

• 综 述 •

肺炎克雷伯菌对碳青霉烯耐药机制及抗菌药物治疗策略

陈 虹¹综述,康 梅^{2△}审校

四川大学华西医院:1. 门诊采血中心;2. 实验医学科,四川成都 610041

摘 要:肺炎克雷伯菌属于肠杆菌科细菌。在致病性克雷伯菌属中,肺炎克雷伯菌感染最为多见,且易造成医院获得性感染。耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)所引发的感染对人类健康构成重大危险,已经演变为全球性的公共健康挑战。CRKP 的耐药机制复杂,主要是产碳青霉烯酶。目前对 CRKP 的治疗主要是使用抗菌药物,针对抗感染治疗的研究和实践,无论是国内还是国外,普遍认同的观点是以替加环素、多黏菌素或碳青霉烯类药物作为核心,再配合其他抗菌药物的使用,以达到最佳的治疗效果。另外,选择新型抗菌药物治疗,包括依拉环素、氨曲南-阿维巴坦、头孢地尔、美罗培南-韦博巴坦、亚胺培南-雷利巴坦等。该文就 CRKP 的耐药机制和治疗策略研究现状作一综述。

关键词:肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯耐药; 耐药机制; 抗菌药物; 治疗策略

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.15.013

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2025)15-1867-07

文献标志码:A

Mechanism of carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* and antimicrobial treatment strategy

CHEN Hong¹, KANG Mei^{2△}

1. Department of Outpatient Blood Sampling Center; 2. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: *Klebsiella pneumoniae* is a bacterium belonging to the Enterobacteriaceae. Among pathogenic *Klebsiella* genera, *Klebsiella pneumoniae* infections are the most common and are prone to hospital-acquired infections. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) pose a significant risk to human health and have evolved into a global public health challenge. The resistance mechanism of CRKP is complex, mainly producing a carbapenemase enzyme. Currently, the main treatment for CRKP is the use of antimicrobial. For the research and practice of anti-infective treatment, both domestically and abroad, the generally accepted view is to use Tigecycline, Polymyxin or carbapenems as the core, and then with the use of other antimicrobial drugs, to achieve the best therapeutic effect. Another is the choice of new antimicrobial therapy, including Eravacycline, Aztreonam-Avibactam, Cefiderocol, Meropenem-Vaborbactam, Imipenem-Relebactam, and so on. This article summarizes the status of research on drug resistance mechanisms and therapeutic strategies of CRKP.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; carbapenem resistance; mechanisms of resistance; antimicrobial

肺炎克雷伯菌是人类口腔和肠道中正常存在的细菌,属于肠杆菌科克雷伯菌属。肺炎克雷伯菌在粪便标本中的携带率为 5%~38%,在鼻咽标本中的携带率为 1%~6%^[1]。然而,皮肤表面却很少携带克雷伯杆菌。在致病性克雷伯菌属中以肺炎克雷伯菌感染最为多见,且最具临床意义。肺炎克雷伯菌感染通常为医院获得性感染,主要发生于宿主防御功能受损的患者,可引起肺部感染、菌血症、泌尿生殖道感染、肝脓肿、腹腔感染、脑膜炎/脑脓肿、眼内炎等^[2]。由于抗菌药物的不合理使用导致耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)的检出率逐年增加,我国主要以耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)为主,占 70%^[3]。CRKP 感染对患者的精神状况可产生负面影响,导致生活品

质下降,并对患者的预后产生严重威胁^[4]。CRKP 的耐药机制相当复杂,目前较明确的机制包括产碳青霉烯酶、外膜孔蛋白缺失或突变、外排泵的过度激活及青霉素结合蛋白变异等,其中产碳青霉烯酶被认为是最主要的耐药机制^[5]。对于 CRKP 感染的治疗,抗菌药物的使用占据主导地位。除了研发新型抗菌药物外,探寻其他可能的抗菌药物替代策略也显得尤为重要,例如尝试将现有的抗菌药物组合优化进行联合应用^[6]。

1 CRKP 的流行病学

近年来,随着抗菌药物广泛和不合理的使用,临床检出越来越多的多重耐药菌包括 CRE,其中最为突出的是 CRKP。全球首例 CRKP 于 1997 年被首次报

△ 通信作者, E-mail: kangmei@sina.com。

道^[7],随后在多个国家相继流行,2007 年报道了中国首例 CRKP。CRKP 相关感染的发生率较高,患者的预后情况不容乐观。有研究发现,在 CRKP 相关感染病例中,血流感染的病死率位居首位^[8]。一项由美国国立卫生研究院(NIH)资助的国际多中心、前瞻性、多重耐药菌病例队列研究显示,中国 CRKP 感染患者的 30 d 病死率最低(12%),生存且无恶性事件的患者比例在中国也最低(31%),生存但有 1~3 种恶性事件的比例在中国最高(57%),其中无临床治疗反应的患者比例为 62%,在美国 CRKP 的流行率持续下降,但在中国呈上升趋势^[9]。2023 年中国细菌耐药监测网数据显示,肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 24.8%和 26.0%。全国细菌耐药监测网统计数据显示,2022 年全国 CRKP 感染率平均为 10.0%。我国 CRKP 感染率地区间差异明显,检出率最高的地区有上海市、北京市、河南省,其中上海市最高,为 26.5%,宁夏回族自治区最低,为 1.0%;三级医院 CRKP 检出率为 10.7%,高于二级医院和儿童医院;CRKP 菌株分离最多的科室是重症医学科,检出率为 18.2%。CRKP 在全球的流行情况同样存在地域差异,欧洲地区检出率在 0.2%~58.6%,北美洲检出率在 3.1%~12.9%,拉丁美洲检出率在 1.3%~28.6%,亚太地区检出率在 1.6%~25.0%^[10]。

