

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20217148

· 论 著 ·

抗菌药物暴露与耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染相关性的 Meta 分析

卢 菲¹, 王佩华¹, 宗志勇^{1,2}

(四川大学华西医院 1. 感染性疾病中心; 2. 感染管理部, 四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 分析不同种类抗菌药物暴露对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)感染或定植的影响,探讨抗菌药物暴露作为危险因素的观察性研究中不同对照组对结果的影响。**方法** 检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、CNKI 等数据库,搜索近 10 年公开发表的符合纳入标准的研究,组 1:对照组为碳青霉烯类敏感的肺炎克雷伯菌(CSKP)的研究;组 2:对照组为未感染或定植的研究。采用 Revman 5.3 软件对提取数据进行 Meta 分析及敏感性分析。**结果** 共纳入研究 40 篇,组 1 有 32 篇,组 2 有 8 篇。Meta 分析结果提示碳青霉烯类、喹诺酮类、头孢菌素类、β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂等抗菌药物暴露增加 CRKP 感染风险。**结论** 抗菌药物暴露增加微生物耐药风险,故应加强抗菌药物合理、规范使用。在抗菌药物作为微生物耐药危险因素的观察性研究中,对照组的选择会对研究结果产生一定影响,应根据研究目的谨慎选择。

[关键词] 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 抗菌药物; 危险因素; Meta 分析; 碳青霉烯类抗生素

[中图分类号] R181.3⁺2

Meta-analysis on relationship between antimicrobial exposure and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection

LU Fei¹, WANG Pei-hua¹, ZONG Zhi-yong^{1,2} (1. Center of Infectious Diseases; 2. Department of Infection Management, West China Hospital, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the effect of different antimicrobial exposure on infection or colonization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP), explore the effect of different control groups on the results of observational study of antimicrobial exposure as a risk factor. **Methods** PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and other databases were retrieved, studies that met the inclusion criteria published in the past 10 years were searched. Group 1: control group was the study of carbapenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* (CSKP); group 2: control group was the study of non-infection or colonization. Revman 5.3 software was used for Meta-analysis and sensitivity analysis. **Results** A total of 40 studies were included, 32 in group 1 and 8 in group 2. Meta-analysis showed that exposure to carbapenems, quinolones, cephalosporins, β-lactam/β-lactamase inhibitors and other antimicrobial agents increased the risk of CRKP infection. **Conclusion** Antimicrobial exposure increases the risk of microbial resistance, so rational and standardized use of antimicrobial agents should be strengthened. In the observational study of antimicrobial agents as a risk factor for microbial resistance, the selection of control group has a certain impact on study results, which should be carefully selected according to the purpose of study.

[Key words] carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; antimicrobial agent; risk factor; Meta-analysis; carbapenem antibiotic

肺炎克雷伯菌是导致临床感染的重要病原菌之一,且常对多种抗菌药物不敏感,碳青霉烯类抗生素

被认为是治疗多重耐药革兰阴性菌的最后一道防线,但根据历年 CHINET 耐药性监测数据显示,肺

[收稿日期] 2020-06-14

[作者简介] 卢菲(1992-),女(汉族),陕西省西安市人,住院医师,主要从事病原微生物感染与耐药及医院感染防控研究。

[通信作者] 宗志勇 E-mail:1006852844@qq.com

炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素耐药率不断攀升,对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从 2005 年的 3.0%、2.9% 上升至 2017 年的 20.9%、24.0%,且耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)常表现为泛耐药或全耐药^[1],意味着患者一旦发生 CRKP 感染,将很难找到有效的抗菌药物治疗。因此,CRKP 已成为当前临床抗感染的难题。为预防 CRKP 感染,有必要对其危险因素进行探究。

国内外多项研究^[2-4]表明,CRKP 感染或定植的常见危险因素包括抗菌药物暴露、入住重症监护病房(ICU)、侵入性操作、长期住院等。一项关于 CRKP 感染危险因素的 Meta 分析^[5]结果显示,抗菌药物使用,特别是碳青霉烯类是 CRKP 感染最常见的危险因素;也有研究^[6-7]报道,喹诺酮类及第三、四代头孢菌素也是 CRKP 感染的独立危险因素。现有关于抗菌药物暴露与 CRKP 相关性的研究多为单中心、小样本研究,尚无关于不同种类抗菌药物暴露与 CRKP 相关性的 Meta 分析。另外,不同研究中对照组的选择可能对 CRKP 感染危险因素的研究结果有一定影响,如以碳青霉烯类敏感肺炎克雷伯菌(carbapenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae*, CSKP)感染患者或培养阴性患者作为对照组,与 CRKP 组进行比较。在有关碳青霉烯类耐药的危险因素研究中,Harris 等^[8]发现,若采用敏感病原菌感染者作为对照组将会高估碳青霉烯类导致碳青霉烯类耐药的风险,而 Lepelletier 等^[9]的结论却恰恰相反。

