

· 专家论坛 ·

耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌定植及应对策略

田芳兵 倪明

华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科, 武汉 430030

通信作者:倪明,Email: niming@tjh.tjmu.edu.cn

【摘要】碳青霉烯类抗菌药物是治疗革兰阴性菌,尤其是肠杆菌科细菌严重感染的重要药物,随着该药物的大量使用,耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)感染的病例也逐年增多。CRE的传播方式多样、传播速度快、病死率高且临床治疗效果不佳。CRE定植是导致CRE感染的危险因素,增加了危重患者的死亡风险和社会经济负担,针对CRE定植目前主要的应对策略包括主动筛查、加强院感防控措施和去定植。CRE去定植可在一定程度上降低定植率,但是否能降低患者死亡率和减轻社会经济负担尚存在争议。本文针对CRE定植流行病学、主动筛查和院感防控措施及去定植方法等进行总结。

【关键词】肠杆菌科;碳青霉烯类;定植;主动筛查;流行病学;耐药

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20210522-00109

Research progress on colonization and control measure of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*

Tian Fangbing, Ni Ming

Department of Infectious Diseases, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Ni Ming, Email: niming@tjh.tjmu.edu.cn

【Abstract】 Carbapenems are important antibiotics for the treatment of severe infection by Gram-negative bacteria, especially for *Enterobacteriaceae* infection. With the widespread use of carbapenem antibiotics, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) has become increased year by year, which has multiple transmissible mechanism, fast spread, high mortality and undesirable clinical therapeutic effect. CRE colonization is a risk factor for CRE infection and increases mortality of critically ill patients and economic burden of society. In order to control colonization of CRE, the main strategies include performing active screening, strengthening prevention and control measures of nosocomial infections and decolonization. CRE decolonization can reduce colonization rate to some extent. It is still controversial if it can reduce the mortality of patients and the social economic burden. In this article, the epidemiology of CRE colonization, active screening, prevention and control measures of nosocomial infections and methods of decolonization are summarized.

【Key words】 *Enterobacteriaceae*; Carbapenem; Colonization; Active screening; Epidemiology; Drug resistance

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20210522-00109

耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)是指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或厄他培南的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、变形杆菌属和普罗威登菌),必须对其他碳青霉烯类药物(如美罗培南、厄他培南和多利培南)耐药^[1]。目前CRE在全球流行广泛,严重威胁人类健康。美国一项研究表明,用于治疗

CRE感染的费用高于许多慢性病和急性病的年费用,且费用与CRE的发病率成比例上升,当发病率为2.93/10万时,治疗CRE感染所需社会成本为5.53亿美元,当发病率分别升至6/10万、10/10万和15/10万时,费用分别增加2.0倍、3.4倍和5.1倍^[2],CRE感染带来的经济负担不容小觑。

一、CRE流行现状

20世纪80年代,碳青霉烯类抗菌药物面世,逐渐成为治疗革兰阴性菌严重感染的重要药物,随着

其在临床中的大量使用, CRE 的检出率也逐渐升高^[3]。CRE 检出率较高的国家包括中国、希腊、意大利、罗马尼亚和美国等^[4]。

中国细菌耐药监测网(CHINET)分析了全国 53 所医院提供的数据(2021 年 1—6 月), 结果显示:(1)临床分离菌株中占比前两位的分别为大肠埃希菌(19.26%)和肺炎克雷伯菌(13.86%);(2)回顾 2005—2021 年的监测, 发现肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率从 2005 年的 3.0%和 2.9%, 持续上升至 2018 年的 25.0%和 26.3%, 2019 年降至 23.7%和 25.0%, 2020 年降至 23.2%和 24.2%, 但 2021 年继续上升至 25.5%和 27.1%;(3)肠杆菌科中克雷伯菌属细菌对碳青霉烯类的耐药率范围为 20.9%~24.2%, 大肠埃希菌对碳青霉烯类的耐药率范围为 1.6%~1.7%, 其他肠杆菌科细菌对碳青霉烯类耐药率小于 13%^[5]。全国细菌耐药监测网(CARSS)对来自全国 1 428 所医院上报的数据(2018 年 10 月至 2019 年 9 月)分析显示:(1)2013—2019 年, 我国碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CR-KPN)的检出率持续上升, 从 2013 年的 4.9%上升至 2019 年的 10.9%, 而 2019 年碳青霉烯类耐药大肠埃希菌(CR-ECO)检出率为 1.7%, 近年来一直维持在较低水平, CR-KPN 检出率前 3 位的地区分别为河南(32.8%)、上海(28.7%)和北京(22.1%), 其余地区检出率均低于 20%, 西藏自治区最低(0.6%), 河南省的 CR-KPN 检出率从 2014 年的 9.4%上升至 2019 年的 32.8%, 为全国上升最快的地区;(2)全国有 23 个地区 2019 年 CR-KPN 检出率高于 2018 年, 其中贵州省上升幅度最大, 从 4%上升至 7.1%, 云南省、重庆市、甘肃省、江西省、陕西省、安徽省及西藏自治区 7 个地区 2019 年 CR-KPN 的检出率较 2018 年有所下降, 其中安徽省下降最多, 较 2018 年下降了 1.9 个百分点;(3)与急诊和其他病区患者相比, 住院和 ICU 患者的 CRE 耐药率较高^[6]。

