

多重耐药菌快速检测对改善严重腹腔感染预后的临床价值

王家杰¹ 李家扬¹ 吴文琦² 邱明杰³ 武存霞¹ 周志涛³ 吴美琳³ 田赛⁴
 吴磊^{1,3} 张锦鹏^{1,2} 张哲瑞¹ 田芮瑕¹ 洪之武¹ 任华建¹ 王革非¹ 吴秀文¹
 任建安¹

¹东南大学医学院附属第二临床医院(东部战区总医院) 全军普通外科研究所,南京 210002;

²南京大学医学院临床医学系,南京 210093;³南京医科大学金陵临床医学院临床医学系,南京 211166;⁴南京中医药大学药理学系,南京 210023

通信作者:吴秀文,Email:wuxiuwen@nju.edu.cn;任建安,Email:jiananr@nju.edu.cn

【摘要】 目的 探究耐药菌快速检测的临床应用对并发碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(CRE)血流感染的严重腹腔感染患者预后改善的价值。方法 采用回顾性队列研究方法。收集东部战区总医院普通外科2022年2月至2023年2月期间收治的73例伴脓毒症或脓毒性休克、并发CRE血流感染的严重腹腔感染患者的临床资料。依据诊疗过程中,是否针对首个CRE阳性血培养样本进行胶体金免疫层析法(GICA)检测,将患者分为GICA组(17例)和常规检测组(56例)。GICA组和常规检测组的年龄[分别为(55.9±17.3)岁和(47.6±16.4)岁]、性别[分别为16例男性、1例女性和41例男性、15例女性]、Charlson合并症指数中位数[分别为3.0(2.0,4.0)和3.0(2.0,4.8)]、脓毒性休克(分别为10例和39例)和急性肾损伤(分别为8例和40例)等一般资料差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组患者的血培养标本均常规进行传统细菌鉴定及药物敏感检测;GICA组患者使用GICA试剂盒直接检测阳性血培养标本,进行碳青霉烯酶检测。主要观察指标为两组患者自CRE血流感染发作到启用针对性抗生素及合理抗生素的时间以及首次CRE血流感染后28 d和90 d病死率。次要观察指标包括微生物清除率、住院时长和重症监护室(ICU)住院时长。结果 GICA组患者血流感染微生物清除率相较于常规检测组升高,差异有统计学意义[15/17比60.7%(34/56), $\chi^2=4.476$, $P=0.034$];28 d病死率[5/17比44.6%(25/56), $\chi^2=1.250$, $P=0.264$]、90 d病死率[8/17比53.6%(30/56), $\chi^2=0.222$, $P=0.638$]、中位住院时长[37.0(18.0,46.5) d比45.5(32.2,64.8) d, $Z=-1.867$, $P=0.062$]以及中位ICU住院时长[18.0(6.5,35.0) d比32.0(5.0,51.8) d, $Z=-1.251$, $P=0.209$]均有下降趋势,但差异尚无统计学意义。GICA组自血流感染发作到启用针对性抗生素的中位时间为49.0(38.0,69.0) h,短于常规检测组的163.0(111.8,190.0) h,差异有统计学意义($Z=-5.731$, $P<0.001$);启用合理抗生素的中位时间为40.0(38.0,80.0) h,较常规检测组[68.0(38.2,118.8) h]短,但差异没有统计学意义($Z=-1.686$, $P=0.093$)。结论 GICA碳青霉烯酶检测相较传统药敏检测,可以更快速地获得致病菌产碳青霉烯酶的信息,以指导早期精准使用抗生素,“先酶后菌”的抗感染策略有改善预后、降低病死率的潜力。

【关键词】 严重腹腔感染; 胶体金免疫层析法; 多重耐药; 碳青霉烯酶; 碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌

基金项目:江苏省重点研发计划(BE2022823);江苏省医学创新中心(CXZX202217);临床研究专项领航项目(22LCYY-LH4)

Effects of rapid drug sensitivity testing for multidrug-resistant bacteria on the prognosis of patients with severe intra-abdominal infection