本文采用 Meta 分析的方法,归纳不同抗菌药物暴露对 CRKP 感染或定植的风险,同时,也将探讨此类研究中不同对照组对研究结果的影响。

1 材料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、CNKI、CBM、维普、万方,并辅以手工检索。检索从建库至 2019 年 11 月 22 日公开发表的文献,采用自由词与主题词相结合的方法。中文检索词包括“肺炎克雷伯菌、碳青霉烯酶、碳青霉烯不敏感、碳青霉烯耐药、危险因素、相关因素、病因、病例对照”,英文检索词包括“*Klebsiella pneumoniae*、*Klebsiella rhinoscleromatis*、carbapenem-resistant、carbapenem-resistance、carbapenemase-producing、risk、case-control”。对

纳入文献的参考文献进行手工检索,查找可能符合纳入标准的研究。对照组为 CSKP 的研究进入组 1,对照组为未感染或定植的研究进入组 2。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)病例对照研究,语种限中文和英文。(2)研究对象为住院患者,病例组为 CRKP 患者,对照组为 CSKP、未感染或定植肺炎克雷伯菌者。(3)CRKP 感染危险因素分析中提供关于抗菌药物暴露的多因素 logistic 分析的比值比(odds ratio,OR)和 95% 置信区间(confidential interval,CI)。

1.2.2 排除标准 (1)重复发表的文献或数据。(2)综述、评论性文献、系统评价、Meta 分析等非原始研究。(3)多因素分析结果中无抗菌药物暴露。(4)数据描述不详、不完整或无法从文献中获得 OR 值及 95%CI 的研究。(5)2010 年以前发表的文献。

1.3 质量控制与评价 由两名研究者根据纳入与排除标准进行独立文献筛选和质量评价,遇分歧时请第三名研究者加入共同讨论解决。采用 Cochrane 协作网推荐的非随机研究偏倚风险评估方法(Newcastle-Ottawa scale,NOS)对纳入研究的偏倚风险进行评估。得分 7 分及以上为高质量研究。

1.4 原始资料的提取 经纳入标准和排除标准筛选并通过质量评价后,从筛选出的每篇文献中提取以下数据信息整理成表:第一作者信息、发表年份、研究地区、研究起止时间、研究类型、样本量、比值比(odd ratio,OR)及 95% 抗菌药物种类等。

1.5 统计分析 应用 Revman 5.3 软件对所收集原始数据进行统计分析。效应量的合并采用一般倒方差法,异质性检验采用 χ^2 分析,并采用 I^2 评估异质性大小。当纳入研究存在异质性时($I^2 \geq 50\%$, $P < 0.1$)采用随机效应模型进行 Meta 分析;当纳入研究存在同质性时($I^2 < 50\%$, $P > 0.1$)采用固定效应模型进行 Meta 分析。分别采用固定和随机效应模型进行分析,合并效应量采用 Z 检验,从其结果一致性检测分析结果稳定性。通过绘制漏斗图和采用 Egger's 法量化检测发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献的基本信息及质量评价 初步检索出文献 2 178 篇,剔除重复文献 555 篇,对 1 623 篇文献进行标题及摘要浏览,筛选出 147 篇文献并阅读全文,根据纳入及排除标准,最后筛选出文献 40

篇,发表时间为 2011—2019 年,均为病例对照研究,其中高质量研究共 10 篇。40 篇研究中有 32 篇选取 CSKP 组作为对照组(纳入组 1),8 篇选取未感染或定植组作为对照组(纳入组 2),两组纳入文献质量评级及基本资料分别见表 1。根据各研究多因素 logistic 回归分析结果,将感染或定植前以下种类抗菌药物的使用作为研究危险因素:任意抗菌药物、碳青霉烯类、喹诺酮类、头孢菌素、第三代或第四代头孢菌素、β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂、糖肽类。

2.2 危险因素 Meta 分析结果 见表 2。组 1:对各类抗菌药物暴露进行异质性分析,任意抗菌药物、喹诺酮类、头孢菌素类、β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂的暴露无明显统计学异质性($I^2 < 50\%$),故采用固定效应模型进行分析。根据分析结果,上述抗菌药物的暴露均与 CRKP 感染风险增加有关,且结果具有统计学意义($P < 0.01$)。而碳青霉烯类、第三代或第四代头孢菌素、糖肽类抗菌药物暴露存在统计学异质性,采用随机效应模型分析,结果表明,碳青霉烯类及第三代或第四代头孢菌素暴露与 CRKP 感染风险增高密切相关,且存在统计学意义,而糖肽类不存在统计学意义。

组 2:对各类抗菌药物暴露进行异质性分析,碳

青霉烯类暴露无明显统计学异质性,采用固定效应模型进行分析,结果表明,碳青霉烯类暴露与 CRKP 感染风险增加有关,结果具有统计学意义。β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂存在统计学异质性,采用随机效应模型进行分析,结果表明,β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂与 CRKP 感染风险增加有关,且存在统计学意义。任意抗菌药物暴露不存在统计学意义。