2 CRKP 对碳青霉烯类药物的耐药机制

产碳青霉烯酶被认为是 CRE 最主要的耐药机制。按照 Ambler 分子结构分类方法,将碳青霉烯酶分为 A、B、D 3 类^[11]。

2.1 A 类碳青霉烯酶 A 类为丝氨酸碳青霉烯酶,它的活性中心是丝氨酸结构,不受乙二胺四乙酸(EDTA)的抑制,而能被硼酸类化合物抑制,包括 bla_{KPC}、bla_{SME}、bla_{IMI}、bla_{GES} 等,以 bla_{KPC} 最为常见。在 Bush 分类体系中,它被划分到 2f 组。因在 A 级 Ambler 编号系统中第 70 位具有丝氨酸 β-内酰胺酶的活性位点,这使得它对 β-内酰胺类药物(如青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类)和氨基糖苷类具有极强的水解能力,从而导致细菌对其耐药,但有些可被克拉维酸、他唑巴坦所抑制^[12]。A 类碳青霉烯酶主要有 bla_{KPC}、bla_{GES}、bla_{IMI}、bla_{SME} 等,其中 bla_{KPC}、bla_{GES}、bla_{IMI} 等以质粒为载体,易水平扩散,其他则以染色体为媒介。bla_{KPC} 是 CRKP 最主要的基因型,通常与侵袭性高风险克隆有关。bla_{KPC} 能通过携带载体(例如质粒、转座子等)在多种细菌间快速传播,极大地扩展了肺炎克雷伯菌的耐药谱^[13]。bla_{KPC-2} 和 bla_{KPC-3} 最为普遍,主要在美国、中国、加拿大、拉丁美洲和一些欧洲国家(意大利、希腊)流行。bla_{KPC-3} 是美国主要流行的基因类型,2016—2018 年从我国 24 个省市 36 家医院收集了 935 株非重复 CRE 菌株,其中 CRKP 以 bla_{KPC-2} 基因类型为主^[14-15]。基因类型在各省市之间同样也表现出广泛的地理变异,根据我国自然地理分区(未纳入西北及港澳台地区),6 个地区(东北、华北、华东、华

南、华中、西南)共 15 个省市 2 094 株 CRKP 共检出 12 种耐药基因,bla_{KPC} 基因在东北、华北、华东、华南、华中、西南地区的检出率分别为 72.73%、92.11%、84.27%、69.39%、62.86%、91.53%^[16]。而在本团队前期研究中发现,在四川省碳青霉烯基因分型中,bla_{KPC} 在肺炎克雷伯菌中占主要优势(53.9%),其次是 bla_{NDM}(42.1%)^[17]。bla_{GES} 是除 bla_{KPC} 外最常见的 A 类酶,其中以 bla_{GES-5} 更为常见。2000 年在法国首次被分离出来,现今已发现约有 27 种携带 bla_{GES} 的整合子存在于可转移质粒。产 bla_{GES-5} 的肺炎克雷伯菌在韩国引起了 6 例患者的感染,2016 年我国首次报道了产 bla_{GES-5} 的肺炎克雷伯菌^[18-19]。bla_{IMI} 是被发现于 1984 年分离的亚胺培南耐药阴沟肠杆菌。bla_{IMI} 酶的编码基因通常位于染色体上,但 bla_{IMI-2} 是第一个由质粒编码且具有诱导性的碳青霉烯酶,是被发现于 1999—2001 年从美国河流分离的阿斯伯里肠杆菌^[20]。

2.2 B 类碳青霉烯酶 B 类为金属碳青霉烯酶,EDTA 可以抑制这种酶的活性,硼酸类不会抑制这种酶的活性,其活性中心需要 Zn²⁺ 或其他重金属离子催化,可水解除单酰胺环类(如氨基糖苷)以外的几乎所有 β-内酰胺类药物。目前发现的金属碳青霉烯酶主要有 8 种,分别是 bla_{NDM}、bla_{IMP}、bla_{VIM}、bla_{SPM}、bla_{GIM}、bla_{DIM}、bla_{SIM}、bla_{AIM}。bla_{NDM} 是最常见的类型,2008 年被首次报道后在世界范围内逐渐检出和蔓延开来,由于对抗菌药物高度耐药被世界卫生组织列为“超级细菌”^[21]。在南亚、中东和巴尔干半岛区域,bla_{NDM} 型 CRKP 的发病率位居榜首,其他地区也有所报道。在 B 类碳青霉烯酶中,bla_{IMP} 是最早被检出的。然而,只有当携带 bla_{IMP} 基因的 CRKP 与其他耐药机制同时存在时才会表现出对碳青霉烯类药物高水平耐药^[22]。浙江省是我国检出 bla_{IMP} 型 CRKP 最高的省份,主要是携带 bla_{IMP-4} 和 bla_{IMP-8} 型基因。bla_{VIM} 是一种整合子编码的金属内酰胺酶,以 bla_{VIM-2} 多见,主要分布在欧洲,特别是希腊、西班牙、英国和意大利等国家^[23]。

