

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.013

机械通气患者质谱激光病原学检测气管导管末端病原菌的特征分析*

王 莉¹,汪婉婷^{2#},李武林¹,孙亚蒙³,豆振锋¹,姜婷婷¹,徐 军³,吴 晓^{1△}

1. 上海健康医学院附属嘉定区中心医院急诊科,上海 201800;2. 上海市嘉定区嘉定工业区
社区卫生服务中心全科医学科,上海 201800;3. 上海柏辰中心实验室,上海 200233

摘 要:目的 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱检测,探讨机械通气患者气管导管末端病原菌的临床特征及相关影响因素。方法 选取 2019—2020 年上海健康医学院附属嘉定区中心医院急诊 ICU 收治的机械通气患者共 105 例为研究对象,记录所有患者入院时的一般人口学资料(性别、年龄)及合并症(高血压病、糖尿病等),计算并记录急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE II 评分),记录导管留置原因及留置时间,随访患者并记录住院天数及预后,统计分析气管导管末端病原菌的临床特征。结果 机械通气患者 ICU 总体病死率为 36.2%。纳入患者气管导管末端检出病原菌 105 株,其中革兰阳性菌 11 株,占 10.5%;革兰阴性菌 86 株,占 81.9%;真菌 8 株,占 7.6%。病原菌以鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌及金黄色葡萄球菌为主。相较于 2019 年,2020 年肺炎克雷伯菌的检出率增加($P<0.001$)。鲍曼不动杆菌的检出率在 <65 岁组和 ≥ 65 岁组之间,以及导管留置时间 ≤ 6 d 组和导管留置时间 >6 d 组之间差异均有统计学意义($P<0.05$)。ICU 总体病死率随着病原菌菌种的增多而增加($P<0.05$)。检出耐药菌 50 例,均为革兰阴性菌,占有病原菌株的 47.6% (50/105)。耐药菌的发生与导管留置时间呈正相关($r=0.246, P=0.011$)。结论 机械通气患者气管导管末端病原菌以革兰阴性杆菌占比最高,其中以鲍曼不动杆菌及肺炎克雷伯菌为主;鲍曼不动杆菌的检出率与患者年龄、导管留置时间存在关联,肺炎克雷伯菌检出率有上升趋势;存在复合病原菌的患者,ICU 病死率显著增加;耐药菌的发生与导管留置时间密切相关。

关键词:机械通气; 气管导管末端; 病原菌; 临床特征; 相关影响因素

中图分类号:R446.5 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2022)15-2068-05

Clinical characteristics of pathogen of endotracheal tube end in patients with mechanical ventilation based on mass spectrometry and laser pathogen detection*

WANG Li¹,WANG Wanting^{2#},LI Wulin¹,SUN Yameng³,DOU Zhenfeng¹,
JIANG Tingting¹,XU Jun³,WU Xiao^{1△}

1. Department of Emergency, Jiading District Central Hospital Affiliated Shanghai University of
Medicine and Health Sciences, Shanghai 201800, China; 2. Department of General Practice,
Jiading Gongye District Community Healthcare Center of Jiading District, Shanghai 201800 China;
3. Bochen Center Laboratory, Shanghai 200233, China

Abstract: Objective To explore the clinical characteristics and related influencing factors of endotracheal tube end endotracheal tube end pathogens in patients with mechanical ventilation based on matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry detection. **Methods** Totally 105 patients who received mechanical ventilation from emergency ICU in Jiading District Central Hospital Affiliated Shanghai University of Medicine and Health Sciences from 2019 to 2020 were enrolled. The demographic data (gender, age) and complications (hypertension, diabetes, etc.) of all patients were recorded. Then acute physiology and chronic health evaluation scoring system (APACHE II score) was calculate and record, the reason and the time of catheter indwelling were recorded, the patients were followed up, the length of stay and prognosis were recorded, and the clinical characteristics of pathogens at the end of endotracheal tube were statistically analyzed. **Results** The overall mortality of patients with mechanical ventilation in ICU was 36.2%, 105 strains of pathogenic bacteria were detected at the end of tracheal intubation, including 11 strains of Gram-positive bac-

