

• 论 著 •

感染碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌患者全因死亡 Meta 分析^{*}

吴 风, 胡锡池[△], 胡仁静

(南京医科大学附属无锡市第二人民医院检验科 214002)

摘要:目的 评价感染碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)患者的全因死亡风险。方法 检索 Pubmed 数据库、Embase 数据库,并辅以手工检索,检索时间为 2001 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日。对同时含有 CRKP 及碳青霉烯类抗菌药物敏感的肺炎克雷伯菌(CSKP)的临床特征及预后进行研究。采用 Stata14.0 软件进行文献数据分析,并评价 Meta 分析结果的稳定性和发表偏倚。结果 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亚组、综合感染类型亚组(包括尿液、血液、痰等)。队列研究组的 CRKP 感染全因死亡的相对危险度(RR)为 2.76(95%CI:2.17~3.51, $I^2=0$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.519$);血流感染亚组的 RR 为 2.34(95%CI:1.75~3.13, $I^2=0$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.804$);综合感染类型亚组的 RR 为 3.35(95%CI:2.25~4.99, $I^2=0$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.868$)。病例对照研究组的风险比值比(OR)为 2.13(95%CI:1.41~3.21, $I^2=49.6\%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.037$);血流感染亚组的 OR 为 2.54(95%CI:1.52~4.24, $I^2=58.3\%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.035$);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 CRKP 感染的患者死亡率明显高于 CSKP 感染的患者,CRKP 的血流感染与的患者死亡是密切相关的。

关键词:碳青霉烯类;肺炎克雷伯菌;全因死亡;Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.023 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)02-0217-05

All-cause deaths attributable to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: Meta analysis^{*}

WU Feng, HU Xichi[△], HU Renjing

(Department of Clinical Laboratory, Wuxi Second People's Hospital, Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214002, China)

Abstract: Objective To estimate the risk of deaths attributable to carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*(CRKP) by performing a systematic review and Meta-analysis. Attributable death was defined as the difference in all-cause deaths between patients with CRKP infections and those with carbapenem susceptible *klebsiella pnemmoniae*(CSKP) infections. **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. The quality of each study was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale(NOS). Controlled studies were analyzed by Stata14.0 software. The risk ratio(RR) was pooled and the publication bias was evaluated by funnel plots. **Results** 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 (including urine, blood, sputum). The RR of the mortality in cohort studies was 2.76(95%CI:2.17~3.51, $I^2=0$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.519$); the RR of bloodstream infection was 2.34(95%CI:1.75~3.13, $I^2=0$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.804$); the RR of comprehensive infection type subgroups was 3.35(95%CI:2.25~4.99, $I^2=0$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.868$). The odds ratio(OR) of the mortality in case control studies was 2.13(95%CI:1.41~3.21, $I^2=49.6\%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.037$); The OR of bloodstream infection was 2.54(95%CI:1.52~4.24, $I^2=58.3\%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.035$); The OR of comprehensive infection type subgroups was 1.46(95%CI:0.73~2.90, $I^2=25.2\%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.261$). **Conclusion** The number of deaths is significantly higher in patients with CRKP infections and that the number of deaths attributable to CRKP is considerable, CRKP in the bloodstream infections is closely related to death of patients.

Key words: Carbapenem resistant; *Klebsiella pneumoniae*; all-cause deaths; Meta analysis

肺炎克雷伯菌是重要的社区和医院获得性革兰阴性机会致病菌,可导致患者发生血流感染、肺炎、肝脓肿及尿路感染等。近年来多重耐药的肺炎克雷伯菌检出率逐年上升,碳青霉烯类抗菌药物是治疗多重耐药肺炎克雷伯菌的最后防线,但是近年来随着碳青霉烯类抗菌药物在重症感染中的广泛应用,碳

青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)在全球范围内广泛播散,成为抗感染治疗的重大威胁^[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^[2-4]。对于 CRKP 的全因死亡风险并未达成共识,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 CRKP 感染的全因死亡风

* 基金项目:无锡市科技支撑计划资助项目(CSE31N1602)。

作者简介:吴风,女,主管技师,主要从事临床检验工作。 △ 通信作者, E-mail: huxichi@163.com

险作了一个系统的评价。

1 材料与方法

1.1 文献检索 检索 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
Klebsiella pneumoniae OR carbapenemase-producing Klebsiella
pneumoniae OR KPC) AND carbapenem-susceptible Klebsiella
pneumoniae”。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。

1.2 文献纳入标准 (1)以论文形式发表的与 CRKP 感染全
因死亡相关的观察性研究;(2)论文中以碳青霉烯类抗菌药物
敏感的肺炎克雷伯菌(CSKP)为对照组,CRKP 感染组与
CSKP 感染组样本量明确。