2.3 D 类碳青霉烯酶 D 类碳青霉烯酶属于 Bush 中的第 2d 亚组,又称苯唑西林酶,为 bla_{OXA-48} 型丝氨酸碳青霉烯酶,主要是 bla_{OXA-181} 和 bla_{OXA-232}。因其与 A 类酶同样具有丝氨酸残基的活性中心,所以也属于丝氨酸酶。苯唑西林酶水解苯唑西林的能力较强,对碳青霉烯类药物的水解能力较弱,且苯唑西林酶活性不能被 β-内酰胺酶抑制剂所抑制^[24]。肺炎克雷伯菌中最多的基因类型为 bla_{OXA-48},主要在土耳其、北非和欧洲地区流行^[25]。

2.4 非产碳青霉烯酶耐药机制 CRKP 若不产生碳青霉烯酶,外膜蛋白缺失或突变、外排泵的过度激活、青霉素结合蛋白变异也可导致对碳青霉烯类药物耐药。超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)和肺炎克雷伯菌头孢菌素(AmpC)在某些情况下可以低水平水解碳青霉烯药物^[26-27],孔蛋白的缺失或性质的改变合并 AmpC 酶

或 ESBLs 酶的过表达可进一步增加对碳青霉烯类药物的耐药性。肺炎克雷伯菌主要表达 OmpK35 和 OmpK36 这两种非特异性孔蛋白,它们能够让亲水小分子及抗菌药物(例如 β -内酰胺和氟喹诺酮类)通过被动扩散方式进入菌体内发挥抗菌活性。有研究已经证明,当 ESBLs 或 AmpC 酶与膜孔蛋白 OmpK35 或 OmpK36 的功能丧失或改变共存时,会引发肺炎克雷伯菌的广泛耐药性,这种机制在 CRKP 中具有较高的普遍性^[28]。外排泵的过量表达也是 CRKP 的关键耐药机制之一。通过外排泵介导,将进入菌体的抗菌药物排出,降低细菌内药物浓度,进而导致耐药性产生^[29]。在肺炎克雷伯菌的外排泵系统中,RND 家族 AcrAB-TolC 起主要作用。由于抑制性调节基因 *acrR* 和 *ramR* 的缺失突变,使外排泵的表达过量,而导致肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物产生耐药性^[30]。我国研究人员在 CRKP 中发现了导致替加环素耐药的外排泵基因 *tmexCD1-toprJ1*,该基因位于 IncFIA/IncFII 质粒上,且黏菌素耐药基因 *mcr-8* 也被发现存在于同一质粒上^[31]。这一研究结果强烈揭示了共存于 IncFIA/IncFII 质粒上的 *tmexCD1-toprJ1* 和 *mcr-8* 对广大公众健康所构成的重大潜在危险。

3 CRKP 的抗菌药物治疗

CRKP 感染的治疗药物选择范围狭窄,治疗方式主要分为单一药物和综合抗感染治疗。在单一药物治疗中,可以根据感染部位、抗菌药物浓度、抗菌药物的特性及最小抑菌浓度(MIC)的分布来选用在体外具有抗菌活性的药物。然而,对于 CRKP 重症感染,通常需要联合应用抗菌药物,特别是在出现血流感染、中枢神经系统感染或存在多个感染部位的患者中^[32]。体外药敏数据表明,CRKP 对替加环素、多黏菌素及新型 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂如头孢他啶/阿维巴坦表现出较高的敏感性。然而,对于大多数 β -内酰胺类抗菌药物,包括碳青霉烯类,其耐药性显著。同样,对于喹诺酮类药物,CRKP 也展示出高度的耐药性。而对于氨基糖苷类药物,CRKP 的耐药性则表现出了较大的差异性^[33]。

3.1 单药治疗 尽管多黏菌素、替加环素等抗菌药物对于部分 CRKP 具有一定的治疗效果,但因不良反应较多、组织渗透能力较弱等问题,其在临床实际应用中受到了很大限制^[34]。多黏菌素属于多肽类抗菌药物,被视为重症感染的最后防线,包括多黏菌素 B 和多黏菌素 E(又称黏菌素)。然而,存在肾毒性和神经毒性等不良反应其应用也受到限制,而且单独使用多黏菌素,容易导致异质性耐药现象的出现^[35]。替加环素是甘氨酸四环素类抗菌药物的一种,在临床上主要被用于腹腔感染、皮肤及软组织感染等,包括多重耐药革兰阳性菌和革兰阴性菌引发的感染。由于替加环素药物组织、体液等分布浓度差异,在血液和尿液中的浓度较低,因此其对于泌尿系统感染或血流感染的治疗效果并不理想。现阶段,头孢他啶/阿维巴

