

论著·临床研究

儿科重症监护室耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分布特征及危险因素分析

李秋阳¹, 金凤玲^{2△}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院, 甘肃兰州 730000)

摘要:目的 了解儿科重症监护室(PICU)耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)的分布特征与危险因素, 提高对 CRE 感染的防治能力。**方法** 采用病例对照(1:1)研究, 收集 2013 年 3 月至 2018 年 4 月兰州大学第一医院 PICU 分离 CRE 与碳青霉烯类敏感肠杆菌科细菌(CSE)的患者各 81 例, 按年龄分为新生儿与非新生儿两组, 分别研究两组 CRE 感染的危险因素。**结果** PICU CRE 感染或定植最常见的标本来源是呼吸道, 其次为血流系统, 最常见菌种是肺炎克雷伯菌, 其次为阴沟肠杆菌。多因素分析显示, 新生儿组各协变量差异无统计学意义; 之前呼吸机使用时间是非新生儿 CRE 感染或定植的独立危险因素, 而 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂暴露时间是可能减少 CRE 感染或定植的独立保护因素。**结论** 在 PICU 应尽量避免长时间使用呼吸机及其他留置装置, 同时应合理使用抗菌药物。

关键词:耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌; 儿科重症监护室; 分布特征; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.16.015

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2019)16-1980-06

文献标识码:A

**Distribution characteristics and risk factors of carbapenem-resistant
Enterobacteriaceae in pediatric intensive care unit**

LI Qiuyang¹, JIN Fengling^{2△}

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China;

2. The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Objective To understand the distribution characteristics and risk factors of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in pediatric intensive care unit (PICU), and to improve the ability of prevention and treatment of CRE infection. **Methods** A case-control study (1:1) was conducted to collect 81 patients with CRE and CSE isolated from PICU from March 2013 to April 2018. They were divided into neonatal and non-neonatal groups according to age. Risk factors of CRE infection were studied in two groups. **Results** The most common source of PICU CRE infection or colonization was respiratory tract, followed by blood flow system. The most common species was klebsiella pneumoniae followed by enterobacter cloacae. Multivariate analysis showed that there was no significant difference among the covariates in the neonatal group. Previous ventilator use time was an independent risk factor for non-neonatal CRE infection or colonization, while exposure time of beta-lactamase inhibitor complex was an independent protective factor for reducing CRE infection or colonization. **Conclusion** In PICU, the use of ventilator and other indwelling devices should be avoided as long as possible, and antibiotics should be used reasonably.

Key words: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; pediatric intensive care unit; distribution characteristics; risk factors

碳青霉烯类作为目前抗菌谱最广的抗菌药物, 对革兰阳性及革兰阴性菌均有良好的抗菌作用。但由于抗菌药物的滥用, 近年来细菌的耐药率不断增高, 肠杆菌科细菌对碳青霉烯类耐药也呈逐年上升趋势^[1-2]。儿童作为一类特殊群体, 因各器官系统发育

不完善而成为了耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)感染的好发人群^[3]。儿科重症监护室(PICU)的患儿由于一般情况差、免疫力低下、病情重及侵入性操作多, 使肠杆菌科细菌感染及耐药的可能性相对升高。为提高对 CRE 感染的防治能力, 本研究通过病例对

作者简介:李秋阳,女,在读硕士,主要从事临床检验诊断学方面的研究。△ 通信作者, E-mail:jfljkh@163.com。

本文引用格式:李秋阳,金凤玲.儿科重症监护室耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分布特征及危险因素分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(16):1980-1985.

