

中国碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌感染的诊断、治疗、预防和控制指南 2023

摘要

耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌 (Carbapenem-resistant Gram-negative bacilli, CRGNB) 的传播是一个全球性的公共卫生问题。CRGNB 分离株通常具有广泛的耐药性或泛耐药性, 导致抗菌治疗选择有限, 死亡率高。一个涵盖临床传染病、临床微生物学、临床药理学、感染控制和指南方法学专家的多学科指南制定小组, 根据现有的最佳科学证据, 共同制定了当前的临床实践指南, 以解决实验室检测、抗微生物治疗、以及预防 CRGNB 感染。本指南重点关注**耐碳青霉烯类肠杆菌、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌和耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌**。从当前临床实践的角度提出了 **16 个临床问题**, 并使用 PICO (人群、干预、比较和结果) 格式将其转化为研究问题, 以收集和综合相关证据, 为相应的建议提供信息。建议、评估、发展和评估 (GRADE) 方法用于评估相应干预措施的证据质量、效益和风险状况, 并制定建议或建议。从系统综述和随机对照试验中提取的证据被优先考虑用于治疗相关的临床问题。在没有随机对照试验的情况下, 观察研究、非对照研究和专家意见被视为补充证据。推荐的强度分为强推荐或有条件推荐 (弱推荐)。提供证据的建议来自世界各地的研究, 而实施建议则结合了中国经验。本指南的目标受众是临床医生和参与传染病管理的相关专业人员。

PICO 问题 1：是否应该进行 MIC 测试来确定耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌对抗生素的敏感性？

建议：在可能的情况下，应确定当地医院可用于治疗 CRGNB 感染的常用抗生素的 MIC。根据 CLSI 或 EUCAST 关于方法学的文件要求，建议将微量肉汤稀释法、纸片扩散法或 E-test 条法作为优先方法。

实施注意事项：1) 在无法使用上述推荐方法的医疗机构中，可以使用其它方法来确定抗生素的 MIC 值；2) 为了提供早期治疗，建议在 MIC 测试的同时启动经验性抗菌治疗；3) 对于磷霉素的 MIC 测试，CLSI 和 EUCAST 推荐使用补充了葡萄糖-6 磷酸盐的纸片扩散法，但不推荐肉汤稀释法。**推荐理由：**1) MIC 值提供了更准确的 CRGNB 对抗生素的药敏信息，从而直接影响临床医生的抗生素选择。2) 尽管缺乏直接证据证明 MIC 结果对临床终点（如死亡率）的影响，但指南专家小组认为 MIC 结果可以通过提高抗生素选择的准确性来改善临床结果。3) 肉汤稀释法是受到最广泛认可的测定 MIC 的方法，但由于其实验操作的复杂性，在不同的医疗机构中具有不同的可行性。在肉汤稀释法不可用的情况下，纸片扩散法或 E-test 条法是合适的替代方法，具有相对较高的准确性。自动化抗生素药敏检测系统也可以作为替代方案使用，尽管精度相对较低，但它们使用起来很方便。

PICO 问题 2：是否应推荐对耐碳青霉烯类肠杆菌分离株进行碳青霉烯酶检测(包括表型和基因型检测)？

建议：建议检测耐碳青霉烯类肠杆菌分离株的碳青霉烯酶。这可以通过在医疗机构进行表型或基因型检测来实现，特别是在无法获得新型β-内酰胺酶抑制剂组合（如头孢他啶-阿维巴坦）的易感环境中（弱推荐，低质量证据）。

实施注意事项：在可能的情况下，首选基因型测试，表型测试可用于无法进行基因型测试的环境。医院实验室可以根据自身的具体情况来选择基因型和/或表型

分析。**推荐理由：**1) 绝大多数耐碳青霉烯类肠杆菌是产碳青霉烯酶的分离株。碳青霉烯酶表型或基因型的检测对预测细菌对碳青霉烯类药物的易感性具有重要价值。这样的测试结果使临床医生能够通过相应地调整抗生素来优化治疗计划。因此，尽管缺乏将表型/基因型测试与临床结果（如死亡率）的改善联系起来的直接证据，但指南撰写小组专家高度相信表型/基因类型测试将改善临床结果。2) 基因型和某些表型检测在检测碳青霉烯酶方面快速准确，可以为临床医生早期选择抗生素提供信息。**PICO 问题 3：是否应该进行抗生素协同药敏试验来支持**