比较组 1 和组 2 分析结果,发现碳青霉烯类的合并效应量 OR 值在两组中无明显差别,而组 2 中 β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂的合并效应量 OR 值较组 1 高,见图 1。

2.3 敏感性分析 分别采用固定效应模型和随机效应模型对组 1 和组 2 各类抗菌药物暴露因素进行分析,组 2 中任意抗菌药物采用固定效应模型分析时 OR 值为 2.02(1.41, 2.90),采用随机效应模型分析时 OR 值为 2.32(0.72, 7.45),包含了无效值 1。余两组中各类抗菌药物分析结果均未见明显差异,合并结果基本稳定,见表 3。

2.4 发表偏倚 对纳入文献最多的组 1 中的碳青霉烯类抗生素进行发表偏倚分析,Egger's 法检验提示,未发现具有统计学意义的发表偏倚($P = 0.083, 95\%CI: -4.42 - 0.29$),见图 2。

表 1 抗菌药物暴露与 CRKP 感染相关性 Meta 分析纳入文献基本资料及质量评级得分

Table 1 Basic information and quality rating scores of included literatures for Meta-analysis on relationship between antimicrobial exposure and CRKP infection

| 第一作者与发表年份 | 病例组与对照组的 选择方法 | 病例组与对照组的 可比性 | 暴露因素 评估方法 | 总分 | 国家 | 研究年份 | 研究类型 | 样本量 | 抗菌药物暴露 |
|--|------------------|-----------------|--------------|----|------|-----------|----------|-----|----------------------------|
| 组 1 | | | | | | | | | |
| Cienfuegos-Gallet ^[10] , 2019 | 3 | 1 | 2 | 6 | 哥伦比亚 | 2014—2015 | 病例对照研究 | 338 | 环丙沙星 |
| Hu ^[11] , 2016 | 3 | 2 | 2 | 7 | 中国 | 2011—2013 | 配对病例对照研究 | 130 | 碳青霉烯类 |
| Jiao ^[12] , 2015 | 4 | 2 | 2 | 8 | 中国 | 2010—2011 | 配对病例对照研究 | 60 | 头孢哌酮/舒巴坦、糖肽类 |
| Li ^[2] , 2019 | 3 | 1 | 1 | 5 | 中国 | 2011—2018 | 病例对照研究 | 507 | 喹诺酮类、碳青霉烯类、第三代头孢 |
| Liu ^[13] , 2012 | 2 | 2 | 2 | 6 | 中国台湾 | 2007—2009 | 配对病例对照研究 | 75 | 第四代头孢 |
| Mills ^[14] , 2016 | 3 | 1 | 1 | 5 | 美国 | 2008—2013 | 病例对照研究 | 222 | 美罗培南、万古霉素、甲硝唑 |
| Pan ^[15] , 2018 | 3 | 2 | 3 | 8 | 中国 | 2014 | 配对病例对照研究 | 198 | 碳青霉烯类 |
| Pouch ^[16] , 2015 | 4 | 1 | 2 | 7 | 美国 | 2007—2010 | 病例对照研究 | 100 | 任意抗菌药物 |
| Rodríguez-Gómez ^[3] , 2019 | 4 | 1 | 2 | 7 | 西班牙 | 2012—2015 | 病例对照研究 | 138 | 任意抗菌药物 |
| Tuon ^[17] , 2012 | 3 | 1 | 2 | 6 | 巴西 | 2006—2011 | 病例对照研究 | 85 | 环丙沙星 |
| Candevir Ulu ^[18] , 2015 | 3 | 1 | 1 | 5 | 土耳其 | 2012—2012 | 病例对照研究 | 98 | 第三代头孢 |
| Wang ^[6] , 2018 | 3 | 2 | 1 | 6 | 中国 | 2010—2014 | 配对病例对照研究 | 96 | β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂、头孢菌素、氟喹诺酮类 |
| Wu ^[19] , 2011 | 4 | 2 | 1 | 7 | 中国 | 2006—2008 | 配对病例对照研究 | 117 | 碳青霉烯类、糖肽类 |
| 陈美芳 ^[20] , 2019 | 2 | 1 | 2 | 5 | 中国 | 2014—2013 | 病例对照研究 | 86 | 碳青霉烯类、头孢哌酮/舒巴坦、糖肽类 |
| 陈晓青 ^[4] , 2019 | 3 | 1 | 1 | 5 | 中国 | 2015—2018 | 病例对照研究 | 168 | 碳青霉烯类 |
| 陈雨 ^[21] , 2018 | 3 | 1 | 1 | 5 | 中国 | 2014—2016 | 病例对照研究 | 133 | 碳青霉烯类 |

续表 1 (Table 1, Continued)