* 基金项目:上海市嘉定区科学技术委员会自然科学研究项目(JDKW-2020-0020)。

作者简介:王莉,女,副主任医师,主要从事急重症患者临床与基础研究。 # 共同第一作者简介:汪婉婷,女,医师,主要从事患者社区随访与管理。 △ 通信作者,E-mail:wx5187@163.com。

teria, accounting for 10.5%; 86 strains of Gram-negative bacilli accounted for 81.9%; 8 strains of fungi, accounting for 7.6%. The main pathogens were *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*. Compared with 2019, the detection rate of *Klebsiella pneumoniae* increased in 2020 ($P < 0.001$). There were significant differences in the detection rate of *Acinetobacter baumannii* between under 65 years old group and people ≥ 65 years old group, and catheter indwelling time ≤ 6 d group and catheter indwelling time > 6 d group ($P < 0.05$). The overall mortality in ICU increased with the increase of kind of pathogenic bacteria ($P < 0.05$). 50 cases of drug-resistant bacteria were detected, all of which were Gram-negative bacteria, accounting for 47.6% (50/105) of all pathogenic strains. The occurrence of drug-resistant bacteria was positively correlated with the days of catheter retention ($r = 0.246, P = 0.011$). **Conclusion** Gram-negative bacilli accounts for the highest proportion of pathogens at the end of endotracheal tube in patients with mechanical ventilation, mainly *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. The production of *Acinetobacter baumannii* is correlated with the age and the catheter indwelling time of the patients. The proportion of *Klebsiella pneumoniae* shows an increasing trend. The mortality of patients with complex pathogens in ICU increases significantly. The occurrence of drug-resistant bacteria is closely related to the time of catheter indwelling.

Key words: mechanical ventilation; the end of endotracheal tube; pathogen; clinical characteristics; related influencing factors

机械通气是治疗呼吸衰竭和危重患者呼吸支持最为有效的手段,研究表明,相对于非机械通气患者,机械通气患者由于不同病原菌的感染,其病情更为严重,病死率更高^[1-2];同时,若患者发生耐药菌感染,则更容易发生呼吸机依赖而严重影响生活质量,甚至增加病死率^[3]。气管导管是机械通气患者一个临时的人工呼吸通道,但同时也为致病菌进入原本无菌的下呼吸道及肺部深部提供了直接的通道^[4],从而可能导致病原菌发生变化,使原有感染进一步加重或继发新发感染^[5]。故了解该类患者肺部内病原菌的分布尤其重要。

气管导管插入患者气道,距离隆突位置较近,笔者前期研究发现,气管导管末端可能更能真实反映导管病原菌分布,是该类患者病原菌检测的标本来源之一^[6]。有研究发现,气管导管作为检测标本,培养的结果可信度相对较高^[7-9],但标本培养的时间较长,且影响因素较多。基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)是近年来发展起来的一种新型细菌鉴定技术,其不但可以直接快速鉴定单个分离纯化的菌落,还可用于一些无菌体液如脑脊液、血液等的直接鉴定,同时也可以大大缩短鉴定检测时间^[10-11]。目前,鲜见选取机械通气成人患者气管导管末端作为标本的相关研究,且基于 MALDI-TOF MS 病原学检测病原菌的分布特点尚不清楚,故本研究旨在探讨并分析机械通气患者气管导管末端病原菌的临床特征及相关影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019—2020 年入住上海健康医学院附属嘉定区中心医院急诊 ICU 的 105 例患者为研究对象。纳入标准:实施机械通气的患者。排除

标准:(1)拒绝或不同意进行气管导管标本检测;(2)革兰染色结果和已知对照菌不一致。所有机械通气患者的诊断与治疗均参照指南进行^[12]。所有患者中,男 73 例(69.5%),女 32 例(30.5%);平均年龄(72.6 $\pm$ 15.7)岁;合并高血压、糖尿病者分别占比为 51.4%(54/105)、23.8%(25/105),机械通气的原因以肺部疾病(37.1%)、休克(13.3%)、慢性阻塞性肺疾病(13.3%)及重症脑血管病(10.5%)为主,平均急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分)(23.3 $\pm$ 5.8)分,导管留置时间为 8(5~21)d,ICU 住院天数为 14(8~27)d。

1.2 方法 记录所有患者入院时的一般人口学资料(性别、年龄)及既往病史(高血压、糖尿病等),根据 24 h 内的实验室数据及一般资料的最差值计算并记录 APACHE II 评分,记录导管留置原因、导管留置时间,随访患者并记录住院天数及预后。在患者拔管时(病情好转撤机拔管、更换气管导管及死亡拔管)用无菌剪刀剪取气管导管末端 1~2 cm,放入无菌试管中送检,采用质谱激光病原学检测,记录病原菌检测结果及导管在体内留置时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。变化趋势的分析采用 Jonckheere-Terpstra 检验。计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验(若期望值 < 5 ,则采用 Fisher 确切概率法)。采用 Spearman 相关进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌分布及近 2 年趋势 所有纳入患者气管