CRGNB 感染的治疗？

建议：抗生素协同药敏试验可能有助于医生开具精确的抗生素来管理 CRGNB 感染，特别是在药物选择有限的情况下（例如，单一疗法反应不佳，常规药敏检测提示没有有效的治疗选择，或治疗选择有限）。在这种情况下，如果可能的话，建议进行抗生素协同药敏试验，以筛选合适的联合治疗方案（有条件的建议，低质量的证据）。

实施注意事项：临床微生物实验室不定期进行抗生素协同药敏试验，因此，临床医生在要求进行试验时应确保与实验室进行充分沟通。适当的测试方法应考虑当地实验室条件。如果可能，最好采用棋盘法。

推荐理由：1) 抗生素协同药敏试验可用于确定抗生素组合对 CRGNB 的协同作用和体外活性，从而为临床医生选择合适的抗生素组合方案提供信息。2) 抗生素协同药敏试验中使用的不同方法受到认可的程度不一致。3) 指南撰写专家小组认为，抗生素协同药敏试验的测试结果可能为临床医生优化抗菌方案提供信息。

PICO 问题 4：对于 CRGNB 感染的治疗，多粘菌素联合治疗是否比多粘菌素单一治疗更可取？

建议：对于需要多粘菌素治疗的患者，建议将多粘菌素联合治疗作为治疗 CRGNB 感染的首选（强烈建议，中等质量的证据）。**实施注意事项：**1) 多粘菌素治疗期间应监测患者的肾功能。指南撰写专家小组鼓励在可能的情况下对多粘菌素进行治疗药物监测。2) 耳毒性和肾毒性药物（包括抗生素）应避免与多粘菌素联合使用。3) 如果美罗培南对耐碳青霉烯类肠杆菌的 $MIC \leq 8 \text{ mg/L}$ 或对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的 $MIC \leq 32 \text{ mg/L}$ ，并能延长美罗培南滴注 3 小时，则可建议使用多粘菌素-碳青霉烯联合的方案来治疗 CRGNB 感染。4) 多粘菌素的剂量单位以不同的方式表达，因此应注意剂量的正确转换。**推荐理由：**1) 与多粘菌素单药治疗 CRGNB 感染相比，多粘菌素联合治疗的益处可能更大，潜在危害、死亡率、治疗失败率和根除失败率较低。2) 体外抗生素协同试验证明了多粘菌素组合对 CRGNB 的治疗有协同作用。3) 几种基于多粘菌素的抗生素组合已在体外被证明可以防止耐药细菌亚群的出现，但其临床影响需要进一步研究。**PICO 问题 5：雾化多粘菌素是否应该用于治疗 CRGNB 呼吸道感染？**

建议：在 CRGNB 呼吸道感染患者中，除了静脉注射多粘菌素外，还建议使用雾化多粘菌素（建议较弱，证据质量较低）。

实施注意事项：1) 当临床疗效不理想时，除了静脉注射多粘菌素外，还可以考虑雾化多粘菌素。一般来说，雾化多粘菌素不是单独使用的。2) 目前，在一些国家还没有专门用于吸入的多粘菌素制剂。黏菌素甲磺酸盐是吸入治疗的首选药物，尽管所有三种静脉注射用多粘菌素制剂都是合适的。应密切监测吸入引起的相关不良事件（尤其是支气管痉挛）。**推荐理由：**1) 静脉注射多粘菌素联合雾化吸入多粘菌素可降低患者死亡率、临床治疗失败率，并增加病原体清除率。2) 多粘菌素吸入在临床实践中操作相对简单。**PICO 问题 6：在治疗产生丝氨酸耐碳青霉烯酶类的肠杆菌感染方面，头孢他啶-阿维巴坦是否应该优于其它抗菌疗法？**