Wang Jiajie¹, Li Jiayang¹, Wu Wenqi², Qiu Mingjie³, Wu Cunxia¹, Zhou Zhitao³, Wu Meilin³, Tian Sai⁴,
 Wu Lei^{1,3}, Zhang Jinpeng^{1,2}, Zhang Zherui¹, Tian Ruixia¹, Hong Zhiwu¹, Ren Huajian¹, Wang Gefei¹, Wu Xiwen¹,
 Ren Jianan¹

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230620-00219

收稿日期 2023-06-20 本文编辑 朱雯洁

引用本文:王家杰,李家扬,吴文琦,等.多重耐药菌快速检测对改善严重腹腔感染预后的临床价值[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(9):847-852. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230620-00219.



Wu Lei^{1,3}, Zhang Jinpeng^{1,2}, Zhang Zherui¹, Tian Ruixia¹, Hong Zhiwu¹, Ren Huajian¹, Wang Gefei¹, Wu Xiuwen¹, Ren Jian'an¹

¹Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital, the Affiliated Second Clinical Hospital, Medical School of Southeast University, Nanjing 210002, China; ²Department of Clinical Medicine, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210093, China; ³Department of Clinical Medicine, Jinling Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ⁴Department of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Corresponding authors: Wu Xiuwen, Email:wuxiuwen@nju.edu.cn; Ren Jian'an, Email:jiananr@nju.edu.cn

【 Abstract 】 Objective To examine the clinical value of rapid detection of drug-resistant bacteria by immunochromatography and the effects of rapid detection on the prognosis of patients with severe intra-abdominal infection complicated by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) bloodstream infection. **Methods** This was a retrospective cohort study. We analyzed clinical data of 73 patients with severe abdominal infections with sepsis or septic shock complicated by CRE bloodstream infection admitted to the general surgery department of Jinling Hospital between February 2022 and February 2023. Patients were divided into a colloidal gold immunochromatographic assay (GICA) group (17 patients) and conventional testing group (56 patients) based on whether a GICA for CRE had been performed on the patients' first blood culture sample during the diagnosis and treatment process. There were no statistically significant differences between the GICA and conventional testing groups in age ([55.9±17.3] vs. [47.6±16.4] years), sex ([16 men vs. one woman] vs. [41 men vs. 15 women]), median Charlson comorbidity index (3.0[2.0,4.0] vs. 3.0[2.0, 4.8]), septic shock (10 vs. 39), or acute kidney injury (8 vs. 40) (all $P>0.05$). Both groups routinely underwent traditional bacterial identification and drug susceptibility testing. Additionally, patients in the GICA group were tested directly for positive blood cultures using a GICA carbapenemase test kit. The main outcomes were mortality rates on Days 28 and 90 after the first identification of CRE bloodstream infection in both groups. We also compared the microbial clearance rate, duration of hospitalization and intensive care unit stay, and time from onset of CRE bloodstream infection to initiation of targeted and appropriate antibiotics between the two groups. **Results** The rate of microbial clearance of bloodstream infection was significantly greater in the GICA group than in the conventional testing group (15/17 vs. 34/56 [60.7%], $\chi^2=4.476$, $P=0.034$), whereas the 28-day mortality tended to be lower in the GICA than conventional testing group [5/17 vs. 44.6% [25/56], $\chi^2=1.250$, $P=0.264$). The 90-day mortality (8/17 vs. 53.6% [30/56], $\chi^2=0.222$, $P=0.638$), median duration of hospitalization (37.0 [18.0, 46.5] days vs. 45.5 [32.2, 64.8] days, $Z=-1.867$, $P=0.062$), and median duration of intensive care unit stay (18.0 [6.5, 35.0] days vs. 32.0 [5.0, 51.8] days, $Z=-1.251$, $P=0.209$). The median time between the onset of bloodstream infection and administration of antibiotics was 49.0 (38.0, 69.0) hours in the GICA group, which is significantly shorter than the 163.0 (111.8, 190.0) hours in the conventional testing group ($Z=-5.731$, $P<0.001$). The median time between the onset of bloodstream infection and administration of appropriate antibiotics was 40.0 (34.0, 80.0) hours in the GICA group, which is shorter than in the conventional testing group (68.0 [38.2, 118.8]) hours; however, this difference is not statistically significant ($Z=-1.686$, $P=0.093$). **Conclusions** GICA can provide information on carbapenemase-producing pathogens faster than traditional drug sensitivity testing, enabling early administration of the optimal antibiotics. The strategy of 'carbapenemase detection first' for managing bacterial infection has the potential to improve prognosis of patients and reduce mortality rate.