坦是我国唯一获得批准的新型 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂复方药物。对于治疗复杂性腹腔感染、复杂性尿路感染及医院获得性肺炎等疾病,其疗效尤为显著。头孢他啶/阿维巴坦以其在体外活性优良、体内毒性较低的特性,被临床广泛使用。头孢他啶/阿维巴坦可以抑制产 *bla_{KPC}* 与 *bla_{OXA-48}* 等丝氨酸碳青霉烯酶 CRKP,然而对于产金属碳青霉烯酶的菌株却无抗菌效果^[36]。目前头孢他啶/阿维巴坦已逐渐成为我国针对产 *bla_{KPC}* 酶型 CRE 的首选治疗策略。然而,单独使用或剂量使用不足,头孢他啶/阿维巴坦可能会导致携带 *bla_{KPC}* 基因的 CRKP 产生耐药性。自从 2019 年我国批准头孢他啶/阿维巴坦临床使用以来,我国 *bla_{KPC}* 突变菌株数量激增,而且已不再局限于肺炎克雷伯菌,霍氏肠杆菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌等携带 *bla_{KPC}* 新基因亚型的耐药菌也持续出现并增多,导致抗感染治疗难度不断加大。前期本团队报告了 1 例产 ST11-*bla_{KPC-2}* 肺炎克雷伯菌在头孢他啶/阿维巴坦治疗 14 d 期间由于 *bla_{KPC-2}* 基因出现 A533C 突变,导致蛋白质序列发生 D179A 取代,从而出现头孢他啶/阿维巴坦耐药性的病例^[37]。

3.2 新型抗菌药物 用于临床的新抗菌药物品种包括头孢地尔、美罗培南-韦博巴坦、亚胺培南-雷利巴坦、依拉环素、氨曲南-阿维巴坦、头孢洛扎-他唑巴坦等^[38]。

3.2.1 头孢地尔 头孢地尔作为一种全新的铁载体药物,能够有效突破革兰阴性细菌(尤其是多重耐药细菌)的胞内转运,可有效突破其对碳青霉烯类抗菌药物(如蛋白通道改变、 β -内酰胺酶失活及外排泵过度分泌)的三大类耐药性。一项系统综述总结了现有的体外和临床数据,并讨论了头孢地尔治疗多重耐药革兰阴性菌感染的临床地位,头孢地尔对产生丝氨酸碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌保持强效抗菌活性^[39]。尽管头孢地尔在大多数金属碳青霉烯酶存在的情况下仍具有抗菌活性,但体外数据表明其对产生 *bla_{NDM}* 的分离株的抗菌活性降低。在不同 *bla_{KPC}* 亚型之间,头孢地尔对其效价也不同。

3.2.2 新型 β -内酰胺酶抑制剂 韦博巴坦是一种硼酸的衍生物,具备对 A 类和 C 类碳青霉烯酶的抑制功能。雷利巴坦是非 β -内酰胺酶结构的 β -内酰胺酶抑制剂,具有广谱的抗 β -内酰胺酶活性,包括 *bla_{KPC}* (尤其是 *bla_{KPC-2}*)。美罗培南和韦博巴坦结合后形成新型抗菌药物美罗培南-韦博巴坦,其在复杂尿路感染中不劣于哌拉西林/他唑巴坦。一项美罗培南-韦博巴坦治疗 CRE 感染的多中心、随机试验比较了美罗培南-韦博巴坦与最佳可用疗法治疗严重 CRE 感染的临床效果,结果显示,相较于最佳可用疗法,美罗培南-韦博巴坦临床反应率更高(65.6% vs. 33.3%, $P=0.03$),28 d 病死率更低(15.6% vs. 33.3%, $P=0.03$)^[40]。与最佳可用疗法相比,美罗培南-韦博巴坦可降低肾毒性(4.0% vs. 24.0%)。一项多中心、随机、双盲对照

试验研究显示,对亚胺培南-雷利巴坦与黏菌素联合亚胺培南/西司他丁(CST+IMI)治疗 CRE 细菌感染患者进行疗效和安全性的评估,由 CRE 菌株引起的医院获得性肺炎/呼吸机相关肺炎、复杂性腹腔感染或复杂性尿路感染患者随机接受亚胺培南-雷利巴坦(31 例)或 CST+IMI(16 例)的治疗,结果显示亚胺培南-雷利巴坦治疗组患者的临床反应率更高(71.4% vs. 40.0%),28 d 病死率更低(9.5% vs. 30.0%)^[41]。