照研究方法来探讨 PICUCRE 的分布特征及危险因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本文采用病例对照(1:1)研究,收集兰州大学第一医院 PICU 2013年3月至2018年4月分离 CRE 的病例共 81 例,选取 PICU 同时期分离出碳青霉烯类敏感肠杆菌科细菌(CSE)且性别、年龄、标本来源、菌种相近者 81 例,呼吸道标本合格标准参考《全国临床检验操作规程》(第3版)。将分离 CRE 者定义为 CRE 组,分离 CSE 者定义为 CSE 组^[4]。由于新生儿的特殊性,又根据患儿年龄分为新生儿与非新生儿两组分别进行统计分析。新生儿 CRE 组 42 例,平均年龄 13.40 d,男性比例 64.3%;CSE 组 42 例,平均年龄 15.90 d,男性比例 64.3%。非新生儿 CRE 组 39 例,平均年龄 180.72 d,男性比例 46.2%;CSE 组 39 例,平均年龄 246.51 d,男性比例 48.7%。

1.2 仪器与试剂 采用 VITEK 2 全自动细菌鉴定仪及其配套革兰阴性细菌鉴定卡(GN)、药敏卡(GN13)进行细菌鉴定及药敏试验。补充药敏试验按美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的 K-B 纸片扩散法进行,结果判断依据 CLSI 推荐的标准。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922、金黄色葡萄球菌 ATCC 29213、粪肠球菌 ATCC 29212 和铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

1.3 统计学处理 分别回顾性分析新生儿与非新生儿病例资料,采用 χ^2 检验与非参数秩和检验进行单因素分析,采用二元 logistics 回归进行多因素分析。采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析。

2 结果

2.1 CRE 患者资料分布特征

2.1.1 新生儿 CRE 患者资料分布特征

2.1.1.1 标本来源 在 43 株 CRE 中,纳入分析标本 42 例(1 例同时检出 2 种 CRE),其中呼吸道来源标本 29 例(69.0%),血流标本 9 例(21.4%),泌尿系 1 例(2.4%),皮肤软组织标本 3 例(7.1%)。见表 1。

2.1.1.2 菌株构成 在 43 株 CRE 中,肺炎克雷伯菌 24 株(55.8%),阴沟肠杆菌 13 株(30.2%),大肠埃希菌的 3 株(7.0%),产酸克雷伯菌 1 株(2.3%),弗劳地柠檬酸杆菌 1 株(2.3%),产气肠杆菌 1 株(2.3%)。见表 1。

2.1.1.3 首次检出 CRE 距入院时间 在 42 例 CRE 患者中,首次检出 CRE 距入院时间 ≤ 3 d 10 例(23.8%), $3 <$ 入院时间 ≤ 7 d 9 例(21.4%), $7 <$ 入院时间 ≤ 11 d 9 例(21.4%), $11 <$ 入院时间 ≤ 15 d 4 例(9.5%),入院时间 > 15 d 10 例(23.8%),平均首次检出 CRE 距入院时间为 10.1 d;在 42 例 CSE 患者

中,首次检出 CRE 距入院时间入院时间 ≤ 3 d 16 例(38.1%), $3 <$ 入院时间 ≤ 7 d 13 例(31.0%), $7 <$ 入院时间 ≤ 11 d 7 例(16.7%), $11 <$ 入院时间 ≤ 15 d 2 例(4.8%),入院时间 > 15 d 4 例(9.5%),平均首次检出目标 CSE 距入院时间为 5.9 d。

2.1.2 非新生儿 CRE 患者资料分布特征

2.1.2.1 标本来源 39 株 CRE 均为呼吸道来源(100%)。见表 1。

2.1.2.2 菌株构成 在 39 株 CRE 中,肺炎克雷伯菌 28 株(71.8%),阴沟肠杆菌 8 株(20.5%),大肠埃希菌 2 株(5.1%),产酸克雷伯菌 1 株(2.6%)。见表 1。