建议：头孢他啶-阿维巴坦被建议用于治疗由产生丝氨酸耐碳青霉烯酶的肠杆菌引起的感染，包括 KPC 和 OXA-48，这可能比其它抗菌疗法更有效（弱建议，非常低质量的证据）。

实施注意事项：建议在开始治疗前确定耐碳青霉烯类肠杆菌分离株的碳青霉烯酶类型和/或对头孢他啶-阿维巴坦的易感性。在头孢他啶-阿维巴坦自费的时候，抗生素的使用申请应由医生和患者共同决定。**推荐理由：**1) 在中国，大多数耐碳青霉烯类肠杆菌，尤其是耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌，都能产生 KPC 酶。近 100% 的产生 KPC 和产生 OXA48 的耐碳青霉烯类肠杆菌菌株对头孢他啶-阿维巴坦敏感。2) 我们的荟萃分析显示，在耐碳青霉烯类肠杆菌感染的患者中，头孢他啶-阿维巴坦治疗可以降低死亡率和治疗失败率。头孢他啶-阿维巴坦治疗期间不良事件发生率较低。3) 尽管头孢他啶-阿维巴坦的成本相对较高，但一项研究表明，头孢他啶/阿维巴坦是治疗耐碳青霉烯类肠杆菌菌血症和肺炎的一种具有成本效益的治疗方法。**PICO 问题 7：头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南治疗产**

生金属-β-内酰胺酶的耐碳青霉烯类肠杆菌引起的感染是否应该优于其它抗菌疗

法？建议：头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南是治疗由产生金属-β-内酰胺酶的耐碳

青霉烯类肠杆菌引起的感染的首选药物（建议较弱，证据质量很低）。**实施注意**

事项：在实践中，应尽可能在开始头孢他啶-阿维巴坦治疗之前确定耐碳青霉烯

类肠杆菌菌株产生的碳青霉烯酶类型。**推荐理由：**1) 研究表明，与其它抗生素

疗法相比，头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南治疗耐碳青霉烯类肠杆菌感染的死亡

率和临床治疗失败率较低。然而，由于证据的确定性很低，指南撰写专家小组对

观察到的疗效的置信度很低。2) 氨曲南与头孢他啶-阿维巴坦联合使用显示出

良好的体外协同作用，可对抗耐碳青霉烯类肠杆菌产生的金属-β-内酰胺酶。3)

总的来说，指南撰写专家小组认为头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南的益处可能超

过潜在的危害（非常低质量的证据）。

PICO 问题 8：治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌肺部感染的首选是以替加环素为主的联合治疗还是以多粘菌素为主的联合治疗？

建议：基于替加环素的联合治疗和基于多粘菌素的联合疗法在治疗耐碳青霉烯类

鲍曼不动杆菌引起的肺部感染方面同样优选。治疗方案的选择应根据患者的情况

（弱推荐，非常低质量的证据）。**实施注意事项：**1) 在实践中，指南撰写专家

小组建议抗菌方案的选择应根据临床情况，平衡以替加环素为基础和以多粘菌素

为基础的联合治疗的优缺点。2) 建议在治疗开始前测定替加环素对耐碳青霉烯

类鲍曼不动杆菌的 MIC 值。研究表明，当 $MIC \leq 2 \text{ mg/L}$ 时，替加环素治疗的成

功率更高。3) 肾功能不全患者应谨慎使用多粘菌素，肝功能不全病人应谨慎使

用替加环素。**推荐理由：**1) 以替加环素为基础和以多粘菌素为基础的联合疗法

都有其独特的优势和劣势。以替加环素为基础的联合治疗可以降低肾毒性等不良

事件的发生率,但其疗效在数值上低于以多粘菌素为基础的联合治疗方案。2) 目前的证据来自观察性研究,被认为质量很低,因此指南撰写专家小组对观察到的结论不确定。3) 在 ESCIMD 和 IDSA 指南中,建议对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染采用联合治疗,包括两种体外活性抗生素,如多粘菌素、替加环素和依拉环素。总的来说,指南撰写专家小组认为基于替加环素或基于多粘菌素的联合治疗可以用于治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌肺部感染。

PICO 问题 9: 是否应推荐含舒巴坦的联合用药方案或不含舒巴坦的联合用药方案来治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染?

