

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20244644

· 论 著 ·

成人肠道 CRE 定植病例医院感染发病率的 Meta 分析

刘银梅¹, 王 欣¹, 杨惠英¹, 施菊妹², 李颖川³

(1. 上海市第十人民医院院内感染与疾病控制处, 上海 200072; 2. 上海市东方医院血液科, 上海 200120; 3. 上海市第十人民医院院长办公室, 上海 200072)

[摘要] 目的 系统评价成人肠道耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)定植病例医院感染发病率,为 CRE 医院感染的预防和控制提供参考依据。方法 计算机检索 Embase、Cochrane、PubMed、Web of Science、CNKI、万方、维普、中国生物医学文献数据库(CBM)8 个数据库自建库至 2023 年 6 月 CRE 肠道定植病例医院感染发病率的相关文献,应用 Stata 17.0 软件进行 Meta 分析,采用敏感性分析评价研究结果的稳定性,采用 Egger's 检验评价发表偏倚。结果 共纳入 16 篇文献,其中英文 11 篇,中文 5 篇,总样本量 2 151 例患者。Meta 分析结果显示,成人肠道 CRE 定植病例医院感染发病率为 23.1%(95%CI:14.8%~32.5%)。以不同研究设计类型、发表年份,以及研究调查的地域、科室和感染部位分组因素进行亚组分析,亚组间的合并效应量比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。在 CRE 定植发展为医院感染中,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)占比 96.0%(95%CI:86.8%~100%),定植病例中血流感染发病率为 18.2%(95%CI:10.3%~27.6%)。CRE 定植病例 30 天病死率为 32.6%(95%CI:20.5%~45.9%),CRE 感染病例 30 天病死率为 36.9%(95%CI:16.0%~60.2%)。结论 近年来 CRE 定植病例医院感染发病率较高,需对高危科室进行主动筛查和重点干预,以降低 CRE 定植病例医院感染发病率。

[关键词] 主动筛查;耐碳青霉烯类肠杆菌;耐药;肠杆菌目;定植;医院感染;Meta 分析

[中图分类号] R181.3⁺2

Meta-analysis on the incidence of healthcare-associated infection in adult cases with intestinal carbapenem-resistant *Enterobacteriales* colonization

LIU Yin-mei¹, WANG Xin¹, YANG Hui-ying¹, SHI Ju-mei², LI Ying-chuan³ (1. Department of Healthcare-associated Infection and Disease Control, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China; 2. Department of Hematology, Shanghai Dongfang Hospital, Shanghai 200120, China; 3. Office of Hospital Director, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the incidence of healthcare-associated infection (HAI) in adult cases with carbapenem-resistant *Enterobacteriales* (CRE) colonization in intestine, and provide referential basis for the prevention and control of HAI in cases colonized with CRE intestinally. **Methods** Literatures on the incidence of HAI in cases with intestinal CRE colonization were retrieved from 8 databases, including Embase, Cochrane, PubMed, Web of Science, CNKI, Wanfang, VIP, and China Biomedical Literature Database (CBM), dating back from the establishment of the databases to June 2023. Meta-analysis was conducted by Stata 17.0 software. Stability of the research results was evaluated by sensitivity analysis, and publication bias was evaluated by Egger's test. **Results** A total of 16 articles were included in the study, with in total 2 151 cases from 5 Chinese articles and 11 English articles. Meta-analysis results showed that the incidence of HAI in adult cases with intestinal CRE colonization was 23.1% (95%CI: 14.8% - 32.5%). Subgroup analysis was conducted based on grouping factors, such as

[收稿日期] 2023-06-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82170200);上海申康医院发展中心管理研究项目(2023SKMR-04)

[作者简介] 刘银梅(1984-),女(汉族),江苏省徐州市人,主管医师,主要从事医院感染管理研究。

[通信作者] 李颖川 E-mail: yingchuan.li@sjtu.edu.cn

different research design types, publication years, as well as research regions, departments, and infection sites. The differences in the combined effects among subgroups were not statistically significant (all $P > 0.05$). Among the CRE developed from colonization to HAI, the proportion of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) was 96.0% (95%CI: 86.8% - 100%), and the incidence of bloodstream infection in colonized cases was 18.2% (95%CI: 10.3% - 27.6%). The 30-day mortality of CRE colonized cases was 32.6% (95%CI: 20.5% - 45.9%), and the 30-day mortality of CRE infected cases was 36.9% (95%CI: 16.0% - 60.2%). **Conclusion** In recent years, the incidence of HAI in cases with CRE colonization is high, it is necessary to actively screen and focus on intervention in high-risk departments, so as to decrease the incidence of HAI in CRE colonized cases.