2.1.2.3 首次检出 CRE 距入院时间 在 39 例 CRE 患者中,首次检出 CRE 距入院时间 ≤ 3 d 10 例(25.6%), $3 <$ 入院时间 ≤ 7 d 13 例(33.3%), $7 <$ 入院时间 ≤ 11 d 9 例(23.1%), $11 <$ 入院时间 ≤ 15 d 3 例(7.7%), > 15 d 4 例(10.3%),平均首次检出 CRE 距入院时间为 8.5 d;在 39 例 CSE 患者中,首次检出 CRE 距入院时间 ≤ 3 d 21 例(53.8%), $3 <$ 入院时间 ≤ 7 d 8 例(20.5%), $7 <$ 入院时间 ≤ 11 d 3 例(7.7%), $11 <$ 入院时间 ≤ 15 d 3 例(7.7%),入院时间 > 15 d 4 例(10.3%),平均首次检出目标 CSE 距入院时间为 6.5 d。

表 1 标本来源与菌株的分布及构成比[n(%)]

构成比	新生儿		非新生儿	
	CRE	CSE	CRE	CSE
标本来源	(n=42)	(n=42)	(n=39)	(n=39)
呼吸道	29(69.0)	30(71.4)	39(100)	39(100)
血流系统	9(21.4)	8(19.0)	0(0)	0(0)
皮肤软组织	3(7.1)	3(7.1)	0(0)	0(0)
泌尿系	1(2.4)	1(2.4)	0(0)	0(0)
病原菌	(n=43)	(n=42)	(n=39)	(n=39)
肺炎克雷伯菌	24(55.8)	20(47.6)	28(71.8)	28(71.8)
阴沟肠杆菌	13(30.2)	13(31.0)	8(20.5)	9(23.1)
大肠埃希菌	3(7.0)	8(19.0)	2(5.1)	2(5.1)
产酸克雷伯菌	1(2.3)	0(0)	1(2.6)	0(0)
弗劳地柠檬酸杆菌	1(2.3)	1(2.4)	0(0)	0(0)
产气肠杆菌	1(2.3)	0(0)	0(0)	0(0)

注:新生儿 42 例 CRE 患者中有 1 例同时检出 2 种 CRE

2.2 CRE 感染或定植的危险因素分析

2.2.1 新生儿 CRE 感染或定植的危险因素分析

2.2.1.1 单因素分析 通过单因素对比分析,发现之前总抗菌药物使用时间、碳青霉烯类暴露时间、头孢类暴露时间、呼吸机使用时间、静脉置管、剖宫产分娩以及低出生体质量可能是新生儿 CRE 感染或定植的危险因素($P < 0.05$)。见表 2~3。

2.2.1.2 多因素分析 将上述因素纳入二元 logis-tics 回归模型,发现所有协变量均无统计学意义。见表 4。

2.2.2 非新生儿 CRE 感染或定植的危险因素分析

2.2.2.1 单因素分析 通过单因素对比分析,发现之前总抗菌药物暴露时间、β-内酰胺酶抑制剂复合制剂暴露时间、联用头孢类与利奈唑胺时间、联用拉氧

头孢与利奈唑胺时间及呼吸机使用时间可能是非新生儿 CRE 感染或定植的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 2~3。

2.2.2.2 多因素分析 将上述因素纳入二元 logis-tics 回归模型,发现之前呼吸机使用时间是独立危险因素,而使用 β-内酰胺酶抑制剂复合制剂是可能减少 CRE 感染或定植的独立保护因素。见表 4。

表 2 CRE 感染或定植的单因素分析[n(%)]

协变量	新生儿			非新生儿		
	CRE(n=42)	CSE(n=42)	P 值	CRE(n=39)	CSE(n=39)	P 值
疾病相关因素						
神经疾病	2(4.8)	0(0)	0.494	0(0)	3(7.7)	0.240
消化系统疾病	2(4.8)	6(14.3)	0.265	0(0)	0(0)	—
侵入性操作相关因素						
吸痰	23(54.8)	27(64.3)	0.505	14(35.9)	22(56.4)	0.111
静脉置管	16(38.1)	7(16.7)	0.049	5(12.8)	5(12.8)	1.000
基本情况						
剖宫产分娩	27(64.3)	16(38.1)	0.028	—	—	—
早产儿	23(54.8)	21(50.0)	0.827	—	—	—
其他						
有伴随细菌	5(11.9)	5(11.9)	1.000	8(20.5)	7(17.9)	0.753
细菌检出史(此次住院期间)	6(14.3)	8(19.0)	0.751	15(38.5)	11(28.2)	0.627