1.3 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
因死亡率的的研究;(6)未设置 CSKP 为对照组的研究。

1.4 文献质量评价及数据提取 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(NOS)进行评价,它通过 3 大块共 8 个条目评价病例对
照研究和队列研究,评价采用的是星级系统的半量化原则,每
个质量条目评分用“*”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均是 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。

1.5 统计学处理 应用 Stata14.0 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,分析发表偏倚。队列研究
计算相对危险度(RR)和 95%CI;病例对照研究计算风险比值
比(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 α=0.1,
P<0.10 表示研究之间异质性差异具有统计学意义;I²>50%
时表示存在异质性。发表偏倚采用 Harbord 加权线性回归法
进行分析。

2 结 果

2.1 研究资料筛选 经初步检索,38 篇研究来自 Pubmed 数
据库,65 篇研究来自 Embase 数据库,5 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 25 篇,Embase 剔除不含预后及全文的研究数量 26 篇,加上
5 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,剔除综述或评论 6
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 14 篇。

2.2 研究资料的基本情况 所有的研究分为 CRKP 感染以
及 CSKP 感染 2 组,14 个研究中 10 个是回顾性病例对照研
究,4 个为队列研究。14 个研究中标本类型有 8 个是血流感染
亚组,有 6 个是综合感染类型组(包括尿液、血液、痰等),见表
1。计算 CRKP 与 CSKP 2 组患者的病死率的差值,有 14 个研

究中病死率差值为正值,范围为 26%~44%,在另外 2 个研究
中,主要包括菌血症及其他类型感染,两者的病死率之差为
-3%^[17]及-4%^[18],见表 2。NOS 文献质量评价量表对纳入
的 14 个研究进行质量评估,每篇文献总得分在 6 个“*”号到
8 个“*”号之间,见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征					
作者	年份	国家	感染 类型	CRKP 组 [N _{死亡} /N _总 (%)]	CSKP 组 [N _{死亡} /N _总 (%)]
Ben-David 等 ^[5] _a	2012	以色列	BSI	29/42(69.0)	45/150(30.0)
Daikos 等 ^[6] _a	2009	希腊	BSI	6/14(42.9)	25/148(16.9)
Gasink 等 ^[7] _a	2009	美国	CIT	18/56(32.1)	85/863(9.8)
Schwaber 等 ^[8] _a	2008	以色列	CIT	21/48(43.8)	7/56(12.5)
Daikos 等 ^[9] _b	2007	希腊	BSI	7/13(53.8)	5/43(11.6)
Hussein 等 ^[10] _b	2013	以色列	BSI	45/103(43.7)	62/214(29.0)
Mouloudi 等 ^[11] _b	2010	希腊	BSI	25/37(67.6)	9/22(40.9)
Patel 等 ^[12] _b	2008	美国	BSI	48/99(48.5)	20/99(20.2)
Pouch 等 ^[13] _b	2015	美国	BSI	6/20(30.0)	2/20(10.0)
Shilo 等 ^[14] _b	2012	以色列	BSI	39/135(28.9)	32/127(25.2)
Correa 等 ^[15] _b	2013	巴西	CIT	10/20(50.0)	11/40(27.5)
Falagas 等 ^[16] _b	2007	希腊	CIT	16/53(30.2)	18/53(34.0)
CDC ^[17] _b	2011	美国	CIT	1/19(5.3)	3/38(7.9)
Jiao 等 ^[18] _b	2015	中国	CIT	10/30(33.3)	5/30(16.7)

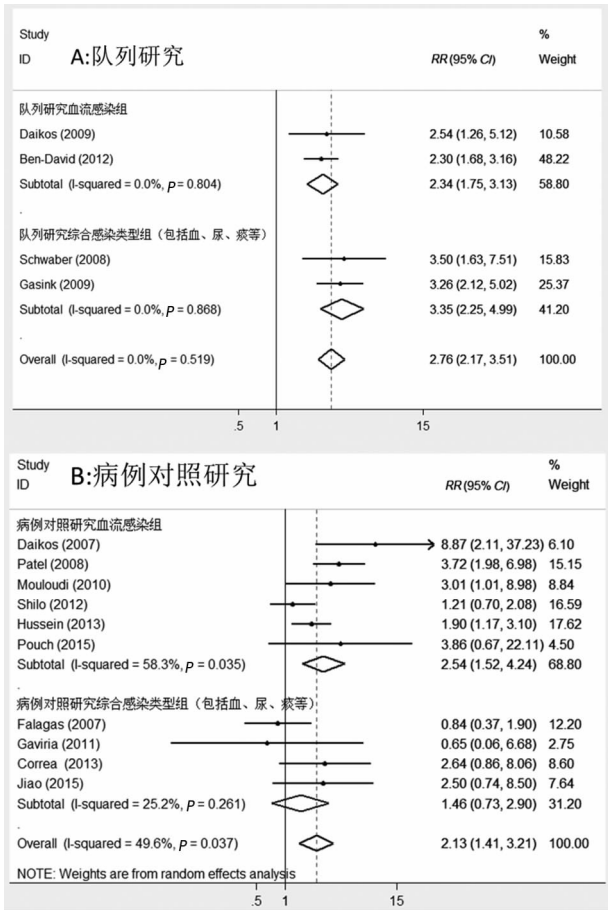
注:_a 为队列研究病例;_b 为病例对照研究;BSI 为血流感染亚组;
CIT 为综合感染类型亚组。