[Key words] active screening; carbapenem-resistant *Enterobacteriales*; antimicrobial resistance; *Enterobacteriales*; colonization; healthcare-associated infection; Meta-analysis

碳青霉烯类抗生素是治疗多重耐药菌的主要药物,在临床中广泛使用,特别是在高风险患者中,导致耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriales*, CRE)检出率近年来急剧升高,我国 CHINET 监测网监测数据显示,2018 年肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南耐药率达到最高峰,分别为 25.0%、26.3%^[1],之后略有下降,2022 年仍分别高达 20.8%、21.9%^[2],甚至有三级医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)检出率高达 45.4%^[3],CRE 在国内防治形势依然非常严峻。CRE 引起的定植/感染已成为全球的重要挑战,2013 年美国疾病控制与预防中心(CDC)将 CRE 列为公众健康紧急威胁类细菌^[4]。CRE 医院交叉感染给临床治疗和医院感染防控带来了巨大挑战^[5]。对入住重症监护病房(ICU)、造血干细胞移植、肿瘤等高危患者主动筛查发现,CRE 肠道定植率高达 23.0%~28.0%^[6-9]。Meta 分析^[10]结果显示,CRKP 定植发病率较高,为 22.3%(95%CI:12.74%~31.87%)。

CRE 定植是继发其医院感染的高危因素^[11-12],特别是对免疫功能低下的实体器官和干细胞移植(HSCT)受体,构成了主要威胁^[13]。CRE 定植发展成医院感染的研究结果相差较大,研究^[8,14]显示,在 ICU 及高危科室为 4.3%~4.7%,而美国及意大利研究^[11-12]发现在血液科高达 47.2%~57.9%,以色列 Schechner 等^[15]研究更是高达 86.4%。2016 年国外有一篇关于 CRE 定植后感染风险的系统综述,但该研究纳入对象的定植部位不仅是肠道,且未使用 Meta 分析方法进行效应量合并^[16]。因此,为全面了解成人 CRE 肠道定植病例其医院感染发生现状,本研究收集国内外相关文献进行 Meta 分析,为

进一步加强 CRE 定植病例医院感染防控提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 Embase、Cochrane、PubMed、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方、维普、中国生物医学文献数据库(CBM)数据库自建库至 2023 年 6 月公开发表的文献,采用自由词与主题词相结合的检索方法,未检索灰色文献,未限制语种。中文检索词包括主动筛查、耐碳青霉烯类、碳青霉烯类、耐药、肠杆菌目、定植,英文检索词包括 active screening, active surveillance, carbapenems resistance, carbapenem, drug resistance, *Enterobacteriales*, colonization, 并二次检索相关文献的参考文献,查找可能符合纳入标准的研究。本研究的方案已在国际平台 INPLASY 上进行注册(注册号为 NPLASY202380114)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①国内外公开发表的关于主动筛查 CRE 定植病例医院感染发病率的中英文研究;②对肠道标本做主动筛查,有 CRE 定植病例发生 CRE 医院感染的数据库;③研究中明确纳入研究对象年龄 ≥ 18 岁;④结局指标包括 CRE 定植例数、CRE 医院感染例数,或者可以根据所给数据间接计算 CRE 医院感染发病率;⑤同一数据重复发表或研究涵盖同一人群,仅纳入信息最完整的研究。排除标准:①综述类、病例个案报告、会议摘要等文献;②无法获取全文的文献;③原始数据描述不明确、不完整或无法从文献中计算获得 CRE 定植病例医院感染发病率的研究;④质量较低的文献。

1.3 文献筛选及数据提取 由两名研究人员独立进行,按照标准进行检索、纳入和数据提取工作,如遇意见不统一时,邀请第三名研究人员进行讨论后决定是否采用。对符合纳入标准的文献进行全文阅读并提取资料,建立数据库。提取内容包括:文献第一作者、研究地区、发表年份、研究人群调查时间段、病例科室来源、采集标本类型、研究对象年龄特征、CRE 定植数量、定植组发生 CRE 医院感染数量、定植组 CRE 医院感染发病率等。

1.4 文献质量评价 采用美国卫生保健研究与质量局(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)推荐的评价标准进行质量评价,该量表共有 11 条评价项目,每条目采用是(1 分)、否(0 分)和不清楚(0 分)作答,总分 8~11、4~7、0~3 分分别代表高、中、低质量文献。

