·专题研究·

患者中段尿碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染的危险因素与药物治疗

赵　婕[1],盛　淇[2],张泽莹[4],缪美斯[2],黄新平[2],樊　冰[3*],王金平[2*]

1.广西中医药大学药学院,南宁　530001;2.深圳市第二人民医院药学部,深圳　518035;3.深圳市第二人民医院检验科,深圳　518035;4.深圳大学药学院,深圳　518055

摘要:目的　分析中段尿碳青霉烯耐药肠杆菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*,CRE)阳性患者的临床与微生物学特征,明确感染的危险因素,为临床合理使用抗菌药物提供依据。**方法**　回顾性分析中段尿检出的113株非重复CRE菌株,统计菌株分类与药敏试验结果,收集患者的病历资料,采用单因素与多因素法分析患者发生CRE尿路感染的危险因素,评估抗菌药物的使用情况。**结果**　中段尿标本分离的CRE优势菌株为肺炎克雷伯菌(63.72%)及大肠埃希菌(23.89%),上述菌株对亚胺培南总体耐药率为99.12%,对美罗培南的耐药率87.61%;其中,肺炎克雷伯菌对头孢他啶/阿维巴坦的耐药率(38.89%)低于大肠埃希菌(81.48%),对氨基糖苷类的耐药率更高。53例(46.90%)患者临床诊断为泌尿系感染,血流感染、检测前抗菌药物使用的品种数、侵入性操作是临床诊断泌尿系感染的相关因素,32例患者既有临床症状,也伴随实验室指标异常,检测前抗菌药物使用品种数、既往三代头孢菌素暴露史是CRE引起泌尿系感染的独立危险因素,差异有统计学意义。23例(20.35%)患者针对CRE使用了抗菌药物治疗。**结论**　患者中段尿检出CRE需区分定植和感染,检测前抗菌药物使用的品种数及三代头孢暴露是CRE引起泌尿系感染的独立危险因素,明确CRE尿路感染的患者也需整合多因素分层评估与治疗,合理选用抗菌药物。对高危人群(如血流感染、导管留置者)应强化主动监测。

关键词:尿路感染;碳青霉烯类耐药肠杆菌科;抗菌药物耐药性;精准抗菌治疗

DOI:10.3969/j.issn.1004-2407.2026.05.001

CSTR:32412.14.2026.05.001

中图分类号:R969.3　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1004-2407(2026)05-0001-09

Risk factors and pharmacotherapy for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infection in midstream urine specimens of patients

ZHAO Jie[1], SHENG Qi[2], ZHANG Zeying[4], MIAO Meisi[2], HUANG Xinping[2], FAN Bing[3*], WANG Jinping[2*]

1. School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Department of Pharmacy, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China; 4. School of Pharmacy, Shenzhen University Medical School, Shenzhen University, Shenzhen 518055, China

Abstract: Objective To analyze the clinical and microbiological characteristics of patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE)-positive midstream urine specimens, identify risk factors for CRE-associated urinary tract infection (UTI), and provide evidence for rational antimicrobial use. **Methods** A retrospective study was conducted on 113 non-duplicate CRE isolates from midstream urine specimens. Species identification and antimicrobial susceptibility testing were performed and analyzed. Clinical data were collected from medical records. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify the risk factors for clinically diagnosed UTI, and antimicrobial agents utilization was evaluated. **Results** The predominant CRE species were *Klebsiella pneumoniae* (63.72%) and *Escherichia coli* (23.89%). The overall resistance rate of these isolates to imipenem was 99.12%, and that to meropenem was 87.61%. *K. pneumoniae* exhibited lower resistance to ceftazidime/avibactam (38.89%) compared with *E. coli* (81.48%), but higher resistance to aminoglycosides. Among the 113 patients, 53 (46.90%) were clinically diagnosed with UTI. Univariate analysis identified bloodstream infection, number of antimicrobial agent classes used prior to testing, and invasive procedures as potential risk factors. In the subgroup of 32 patients with both clinical symptoms and abnormal laboratory findings, multivariate analysis confirmed that the number of antimicrobial agent classes used before testing and prior exposure to third-generation cephalosporins were independent risk factors for CRE-associated UTI. Only 23 (20.35%) patients received targeted antimicrobial therapy against CRE. **Conclusion** Differentiation between colonization and true infection is critical in patients with CRE-positive midstream urine specimens. Prior use of multiple

收稿日期:2026-01-05

基金项目:国家卫生健康委能力建设和继续教育中心专项研究课题(编号:GWJJZX20251007052)

*共同通信作者:樊冰,主任技师,E-mail:13631587960@qq.com;王金平,主任药师,E-mail:wjphappy89@163.com

antimicrobial agents and exposure to third-generation cephalosporins are independent risk factors for CRE-associated UTI.For confirmed cases, a multifactorial stratified approach should guide precision antimicrobial therapy. Enhanced active surveillance is recommended for high-risk populations, including those with bloodstream infection or indwelling urinary catheters.