注:—表示无数据

表 3 CRE 感染或定植的单因素分析

协变量	菌种	新生儿				非新生儿			
		平均值(d)	秩平均值	Z	P	平均值(d)	秩平均值	Z	P
抗菌药物相关因素									
总抗菌药物暴露时间	CSE	6.14	36.39	-2.615	0.009	5.64	34.22	-2.067	0.039
	CRE	11.83	48.61			10.64	44.78		
碳青霉烯类暴露时间	CSE	0.52	37.65	-2.485	0.013	1.28	37.87	-0.978	0.328
	CRE	2.67	47.35			2.46	41.13		
β-内酰胺酶抑制剂复合制剂暴露时间	CSE	2.52	46.02	-1.562	0.118	1.64	45.46	-3.294	0.001
	CRE	1.81	38.98			0.44	33.54		
头孢类暴露时间	CSE	2.57	34.42	-3.114	0.002	2.18	40.18	-0.277	0.782
	CRE	6.12	50.58			2.31	38.82		
青霉素类暴露时间	CSE	0.50	41.45	-0.700	0.484	0.41	40.91	-1.109	0.268
	CRE	0.81	43.55			0.26	38.09		
联用碳青霉烯类与青霉素类时间	CSE	0.05	41.98	-0.612	0.540	0.00	39.00	-1.000	0.317
	CRE	0.26	43.02			0.15	40.00		
联用碳青霉烯类与利奈唑胺时间	CSE	0.00	41.00	-1.753	0.080	0.00	38.00	-1.755	0.079
	CRE	0.24	44.00			0.59	41.00		
联用头孢类与利奈唑胺时间	CSE	0.00	42.50	0.000	1.000	0.00	37.00	-2.295	0.022
	CRE	0.00	42.50			0.85	42.00		
联用拉氧头孢类与利奈唑胺	CSE	0.00	42.50	0.000	1.000	0.00	35.50	-2.961	0.003

续表 3 CRE 感染或定植的单因素分析

协变量	菌种	新生儿				非新生儿			
		平均值(d)	秩平均值	Z	P	平均值(d)	秩平均值	Z	P
联用头孢类与青霉素类时间	CRE	0.00	42.50			0.97	43.50		
	CSE	0.31	41.96	-0.420	0.675	0.08	40.50	-1.423	0.155
联用 β-内酰胺酶抑制剂复合制剂与青霉素类时间	CRE	0.52	43.04			0.00	38.50		
	CSE	0.00	42.50	0.000	1.000	0.00	39.00	-1.000	0.317
联用 β-内酰胺酶抑制剂复合制剂与头孢类时间	CRE	0.00	42.50			0.41	40.00		
	CSE	0.45	41.87	-0.442	0.659	0.08	41.00	-1.755	0.079
联用碳青霉烯类与头孢类时间	CRE	0.98	43.13			0.00	38.00		
	CSE	0.00	42.00	-1.000	0.317	0.00	39.00	-1.000	0.317
联用拉氧头孢类与青霉素	CRE	0.31	43.00			0.05	40.00		
	CSE	0.02	43.00	-1.000	0.317	0.00	39.50	0.000	1.000
	CRE	0.00	42.00			0.00	39.50		
之前侵入性操作相关因素									
呼吸机使用时间	CSE	1.95	36.10	-2.651	0.008	0.46	35.36	-2.419	0.016
	CRE	5.07	48.90			3.28	43.64		
基本情况									
出生体质量	CSE	2811.2	47.77	-2.384	0.017	—	—	—	—
	CRE	2326.3	35.23			—	—		