1.5 统计分析 应用 Stata 17.0 软件中 Metaprop 程序进行率的 Meta 合并和分组分析。合并统计量为 CRE 定植病例中医院感染发病率,即 CRE 定植病例中发生 CRE 医院感染例数/CRE 定植病例总数 × 100% 及其 95% 置信区间(confidence interval, CI),并且绘制 Meta 分析森林图;同时对 CRE 定植中 CRE 血流感染发病率、CRE 定植病例 30 天病死率和 CRE 感染病例 30 天病死率进行 Meta 合并。对各研究之间的异质性大小采用 I^2 表示, $I^2 > 50\%$ 说明研究之间异质性较大,采用随机效应模型进行分析;反之,采用固定效应模型进行分析。亚组分析包括研究设计类型、发表年份、调查地域、调查科室、感染部位,比较亚组分析森林图中亚组间异质性的 P 值,判断亚组间合并效应量是否存在差异。血流感染发病率、感染部位分布、病死率等采用 Meta 合并率表示。应用文献逐一剔除法进行敏感性分析。采用 Egger's 检验判断是否存在潜在的发表偏倚。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到 1 331 篇相关文献,最终纳入 16 篇文献^[8,11-12,14-15,17-27],包括 5 篇中文^[14,21-23,25],11 篇英文^[8,11-12,15,17-20,24,26-27],文献筛选流程见图 1。

2.2 基本特征及质量评价 共纳入国内文献

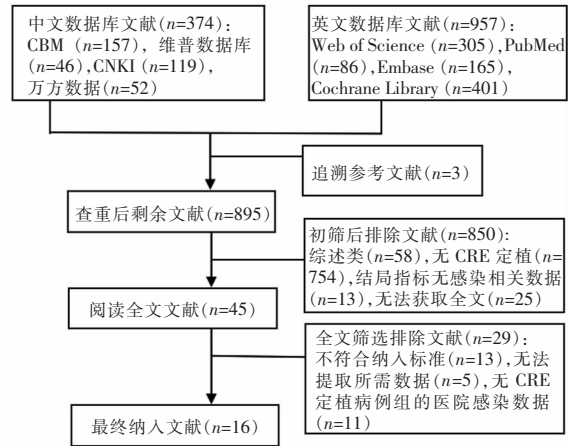


图 1 成人肠道 CRE 定植病例医院感染发病率 Meta 分析的文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening flow chart for Meta-analysis on the incidence of HAI in adult cases with intestinal CRE colonization

6 篇,国外文献 10 篇,研究样本量 8 840 例,定植样本量 2 151 例,其中研究对象定植菌株为 CRE 的 14 篇^[8, 12, 14-15, 18-27],共 1 906 例;仅为 CRKP 的 2 篇^[11, 17],共 245 例。研究发表时间为 2013—2022 年,来自美国^[12, 18]、意大利^[11, 19]、印度^[20]、希腊^[17]、中国^[14, 21-25]、泰国^[8, 26]、巴西^[27]、以色列^[15]。所有文献按照 AHRQ 标准进行评分,其中 2 篇为 10 分,3 篇为 9 分,9 篇为 8 分,2 篇为 7 分,说明纳入文献整体质量较高。见表 1。

2.3 CRE 医院感染发病率 Meta 分析结果 CRE 定植病例中,CRE 相关医院感染发病率在 0~86.4%。由于各研究之间存在较大异质性($I^2 = 94.473\%$, $P < 0.001$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,合并后 CRE 相关医院感染发病率为 23.1%(95%CI: 14.8%~32.5%),见图 2。

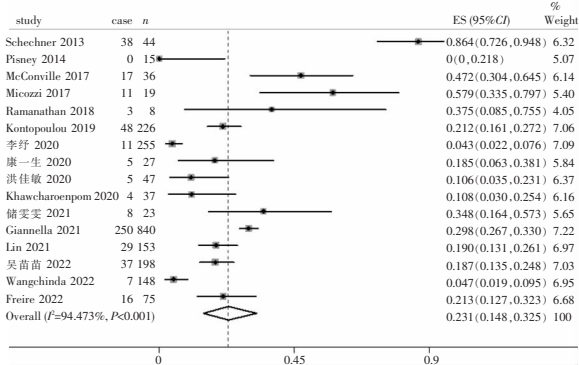
2.4 CRE 医院感染发病率的亚组分析结果 采用亚组分析探讨异质性来源,以研究设计类型、发表年份,以及研究调查的地域、科室、感染部位分组因素进行亚组分析,且亚组间的合并效应量差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),提示分组因素和合并效应量之间不存在交互作用;各组内不同研究间 $I^2 > 50$ 提示存在异质性,采用随机效应模型合并效应量。见表 2。

表 1 成人肠道 CRE 定植病例医院感染发病率 Meta 分析纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included literatures for Meta-analysis on the incidence of HAI in adult cases with intestinal CRE colonization

