

感染碳青霉烯耐药的肠杆菌科细菌患者全因死亡的 Meta 分析

胡仁静,严子禾,韩志君,汤怡颖,胡锡池,黄红宇*

(南京医科大学附属无锡市第二人民医院检验科,江苏 无锡 214002)

[摘要] **目的:**评价耐碳青霉烯肠杆菌科细菌感染患者全因死亡风险。**方法:**检索 Pubmed 数据库、Embase 数据库,并辅以文献追溯、手工检索,检索时间为 2001 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日。纳入同时含有碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(CRE)及碳青霉烯敏感的肠杆菌科细菌(CSE)的临床特征及预后的研究。采用 Stata14.0 软件进行文献数据进行分析,并评价 Meta 分析结果的稳定性和发表偏倚。**结果:**16 项研究符合纳入标准,包括 2 916 例患者(CRE 感染 797 例,CSE 2 119 例)。根据纳入研究的设计类型分为队列研究、病例对照研究;根据感染患者细菌检出的标本类型分为血流感染组亚组、综合感染类型亚组(包括尿液、血液、痰等)。队列研究组的 CRE 感染全因死亡的相对危险度(risk ratio, RR)为 2.44(95%CI:1.96~3.03, $I^2=16.1%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.312$);血流感染亚组的 RR 为 2.07(95%CI:1.59~2.69, $I^2=0.0%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.511$);综合感染类型亚组的 RR 为 3.35(95%CI:2.25~4.99, $I^2=0.0%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.868$)。病例对照组的比值比(odds ratio, OR)为 2.30(95%CI:1.49~3.55, $I^2=53.5%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.018$);血流感染亚组的 OR 为 2.85 (95%CI:1.66~4.90, $I^2=60.8%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.018$);综合感染类型亚组的 OR 为 1.46 (95%CI:0.73~2.90, $I^2=25.2%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.261$)。 **结论:**CRE 患者病死率明显高于 CSE 患者,血流感染与患者死亡是密切相关的。

[关键词] 耐碳青霉烯肠杆菌科细菌;全因死亡;Meta 分析

[中图分类号] R446.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)12-1567-06

doi:10.7655/NYDXBNS20161245

All-cause deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infection

Hu Renjing, Yan Zihe, Han Zhijun, Tang Yiyang, Hu Xichi, Huang Hongyu*

(Department of Electrocardiogram, the Second People's Hospital of Wuxi Affiliated to NJMU, Wuxi 214002, China)

[Abstract] **Objective:**To estimate the risk of deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae by performing a systematic review and meta-analysis. **Methods:**The Embase and PubMed databases were searched from January 1,2001 to December 31,2015 to identify eligible cohort studies. The initial literatures and references listed in the literature were manually searched. Controlled studies were analyzed using stata14.0 software. The risk ratio (RR)was pooled and the publication bias was evaluated using funnel plots. **Results:**Sixteen studies with a total of 2 916 patients were included for systematic review (the number of patients with carbapenem-resistant infections were 797 and those with carbapenem-susceptible infections were 2 119). According to the type of design, studies were divided into cohort studies and case control studies. According to the infection of specimen type, studies were divided into bloodstream infection type subgroup and comprehensive infection type subgroup. The risk ratio of the mortality in cohort studies was 2.44 (95%CI:1.96~3.03, $I^2=16.1%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.312$);the risk ratio of bloodstream infection was 2.07 (95%CI:1.59~2.69, $I^2=0.0%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.511$);the risk ratio of comprehensive infection type subgroups was 3.35 (95%CI:2.25~4.99, $I^2=0.0%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.868$). The rodds ratio of the mortality in case control studies was 2.30 (95%CI:1.49~3.55, $I^2=53.5%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.018$). The rodds ratio of bloodstream infection was 2.85 (95%CI:1.66~4.90, $I^2=60.8%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.018$). The rodds ratio of Comprehensive infection type subgroups was 1.46 (95%CI:0.73~2.90, $I^2=25.2%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.261$). **Conclusion:**Pooled outcomes showed that the number of deaths was significantly higher in patients with carbapenem-resistant infections and that the number of deaths attributable to carbapenem resistance is considerable, carbapenem resistant enterobacteriaceae in the bloodstream infections is closely related to death of patients.