注：—表示无数据

表 4 新生儿与非新生儿 CRE 感染或定植的多因素分析

协变量	OR	95%CI	P
新生儿			
静脉置管	1.045	0.228~4.789	0.955
剖宫产分娩	2.642	0.964~7.237	0.059
总抗菌药物暴露时间	1.000	0.893~1.121	0.994
呼吸机使用时间	0.968	0.819~1.143	0.701
低出生体质量	1.000	0.999~1.000	0.442
碳青霉烯类暴露时间	1.217	0.969~1.530	0.092
头孢类暴露时间	1.110	0.944~1.304	0.207
非新生儿			
总抗菌药物暴露时间	0.953	1.155~13.887	0.483
β-内酰胺酶抑制剂复合制剂暴露时间	0.408	0.022~0.488	0.040
联用头孢类与利奈唑胺时间	6 580.057	—	0.998
联用拉氧头孢类与利奈唑胺时间	24 371 858.65	—	0.997
呼吸机使用时间	1.638	1.099~2.441	0.015

注：—表示无数据

2.3 结局

2.3.1 预后 新生儿 CRE 组放弃治疗 3 例,死亡 2 例;CSE 组放弃治疗 2 例,死亡 1 例。非新生儿 CRE 组放弃治疗 3 例,CSE 组放弃治疗 1 例。通过 χ^2 检验,发现以上预后无明显差异(新生儿放弃治疗 $P=1.000$,死亡 $P=1.000$;非新生儿放弃治疗 $P=0.615$,

死亡 $P=1.000$)。

2.3.2 出院复查结果

2.3.2.1 新生儿出院复查结果 CRE 组有 20 例进行了复查,复查阴性者 11 例(11/20),其中使用含碳青霉烯类或氨基糖苷类治疗方案者 5 例(5/11),使用其他抗菌药物治疗者 6 例(6/11);复查阳性者 9 例

(9/20),其中使用含碳青霉烯类或氨基糖苷类治疗方案者 1 例(1/9),使用其他抗菌药物治疗者 8 例(8/9)。

2.3.2.2 非新生儿出院复查结果 CRE 组有 18 例进行了复查,复查阴性者 10 例(10/18),其中使用含碳青霉烯类或氨基糖苷类治疗方案者 7 例(7/10),使用其他抗菌药物治疗者 3 例(3/10);复查阳性者 8 例(8/18),其中使用含碳青霉烯类或氨基糖苷类治疗方案者 2 例(2/8),使用其他抗菌药物治疗者 5 例(5/8),未使用抗菌药物者 1 例(1/8)。

3 讨 论

在本研究将 PICU 2013 年 3 月至 2018 年 4 月分离出 CRE 的病例均纳入了分析,但这些病例中实际上只有一部分为 CRE 感染,而其中又仅有少部分为医院内感染^[5-6],其余均为 CRE 定植或污染,因此本研究旨在探讨 CRE 感染或定植的特征及危险因素。

研究结果显示,新生儿 CRE 标本的主要来源为呼吸道,其次为血流系统,少数为皮肤软组织及泌尿道;非新生儿标本来源均为呼吸道。新生儿呼吸道标本的构成比低于非新生儿,而血流系统构成比则较高,可能的原因是新生儿静脉置管率明显高于非新生儿,导致其血流系统细菌定值、污染及感染机会增多。PICU 新生儿与非新生儿分离的 CRE 的病原菌主要为肺炎克雷伯菌,其次为阴沟肠杆菌,这与 DIRAJ-LAL-FARGO 等^[7]的报道相近。对于首次检出 CRE 距入院天数,新生儿与非新生儿 CRE 组天数超过 7 d 的构成比均高于 CSE 组,同时 CRE 组平均值均大于 CSE 组,提示 CRE 组的入院距首次检出 CRE 时间长于 CSE 组。