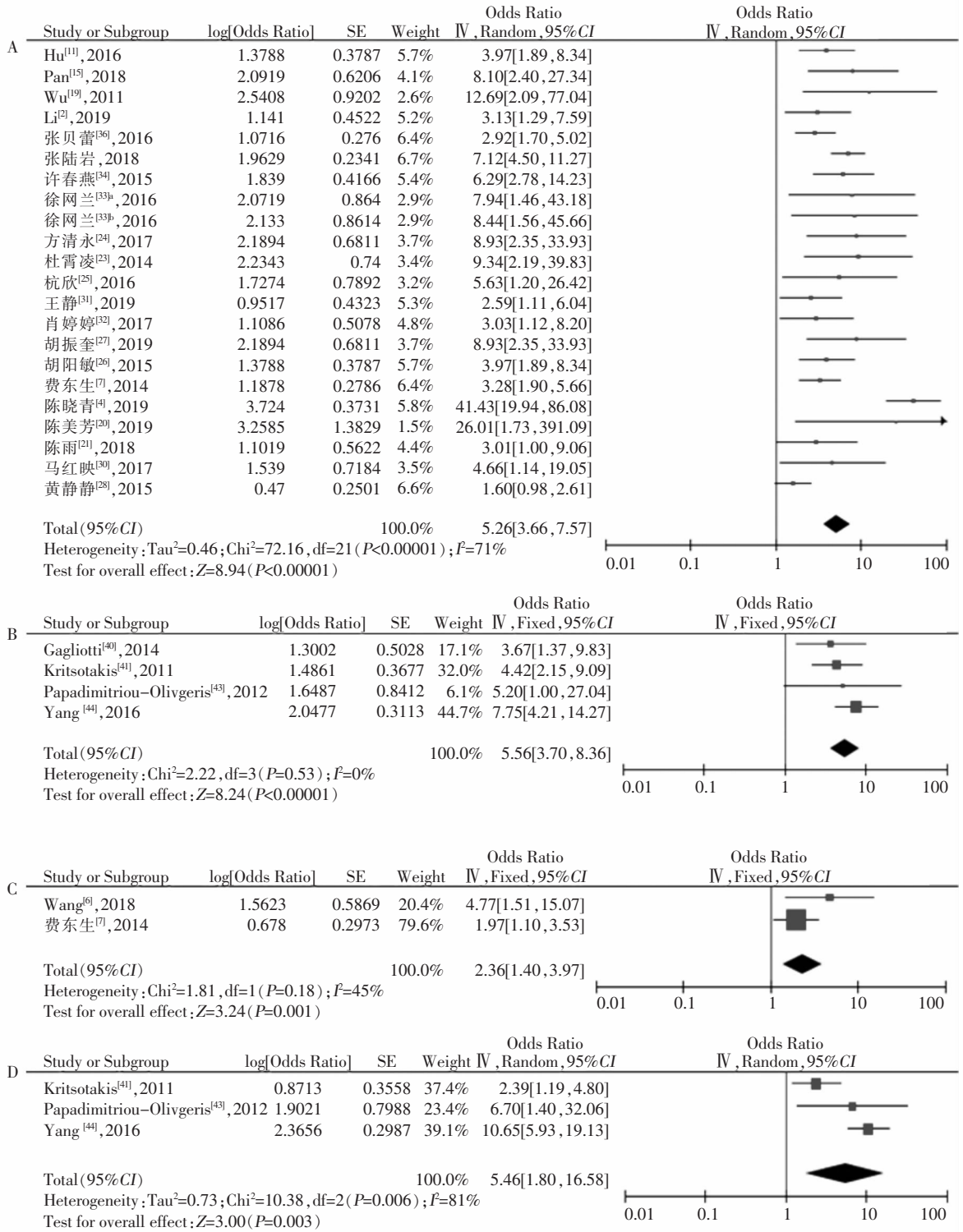
| 第一作者与发表年份 | 病例组与对照组的 选择方法 | 病例组与对照组的 可比性 | 暴露因素 评估方法 | 总分 | 国家 | 研究年份 | 研究类型 | 样本量 | 抗菌药物暴露 |
|---|------------------|-----------------|--------------|----|------|-----------|----------|-----|--------------------------------------|
| 组 1 | | | | | | | | | |
| 邓琼 ^[22] , 2016 | 2 | 1 | 2 | 5 | 中国 | 2009—2012 | 病例对照研究 | 120 | 氨基糖苷类、抗真菌药 |
| 杜霄凌 ^[23] , 2014 | 2 | 1 | 2 | 5 | 中国 | 2004—2013 | 病例对照研究 | 54 | 碳青霉烯类 |
| 方清永 ^[24] , 2017 | 2 | 1 | 2 | 5 | 中国 | 2014—2016 | 病例对照研究 | 73 | 碳青霉烯类 |
| 费东生 ^[7] , 2014 | 2 | 2 | 2 | 6 | 中国 | 2011—2013 | 配对病例对照研究 | 60 | 碳青霉烯类、β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂、第三代或第四代头孢、喹诺酮类 |
| 杭欣 ^[25] , 2016 | 2 | 1 | 2 | 5 | 中国 | 2013—2015 | 病例对照研究 | 60 | 碳青霉烯类 |
| 胡阳敏 ^[26] , 2015 | 3 | 2 | 1 | 6 | 中国 | 2011—2013 | 配对病例对照研究 | 130 | 碳青霉烯类 |
| 胡振奎 ^[27] , 2019 | 2 | 1 | 2 | 5 | 中国 | 2011—2018 | 病例对照研究 | 76 | 碳青霉烯类 |
| 黄静静 ^[28] , 2015 | 3 | 1 | 1 | 5 | 中国 | 2009—2011 | 病例对照研究 | 190 | 碳青霉烯类 |
| 贾玉梅 ^[29] , 2016 | 2 | 1 | 2 | 5 | 中国 | 2014—2015 | 病例对照研究 | 85 | 头孢菌素类、喹诺酮类 |
| 马红映 ^[30] , 2017 | 3 | 2 | 1 | 6 | 中国 | 2013—2015 | 配对病例对照研究 | 120 | 碳青霉烯类 |
| 王静 ^[31] , 2019 | 3 | 2 | 1 | 6 | 中国 | 2015—2017 | 病例对照研究 | 144 | 碳青霉烯类 |
| 肖婷婷 ^[32] , 2017 | 3 | 2 | 1 | 6 | 中国 | 2013—2015 | 病例对照研究 | 110 | 碳青霉烯类、任意抗菌药物 |