【 Key words 】 Severe intra-abdominal infection; Colloidal gold immunochromatography assay; Multidrug resistance; Carbapenemase; Carbapenem-resistant enterobacteriaceae

Fund programs: Key Research and Development Program of Jiangsu Province (BE2022823); Jiangsu Provincial Medical Innovation Center (CXZX202217); Navigation Project of Clinical Research (22LCYY-LH4)

腹腔感染是最常见的外科感染之一,是住院患者中第二高发的感染性疾病^[1-2]。严重腹腔感染是指合并脓毒症与脓毒性休克的腹腔感染,多发生于消化道穿孔、破裂合并的继发性腹膜炎^[3]。严重腹腔感染的病死率高达30.1%,严重威胁公共卫生安全^[4]。

耐药菌是严重腹腔感染诊治的一大难题,多重

耐药菌尤其是碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE)引起的腹腔感染后果最为严重,常引起病程迁延、住院费用增加,甚至成为患者死亡的直接因素^[5-7]。早期有效的抗感染治疗能够显著改善患者预后,提高生活质量^[8]。基于药敏结果精准制定抗生素方案,

可以避免不规范地使用抗生素,减少耐药菌的产生。因此,在 CRE 高流行区域,针对临床分离的肠杆菌科细菌,需同时进行药物敏感试验和碳青霉烯酶检测^[9]。然而,传统微生物检测及药物敏感鉴定操作复杂、耗时较长,不能很好地满足临床需求^[10]。因此,如何在早期精准地获得致病菌的药物敏感信息是临床亟待解决的问题。

为指导更及时合理地使用抗生素,东部战区总医院普通外科采用胶体金免疫层析法(colloidal gold immunochromatography assay, GICA)对阳性血培养样本进行 5 类常见的碳青霉烯酶(KPC、NDM、IMP、VIM、OXA-48-like)的快速检测,已证实该法具有较高的灵敏度和特异度^[11]。但目前此项技术的研究多局限于实验室,其应用是否有助于指导早期临床上精准使用抗生素,从而改善严重腹腔感染患者的预后,尚无临床数据支持。本研究选取合并 CRE 血流感染的严重腹腔感染患者为研究对象,旨在探讨碳青霉烯酶快速检测的临床应用对预后改善的作用。

资料与方法

一、研究对象

采用回顾性队列研究方法。

入组标准:(1)诊断为腹腔感染;(2)合并脓毒症或脓毒性休克(符合 Sepsis 3.0 诊断标准^[12]);(3)住院期间一份或多份血培养样本中分离出 CRE。排除标准:(1)年龄<18 岁;(2)入院 48 h 内死亡或出院的患者;(3)孕妇和哺乳期妇女;(4)临床资料不全者。

根据上述指标,回顾性收集东部战区总医院普通外科 2022 年 2 月至 2023 年 2 月期间收治的 73 例并发 CRE 血流感染的严重腹腔感染患者的临床资料,其中男 57 例,女 16 例,年龄(49.6±16.8)岁,体质指数(body mass index, BMI)(24.1±4.7) kg/m²。诊疗过程中,依据临床医生经验与患者意愿进行 GICA 的检测。根据是否针对首个 CRE 阳性血培养样本进行 GICA 检测,将患者分为 GICA 组和常规检测组,其中 GICA 组 17 例,常规检测组 56 例。两组基线资料、合并疾病和治疗的差异没有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 1。两组血流感染致病 CRE 均包括肺炎克雷伯菌(GICA 组 15 株,常规检测组 52 株)和大肠埃希菌(GICA 组 2 株,常规检测组 4 株)。所有患者均依据腹腔感染诊治指南进行诊断治疗,规范接受维持水电解质酸碱平衡、脏器支持治疗以及营养支持治疗等^[13-14]。本研究获得东部战区总医院医学伦理委员会批准(审批号:2022DZSKT-007)。

