

· 标准与规范 ·

碳青霉烯类耐药肠杆菌目感染的实验室诊断和防治专家共识(2026 版)

中国医疗保健国际交流促进会临床微生物学分会 中华医学会呼吸病学分会

通信作者:王辉,北京大学人民医院检验科 耐药菌传播预警和干预技术创新转化北京市重点实验室,北京 100044,Email:whuibj@163.com;曹彬,中日友好医院呼吸与危重症医学科,北京 100029,Email:caobin_ben@163.com

【摘要】 碳青霉烯类耐药肠杆菌目(CRE)感染对临床造成严重挑战。实际工作中,CRE的实验室检测和所致临床疾病的诊治及防控仍然面临诸多难题,缺乏共识和标准。为了更好地指导我国 CRE 相关的临床实践,中国医疗保健国际交流促进会临床微生物学分会和中华医学会呼吸病学分会邀请微生物学、呼吸病学、感染病学、重症医学、药学、流行病学等领域的专家共同研讨和制订本共识,最终形成了 15 条推荐意见。本共识系统归纳了 CRE 相关术语、形成机制、耐药机制、传播机制、流行病学、实验室检测、临床诊断、治疗、感染预防和控制等内容,以期规范 CRE 相关的实验室诊断和临床防治工作。

【关键词】 碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌; 实验室检测; 诊断; 防治; 新型 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂

基金项目:国家重点研发计划(2023YFC2307100)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2026CN561)

Expert consensus on microbiological diagnosis, prevention, and treatment of carbapenem-resistant Enterobacterales infections (2026 edition)

Clinical Microbiology Society of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care; Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association

Corresponding authors: Wang Hui, Department of Laboratory Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing Key Laboratory of Innovative & Transformable Warning and Intervention Technologies for Drug-Resistant Pathogens, Beijing 100044, China, Email: whuibj@163.com; Cao Bin, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China, Email: caobin_ben@163.com

【Abstract】 Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) pose significant challenges in clinical practice. In practical work, laboratory detection of CRE, as well as the diagnosis, treatment, and prevention of related clinical diseases, still face numerous difficulties due to a lack of consensus and standardization. To better guide clinical practice related to CRE in China, Clinical Microbiology Society of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care and Chinese Thoracic society, Chinese Medical Association invited experts in clinical microbiology, respiratory medicine, infectious diseases, critical care medicine, clinical pharmacy, epidemiology, and other relevant clinical fields to jointly discuss and formulate this consensus, and finally formed 15 recommendations. The consensus systematically summarizes information related to CRE, including terminology, mechanisms of formation, resistance mechanisms, transmission mechanisms, epidemiology, laboratory testing, clinical diagnosis,

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20260128-00313

收稿日期 2026-01-28 本文编辑 张志巍

引用本文:中国医疗保健国际交流促进会临床微生物学分会,中华医学会呼吸病学分会.碳青霉烯类耐药肠杆菌目感染的实验室诊断和防治专家共识(2026 版)[J].中华医学杂志,2026,106(19):1883-1898. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20260128-00313.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



treatment, infection prevention and control, with the aim of standardizing laboratory and clinical aspects of CRE-related work.

【Key words】 Carbapenem-resistant Enterobacterales; Laboratory testing; Diagnosis; Prevention and treatment; Novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations

Fund program: National Key Research and Development Program (2023YFC2307100)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2026CN561)

致病微生物的耐药性是近半个世纪以来临床医学的热点、难点、重点,其中碳青霉烯类耐药肠杆菌目(carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE)细菌尤其值得关注。从流行病学(尤其是国内检出率呈持续、显著上升趋势)、治疗(多重耐药乃至泛耐药)、预后(诊断不准、处置不佳等导致预后不良)等角度看,CRE对临床实际工作的挑战最大、威胁最高、影响最广泛;同时,随着治疗CRE的新药上市,CRE的检测与诊治也面临新的挑战。业界亟需就其药物敏感性试验(后文简称“药敏试验”)和耐药性检测,以及临床诊断、治疗和处置、预防和控制等方面形成共识,以优化和提升临床工作水平,有效救治患者。现有国际指南中,部分内容与我国实际情况存在差异(如耐药机制、酶型不同,新药不同,进而导致用药选择有所不同);而国内相关共识部分内容没有体现新型治疗药物等,这些原因导致业界需要新的更适合中国实际的共识。基于此,中国医疗保健国际交流促进会临床微生物学分会、中华医学会呼吸病学分会因实际工作需求,联合制订本共识,以期规范CRE相关的实验室诊断和临床防治工作。

一、共识制订方法

1. 共识发起机构及注册:本共识由中国医疗保健国际交流促进会临床微生物学分会、中华医学会呼吸病学分会联合发起,启动时间为2025年6月。本共识已在国际指南注册与透明化平台(<http://www.guidelines-registry.org>)注册,注册号PREPARE-2026CN561。

2. 共识目标人群与使用者:本共识目标人群为疑似和确诊的CRE感染者、CRE携带者、CRE流行期间相关人员(如密切接触者)。主要使用者为各级医疗机构感染病相关临床医师、药师,临床微生物学人员,感染控制从业人员等,可为临床诊治防控、检测、药学等专业工作及管理、行业标准制定等提供参考和依据。

3. 共识制订工作组:本共识制订的工作小组由微生物学、呼吸病学、感染病学、重症医学、药学、流

行病学等多学科专家共同组成。设立共识领导组、共识制订专家组、执笔专家组、共识统筹组、共识审校组。具体组成及主要职责如下:(1)共识领导组主要负责统筹安排整个共识的撰写工作,对本共识进行整体把握。(2)共识制订专家组由临床医学、临床微生物学、感染控制学等相关领域专家组成。主要职责为制订本共识的内容范围、文本结构和主要部分,对推荐意见牵头进行审核和讨论,并确定文本。(3)执笔专家组按照制订专家组制订的文本结构,分别筛选相关文献完成相应部分的推荐意见和证据综述;对审核组反馈的建议进行修改落实。(4)共识统筹组负责推进流程并形成记录。(5)共识审校组主要负责对每一次形成的文本进行审校,给出具体建议。

4. 临床问题的确定:共识领导组首先组织专家组,按照患者、干预、对照和结局(PICO)的原则,草拟了涵盖诊断、治疗及防控等领域的关键临床问题。随后,工作组广泛征求了共识内多位临床医师的修改建议。最终在综合各方反馈的基础上,经过严谨讨论,确立了本共识的核心临床问题,以保证指导建议的科学性与实用性。

5. 证据检索和文献筛选:以“Carbapenem-Resistant Enterobacterales”“Carbapenem-Resistant Gram-negative organism”“Carbapenem-Resistant *Klebsiella*”“碳青霉烯耐药的肠杆菌目”“碳青霉烯耐药的革兰阴性杆菌”“碳青霉烯耐药的克雷伯菌”为关键词,检索PubMed、Web of Science、MedRxiv、中国知网、万方数据知识服务平台和维普数据库,检索时间为建库至2025年12月,检索不限发表语言。进行去重和同类文献优选等处理,并评价纳入研究的质量、确定文献证据。

6. 共识制订说明:鉴于目前本领域高质量临床研究相对匮乏,整体证据等级偏低,尚不足以形成规范的证据质量评价与推荐强度分级。为此,本共识未对证据进行分级标注,相关推荐意见主要基于现有临床证据,结合多学科专家临床经验综合形成,并以共识度形式呈现,旨在为临床实践提供参



考与指导。

7. 推荐意见的形成过程: 首先由领导组确立人员架构, 专家组拟定涵盖术语、流行病学、机制、检测、诊断、治疗及感染控制七大核心内容的文本结构; 随后执笔组通过系统检索文献并结合临床实践完成初稿, 经审校组反馈修订后, 针对第二稿与第三稿依次开展两轮匿名德尔菲专家投票与建议征集, 最终根据反馈意见完善形成推荐意见。投票和德尔菲调查内容主要包括针对每个共识的李克特量表评分及可自由填写的建议区域。针对每一条共识, 采用李克特量表评分, 满分 7 分。7 分到 1 分分别表示: 非常同意、同意、一般同意、不确定、不太同意、不同意、完全不同意。本共识设定: 针对单条共识, 评分 ≥ 6 分的专家超过 70%, 则该条推荐意见达成共识。共识度 = 评分 ≥ 6 分的专家数量 / 全部投票专家数量 $\times 100\%$ 。一共 42 位专家参与投票, 最终形成了 15 条推荐意见。

8. 利益冲突声明: 本共识所有参与编写与审核的专家均声明不存在与本研究内容相关的利益冲突。制订过程遵循科学、客观、透明原则, 所有建议均基于循证医学证据及专家临床经验。

二、术语

本共识涉及的术语及定义如下。

1. CRE: 对任一碳青霉烯类(如美罗培南、亚胺培南、厄他培南或多利培南)耐药或产碳青霉烯酶的肠杆菌目细菌。特定菌属(摩根摩根菌、变形杆菌属、普罗威登菌属等)需对除亚胺培南以外的碳青霉烯类耐药^[1]。

2. 高毒力碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(hypervirulent carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*, Hv-CRKP): 同时具有碳青霉烯类耐药性和高毒力表型的肺炎克雷伯菌。高毒力表型指菌株因获得毒力质粒和(或)位于染色体上的毒力基因而导致毒力增强。诊断金标准为小鼠皮下或腹腔注射菌株的半数致死剂量(median lethal dose, LD₅₀) $\leq 10^6$ 菌落形成单位(colony-forming unit, CFU)^[2]。

3. 碳青霉烯酶: 一类能水解碳青霉烯类药物的 β -内酰胺酶^[3]。

4. 丝氨酸 β -内酰胺酶: 一类以丝氨酸为活性位点的 β -内酰胺酶, 主要包括超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamase, ESBL)、头孢菌素酶(AmpC β -lactamase, AmpC)和部分碳青霉烯酶。代表性酶型包括肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)及苯唑

西林酶(oxacillinase, OXA)部分亚型(OXA-48)等^[4]。

5. 金属 β -内酰胺酶(metallo- β -lactamases, MBL): 一类能水解除单环类(如氨基曲南)以外的几乎所有 β -内酰胺类抗菌药物且活性中心含锌离子的 β -内酰胺酶^[3], 代表性酶型包括新德里 MBL(New Delhi metallo- β -lactamase, NDM)、亚胺培南酶(imipenemase, IMP)和韦罗纳整合子编码 MBL(Verona integron-encoded metallo- β -lactamase, VIM)等^[5]。