[Key words] carbapenem resistant enterobacteriaceae; all-cause deaths; meta-analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(12): 1567-1572]

[基金项目] 无锡市科技支撑项目(CSE31N1602)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: hhy2174@163.com

碳青霉烯类抗生素是治疗多重耐药肠杆菌科细菌感染的最有效药物,但近年来耐碳青霉烯类抗生素的肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE)的检出率近年来明显上升^[1],且呈泛耐药或全耐药状,导致感染患者往往陷入无药可用的困境^[2-3],2013 年美国 CDC 呼吁全美各地的医疗机构采取紧急行动防止 CRE 继续扩散。CRE 可以引起膀胱、肺和血液系统感染,最终导致严重的脓毒血症,重症患者死亡率可达 40%以上^[4],但是对于 CRE 全因死亡的风险并未达成共识。考虑到小样本的研究或者研究对象可能存在偏倚,本文采用 Meta 分析对 CRE 感染的全因死亡风险做一个系统的评价。

1 资料和方法

1.1 资料

检索了 Pubmed 数据库、Embase 数据库,并辅以文献追溯、手工检索。检索词包括:“(carbapenem-resistant enterobacteriaceae OR carbapenemase-producing enterobacteriaceae OR KPC)AND Carbapenem-susceptible enterobacteriaceae”。研究对象限制在人类,语种仅限为英文,检索时间为 2001 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日。

文献纳入标准:①以论文形式发表的与耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染(CRE)全因死亡相关的观察性研究;②论文中以碳青霉烯类抗生素敏感的肠杆菌科细菌(CSE)为对照组,CRE 感染组与 CSE 感染组样本量明确。

文献排除标准:①重复报告的研究;②会议摘要、综述、病例报道;③非英文发表论文;④无法获得原始数据的研究或者统计方法不恰当的研究;⑤没有列出各组样本量和全因死亡率的研究;⑥研究未设置 CSE 为对照组的研究。

1.2 方法

根据纳入标准,2 位研究者独立进行文献质量评价及数据提取,提取的数据包括研究特征(作者、试验设计、研究背景、患者的数量)、纳入人群特征(感染的类型、感染病原、结局指标等),存在不同意见时课题组集体讨论。入选文献的质量评价采用纽卡斯尔-渥太华文献质量评价量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行评价,它通过 3 大块共 8 个条目评价病例比对照研究和队列研究,评价采用的星级系统的半量化原则,每个质量条目评分用是否非给“*”号来表示。病例对照研究与队列研究有不同的评价量表,病例对照研究评价包括对照组的选

择、组间可比性和暴露;队列研究包括对照组的选择、组间可比性及结局。评价量表中对照组的选择都是 1 个质量条目最多评分给 1 个“*”号,可比性是 1 个质量条目最多评分给 2 个“*”号,暴露或结局是 1 个质量条目最多评分给 1 个“*”号。

1.3 统计学方法

应用 Stata Version 14.0 软件进行数据提取及质量评价、统计和数据分析,绘制森林图分析结果,分析发表偏倚。队列研究计算相对危险度(risk ratio, RR)和 95%的可信区间(confidence interval)(95% CI);病例对照研究计算风险比值比(odds ratio, OR)和 95%CI。用 Cochrane's Q 检验及 I² 统计量来反映研究间的异质性;Cochrane's Q 检验显著性水平设为 $\alpha=0.1$, $P < 0.10$ 表示研究之间异质性具有统计学意义;I² > 50%时表示存在异质性。若研究间存在异质性,则采用随机效应模型进行分析,否则采用固定效应模型。据此,队列研究采用固定效应模型合并分析;病例对照研究则用随机效应模型进行分析。发表偏倚采用 Harbord 加权线性回归法进行分析。