表 1 胶体金免疫层析法(GICA)组与常规检测组腹腔感染患者基线资料的比较

临床资料	例数	性别[例(%)]		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	体质指数 (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	90 d 内住院史 [例(%)]	30 d 内手术史 [例(%)]	吸烟史 [例(%)]
		男	女					
GICA 组	17	16/17	1/17	55.9±17.3	22.8±4.5	15/17	12/17	8/17
常规检测组	56	41(73.2)	15(26.8)	47.6±16.4	24.5±4.7	48(85.7)	37(66.1)	14(25.0)
统计值		$\chi^2=3.330$		$t=-1.791$	$t=1.335$	$\chi^2=0.070$	$\chi^2=0.121$	$\chi^2=2.002$
P 值		0.096		0.078	0.186	1.000	0.778	0.242
临床资料	例数	营养不良 [例(%)]	APACHE II 评分 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]	腹腔感染来源[例(%)]		Charlson 合并症 指数[$M(P_{25}, P_{75})$]	脓毒性休克 [例(%)]	急性肾损伤 [例(%)]
				社区获得性	医院获得性			
GICA 组	17	4/17	16(11, 19)	5/17	12/17	3.0(2.0, 4.0)	10/17	8/17
常规检测组	56	10(17.9)	13(11, 16)	24(42.9)	32(57.1)	3.0(2.0, 4.8)	39(69.6)	40(71.4)
统计值		$\chi^2=0.271$	$Z=-1.519$	$\chi^2=0.985$		$Z=-0.080$	$\chi^2=0.692$	$\chi^2=2.020$
P 值		0.726	0.129	0.403		0.937	0.556	0.238
临床资料	例数	合并疾病[例(%)]						
		糖尿病	高血压	慢性肺部疾病	中重度肝脏疾病	中重度肾脏疾病	恶性肿瘤病史	
GICA 组	17	9/17	6/17	2/17	3/17	9/17	4/17	
常规检测组	56	34(60.7)	22(39.3)	5(8.9)	12(21.4)	33(58.9)	8(14.3)	
统计值		$\chi^2=0.326$	$\chi^2=0.261$	$\chi^2=0.121$	$\chi^2=2.153$	$\chi^2=0.191$	$\chi^2=0.811$	
P 值		0.586	0.777	0.661	0.276	0.781	0.456	

注:APACHE II 评分为急性生理功能和慢性健康状况评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II),评分越高表示病情越重,预后越差;Charlson 合并症指数越高表示患者所患疾病数目越多,病情越严重,死亡风险越高

二、血培养细菌学检测和碳青霉烯酶检测

采集两组患者的血培养标本后,常规送至微生物室执行传统细菌鉴定及药物敏感检测流程(BACTEC FX 血培养仪及其配套的 BACTEC Plus Aerobic /F 需氧瓶和 BACTEC Lytic /10 Anaerobic F 厌氧瓶,美国 BD 公司;VITEK 2-Compact 全自动微生物分析系统,法国生物梅里埃公司)。GICA 组患者使用 GICA 试剂盒(NG-Test CARBA 5 试剂盒,法国 NG Biotech 公司)直接检测阳性血培养标本,进行碳青霉烯酶检测。具体操作流程见说明书和文献^[11]。常规检测组患者只接受传统细菌鉴定及药物敏感检测。

三、观察指标及其定义

主要观察指标为两组患者自 CRE 血流感染发作到启用针对性抗生素及合理抗生素的时间,以及首次 CRE 血流感染后 28 d 和 90 d 病死率。次要观察指标包括微生物清除率、住院时长和重症监护室(intensive care unit, ICU)住院时长。

CRE 血流感染发作时间定义为首个分离出 CRE 的血培养样本采集的时间点。针对性抗生素治疗定义为获得药敏结果作为依据后 1 d 内使用,并且使用时长超过 2 d 的抗生素治疗。合理抗生素治疗定义为任何时候启用的致病菌药敏结果显示敏感并且使用时长超过 2 d 的抗生素治疗。