3.2.3 依拉环素 依拉环素是全球首个全合成的四环素类抗菌药物,2023 年 3 月 16 日通过国家药品监督管理局条件批准上市。因在 D 环 C-7 与 C-9 的特殊修饰,使其对多种耐药菌具有较强的抗菌活性,但对铜绿假单胞菌和伯克霍尔德菌无效^[42]。我国分离株的体外药敏试验显示,依拉环素对临床常见和重要的耐药菌均表现出良好的抗菌活性,其 MIC 分布普遍低于替加环素的 MIC 分布,对 CRE 亦表现出良好的抗菌活性^[43]。依拉环素Ⅱ、Ⅲ期临床试验证实其治疗复杂腹腔内感染的疗效不劣于厄他培南和美罗培南。目前已有临床研究证实其疗效和安全性,也被国内外权威指南推荐作为 CRE 感染的替代治疗^[44]。

3.2.4 氨曲南-阿维巴坦 氨曲南-阿维巴坦是由氨曲南(一种单环内酰胺 β-内酰胺)和阿维巴坦(一种广谱 β-内酰胺酶抑制剂)组成。虽然氨曲南能够避免被金属碳青霉烯酶所降解,但它易被其他 β-内酰胺酶水解,这限制了它的临床应用。添加阿维巴坦可保护氨曲南免受这些 β-内酰胺酶的影响^[45]。一项研究评估了氨曲南-阿维巴坦在 2019 年 ATLAS 监测计划中全球收集的肠杆菌属分离株的体外活性^[46],ATLAS 对所有肠杆菌都表现出有效的抗菌活性,在 MIC ≤ 8 mg/L 时可抑制 99.9% 的分离菌。在金属碳青霉烯酶阳性分离株和产生其他碳青霉烯酶(如 bla_{KPC} 和 bla_{OXA-48})的分离株中 ATLAS 具有有效活性(> 99.0%, MIC 90=0.5 mg/L)。一项前瞻性研究比较使用氨曲南-阿维巴坦或其他敏感抗菌药物(OAAs)治疗产金属酶肠杆菌引起的血流感染(BSI)患者的预后,102 例 BSI 患者中,82 例产 bla_{NDM} 型菌株(79 株肺炎克雷伯菌和 3 株大肠埃希菌)引起的感染,20 例产 bla_{VIM} 型菌株(14 株肺炎克雷伯菌、5 株肠杆菌、1 株摩根菌)引起的感染;氨曲南-阿维巴坦治疗组 30 d 病亡率为 19.2%,OAAs 治疗组病亡率为 44.0% ($P=0.007$);经 PS 校正的分析表明,使用氨曲南-阿维巴坦可降低 30 d 病死率($HR=0.37, 95\% CI: 0.13\sim0.74, P=0.01$),14 d 临床失败率较低($HR=0.30, 95\% CI: 0.14\sim0.65, P=0.002$)及住院时间较短($HR=0.49, 95\% CI: 0.30\sim0.82, P=0.007$)^[47]。

3.3 联合治疗 在使用单一抗菌药物治疗 CRKP 方面,其成功率相当低。另外,对多黏菌素和替加环素耐药的 CRKP 正在逐步增加。为了能够短期内控制 CRKP 的感染并延缓对其他抗菌药物产生耐药性,临床治疗中多采用体外具有协同或相加作用的抗菌药

物进行联合治疗。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认为,使用体外具有协同或相加作用的抗菌药物联合治疗 CRKP,能够在短时间内控制感染,降低单一抗菌药物使用时耐药性的产生^[48]。此外,还可以减少多黏菌素等高不良反应药物的用量,从而降低不良反应发生的风险。一项基于多黏菌素的联合疗法,尤其是与碳青霉烯类或替加环素联用,或者三药联合(多黏菌素+替加环素+碳青霉烯类/氨基糖苷类)治疗 CRKP 血流感染和呼吸机相关性肺炎,联合治疗比多黏菌素单一治疗存在明显的生存获益^[49]。一项研究评价了多黏菌素 B 与其他 13 种抗菌药物联合应用对 5 株产 bla_{KPC-2}型、bla_{KPC-3}型、bla_{NDM-1}型、bla_{OXA-48}型和 bla_{VIM-1}型 CRKP 的抗菌活性,使用自动延时显微镜来识别在 24 h 抗菌药物暴露期间显示正相互作用的组合,并对潜在的组合进行 24 h 静态时间杀伤试验,以评估协同和杀菌效果;在时间杀灭实验中评估的 23 个组合中,有 21 个组合在一个或多个时间点表现出相加或协同效应,多黏菌素与米诺环素、利福平或磷霉素合用时,对 CRKP 菌株的协同或相加作用最为明显^[50]。一项在我国开展的临床研究,从临床分离 58 株 CRKP,包括 11 株不产生碳青霉烯酶临床分离株,评估不同联合治疗方案对国内产碳青霉烯酶和不产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌的作用机制;体外存活模型显示,美罗培南联合方案有相对较高存活率,尤其联合黏菌素方案的存活率为 90%;体外联合药敏试验对于 bla_{NDM} 型 CRKP 碳青霉烯联合氨基糖苷类方案、替加环素联合氨基糖苷类方案协同效应更高,bla_{IMP} 型 CRKP 碳青霉烯联合多黏菌素方案、替加环素联合氨基糖苷类方案协同效应更高^[51]。一项产 bla_{KPC-2} 和 bla_{NDM-1} 的 CRKP(美罗培南的 MIC ≥ 128 mg/L)的体外药敏试验结果显示,头孢他啶/阿维巴坦联合美罗培南对 93.8% 的 CRE 菌株具有协同作用;时间-杀菌曲线显示,头孢他啶/阿维巴坦与美罗培南联用可将美罗培南的 MIC 降至 8 mg/L^[52]。另一项 bla_{KPC} 型 CRKP 的体外药敏试验结果显示,头孢他啶/阿维巴坦联合美罗培南或亚胺培南对所有分离株具有协同作用,且头孢他啶/阿维巴坦将美罗培南和亚胺培南的 MIC 降低到所有菌株耐药折点以下;与头孢他啶/阿维巴坦其他联用方案相比,头孢他啶/阿维巴坦联合亚胺培南获得了更高的敏感性^[53]。一项回顾性队列研究,纳入 62 例入住重症监护病房的 CRKP 感染患者,40 例(64.5%)患有脓毒症,12 例(19.4%)为多重感染;41 例(66.1%)接受头孢他啶/阿维巴坦与其他抗菌药联合治疗,21 例(33.9%)接受头孢他啶/阿维巴坦单药治疗;结果显示,30 d 微生物清除率为 54.8%(34/62),联合治疗组 25 例(61.0%),单药治疗组 9 例(42.9%);30 d 病死率为 33.9%(21/62),联合治疗组和单药治疗组分别为 24.4%(10/41)和 47.6%(11/21), $P=0.028$;联合治疗与降低 30 d 病死率显著相关($HR=0.167$;