2 结果

2.1 研究资料的基本特征

经初步检索,41 篇研究来自 PubMed 数据库,78 篇研究来自 Embase 数据库,8 篇为手工检索来自相关研究的参考列表。PubMed 剔除不含预后及全文的研究数量 23 篇,Embase 剔除不含预后及全文的研究数量 65 篇,加上 4 篇手工检索符合要求的研究,共 35 篇研究。进一步分析:剔除重复的研究 7 篇,剔除同源性分析 3 篇,剔除综述或者评论 4 篇,个案报道 2 篇,动物实验 3 篇,最终入选的合格的含全文的文献为 16 篇。

2.2 研究资料的基本情况

所有的研究分为 CRE 感染以及 CSE 感染 2 组,16 个研究中 11 个是回顾性病例对照研究,4 个回顾性队列研究,1 个前瞻性队列研究。16 个研究中,14 个研究的病原菌为肺炎克雷伯菌,1 个研究为大肠埃希菌,另 1 个为肠杆菌科细菌。16 个研究中标本类型有 10 个是血流感染,有 6 个是综合感染类型组(包括尿液、血液、痰等)(表 1)。

所有的研究包括 2 916 例患者(碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染组 797 例,碳青霉烯敏感肠杆菌科细菌 2 119 例),计算 CRE 与 CSE 两组患者病死率的差值,有 14 个研究中病死率差值为正值,在 26%~44%之间,在另外 2 个研究中,主要是包括菌血

症及其他类型感染, 两者的病死率之差是-3%^[18]及-4%^[19](表 1)。NOS 文献质量评价量表对纳入的 16 个研究进行质量评估, 病例对照研究和队列研究使用不同的评价量表, 每篇文献总得分在 6 个“*”号到 8 个“*”号之间。

2.3 CRE 感染的全因死亡风险分析

按照队列研究和病例对照研究进行分层分析, 根据患者的感染类型分为血流感染组、综合感染类型组(包括尿液、血液、痰等)。队列研究组内无明显的统计学异质性(CRE 感染: $I^2=16.1\%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.312$; 血流感染亚组: $I^2=0.0\%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.511$; 综合感染类型亚组: $I^2=0.0\%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.868$), 因此采用固定效应模型进行分析。较之 CSE 感染组, CRE 感染全因死亡的合并风险升高了 2.44 倍(RR=2.44, 95%CI: 1.96~3.03); 分层分析显示, 血流感染亚组的 RR 为 2.07(95%CI: 1.59~2.69), 综合感染类型亚组的 RR 为 3.35(95%CI: 2.25~4.99)。队列研究组的结果提示 CRE 感染全因死亡的相对风险比高于 CSE 组(图 1A)。

病例对照研究组内存在明显的异质性(CRE 感染: $I^2=53.5\%$, $P=0.018$; 血流感染组: $I^2=60.9\%$, $P=0.018$; 血流感染及其他感染组: $I^2=25.2\%$, $P=0.261$), 因此采用随机效应模型进行分析。病例对照组的 CRE 感染全因死亡合并效应量 OR 为 2.30(95%CI: 1.49~3.55); 分层分析显示, 血流感染亚组的 OR 为 2.85(95%CI: 1.66~4.91), 综合感染类型亚组的 OR 为 1.46(95%CI: 0.73~2.90)。病例对照研究组的结果

提示 CRE 感染的全因死亡的相对风险比高于 CSE 组, 其差异主要存在于血流感染亚组(图 1B)。

2.4 发表偏倚的分析

Harbord 加权线性回归法提示不存在发表偏倚($P_{\text{队列研究组}}=0.42$, $P_{\text{病例对照研究组}}=0.32$)(图 2)。

3 讨论

近年来, 由于碳青霉烯类抗生素的广泛应用, 碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌(CRE)的检出率明显上升, 并且屡有某些地区重症病区散在爆发的案例报道^[21-25]。王辉^[26]等在中国美罗培南敏感性监测网(Chinese meropenem susceptibility, CMSS)第七次监测中发现: CRE 的检出率从 2010 年的 1.9% 提高至 5.0%, 遏制 CRE 传播早已刻不容缓。本研究分析了 CRE 感染的全因死亡的风险, 从预后的角度对 CRE 的感染做一个全面的分析, 结果提示: 队列研究组碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染患者的死亡风险是碳青霉烯类敏感的肠杆菌科细菌感染患者的 2.44 倍, 病例对照研究组碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染患者的死亡风险是碳青霉烯类敏感的肠杆菌科细菌感染患者的 2.30 倍。