第一作者	发表年份	调查时段(年)	研究类型	国家	科室	筛查菌株	CRE 定植例数	医院感染例数	发病率(%)	CRKP 定植例数	CRKP 医院感染例数	感染部位	定植或感染后预后	AHRQ 得分
Schechner ^[15]	2013	2007—2009	回顾性	以色列	住院病例	CRE	44	38	86.4	43	未提及	多部位感染 ^a	未提及	8
Pisney ^[18]	2014	2012—2013	前瞻性	美国	ICU、心脏康复	CRE	15	0	0	未提及	未提及	未提及	不涉及	8
McConville ^[12]	2017	2013	前瞻性	美国	ICU	CRE	36	17	47.2	33	17	未提及	定植组 11 例 30 d 内死亡, 13 例 90 d 内死亡	9
Micozzi ^[11]	2017	2012—2013	回顾性	意大利	血液科	CRKP	19	11	57.9	19	11	均为血流感染	定植组 7 例 30 d 内死亡	10
Ramanathan ^[20]	2018	2017	前瞻性	印度	ICU	CRE	8	3	37.5	6	未提及	多部位感染 ^b	未提及	8
Kontopoulou ^[17]	2019	2011—2014	前瞻性	希腊	ICU	CRKP	226	48	21.2	226	48	均为血流感染	未提及	8
李纾 ^[14]	2020	2016—2017	回顾性	中国	ICU	CRE	255	11	4.3	未提及	未提及	未提及	未提及	7
康一生 ^[21]	2020	2017—2018	前瞻性	中国	肝脏移植	CRE	27	5	18.5	17	4	多部位感染 ^c	未提及	8
洪佳敏 ^[22]	2020	2017—2019	回顾性	中国	血液科	CRE	47	5	10.6	34	5	均为血流感染	定植后感染组 4 例 30 d 内死亡	10
Khawcharoenporn ^[26]	2020	2015—2018	前瞻性	泰国	高危人群	CRE	37	4	10.8	未提及	未提及	未提及	未提及	7
储雯雯 ^[23]	2021	2019	前瞻性	中国	ICU+血液科	CRE	23	8	34.8	15	8	均为血流感染	未提及	8
Giannella ^[19]	2021	2010—2017	回顾性	意大利	肝脏移植	CRE	840	250	29.8	未提及	未提及	未提及	未提及	8
Lin ^[24]	2021	2018—2019	回顾性	中国	ICU+血液科	CRE	153	29	19	未提及	未提及	未提及	未明确	8
吴苗苗 ^[25]	2022	2019—2021	回顾性	中国	高危人群	CRE	198	37	18.7	167	34	均为血流感染	未提及	9
Wangchinda ^[8]	2022	2018—2021	前瞻性	泰国	高危人群	CRE	148	7	4.7	未提及	未提及	未提及	未提及	8
Freire ^[27]	2022	2019—2020	前瞻性	巴西	肾脏移植	CRE	75	16	21.3	未提及	未提及	多部位感染 ^d	定植后感染组 4 例 30 d 内死亡	9

注: a 为尿路感染 16 例, 血流感染 8 例, 肺部感染 6 例, 皮肤软组织+手术部位感染 5 例, 乳腺炎 2 例, 腹腔内组织感染 1 例; b 为血流感染 2 例, 尿路感染 1 例; c 为腹腔感染、腹腔+血流感染各 2 例, 血流感染 1 例; d 为尿路感染 19 例, 导管相关血流感染、肺部感染、手术部位感染各 1 例。



注: 本研究采用 Meta 包中的 metaprop 函数, 包含校正选项, 因此保留了发病率为 0 的研究样本。

图 2 CRE 定植病例中 CRE 医院感染发病率森林图

Figure 2 Forest plot of the incidence of HAI with CRE in CRE colonized cases

2.5 CRE 定植及感染病例检出菌株、感染部位分布及预后

2.5.1 CRE 定植及感染病例菌株分布

纳入的 16 篇文献中, 有 9 篇^[11-12, 15, 17, 20-23, 25]列出了 CRE 定植病例的菌株分布情况, 分析 CRE 肠道定植或感染中 CRKP 的比例, 故剔除 2 篇仅 CRKP 肠道定植的研

究, 7 篇共 383 株 CRE 定植病例中, 包含 315 株 CRKP, CRKP 定植比率为 81.6%(95%CI: 70.6%~90.7%)。有 6 篇^[11, 17, 21-23, 25]报道了感染菌株分布情况, 剔除 2 篇仅 CRKP 肠道定植的研究外, 4 篇^[21-23, 25]报道了 295 例 CRE 定植患者中 55 例发生 CRE 医院感染, 包括 CRKP 51 例, CRKP 医院感染的比率为 96.0%(95%CI: 86.8%~100%)。