本研究通过单因素与多因素分析发现,之前总抗菌药物暴露时间、碳青霉烯类暴露时间、头孢类暴露时间、呼吸机使用时间、静脉置管、剖宫产分娩以及低出生体质量可能是新生儿 CRE 感染或定植的危险因素,但多因素分析显示以上协变量均差异无统计学意义,这可能是由于新生儿组样本量少、模型分析不稳定导致,其单因素分析结果仅作提示作用。之前总抗菌药物使用时间、 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂暴露时间、联用头孢类与利奈唑胺时间、联用拉氧头孢与利奈唑胺时间及呼吸机使用时间可能是非新生儿 CRE 感染或定植的影响因素,其中之前呼吸机使用时间是独立危险因素,而 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂暴露时间则是可能减少 CRE 感染或定植的独立保护因素。

在其他学者的研究中^[7-10],之前抗菌药物的使用是儿童 CRE 感染或定植的独立危险因素,表明抗菌药物使用在肠杆菌科细菌的碳青霉烯类耐药中扮演着重要角色,体现了临床工作中合理使用抗菌药物的必要性。而在本研究中,之前总抗菌药物使用时间、

碳青霉烯类暴露时间、头孢类暴露时间等仅在单因素分析中有意义,其原因可能有以下几点:(1)本研究样本量较少;(2)部分病例可能存在院外治疗信息缺失从而导致统计偏差;(3)检测水平的差异;(4)在多因素分析中该协变量与其他协变量存在共线性现象。

β -内酰胺酶抑制剂复合制剂作为 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂的复合剂,其后者可以抑制 β -内酰胺酶,使 β -内酰胺类抗菌药物的 β -内酰胺环免遭破坏,从而保护了其原有的抗菌活性^[11]。而碳青霉烯酶作为 CRE 最常见的耐药机制,也属于 β -内酰胺酶^[12],其中 A 类碳青霉烯酶的活性中心均含丝氨酸结构,可被酶抑制剂他唑巴坦和克拉维酸抑制^[13]。故 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂可能通过抑制肠杆菌科细菌的 A 类碳青霉烯酶活性,减少碳青霉烯类耐药的发生。但由于尚未见到其他类似研究结果,因此关于 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂能否预防 CRE 感染仍需进一步探讨。

在 WU 等^[14]和蔡冰超等^[15]的研究中,使用碳青霉烯类抗菌药物是成人耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的独立危险因素,提示碳青霉烯类抗菌药物对肠杆菌科细菌可能存在诱导耐药的作用。另外在 LOGAN 等^[8]和 CHIOTOS 等^[10]的研究中,留置装置和机械通气也是儿童 CRE 定植或感染的危险因素,这与本研究结果类似。

目前,临床治疗 CRE 感染的抗菌药物有替加环素、多黏菌素、氨基糖苷类、磷霉素或者含碳青霉烯类的组合方案等,且普遍认为联合治疗优于单药治疗。本研究中,某些患儿虽分离出 CRE,但感染症状不明显,感染相关实验室指标不高,或者后续培养再未分离出 CRE,这种情况应考虑 CRE 定植或者污染,应慎用抗菌药物。

4 结 论

在 PICU 中,应尽量避免长时间使用呼吸机及其他留置装置,同时应合理使用抗菌药物,尤其是碳青霉烯类与头孢类抗菌药物。

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] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2014,14(5):365-374.
- [3] LOGAN L K,RENSCHLER J P,GANDRA S,et al. Carbapenem-Resistant enterobacteriaceae in children, United States, 1999-2012 [J]. Emerg Infect Dis, 2015, 21 (11): 2014-2021.
- [4] 马红映,汪丽,虞亦鸣,等. 院内获得耐(下转第 1988 页)

癌的价值;(2)本次研究采用的 CEA、CA199、CA242 与 CA50 多指标联合模型距离临床应用需要进一步验证。

4 结 论

本文发现“串联”血清 CEA、CA199、CA242 与 CA50 对早、中、晚期结肠癌诊断的特异度分别达 89.7%/90.3%/92.4%，“并联”血清 CEA、CA199、CA242 与 CA50 对早、中、晚期结肠癌诊断的灵敏度分别达 85.4%/87.9%/95.3%。

参考文献

[1] WAN J Y, YAO H, ZHANG C F, et al. Red American ginseng enhances the effect of fluorouracil on human colon cancer cells via both paraptosis and apoptosis pathways[J]. *J Appl Biomed*, 2018, 16(4):311-319.