Key words: urinary tract infections; carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; antimicrobial resistance; precision antimicrobial therapy

尿路感染(urinary tract infection,UTI)是指各种感染病原微生物在尿路中生长、繁殖引起的感染性疾病,其发病率仅次于呼吸道感染[1]。若不及时治疗,尿路感染往往可能进展为慢性感染,严重时甚至可能导致肾功能受损,危及患者生命。UTI的医疗负担非常沉重,据估计,美国所有临床就诊中有1%归因于UTI的治疗,每年的治疗费用超过35亿美元[2-3]。UTI对女性的影响尤其严重,约50%的女性经历过尿路感染[4]。尿路感染虽多见于性活跃的年轻人群,但女性尿路感染患病风险随年龄升高,绝经后及老年女性感染风险进一步上升[5-6]。

耐碳青霉烯药肠杆菌(carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)是指肠杆菌科细菌中对亚胺培南、美罗培南或厄他培南等任一种碳青霉烯类抗菌药物表现出耐药性的菌株[7]。在各类耐药菌中,CRE于2017年被世界卫生组织列为全球急需开发新抗菌药物的前三大类耐药菌之一,CRE感染已成为全球性公共卫生问题[8]。随着碳青霉烯类抗菌药物的大量使用,导致CRE日益增多。以肺炎克雷伯菌为例,其碳青霉烯类耐药率从2015年的约16.4升至2019年的25.3%,相对增幅约为54.3%,呈现持续上升趋势[9]。总体而言,CRE流行病学相关研究多聚焦于临床较常见的耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌和耐碳青霉烯类大肠埃希菌,上述两种菌株在CRE菌株中的占比超过90%,并通过多种途径在全球范围内广泛传播[3]。

CRE引起的复杂性尿路感染具有感染周期长、复发率高的特点,常导致患者住院时间延长及治疗费用增加,严重降低了患者的生活质量[5]。若感染上行至肾脏,还可诱发肾盂肾炎甚至危及生命的尿脓毒血症[2]。然而,患者中段尿培养显示CRE阳性时,仅提示患者尿液中存在CRE细菌,需要医生进一步结合患者的临床症状以及其他检查结果进行综合评估,区分CRE细菌是定植还是感染。若判断为CRE感染时,需及时给予抗菌药物治疗。为此,本研究选取2022年—2024年深圳市某三甲医院送检中段尿检测出CRE菌株的病例,系统分析其感染特征与用药情况,旨在为CRE尿检阳性患者区分细菌定植与感染提供实践参考,同时为临床治疗CRE尿路感染的抗菌药物合理选用及个体化治疗方案制定提供科学依据。

1 一般资料

回顾性分析2022年1月至2024年12月深圳市某三甲医院临床检测出的CRE菌株,共205株。对同一患者多次送检的标本仅提取首次菌株报阳结果,同时排除同一样本重复检测出相同菌株的病例,最终纳入113例患者开展临床特征研究,所有研究对象的标本来源均为清洁中段尿。

纳入标准:①符合CRE感染临床诊断标准,经微生物学检测证实为碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌或其他CRE菌株感染;②临床资料完整,包含实验室检测、用药史、住院诊疗记录等关键信息;③年龄≥18岁。

排除标准:①合并其他病原体混合感染且无法明确主要致病菌者;②临床资料缺失药敏结果、炎症指标、用药方案等关键指标者;③同一病例多次送检报阳者。

2 方法

2.1 研究方法

通过医院电子病历系统、实验室信息管理系统收集研究对象的基线资料,具体如下。①人口学资料:年龄、性别;②基础疾病与既往病史:泌尿系感染、糖尿病、恶性肿瘤、侵入性操作史;③感染相关临床症状:是否发热、发热持续时间,以及尿频、尿急、尿痛、腰痛等泌尿系统感染局部症状;④实验室检测指标:C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的检测值及升高情况;⑤诊疗相关指标:是否入住重症监护室(intensive care unit, ICU);⑥抗菌药物使用情况:使用种类、是否联合用药;⑦微生物学检测指标:菌株对碳青霉烯类、头孢类、喹诺酮类、氨基糖苷类等抗菌药物的药敏试验结果。

2.2 协变量的设定

本研究纳入潜在混杂协变量:年龄、性别、糖尿病史、侵入性操作史、ICU入住情况、碳青霉烯类药物使用情况、三代头孢暴露史、糖皮质激素和免疫抑制剂等用药史,后续统计分析中排除其对研究结果的混杂影响。

2.3 统计学方法

基于上述资料,对比分析不同CRE感染患者的临床特征及抗菌药物治疗特点。计数资料以“例(%)”表示,组间比较采用χ^2检验。符合正态分布的

计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用t检验。将纳入研究患者的临床资料进行单因素分析,筛选出具有统计学意义的变量后纳入多因素Logistic回归分析,分析结果以比值比(odds ratio,OR)、95%置信区间(95% confidence interval, 95% *CI*)及P值表示。本研究所有统计分析均用Python 3.13.0软件完成。$P<0.05$为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　CRE阳性患者菌株分类