表 2 NOS 文献质量评价量表			
作者	对照组的选择	组间可比性	暴露/结局
Ben-David 等 ^[5]	* * *	* *	* * *
Daikos 等 ^[6]	* * * *	*	* * *
Gasink 等 ^[7]	* * * *	* *	* *
Schwaber 等 ^[8]	* * * *	*	* *
Daikos 等 ^[9]	* * *	*	* *
Hussein 等 ^[10]	* * *	*	* *
Mouloudi 等 ^[11]	* * *	*	* * *
Patel 等 ^[12]	* * *	*	* *
Pouch 等 ^[13]	* * *	*	* *
Shilo 等 ^[14]	* * *	*	* *
Correa 等 ^[15]	* * *	*	* *
Falagas 等 ^[16]	* * *	*	* *
CDC ^[17]	* * *	*	* *
Jiao 等 ^[18]	* * *	*	* *

注:暴露是病例对照研究评价项目;结局是队列研究评价项目。

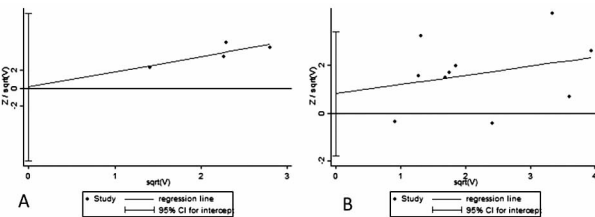
2.3 CRKP 感染的全因死亡风险分析 按照队列研究和病例
对照研究进行分层分析,根据患者的感染类型分为血流感染
组、综合感染类型亚组(包括尿液、血液、痰等)。队列研究组内
无明显的统计学异质性(CRKP 感染:I²=0,P_{heterogeneity}=
0.519;血流感染亚组:I²=0,P_{heterogeneity}=0.804;综合感染类型

亚组： $I^2=0$ ， $P_{\text{heterogeneity}}=0.868$ ），因此采用固定效应模型进行分析。较之 CSKP 感染组，CRKP 感染全因死亡的合并风险升高了 2.76 倍（ $RR=2.76$ ，95% CI : 2.17~3.51）；分层分析显示，血流感染亚组的 RR 为 2.34（95% CI : 1.75~3.13），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 CRKP 感染的全因死亡的相对风险比高于 CSKP 组。见图 1A。病例对照研究组内存在明显的异质性（CRKP 感染： $I^2=49.6\%$ ， $P_{\text{heterogeneity}}=0.037$ ；血流感染亚组： $I^2=58.3\%$ ， $P_{\text{heterogeneity}}=0.035$ ；综合感染类型亚组： $I^2=25.2\%$ ， $P=0.261$ ），因此采用随机效应模型进行分析。病例对照组的 CRKP 感染全因死亡合并效应量 OR 为 2.13（95% CI : 1.41~3.21）；分层分析显示，血流感染亚组的 OR 为 2.54（95% CI : 1.52~4.24），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 CRKP 感染的全因死亡的相对风险比高于 CSKP 组，其差异主要存在于血流感染亚组。见图 1B。



注：A 为队列研究组；B 为病例对照研究组。

图 1 CRKP 感染患者与 CSKP 感染患者死亡风险比较



注：A 为队列研究组；B 为病例对照研究组。

图 2 Harbord 加权线性回归法偏倚分析图

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（ $P_{\text{队列研究组}}=0.42$ ， $P_{\text{病例对照研究组}}=0.18$ ）。见图 2。