插管末端检测出 129 份结果,其中病原菌 105 株,占 81.4%,正常呼吸道菌群 24 株,占 18.6%。105 株病原菌中,革兰阳性菌 11 株,占 10.5%;革兰阴性菌 86 株,占 81.9%;真菌 8 株,占 7.6%。病原菌以鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌为主,且相较于 2019 年,2020 年肺炎克雷伯菌的检出率增加(37.0% vs. 7.8%, $P<0.001$),见表 1。

2.2 病原菌的分布与年龄关系 将 105 株病原菌按患者年龄分为<65 岁组和≥65 岁组。<65 岁组以肺炎克雷伯菌为主,占 33.3%;鲍曼不动杆菌的检出率在<65 岁组和≥65 岁组中差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 病原菌分布情况[n(%)]				
病原菌种	合计 (n=105)	2019 年 (n=51)	2020 年 (n=54)	P
革兰阳性菌				
金黄色葡萄球菌	10(9.5)	5(9.8)	5(9.3)	1.000
溶血性葡萄球菌	1(1.0)	1(2.0)	0(0.0)	0.486
革兰阴性菌				
鲍曼不动杆菌	48(45.7)	21(41.2)	27(50.0)	0.434
肺炎克雷伯菌	24(22.9)	4(7.8)	20(37.0)	<0.001
铜绿假单胞菌	9(8.6)	6(11.8)	3(5.6)	0.311
嗜麦芽黄单胞菌	3(2.9)	2(3.9)	1(1.9)	0.611
摩氏摩根菌	1(1.0)	1(2.0)	0(0.0)	0.486
奇异变形菌	1(1.0)	1(2.0)	0(0.0)	0.486
真菌				
白念珠菌	4(3.8)	3(5.9)	1(1.9)	0.354
酵母菌	4(3.8)	2(3.9)	2(3.7)	1.000

表 2 病原菌在不同年龄组中的分布比较[n(%)]			
病原菌种	<65 岁组 (n=24)	≥65 岁组 (n=81)	P
革兰阳性菌			
金黄色葡萄球菌	3(12.5)	7(8.3)	0.415
溶血性葡萄球菌	1(4.2)	0(0.0)	0.200
革兰阴性菌			
鲍曼不动杆菌	5(20.8)	43(51.2)	0.024
肺炎克雷伯菌	8(33.3)	16(19.1)	0.082
铜绿假单胞菌	3(12.5)	6(7.1)	0.379
嗜麦芽黄单胞菌	1(4.2)	2(2.4)	0.492
摩氏摩根菌	0(0.0)	1(1.2)	1.000
奇异变形菌	0(0.0)	1(1.2)	1.000
真菌			
白念珠菌	0(0.0)	4(4.8)	0.581
酵母菌	0(0.0)	4(4.8)	0.581

2.3 病原菌分布与导管留置时间的关系 将 105 株病原菌按患者导管留置时间分为≤6 d 组和>6 d 组。相较于导管留置时间≤6 d 组的患者,导管留置时间>6 d 组的患者鲍曼不动杆菌的检出率明显增高($P<0.05$)。见表 3。

表 3 病原菌在不同导管留置时间组中的分布比较[n(%)]			
病原菌种	≤6 d(n=31)	>6 d(n=74)	P
革兰阳性菌			
金黄色葡萄球菌	6(19.4%)	4(5.4)	0.061
溶血性葡萄球菌	1(3.2)	0(0.0)	0.295
革兰阴性菌			
鲍曼不动杆菌	9(29.0)	39(52.7)	0.026
肺炎克雷伯菌	7(22.6)	17(23.0)	0.965
铜绿假单胞菌	1(3.2)	8(10.8)	0.276
嗜麦芽黄单胞菌	1(3.2)	2(2.7)	1.000
摩氏摩根菌	0(0.0)	1(1.4)	1.000
奇异变形菌	1(3.2)	0(0.0)	1.000
真菌			
白念珠菌	2(6.5)	2(2.7)	0.580
酵母菌	3(9.7)	1(1.4)	0.076

2.4 ICU 病死率与病原菌关系 ICU 总体病死率为 36.2%,将患者按病原菌感染情况分为正常呼吸道菌群组、单一病原菌组、复合病原菌组,ICU 病死率随着病原菌菌种的增多而增加(20.8% vs. 37.7% vs. 50.0%, $P=0.043$),见图 1。