通过观察中段尿检出CRE菌株的分类情况,发现3年内共有6种CRE菌株被检出,除常见的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌外,还有弗劳地柠檬酸杆菌、奇异变形杆菌、阴沟肠杆菌复合菌、阴沟肠杆菌阴沟亚种。其中,以肺炎克雷伯菌感染数量最多(63.72%),其次是大肠埃希菌(23.89%),其余菌种出现较少:弗劳地柠檬酸杆菌0.89%、奇异变形杆菌0.89%、阴沟肠杆菌复合菌2.65%、阴沟肠杆菌阴沟亚种7.96%。见表1。

3.2　CRE菌株药敏试验结果

药敏试验结果显示,CRE对美罗培南的总体耐药率为87.61%,对亚胺培南的耐药率为99.12%,并且对多数青霉素类、头孢菌素类、喹诺酮类抗菌药物的耐药率超过90%;对黏菌素、替加环素的耐药率较低,仅分别为1.77%、0.88%;其中,肺炎克雷伯菌对头孢他啶/阿维巴坦的耐药率远低于大肠埃希菌(38.89% *vs.* 81.48%),而肺炎克雷伯菌对氨曲南(90.28% *vs.* 55.56%)、妥布霉素(66.67% *vs.* 37.04%)、阿米卡星(68.06% *vs.* 40.74%)、米诺环素(77.78% *vs.* 29.63%)的耐药率均明显高于大肠埃希菌。见表2。

表1　113例患者检出CRE菌株的分类情况

Tab. 1 Classification of CRE strains isolated from 113 patients

项目	检出CRE病例数/例						
	肺炎克雷伯菌	大肠埃希菌	弗劳地柠檬酸杆菌	奇异变形杆菌	阴沟肠杆菌复合菌	阴沟肠杆菌阴沟亚种	总计
2022年	14	5	0	0	2	1	22
2023年	31	9	1	0	0	3	44
2024年	27	13	0	1	1	5	47
总计/例	72	27	1	1	3	9	113
占比/%	63.72	23.89	0.89	0.89	2.65	7.96	113

表2　113例CRE菌株的耐药情况

Tab. 2 Drug resistance profiles of CRE strains from 113 cases

抗菌药物	耐药率/例(%)			
	全部CRE菌株(n=113)	肺炎克雷伯菌(n=72)	大肠埃希菌(n=27)	其他CRE菌株(n=14)
替卡西林/克拉维酸	99(87.61)	68(94.44)	23(85.19)	8(57.14)
哌拉西林/他唑巴坦	103(91.15)	68(94.44)	26(96.30)	9(64.29)
头孢他啶/阿维巴坦	57(50.44)	28(38.89)	22(81.48)	7(50.00)
头孢哌酮/舒巴坦	94(83.19)	63(87.50)	21(77.78)	10(71.43)
头孢他啶	112(99.12)	71(98.61)	27(100.00)	14(100.00)
头孢吡肟	107(94.69)	69(95.83)	25(92.59)	13(85.71)
氨曲南	91(80.53)	65(90.28)	15(55.56)	11(78.57)
美罗培南	99(87.61)	68(94.44)	23(85.19)	8(57.14)
亚胺培南	112(99.12)	72(100.00)	26(96.30)	14(100.00)
妥布霉素	61(53.98)	48(66.67)	10(37.04)	3(21.43)
阿米卡星	64(56.64)	49(68.06)	11(40.74)	4(28.57)
强力霉素	80(70.80)	60(83.33)	17(62.96)	3(21.43)
左氧氟沙星	104(92.04)	67(93.06)	25(92.59)	12(85.71)
环丙沙星	101(89.38)	67(93.06)	23(85.19)	11(78.57)
复方新诺明	85(75.22)	57(79.17)	22(81.48)	6(42.86)
黏菌素	2(1.77)	1(1.39)	1(3.70)	0
米诺环素	70(61.95)	56(77.78)	8(29.63)	6(42.86)
替加环素	1(0.88)	0	0	1(7.14)
氨苄西林	12(10.62)	7(9.72)	5(18.52)	0
氨苄西林/舒巴坦	13(11.50)	8(11.11)	5(18.52)	0
头孢唑啉	24(21.24)	12(16.67)	7(25.93)	5(35.71)
头孢曲松	13(11.50)	8(11.11)	3(11.11)	2(14.29)
头孢替坦	15(13.27)	8(11.11)	4(14.81)	3(21.43)
庆大霉素	15(13.27)	10(13.89)	3(11.11)	2(14.29)
呋喃妥因	13(11.50)	8(11.11)	2(7.41)	3(21.43)