95%CI: 0.060~0.465, $P=0.001$)^[54]。

4 小 结

全球范围内 CRKP 的检出率明显升高,且耐药情况显著,CRKP 的流行传播是全球重要的公共卫生问题。CRKP 的耐药机制表现形式丰富且具有较强的适应性,这导致了对 CRKP 感染的早期辨识和控制变得颇具挑战。数十年里,临床实践中持续探索 CRKP 感染的治疗策略,新型抗菌药物被开发并批准用于临床。针对菌株的药敏性、碳青霉烯酶类型、感染部位,以及药物的药代动力学和药效学特性等因素,结合患者疾病严重程度、并发症与基础疾病,选择适当的单药或联合用药方案,已成为 CRKP 感染个体化精准化治疗的核心。

参考文献

- [1] CHANG D, SHARMA L, DELA CRUZ CS, et al. Clinical epidemiology, risk factors, and control strategies of Klebsiella pneumoniae infection[J]. Front Microbiol, 2022, 12: 750662.
- [2] WEN-CHIEN K O, DAVID L P, ANTHANASIA J S, et al. Community-acquired Klebsiella pneumoniae bacteremia: global differences in clinical patterns[J]. Emerg Infect Dis, 2002, 8(2): 160-166.
- [3] ZHANG R, EDWARD W C, ZHOU H W, et al. Prevalence and genetic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae strains in China[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(3): 256-257.
- [4] WANG M G, MICHELLE E, LIANG C, et al. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae complex among patients from different global regions (CRACKLE-2): a prospective, multicentre, cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(3): 401-412.
- [5] SARAH S, JENNIFER Y H, AMELIA B, et al. Detection and characterization of targeted carbapenem-resistant health care-associated threats: findings from the antibiotic resistance laboratory network, 2017 to 2019[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(12): e0110521.
- [6] PRANITA D T, SAMUEL L A, ROBERT A B, et al. Infectious diseases society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-treat resistance (DTR-P. aeruginosa)[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(2): 187-212.
- [7] MACKENZIE F M, FORBES K J, DORAI-JOHN T, et al. Emergence of a carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae[J]. Lancet, 1997, 350: 783.
- [8] GIACOBBE D R, MARELLI C, GRETA C, et al. Mortality in KPC-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: a changing landscape[J]. J Antimicrob Chemother, 2023, 78(10): 2505-2514.
- [9] ZHOU N, CHENG Z L, ZHANG X X, et al. Global antimicrobial resistance: a system-wide comprehensive inves-

tigation using the global one health index[J]. Infect Dis Poverty, 2022, 11(1): 92.