欧洲抗菌素耐药性监测网(EARS-Net)对欧盟(EU)和欧洲经济区(EEA)国家上报的数据(2005—2019 年)分析显示:(1)EU/EEA 国家的 CR-KPN 平

均耐药率从 2011 年 6.0%上升至 2018 年 7.5%, 而 CR-ECO 近 8 年的平均耐药率波动在 0~0.2%;(2)2019 年 CR-KPN 检出率前 3 位分别为希腊、罗马尼亚和意大利, 希腊从 2005 年的 27.8%上升至 2011 年的 68.2%, 后逐渐下降至 2019 年 58.3%, 罗马尼亚从 2011 年的 0 上升至 2019 年的 32.3%, 意大利从 2006 年的 1.3%上升至 2013 年的 34.3%, 后逐渐下降至 2019 年 28.5%;(3)EU/EEA 南部国家 CR-KPN 检出率高于北部, 东部高于西部^[7-8]。

美国 CDC 对全美各州及联邦国家上报的数据(2011—2019 年)显示:(1)CRE 平均检出率从 2011 年的 4.3%下降至 2019 年的 2.4%, 前 2 位分别为波多黎各(14.9%)和内华达州(11.4%);(2)2019 年 CR-KPN 检出率最高的 2 个地区仍是波多黎各(30%)和内华达州(23.6%), CR-KPN 平均检出率 2011 年之前呈上升趋势, 自 2011 年的 9.8%逐步下降至 2019 年的 4.7%, CR-ECO 平均检出率从 2011 年的 1%下降至 2019 年的 0.6%, 变化幅度不大;(4)CRE 耐药率在长期住院患者和血流感染者中较高^[9]。

二、CRE 定植的危险因素和流行病学研究

细菌定植是指可以从人体分离出细菌但无临床症状, CRE 主要定植部位为人体的肠道^[10]。基础疾病重、既往 ICU 住院史、住院时间长、侵入操作多、近期手术史、长期应用抗菌药物、糖皮质激素及移植患者是 CRE 定植的危险因素^[11-14]。韩国一项研究结果表明, 使用头孢类和碳青霉烯类抗菌药物>15 d 时, CRE 定植风险分别增加 3.84 倍和 2.67 倍, 并且多重耐药(MDR)者 CRE 定植风险是非 MDR 者的 5 倍^[15]。希腊一项研究结果表明, 入院时耐万古霉素肠球菌(VRE)定植的患者中有 54%的患者同时存在产 KPC 肺炎克雷伯菌(KPC-KP)定植^[16]。不同研究中 CRE 定植率不同, 大多数为 10%~60%, 这可能与研究对象的基本健康水平、监测方法和住院时间不同有关^[17]。我国陈美杰等^[10]发现, 不同部位 CRE 定植率不同:直肠拭子为 10.90%、咽拭子为 2.4%、鼻拭子为 0.34%、腋下拭子为 0.34%。美国有研究表明, 实体移植病房中 CRE 定植率为 4.7%、ICU 中 CRE 定植率为 2.8%, 其中 CRE 定植者中有 21%产碳青