3.3 CRE阳性患者的基本特征

对113例CRE阳性患者的特征进行分析，回顾病历，收集患者的发热情况、泌尿系感染症状及体征、CRP是否升高、PCT是否升高、IL-6是否升高、血常规情况等。结果显示，男性患者66例(58.4%)，女性患者47例(41.6%)；48例(42.5%)存在发热，65例(57.5%)无发热；泌尿系感染诊断阳性63例(55.8%)，阴性50例(44.2%)。感染相关指标中，CRP异常77例(68.1%)、PCT异常71例(62.8%)、IL-6异常44例(38.9%)；中性粒细胞比例异常52例(46.0%)，白细胞计数异常45例(39.8%)。所有病例按菌种分类统计，包括肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌及其他CRE菌株，总计113例。见表3。

表3 CRE阳性患者的基本特征

Tab. 3 Basic characteristics of CRE-positive patients

指标	肺炎克雷伯菌/例	大肠埃希菌/例	其他CRE菌株/例	总计/例	χ^2	P
性别				113	3.19	0.07
男性	42	13	11	66		
女性	30	14	3	47		
发热				113	2.55	0.10
有	36	9	3	48		
无	36	18	11	65		
泌尿系感染诊断				113	1.49	0.22
有	38	17	8	63		
无	34	10	6	50		
CRP				113	14.87	<0.01
异常	49	18	10	77		
正常	23	9	4	36		
PCT				113	7.44	<0.01
异常	47	16	8	71		
正常	25	11	6	42		
IL-6				113	5.53	0.01
异常	27	10	7	44		
正常	45	17	7	69		
中性粒细胞比例				113	0.71	0.39
异常	36	8	8	52		
正常	36	19	6	61		
白细胞计数				113	4.68	0.03
异常	30	7	8	45		
正常	42	20	6	68		

3.4 CRE阳性患者临床诊断为泌尿系感染相关因素的分析

113例患者中，53例患者临床病历中明确有泌尿系感染的诊断，以该53例为临床诊断组，其余60例为无临床诊断组，单因素分析年龄、肾脏结构变化、血流感染、检测前抗菌药物使用的品种数、恶性肿瘤、糖尿病、是否入住ICU、三代头孢暴露史、侵入性操作、发热、糖皮质激素使用。结果显示，感染组与非感染组在肾脏结构变化、血流感染、检测前抗菌药物使用的品种数、侵入性操作、发热方面的差异有统计学意义($P<0.05$)，见表4。进一步将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素Logistic回归分析发现，血流感染、检测前抗菌药物使用的品种数、侵入性操作是CRE阳性患者临床诊断泌尿系感染的独立危险因素($P<0.05$)。见表5。

3.5 CRE泌尿系感染患者感染的评估

53例临床诊断为泌尿系感染的患者中，同时伴有发热或泌尿系统感染症状，且满足CRT、PCT或IL-6任一炎症标志物水平升高的病例共有32例，定义该32例为感染组，其余21例为非感染组。为进一步描述感染组患者的临床特征，结合既往文献报道的CRE感染相关因素进行分析[10]，结果显示，17例(53.1%)曾入住ICU(其中肺炎克雷伯菌12例、大肠埃希菌3例、其他CRE菌株2例)，有糖尿病史患者12例(37.5%)，有恶性肿瘤病史6例(18.8%)，侵入性操作29例(90.6%)。既往抗菌药物使用方面，有三代头孢暴露史12例(37.5%)，有碳青霉烯类抗菌药物暴露史13例(40.6%)；使用过糖皮质激素/免疫抑制剂6例(18.8%)。所有病例按菌种分类统计，包括肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌及其他CRE菌株，总计32例。见表6。

表4　临床诊断CRE泌尿系感染患者相关因素的单因素分析（$\bar{x}\pm s$）

Tab. 4 Univariate analysis of factors related to CRE-associated urinary tract infection in clinically diagnosed patients（$\bar{x}\pm s$）

因素	临床诊断组（n=53）	无临床诊断组（n=60）	χ^2/t	P
年龄/岁	61.47±18.39	63.23±15.41	0.55	0.58
肾脏结构变化/例（%）	24（45.28）	29（54.72）	5.13	0.02
血流感染/例（%）	17（32.08）	36（67.92）	5.84	0.02
检测前抗菌药物使用的品种数/种	3.72±3.03	1.35±1.23	−5.55	＜0.01
恶性肿瘤/例（%）	12（22.64）	41（77.36）	0.01	0.91
糖尿病/例（%）	18（33.96）	35（66.04）	6.53	0.04
入住ICU/例（%）	25（47.17）	28（52.83）	0.05	0.83
三代头孢暴露史/例（%）	29（54.72）	24（45.28）	4.07	0.13
侵入性操作/例（%）	35（66.04）	18（33.96）	6.88	0.01
糖皮质激素用药史/例（%）	12（22.64）	35（66.04）	1.10	0.30
发热/例（%）	31（58.49）	22（41.51）	30.31	＜0.01

表5　临床诊断CRE泌尿系感染患者相关因素的多因素分析

Tab. 5 Multivariate analysis of the factors associated with CRE-associated urinary tract infection in clinically diagnosed patients