6. 流行克隆: 指在流行病学上具有显著传播优势和持续流行能力的病原体克隆谱系, 其核心特征包括基因同一性、传播优势及时空关联性, 通常由关键适应性突变驱动形成^[6]。

7. 克隆扩张: 指某一优势克隆通过大量增殖在群体中占据主导地位的现象^[7]。在我国, 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)高危亚克隆 ST11-KL64 型呈现显著扩张趋势, 并具有明显表型优势^[8]。

8. 克隆替代: 指一种克隆或亚克隆逐渐被另一种更具竞争优势的克隆或亚克隆取代的现象^[8-9]。

9. CRE 感染高风险患者: 指因基础疾病、暴露史或环境因素, 导致 CRE 定植或感染风险显著增加的患者^[10]。其主要风险因素包括流行病学暴露风险和患者自身临床风险两个方面。

10. 主动筛查: 指在特定人群中, 有计划、有系统地对无症状个体及其环境进行检测, 以早期发现特定疾病、感染或风险因素的过程。对于 CRE, 是指对高风险无症状患者主动采集肠道等部位的标本进行筛查, 利用培养或其他检测方法发现定植者, 并实施接触预防等措施以阻断传播^[11]。

三、CRE 的耐药机制及传播

(一) CRE 的耐药机制

抗菌药物选择压力是驱动 CRE 产生与流行的关键因素。CRE 的主要耐药机制涉及产 β -内酰胺酶以及外膜孔道蛋白(如 OmpC、OmpK 等)的突变或缺失。在耐药机制演化方面, 2010 年以前, 我国以高产 ESBL 或 AmpC 酶合并膜孔蛋白突变或缺失为主^[12]; 2010 年后, 产碳青霉烯酶逐渐确立为主要耐药机制^[13]。截至目前, 全球报道的碳青霉烯酶基因亚型已逾 500 种, 其中 *bla*_{KPC}、*bla*_{NDM}、*bla*_{IMP} 和 *bla*_{OXA-48} 最为常见^[14]。值得注意的是, 近年已在多地



检出同时携带两种碳青霉烯酶的 CRE 菌株^[15]。此外, *tmexCD-toprJ*、*mcr-1*、*bla_{NDM}*、*bla_{KPC}*、*tet(X)*等重要耐药基因已被证实可共存于同一细菌甚至同一质粒中^[16], 揭示了耐药基因高度聚合的演进特征。目前, 尽管此类携带多种耐药基因的“超级细菌”检出率较低, 但其对全球公共卫生构成的威胁正在持续扩大。

(二) CRE 对部分抗菌药物的耐药机制

1. 多黏菌素: 我国多中心耐药监测数据显示, CRE 对多黏菌素的耐药率为 2.5%~4.1%^[13, 17]。CRE 对多黏菌素的耐药机制主要涉及外膜脂多糖修饰和外排泵过表达, 其中脂多糖脂质 A 修饰最为关键。脂质 A 的修饰可由染色体基因(如 *pmrAB*、*phoPQ* 等双组分系统及负调控因子 *mgrB*)突变和质粒携带的 *mcr* 基因所介导^[18-20]。在肺炎克雷伯菌中, *mgrB* 基因失活是导致多黏菌素耐药的主要原因, 多由插入序列介导^[21]。*mcr* 基因主要由大肠埃希菌携带^[22-23], 其次是肠杆菌属^[24]及肺炎克雷伯菌^[16], 其可通过质粒在同一健康领域广泛传播^[25]。此外, *crdAB* 系统突变可通过激活外排泵等方式显著增强耐药性^[26]。

2. 替加环素: 我国 CRE 对替加环素的耐药率为 2.7%~3.5%^[13, 17], 其耐药机制主要包括外排泵系统上调和酶修饰导致的药物失活。其中, RND 家族外排泵 AcrAB-TolC 和质粒介导的 *tmexCD-toprJ* 基因是肺炎克雷伯菌对替加环素耐药的主要机制^[16]。AcrAB-TolC 的表达受 RamA、MarA 激活及 AcrR 抑制因子失活等因素调控^[27], AcrA 和 AcrB 的特定氨基酸改变也会增强其耐药性。大肠埃希菌的耐药性主要由 AcrAB/AcrEF-TolC 系统和质粒 *tet(X4)* 基因编码的黄素单加氧酶引起^[28-29]。

3. 新型 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂: 包括头孢他啶-阿维巴坦(ceftazidime-avibactam, CZA)、亚胺培南-西司他丁-瑞来巴坦(后文简称“亚胺西瑞”)和氨曲南-阿维巴坦等, 现在以 CZA 使用最为广泛。目前, KPC 突变是 CZA 耐药的主要机制^[30-31]。亚胺西瑞在国内目前应用时间较短, 已报道的耐药机制包括膜孔蛋白 OmpK36 突变或缺失以及与 *bla_{KPC}* 高表达相关^[32]。中国碳青霉烯类耐药肠杆菌目监测网(CRE-Network)数据显示, CRE 对氨曲南-阿维巴坦的敏感性为 98.3%^[17], 已知的耐药机制主要为 PBP3 突变^[33]。

4. 头孢德罗: 头孢德罗是新型铁载体头孢菌素, 利用“特洛伊木马”策略突破细菌外膜屏障^[34-35]。目前, 头孢德罗已在中国获批上市。中国

CRE-Network 数据显示, 1 158 株 CRE 对头孢德罗的总体耐药率为 2.7%, 且耐药菌株主要见于大肠埃希菌。对头孢德罗耐药是多重机制协同的结果, 大肠埃希菌的耐药机制尤为典型, 主要机制包括铁载体转运受体 CirA 缺失, 以及产 NDM 酶联合 PBP3 突变^[17]。

(三) CRE 的耐药性传播与进化

耐药性的传播主要由克隆扩张和耐药基因水平转移共同引起。克隆扩张在 CRE 的院内传播中更为多见。耐药基因水平转移是指耐药基因通过可移动遗传元件在细菌间转移的过程。如 Tn125 和 IS26 推动 *bla_{NDM}* 在全球的传播^[36]; 以 IncF 质粒家族为代表的窄宿主质粒主导了 *bla_{KPC}* 在 CRKP 内的传播, 而广宿主范围质粒则可高效介导耐药基因在不同种属间广泛传播^[37]。

CRE 的进化主要体现在 4 个层面: 一是碳青霉烯酶变异, 如新型 KPC 突变体可导致对 CZA 耐药^[31]; 二是多种耐药基因或质粒共存, 引发更广泛的耐药表型; 三是毒力与耐药特性结合, 具体表现为 CRKP 获得毒力质粒或高毒力肺炎克雷伯菌获得耐药质粒^[38]; 四是高危克隆的进化与扩散, 形成克隆替代。

四、流行病学

(一) CRE 流行趋势及分布特点

根据 2023 年世界卫生组织数据, 全球肺炎克雷伯菌对美罗培南的耐药率中位数为 17.8%, 显著高于大肠埃希菌(2.0%)^[39]。各地区耐药率差异显著: 东南亚形势最严峻(CRKP 中位数为 52.9%, 马尔代夫达 67.6%), 其次为美洲(CRKP 中位数为 22.4%, 巴西最高 41.0%)和非洲(CRKP 中位数为 17.2%, 碳青霉烯类耐药大肠埃希菌 8.3%)。欧洲整体耐药率较低(CRKP 中位数为 2.4%), 但乌克兰、俄罗斯、希腊等国家高达 70% 以上。我国 CARSS 数据显示, 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率自 2014 年以来持续上升, 2020 年达 11.3%, 2024 年略降至 10%, 其中北京和上海分离株构成比高达约 25%; 而大肠埃希菌始终低于 2%^[40]。

现有基于人群的 CRE 发病率研究较少, 且国内外差异显著。美国 2012—2022 年住院患者 CRE 发病率为 (1.0~1.5)/万^[41]; 欧洲 2024 年 CRKP 血流感染发病率估计为 3.51/10 万人年^[42]。我国早在 2015 年住院患者 CRE 发病率已达 4/万人年^[43], 超越欧美同期水平。

CRE 感染相关病死率高, 亟需关注。



CRACKLE-2 研究显示,中国 CRKP 感染患者的 30 d 病死率(12%)低于美国(23%)和南美(28%)^[44]。欧洲一项回顾性研究显示,CRE 菌血症患者 30 d 病死率高达 45%^[45];南非一项为期 5 年的研究显示,CRE 菌血症患者住院病死率为 31%^[46]。

(二)CRE 优势克隆传播特点

我国 CRE 中,肺炎克雷伯菌的构成比最高,其次是大肠埃希菌和阴沟肠杆菌^[8]。CRKP 主要流行克隆是 ST11 型,而碳青霉烯类耐药大肠埃希菌的流行克隆则以 ST167、ST410 型等为主。早期 CRKP 优势克隆为 ST11-KL47 型,现已逐渐演化为 ST11-KL64 型以及“BMPPS”亚克隆。该克隆株兼具强耐药性和高毒力,已成为新兴高危型别^[8-9]。建议加强对 ST11-KL64 等高危克隆的持续监测,建立“克隆型-耐药机制-毒力因子”联动预警体系,以遏制其在医院及社区中的传播。

五、实验室检测

(一)表型耐药检测

CRE 检测是感染防控和治疗的关键,包括药敏试验、酶型检测两层,方法有多种,实验室可依据条件优选方法。CRE 的检测方法和应用建议见表 1。共识推荐通过标准化流程保障检测结果可靠性,以支持精准治疗并提升防控效果。鉴于目前产碳青霉烯酶是介导 CRE 耐药的主要机制,且最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值因菌种及酶型不同而存在显著差异^[13],准确测定 MIC 对于耐药表型的确证具有重要意义。

推荐意见 1:碳青霉烯类药敏试验推荐报告 MIC。凡非敏感菌株,均进行碳青霉烯酶检测(表型/基因型)。在 CRE 高流行地区,推荐药敏试验和酶型检测同步进行。(共识度:92.9%)