霉烯酶,而且碳青霉烯酶以 KPC 为主(46%)^[11]。

三、CRE 定植是 CRE 感染的危险因素

无症状 CRE 定植先于感染发生或与感染同时发生,构成 CRE 储存库^[18]。McConville 等^[19]发现美国 36 例 CRE 定植患者中,17 例(47%)在 30 d 内发生 CRE 感染,19 例(53%)在 90 d 内发生 CRE 感染,与非定植患者相比,感染的概率增加了 10.8 倍;Dickstein 等^[20]发现以色列 ICU 患者中 CRE 定植者发生感染的风险与非 CRE 定植者相比增加了 2 倍;澳大利亚的研究者也认为,肠道肺炎克雷伯菌定植者感染率为 16.3%,非定植者感染率为 3%,约 50% 肺炎克雷伯菌感染者是由患者自身定植菌群引起^[21]。我国一项关于 ICU 内 CRE 的定植情况研究表明,CRE 定植和非定植者中 CRE 感染率分别为 5.1% 和 1.9%,CRE 定植率分别为 22% 和 11.5%,提示 CRE 定植是 CRE 感染的危险因素^[10]。以色列的 Schechner 等^[22]发现,8.8% 的 CRE 定植者其粪便或直肠拭子中分离出 CRE 菌株的时间中位数为 11 d,其中 86% 为真正 CRE 感染。Tischendorf 等^[23]通过荟萃分析指出,CRE 定植患者发生 CRE 感染的总体风险为 16.5%,最常见的感染部位是肺部,其次是尿路、血液以及皮肤和软组织,定植或感染 CRE 可延长住院时间,并与 10% 的总死亡率相关。综上所述,CRE 定植增加了 CRE 感染的风险。

四、CRE 定植的应对策略

研究表明,CRE 定植是 CRE 感染的危险因素,针对当前 CRE 感染检出率呈现逐年增高的态势,处理 CRE 定植也成为各个医疗机构和临床医生关注的焦点。目前,应对 CRE 定植的策略主要包括主动筛查、加强院感预防措施以及去定植。

1. CRE 主动筛查和院感预防措施

美国 CDC、欧洲疾病预防控制中心(ECDC)及 WHO 发表的相关指南均推荐对 CRE 进行主动筛查。这些指南中 CRE 筛查的目标人群主要包括 ICU 的患者、器官移植的患者、长期透析和化疗及使用抗菌药物的患者、有 CRE 高流行区接触史患者、既往存在 CRE 感染或定植的患者等。指南通常要求使用粪便、直肠或肛周拭子作为筛查样本,伤口及

呼吸道表面分泌物也可作为筛查样本;CRE 主动筛查的方法主要包括肉汤培养法、含碳青霉烯类药物的培养法、各种显色培养基培养以及分子生物学法(如 PCR 法)等^[24-26]。我国有学者认为对 CRE 定植或感染者应采取的防控措施主要包括手卫生、接触性预防和隔离、环境表面清洁^[25,27-28]。陈美恋等^[10]认为通过主动筛查和有效的干预可以将 ICU 患者 CRE 医院感染率从 1.64% 降至 0.69%。Schwaber 等^[28]也发现以色列通过主动筛查和实施干预措施使得 CRE 的携带率在 3 年间下降了 34%,CR-KPN 和 CR-ECO 菌血症的发病率在 3 年间下降了 37%,表明干预取得一定效果。

2. CRE 去定植

正常肠道菌群对外来细菌的抵抗能力称为消化道定植抵抗力,消化道去定植便是在研究如何保持消化道定植抵抗力的基础上发展而来的^[29]。Zimmerman 等^[30]认为人体可自发清除肠道 CRE 定植,但平均时间为 387 d,反复住院会影响 CRE 定植持续时间,建议采取主动的去定植措施。目前主要方法包括选择性消化道净化(SDD)和粪菌移植(FMT)。

(1) SDD

SDD 指可以有选择地使用不可吸收抗菌药物来抑制肠道内某些致病革兰阴性菌和真菌的定植^[18]。SDD 可通过口服抗菌药物(如多黏菌素、庆大霉素和两性霉素等)、静滴三代头孢菌素来实现消化道去定植^[31]。巴西的 Cavalcanti 等^[32]认为 SDD 可能通过防止需氧革兰阴性菌生长从而减少定植,在低耐药率环境中,SDD 可降低相关细菌感染率并且使危重患者死亡率下降 25%。Oren 等^[33]采用对照研究发现通过口服不可吸收抗菌药物(庆大霉素和多黏菌素)治疗 CRE 定植,服药组 CRE 去定植率为 44%,对照组自发 CRE 去定植率为 7%,同时成功去定植者与未去定植者相比,死亡率明显降低。Saidel-Odes 等^[34]发现,在随机接受 SDD 的 20 例患者中,2 周后直肠定植率显著降低,SDD 组中 61.1% 的患者去定植,而安慰剂组为 16.1%。