- [10] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. Lancet, 2022, 399: 629-655.
- [11] TZOUVELEKIS L S, MARKOGIANNAKIS A, PSICHOGIOU 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.
- [12] TOOKE C L, HINCHLIFFE P, BRAGGINTON E C, et al. β -lactamases and β -lactamase inhibitors in the 21st century[J]. J Mol Biol, 2019, 431(18): 3472-3500.
- [13] JAMIN C, KOSTER S D, KOEVERINGE S V, et al. Emerging carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae sequence type 16 causing multiple outbreaks in a tertiary hospital in southern Vietnam[J]. Microb Genom, 2021, 7(3): mgen000519.
- [14] BOUZA E. The role of new carbapenem combinations in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(4): 38-45.
- [15] HAN R, SHI Q Y, WU S, et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 314.
- [16] 龙华婧, 邱芳华, 刘道利, 等. 中国 2017—2019 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药基因及流行克隆特征[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(11): 1008-1015.
- [17] DENG J, LIAO Q F, ZHANG W L, et al. Molecular epidemiology characteristics and detecting transmission of carbapenemase-producing enterobacterales in southwestern China[J]. J Infect Public Health, 2022, 15(10): 1047-1052.
- [18] ELLINGTON M J, DAVIES F, JAUNEIKAITE E, et al. A multispecies cluster of GES-5 carbapenemase-producing enterobacterales linked by a geographically disseminated plasmid[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(10): 2553-2560.
- [19] CHEN D Q, WU A W, YANG L, et al. Emergence and plasmid analysis of Klebsiella pneumoniae KP01 carrying bla_{GES-5} from Guangzhou, China[J]. Antimicrob Agents Chemother[J]. 2016, 60(10): 6362-6364.
- [20] POLCIN D, KORCHA R, NAYAK M. Development of intensive motivational interviewing (IMI) and modifications for treating women with alcohol use disorders[J]. J Contemp Psychother, 2018, 48(2): 51-59.
- [21] NOVAIS Â, FERRAZ R V, VIANA M, et al. NDM-1 introduction in Portugal through a ST11 KL105 Klebsiella pneumoniae widespread in Europe[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(1): 92.
- [22] LÓPEZ-GARCÍA A, ROCHA-GRACIA R D, CBELLO-LÓPEZ E, et al. Characterization of antimicrobial resistance mechanisms in carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa carrying IMP variants recovered from a mexi-

- can hospital[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11:1523-1536.
- [23] AFOLAYAN A O, RIGATOU A, GRUNDMANN H, et al. Three *Klebsiella pneumoniae* lineages causing bloodstream infections variably dominated within a Greek hospital over a 15 year period[J]. *Microb Genom*, 2023, 9(8):mgen001082.
 - [24] CARRÈR A, LAURENT P, HALUK E, et al. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(8):2950-2954.
 - [25] XIE L Y, DOU Y, ZHOU K X, et al. Coexistence of bla_{OXA-48} and Truncated bla_{NDM-1} on different plasmids in a *Klebsiella pneumoniae* isolate in China[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:133.
 - [26] SHERCHAN J, TADA T, SHRESTHA S, et al. Emergence of clinical isolates of highly carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* co-harboring bla_{NDM-5} and bla_{OXA-181} or -232 in Nepal[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 92:247-252.
 - [27] WOODFORD N, REDDY S, FAGAN E J, et al. Wide geographic spread of diverse acquired AmpC beta-lactamases among *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in the UK and Ireland[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(1):102-105.
 - [28] WOODFORD N, REDDY S, ELIZABETH J FAGAN, et al. Analysis of diverse β -lactamases presenting high-level resistance in association with OmpK35 and OmpK36 porins in ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2022, 29(5):3440-3447.
 - [29] CHIU S K, CHAN M C, HUANG L Y, et al. Tigecycline resistance among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: clinical characteristics and expression levels of efflux pump genes[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0175140.
 - [30] LV F, CAI J J, HE Q X, et al. Overexpression of efflux pumps mediate pan resistance of *klebsiella pneumoniae* sequence type 11[J]. *Microb Drug Resist*, 2021, 27(10):1405-1411.
 - [31] SUN S J, GAO H, LIU Y D, et al. Co-existence of a novel plasmid-mediated efflux pump with colistin resistance gene mcr in one plasmid confers transferable multidrug resistance in *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1):1102-1113.
 - [32] 阿力米热·艾买提, 丁丽, 伊思达, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染治疗进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(6):779-784.
 - [33] YANG T Y, LU P L, TSENG S P. Update on fosfomycin-modified genes in Enterobacteriaceae[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(1):9-21.
 - [34] LEE Y L, CHEN H M, HII I M, et al. Carbapenemase-producing Enterobacterales infections: recent advances in diagnosis and treatment[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2022, 59(2):106528.
 - [35] 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会, 多黏菌素临床应用中国专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(10):1218-1222.
 - [36] YIN D D, WU S, YANG Y, et al. Results from the China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2017 of the in vitro activities of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against clinical isolates of enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(4):e02431-18.
 - [37] LIAO Q, DENG J, FENG Y, et al. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance due to a novel bla_{KPC-2} mutation during treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections[J]. *J Infect Public Health*, 2022, 15(5):545-549.
 - [38] HITES M. Minireview on novel anti-infectious treatment options and optimized drug regimens for sepsis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:640740.
 - [39] BONOMO R A. Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin defeating carbapenem-resistant pathogens[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 7):S519-S520.
 - [40] BASSETTI M, GIACOBBE D R, NIKI P, et al. Efficacy and safety of meropenem-vaborbactam versus best available therapy for the treatment of carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections in patients without prior antimicrobial failure: a post hoc analysis[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(7):1771-1777.
 - [41] MOTSCH J, OLIVEIRA C M, VIKTOR S, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(9):1799-1808.
 - [42] HOBBS A L V, GELFAND M S, CLEVELAND K O, et al. A retrospective, multicentre evaluation of eravacycline utilisation in community and academic hospitals[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2022, 29:430-433.
 - [43] ZHAO C J, WANG X J, ZHANG Y W, et al. In vitro activities of Eravacycline against 336 isolates collected from 2012 to 2016 from 11 teaching hospitals in China[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):508.
 - [44] PAUL M, CARRARA E, RETAMAR P, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28(4):521-547.
 - [45] WU S, ZONG Z Y. Aztreonam-avibactam: an option against carbapenem-resistant Enterobacterales with emerging resistance[J]. *Precis Clin Med*, 2022, 5(4):pbac029.
 - [46] ROSSOLINI G M, STONE G, KANTECKI M, et al. In vitro activity of aztreonam/avibactam against isolates of Enterobacterales collected globally from ATLAS in 2019[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2022, 30:214-221.
 - [47] FALCONE M, DAIKOS G L, TISEO G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing enterobacterales[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(11):1871-1878.
 - [48] 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(下转第 1878 页)