资源不可及时,可采用纸片扩散法进行药敏试

表 1 CRE 的检测方法和应用建议

检测项目	检测方法	适用标本 ^a	时间(h)	优点	缺点	应用建议
药敏试验	稀释法	菌株	16~20	金标准,测定 MIC	操作相对复杂	参考方法
	自动化药敏系统	菌株	6~24	操作简便,自动化程度高	需注意产品局限性	常规检测方法
	纸片扩散法	菌株	16~18	操作简便,自由度高	无 MIC,仅判定分类	常规检测方法
	浓度梯度扩散法	菌株	16~18	操作简便,可选择性强	成本高	推荐作为药敏检测补充方法
	筛选琼脂法	临床标本	18~24	操作简便	时间长;培养阳性后还需进行进一步确证	推荐作为基层医院定植筛查的首选方法
酶型检测	mCIM、eCIM	菌株	24~48	灵敏度高,特异度高,成本低,可区分(单产的)金属酶	耗时长;无法区分同时产双酶或丝氨酸酶	在具备条件的实验室作为常规检测
	碳青霉烯酶抑制剂增强试验	菌株	18~20	灵敏度高,可检测同时产双酶的菌株 ^a	耗时长;不能检测 OXA-48	在具备条件的实验室作为常规检测
	免疫层析技术	菌株或临床标本 ^d	0.25~24	操作简便,检测时间短,灵敏度高,可检测同时产双酶的菌株	检测范围有限,主要针对常见酶型,不能覆盖少见酶型	高风险危重患者中优先检测;可检测同时携带 KPC、NDM 双酶或 KPC、NDM、IMP、VIM、OXA 中多种酶型的菌株,具体参考厂家说明书规定
	PCR 及 Sanger 测序 ^a	菌株	2~6	检测时间短,灵敏度高,特异度高;可确定新亚型	操作复杂;需要设计通用引物,对酶基因型进行准确分型	确证试验,推荐与常规耐药表型检测方法联合应用
	POCT 核酸检测	菌株或临床标本 ^d	0.5~1	操作简便,检测时间短,灵敏度高,特异度高	成本高;对新亚型或少见酶基因型有局限性	具备条件的实验室可作为常规检测;可检测同时携带 KPC、NDM 双酶或 KPC、NDM、IMP、VIM、OXA 多酶的基因,具体参考厂家说明书规定
	高通量测序 ^b	临床标本	7~18	检测谱广,灵敏度高	成本高	可作为常规检测方法的补充,尤其传统诊断检测结果为阴性的重症感染;需结合培养结果慎重解读

注:CRE 为碳青霉烯类耐药肠杆菌目;mCIM 为改良碳青霉烯灭活试验;eCIM 为 EDTA 改良碳青霉烯灭活试验;PCR 为聚合酶链反应;POCT 为即时检测;MIC 为最低抑菌浓度;OXA-48 为苯唑西林酶 48 亚型;KPC 为肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶;NDM 为新德里金属 β -内酰胺酶;IMP 为亚胺培南酶;VIM 为韦罗纳整合子编码金属 β -内酰胺酶;OXA 为苯唑西林酶;^a通常需要设计基因全长引物,PCR 产物回收后进行 Sanger 测序;^b高通量测序指宏基因组二代测序、靶向基因组二代测序;^c菌株为肠杆菌目细菌;^d免疫层析技术和 POCT 核酸检测的适用标本类型(通常是直肠拭子),应遵循厂家说明书规定,且严格执行标本前处理程序;^e我国双酶常见为 KPC(丝氨酸酶)+NDM(金属酶)



验。当药敏结果为非敏感时,需进行 MIC 方法(包括浓度梯度扩散法、稀释法等)复核,同时进行碳青霉烯酶检测^[47]。目前,国内已有厂商生产针对碳青霉烯酶检测的联合药敏板卡^[48]。

推荐意见 2:实验室可采用改良碳青霉烯灭活试验联合 EDTA 改良碳青霉烯灭活试验检测或者碳青霉烯酶抑制剂增强试验初步确定碳青霉烯酶大体类型。(共识度:100.0%)

明确碳青霉烯酶的酶型,是临床实施靶向用药的重要依据。推荐采用改良碳青霉烯灭活试验(modified carbapenem inactivation method, mCIM)联合 EDTA 改良 mCIM(EDTA-modified carbapenemase inactivation method, eCIM)辨别是否为金属酶。该方法操作简单适用于常规实验室。碳青霉烯酶抑制剂增强试验利用硼酸和 EDTA 抑制酶原理,同样可区分金属酶且操作简便。Carba NP 试验具有操作快速的优势,但可能漏检 OXA 型酶。

(二)核酸检测

碳青霉烯酶基因型检测在 CRE 的快速识别和精准溯源中具有重要价值,尤其适用于快速判断碳青霉烯酶类型,辅助指导药物选择与感染防控。

推荐意见 3:为实施精准靶向治疗,推荐对 CRE 进行碳青霉烯酶基因检测。推荐具备条件的实验室优先采用免疫层析技术进行酶型快速检测,以提升危重患者诊疗效率;同时推荐应用快速核酸检测技术,针对常见碳青霉烯酶基因(如 *bla*_{KPC}、*bla*_{NDM}、*bla*_{IMP} 等)实现快速报告。(共识度:90.5%)

免疫层析技术可在 15~30 min 内鉴定出 KPC、NDM、VIM、IMP、OXA-48 型碳青霉烯酶,其灵敏度和特异度均≥98%^[49],适用于血培养阳性标本或纯菌落的快速检测,有助于及时指导临床用药。核酸检测技术中,常见靶基因包括 *bla*_{KPC}、*bla*_{NDM}、*bla*_{IMP}、*bla*_{OXA-48} 及 *bla*_{VIM} 等,检测技术主要包括聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)和终止法测序(也称作 Sanger 测序),即时检验的核酸检测(如 GeneXpert Carba-R)^[50-51]及高通量测序等^[52]。明确酶型分型是指导新型酶抑制剂复合制剂应用的关键。由于 CZA、亚胺培南-瑞来巴坦和美罗培南-韦博巴坦等新药对 NDM、VIM、IMP 等金属酶无效,因此依据快速检测报告精准区分酶型,不仅能避免无效治疗,更为临床合理使用新型抗菌药物、实施靶向治疗提供了核心依据。因此,在实际诊疗中,需将基因型检测结果与药敏表型、感染部位及患者病情等多因素综合解读,以优化 CRE 感染的治疗策略。

对于表型检测提示碳青霉烯酶阳性但酶型不确定的菌株,可采用蛋白检测、多重 PCR 等方法检测 *bla*_{KPC}、*bla*_{NDM}、*bla*_{IMP} 等常见基因,必要时可用测序确定是否存在双酶或多酶。

(三)抗 CRE 药敏检测

推荐意见 4:在 CRE 检出率高(>10%)的医疗机构,推荐常规检测并报告抗 CRE 药物的敏感性。(共识度:100.0%)

感染性疾病治疗领域,如果耐药率超过 10%,则经验治疗时需要考虑其他替代用药。药敏试验应涵盖以下药物(包括但不限于):CZA、多黏菌素类、替加环素、依拉环素、头孢德罗、亚胺培南-瑞来巴坦、氨曲南-阿维巴坦及美罗培南-法硼巴坦等。目前,国内已有商品化检测试剂的药物包括 CZA、多黏菌素类和替加环素。依拉环素、头孢德罗、亚胺培南-瑞来巴坦、氨曲南-阿维巴坦及美罗培南-法硼巴坦的相关检测试剂尚处于注册阶段。根据国外研究数据,亚胺培南-瑞来巴坦和美罗培南-法硼巴坦的纸片扩散法分类一致率较低(仅为 73.1%),而 Etest 法和肉汤微量稀释法的一致率可达 90%以上^[53]。药敏试验的方法学正式应用前,实验室需完成充分的性能验证。此外,实验室在报告药敏结果时需结合耐药机制(如酶型)进行综合判断。例如,对于产金属酶的菌株,应谨慎报告 CZA、亚胺培南-瑞来巴坦及美罗培南-法硼巴坦的敏感性。抗 CRE 药物药敏检测方法的推荐建议见表 2。

六、诊断

(一)CRE 感染的临床分层诊断

推荐意见 5:推荐建立“定植-高度疑似-确诊”的 CRE 感染分层诊断体系。结合微生物学证据与临床症状、体征、影像学证据等进行综合判定:(1)对于 CRE 感染低风险个体,仅有微生物学证据但缺乏感染相关临床表现者,判定为 CRE 定植;(2)对于 CRE 感染高风险个体,有源自非无菌部位的微生物学证据并伴有感染相关临床表现者,诊断为高度疑似 CRE 感染;(3)对于无菌部位标本检出病原体且存在临床感染证据者,确诊 CRE 感染。(共识度:95.2%)

1. CRE 感染高风险人群:包括以下之一。(1)流行病学暴露风险:长期住院[如重症监护病房(intensive care unit, ICU)]或长期入住医疗相关机构(护理院、康复中心等),与已知 CRE 定植或感染者有接触;(2)宿主易感因素:高龄(≥65 岁);免疫功能严重受损(如实体器官移植或造血干细胞移植



表 2 抗 CRE 药物的药敏检测方法推荐、结果判定及注意事项

药物	推荐检测方法	结果判定与注意事项
头孢他啶-阿维巴坦	纸片扩散法;自动化药敏系统;浓度梯度扩散法;BMD	纸片扩散法抑菌圈直径 20~22 mm 时,需用 MIC 试验确认 ^[54]
替加环素	纸片扩散法;自动化药敏系统;浓度梯度扩散法;BMD	折点参照 NMPA,纸片扩散法无法准确检测耐药菌株 ^[55]
依拉环素	纸片扩散法;自动化药敏系统;浓度梯度扩散法;BMD	国家卫生健康委临床抗微生物药物敏感性折点标准 ^[56]
多黏菌素类	BMD 是唯一参考方法;CBDE 和 CAT 试验	药敏试验多黏菌素 E 与多黏菌素 B 等效 ^[54] ,需要注意多黏菌素异质性耐药
氨曲南-阿维巴坦	纸片扩散法;浓度梯度扩散法;BDE 试验	推荐金属酶流行区域检测
亚胺培南-瑞来巴坦	浓度梯度扩散法;BMD	需结合耐药机制(酶型)综合判定 ^[47]
美罗培南-法硼巴坦	浓度梯度扩散法;BMD	对 OXA-48 无效 ^[47]
头孢德罗	参考方法为 BMD,需使用 ID-CAMHB(铁离子 $\leq 0.03 \mu\text{g/ml}$);纸片扩散法	推荐金属酶流行区域检测(注意:头孢德罗的纸片法和 BMD 结果的准确性和重复性受试剂的影响较大 ^[57])

