1093/cid/cis588.
- [64] Tofas P, Skiada A, Angelopoulou M, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: Analysis of 50 cases [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 47(4):335-339. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.01.011.
- [65] Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, et al. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in Enterobacteriaceae? [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (4): e02243-16. DOI: 10.1128/AAC.02243-16.
- [66] Biagi M, Wu T, Lee M, et al. Searching for the optimal treatment for metallo- and serine- β -lactamase producing Enterobacteriaceae: aztreonam in combination with Ceftazidime-avibactam or Meropenem-vaborbactam [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(12):e01426-19. DOI: 10.1128/AAC.01426-19.
- [67] Zhang B, Zhu Z, Jia W, et al. In vitro activity of aztreonam-avibactam against metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae-A multicenter study in China [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 97:11-18. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.075.
- [68] Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacteriales [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(11):1871-1878. DOI: 10.1093/cid/ciaa586.
- [69] Falcone M, Giordano C, Leonildi A, et al. Clinical features and outcomes of infections caused by metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriales: a 3-year prospective study from an endemic area [J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 78(5):1111-1119. DOI: 10.1093/cid/ciad725.
- [70] Carmeli Y, Cisneros JM, Paul M, et al. Aztreonam-avibactam versus meropenem for the treatment of serious infections caused by Gram-negative bacteria (REVISIT): a descriptive, multinational, open-label, phase 3, randomised trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2025, 25 (2): 218-230. DOI: 10.1016/S1473-3099 (24) 00499-7.
- [71] Biagi M, Lee M, Wu T, et al. Aztreonam in combination with imipenem-relebactam against clinical and isogenic strains of serine and metallo- β -lactamase-producing enterobacteriales [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2022, 103(2):115674. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2022.115674.
- [72] Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2024: ciae403. DOI: 10.1093/cid/ciae403.
- [73] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识 [J]. *中国感染控制杂志*, 2015, 14(1):1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.01.001.
- Huang X, Deng ZD, Ni YX, et al. Chinese experts' consensus on prevention and control of multidrug resistance organism healthcare-associated infection [J]. *Chin J Infect Control*, 2015, 14(1):1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.01.001.
- [74] Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 Suppl 1:1-55. DOI: 10.1111/1469-0691.12427.
- [75] Friedman ND, Carmeli Y, Walton AL, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a strategic roadmap for infection control [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2017, 38 (5):580-594. DOI: 10.1017/ice.2017.42.
- [76] Yang TT, Luo XP, Yang Q, et al. Different screening frequencies of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: which one is better? [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020, 9 (1): 49. DOI: 10.1186/s13756-020-0706-0.
- [77] Yin L, He L, Miao J, et al. Actively surveillance and appropriate patients placements' contact isolation dramatically decreased Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae infection and colonization in pediatric patients in China [J]. *J Hosp Infect*, 2020: S0195-6701(20)30130-4. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.03.031.
- [78] Krupanandan RK, Kapalavai SK, Ekka AS, et al. Active surveillance for carbapenem resistant enterobacteriaceae (CRE) using stool cultures as a method to decrease CRE infections in the pediatric intensive care unit (PICU) [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2023, 44:100370. DOI: 10.1016/j.ijmmb.2023.100370.
- [79] 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.
- [80] Lübbert 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.
- [81] Lee JJ, Yong D, Suk KT, et al. Alteration of gut microbiota in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriers during fecal microbiota transplantation according to decolonization periods [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(2): 352. DOI: 10.3390/microorganisms9020352.
- [82] Fang Q, Yin X, He Y, et al. Safety and efficacy of phage application in bacterial decolonisation: a systematic review [J]. *Lancet Microbe*, 2024, 5(5):e489-e499. DOI: 10.1016/S2666-5247(24) 00002-8.

(收稿日期:2025-04-03)

(本文编辑:律琦)