3 讨论

近年来，由于碳青霉烯类抗菌药物的广泛应用，CRKP 的检出率明显上升，并且屡有某些地区重症病区散在暴发的案例报道^[19-23]。本研究分析了 CRKP 感染的全因死亡风险，从预后的角度对 CRKP 的感染做了一个全面的分析，结果提示：队列研究组 CRKP 感染患者的死亡风险是 CSKP 感染患者的 2.76 倍，病例对照研究组 CRKP 感染患者的死亡风险是 CSKP 感染患者的 2.13 倍。

目前 CRKP 感染占碳青霉烯类抗菌药物耐药的肠杆菌科细菌的 80.0%^[24-25]，本研究设计为肺炎克雷伯菌的 Meta 分析，对研究整个肠杆菌科细菌的感染风险存在一定的意义。14 个研究中病例对照研究占 71.5%（10/14），队列研究占 28.5%（4/14），病例对照研究在前瞻性设计上差于队列研究^[26]。按照队列研究和病例对照研究进行分层分析。队列研究组统计学异质性小（ $I^2=0$ ， $P_{\text{heterogeneity}}=0.519$ ），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（CRKP 感染： $I^2=49.6\%$ ， $P_{\text{heterogeneity}}=0.037$ ），采用随机效应模型进行分析。

本研究中共有 8 个是对研究血液中 CRKP 感染患者的病死率的研究，其余 6 个研究中涵盖多种标本类型的 CRKP 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研究组各分为血流感染及综合感染类型两个亚组。队列研究组的 CRKP 感染全因死亡的合并效应量 RR 为 2.76（95% CI : 2.17~3.51）；病例对照研究组的 CRKP 感染全因死亡合并效应量 OR 为 2.13（95% CI : 1.41~3.21）；结果显示队列研究组及病例对照研究组 CRKP 感染的全因死亡的风险均明显高于 CSKP 组，但是病例对照研究组的异质性较大，分析原因主要是 Pouch 等^[13]的研究中数据量较小。队列研究组的血流感染亚组的 RR 为 2.34（95% CI : 1.75~3.13）；病例对照研究组血流感染亚组的 OR 为 2.54（95% CI : 1.52~4.24）；结果说明血流感染中 CRKP 感染患者的死亡风险高于 CSKP 感染患者死亡风险，CRKP 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亚组的 RR 为 3.35（95% CI : 2.25~4.99）；病例对照研究组综合感染类型亚组的 OR 为 1.46（95% CI : 0.73~2.90）；队列研究组综合感染类型亚组 95% CI 中包括了 1，说明该亚组的 CRKP 死亡风险并不高于 CSKP，可能由于 Falagas 等^[16]和 CDC^[17] 2 个研究 CRKP 相比 CSKP 的病死率差值是负值造成。14 个研究评分在 6~8 个“*”号。NOS 量表很好地结合了两类研究的实际，从随机对照中得以引申，能较好地应用于非随机对照试验的系统评价。

本研究的不足之处：（1）本研究病例对照研究数量大于 50%，研究质量低于队列研究，存在一定的局限性。（2）患者均为重症监护病房（ICU）患者，基础疾病较多，存在影响预后的干扰因素。（3）综合感染类型亚组（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 CRKP 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偏倚。

总之，本 Meta 分析结果表明 CRKP 导致全因死亡的风险高于 CSKP，血流感染与 CRKP 的死亡是密切相关的，但是需

要更多和更大规模的研究包括血流感染以外的感染更加清楚地阐明这个问题^[27-29]。本研究需要进一步原始的研究来确定 CRKP 比 CSKP 风险增加的原因,研究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 CRKP 感染已经迫在眉睫,更严格的感染控制措施以及新型抗菌药物应用显得尤为重要^[30]。

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. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15 (5): 401-410.
- [4] Zhao F, Zhang J, Fu Y, 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]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 (1): 54-60.
- [6] 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]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53 (5): 1868-1873.
- [7] Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, et al. Risk factors and clinical impact of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2009, 30 (12): 1180-1185.
- [8] 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]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52 (3): 1028-1033.
- [9] Daikos GL, Karabinis A, Paramythiotou E, et al. VIM-1-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: analysis of 28 cases[J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 29 (4): 471-473.
- [10] 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]. J Hosp Infect, 2013, 83 (4): 307-313.
- [11] Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, et al. Bloodstream infections caused by metallo- β -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]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31 (12): 1250-1256.
- [12] Patel G, Huprikar S, Factor SH, et al. Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008, 29 (12): 1099-1106.
- [13] Pouch SM, Kubin CJ, Satlin MJ, et al. Epidemiology and outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteriuria in kidney transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2015, 17 (6): 800-809.
- [14] 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.
- [15] Correa L, Martino MD, Siqueira IA, 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 Infect Dis, 2013, 13: 80.
- [16] Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, et al. Risk factors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections: a matched case control study[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60 (5): 1124-1130.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae associated with a long-term care facility West Virginia, 2009—2011 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2011, 60 (41): 1418-1420.
- [18] 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]. Pathog Glob Health, 2015, 109 (2): 68-74.
- [19] 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.
- [20] Cubero M, Cuervo G, Dominguez MÁ, et al. Carbapenem-resistant and carbapenem-susceptible isogenic isolates of Klebsiella pneumoniae ST101 causing infection in a tertiary hospital[J]. BMC Microbiol, 2015, 15: 177.
- [21] Khajuria A, Prahara AK, Kumar M, et al. Carbapenem resistance among enterobacter species in a tertiary care hospital in central India[J]. Chemother Res Pract, 2014; 972646.
- [22] Muscarella LF. Risk of transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and related “superbugs” during gastrointestinal endoscopy[J]. World J Gastrointest Endosc, 2014, 6 (10): 457-474.