注:CRE 为碳青霉烯类耐药肠杆菌目;BMD 为肉汤微量稀释法;CBDE 为黏菌素肉汤纸片洗脱试验;CAT 为黏菌素琼脂试验;BDE 为肉汤纸片洗脱试验;ID-CAMHB 为乏铁阳离子校准 MH 肉汤;MIC 为最低抑菌浓度;NMPA 为国家药品监督管理局;OXA-48 为苯唑西林酶 48 亚型

者;恶性肿瘤致中性粒细胞缺乏者;长期使用大剂量糖皮质激素或其他免疫抑制剂者);存在严重基础疾病(如未控制的慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张症、糖尿病、肝硬化、肾功能衰竭等);存在侵入性操作或留置医疗装置、长期透析等;(3)抗菌药物暴露史:3 个月内曾使用过碳青霉烯类药物;(4)既往史:既往有 CRE 感染(如肺炎、尿路感染、血流感染等)或 CRE 定植史。(5)CRE 定植状态。

2. CRE 定植的判别标准:CRE 感染低风险人群,若临床标本培养出 CRE,满足以下任一条件则判定为 CRE 定植:(1)无感染临床表现且炎症指标正常(降钙素原 $<0.1 \text{ ng/ml}$ 且 C 反应蛋白 $<10 \text{ mg/L}$);(2)微生物学提示低载量或污染(如痰培养半定量 ++ 及以下,且涂片以鳞状上皮细胞为主提示口咽污染;粪便或直肠拭子筛查阳性;尿液培养 $<10^5 \text{ CFU/ml}$ 且无脓尿、尿路症状或无症状菌尿);(3)临床明确诊断为非感染性疾病(如急性心力衰竭、肺栓塞、药物热、肾上腺危象等)。需要注意:在 ICU 等高暴露风险环境中的患者检出 CRE 需排除环境暴露导致的定植,对于气道开放(如机械通气)患者,若环境中存在 CRE 污染(如呼吸机管路/床单元培养阳性)或同病区其他患者确诊 CRE 感染,检出 CRE 也应优先考虑定植。

3. CRE 高度疑似感染的判别标准:CRE 感染高风险人群,存在感染相关临床表现,分离自非无菌部位标本(如痰液、支气管肺泡灌洗液、尿液标本、伤口/脓液标本、引流液、粪便等),CRE 检测阳性,排除其他病因所致临床表现。注意相关标本的分析前质量,质量判断不合格标本的分离株不纳入分

析判别,以避免污染标本导致过度诊断。

4. CRE 确诊感染的判别标准:无菌部位标本 CRE 检测阳性(微生物学证据),指 CRE 菌株分离自严格无菌部位标本(包括血液、脑脊液、胸/腹腔积液、心包积液、关节液,或经规范无菌操作获取的深部组织/脓液)。且具有以下明确临床感染证据之一:(1)感染相关症状/体征:存在全身性感染征象(如发热、寒战、低血压、意识状态改变等)和(或)局部感染特异性症状/体征(如肺炎导致咳嗽咳痰伴呼吸困难等;腹腔感染导致腹膜刺激征;尿路感染导致尿路刺激征伴腰痛等)^[58];(2)炎症反应证据:炎症标志物升高(建议判断标准为降钙素原 $\geq 0.5 \text{ ng/ml}$ ^[59]或 C 反应蛋白 $>50 \text{ mg/L}$ ^[60-61]);(3)影像学支持:感染部位的影像学检查(如胸部 X 线、CT、超声,腹部超声、CT,超声心动图等)明确显示与临床表现相符的感染灶(如肺部浸润实变/空洞、腹腔脓肿/包裹性积液、感染性心内膜炎赘生物等)。

(二)对确诊 CRE 感染患者进行全身感染及严重程度评估

推荐意见 6:推荐对 CRE 感染者进行病情评估,包括全面细致查体、积极寻找并控制感染源、根据感染部位及时采集微生物标本等。(共识度:100.0%)

临床医学对具体患者进行病情评估、诊断,基本原则包括整体性、辩证性、动态性、循证性、个体性、一元论、概率论、安全性等^[62-64]。基于主诉和临床表现,需要进行全面细致的查体及基本检查。对感染性疾病而言,基本检查包括微生物学检查、免疫能力和炎症检查等。



感染源控制是治疗 CRE 感染,尤其是播散性感染的关键。出现以下证据考虑有全身播散:CRE 感染者治疗过程中感染中毒症状无改善,血培养阳性(特别是多次或持续阳性)者从远隔部位(非原发感染灶)分离到同种 CRE,或出现无法用原发感染灶解释的、新的器官系统感染症状/体征(如神经症状、骨关节剧痛、皮肤新发脓肿、眼内炎等)。CRE 感染的全身播散是急危重症,需快速识别、综合评估,强力干预和密切监测。对高风险患者保持高度警惕,积极寻找播散证据,及时采取有效的综合治疗是改善预后的关键。控制感染源包括:(1)移除感染装置,如拔除可疑导管等;(2)实施外科干预,如脓肿引流、坏死组织的清创等。针对 CRE 感染可能存在全身播散,建议对器官功能进行评估,推荐序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分及急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 等。评分高提示预后不良。

七、治疗

推荐意见 7: 针对 CRE 的抗感染治疗策略需要综合考虑患者的感染部位、耐药机制(特别是碳青霉烯酶类型)和药敏试验结果进行优化选择。(共识度:100.0%)

对感染性疾病进行治疗时,感染部位、严重程度和微生物是必须考虑的几个要素。其中微生物角度包括微生物的种属、毒力、浓度、耐药特点(耐药机制、耐药率或药敏试验结果、特殊耐药性等)。原则上,抗感染治疗需要综合考虑这些因素。

首选根据药敏结果选择敏感药物治疗,如果药敏结果不可及或无法快速获得,酶型与基因型检测可以辅助精准用药。目前中国已上市治疗 CRE 感染的药物包括:硫酸多黏菌素 B、多黏菌素 E 甲磺酸钠、替加环素、磷霉素、CZA、依拉环素、头孢德罗、氨曲南-阿维巴坦和亚胺西瑞。即将上市的药物包括美罗培南-法硼巴坦。国内未上市,需要国际、国内进一步积累临床数据的药物有头孢吡肟-他尼硼巴坦^[65-66],以及中国自主研发已完成细菌性肺炎 III 期临床试验的亚胺培南-福诺巴坦(imipenem-funobactam; funobactam 即 XNW4107)。

推荐意见 8: 对产碳青霉烯酶 CRE,可根据酶型选择药物。(1)对产 KPC 酶的 CRE,可选用 CZA、亚胺西瑞和美罗培南-法硼巴坦;头孢德罗可作为备选用药。(2)对产 OXA-48 酶的 CRE,可选用 CZA;头孢德罗可作为备选。(3)对产金属酶的 CRE,首选

氨曲南-阿维巴坦,也可选择氨曲南联合 CZA,或氨曲南联合亚胺西瑞(需除外同时产 OXA-48),或头孢德罗。(共识度:95.2%)

针对产不同碳青霉烯酶类型 CRE 的治疗药物^[67-72]的选择方案见表 3。常用治疗药物用法及不良反应见表 4 和药物说明书。需注意美罗培南-法硼巴坦尚未在中国上市。

新型 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂不可及地区,针对特定感染部位或者疗效不确切等情况需要考虑以 β -内酰胺类联合替加环素、依拉环素或多黏菌素为主的联合治疗;对于产 KPC 酶或 OXA-48 酶的 CRE 感染患者,CZA 与其他抗菌药物联合应用是否优于其单药应用存在争议。荟萃分析显示,CZA 单药对比 CZA 联合氨曲南,两组患者微生物清除率和死亡率差异均无统计学意义^[75]。

推荐意见 9: 对非产碳青霉烯酶 CRE(通常由 ESBL/AmpC 酶合并外膜孔蛋白缺失导致耐药),如果对美罗培南或亚胺培南敏感($MIC \leq 1 \mu g/ml$),仅对厄他培南耐药,则推荐美罗培南治疗,并延长输注时间(如 3 h)。因无额外获益,不推荐使用新型 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂(如 CZA 等)。(共识度:100.0%)

2026 版 CLSI M100 文件里,美罗培南和亚胺培南敏感的折点是 $MIC=1 \mu g/ml$,厄他培南 $MIC=0.5 \mu g/ml$,等于或低于该值即敏感^[47]。按照国家抗菌药物临床应用指导原则^[76]、国内指南^[77]和国际指南^[72]和 CLSI M100 文件规则,碳青霉烯类单药准确测定为敏感时,有指南推荐的情况下,可以考虑临床应用。因为有碳青霉烯类单药可以使用,所以新型 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂不是首选药物。

推荐意见 10: 对非产碳青霉烯酶 CRE(通常由 ESBL/AmpC 酶合并外膜孔蛋白缺失导致耐药),如果对所有碳青霉烯类均不敏感,则推荐首选:CZA、亚胺西瑞、美罗培南-法硼巴坦。替代治疗药物包括:头孢德罗、多黏菌素、替加环素和依拉环素(仅用于非血流/非肺部/非尿路感染,如腹腔、皮肤软组织感染)。(共识度:100.0%)

根据 2024 年美国感染性疾病学会革兰阴性耐药菌治疗指引^[72],不产碳青霉烯酶的 CRE 治疗选择较多。目前新型 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂(不包括氨曲南-阿维巴坦)和头孢德罗都可以覆盖,具体参见表 4;而传统的治疗药物如多黏菌素等,也可以覆盖。