| 徐网兰 ^{[33]a} , 2016 | 2 | 1 | 2 | 5 | 中国 | 2012—2013 | 病例对照研究 | 48 | 碳青霉烯类 |
| 徐网兰 ^{[33]b} , 2016 | 2 | 1 | 2 | 5 | 中国 | 2012—2013 | 病例对照研究 | 91 | 碳青霉烯类、头孢菌素类 |
| 徐春燕 ^[34] , 2015 | 3 | 1 | 2 | 6 | 中国 | 2010—2014 | 病例对照研究 | 160 | 碳青霉烯类 |
| 杨修文 ^[35] , 2017 | 3 | 1 | 1 | 5 | 中国 | 2011—2016 | 病例对照研究 | 190 | 任意抗菌药物 |
| 张贝蕾 ^[36] , 2016 | 3 | 1 | 1 | 5 | 中国 | 2013—2015 | 病例对照研究 | 125 | 碳青霉烯类、任意抗菌药物 |
| 组 2 | | | | | | | | | |
| Ben-David ^{[37]a} , 2011 | 4 | 1 | 2 | 7 | 以色列 | 2008—2009 | 病例对照研究 | 267 | 任意抗菌药物 |
| Ben-David ^{[37]b} , 2011 | 4 | 1 | 2 | 7 | 以色列 | 2008—2009 | 病例对照研究 | 128 | 任意抗菌药物、阿莫西林/克拉维酸 |
| Forde ^[38] , 2017 | 3 | 1 | 1 | 5 | 巴巴多斯 | 2013 | 病例对照研究 | 299 | 任意抗菌药物 |
| Gallagher ^[39] , 2014 | 3 | 2 | 2 | 7 | 美国 | 2005—2010 | 配对病例对照研究 | 86 | 任意抗菌药物 |
| Gagliotti ^[40] , 2014 | 3 | 2 | 1 | 6 | 意大利 | 2013—2013 | 配对病例对照研究 | 150 | 碳青霉烯类 |
| Kritsotakis ^[41] , 2011 | 3 | 2 | 1 | 6 | 希腊 | 2006—2008 | 配对病例对照研究 | 247 | 碳青霉烯类、β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂 |
| Madueno ^[42] , 2017 | 4 | 1 | 2 | 7 | 西班牙 | 2013—2014 | 病例对照研究 | 287 | 任意抗菌药物 |
| Papadimitriou-Oliveris ^[43] , 2012 | 3 | 1 | 1 | 5 | 希腊 | 2009—2011 | 病例对照研究 | 405 | 碳青霉烯类、β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂 |
| Yang ^[44] , 2016 | 3 | 1 | 2 | 6 | 中国 | 2012—2013 | 配对病例对照研究 | 110 | 第四代头孢、β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂、碳青霉烯类 |