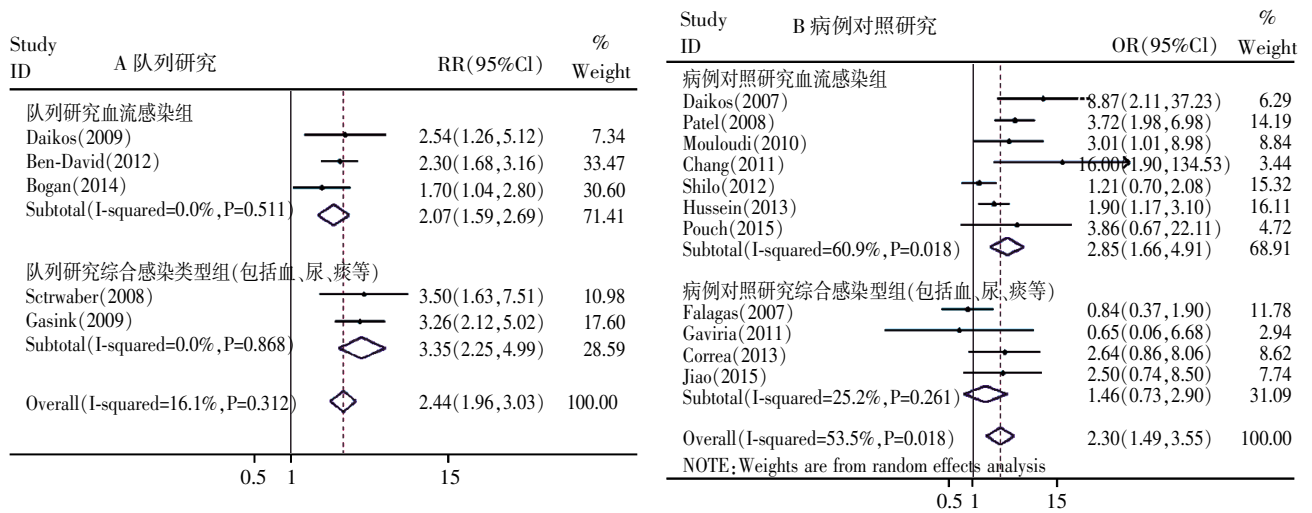
纳入 Meta 分析共有 16 个研究, 其中肺炎克雷伯菌感染占 87.5%(14/16), 与目前 CRE 感染中肺炎克雷伯菌占整个肠杆菌科细菌的检出百分比一致^[27]; 病例对照研究占 68.8%(11/16), 队列研究占 31.2%(5/16), 病例对照研究在前瞻性设计上差于队列研究^[28]。按照队列研究和病例对照研究进行分