四、统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析,对于计量资料使用 Kolmogorov-Smirnov 检验来评估正态性。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验。非正态分布的定量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$, 两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。定性资料用例数(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

本研究中,全组患者启用针对性抗生素和合理抗生素的中位时间分别为 141.0(69.0, 186.0) h 和

59.0(26.0, 110.0) h, 28 d 和 90 d 病死率分别为 41.1%(30/73) 和 52.1%(38/73), 微生物清除率为 67.1%(49/73), 中位住院时长 42.0(30.0, 62.5) d, 中位重症监护室住院时长 28.0(5.0, 46.5) d。

与常规检测组相比, GICA 组启用针对性抗生素的中位时间更短, 微生物清除率更高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与常规检测组相比, GICA 组启用合理抗生素的中位时间更短, 28 d 和 90 d 病死率更低, 住院时长和 ICU 住院时长更短, 但差异尚没有统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

讨 论

碳青霉烯类药物包括亚胺培南、美罗培南和厄他培南等, 是治疗严重腹腔感染最有效的抗菌药物之一^[15]。然而随着该类药物的广泛使用, CRE 菌株的检出率快速上升, 其中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% 分别上升至 2021 年的 23.1% 和 24.4%^[16]。CRE 的检出率呈现地区差异, 部分中心报道大肠埃希菌碳青霉烯耐药率为 20.6%, 肺炎克雷伯菌碳青霉烯耐药率更是高达 60.2%^[17]。

CRE 的主要耐药机制包括产碳青霉烯酶、高产头孢菌素酶或超广谱 β -内酰胺酶合并外膜孔蛋白缺失和(或)外排泵高表达, 其中又以产碳青霉烯酶最为重要^[18-19]。常见的碳青霉烯酶包括 KPC、NDM、IMP、VIM 和 OXA-48-like 5 种。针对产不同类型碳青霉烯酶的致病菌, 应选用不同的抗生素治疗方案^[20]。因此, CRE 及其酶型的早期诊断对于指导临床医生尽早精确制定抗感染治疗方案至关重要, 对于改善患者预后具有潜在价值。如何快速、精准地检测碳青霉烯酶并分型已成为国内外研究的热点和难点。

目前, 检测碳青霉烯酶的方法可分为表型和基因型检测^[9]。传统表型检测虽然操作简单易于开展, 但耗时长且无法鉴定酶型; 聚合酶链式反应

表 2 胶体金免疫层析法(GICA)组与常规检测组腹腔感染患者预后情况的比较

预后情况	例数	启用针对性抗生素时间 [h, $M(P_{25}, P_{75})$]	启用合理抗生素时间 [h, $M(P_{25}, P_{75})$]	28 d 病死率 [例(%)]	90 d 病死率 [例(%)]	微生物清除率 [例(%)]	住院时长 [d, $M(P_{25}, P_{75})$]	重症监护室住院时长 [d, $M(P_{25}, P_{75})$]
GICA 组	17	49.0(38.0, 69.0)	40.0(34.0, 80.0)	5/17	8/17	15/17	37.0(18.0, 46.5)	18.0(6.5, 35.0)
常规检测组	56	163.0(111.8, 190.0)	68.0(38.2, 118.8)	25(44.6)	30(53.6)	34(60.7)	45.5(32.2, 64.8)	32.0(5.0, 51.8)
统计值		$Z = -5.731$	$Z = -1.686$	$\chi^2 = 1.250$	$\chi^2 = 0.222$	$\chi^2 = 4.476$	$Z = -1.867$	$Z = -1.251$
<i>P</i> 值		< 0.001	0.093	0.264	0.638	0.034	0.062	0.209