注:徐网兰,2016,此项研究分别针对血流感染及肺部感染患者行病例对照研究,两项研究均符合纳入标准,故提取出两条题录,以 a、b 区别;Deby Ben,2011,此项研究根据既往有无 CRKP 感染或定植分别进行了病例对照研究,两项研究均符合纳入标准,故提取出两条题录,以 a、b 区别。

表 2 抗菌药物暴露与 CRKP 感染相关性的 Meta 分析结果

Table 2 Meta-analysis on relationship between antimicrobial exposure and CRKP infection

| 组别 | 抗菌药物暴露 | 文献数量 | 效应模型 | I ² (%) | P(χ ²) | 合并 OR | P(Z) |
|-----|-----------------|------|------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| 组 1 | | | | | | | |
| | 任意抗菌药物 | 5 | 固定 | 0 | 0.84 | 3.95 (2.71, 5.77) | <0.001 |
| | 碳青霉烯类 | 22 | 随机 | 71 | <0.01 | 5.26 (3.66, 7.57) | <0.001 |
| | 喹诺酮类 | 4 | 固定 | 0 | 0.41 | 2.20 (1.68, 2.88) | <0.001 |
| | 头孢菌素 | 3 | 固定 | 0 | 0.42 | 3.32 (2.13, 5.19) | <0.001 |
| | 第三代或四代头孢菌素 | 4 | 随机 | 53 | 0.09 | 3.10 (1.71, 5.64) | <0.001 |
| | β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂 | 2 | 固定 | 45 | 0.18 | 2.36 (1.40, 3.97) | 0.001 |
| | 糖肽类 | 3 | 随机 | 88 | <0.01 | 1.43 (0.03, 60.21) | 0.85 |
| 组 2 | | | | | | | |
| | 任意抗菌药物 | 5 | 随机 | 87 | <0.01 | 2.32(0.72, 7.45) | 0.16 |
| | 碳青霉烯类 | 4 | 固定 | 0 | 0.53 | 5.56(3.70, 8.36) | <0.001 |
| | β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂 | 3 | 随机 | 81 | 0.01 | 5.46(1.80, 16.58) | 0.003 |



注: 树形图 A、B、C、D 分别为组 1 碳青霉烯类, 组 2 碳青霉烯类, 组 1 β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂, 组 2 β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂的合并效应量。

图 1 抗菌药物暴露与 CRKP 感染相关性 Meta 分析结果

Figure 1 Meta-analysis on relationship between antimicrobial exposure and CRKP infection

表 3 抗菌药物暴露与 CRKP 感染相关性 Meta 分析的敏感性分析结果

Table 3 Sensitivity analysis result of Meta-analysis on relationship between antimicrobial exposure and CRKP infection

| 抗菌药物暴露 | OR(固定效应模型) | OR(随机效应模型) |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|
| 组 1 | | |
| 任意抗菌药物 | 3.95 (2.71, 5.77) | 3.95 (2.71, 5.77) |
| 碳青霉烯类 | 4.53 (3.79, 5.41) | 5.26 (3.66, 7.57) |
| 喹诺酮类 | 2.20 (1.68, 2.88) | 2.20 (1.68, 2.88) |
| 头孢菌素 | 3.32 (2.13, 5.19) | 3.32 (2.13, 5.19) |
| 第三代或第四代头孢菌素 | 2.59 (1.86, 3.60) | 3.10 (1.71, 5.64) |
| β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂 | 2.36 (1.40, 3.97) | 2.65 (1.17, 6.01) |
| 糖肽类 | 1.94 (0.71, 5.29) | 1.43 (0.03, 60.21) |
| 组 2 | | |
| 任意抗菌药物 | 2.02 (1.41, 2.90) | 2.32 (0.72, 7.45) |
| 碳青霉烯类 | 5.56 (3.70, 8.36) | 5.56 (3.70, 8.36) |
| β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂 | 5.81 (3.78, 8.94) | 5.46 (1.80, 16.58) |

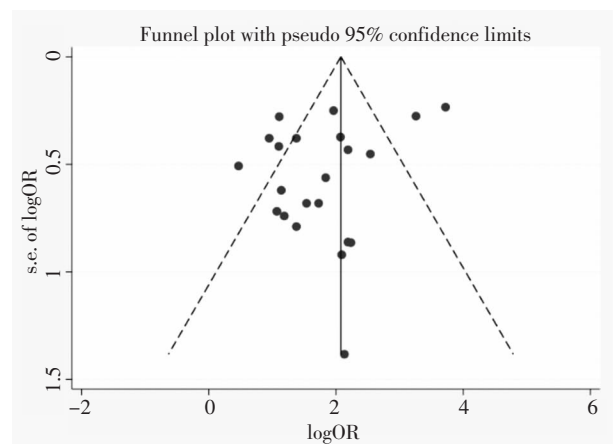


图 2 抗菌药物暴露与 CRKP 感染相关性 Meta 分析的发表偏倚漏斗图

Figure 2 Funnel plot of publication bias in Meta-analysis on relationship between antimicrobial exposure and CRKP infection

3 讨论

本研究首要目的是探究不同类型抗菌药物与 CRKP 感染或定植的相关性, 研究结果显示, 尽管对照组选择不同, 两组均提示碳青霉烯类和 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂暴露增加了 CRKP 感染或定植的

风险, 组 1 还表明喹诺酮类和头孢菌素类暴露可增加获得 CRKP 的风险, 此结论与相关研究^[45-46]结论相同。而常被用作治疗严重或耐药革兰阳性菌感染的糖肽类抗生素似乎与 CRKP 无明显相关性, 此结论与相关研究^[12, 19]的观点相悖, Zavascki 等^[47]研究成果也支持糖肽类抗生素诱导革兰阴性菌耐药性产生, 原因可能是清除了肠道微环境中的革兰阳性菌, 而革兰阴性菌被选择出来。抗菌药物诱导细菌耐药的机制非常复杂, 而且不同种类抗菌药物诱导耐药的机制不尽相同^[46], 因此在研究抗菌药物作为细菌耐药危险因素研究时, 有必要对抗菌药物分门别类进行分析。