推荐意见 11: 当前除了针对 MBL 的氨曲南联合治疗外,CRE 感染的联合治疗相比单药治疗临床



表 3 针对产不同碳青霉烯酶类型 CRE 的治疗药物选择

碳青霉烯酶类型	首选方案	替代方案	备注
KPC(丝氨酸酶)	头孢他啶-阿维巴坦; 亚胺西瑞; 美罗培南-法硼巴坦 ^a	头孢德罗; 替加环素/依拉环素(非血流/非 尿路感染); 多黏菌素	(1)三种首选药对 KPC 菌株活性>95% ^[73] ; (2)关注 CZA 治疗 CRE 感染中出现的耐药问题。 <i>bla</i> _{KPC} 基因突变(如 <i>bla</i> _{KPC-33})可能导致 CZA 耐药,但对碳青霉烯类药物恢复敏感;部分变异体对两者均耐药 ^[74] 。因此,初始 CZA 敏感的 CRE 感染者,若治疗期间 CZA 疗效下降,应及时复查其药敏试验
OXA-48(丝氨酸酶)	头孢他啶-阿维巴坦	头孢德罗; 替加环素/依拉环素(非血流/非 尿路感染); 多黏菌素	法硼巴坦和瑞来巴坦不能有效抑制 OXA-48,不推荐使用亚胺西瑞和美罗培南-法硼巴坦
MBL(NDM/VIM/IMP, 金属酶)	氨曲南-阿维巴坦(单药); 头孢他啶-阿维巴坦+氨曲南 ^b ; 亚胺西瑞+氨曲南; 头孢德罗	替加环素/依拉环素(非血流/非 尿路感染); 多黏菌素	(1)氨曲南不被 MBL 水解,但可被共存的 ESBL 等酶水解; (2)阿维巴坦可抑制 ESBL,保护氨曲南; (3)四者无直接对比数据,同为首选; (4)联合用药需监测肝毒性; (5)亚胺西瑞联合氨曲南的体外和临床数据有限; (6)暂无美罗培南-法硼巴坦的联合用药临床数据
KPC+MBL或 OXA-48+ MBL	氨曲南-阿维巴坦 ^c ; 头孢德罗	对 KPC/OXA-48+MBL: 氨曲南+ 头孢他啶-阿维巴坦; 对 KPC+MBL: 氨曲南+亚胺西瑞; 依拉环素,替加环素; 多黏菌素	(1)此建议根据回顾性研究结论等 ^[74] 形成,暂无严格设计的临床对照试验证据; (2)注意肝毒性等监测; (3)靶向治疗阶段需要体外敏感性试验结果证实对所用药物敏感; (4)氨曲南+亚胺西瑞方案,需要除外 OXA-48 like 酶

注:CRE 为碳青霉烯类耐药肠杆菌目;KPC 为肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶;OXA-48 为苯唑西林酶 48 亚型;MBL 为金属 β-内酰胺酶;NDM 为新德里金属 β-内酰胺酶;VIM 为韦罗纳整合子编码金属 β-内酰胺酶;IMP 为亚胺培南酶;CZA 为头孢他啶-阿维巴坦;ESBL 为超广谱 β-内酰胺酶;^a美罗培南-法硼巴坦尚未在中国上市;^b头孢他啶-阿维巴坦+氨曲南主要用于治疗产金属酶的 CRE 感染,两药需同步输注方可保持协同效应;^c有条件使用氨曲南-阿维巴坦则优选单药;根据本地药物可及性和药敏结果,还可以选择多黏菌素+依拉环素或替加环素、多黏菌素+磷霉素、依拉环素或替加环素+磷霉素、碳青霉烯类+多黏菌素、碳青霉烯类+依拉环素或替加环素等组合方案,但获益证据均低于上述表格中的推荐

表 4 CRE 的常用治疗药物用法及不良反应

药物名称	用法用量	不良反应
头孢他啶-阿维巴坦	(1)成人:2.5 g(2.0 g/0.5 g)每 8 小时 1 次,每次输注 3 h;与氨曲南联合应用:CZA 2.5 g,每 8 小时 1 次,输注>3 h;氨曲南 2.0 g,每 8 小时 1 次,输注>3 h,与 CZA 同时输注(建议使用 Y 型管); (2)儿童:3~6 个月:头孢他啶 40 mg/kg 每次+阿维巴坦 10 mg/kg 每次,每 8 小时 1 次,输注>2 h;6 个月~2 岁:头孢他啶 50 mg/kg 每次+阿维巴坦 12.5 mg/kg 每次,每 8 小时 1 次,输注>2 h;2~18 岁:头孢他啶 50 mg/kg 每次(最大 2.0 g)+阿维巴坦 10 mg/kg 每次(最大 0.5 g)每 8 小时 1 次,输注>2 h	过敏反应;中枢神经系统反应,如癫痫发作
氨曲南-阿维巴坦	(1)成人:首次负荷剂量 2.67 g(2.00 g/0.67 g),输注 30 min;之后维持剂量 2.0 g(1.5 g/0.5 g)每 6 小时 1 次,每次输注 3 h; (2)儿童:目前尚无儿童中应用氨曲南-阿维巴坦的安全、有效性研究。药品说明书指出尚无其在 18 岁以下人群的安全性和有效性数据	贫血;腹泻;丙氨酸转氨酶升高,天冬氨酸转氨酶升高;大多数不良反应为轻中度
亚胺西瑞	(1)成人:1.25 g,每 6 小时 1 次,输注>30 min,肾功能不全患者需根据血肌酐调整剂量; (2)儿童:NMPA 说明书显示尚未确定其在 18 岁以下儿童和青少年患者中的安全性和有效性	贫血;腹泻;大多数不良反应为轻度
美罗培南-法硼巴坦	(1)成人:标准剂量为美罗培南(2.0 g)+法硼巴坦 2.0 g(4.0 g)每 8 小时 1 次,输注 3 h; (2)儿童:EMA 和 FDA 说明书均显示目前尚无批准儿童适应证或剂量,安全性/有效性未确立	尚无国内数据
头孢德罗	(1)成人:CLcr 60~119 ml/min 的患者,每 3 小时静脉输注 2 g,每 8 小时注射 1 次;CLcr<60 ml/min 或 CLcr>120 ml/min 的患者需要调整剂量; (2)儿童:NMPA 说明书尚未批准儿童适应证	过敏反应;艰难拟梭菌引起的腹泻和癫痫发作

注:CRE 为碳青霉烯类耐药肠杆菌目;CZA 为头孢他啶-阿维巴坦;NMPA 为国家药品监督管理局;EMA 为欧洲药品管理局;FDA 为美国食品药品监督管理局;CLcr 为肌酐清除率

获益存在争议,仅在特定情况下推荐进行联合药物治疗。具体包括:(1)特定靶器官或组织感染:对于

中枢神经系统感染或药物难以达到有效浓度的特定感染部位,考虑联合用药;(2)单药治疗存在局



限:现有单药治疗存在体外抗菌活性不足或者因剂量受限而存在较大的失败可能性,考虑联合用药;(3)危重症全身性感染:对于合并脓毒性休克或多器官功能衰竭的极重症患者,部分证据提示早期合理联合治疗可能有助于降低病死率;(4)新型抗菌药物不可及或存在耐药:当新型 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂和头孢德罗不可及或对其耐药时,可以根据敏感性情况考虑新型四环素、氨基糖苷类、多黏菌素类等药物的联合治疗。(共识度:92.9%)

近期的临床研究^[78-80]以及荟萃分析^[81-82]都没有得出单药治疗和联合用药治疗彼此优劣的明确结论,因此美国感染性疾病学会指引^[72]、欧洲临床微生物学和感染性疾病学会指南^[83]以及近期综述^[84-85]等对联合治疗都没有明确推荐,而单药治疗^[86]在临床研究中有明确效果。CRE感染治疗药物选择详见以下单药方案和联合用药方案。

1. 单药方案:(1)对于肺部感染、血流感染、腹腔感染等,首选方案:使用具有抗CRE活性的 β -内酰胺类药物,如CZA^[87-88]、亚胺西瑞^[66]、美罗培南-法硼巴坦^[89]或头孢德罗。(2)对于尿路感染:单纯性膀胱炎首选方案:对病原体敏感的药物,包括呋喃妥因、复方磺胺甲噁唑(trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMX)、环丙沙星或左氧氟沙星。替代方案:氨基糖苷类(可单剂治疗)、磷霉素(仅限大肠埃希菌感染),以及 β -内酰胺类药物(如CZA、亚胺西瑞、美罗培南-法硼巴坦或头孢德罗)。肾盂肾炎/复杂性尿路感染首选方案:若药敏试验显示敏感,可选用TMP-SMX、环丙沙星或左氧氟沙星。优先使用新型 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂,如CZA、亚胺西瑞、美罗培南-法硼巴坦或头孢德罗。替代方案:可考虑氨基糖苷类。需要注意的是,磷霉素因在肾实质中浓度低且临床数据有限,而替加环素等四环素衍生物因在尿路中浓度低,均不推荐用于此类感染。

2. 联合用药方案^[82, 90]:(1)以多黏菌素为基础的联合方案:可将多黏菌素与碳青霉烯类(要求MIC $\leq 8 \mu\text{g/ml}$)、替加环素/依拉环素或磷霉素联用。需要注意的是:必要时进行治疗药物监测;应避免与氨基糖苷类联用,以免显著增加肾毒性和神经毒性。某些特殊性感染(如血流感染、院内获得性肺炎等)可以考虑含有硫酸多黏菌素B的联合治疗方案。注意给药剂量需根据患者实际体重计算。尿路感染可以考虑含有甲磺酸多黏菌素E的联合治疗方案。注意静脉给药时必须给予负荷剂量。对

于肺部感染,雾化吸入甲磺酸多黏菌素E联合静脉用药可能提高疗效。(2)金属酶的联合治疗推荐方案:氨曲南联合CZA是治疗产金属酶(如NDM、VIM)CRE的首选方案之一。这是由于氨曲南对金属酶稳定,而CZA能抑制其常伴的其他 β -内酰胺酶,从而产生协同治疗作用。氨曲南和新型 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂如亚胺西瑞的联合治疗亦有协同作用^[91-93](有限的体外、临床及指南推荐证据)。需要注意的是,以上这些联合治疗的推荐主要基于当前体外实验和回顾性研究,尚缺乏大规模前瞻性随机对照试验证据。

CRE非抗菌药物治疗新方法,包括噬菌体治疗^[94]、微生态治疗(如粪便菌群移植)^[95]、抗菌肽治疗^[96]、抢先性粒细胞输注^[97]等。但相应证据不足,不能形成共识性建议,仅供参考。对于全耐药CRE引起的难治性感染,可基于医疗单位的条件和患者的情况开展临床研究或个体化考虑。

八、感染控制

(一)CRE主动筛查

推荐意见 12:推荐对CRE感染的高风险患者进行CRE主动筛查,入院时及入院后每周1次,直至出院;推荐肠道来源标本为首选筛查部位,采用 ≥ 2 个部位进行主动筛查以提高检出率。(共识度:92.9%)

为遏制CRE的暴发和传播,对疑似CRE携带者进行主动筛查已成为国际共识。具备筛查条件的医疗机构应尽可能开展。每周1次是相对合适的频次。肠杆菌目细菌主要在肠道定植,故而肠道为首选部位。除肠道外,呼吸道标本、皮肤拭子及伤口分泌物等标本也可作为筛查标本^[98]。对CRE隔离患者,解除隔离时可以选择与筛查相同的标本进行检测。