表 1 纳入研究的基本特征和基本数据

Table 1 Characteristics and summary of outcomes of the eligible studies

作者	年份	国家	研究类型	感染类型	感染的病原体	CRE 组 [$N_{\text{死亡}}/N_{\text{总}}(\%)$]	CSE 组 [$N_{\text{死亡}}/N_{\text{总}}(\%)$]
Ben-David ^[5]	2012	以色列	队列	BSI	Kpn	29/42(69.0)	45/150(30.0)
Bogan ^[6]	2014	美国	队列	BSI	Ent	23/91(25.3)	27/182(14.9)
Daikos ^[7]	2009	希腊	队列	BSI	Kpn	6/14(42.9)	25/148(16.9)
Gasink ^[8]	2009	美国	队列	CIT	Kpn	18/56(32.1)	85/863(9.8)
Schwaber ^[9]	2008	以色列	队列	CIT	Kpn	21/48(43.8)	7/56(12.5)
Chang ^[10]	2011	台湾	病例对照	BSI	Eco	16/17(94.1)	17/34(50.0)
Daikos ^[11]	2007	希腊	病例对照	BSI	Kpn	7/13(53.8)	5/43(11.6)
Hussein ^[12]	2013	以色列	病例对照	BSI	Kpn	45/103(43.7)	62/214(29.0)
Mouloudi ^[13]	2010	希腊	病例对照	BSI	Kpn	25/37(67.6)	9/22(40.9)
Patel ^[14]	2008	美国	病例对照	BSI	Kpn	48/99(48.5)	20/99(20.2)
Pouch ^[15]	2015	美国	病例对照	BSI	Kpn	6/20(30.0)	2/20(10.0)
Shilo ^[16]	2012	以色列	病例对照	BSI	Kpn	39/135(28.9)	32/127(25.2)
Correa ^[17]	2013	巴西	病例对照	CIT	Kpn	10/20(50.0)	11/40(27.5)
Falagas ^[18]	2007	希腊	病例对照	CIT	Kpn	16/53(30.2)	18/53(34.0)
Gaviria ^[19]	2011	美国	病例对照	CIT	Kpn	1/19(5.3)	3/38(7.9)
Jiao ^[20]	2015	中国	病例对照	CIT	Kpn	10/30(33.3)	5/30(16.7)

BSI: 血流感染组; CIT: 综合感染类型组; Eco: 大肠埃希菌; Kpn: 肺炎克雷伯菌; Ent: 肠杆菌属细菌。



A: 队列研究组; B: 病例对照研究组。
图 1 CRE 感染患者与 CSE 感染患者死亡风险比较

Figure 1 Death risk for patients infected with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) versus carbapenem-susceptible Enterobacteriaceae (CSE)

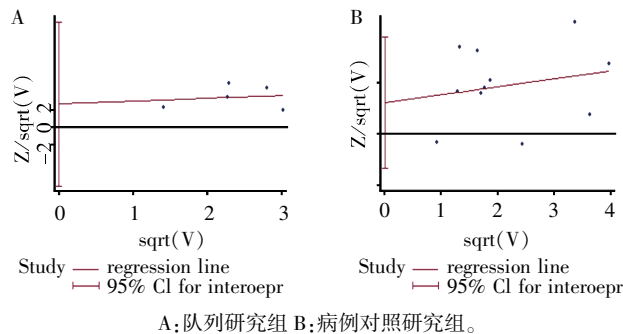


图 2 Harbord 加权线性回归法偏倚分析图

Figure 2 Diagram of Harbord weighted linear regression method bias analysis

层分析。队列研究组统计学异质性小 ($I^2=16.1%$, $P_{heterogeneity}=0.312$), 采用了采用固定效应模型进行分析。病例对照研究组内存在明显的异质性(CRE 感染: $I^2=53.5%$, $P=0.018$), 因此采用随机效应模型进行分析。

本研究中共有 11 个研究研究血液中 CRE 感染患者的死亡率, 其余 6 个研究中涵盖多种标本类型的 CRE 感染患者, 合并统计患者的病死率。因此, 队列研究组及病例对照组各分为血流感染及综合感染组两个亚组。队列研究组的 CRE 感染全因死亡的合并效应量 RR 为 2.44(95%CI: 1.96~3.03); 病例对照组的 CRE 感染全因死亡合并效应量 OR 为 2.30(95%CI: 1.49~3.55); 结果显示队列研究组及病例对照研究组 CRE 感染的全因死亡的风险均明显高于 CSE 组, 但是病例对照组的异质性较大, 分析原因主要是 Pouch 等^[15]的研究中数据量较小等原因。队

列研究组的血流感染亚组的 RR 为 2.07 (95%CI: 1.59~2.69); 病例对照组血流感染亚组的 OR 为 2.85 (95%CI: 1.66~4.90); 结果说明血流感染中 CRE 感染患者的死亡风险高于 CSE 感染患者死亡风险, CRE 血流感染与患者的死亡密切相关。队列研究组综合感染类型组的 RR 为 3.35(95%CI: 2.25~4.99); 病例对照组综合感染类型组的 OR 为 1.46(95%CI: 0.73~2.90); 队列研究组综合感染类型组 95%CI 中包括了 1, 说明该亚组的 CRE 死亡风险并不高于 CSE, 可能由于 Falagas 等^[18]和 Gaviria 等^[19]两个研究 CRE 相比 CSE 的病死率差值是负值造成。