2.5.2 CRE 医院感染部位分布

有 9 篇文献^[11, 15, 17, 20-23, 25, 27]报道了 CRE 定植后发生医院感染的部位分布情况, 171 例感染患者发生 184 例次 CRE 医院感染, 感染部位居前 3 位的是血流感染、尿路感染和肺部感染; 9 篇文献均提及 CRE 定植后血流感染, 感染部位中血流感染比率为 78.5%(95%CI: 38.0%~100%); 3 篇文献^[11, 17, 27]提及尿路感染, 感染部位中尿路感染比率为 57.0%(95%CI: 15.1%~94.3%); 2 篇文献^[11, 27]提及肺部感染, 感染部位中肺部感染比率为 10.3%(95%CI: 3.6%~19.3%)。Meta 合并结果显示, CRE 定植病例中血流感染发病率为 18.2%(95%CI: 10.3%~27.6%)。见图 3。

表 2 CRE 定植病例医院感染发病率的亚组分析结果

Table 2 Subgroup analysis results of the incidence of HAI in CRE colonized cases

特征	文献数量 (n = 16)	CRE 定植例数 (n = 2 151)	CRE 医院感染 例数(n = 486)	组间异质性		医院感染发病率 (95%CI, %)	P
				I ² (%)	P		
研究类型							0.293
回顾性研究	7	1 556	381	97.07	<0.001	28.8(14.7~45.4)	
前瞻性研究	9	595	108	85.81	<0.001	18.4(9.5~29.2)	
发表年份							0.085
2019 年及以前	6	348	117	94.79	<0.001	39.5(13.3~69.1)	
2019 年以后	10	1 803	372	93.93	<0.001	15.7(8.5~24.5)	
调查地域							0.484
欧美洲	6	1 211	342	84.79	<0.001	27.0(18.0~37.0)	
亚洲	10	940	147	94.82	<0.001	21.1(9.8~35.1)	
调查科室							0.967
ICU	4	525	79	95.10	<0.001	22.8(6.0~45.4)	
ICU + 血液科	4	242	53	82.90	<0.001	26.9(12.1~44.7)	
肝肾移植	3	942	271	-	-	25.7(19.2~32.8)	
高危人群	5	442	86	96.97	<0.001	19.8(2.0~48.0)	
感染部位							0.816
仅含血流感染	5	513	109	77.59	0.001	23.9(15.1~24.0)	
各种感染部位	11	1 638	380	96.06	<0.001	21.9(10.8~35.4)	

注：- 表示无数值。

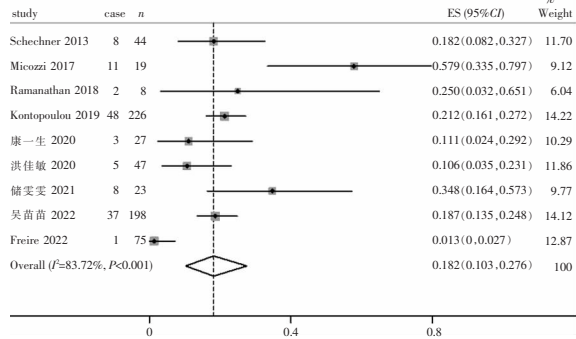


图 3 CRE 定植病例中 CRE 血流感染发病率的 Meta 分析森林图

Figure 3 Forest plot of Meta-analysis on the incidence of CRE bloodstream infection in CRE colonized cases

2.5.3 CRE 定植及感染预后情况 纳入文献中, 有 4 篇文献报道了病例预后情况, 其中 2 篇文献^[11-12]报道了 55 例 CRE 定植病例预后, 18 例在 30 天内死亡, 定植病例 30 天病死率为 32.6%(95%CI: 20.5%~45.9%); 另有 2 篇文献^[22, 27]报道了 122 例患者 CRE 定植后, 21 例发生 CRE 医院感染, 其中 8 例在 30 天内死亡, CRE 医院感染病例 30 天病死率为 36.9%(95%CI: 16.0%~60.2%)。

2.6 敏感性发表偏倚分析

2.6.1 敏感性分析 采用逐一剔除法进行敏感性分析, 即逐个剔除纳入的研究后, 合并余下研究的医

院感染发病率, 观察单个研究对总体合并效应量的影响, 以评估 Meta 分析结果的稳定性。采用逐一排除法敏感性分析合并后 CRE 相关医院感染发病率为 26.7%(95%CI: 17.9%~35.5%) 与总合并效应量 23.1%(95%CI: 14.8%~32.5%) 无明显差异, 提示本研究结果稳定性较好, 结果可信。见图 4。

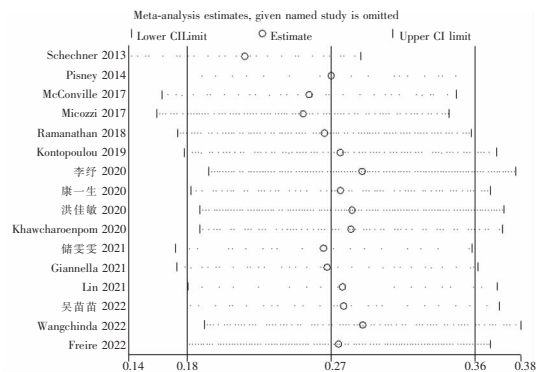


图 4 敏感性分析结果

Figure 4 Sensitivity analysis results

2.6.2 发表偏倚 应用 Egger's 线性回归, 对纳入的 16 篇文献 CRE 定植病例中 CRE 医院感染发病率进行发表偏倚检验, 结果显示发表偏倚不明显 ($t = 1.86, P = 0.086$)。