采用 SDD 去定植目前存在一些争议,德国一项

研究表明,将 90 例产 KPC-2 肺炎克雷伯菌携带者分为 SDD 组(14 例)与非 SDD 组(76 例),SDD 组连续进行 7 d 的 SDD 后停止,平均随访 21 d 后 6 例实现了去定植,而非 SDD 组在平均随访 22 d 后 13 例实现了自发去定植,两者差异并无统计学意义;SDD 处理后的菌株对多黏菌素耐药率增加 19%,对庆大霉素的耐药率增加了 45%,但非 SDD 组无二次耐药发生^[35]。Brink 等^[36]在使用黏菌素进行 SDD 的过程中出现了一种黏菌素抗性的 OXA-181 的肺炎克雷伯菌株。就 SDD 成本-效益而言,Oostdijk 等^[37]认为 SDD 可以通过降低感染率、减少抗菌药物使用和缩短住院时间从而节约重症监护病房患者的费用成本,但我国香港 You 等^[38]则认为 SDD 不能明显降低患者死亡率且增加了住院成本。目前对于 CRE 去定植的效果还存在争议,部分研究表明还存在诱导细菌耐药的风险,是否应在临床实施还需要更多的循证医学证据。

(2)FMT

FMT 是指将健康个体(捐赠者)的粪便悬浮液注入肠道微生物失调相关疾病患者的胃肠道,从而来治疗特定疾病。1983 年报道了第 1 例经 FMT 治疗的艰难梭菌感染(CDI)确诊病例,自此关于 FMT 在治疗肠道疾病方面的研究逐渐增加^[39]。法国有研究表明,在 FMT 后第 14 天,试验组 80% 的患者可以实现肠道 CRE 去定植,而在对照组中,仅 10% 实现肠道 CRE 去定植,FMT 缩短了患者肠道 CRE 去定植时间,但 FMT 成功率与患者肠道准备有关^[40],瑞士的 Huttner 等^[41]也认为先进行 SDD 抑制肠道内 CRE 的生长,再进行 FMT,可以提高去定植效果。

目前 FMT 主要给药途径包括:口服供者的新鲜粪便悬浮液,粪便灌肠,通过鼻胃/肠管或消化道内镜将粪便移植到受者肠道等。以上方法各有优劣:口服或灌肠方式易于操作且价格低廉但可接受度低;鼻胃/肠管方式操作方便、时间短,但存在呼吸道吸入风险并且要保证患者小肠结构和功能正常;消化道内镜操作便捷、可调整插入部位且接受度高,但同样要求患者肠道功能和结构正常^[42]。FMT 带来的不良反应问题同样值得关注,短期不良反应轻者

可表现为腹胀、腹痛、腹泻、便秘、发热、呕吐等,严重者可表现为器械操作过程中出血、穿孔、传播传染性疾病、菌血症甚至诱发消化道肿瘤可能^[43]。另外如何选择捐赠者和接受者、如何制造安全且有效的用于移植的粪便以及能否降低 FMT 整体成本等问题均有待解决^[44]。

五、结语

我国 CRE 检出率近年呈上升趋势,感染 CRE 后的治疗效果及成本不容乐观。CRE 定植是感染的危险因素,临床上应该积极采取主动筛查和预防控制措施,从而控制 CRE 在人群中的流行和感染。虽然目前有研究表明可以通过去定植降低患者 CRE 携带率,从而减少 CRE 感染的发生,但去定植同样会带来细菌耐药和成本经济问题,需要大量和长期的临床研究来支持去定植方案的有效性、安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Facility guidance for control of carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) november 2015 update[EB/OL]. [2021-02-20]. <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>.
- [2] Bartsch SM, McKinnell JA, Mueller LE, et al. Potential economic burden of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) in the United States[J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23 (1):48.e9-48.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.09.003.
- [3] Temkin E, Adler A, Lerner A, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: biology, epidemiology, and management [J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1323:22-42. DOI: 10.1111/nyas.12537.
- [4] Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. Clin Lab Med, 2017, 37 (2):303-315. DOI: 10.1016/j.cll.2017.01.005.
- [5] 中国细菌耐药监测网. CHINET 中国细菌耐药监测网年度报告(2021 上)[EB/OL]. [2021-08-22]. <http://www.chinets.com/Content/File/CHINET%E4%B8%AD%E5%9B%BD%E7%BB%86%E8%8F%8C%E8%80%90%E8%8D%AF%E7%9B%91%E6%B5%8B%E7%BD%91%E5%B9%B4%E5%BA%A6%E6%8A%A5%E5%91%8A%EF%BC%882021%E4%B8%8A%EF%BC%89.pdf>.
China Antimicrobial Surveillance Network. "China Antimicrobial Surveillance Network" annual report: result of 2021(I) [EB/OL]. [2021-08-22]. <http://www.chinets.com/Content/File/CHINET%E4%B8%AD%E5%9B%BD%E7%BB%86%E8%8F%8C%E8%80%90%E8%8D%AF%E7%9B%91%E6%B5%8B%E7%BD%91%E5%B9%B4%E5%BA%A6%E6%8A%A5%E5%91%8A%EF%BC%89.pdf>.