- [23] Rajabnia R, Asgharpour F, Ferdosi Shahandashti E, et al. Nosocomial emerging of (VIM1) carbapenemase-producing isolates of *Klebsiella pneumoniae* in North of Iran [J]. *Iran J Microbiol*, 2015, 7(2): 88-93.
- [24] 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.
- [25] 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 Infect Dis*, 2015, 15(1): 415.
- [26] 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]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(11): 3146-3153.
- [27] 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.

- [28] 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: 401-414.
- [29] Rottier WC, Ammerlaan HS, Bonten MJ. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and patient outcome: a meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(6): 1311-1320.
- [30] 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: 2016-08-06 修回日期: 2016-10-12)

(上接第 216 页)

- [9] 王茂贵. 小儿胃肠道特点、黏膜屏障与胃肠功能障碍[J]. *中国实用儿科杂志*, 2001, 16(1): 2-5.
- [10] Doulami G, Triantafyllou S, Natoudi M, et al. Normal values of 24H multichannel intraluminal impedance pH-Metry in a Greek obese population based on Montreal definition of Gerd [J]. *Obes Surg*, 2016, 26(1): 126-131.
- [11] Rasijeff A, Jackson W, Burke JM, et al. PWE-172 does salivary pepsin measurement change diagnostic outcome in patients investigated by 24 h ph monitoring? [J]. *Gut*, 2015, 64(Suppl 1): 3-A288.
- [12] 潘雅芳. 对发生新生儿肠胃功能障碍的患儿进行早期干预的效果观察[J]. *当代医药论丛*, 2015, 13(12): 206-207.
- [13] Kopf S, Oikonomou D, Eynatten MV, et al. Urinary excretion of high molecular weight adiponectin is an independent predictor of decline of renal function in type 2 diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(3): 479-489.
- [14] Chauhan K, Singh P, Kumar V, et al. Investigation of Ugi-4CC derived 1H-tetrazol-5-yl-(aryl) methyl piperazinyl-6-fluoro-4-oxo-1, 4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid: synthesis, biology and 3D-QSAR analysis [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 78(41): 442-454.
- [15] Lamour G, Yip CK, Li H, et al. High intrinsic mechanical flexibility of mouse prion nanofibrils revealed by measure-

ments of axial and radial Young's moduli [J]. *ACS Nano*, 2014, 8(4): 3851-3861.

- [16] Barbosa-Pereira L, Bilbao A, Vilches P, et al. Brewery waste as a potential source of phenolic compounds: optimisation of the extraction process and evaluation of antioxidant and antimicrobial activities [J]. *Food Chem*, 2014, 145(30): 191-197.
- [17] Leblanc PM, Doggett TA, Choi J, et al. An immunogenic peptide in the a-box of HMGB1 reverses apoptosis-induced tolerance through RAGE [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(4): 125-126.
- [18] Gomez CV, Cruz DC, Mose R, et al. ChemInform abstract: organocatalytic cascade reactions: diversity-oriented synthesis for the construction of hydroisoquinoline scaffolds [J]. *Chem Commun*, 2014, 50(45): 6035-6038.
- [19] 何平, 刘志峰, 李玫, 等. 24 小时食管动态 pH-阻抗联合监测评估小儿胃食管反流性咳嗽的临床特征 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2014, 32(8): 604-607.
- [20] 张娟, 李在玲, 葛颖, 等. 24 小时食管多通道腔内阻抗联合 pH 监测技术在早产儿中的应用 [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(4): 298-302.

(收稿日期: 2016-08-02 修回日期: 2016-10-08)

欢迎投稿

欢迎订阅