[2] TANG X, QIAO X, CHEN C, et al. Regulation mechanism of long noncoding RNAs in colon cancer development and progression[J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(4):319-325.

[3] SPINDLER B A, BERGQUIST J R, THIELS C A, et al. Incorporation of CEA improves risk stratification in stage II colon cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(5):770-777.

[4] KAWASHIMA K, WATANABE N, TAWADA S, et al. Intrahepatic biliary metastasis of colonic adenocarcinoma:

a case report with immunohistochemical analysis [J]. *World J Oncol*, 2017, 8(3):86-91.

[5] 魏玮, 王艺, 杨旭光. CA19-9、CEA 对不同 CRP 水平晚期胰腺癌患者预后判断的临床价值[J]. *中华胰腺病杂志*, 2018, 18(6):384-388.

[6] 马运宾, 刘骞. 术前血清 CEA、CA19-9、CA50 联合检测在结肠直肠癌肝转移预测中的应用[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2018, 7(5):453-457.

[7] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结肠直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. *中华外科杂志*, 2018, 56(4):241-258.

[8] ATTALLAH A M, EL-FAR M, IBRAHIM A R, et al. Clinical value of a diagnostic score for colon cancer based on serum CEA, CA19-9, cytokeratin-1 and mucin-1 [J]. *Br J Biomed Sci*, 2018, 75(3):122-127.

[9] LU L, HUANG W, HU W, et al. Kruppel-like factor 2 mediated anti-proliferative and anti-metastasis effects of simvastatin in p53 mutant colon cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(4):772-779.

[10] LIU F, LIU S, AI F, et al. MiR-107 promotes proliferation and inhibits apoptosis of colon cancer cells by targeting prostate apoptosis response-4 (par4)[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(6):967-974.

(收稿日期:2018-11-22 修回日期:2019-03-06)

(上接第 1984 页)

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.

[5] 刘海霞, 李毓琴, 黄晓芬, 等. 某三甲医院 2015—2016 年医院感染病原菌分布及耐药性分析[J]. *实用预防医学*, 2018, 25(11):1391-1393.

[6] 邹秀珍, 茆海丰, 史家欣, 等. 一所综合医院连续三年医院感染发病率及病原菌耐药性监测报告[J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(2):97-102.

[7] DIRAJLAL-FARGO S, DEBIASI R, CAMPOS J, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in pediatric patients: epidemiology and risk factors [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2014, 35(4):447-449.

[8] LOGAN L K. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: an emerging problem in children [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(6):852-859.

[9] MONTAGNANI C, PRATO M, SCOLFARO C, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children an italian retrospective multicenter study[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(8):862-868.

[10] CHIOTOS K, TAMMA P D, FLETT K B, et al. Multi-

center study of the risk factors for colonization or infection with Carbapenem-Resistant enterobacteriaceae in children [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(22):1440.

[11] SOOD S. Comparative evaluation of the in-vitro activity of six beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against gram negative bacilli[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(2):224-228.

[12] 李渊婷, 金凤玲. 肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物的耐药机制及临床治疗进展[J]. *中国感染控制杂志*, 2015, 14(9):644-648.

[13] 杨勇文, 李从荣. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药基因研究进展[J]. *山东医药*, 2016, 56(2):96-98.

[14] 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.

[15] 蔡冰超, 顾崎, 沈瑞红, 等. ICU 患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(21):4847-4849.

(收稿日期:2018-10-30 修回日期:2019-02-10)