3 讨论

CRE 引起的感染/定植已成为当前全球的重要挑战,其引起的感染亦是抗感染领域最引人注目的问题之一,因此预防 CRE 感染及其传播已成为一个重要的感染控制目标。CRE 潜在内源性宿主之一是人类肠道,目前 CRE 肠道定植率较高,其医院感染发生率远高于非定植组^[20],肠道定植 CRE 已被认为是全身感染 CRE 的一个重要危险因素。但 CRE 定植病例中 CRE 医院感染发病率差异较大^[-8, 11-12, 14-15, 18],且存在研究地域局限、研究对象不同及研究样本量小等问题,不能很好地反映 CRE 定植病例整体医院感染现状,数据缺乏代表性。因此,评估 CRE 定植病例医院感染发病率整体水平至关重要,可为后期医院感染防控提供有力的数据支撑。

本研究纳入的 16 篇文献来源于 8 个国家,且纳入研究均给出了详细的样本量、病例纳入和排除标准,均为中、高质量研究,是基于已有研究证据基础之上的 Meta 分析,具有一定的说服力和代表性。本研究 Meta 分析结果显示,成人 CRE 肠道定植病例医院感染发病率合并后的结果为 23.1% (95% CI: 14.8%~32.5%),高于 Tischendorf 等^[16] 2016 年综述报道的 16.5%,亦高于儿童 CRE 肠道定植患者 14.0% CRE 医院感染发病率^[28],与来自希腊^[17]和巴西^[27]的研究结果较接近(分别为 21.2%、21.6%)。本研究总体 Meta 分析和亚组分析时均存在异质性,但未发现异质性来源因素,且无明显发表偏倚,通过敏感性分析后合并效应量和总体效应量差异无统计学意义,说明本研究结果具有一定的稳定性和可信度。

在成人 CRE 肠道定植病例中,CRKP 定植所占的比率较大,高达 81.6%,与印度^[20]及国内研究^[25]结果较接近,分别为 75%、84.3%,是成人 CRE 肠道定植的最主要菌株。在成人肠道 CRE 定植后感染病例中,CRKP 的占比高达 96.0%,成为定植后感染的主导菌株。本研究发现成人 CRE 定植后,血流感染发病率为 18.2%,与以色列和希腊研究^[15, 17]结果的 18.2%~21.2% 较接近。2016 年 Tischendorf 等^[16] 研究结果显示,CRE 定植后医院感染部位中 50% 为肺部感染,而本研究中医院感染部位占比最高的是血流感染,肺部感染仅占 10.3%。

目前有关 CRE 定植后的不利结局研究仍较少,一项报道合并分析了 3 篇文献的数据^[16],发现定植或感染患者的病死率为 10%,但由定植发展为感染

的患者病死率更高(30%~75%);本研究有 4 篇文献^[11-12, 22, 27]提及成人 CRE 定植/感染的死亡情况,Meta 分析合并后定植病例 30 天病死率为 32.6%,高于上述研究报道,可能与纳入研究病例来自于血液、肾脏移植、ICU 等科室,病情危重者居多,且仅 1 篇文献^[22]明确定植感染死亡原因为 CRKP 血流感染,其他 3 篇均为粗病死率,因此明确因 CRE 定植/感染导致的死亡尚需要进一步研究、证实。研究^[29]显示,产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌(KPC-Kp)肠道定植是足部感染糖尿病患者死亡的唯一独立危险因素,30 天病死率为 31%,远高于非定植患者的 15%^[12]。肠道外感染组 CRKP 菌株比肠道定植组的菌株具有更强的毒力^[30],在临床中应加强对肠道 CRKP 定植的监测和管控,以降低 CRKP 肠道定植进一步发展为其他部位医院感染。