- BC%882021%E4%B8%8A%EF%BC%89.pdf.
- [6] 全国细菌耐药监测网. 2019 年全国细菌耐药监测报告(简要版)[EB/OL]. [2021-02-20]. <http://www.carss.cn/Report/Details/770>. China Antimicrobial Resistance Surveillance System. 2019 National antibiotic resistance surveillance report (brief edition)[EB/OL]. [2021-02-20]. <http://www.carss.cn/Report/Details/770>.
- [7] European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. Surveillance atlas of infectious diseases[EB/OL]. [2021-08-22]. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>.
- [8] European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net) 2018[EB/OL]. [2021-08-22]. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance_antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance[EB/OL]. [2021-08-22]. <https://arpsp.cdc.gov/profile/antibiotic-resistance?tab=antibiotic-resistance>.
- [10] 陈美恋, 王守军, 匡季秋, 等. 重症监护病区 CRE 主动筛查及其效果评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(18): 4123-4126.
Chen ML, Wang SJ, Kuang JQ, et al. Active screening of CRE in intensive care unit and its effect[J]. Chin J Nosocomiol, 2017, 27(18): 4123-4126.
- [11] Goodman KE, Simner PJ, Klein EY, et al. How frequently are hospitalized patients colonized with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) already on contact precautions for other indications? [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2018, 39(12): 1491-1493. DOI: 10.1017/ice.2018.236.
- [12] Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, et al. Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in children[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(12): e01440-17. DOI: 10.1128/AAC.01440-17.
- [13] Prasad N, Labaze G, Kopacz J, et al. Asymptomatic rectal colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and *Clostridium difficile* among residents of a long-term care facility in New York City[J]. Am J Infect Control, 2016, 44(5): 525-532. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.11.021.
- [14] 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. DOI: 10.1016/j.ajic.2016.06.024.
- [15] Song JY, Jeong IS. Development of a risk prediction model of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* colonization among patients in intensive care units[J]. Am J Infect Control, 2018, 46(11): 1240-1244. DOI: 10.1016/j.ajic.2018.05.001.
- [16] Papadimitriou-Olivergeris M, Spiliopoulou I, Christofidou M, et al. Co-colonization by multidrug-resistant bacteria in two Greek intensive care units[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34(10): 1947-1955. DOI: 10.1007/s10096-015-2436-4.
- [17] Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, et al. The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase - producing *Enterobacteriaceae*[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(9): 1246-1252. DOI: 10.1093/cid/cit500.
- [18] 邹成韵, 杨红梅, 王海英. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌去定植策略研究现状[J]. 检验医学, 2020, 35(10): 974-978.
Zou CY, Yang HM, Wang HY. Research status of decolonization strategy of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. Lab Med, 35(10): 974-978.
- [19] McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186195. DOI: 10.1371/journal.pone.0186195.
- [20] Dickstein Y, Edelman R, Dror T, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* colonization and infection in critically ill patients: a retrospective matched cohort comparison with non-carriers[J]. J Hosp Infect, 2016, 94(1): 54-59. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.05.018.
- [21] Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(2): 208-215. DOI: 10.1093/cid/cix270.
- [22] Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, et al. Asymptomatic rectal carriage of bla producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: who is prone to become clinically infected? [J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(5): 451-456. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03888.x.
- [23] Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: a systematic review[J]. Am J Infect Control, 2016, 44(5): 539-543. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.12.005.
- [24] Magiorakos AP, Burns K, Rodríguez Baño J, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2017, 6: 113. DOI: 10.1186/s13756-017-0259-z.
- [25] 徐琪, 张泓. 儿童肠道定植耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的流行病学与主动筛查研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(2): 216-220. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2020.02.019.
Xu Q, Zhang H. Advances in epidemiology and active screening of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in intestinal microbiota of children[J]. Chin J Infect Chemother, 2020, 20(2): 216-220. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2020.02.019.
- [26] 陈善建, 曾勇彬, 杨滨. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌无症状携带者主动筛查的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(9): 675-679. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2018.09.09.
Chen SJ, Zeng YB, Yang B. Research progress on active screening for asymptomatic carriers of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2018, 36(9): 675-679. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2018.09.09.