因素	B	SE	Wald χ^2	OR（95%CI）	P
肾脏结构变化	0.87	0.55	2.51	2.38（0.81～6.95）	0.11
血流感染	1.76	0.67	6.98	5.80（1.57～21.39）	＜0.01
检测前抗菌药物使用的品种数	0.88	0.20	20.33	2.41（1.64～3.53）	＜0.01
侵入性操作	−3.12	0.77	16.35	0.04（0.01～0.20）	＜0.01
发热	0.63	0.43	2.17	1.88（0.81～4.34）	0.14

表6　CRE阳性患者伴有尿路感染的临床特征与相关因素

Tab. 6 Clinical characteristics and associated factors of urinary tract infection in CRE-positive patients

特征	肺炎克雷伯菌/例	大肠埃希菌/例	其他CRE菌株/例	总计/例	χ^2	P
入住ICU				32	0.12	0.72
是	12	3	2	17		
否	11	3	1	15		
糖尿病史				32	2.00	0.16
有	9	1	2	12		
无	14	5	1	20		
恶性肿瘤病史				32	12.50	＜0.01
有	6	0	0	6		
无	17	6	3	26		
侵入性操作				32	21.12	＜0.01
有	22	5	2	29		
无	1	1	1	3		
三代头孢暴露史				32	18.00	＜0.01
有	21	5	2	28		
无	2	1	1	4		
碳氢酶稀类抗菌药物暴露史				32	1.12	0.29
有	9	2	2	13		
无	14	4	1	19		
糖皮质激素/免疫抑制剂等用药史				32	12.50	＜0.01
有	6	0	0	6		
无	17	6	3	26		

3.6 CRE引起尿路感染危险因素的分析

比较感染组(32例)与非感染组(21例)患者的年龄、血流感染、检测前抗菌药物使用的品种数、恶性肿瘤、糖尿病、入住ICU、三代头孢暴露史、侵入性操作、糖皮质激素用药史,并进行单因素分析。结果显示,血流感染、检测前抗菌药物使用的品种数、三代头孢暴露史、侵入性操作的差异有统计学意义($P<0.05$),见表7。进一步将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素Logistic回归分析发现,检测前抗菌药物使用的品种数及三代头孢暴露史是CRE阳性患者发生尿路感染的独立危险因素($P<0.05$)。见表8。

表7 CRE引起尿路感染危险因素的单因素分析($\bar{x}\pm s$)

Tab. 7 Univariate analysis of risk factors for urinary tract infection caused by CRE ($\bar{x}\pm s$)

因素	感染组(n=32)	非感染组(n=21)	χ^2/t	P
年龄/岁	61.7±18.2	65.19±20.86	1.13	0.26
血流感染/例(%)	15(46.88)	17(53.12)	6.49	<0.01
检测前抗菌药物使用的品种数/种	3.72±3.03	5.24±3.35	3.21	<0.01
恶性肿瘤/例(%)	6(18.75)	26(81.25)	0.25	0.62
糖尿病/例(%)	12(37.50)	20(62.50)	0	1.00
入住ICU/例(%)	17(53.12)	15(46.88)	0.62	0.43
三代头孢暴露史/例(%)	31(96.88)	1(3.12)	24.92	<0.01
侵入性操作/例(%)	29(90.62)	3(9.38)	24.68	<0.01
糖皮质激素用药史/例(%)	6(18.75)	26(81.25)	0.009	0.92

表8 CRE引起尿路感染危险因素的多因素分析

Tab. 8 Multivariate analysis of risk factors for urinary tract infection caused by CRE

因素	B	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
血流感染	3.43	1.82	3.50	30.88(0.36~38.23)	0.13
检测前抗菌药物使用的品种数	0.51	0.76	0.45	1.66(0.39~2.12)	0.02
三代头孢暴露史	2.33	0.49	22.68	10.28(3.89~26.15)	0.01
侵入性操作	1.53	0.15	104.03	4.60(3.05~5.01)	0.10

3.7 32例泌尿系感染CRE患者抗感染药物的使用情况

通过对32例CRE感染患者分析发现,肺炎克雷伯菌(68.75%)为主要病原体,其中,71.88%的患者在检出前72 h使用了抗菌药物,其中β-内酰胺类(如哌拉西林他唑巴坦)和氟喹诺酮类(如左氧氟沙星)使用较多,可能加剧CRE的选择压力;检出后1周的抗感染药物调整中,仅13例(40.63%)升级为碳青霉烯类(如美罗培南)或新型药物(如头孢他啶阿维巴坦钠),10例(31.25%)维持或降级治疗,4例未用药。明确CRE感染后有针对性药物治疗的比例为71.88%。患者具体用药及药物调整情况见表9。

表9 32例泌尿系感染CRE患者抗菌药物的使用与调整情况

Tab. 9 Application and adjustment of antibacterial agents in 32 patients with CRE-associated urinary tract infection