根据当地的耐药监测数据及风险评估结果,不同医疗机构可自行调整主动筛查方案及筛查频率^[99]。CRE不同检测方法优缺点及适用范围各不相同^[100],不同实验室可根据实际情况进行选择。

(二)CRE暴发/聚集性事件的预警与溯源

推荐意见 13:对于有条件的医疗机构,出现CRE暴发或聚集性事件时,推荐在ICU等高风险科室每周对入住患者、医务人员(必要时)和关键环境点位应用富集培养与全基因组测序技术进行CRE筛查。(共识度:90.5%)

暴发和聚集性事件是临床感染控制最敏感的情况,需要高度重视并在第一时间及时处理。医疗机构中,不同科室、同一科室不同位点的风险不同,



不同人员身份的风险不同,需要区别对待。而处理的最基本前提就是明确微生物学相关信息,如种属、毒力、耐药性、传染源、传播途径、易感人群等。

当医疗机构出现 CRE 暴发或聚集性事件时,推荐采用全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)技术联合适当的分析软件进行快速溯源。对于不具备上述条件的医疗机构,可根据菌种鉴定结果、抗菌药物敏感性结果对 CRE 菌株的同源性进行初步判断,必要时可加用一定的分型方法如多位点序列分型分析。若高度一致,可初步判断疑似同源。溯源分析中,WGS 采用严格的核酸分型标准:克隆传播关系通常定义为单核苷酸多态性差异 5~10 个核苷酸位点或核心基因组多位点序列分型等位基因差异 5~10 个位点,可因不同病原和暴发持续时间而调整^[101-102]。进行溯源分析时,可通过比对核心基因组区域序列的一致性进行判定。当序列一致性 $\geq 99.9\%$ 时,可确认为同源性传播^[103]。

环境监测重点关注呼吸机、监护设备表面,以及洗手池、地漏等潮湿环境,通过构建环境微生物图谱识别潜在病原体储存库^[104]。有条件的医院可建立耐药菌基因组本地数据库,以实现历史数据的快速检索,发现反复出现或短期内连续出现的克隆,一旦怀疑出现 CRE 暴发/聚集性事件,立即启动感控措施。

借助一些高效的分析软件如 PathoTracker 宏基因组在线分析平台可实现基于宏基因组数据对 CRKP 菌株的院内感染暴发进行快速预警和溯源分析^[105]。对于 CRKP 菌株,也可采用多重 PCR 进行荚膜血清型分析,以尽早发现高风险高毒力克隆,降低毒力质粒传播扩散风险^[72]。不同实验室应根据自身所具备的技术条件,选择适宜的溯源分析方法。

(三) CRE 处置:感染灶控制、隔离、预防用药

推荐意见 14: 推荐对 CRE 筛查阳性的患者采取隔离措施。对于有条件的医疗机构,推荐对筛查阳性的 ICU 患者每日使用 2% 葡萄糖酸氯己定进行全身擦拭。对于肠道定植患者,不建议使用抗菌药物进行去定植处置。(共识度:92.9%)

目前世界卫生组织^[106]、国际组织^[107]、意大利卫生管理部门^[108]的感染控制文件都主张对 CRE 筛查阳性的患者应采取接触隔离措施,包括单间隔离或将其与其他 CRE 携带者集中安置,并联合主动筛查培养,以预防医院内传播。

虽推荐 2% 葡萄糖酸氯己定擦拭作为环境减菌

手段,但应监测局部菌株对氯己定敏感性的变化,避免由于过度使用导致耐药基因(如 *qacA/B*)的共进化。有条件的医疗机构建议单人单间隔离,并设立单独的卫生间;当隔离单间不够时,可将大小便失禁、使用侵入性设备,或伤口持续有分泌物的患者优先进行单人单间隔离;可将感染或定植 CRE 同一菌种的其他患者隔离在同一多人间内;对 CRE 感染或定植患者,可分组护理;对隔离患者,不建议设陪护人员。对连续两次采样阴性,且采样时间相隔 24 h 或以上的长期住院患者,可以考虑解除隔离。

目前对 CRE 肠道定植,尚无应用抗菌药物、益生菌及相关产品去定植的明确证据^[109]。

推荐意见 15: 推荐建立区域性 CRE 定植/感染患者预警系统。在患者转出或转入时,必须在转诊单中明确标注 CRE 携带状态,实施“信息先导”的预防性隔离。(共识度:95.2%)

除了常规的医院感染控制措施外,患者在医疗机构或院区之间的转诊是导致 CRE 扩散的关键风险点。建议建立区域性的 CRE 定植/感染患者预警系统^[110]。严格执行转诊标准,在转出及转入时,需在转诊文书中对患者 CRE 携带状态进行明确标注^[111],坚持“信息先导”原则,落实预防性隔离措施^[112]。

针对 CRE 的感染控制工作,还涉及抗菌药物管理策略,应基于“结构-过程-结果”全链条管理框架实施抗菌药物管理策略^[113-114];多方面合作,包括医疗机构内和社会不同角度,应分别建立多学科合作机制、多方协作机制(如“克隆-耐药机制-毒力因子”联动为核心的综合监测模式,数据共享监测网络)等。

综上,CRE 感染的流行已对临床医疗安全构成了重大威胁,形势不容乐观,将其列为临床重点关注与治理的关键问题刻不容缓。为此,本共识汇聚了多学科专家智慧,旨在为临床医师、检验人员及感控工作者提供一套从早期精准筛查、快速诊断到合理用药及科学防控的“全流程”实操指导和推荐。本共识致力于通过规范化的推荐意见,为抗击 CRE 感染提供有力的武器。此外,随着新证据的涌现和治疗手段的革新,持续进行迭代更新,从而更好地应对未来可能出现的耐药困局。

本共识制订专家委员会名单

共识领导组: 王辉(北京大学人民医院检验科);曹彬(中日友好医院呼吸与危重症医学科)



共识执笔组(按内容顺序):王若冰(北京大学人民医院检验科);李敏(上海交通大学医学院附属仁济医院检验科);余方友(同济大学附属上海市肺科医院检验科);吴文娟(同济大学附属东方医院南院检验科);王一民(中日友好医院呼吸与危重症医学科);苏欣(南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸与危重症医学科);张嵘(浙江大学医学院附属第二医院检验科)

共识统筹组(按内容顺序):王启(北京大学人民医院检验科);王业明(中日友好医院呼吸与危重症医学科);宁永忠(清华大学附属垂杨柳医院检验科)

共识制订专家组(按姓氏汉语拼音排序):冯友军(浙江大学基础医学院微生物学系);顾兵(南方医科大学广东省人民医院检验科);谷丽(首都医科大学附属北京朝阳医院感染和临床微生物科);孔旭东(中日友好医院药学部);廖康(中山大学附属第一医院检验科);刘波(潍坊市人民医院呼吸内科医学中心);刘学东(青岛市市立医院呼吸与危重症医学科);鲁炳怀(中日友好医院呼吸与危重症医学科临床微生物与感染实验室);王启(北京大学人民医院检验科);王新宇(复旦大学附属华山医院感染科);魏莲花(甘肃省人民医院检验中心);杨青(浙江大学医学院附属第一医院检验科);喻华(四川省医学科学院·四川省人民医院临床医学检验中心);曾吉(武汉市第四医院检验科);张利侠(陕西省人民医院检验科);赵彩彦(河北医科大学第三医院感染科);赵鸿(北京大学第一医院感染科);赵建宏(河北医科大学第二医院河北省临床检验中心)

共识审校组(按姓氏汉语拼音排序):邓继岩(深圳市儿童医院感染科);谷晓颖(中日友好医院呼吸中心);胡必杰(复旦大学附属中山医院感染性疾病科);刘钢(首都医科大学附属北京儿童医院感染内科);余丹阳(中国人民解放军总医院呼吸与危重症医学科);沈宁(北京大学第三医院呼吸与危重症医学科);田国宝(中山大学医学院免疫学教研室);王明贵(复旦大学附属华山医院抗生素研究所);肖永红(浙江大学医学院附属第一医院传染病重症诊治全国重点实验室);徐金富(同济大学附属同济医院呼吸与危重症医学科);俞云松(浙江大学医学院附属邵逸夫医院);张文宏(复旦大学附属华山医院感染科);卓越(广州医科大学附属第一医院感染科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) [EB/OL]. [2020-07-01]. <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>.
- 中国医师协会感染科医师分会, 中华预防医学会医院感染控制分会, 中国医院协会临床微生物实验室专业委员会, 等. 高毒力碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华临床感染病杂志(中英文), 2025, 18(5): 321-338. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1674-2397.2025.05.001.
- Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(3): 440-458. DOI: 10.1128/CMR.00001-07.
- Barrett AJ. Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB). Enzyme nomenclature. Recommendations 1992. Supplement 2: corrections and additions (1994)[J]. Eur J Biochem, 1995, 232(1): 1-6. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1995.tb20774.x.
- Tzouvelekis 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.
- Cantinelli T, Chenal-Francisque V, Diancourt L, et al. "Epidemic clones" of Listeria monocytogenes are widespread and ancient clonal groups[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(11): 3770-3779. DOI: 10.1128/JCM.01874-13.
- Liu Q, Ma A, Wei L, et al. China's tuberculosis epidemic stems from historical expansion of four strains of Mycobacterium tuberculosis[J]. Nat Ecol Evol, 2018, 2(12): 1982-1992. DOI: 10.1038/s41559-018-0680-6.
- Wang Q, Wang R, Wang S, et al. Expansion and transmission dynamics of high risk carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae subclones in China: an epidemiological, spatial, genomic analysis[J]. Drug Resist Updat, 2024, 74: 101083. DOI: 10.1016/j.drug.2024.101083.
- Zhou K, Xiao T, David S, et al. Novel subclone of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae sequence type 11 with enhanced virulence and transmissibility, China[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(2): 289-297. DOI: 10.3201/eid2602.190594.
- Pérez-Galera S, Bravo-Ferrer JM, Paniagua M, et al. Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriales: an international matched case-control-control study (EURECA) [J]. EClinicalMedicine, 2023, 57: 101871. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101871.
- 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.
- Yang Q, Wang H, Sun H, et al. Phenotypic and genotypic characterization of Enterobacteriaceae with decreased susceptibility to carbapenems: results from large hospital-based surveillance studies in China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(1): 573-577. DOI: 10.1128/AAC.01099-09.
- Wang Q, Wang X, Wang J, et al. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: data from a longitudinal large-scale CRE study in China (2012-2016) [J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(suppl_2): S196-S205. DOI: 10.1093/cid/ciy660.
- Naas T, Oueslati S, Bonnin RA, et al. Beta-lactamase database (BLDB)-structure and function[J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2017, 32(1): 917-919. DOI: 10.1080/14756366.2017.1344235.