(polymerase chain reaction, PCR)、荧光定量 PCR 和基因芯片等基因型检测手段可精准地鉴定碳青霉烯酶型,操作复杂,检测时间长,且需要特殊仪器^[20-21]。由于传统检测手段无法满足快速精准鉴定酶型的临床需求,目前我国大多医院尚未常规开展碳青霉烯酶的检测。GICA 是一种利用胶体金本身的显色特点、通过特异性抗原抗体结合反应用来检测特异性待测物的技术。此项技术具有检测时间短、操作简便和结果易判读等优点。近年来,多种用于检测碳青霉烯酶型的 GICA 试剂盒被相继开发,但实际临床应用价值尚不清楚。因此,本中心提出“先酶后菌”的抗感染策略,即依靠碳青霉烯酶快速检测技术的速度优势,在传统细菌鉴定出结果前根据酶型检测结果先行抗生素调整。

与既往验证碳青霉烯酶快速检测有效性的实验室研究不同,本研究首次探究其在临床实践中发挥的作用。结果提示,碳青霉烯酶快速检测缩短了致病菌药敏信息的获取时间,可缩短自血流感染发作为启用针对性抗生素的时间、提高微生物清除率。本研究打破了传统抗生素应用的选择原则,依据碳青霉烯酶检测结果缩短抗生素调整的时间,使患者更早地得到合理抗生素的治疗。本研究也存在一定的局限性,目前仅为单中心、小样本观察性研究,仅纳入并发 CRE 血流感染的严重腹腔感染患者,虽然 GICA 组 28 d 和 90 d 病死率、住院时长以及 ICU 住院时长均较常规检测组有所下降,但差异没有统计学意义,结果的推广还有待通过大规模的临床前瞻性试验来证实。为进一步探究并推广早期碳青霉烯酶快速检测的应用价值,我中心正牵头开展腹腔感染致病菌碳青霉烯酶快速检测的多中心随机对照研究(RAPID 研究),旨在评估碳青霉烯酶快速检测对于腹腔感染 CRE 及其酶型的早期诊断及精准治疗的价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王家杰负责酝酿和设计实验、实施研究、起草文章、统计分析;李家扬负责实施研究、采集数据、起草文章、统计分析;吴文琦、邱明杰和武存霞负责实施研究、采集数据、统计分析;周志涛、吴美琳、田赛、吴磊、张锦鹏、张哲瑞和田芮瑕负责实施研究、采集数据;洪之武、任华建和王革非负责实施研究、对文章的知识性内容作批评性审阅;吴秀文负责酝酿和设计实验、实施研究、对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费;任建安负责酝酿和设计实验、实施研究、对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费,行政、技术或材料支持

参 考 文 献

- [1] Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units[J]. *JAMA*, 2009, 302(21):2323-2329. DOI: 10.1001/jama.2009.1754.
- [2] Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(3):209-218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155.
- [3] 任建安,黎介寿.严重腹腔感染的综合治疗[J].中国实用外科杂志,2007,27(12):940-942. DOI: 10.3321/j.issn.1005-2208.2007.12.004.
- [4] Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AbSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(12):1703-1717. DOI: 10.1007/s00134-019-05819-3.
- [5] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. *Lancet*, 2022, 399(10325):629-655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- [6] Li J, Ren J, Wang W, et al. Risk factors and clinical outcomes of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* induced bloodstream infections[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(4):679-689. DOI: 10.1007/s10096-017-3160-z.
- [7] Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in U.S. hospitalized patients, 2012-2017[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(14):1309-1319. DOI: 10.1056/NEJMoa1914433.
- [8] Nauclér P, Huttner A, van Werkhoven CH, et al. Impact of time to antibiotic therapy on clinical outcome in patients with bacterial infections in the emergency department: implications for antimicrobial stewardship[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(2):175-181. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.02.032.
- [9] 喻华,徐雪松,李敏,等.肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识(第二版)[J].中国感染与化疗杂志,2022,22(4):463-474. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.04.014.
- [10] Wu W, Feng Y, Tang G, et al. NDM metallo- β -lactamases and their bacterial producers in health care settings[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 32(2). DOI:10.1128/CMR.00115-18.
- [11] 王卫萍,王颖,周志涛,等.胶体金免疫层析法直接快速检测阳性血培养标本碳青霉烯酶的效果评价[J].医学研究生学报,2022,35(9):925-929. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2022.09.006.
- [12] Wu YP, Lauffenburger JC. Effectiveness of corticosteroids in patients with sepsis or septic shock using the new third international consensus definitions (Sepsis - 3): a retrospective observational study[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12):e0243149. DOI: 10.1371/journal.pone.0243149.
- [13] Wu X, Wu J, Wang P, et al. Diagnosis and Management of Intraabdominal Infection: Guidelines by the Chinese Society of Surgical Infection and Intensive Care and the Chinese College of Gastrointestinal Fistula Surgeons[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71 Suppl 4:S337-S362. DOI: 10.1093/cid/ciaa1513.
- [14] Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management