案例	感染CRE菌株	检出CRE前72 h抗菌药物的使用	检出CRE后1周抗菌药物的调整
Case1	肺炎克雷伯菌	左氧氟沙星	头孢哌酮舒巴坦
Case2	肺炎克雷伯菌	哌拉西林	利奈唑胺
Case3	肺炎克雷伯菌	哌拉西林他唑巴坦	哌拉西林他唑巴坦
Case4	肺炎克雷伯菌	无用药	左氧氟沙星
Case5	肺炎克雷伯菌	无用药	未用药
Case6	肺炎克雷伯菌	无用药	未用药
Case7	肺炎克雷伯菌	头孢曲松钠,伏立康唑片	头孢曲松钠,哌拉西林他唑巴坦,伏立康唑片
Case8	肺炎克雷伯菌	头孢哌酮舒巴坦,盐酸莫西沙星,哌拉西林他唑巴坦,阿米卡星	阿米卡星,头孢他啶
Case9	肺炎克雷伯菌	头孢呋辛钠,万古霉素	美罗培南,万古霉素,硫酸黏菌素
Case10	肺炎克雷伯菌	头孢哌酮钠舒巴坦钠,盐酸莫西沙星	美罗培南,头孢他啶阿维巴坦钠,利奈唑胺

表9(续)　32例泌尿系感染CRE患者的抗菌药物使用与调整情况

Tab. 9(Continued) Application and adjustment of antibacterial agents in 32 patients with CRE-associated urinary tract infection

案例	感染CRE菌株	检出CRE前72 h抗菌药物的使用	检出CRE后1周抗菌药物的调整
Case11	肺炎克雷伯菌	替加环素,伏立康唑,磷霉素,头孢他啶阿维巴坦钠	磷霉素,头孢他啶阿维巴坦钠
Case12	肺炎克雷伯菌	无用药	哌拉西林他唑巴坦钠,替加环素
Case13	大肠埃希菌	无用药	美罗培南
Case14	阴沟肠杆菌阴沟亚种	复方磺胺甲噁唑,卡泊芬净,替考拉宁	硫酸阿米卡星(膀胱冲洗),氟康唑
Case15	肺炎克雷伯菌	左氧氟沙星,硫酸黏菌素	左氧氟沙星,硫酸黏菌素
Case16	肺炎克雷伯菌	头孢哌酮钠舒巴坦钠,替加环素	头孢哌酮钠舒巴坦钠,替加环素
Case17	肺炎克雷伯菌	无用药	未用药
Case18	肺炎克雷伯菌	伏立康唑	伏立康唑,替加环素,万古霉素,哌拉西林钠他唑巴坦钠,复方磺胺甲噁唑片
Case19	肺炎克雷伯菌	无用药	未用药
Case20	肺炎克雷伯菌	环丙沙星,利奈唑胺	环丙沙星,美罗培南,多西环素,替加环素
Case21	奇异变形杆菌	头孢他啶	厄他培南,美罗培南,哌拉西林钠他唑巴坦纳
Case22	肺炎克雷伯菌	氟康唑,硫酸黏菌素	哌拉西林钠他唑巴坦纳,头孢他啶阿维巴坦钠,硫酸阿米卡星,硫酸黏菌素,替加环素,卡泊芬净,磷霉素
Case23	大肠埃希菌	头孢哌酮舒巴坦钠	头孢哌酮舒巴坦钠,头孢哌酮舒巴坦,美罗培南,利奈唑胺
Case24	大肠埃希菌	氟康唑	氟康唑
Case25	大肠埃希菌	伏立康唑	伏立康唑
Case26	大肠埃希菌	无用药	头孢他啶阿维巴坦钠,多黏菌素E甲磺酸钠
Case27	肺炎克雷伯菌	哌拉西林钠他唑巴坦纳	氟康唑
Case28	肺炎克雷伯菌	头孢哌酮舒巴坦	头孢哌酮舒巴坦
Case29	阴沟肠杆菌阴沟亚种	无用药	利奈唑胺
Case30	大肠埃希菌	头孢他啶	头孢他啶,左氧氟沙星
Case31	肺炎克雷伯菌	哌拉西林钠他唑巴坦纳	哌拉西林钠他唑巴坦纳
Case32	大肠埃希菌	头孢曲松钠,利奈唑胺	哌拉西林钠他唑巴坦纳

4　讨论

CRE是全球面临的一个紧迫的公共卫生问题,对多数可用的抗菌药物都表现出耐药性,给临床治疗带来极大的困难和挑战。CRE流行病学研究集中在较常见的对碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌,这两种菌约占CRE菌株的90%以上[11-12]。本研究患者中段尿标本检测出CRE的病例中,也是以肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌感染最为常见,占比为87.61%,其中对碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌的检出率为63.72%,对碳青霉烯类耐药的大肠埃希菌的检出率为23.89%,另外检测出其他CRE菌株4种,占比为12.39%。该结果表明中段尿检出CRE具有菌株多样性。