本研究次要目的是探讨在抗菌药物作为耐药菌危险因素的研究中, 对照组的选取对研究结果有无影响。目前, 此类研究主要选取两类人群作为对照: 目标细菌感染阴性组(未感染组)^[37-38]或感染敏感菌株组^[10-11], 且后者多见。研究发现, 两种选择均存在局限性。若选择未感染组与耐药目标菌株进行比较, 筛选出的危险因素实际包括两部分, 分别为感染和耐药的危险因素, 而无法辨别哪些危险因素与耐药相关; 若选择敏感菌株与目标耐药菌株进行比较, 敏感菌感染者则不能代表整个可发生耐药菌感染的人群, 毕竟临床上的耐药菌感染者并不都是先感染敏感菌, 然后发展成耐药菌, 很多患者初发感染即为耐药菌^[48]。本研究中碳青霉烯类抗生素的合并效应量 OR 值在组 1 和组 2 中相似, 而组 2 中 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂的合并效应量 OR 值较组 1 高, 尚未发现这两类研究之间存在确切的夸大或缩小研究效应量的趋势, 但确实存在差异, 说明对照组的选择对研究结果有一定影响, 需根据研究目的慎重选择。Kaye 等^[48]认为针对耐药菌的病因学研究方面, 病例-病例-对照研究可以部分克服上述两类研究的局限, 相较于传统病例-对照研究信息量更丰富, 偏差更小, 值得推广。

本研究存在以下局限: 纳入研究为回顾性观察性研究, 对病因学的论证强度较低; 其次, 由于不同国家和地区经济水平及医疗条件等不同, 可能会导致各类抗菌药物的使用在分布上存在差异, 由此也会影响研究结果的准确性; 第三, 患者的基础疾病复杂, 未根据病情做分层讨论。

综上所述, 抗菌药物暴露会增加 CRKP 感染风险, 为减少耐药发生, 应加强抗菌药物合理、规范使用, 优化感染及耐药诊断方法, 鼓励新型抗感染治疗方法的研究, 加强微生物及其耐药性的监测。在抗

菌药物作为微生物耐药危险因素的观察性研究中,对照组的选择不慎会对研究结果产生一定影响,应根据自身研究特点谨慎选择。

[参 考 文 献]

- [1] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [2] Li Y, Shen H, Zhu C, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections among ICU admission patients in central China: prevalence and prediction model[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 9767313.
- [3] Rodriguez-Gómez J, Pérez-Nadales E, Gutiérrez-Gutiérrez B, et al. Prognosis of urinary tract infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: the impact of inappropriate empirical treatment[J]. J Infect, 2019, 79(3): 245-252.
- [4] 陈晓青, 陈贤斌, 温鸿, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌感染的危险因素分析[J]. 中国预防医学杂志, 2019, 20(5): 388-391.
- [5] 曾凌, 邓琼, 刘鹏, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染危险因素 Meta 分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(18): 4093-4097, 4122.
- [6] Wang Z, Qin RR, Huang L, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and mortality of *Klebsiella pneumoniae* infection[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(1): 56-62.
- [7] 费东生, 曹延会, 南川川, 等. 耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌呼吸机相关性肺炎的危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(21): 5973-5976.
- [8] Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, et al. Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*, and *Escherichia coli*[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(12): 1558-1563.
- [9] Lepelletier D, Cady A, Caroff N, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal carriage among hospitalized patients: risk factors and resistance mechanisms[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2010, 66(1): 1-6.
- [10] Cienfuegos-Gallet AV, Ocampo de Los Ríos AM, Sierra Viana P, et al. Risk factors and survival of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a KPC endemic setting: a case-control and cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 830.
- [11] Hu Y, Ping Y, Li L, et al. A retrospective study of risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among ICU patients[J]. J Infect Dev Ctries, 2016, 10(3): 208-213.
- [12] Jiao Y, Qin Y, Liu J, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study[J]. Pathog Glob Health, 2015, 109(2): 68-74.
- [13] Liu SW, Chang HJ, Chia JH, et al. Outcomes and characteristics of ertapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* bacteremia at a university hospital in Northern Taiwan: a matched case-control study[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2012, 45(2): 113-119.
- [14] Mills JP, Talati NJ, Alby K, et al. The epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization and infection among long-term acute care hospital residents[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2016, 37(1): 55-60.
- [15] Pan H, Lou Y, Zeng L, et al. Infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: microbiological characteristics and risk factors[J]. Microb Drug Resist, 2019, 25(2): 287-296.
- [16] Pouch SM, Kubin CJ, Satlin MJ, et al. Epidemiology and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteriuria in kidney transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2015, 17(6): 800-809.
- [17] Tuon FF, Rocha JL, Toledo P, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia[J]. Braz J Infect Dis, 2012, 16(5): 416-419.
- [18] Candevir Ulu A, Kurtaran B, Inal AS, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a serious threat in ICUs[J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 219-224.
- [19] Wu D, Cai J, Liu J. Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. South Med J, 2011, 104(2): 106-110.
- [20] 陈美芳, 陈春玲, 冯加喜. 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯杆菌肺炎危险因素分析[J]. 中国乡村医药, 2019, 26(2): 25-26.
- [21] 陈雨, 徐丽, 陈军. 外科重症监护病房感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的危险因素分析[J]. 中国血液流变学杂志, 2018, 28(2): 161-165.
- [22] 邓琼, 徐群飞, 周芸, 等. 血液中肺炎克雷伯菌碳青霉烯类耐药危险因素的调查[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(7): 816-818.
- [23] 杜霄凌. 2004—2013 年华山医院脑脊液分离革兰阴性菌的耐药性变迁及其感染的病例对照研究[D]. 上海: 复旦大学, 2014.
- [24] 方清永, 李迎丽, 邱景富. ICU 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院获得性肺炎危险因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(19): 2663-2665.
- [25] 杭欣, 张波. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌易感因素分析[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(5): 450-454.
- [26] 胡阳敏. 住院患者抗菌药物使用与肺炎克雷伯菌耐药的相关性以及 ICU 患者 CRKP 感染的高危因素分析[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [27] 胡振奎, 张建国, 刘朔, 等. 分析 ICU 患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染危险因素[J]. 中国处方药, 2019, 17(8): 133-134.
- [28] 黄静静, 崔巍. ICU 肺炎克雷伯杆菌感染患者耐碳青霉烯类及预后的相关因素分析[J]. 浙江医学, 2015, 37(20): 1677-1680.
- [29] 贾玉梅, 郑玉君, 袁月, 等. 碳青霉烯类抗生素耐药肺炎克雷