研究^[11, 15-16]表明,控制 CRE 定植和感染的效果欠佳。中国 CRE 感染处于较高水平,其发病率为出院者的 4.0/10 000,三级医院以患者为基础的疾病负担严重,迫切需要加强感染控制^[31]。因此,积极的 CRE 主动筛查方案至关重要,同时采取有效的预防控制措施,降低 CRE 定植引起医院感染的风险。2020 年国内 Yang 等^[32] 研究发现,在免疫抑制个体中筛查 CRE 可以降低 CRE 血流感染发病率,可将 CRE 血流感染发病率降至 0.5% (1/195),且无 CRE 相关死亡,因此主动筛查是一项有效降低 CRE 定植者感染的防控措施。通过积极监测、接触预防、人员配备、每日洗必泰沐浴、医护人员教育、手卫生、环境消毒和监测等措施的落实,也可降低 CRE 定植者感染的风险^[33-34]。2017 年意大利一个大型多器官移植中心进行手卫生干预研究^[35]发现,手卫生依从率从 49.0% 上升至 81.9%,CRE 相关医院感染发病率从 24.9% 下降至 5.6% ($P = 0.001$),手卫生是减少 CRE 传播的有效干预措施。

主动筛查可以及时发现肠道定植病例,第一时间采取接触隔离措施,同时在条件许可情况下应去定植。2021 年来自韩国的干预研究^[36]显示,采用一种全面、多系统、连续的机械式去定植方案,包括使用甘油灌肠进行机械排空,每日摄入乳酸菌以替换正常肠道菌群,使用氯己定进行皮肤卫生清洁,以及每天更换床单和衣物并进行环境清洁等干预措施,直至患者解除隔离,结果显示 62.5% 的定植患者在该方案实施后成功去定植。

尽管本研究严格按照 Meta 分析的方法进行,但仍存在以下局限性,纳入文献存在较大的异质性,主要是由于单组率的 Meta 分析与有对照组的研究

相比稳定性略差, 尽管做了亚组分析, 但未发现明显的异质性产生因素; 纳入研究的病例有来自 ICU, 也有来自于非 ICU 病房; 但所纳入文献整体质量较高, 故研究结论仍有一定的科学参考价值。

综上所述, 成人肠道定植 CRE 病例在住院过程中发生 CRE 医院感染的风险较高, 应在 ICU、血液、肿瘤及感染高危患者中实施主动筛查, 筛查阴性患者可增加筛查部位和筛查频次, 如每周筛查 2 次, 对于筛查阳性患者及早落实接触隔离措施, 并采取洗必泰擦浴、肠道微生态干预等方式去定植, 降低 CRE 医院感染发生的风险。另外, 在未来研究中, 需要采取前瞻性、大样本研究, 以进一步探索肠道定植 CRE 发展为医院感染的风险比率、危险因素和相关病死率, 为医院感染防控提供科学的证据支持, 以期降低该类人群医院感染发病率; 同时探讨针对 CRE 定植患者如何经验性选择抗菌药物, 以及建立去定植的有效方法, 降低医院感染风险的同时改善患者预后。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1-10.
Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance in China: 2018 report[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2020, 20(1): 1-10.

[2] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521-530.
Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of antimicrobial resistance among the bacterial isolates in 2021[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2022, 22(5): 521-530.

[3] 刘银梅, 王璐. 2012 年至 2019 年某三级综合医院 5 种重要临床病原菌的耐药性变迁[J]. 世界临床药物, 2021, 42(2): 127-134.
Liu YM, Wang L. Resistance trends among five important clinical pathogens in a tertiary general hospital from 2012 to 2019[J]. World Clinical Drugs, 2021, 42(2): 127-134.

[4] Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013[EB/OL]. [2023-09-25]. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.

[5] 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): e01730-17.

[6] Debby BD, Ganor O, Yasmin M, et al. Epidemiology of car-

bapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(8): 1811-1817.

[7] 夏粉芳, 郑春梅, 姜丹, 等. 神经外科重症监护室耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌主动筛查结果[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(22): 3427-3431.
Xia FF, Zheng CM, Jiang D, et al. Survey of active screening of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in neurosurgery intensive care unit [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2021, 31(22): 3427-3431.

[8] Wangchinda W, Thamlikitkul V, Watcharasuwanseree S, et al. Active surveillance for carbapenem-resistant *Enterobacteriales* (CRE) colonization and clinical course of CRE colonization among hospitalized patients at a university hospital in Thailand[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(10): 1401.

[9] Cao WJ, Zhang JY, Bian ZL, 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.

[10] Tesfa T, Mitiku H, Edae M, et al. Prevalence and incidence of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* colonization: systematic review and Meta-analysis[J]. Syst Rev, 2022, 11(1): 240.

[11] 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.

[12] 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.

[13] Giannella M, Bartoletti M, Conti M, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in transplant patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(Suppl 1): i27-i39.

[14] 李纾, 郭辅政, 赵秀娟, 等. 重症监护病房患者耐碳青霉烯类肠杆菌定植情况及对感染的危险因素分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(2): 254-257.
Li S, Guo FZ, Zhao XJ, et al. The value of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* colonization for predicting infection of patients in intensive care unit[J]. The Journal of Practical Medicine, 2020, 36(2): 254-257.

[15] Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, et al. Asymptomatic rectal carriage of *bla_{KPC}* producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: who is prone to become clinically infected?[J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(5): 451-456.