中国细菌耐药监测网(CHINET)数据显示,2005年CRE分离率仅为2.1%,而到2019年上升至11.4%,其中肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率从2005年的3.0%、2.9%上升至2019年的25.3%、26.8%。大肠埃希菌相对稳定[13]。全国耐药监测网(CARSS)数据同样显示,2019年肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率全国平均为10.1%,较2017年上升了1.1%[14]。本研究结果显示,CRE菌株对碳青霉烯类及多数常用抗菌药物高度耐药,与监测网及文献报道一致[14],提示当前CRE的检出和治疗形势严峻。值得关注的是,CRE不同菌种间呈现明显的耐药差异,肺炎克雷伯菌对头孢他啶/阿维巴坦相对敏感(38.89%),而大肠埃希菌耐药率高达81.48%;相反,肺炎克雷伯菌对氨基糖苷类和米诺环素的耐药率显著高于大肠埃希菌。两种耐药菌对黏菌素和替加环素都保持高度敏感性,是目前临床治疗的选择之一,但需关注其药物安全性和药代动力学局限。不同菌种间特异性耐药特征为临床精准治疗提供了重要依据,可根据病原菌种类及药敏结果,结合患者的临床特征等个体化选择抗感染治疗方案,必要时考虑联合用药策略以提高疗效。

CRE感染是泌尿外科面临的重要难题，尤其在需要接受侵入性操作或长期留置导管的患者中，由于其治疗难度大、传播风险高，一旦发生CRE泌尿系感染对患者预后及医疗资源的消耗均造成重大影响。研究表明，既往多次或长期住院、入住ICU、接受过侵入性检查或治疗、合并血液系统恶性肿瘤等免疫功能低下状态以及既往抗菌药物使用较多等均被认为是CRE感染的相关危险因素[15-17]。本研究中113例中段尿CRE阳性患者以男性为主(58.4%)，其中57.5%的患者无发热、44.2%的患者无泌尿系症状，但CRP(68.1%)和PCT(62.8%)异常升高患者比例高，凸显症状与炎症分离现象，提示无症状患者需结合炎症标志物监测以早期识别感染。113例患者中有53例临床诊断为CRE泌尿系感染，血流感染、检测前抗菌药物使用的品种数、侵入性操作是CRE阳性患者临床诊断为泌尿系感染的独立相关因素。因此，临床上对于中段尿检出CRE患者，当存在血流感染、检测前抗菌药物使用的品种数较多、侵入性操作这3个因素时，医生需要高度重视，及时评估并监测发生泌尿系感染的可能，明确做出诊断。53例临床诊断为泌尿系感染的患者中，既有临床症状及体征，也伴随实验室辅助检查指标异常的病例共有32例，结合文献报道分析发现[18]，抗菌药物使用的品种数及三代头孢暴露史是中段尿CRE阳性患者发生泌尿系感染的独立危险因素($P<0.05$)。该结果反映泌尿系感染患者反复多次过度使用抗菌药物，加剧了耐药菌的选择压力，因此特别需要加强抗菌药物的合理使用，明确诊断为泌尿系感染的患者方可使用抗菌药物。

针对CRE引起尿路感染的抗感染治疗，临床选择应结合药敏、药代动力学/药效动力学(pharmacokinetics/pharmacodynamics，PK/PD)特性和患者的肾功能，谨慎选用抗菌药物以延缓耐药性发展[19]。由于CRE对碳青霉烯类抗菌药物(如美罗培南、亚胺培南)耐药，抗感染治疗药物的选择应基于药敏试验结果及耐药机制，优先选择多黏菌素、新型酶抑制剂或联合方案，并密切监测肾毒性及耐药性[20]。本研究发现，菌种特异耐药特征显著影响用药决策，头孢他啶/阿维巴坦对碳青霉烯耐药的肺炎克雷伯菌的敏感性(耐药率31.88%)优于大肠埃希菌(82.76%)，可作为控制前者感染的首选方案；而氨基糖苷类药物(妥布霉素、阿米卡星)及米诺环素对碳青霉烯耐药的大肠埃希菌的耐药率显著低于肺炎克雷伯菌，提示对碳青霉烯耐药的大肠埃希菌，可考虑选择黏菌素、替加环素或敏感率较高的氨基糖苷类药物。本研究32例CRE泌尿系感染患者中，23(71.88%)例患者给予了抗菌药物治疗，其中只有13(40.62%)例患者升级了抗感染治疗方案，提示中段尿检出CRE患者并不一定发生了尿路感染，即使诊断为泌尿系感染，鉴于尿路感染的复杂性，需进行分层，并充分评估，必要时才启动针对性的抗感染治疗，但对于高危人群(如血流感染、导管留置者)应强化主动监测，以遏制CRE的感染与传播。

本研究证实，检测前抗菌药物使用的品种数、三代头孢暴露史是中段尿CRE阳性尿路感染的独立危险因素，这与Bandac C A等[21]的研究中抗菌药物暴露是CRE感染的核心风险诱因的结论一致。当前临床对CRE感染的治疗调整存在滞后性，而耐药菌感染的防控需依托精准风险分层与早期干预，未来可尝试建立多因素整合评估体系，将临床危险因素纳入筛查框架，构建个体化分层评估模型。通过早期识别高风险人群、优化抗菌药物使用策略，可减少CRE传播与耐药进展，为尿路感染的精准防治提供实践参考，以契合耐药菌防控的全球临床需求。

参考文献：

[1] Tandogdu Z, Wagenlehner F M. Global epidemiology of urinary tract infections[J]. Curr Opin Infect Dis, 2016, 29(1):73-79.