- 伯菌感染的特点及相关因素分析[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(16): 1-2.
- [30] 马红映, 汪丽, 虞亦鸣, 等. 院内获得耐碳青霉烯类抗菌药物肺炎克雷伯菌感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(7): 1456-1458.
- [31] 王静, 彭宇, 谷娅, 等. 重症监护室患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌血流感染的影响因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13): 1936-1939.
- [32] 肖婷婷, 喻玮, 牛天水, 等. ICU 患者碳青霉烯类不敏感肺炎克雷伯菌血流感染危险因素及预后分析[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(12): 1090-1096.
- [33] 徐网兰. ICU 内不同部位肺炎克雷伯菌的耐药性及耐碳青霉烯类抗生素菌株感染的危险因素分析[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [34] 许春燕, 余素飞, 彭敏飞, 等. 耐碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌感染的危险因素分析[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(24): 72-74.
- [35] 杨修文, 崔俊昌, 赵进, 等. 医院获得性肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征及耐药菌株感染的危险因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(11): 1029-1032, 1054.
- [36] 张贝蕾, 林建东, 廖秀玉, 等. ICU 下呼吸道肺炎克雷伯杆菌耐碳青霉烯类药物的危险因素研究[J]. 中国急救医学, 2016, 36(4): 324-328.
- [37] Ben-David D, Masarwa S, Navon-Venezia S, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in post-acute-care facilities in Israel[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011, 32(9): 845-853.
- [38] Forde C, Stierman B, Ramon-Pardo P, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Barbados: driving change in practice at the national level[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0176779.
- [39] Gallagher JC, Kuriakose S, Haynes K, et al. Case-case-control study of patients with carbapenem-resistant and third-generation-cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(10): 5732-5735.
- [40] Gagliotti C, Giordani S, Ciccarese V, et al. Risk factors for colonization with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hospital: a matched case-control study[J]. Am J Infect Control, 2014, 42(9): 1006-1008.
- [41] Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roumelaki M, et al. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(6): 1383-1391.
- [42] Madueño A, González García J, Ramos MJ, et al. Risk factors associated with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* fecal carriage: a case-control study in a Spanish tertiary care hospital[J]. Am J Infect Control, 2017, 45(1): 77-79.
- [43] Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(12): 2976-2981.
- [44] Yang D, Xie Z, Xin X, et al. A model for predicting nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection[J]. Biomed Rep, 2016, 5(4): 501-505.
- [45] Curcio DJ. Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America[J]. Rev Argent Microbiol, 2011, 43(3): 203-211.
- [46] Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, et al. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: the complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2013, 31(Suppl 4): 3-11.
- [47] Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients[J]. J Hosp Infect, 2005, 59(2): 96-101.
- [48] Kaye KS, Harris AD, Samore M, et al. The case-case-control study design: addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2005, 26(4): 346-351.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式: 卢菲, 王佩华, 宗志勇. 抗菌药物暴露与耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染相关性的 Meta 分析[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(3): 232-239. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20217148.

Cite this article as: LU Fei, WANG Pei-hua, ZONG Zhi-yong. Meta-analysis on relationship between antimicrobial exposure and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection[J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(3): 232-239. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20217148.