建议:舒巴坦或含舒巴坦的 β -内酰胺酶抑制剂联合治疗方案被建议用于治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染(弱建议,低质量证据)。

实施注意事项: 1) 在临床实践中,根据抗生素药敏试验结果,舒巴坦或含舒巴坦的 β -内酰胺酶抑制剂组合通常会添加替加环素、多粘菌素、多西环素或米诺环素。2) 含有舒巴坦的联合疗法不适用于对青霉素过敏的患者。3) 对于严重的耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染,舒巴坦的剂量可以增加至 6.0-9.0 g/d。

推荐理由: 1) 含舒巴坦的联合疗法显示出临床益处。2) 氨苄青霉素-舒巴坦和头孢哌酮-舒巴坦是可用的两种舒巴坦组合,前者在世界范围内使用,后者主要在一些亚洲国家使用。中国最常用的 β -内酰胺酶抑制剂是头孢哌酮-舒巴坦,因为体外抗生素药敏试验表明,中国的鲍曼不动杆菌对头孢哌酮-舒巴坦的敏感性高于氨苄西林-舒巴坦(耐药率为 48.8%, 2021 为 59.1%)。3) 考虑到上述情况,指南撰写专家小组认为,尽管证据质量较低,上述干预措施可能有临床疗效。

PICO 问题 10：是否应该推荐含氨基糖苷类抗生素的联合方案来提高耐碳青霉烯类肠杆菌感染的临床疗效？

建议：对于没有氨基糖苷类禁忌症的患者，建议使用含有阿米卡星或其它氨基糖苷类的联合疗法治疗耐碳青霉烯类肠杆菌感染。（有条件的推荐，质量很低的证据）。

实施注意事项：氨基糖苷类药物的使用会导致耳毒性和肾毒性，因此在治疗过程中应密切监测患者是否有任何潜在的不良反应。联合用药方案中应避免使用其它肾毒性药物。建议在氨基糖苷类药物治疗期间进行治疗药物监测，尤其是在高剂量给药时。耐碳青霉烯类肠杆菌菌株可能对不同的氨基糖苷类药物表现出高度可变的易感性。例如，中国的耐碳青霉烯类肠杆菌分离株对阿米卡星的易感性明显高于庆大霉素。氨基糖苷类药物应根据当地抗生素药敏检测的结果进行适当的处方。

推荐理由：1) 在耐碳青霉烯类肠杆菌感染的治疗中，含氨基糖苷类抗生素的联合治疗可以提高治愈率并降低死亡率。2) 氨基糖苷类药物易于获得且价格低廉。3) 考虑到上述情况，指南撰写专家小组得出结论，尽管证据质量较低，但在没有氨基糖苷类禁忌症的患者中，临床益处可能大于潜在危害。

PICO 问题 11：耐碳青霉烯类肠杆菌感染患者是否应推荐静脉注射磷霉素的联合抗生素治疗？

建议：当耐碳青霉烯类肠杆菌分离株对磷霉素敏感或磷霉素组合对耐碳青霉烯类肠杆菌分离株具有协同作用时，建议对耐碳青霉烯类肠杆菌感染患者使用含磷霉素的静脉注射联合疗法（有条件的建议，非常低质量的证据）。

实施注意事项：1) 在开始治疗之前，应通过抗生素药敏试验确认细菌对磷霉素敏感，或通过抗生素协同试验确认含磷霉素的抗生素组合具有协同作用。2) 患有高钠血症、心功能不全或肾功能不全的患者应避免使用磷霉素。

推荐理由：1) 磷霉素对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌具有协同体外活性。2) 观察性研究的证据表明，含磷霉素的联合治疗可以降低耐碳青霉烯类肠杆菌感染的死亡率。然而，证据质量很低，表明治疗效果和临床疗效的确定性很低。3) 磷霉素的不良反应大多是可逆的。磷霉素治疗通常是安全的。在对益处和危害之间的平衡进行综合评估后，指南撰写专家小组认为含磷霉素的联合治疗可能产生更多的益处而不是危害。