• 综 述 •

检验医学发展的新趋势——临床检验组学*

党颖强¹, 姜 瑶², 吴 茜³, 孟 灵¹ 综述, 尤崇革^{1△} 审校

1. 兰州大学第二医院检验医学中心, 甘肃兰州 730030; 2. 遂宁市中心医院检验科, 四川遂宁 629000;
3. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃兰州 730030

摘 要:随着人工智能与机器学习算法在医疗领域的快速发展,以及国家对医院和各个科室提出的高质量发展要求,检验医学发展呈现新趋势。检验科发展已从最开始的检验组套到基于临床路径和诊断相关组支付产生的检验路径,再到临床检验组学。临床检验组学是指利用高通量的方法来获取大量实验室项目结果数据,并结合患者的临床特征,应用统计学方法和目前常用的机器学习算法来揭示隐藏在大量医学数据背后的信息,以辅助临床医生诊疗。临床检验组学可能是实验室医学未来发展的新趋势,很有可能在检验医学领域上发挥重要作用。

关键词: 检验医学; 临床路径和诊断相关组; 临床检验组学; 大数据分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.15.014 **中图法分类号:**R446

文章编号:1673-4130(2025)15-1873-06 **文献标志码:**A

A new trend in the development of laboratory medicine: clinical laboratory omics*

DANG Yingqiang¹, JIANG Yao², WU Qian³, MENG Ling¹, YOU Chongge^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine Center, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China; 3. the Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

Abstract: With the rapid development of artificial intelligence and machine learning algorithms in the medical field, as well as the high-quality development requirements put forward by the state for hospitals and various departments, the development of laboratory medicine shows a new trend. The development of clinical laboratory has evolved from the initial test suite to the test pathway based on clinical pathway and diagnosis-related groups payment, and then to clinical laboratory omics. Clinical laboratory omics refers to the use of high-throughput methods to obtain a large number of laboratory project results data. Combined with the clinical characteristics of patients, statistical methods and machine learning algorithms are commonly used to reveal the information behind a large number of medical data to assist clinicians in diagnosis and treatment. Clinical laboratory omics may be a new trend in the future development of laboratory medicine, and it is likely to play an important role in the field of laboratory medicine.

Key words: laboratory medicine; clinical pathways and diagnosis related groups; clinical laboratory omics; big data analysis

人体正常的新陈代谢会产生各种代谢产物,这些产物在一定程度上具有相对稳定性,能够反映身体的生理健康状况,被称为生物标志物。一旦机体发生病变或出现某种症状和体征,体内的生物标志物便会发生量或质的改变,成为可用于疾病预警和评估的标志物,即所谓的疾病标志物。当疾病标志物可以在医学实验室中被常规检测时,即成为检验指标,这也是人们熟知的检验项目,用于疾病的诊断、治疗和预后判断,以及健康评估,甚至传染病的预防。在 2022 年,有研究提出了“临床检验组学”的概念,该概念结合了患者的临床特征,采用高通量技术获取大量实验室检

验数据,并利用统计学方法和机器学习算法,揭示隐藏在大量医学数据背后的信息,以辅助临床医生进行诊断和治疗^[1]。而早在 2018 年,有研究已提出了“检验组学”的概念,指的是整合多组学实验室数据的多领域交叉学科,包括基因组学、蛋白质组学、代谢组学和药物组学等领域,并运用先进的大数据分析方法进行指标筛选和疾病分类^[2]。因此,本文将从检验组套、检验路径及临床检验组学的发展进行综述。

1 基于某种疾病诊断的检验项目组合形成检验组套
在临床实践中,通常会根据特定疾病设置相应的检验组套,以明确或排除该疾病的诊断可能性。这种

* 基金项目:兰州大学第二医院(第二临床医学院)萃英科技创新计划(CY2023-BJ-02)。

△ 通信作者, E-mail: youchg@lzu.edu.cn。