本研究是观察性研究, 故选用纽卡斯尔-渥太华文献质量评价量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 进行评价^[29]从 3 个方面 8 个条目对纳入的研究进行质量评估, 评价采用的是星级系统的半量化原则。病例对照研究与队列研究有不同的评价量表, 主要是在第三块中不同分别是暴露和结局。16 个研究评分在 6~8 颗星之间。NOS 量表很好地结合了两类研究的实际, 从随机对照放到中得以引申, 能较好地应用与非随机对照实验的系统评价。

本研究的不足之处: ①本研究病例对照研究数量 >50%, 研究质量低于队列研究, 存在一定的局限性; ②患者均为 ICU 患者, 基础疾病较多, 存在影响预后的干扰因素; ③综合感染类型组(包括尿液、血液、痰等)有部分研究对于标本类型的分类不明确, 同时肺部感染的研究数量较少, 不能给 CRE 感染的肺炎患者提供预后数据; ④仅对英文文献进行了检

索,不能排除语种造成的偏倚;⑤有部分研究样本量较小可能会造成的偏倚。

总之,本 Meta 分析结果表明碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌导致全因死亡的风险高于碳青霉烯类敏感的肠杆菌科细菌,血流感染与 CRE 的死亡是密切相关的,但是需要更多的和更大规模的研究包括血流感染以外的感染能更加清楚地阐明这个问题^[30-32]。本研究需要进一步原始的研究来确定 CRE 比 CSE 风险增加的原因,文章需进一步从感染到死亡的生存期做一个细化的分组,使得整个 Meta 分析能够更严谨。鉴于 CRE 感染已经迫在眉睫,更严格的感染控制措施以及新型抗生素应用显得尤为重要^[33]。

[参考文献]

- [1] Hu F, Chen S, Xu X, et al. Emergence of carbapenem-resistant clinical Enterobacteriaceae isolates from a teaching hospital in Shanghai, China [J]. *J Med Microbiol*, 2012, 61(Pt 1): 132-136
- [2] Van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75(2): 115-120
- [3] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2014CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15(5): 401-409
- [4] Feng Zhao, Jun Zhang, Ying Fu, et al. Dissemination of extensively drug-resistant and KPC-2 producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from bloodstream infections [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2015, 9(9): 1016-1021
- [5] Ben-David D, Kordevani R, Keller N, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections [J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2012, 18(1): 54-60
- [6] Bogan C, Kaye KS, Chopra T, et al. Outcomes of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolation: matched analysis [J]. *American Journal of Infection Control*, 2014, 42(6): 612-620
- [7] Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009, 53(5): 1868-1873
- [8] Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, et al. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K. *Pneumoniae* [J]. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2009, 30 (12): 1180-1185
- [9] Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2008, 52(3): 1028-1033
- [10] Chang HJ, Hsu PC, Yang CC, et al. Risk factors and outcomes of carbapenem-nonsusceptible *Escherichia coli* bacteremia: a matched case-control study [J]. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 2011, 44 (2): 125-130
- [11] Daikos GL, Karabinis A, Paramythiotou E, et al. VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: analysis of 28 cases [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2007, 29(4): 471-473
- [12] Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae* [J]. *The Journal of Hospital Infection*, 2013, 83 (4): 307-313
- [13] Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, et al. Bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K. *pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes [J]. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2010, 31(12): 1250-1256
- [14] Patel G, Huprikar S, Factor SH, et al. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies [J]. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2008, 29 (12): 1099-1106
- [15] Pouch SM, Kubin CJ, Satlin MJ, et al. Epidemiology and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteriuria in kidney transplant recipients [J]. *Transplant Infectious Disease: an Official Journal of the Transplantation Society*, 2015, 17(6): 800-809
- [16] Shilo S, Assous MV, Lachish T, et al. Risk factors for bacteriuria with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its impact on mortality: a case-control study [J]. *Infection*, 2013, 41(2): 503-509
- [17] Correa L, Martino MD, Siqueira I, et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2013, 11(13): 80
- [18] Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study [J]. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, 60(5): 1124-1130
- [19] Gavia D, Bixler D, Thomas CA, et al. Carbapenem-resis-