- [27] 顾津伊, 邓德耀, 袁文丽. 主动筛查碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2018, 46(5): 98–103. DOI: 10.13309/j.cnki.pmi.2018.05.017.
Gu JY, Deng DY, Yuan WL. Progress in prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in high-risk patients[J]. Prog in Microbiol Immunol, 2018, 46 (5): 98–103. DOI: 10.13309/j.cnki.pmi.2018.05.017.
- [28] Schwaber MJ, Carmeli Y. An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(5):697–703. DOI: 10.1093/cid/cit795.
- [29] van der Waaij D. History of recognition and measurement of colonization resistance of the digestive tract as an introduction to selective gastrointestinal decontamination[J]. Epidemiol Infect, 1992, 109(3):315–326. DOI: 10.1017/s0950268800050317.
- [30] Zimmerman FS, Assous MV, Bdolah-Abram T, et al. Duration of carriage of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* following hospital discharge[J]. Am J Infect Control, 2013, 41(3):190–194. DOI: 10.1016/j.ajic.2012.09.020.
- [31] 梁琦强, 黄曼. 选择性消化道去污染新进展[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(12):1111–1116.
Liang QQ, Huang M. Advances in selective digestive tract decontamination[J]. Chin J Infect Control, 2018, 17(12): 1111–1116.
- [32] Cavalcanti AB, Lisboa T, Gales AC. Is selective digestive decontamination useful for critically ill patients?[J]. Shock, 2017, 47(1S Suppl 1):52–57. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000711.
- [33] Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, et al. Eradication of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: a prospective controlled trial[J]. Am J Infect Control, 2013, 41(12):1167–1172. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.04.018.
- [34] Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2012, 33(1): 14–19. DOI: 10.1086/663206.
- [35] 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.
- [36] Brink AJ, Coetzee J, Corcoran C, et al. Emergence of OXA-48 and OXA-181 carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in South Africa and evidence of *in vivo* selection of colistin resistance as a consequence of selective decontamination of the gastrointestinal tract[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(1):369–372. DOI: 10.1128/JCM.02234-12.
- [37] Oostdijk EA, de Wit GA, Bakker M, et al. Selective decontamination of the digestive tract and selective oropharyngeal decontamination in intensive care unit patients: a cost-effectiveness analysis[J]. BMJ Open, 2013, 3(3):e002529. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002529.
- [38] You J, Li HK, Ip M. Surveillance-guided selective digestive decontamination of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis[J]. Am J Infect Control, 2018, 46(3):291–296. DOI: 10.1016/j.ajic.2017.09.003.
- [39] Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, et al. Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces[J]. Lancet, 1983, 2(8354):845. DOI: 10.1016/s0140-6736(83)90753-5.
- [40] Saïdani N, Lagier JC, Cassir N, et al. Faecal microbiota transplantation shortens the colonisation period and allows re-entry of patients carrying carbapenamase-producing bacteria into medical care facilities[J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 53(4): 355–361. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.014.
- [41] Huttner BD, de Lastours V, Wassenberg M, et al. A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*: a randomized clinical trial[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(7): 830–838. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.12.009.
- [42] Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes[J]. Gastrointest Endosc, 2013, 78(2):240–249. DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1329.
- [43] Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook[J]. Gastroenterology, 2015, 149(1):223–237. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.008.
- [44] Woodworth MH, Carpentieri C, Sitchenko KL, et al. Challenges in fecal donor selection and screening for fecal microbiota transplantation: a review[J]. Gut Microbes, 2017, 8(3):225–237. DOI: 10.1080/19490976.2017.1286006.

(收稿日期:2021-05-22)