[16] 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.

[17] Kontopoulou K, Iosifidis E, Antoniadou E, et al. The clinical

- significance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization in critically ill patients: from colonization to bloodstream infection[J]. J Med Microbiol, 2019, 68(3): 326 - 335.
- [18] Pisney LM, Barron MA, 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.
- [19] Giannella M, Freire M, Rinaldi M, et al. Development of a risk prediction model for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infection after liver transplantation: a multinational cohort study[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(4): e955 - e966.
- [20] Ramanathan YV, Venkatasubramanian R, Nambi PS, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* screening: a core infection control measure for critical care unit in India? [J]. Indian J Med Microbiol, 2018, 36(4): 572 - 576.
- [21] 康一生, 孙雁, 王卫利, 等. 主动筛查肝移植受者的耐碳青霉烯类肠杆菌定植临床研究[J]. 中华器官移植杂志, 2020, 41(9): 539 - 543.
- Kang YS, Sun Y, Wang WL, et al. Surveillance culture for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* colonization in adult liver transplant recipients [J]. Chinese Journal of Organ Transplantation, 2020, 41(9): 539 - 543.
- [22] 洪佳敏. 血液病耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌肠道定植和血流感染的临床分析[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2020.
- Hong JM. Clinical analysis of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* intestinal colonization and bloodstream infection in hematological diseases[D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2020.
- [23] 储雯雯, 李昕, 叶乃芳, 等. 肠道定植耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌的主动筛查及分子流行病学[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(8): 485 - 490.
- Chu WW, Li X, Ye NF, et al. Active surveillance and molecular epidemiological study of intestinal colonization of carbapenem-resistant *Enterobacteriales*[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2021, 39(8): 485 - 490.
- [24] Lin Q, Wang Y, Yu J, et al. Bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) colonized strains and their correlation with subsequent infection[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 638.
- [25] 吴苗苗, 杨丹红, 潘红英, 等. 碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌定植转血流感染危险因素分析[J]. 浙江医学, 2022, 44(12): 1300 - 1303.
- Wu MM, Yang DH, Pan HY, et al. Risk factors analysis of bloodstream infection caused by colonized carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. Zhejiang Medical Journal, 2022, 44(12): 1300 - 1303.
- [26] Khawcharoenporn T, Laichuthai W. Subsequent carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE)-associated infections among hospitalized patients with CRE colonization: impact of antibiotic use and other factors[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2020, 41(9): 1084 - 1089.
- [27] Freire MP, de Oliveira Garcia D, Lima SG, et al. Performance of two methods of carbapenem-resistant *Enterobacteriales* surveillance on a kidney transplant ward: selective culture of and real-time PCR directly from rectal swabs[J]. Infection, 2022, 50(6): 1525 - 1533.
- [28] Garpvall K, Duong V, Linnros S, et al. Admission screening and cohort care decrease carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in Vietnamese pediatric ICU's[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2021, 10(1): 128.
- [29] Tascini C, Lipsky BA, Iacopi E, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization is a risk factor for mortality in patients with diabetic foot infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(8): 790. e1 - 3.
- [30] Liao WL, Huang N, Zhang Y, et al. Comparison of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains causing intestinal colonization and extraintestinal infections: clinical, virulence, and molecular epidemiological characteristics[J]. Front Public Health, 2021, 9: 783124.
- [31] Zhang YW, Wang Q, Yin YY, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: report from the China CRE network [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(2): e01882 - 17.
- [32] 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.
- [33] Geladari A, Karampatakis T, Antachopoulos C, et al. Epidemiological surveillance of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in a solid organ transplantation department [J]. Transpl Infect Dis, 2017, 19(3): e12686.
- [34] Chen HY, Jean SS, Lee YL, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriales* in long-term care facilities: a global and narrative review [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 601968.
- [35] Ragonese B, Mularoni A, Valeri A, et al. Reducing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* using the targeted solution tool: a quality improvement project[J]. J Nurs Care Qual, 2023, 38(1): 47 - 54.
- [36] Choi E, Lee SJ, Lee S, et al. Comprehensive, multisystem, mechanical decolonization of vancomycin-resistant *Enterococcus* and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* without the use of antibiotics [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(3): e23686.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:刘银梅,王欣,杨惠英,等.成人肠道 CRE 定植病例医院感染发病率的 Meta 分析[J].中国感染控制杂志,2024,23(5):592-599. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20244644.

Cite this article as: LIU Yin-mei, WANG Xin, YANG Hui-ying, et al. Meta-analysis on the incidence of healthcare-associated infection in adult cases with intestinal carbapenem-resistant *Enterobacteriales* colonization[J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(5): 592 - 599. DOI: 10.12138/j.issn.1671 - 9638.20244644.