- tant *Klebsiella pneumoniae* associated with a long-term care facility West Virginia, 2009 - 2011 [J]. *MMWR*, 2011, 60(41): 1418-1420
- [20] Jiao Y, Qin Y, Liu J, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study [J]. *Pathogens and Global Health*, 2015, 109(2): 68-74
- [21] Gregory CJ, Llata E, Stine N, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant [J]. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2010, 31(5): 476-484
- [22] Cubero M, Cuervo G, Dominguez M, et al. Carbapenem-resistant and carbapenem-susceptible isogenic isolates of *Klebsiella pneumoniae* ST101 causing infection in a tertiary hospital [J]. *BMC Microbiology*, 2015, 3(15): 177
- [23] Khajuria A, Praharaj AK, Kumar M, et al. Carbapenem Resistance among Enterobacter Species in a Tertiary Care Hospital in Central India [J]. *Chemotherapy Research and Practice*, 2014, 2014(10): 972646
- [24] Muscarella LF. Risk of transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and related "superbugs" during gastrointestinal endoscopy [J]. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 2014, 6(10): 457-474
- [25] Rajabnia R, Asgharpour F, Ferdosi Shahandashti E, et al. Nosocomial emerging of (VIM1) carbapenemase-producing isolates of *Klebsiella pneumoniae* in North of Iran [J]. *Iranian Journal of Microbiology*, 2015, 7(2): 88-93
- [26] 王 启, 王 辉, 俞云松, 等. 2014 年中国 15 家教学医院革兰阴性杆菌耐药性监测分析 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(10): 837-845
- [27] Alicino C, Giacobbe DR, Orsi A, et al. Trends in the annual incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: A 8-year retrospective study in a large teaching hospital in northern Italy [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2015, 10(15): 415
- [28] Andria N, Henig O, Kotler O, et al. Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among haematological cancer patients: A retrospective cohort study [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2015, 70(11): 3146-3153
- [29] Huang YL, Hu ZD, Liu S, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104861
- [30] Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(12): 1798-1803
- [31] Vardakas KZ, Rafailidis PI, Konstantelias AA, et al. Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: the study, the patient, the bug or the drug? [J]. *J Infect*, 2013, 66(5): 401-414
- [32] Rottier WC, Ammerlaan HS, Bonten MJ. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended spectrum beta-lactamase - producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(6): 1311-1320
- [33] Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2011, 35(5): 736-755

[收稿日期] 2016-03-23

(上接第 1566 页)

- [13] 罗鹏飞, 俞 浩, 韩仁强, 等. 江苏省居民 2012 年恶性肿瘤死亡率和潜在减寿分析 [J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(7): 547-553
- [13] 朋文佳, 肖长春, 李晓钊, 等. 2009 年合肥市居民恶性肿瘤死因及减寿分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2013, 17(6): 488-491
- [14] 邹积丰, 林 红. 大连市 2002-2009 年恶性肿瘤死因及减寿年分析 [J]. *中国公共卫生*, 2010, 26(7): 835-836
- [15] 伍啸青, 戴 龙, 何志城, 等. 厦门市 2004-2009 年居民恶性肿瘤死亡原因分析 [J]. *中华疾病预防控制杂志*, 2010, 14(8): 768-771
- [16] 严亚琼, 杨念念, 孙惠玲, 等. 武汉市 2009 年居民恶性肿瘤死亡状况及疾病负担 [J]. *中国肿瘤*, 2011, 20(7): 493-497
- [17] Chen Y, Wang XL, Wang JH, et al. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: An updated meta-analysis of prospective studies [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(14): 2137-2145
- [18] 贺宇彤, 许朝阳, 田 国, 等. 河北省居民恶性肿瘤死亡情况及疾病负担 [J]. *中国卫生统计*, 2011, 28(4): 380-384

[收稿日期] 2016-08-07