- of Intra - Abdominal Infection[J]. Surg Infect (Larchmt), 2017, 18(1):1-76. DOI: 10.1089/sur.2016.261.
- [15] Karlowsky JA, Lob SH, Raddatz J, et al. In vitro activity of imipenem/relebactam and ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of gram-negative bacilli with difficult-to-treat resistance and multidrug-resistant phenotypes - study for monitoring antimicrobial resistance trends, United States 2015-2017[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(12):2112-2120. DOI: 10.1093/cid/ciaa381.
- [16] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5):521-530. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.05.001.
- [17] Liu Q, Ren J, Wu X, et al. Shifting trends in bacteriology and antimicrobial resistance among gastrointestinal fistula patients in China: an eight - year review in a tertiary-care hospital[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):637. DOI: 10.1186/s12879-017-2744-7.
- [18] Liu C, Dong N, Chan E, et al. Molecular epidemiology of carbapenem - resistant *Klebsiella pneumoniae* in China, 2016-20[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(2):167-168. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00009-3.
- [19] Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions [J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(4): 682 - 707. DOI: 10.1128/CMR.05035-11.
- [20] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210219-00438.
- [21] Satlin MJ, Chen L, Gomez-Simmonds A, et al. Impact of a rapid molecular test for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase and ceftazidime - avibactam use on outcomes after bacteremia caused by carbapenem - resistant enterobacteriales[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(12): 2066-2075. DOI: 10.1093/cid/ciac354.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范

为了让更多的读者有效获得某些由政府机构和专业组织制定的指南和共识,或其他对临床实践有指导意义的学术论文,根据国际惯例和我国的实际情况,凡符合下列条件并提供相应材料,中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

1. 责任机构或作者须征得相关期刊的同意,首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。二次发表的期刊需取得首次发表该论文期刊的同意书,首次发表的期刊向二次发表期刊提供论文首次发表的版本。

2. 尊重首次发表期刊的权益,二次发表至少在首次发表的 8 周之后,或相关期刊协商决定发表间隔。

3. 二次发表的论文宜面向不同的读者,建议节选或摘要刊登。

4. 二次发表的论文必须忠实于原文,忠实地反映首次发表的版本中的数据 and 解释,作者数量不能增减,顺序也不能改动。

5. 在二次发表的文题页脚注中,要让读者、同行和文献检索机构知道该论文已全文或部分发表过,并标引首次发表的文献。如:“本文首次发表在《中华内科杂志》,2015,54(1):18-21”,英文为“This article is based on a study first reported in the Chin J Intern Med, 2015, 54(1):18-21”。

6. 必要时,不同期刊的编辑可共同决定同时或联合发表某篇论文(含指南共识类文章),编辑应在文中告知读者该论文是同时发表。

7. 不同期刊的编辑可共同决定同时发表某个学术会议的新闻报道等消息,但如果附加图表等较多专业内容,宜在一种期刊首先发表,再次发表需遵循二次发表的相关规定。

8. 中华医学会系列杂志发表的文章授权其他杂志二次发表后,可用于学术交流目的,不得用于商业用途。

9. 图书拟收录中华医学会系列杂志发表的指南共识等学术论文,除征得中华医学会杂志社的同意外,需在首次发表的 6 个月之后收录。

10. 美国国立医学图书馆不提倡对翻译文章二次发表,如果文章首次发表在被 Medline 收录的杂志中,将不再标引翻译文章。如果同一期刊以多种语言同时发表某篇论文,Medline 在收录时标注该论文多种语言发表。