- [15] Gao H, Liu Y, Wang R, et al. The transferability and evolution of NDM-1 and KPC-2 co-producing *Klebsiella pneumoniae* from clinical settings[J]. *EBioMedicine*, 2020, 51:102599. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.102599.
- [16] Sun S, Gao H, Liu Y, 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. DOI: 10.1080/22221751.2020.1768805.
- [17] Wang Q, Jin L, Sun S, et al. Occurrence of high levels of cefiderocol resistance in carbapenem-resistant *Escherichia coli* before its approval in China: a report from China CRE-network[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(3): e0267021. DOI: 10.1128/spectrum.02670-21.
- [18] Naha S, Sands K, Mukherjee S, et al. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST147 in a neonatal unit: clonal isolates with differences in colistin susceptibility attributed to AcrAB-TolC pump[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55(3): 105903. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105903.
- [19] El-Sayed Ahmed M, Zhong LL, Shen C, et al. Colistin and its role in the era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019) [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1):868-885. DOI: 10.1080/22221751.2020.1754133.
- [20] Campos MA, Vargas MA, Regueiro V, et al. Capsule polysaccharide mediates bacterial resistance to antimicrobial peptides[J]. *Infect Immun*, 2004, 72(12): 7107-7114. DOI: 10.1128/IAI.72.12.7107-7114.2004.
- [21] Macesic N, Nelson B, Mcconville TH, et al. Emergence of polymyxin resistance in clinical *Klebsiella pneumoniae* through diverse genetic adaptations: a genomic, retrospective cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(10):2084-2091. DOI: 10.1093/cid/ciz623.
- [22] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(2):161-168. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
- [23] Wang R, van Dorp L, Shaw LP, et al. The global distribution and spread of the mobilized colistin resistance gene *mcr*-1[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):1179. DOI: 10.1038/s41467-018-03205-z.
- [24] Song K, Jin L, Cai M, et al. Decoding the origins, spread, and global risks of *mcr*-9 gene[J]. *EBioMedicine*, 2024, 108:105326. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105326.
- [25] Wang R, Liu Y, Zhang Q, et al. The prevalence of colistin resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from food animals in China: coexistence of *mcr*-1 and *bla*(NDM) with low fitness cost[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(5): 739-744. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.01.023.
- [26] McConville TH, Annavaiah MK, Giddins MJ, et al. *CrrB* positively regulates high-level polymyxin resistance and virulence in *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(4):108313. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108313.
- [27] Wang X, Chen H, Zhang Y, et al. Genetic characterisation of clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates with reduced susceptibility to tigecycline: role of the global regulator *RamA* and its local repressor *RamR*[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(6):635-640. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.022.
- [28] Sun J, Chen C, Cui CY, et al. Plasmid-encoded *tet(X)* genes that confer high-level tigecycline resistance in *Escherichia coli*[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(9): 1457-1464. DOI: 10.1038/s41564-019-0496-4.
- [29] Yao C, Jin L, Wang Q, et al. Unraveling the evolution and global transmission of high level tigecycline resistance gene *tet(X)* [J]. *Environ Int*, 2025, 199: 109499. DOI: 10.1016/j.envint.2025.109499.
- [30] Sun L, Chen W, Li H, et al. Phenotypic and genotypic analysis of KPC-51 and KPC-52, two novel KPC-2 variants conferring resistance to ceftazidime/avibactam in the KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 clone background[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(10): 3072-3074. DOI: 10.1093/jac/dkaa241.
- [31] Ding L, Shen S, Chen J, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase variants: the new threat to global public health[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2023, 36(4):e0000823. DOI: 10.1128/cmr.00008-23.
- [32] Guo Y, Yao L, Wang J, et al. Comparison of the in vitro activities and resistance mechanisms against imipenem-relebactam and ceftazidime-avibactam in clinical KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in China[J]. *Infection*, 2025, 53(4):1469-1481. DOI: 10.1007/s15010-025-02474-3.
- [33] Long H, Zhao F, Feng Y, et al. Global emergence of *Escherichia coli* with PBP3 insertions[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2025, 80(1): 178-181. DOI: 10.1093/jac/dkae393.
- [34] Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, et al. Siderophore cephalosporin cefiderocol utilizes ferric iron transporter systems for antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(12):7396-7401. DOI: 10.1128/AAC.01405-16.
- [35] Choi JJ, McCarthy MW. Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(2): 193-197. DOI: 10.1080/13543784.2018.1426745.
- [36] Acman M, Wang R, van Dorp L, et al. Role of mobile genetic elements in the global dissemination of the carbapenem resistance gene *bla*NDM[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):1131. DOI: 10.1038/s41467-022-28819-2.
- [37] Cai M, Song K, Wang R, et al. Tracking intra-species and inter-genus transmission of KPC through global plasmids mining[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(6):114351. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114351.
- [38] Wang R, Zhang A, Sun S, et al. Increase in antioxidant capacity associated with the successful subclone of hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST11-KL64[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):67. DOI: 10.1038/s41467-023-44351-3.
- [39] World Health Organization (2023). GLASS manual for antimicrobial resistance surveillance in common bacteria causing human infection[EB/OL]. [2026-02-01]. <https://iris.who.int/handle/10665/372741>.
- [40] 全国细菌耐药监测网. 2024 年全国细菌耐药监测报告 (简要版) [R]. [2026-02-01]. <https://www.carss.cn/Report/Details?ald=1036>.
- [41] Wolford H, McCarthy NL, Baggs J, et al. Antimicrobial-resistant infections in hospitalized patients [J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(3): e2462059. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.62059.



- [42] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net)-Annual Epidemiological Report for 2024[R]. Stockholm: ECDC, 2025[2026-02-01]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2022>.
- [43] Zhang Y, Wang Q, Yin Y, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: report from the China CRE network[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(2): e01882-e01817. DOI: 10.1128/AAC.01882-17.
- [44] Wang M, Earley M, Chen L, 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. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00399-6.
- [45] Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):29. DOI: 10.1186/s13054-020-2742-9.
- [46] Ngoma N, Perovic O, de Voux A, et al. The impact of colistin-based regimens on mortality compared to other antimicrobials in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriales bacteremia in South African hospitals: a cross-sectional study[J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1):561. DOI: 10.1186/s12879-024-09459-x.
- [47] Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI document M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 36th informational supplement[S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2026.
- [48] Zhang A, Wang X, Liang X, et al. Performance evaluation of diagnostic assays for detection and classification of carbapenemase-producing organisms[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(12): 1457. DOI: 10.3390/antibiotics10121457.
- [49] Takissian J, Bonnin RA, Naas T, et al. NG-test carba 5 for rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriales from positive blood cultures[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(5): e00011-19. DOI: 10.1128/AAC.00011-19.
- [50] Traczewski MM, Carretto E, Canton R, et al. Multicenter evaluation of the Xpert Carba-R assay for detection of carbapenemase genes in Gram-negative isolates[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(8): e00272-18. DOI: 10.1128/JCM.00272-18.
- [51] Zhang P, Wang Q, Zhou C, et al. A pooling strategy for detecting carbapenem resistance genes by the Xpert Carba-R test in rectal swab specimens[J]. *J Clin Microbiol*, 2022, 60(12):e0118122. DOI: 10.1128/jcm.01181-22.
- [52] Sherif M, Palmieri M, Mirande C, et al. Whole-genome sequencing of Egyptian multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates: a multi-center pilot study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(7): 1451-1460. DOI: 10.1007/s10096-021-04177-7.
- [53] Hakvoort H, Bovenkamp E, Greenwood-Quaintance KE, et al. Imipenem-relebactam susceptibility testing of gram-negative bacilli by agar dilution, disk diffusion, and gradient strip methods compared with broth microdilution[J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58(10): e00695-20. DOI: 10.1128/JCM.00695-20.
- [54] 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会, 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会微生物学与免疫学分会临床微生物学组. 多黏菌素类与替加环素及头孢他啶/阿维巴坦药敏方法和报告专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(10):964-972. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20200719-00619.
- [55] 王辉, 俞云松, 王明贵, 等. 替加环素体外药敏试验操作规范专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2013, 36(7):584-587. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2013.07.004.
- [56] 国家卫生健康委临床抗微生物药物敏感性折点研究和标准制定专家委员会, 中国医院协会临床微生物实验室专业委员会, 欧洲临床微生物与感染病学会药敏委员会华人药敏试验委员会. 依拉环素体外药物敏感性试验规范(2025)[J]. *中华检验医学杂志*, 2025, 48(6): 693-700. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20250211-00074.
- [57] Simner PJ, Palavecino EL, Satlin MJ, et al. Potential of inaccurate cefiderocol susceptibility results: a CLSI AST subcommittee advisory[J]. *J Clin Microbiol*, 2023, 61(4): e0160022. DOI: 10.1128/jcm.01600-22.
- [58] Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting[J]. *Am J Infect Control*, 2008, 36(5):309-332. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.03.002.
- [59] Bréchet N, Hékimian G, Chastre J, et al. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46 Suppl 1: S19-S24. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.012.
- [60] Chuang CL, Yeh HT, Niu KY, et al. Diagnostic performances of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Emerg Med*, 2025, 32(4):248-258. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000001235.
- [61] Ebell MH, Bentivegna M, Cai X, et al. Accuracy of biomarkers for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: a meta-analysis[J]. *Acad Emerg Med*, 2020, 27(3): 195-206. DOI: 10.1111/acem.13889.
- [62] 万学红, 卢雪峰. 诊断学[M]. 10版. 北京: 人民卫生出版社, 2024:551-553.
- [63] Brumfield O, Mohamed A, He S, et al. The "5L" framework of diagnostic reasoning: a stepwise scaffold to support clinician educators[J]. *J Hosp Med*, 2026. DOI: 10.1002/jhm.70312.
- [64] Watari T, Schiff GD. Diagnostic excellence in primary care[J]. *J Gen Fam Med*, 2023, 24(3):143-145. DOI: 10.1002/jgf2.617.
- [65] Wagenlehner FM, Gasink LB, McGovern PC, et al. Cefepime-Taniborbactam in complicated urinary tract infection[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(7): 611-622. DOI: 10.1056/NEJMoa2304748.
- [66] Wang X, Zhao C, Wang Q, et al. In vitro activity of the novel β -lactamase inhibitor taniborbactam (VNRX-5133), in combination with cefepime or meropenem, against MDR Gram-negative bacterial isolates from China[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(7): 1850-1858. DOI: 10.1093/jac/dkaa053.
- [67] Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections,