[2] Flores-Mireles A L, Walker J N, Caparon M, et al. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options[J]. Nat Rev Microbiol, 2015,13(5):269-284.

[3] Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs[J]. Dis Mon, 2003,49(2):53-70.

[4] Gaitonde S, Malik R D, Zimmern P E. Financial burden of recurrent urinary tract infections in women: A time-driven activity-based cost analysis[J]. Urology, 2019, 128:47-54.

[5] Malik R D, Wu Y R, Christie A L, et al. Impact of allergy and resistance on antibiotic selection for recurrent urinary tract infections in older women[J]. Urology, 2018, 113: 26-33.

[6] Rowe T A, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults[J]. Aging Heal, 2013, 9(5):519-528.

[7] Humphries R, Bobenchik A M, Hindler J A, et al. Overview of changes to the clinical and laboratory standards institute *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*, M100, 31st edition[J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(12):e0021321.

[8] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery,

research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3): 318-327.

[9] Hu F, Wang M, Zhu D, et al. CHINET efforts to control antimicrobial resistance in China[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 21: 76-77.

[10] Tang G, Song H, Mao L, et al. Risk factor analysis of CRE infections at different anatomical sites in ICU patients[J]. Antibiotics (Basel), 2025, 14(9): 884.

[11] 郑思强, 刘琳, 范神栋, 等. 尿路感染中常见病原菌及其特殊类型对抗菌药物的耐药情况[J]. 中华全科医学, 2023, 21(11): 1852-1855.
Zheng Siqiang, Liu Lin, Fan Shendong, et al. Antimicrobial resistance of common pathogens and their special types in urinary tract infection[J]. Chinese Journal of General Practice, 2023, 21(11): 1852-1855.

[12] Herbawi A, Abu Taha A, Aiesh B M, et al. Spectrum and antibiotic resistance in community-and hospital-acquired urinary tract infections among adults: Experience from a large tertiary care center in a developing country[J]. Urologia, 2024, 91(2): 394-402.

[13] 郑永贵, 胡付品, 朱德妹, 等. 2019年CHINET细菌耐药监测网二级医院监测结果[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(6): 585-593.
Zheng Yonggui, Hu Fupin, Zhu Demei, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance in secondary care hospitals across China: Report of results in 2019[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2020, 20(6): 585-593.

[14] 国家卫生健康委合理用药专家委员会, 2019年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(3): 1-11.
National Antibiotic Resistance Surveillance Report Committee of Experts on Rational Drug Use of National Health Commission of the P.R. CHINA; China Antimicrobial Resistance Surveillance System. 2019 national antibiotic resistance surveillance report[J]. Chinese Journal of Rational Drug Use, 2021, 18(03): 1-11.

[15] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(36): 2850-2860.
Expert Consensus Writing Group for the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in China, Professional Committee of Infectious Diseases, China Medicine Education Association, Professional Committee of Bacterial Infection and Drug Resistance Prevention and Control, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in China[J]. Chinese Medical Journal, 2021, 101(36): 2850-2860.

[16] Zilberberg M D, Nathanson B H, Redell M A, et al. Comparative outcomes of meropenem-vaborbactam *vs*. Ceftazidime-avibactam among adults hospitalized with an infectious syndrome in the US, 2019-2021[J]. Antibiotics (Basel), 2025, 14(1): 29.

[17] Sader H S, Carvalhaes C G, Huband M D, et al. Antimicrobial activity of ceftibuten-avibactam against a global collection of *Enterobacterales* from patients with urinary tract infections (2021)[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2023, 42(4): 453-459.

[18] 赵越, 凌勇, 叶龙, 等. 院内耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌尿路感染的危险因素分析及预后评价[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(12): 1793-1796.
Zhao Yue, Ling Yong, Ye Long, et al. Risk factors and prognosis of urinary tract infection for carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2022, 26(12): 1793-1796.

[19] Bader M S, Loeb M, Leto D, et al. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents[J]. Postgrad Med, 2020, 132(3): 234-250.

[20] Martin R M, Bachman M A. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 4.

[21] Bandac C A, Ristescu C, Onofrei P, et al. Assessment of factors contributing to multidrug resistance in urinary tract infections: Focus on carbapenem resistance[J]. Antibiotics (Basel), 2025, 14(9): 918.