PICO 问题 12：在 CRGNB 感染的治疗过程中是否应该进行抗生素监测？

建议：建议在可能的情况下对接受多粘菌素、氨基糖苷类或碳青霉烯类药物治疗 CRGNB 感染的患者进行抗生素监测（建议较弱，证据质量很低）。

实施注意事项：抗生素监测在治疗 CRGNB 感染方面具有重要的临床价值，尤其是在 CRGNB 感染引起的危重病例中。在以下情况下，应尽可能进行抗菌抗生素监测：1) 窄治疗指数药物，包括多粘菌素和氨基糖苷类药物，剂量或血液浓度的微小差异可能导致严重的治疗失败和/或药物不良反应，危及生命，或导致持续或严重的残疾或丧失能力；2) 抗生素剂量在器官功能障碍或功能亢进（如肾功能不全或甲状腺功能亢进）的情况下难以调整；3) 难以达到有效治疗浓度的感染部位，如中枢神经系统，以及严重感染，如血流感染和败血症。

推荐理由：正如上述证据所表明的那样，抗生素监测可以告知临床医生制定及时和精确的给药方案，指南撰写专家小组得出结论，抗生素监测可能带来更多的益

处而不是危害。应尽可能对用于治疗 CRGNB 感染的主要类别的抗生素进行抗生素监测。

PICO 问题 13：是否应在医院进行积极的耐碳青霉烯类肠杆菌筛查，特别是对血液系统恶性肿瘤患者，建议在化疗或移植前进行耐碳青霉烯类肠杆菌筛查？

建议：建议在医院环境中积极筛查以下人群中的耐碳青霉烯类肠杆菌携带（有条件的建议，非常低质量的证据）：1) 有耐碳青霉烯类肠杆菌定植/感染史的患者；2) 与患有耐碳青霉烯类肠杆菌定植/感染的其他患者共用医院病房的患者；3) 预计入住重症监护室（包括新生儿重症监护室）超过 2 天的患者；4) 化疗前血液系统恶性肿瘤患者，实体器官、骨髓或造血干细胞移植患者以及发热性中性粒细胞减少患者。

实施注意事项：进行主动耐碳青霉烯类肠杆菌筛查的决定以及在哪些人群中进行筛查由各个医疗机构参考当地实际情况决定，个别设施的具体需求和可行性（例如，特定人群中耐碳青霉烯类肠杆菌的流行率、每个病房/科室的分布模式、筛查测试和当地可用的方法）。建议收集血小板计数低或直肠/肛周病变（如脓肿或溃疡）患者的粪便进行耐碳青霉烯类肠杆菌筛查。选择性培养基可以用于细菌培养。如果可能的话，碳青霉烯类药物的耐药基因检测也可以在医疗机构中使用。

推荐理由：1) 对主动耐碳青霉烯类肠杆菌筛查的研究一致表明，随着筛查的实施，耐碳青霉烯类肠杆菌感染的发生率显著降低，这表明这种干预可能会带来一些临床益处。2) 在大多数医疗机构中，使用传统方法（如收集粪便或直肠拭子）进行主动耐碳青霉烯类肠杆菌筛查是可行和可接受的。3) 主动筛查可能会导致额外的健康资源消耗和潜在危害（如直肠拭子采样引起的粘膜损伤）。在许多医

疗机构中，耐碳青霉烯类肠杆菌携带者的隔离空间非常有限。总的来说，指南撰写专家小组同意主动筛查是有利的，因为它的益处大于成本和危害。

PICO 问题 14: 是否应实施包括 CRGNB 感染患者/携带者接触隔离在内的捆绑干预措施，以预防 CRGNB 的感染？

建议：对于 CRGNB 感染或在医院定植的患者，建议采用捆绑干预方案，包括单间或共同隔离（强烈建议，低质量证据）。

实施考虑：1) 首选单间隔离，并应为感染/定植 CRGNB 的人提供单独的厕所。2) 当资源有限时（例如，需要隔离的患者太多，而可用的房间太少），应优先对粪便或尿失禁、使用侵入性装置/设备或伤口持续分泌物的患者进行单间隔离；对那些感染或定植相同 CRGNB 菌种的人进行共同隔离。3) 指定护理 CRGNB 感染或定植患者的护理人员不应参与护理其他患者（护理人员共同护理）。4) 建议不允许任何护理人员留在病房照顾被隔离的患者。