- including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(6): 754-762. DOI: 10.1093/cid/ciw378.
- [68] Torres A, Zhong N, Pacht J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3): 285-295. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30747-8.
- [69] Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, 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. DOI: 10.1093/cid/ciz530.
- [70] Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 study)[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(11): e4539-e4548. DOI: 10.1093/cid/ciaa803.
- [71] Jin D, Hu D, Jin Y. Real-world effectiveness and safety of meropenem-vaborbactam in the treatment of carbapenem-resistant enterobacterales (CRE) infections: a systematic review and meta-analysis[J]. J Chemother, 2025, 37(8): 653-661. DOI: 10.1080/1120009X.2025.2465129.
- [72] Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections[J]. Clin Infect Dis, 2024;ciae403 [pii]. DOI: 10.1093/cid/ciae403.
- [73] Almyroudi MP, Chang A, Andrianopoulos I, et al. Novel antibiotics for Gram-negative nosocomial pneumonia[J]. Antibiotics (Basel), 2024, 13(7): 629. DOI: 10.3390/antibiotics13070629.
- [74] Galani I, Karaïskos I, Angelidis E, et al. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance through distinct genomic adaptations in KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* of sequence type 39 during treatment[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021, 40(1): 219-224. DOI: 10.1007/s10096-020-04000-9.
- [75] Hsu W, Chuang MH, Tsai WW, et al. Ceftazidime-avibactam combination therapy versus monotherapy for treating carbapenem-resistant gram-negative infection: a systemic review and meta-analysis[J]. Infection, 2024, 52(5): 2029-2042. DOI: 10.1007/s15010-024-02277-y.
- [76] 国家卫生健康委员会. 抗菌药物临床应用指导原则 (2015 年版)[S]. 国卫办医发[2015]43 号, 2015.
- [77] Zeng M, Xia J, Zong Z, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2023, 56(4): 653-671. DOI: 10.1016/j.jmii.2023.01.017.
- [78] Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, et al. Colistin monotherapy versus combination therapy for carbapenem-resistant organisms[J]. NEJM Evid, 2023, 2(1): 10.1056/evidoa2200131. DOI: 10.1056/evidoa2200131.
- [79] Bulut R, Erayman I, Kandemir B, et al. Ceftazidime-avibactam in multidrug-resistant *Klebsiella* spp. Infections: is monotherapy as effective as combination therapy? [J]. Antibiotics (Basel), 2026, 15(2): 116. DOI: 10.3390/antibiotics15020116.
- [80] Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, et al. Outcomes and predictors of mortality in patients with KPC-Kp infections treated with meropenem vaborbactam: an observational multicenter study[J]. Open Forum Infect Dis, 2024, 11(6): ofae273. DOI: 10.1093/ofid/ofae273.
- [81] Savoldi A, Carrara E, Piddock LJV, et al. The role of combination therapy in the treatment of severe infections caused by carbapenem resistant gram-negatives: a systematic review of clinical studies[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1):545. DOI: 10.1186/s12879-021-06253-x.
- [82] Lai C, Ma Z, Zhang J, et al. Efficiency of combination therapy versus monotherapy for the treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis[J]. Syst Rev, 2024, 13(1):309. DOI: 10.1186/s13643-024-02695-x.
- [83] 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. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.025.
- [84] Meini S, Viaggi B, Tascini C. Mono vs. combo regimens with novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations for the treatment of infections due to carbapenemase-producing Enterobacterales: insights from the literature[J]. Infection, 2021, 49(3): 411-421. DOI: 10.1007/s15010-021-01577-x.
- [85] Macesic N, Uhlemann AC, Peleg AY. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections[J]. Lancet, 2025, 405(10474): 257-272. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02081-6.
- [86] Sophonsri A, Kalu M, Wong-Beringer A. Comparative in vitro activity of ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam, and meropenem-vaborbactam against carbapenem-resistant clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Antibiotics (Basel), 2024, 13(5): 416. DOI: 10.3390/antibiotics13050416.
- [87] Chen Y, Huang HB, Peng JM, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacterales bloodstream infection: a systematic review and Meta-analysis[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e0260321. DOI: 10.1128/spectrum.02603-21.
- [88] Herrera F, Torres D, Leone M, et al. Ceftazidime-avibactam regimens for the treatment of bacteremic and non-bacteremic episodes of carbapenemase-producing Enterobacterales infections in immunosuppressed patients[J]. Pathogens, 2025, 14(12):1300. DOI: 10.3390/pathogens14121300.
- [89] Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, et al. Meropenem-vaborbactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacterales: a narrative review of clinical practice evidence[J]. Infect Dis Ther, 2025, 14(5): 973-989. DOI: 10.1007/s40121-025-01146-x.



- [90] 丁丽, 陈佰义, 李敏, 等. 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌联合药敏试验及报告专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(1):80-90. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2023.01.013.
- [91] Hayashi K, Suzuki M, Ishii Y, et al. In vitro activity of aztreonam in combination with relebactam against gram-negative pathogens producing various serine and metallo- β -lactamases[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2025, 42:73-79. DOI: 10.1016/j.jgar.2025.02.008.
- [92] Pipitò L, Rubino R, Immordino R, et al. Imipenem/relebactam plus aztreonam: first reported use in MDR *Klebsiella pneumoniae* sternal infection complicated by bacteremia[J]. Antibiotics (Basel), 2025, 14(10):1007. DOI: 10.3390/antibiotics14101007.
- [93] Zavascki AP, Chebabo A, Cunha CA, et al. Guideline for antimicrobial treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections: practice recommendations of the Brazilian Society of Infectious Diseases[J]. Braz J Infect Dis, 2025, 29(6): 104589. DOI: 10.1016/j.bjid.2025.104589.
- [94] 中国噬菌体研究联盟, 中国生物工程学会噬菌体技术专业委员会, 中国微生物学会医学微生物学与免疫学专业委员会. 噬菌体治疗中国专家建议[J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(10): 631-639. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230418-00120.
- [95] 中华医学会肝病学会肝病相关消化组. 肠道菌群移植治疗慢性肝病的临床应用专家共识(2025版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2025, 33(8): 738-746. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250429-00163.
- [96] Oliveira Júnior NG, Souza CM, Buccini DF, et al. Antimicrobial peptides: structure, functions and translational applications[J]. Nat Rev Microbiol, 2025, 23(11):687-700. DOI: 10.1038/s41579-025-01200-y.
- [97] Jaiswal SR, Bhakuni P, Bhagwati G, et al. Impact of preemptive granulocyte infusions during febrile neutropenia in patients colonized with carbapenem-resistant gram-negative bacteria undergoing haploidentical transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(8): 1621-1628. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.04.023.
- [98] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2009, 58(10):256-260.
- [99] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 血液肿瘤患者碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌(CRE)感染的诊治与防控中国专家共识(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(11): 881-889. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.001.
- [100] 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.
- [101] Gu W, Deng X, Lee M, et al. Rapid pathogen detection by metagenomic next-generation sequencing of infected body fluids[J]. Nat Med, 2021, 27(1): 115-124. DOI: 10.1038/s41591-020-1105-z.
- [102] Schürch AC, Arredondo-Alonso S, Willems R, et al. Whole genome sequencing options for bacterial strain typing and epidemiologic analysis based on single nucleotide polymorphism versus gene-by-gene-based approaches[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(4):350-354. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.12.016.
- [103] Duval A, Opatowski L, Brisse S. Defining genomic epidemiology thresholds for common-source bacterial outbreaks: a modelling study[J]. Lancet Microbe, 2023, 4(5):e349-e357. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00380-9.
- [104] Wang M, Jin L, Wang R, et al. KpnK48 clone driving hypervirulent carbapenem-resistant *Escherichia coli* epidemics: insights into its evolutionary trajectory similar to *Klebsiella pneumoniae*[J]. Drug Resist Updat, 2025, 81:101243. DOI: 10.1016/j.drug.2025.101243.
- [105] Wang S, Sun S, Wang Q, et al. PathoTracker: an online analytical metagenomic platform for *Klebsiella pneumoniae* feature identification and outbreak alerting[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 1038. DOI: 10.1038/s42003-024-06720-6.
- [106] World Health Organization. Guidelines for the Prevention and Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Health Care Facilities[M]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [107] 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.
- [108] Ambretti S, Bassetti M, Clerici P, et al. Screening for carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in settings of high endemicity: a position paper from an Italian working group on CRE infections[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2019, 8: 136. DOI: 10.1186/s13756-019-0591-6.
- [109] 碳青霉烯类耐药肠杆菌预防与控制标准 WS/T 826-2023[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(10): 1274-1278. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233817.
- [110] Lee BY, Bartsch SM, Hayden MK, et al. How introducing a registry with automated alerts for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) may help control CRE spread in a region[J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(5): 843-849. DOI: 10.1093/cid/ciz300.
- [111] Ellingson KD, Noble BN, Buser GL, et al. Interfacility transfer communication of multidrug-resistant organism colonization or infection status: practices and barriers in the acute-care setting[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2022, 43(4):448-453. DOI: 10.1017/ice.2021.131.
- [112] Ben-David D, Masarwa S, Fallach N, et al. National policy for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) clearance and discontinuation of contact precautions for CRE carriers in post-acute care hospitals in Israel: impact on isolation-days and new acquisitions[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(5):829-835. DOI: 10.1093/cid/ciaa123.
- [113] van Duijn PJ, Verbrugghe W, Jorens PG, et al. The effects of antibiotic cycling and mixing on antibiotic resistance in intensive care units: a cluster-randomised crossover trial[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(4):401-409. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30056-2.
- [114] 赵艳春, 胡必杰, 吴安华, 等. 全国多中心 ICU 抗菌药物使用与多药耐药菌监测分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(21):4867-4869. DOI: 10.11816/cn.ni.2015-151878.