推荐理由：1) 尽管没有进行高质量的随机对照试验来探讨这一临床问题，但观察性研究一致表明，包括接触隔离在内的捆绑管理方案可以降低住院患者的 CRGNB 感染或定植率。2) 从临床实践中获得的专家经验表明，包括隔离在内的捆绑管理在临床管理中普遍被接受，在大多数医疗机构是可行的。然而，单间隔离在一些国家的可行性很差，大多数医疗机构没有足够的单间供 CRGNB 感染/定植患者使用。3) 隔离可能会导致一些患者的心理不适，并增加卫生资源的消耗，尤其是单间隔离。指南撰写专家小组同意，包括隔离在内的捆绑管理方案的临床采用带来的益处大于危害。

PICO 问题 15：耐碳青霉烯类肠杆菌定植患者，尤其是血液系统恶性肿瘤患者，是否应推荐进行肠道耐碳青霉烯类肠杆菌去定植化？

建议：指南撰写专家小组在临床实践中不支持肠道耐碳青霉烯类肠杆菌去定植化（无建议，低质量证据）。

实施注意事项：目前可用的证据不足以支持肠道耐碳青霉烯类肠杆菌的去定植化。肠道耐碳青霉烯类肠杆菌去定植化应根据具体情况进行考虑，并充分评估其潜在益处（进展为感染的可能性，例如，患者是否处于严重免疫缺陷或免疫力低下的状态）和危害（损害肠道菌群并造成附带损害）。目前，没有明确有效的去定植化操作步骤指导。

建议理由：1) 目前的证据表明，肠道耐碳青霉烯类肠杆菌去定植可以降低全因死亡率，但证据质量较低，指南撰写专家小组对观察到的效果的确定性较低。2) 肠道耐碳青霉烯类肠杆菌去定植可能具有成本效益，不会对卫生资源的消耗产生显著的负面影响。3) 根据他们的临床经验，指南撰写专家小组表明肠道耐碳青霉烯类肠杆菌去定植在临床环境中是相对可接受和可行的。可行性的潜在障碍是缺乏关于最佳去定植方案的临床研究证据，因此目前还没有达成共识。

PICO 问题 16：为了预防和控制 CRGNB，是否应该将洗手池从与患者治疗直接相关的区域移除？

建议：在以下情况下（有条件的建议，低质量的证据），建议将水槽从与患者治疗直接相关的区域（如病房、进行侵入性手术的治疗室）移除：1) 正在建设或重建的医疗设施，可以纳入上述建议；2) 在现有的医疗机构中，如果资源允许，

应将洗手池从 CRGNB 感染高风险病房中与患者治疗直接相关的区域移除,如重症监护室、新生儿、血液病、烧伤和其它安装了洗手池的病房。

实施注意事项: 1) 专用洗手池/洗手盆可以放置在患者管理区域外,例如病房外的走廊、医护人员工作区。2) 对于 CRGNB 感染风险高且已配备水槽的病房,应将水槽移走或转移到尽可能远离患者床边的地方;如果无法调整位置,可以考虑在水槽侧面安装一个由光滑、耐消毒、防潮材料制成的挡板,高度应足够防止水从挡板中飞溅出来。3) 洗手池/洗手盆只能用于手部卫生,不得用于处理体液和排泄物、清洁设备和其它用途。

建议理由: 受污染的洗手池会促进耐药细菌的传播和医院感染的爆发。目前的证据表明,拆除洗手池可以降低 ICU 中耐药细菌传播和感染的风险,尽管证据质量较低,表明观察到的效果不确定。然而,指南撰写专家小组认为,移除洗手池的好处可能大于任何潜在的危害。拆除水槽的可行性因医院而异,可能会产生额外费用,在实施该建议时必须考虑这些费用。