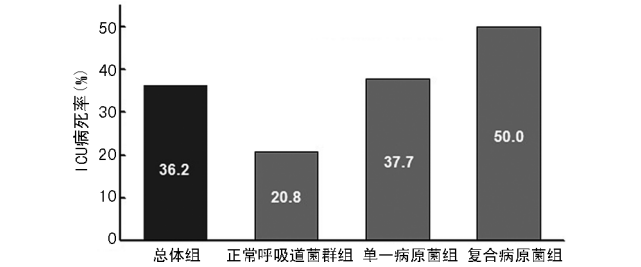


图 1 正常呼吸道菌群、单一病原菌及复合病原菌组的 ICU 病死率比较

2.5 病原菌耐药分析 105 株病原菌中,检出耐药菌 50 例,占 47.6%(50/105);耐药菌均为革兰阴性菌。耐药菌以鲍曼不动杆菌[66%(33/50)]及肺炎克雷伯菌[28%(14/50)]为主。Spearman 相关分析发现,耐药菌的发生与导管留置时间呈正相关($r=0.246$, $P=0.011$),而与 APACHE II 评分及住 ICU 时间无关($P>0.05$)。

3 讨 论

本研究结果显示,机械通气患者气管导管末端病原菌以革兰阴性菌检出率最高,其中以鲍曼不动杆菌及肺炎克雷伯菌为主;鲍曼不动杆菌的检出率在<65

岁组和 ≥ 65 岁组中差异有统计学意义($P < 0.05$),肺炎克雷伯菌检出率呈上升趋势;存在复合病原菌的患者的 ICU 病死率明显增加;且耐药菌的出现与导管留置时间呈正相关。

快速明确引起感染的病原菌有助于控制感染及减少耐药菌株的产生,而传统培养法作为临床诊断感染性疾病的“金标准”具有一定的片面性^[12-14]。研究发现,气管内吸出物培养结果的合格率较低^[15],且气管内吸出物对气管插管患者肺部感染的诊断价值特异性较低^[16-17],而选择气管导管末端作为标本,其结果合格率相对更高,可信度更高^[18],这表明从临床实际应用价值的角度来说,气管导管末端作为病原菌检测的标本可能更有意义。同时,有研究表明,在血流感染的病原菌方面,ICU 患者与非 ICU 患者感染的病原菌基本相似,且虽然不能确定病原菌的高耐药率是患者死亡的独立因素,但死亡风险与病原菌耐药性的产生可能存在潜在的关联^[19-20]。

质谱激光病原学检测是近年来发展起来的一种新型细菌鉴定技术,仅在几分钟内就能获得被测病原菌的蛋白质指纹图谱,并通过文库比对得到鉴定结果,且可利用其蛋白质指纹图谱中的异质性特征峰的比对进行耐药菌株的快速筛查。

本研究结果显示,采用 MALDI-TOF/MS 检测,机械通气患者气管导管末端的病原菌共检出 105 株,以革兰阴性菌为主,其次为革兰阳性菌和真菌;在革兰阴性菌中以鲍曼不动杆菌及肺炎克雷伯菌为主,这与部分研究结论一致^[14-15,19],提示在 ICU 患者中,需重视此类病原菌感染。进一步分析发现,鲍曼不动杆菌在 ≥ 65 岁的老年患者及导管留置时间 > 6 d 的患者中检出率明显增加,提示在病情控制的前提下,尽早拔除留置导管可能是减少鲍曼不动杆菌产生的方法之一。此外,肺炎克雷伯菌检出率在 2020 年较 2019 年明显增加,提示临床需重视病原菌的变迁。

本研究结果显示,革兰阳性菌以金黄色葡萄球菌为主,且其检出率在 2019 年和 2020 年无明显变化,这说明革兰阳性菌分布较稳定,同时,金黄色葡萄球菌在 ≥ 65 岁组中检出率降低,这可能与高龄患者中鲍曼不动杆菌检出率较高有关,也在一定程度上提示临床需重视高龄患者革兰阴性菌感染,及时在早期进行针对性地治疗。此外,ICU 病死率随着病原菌菌种的增多而增加,对于多种病原菌同时存在的患者,由于菌种之间相互作用,且作用机制不明,会增加其治疗的难度^[21-23]。本研究还发现,耐药菌的产生与导管留置时间密切相关,可能原因为:(1)ICU 患者耐药发生率高于非 ICU 患者^[15,19];(2)机械通气患者纤毛清除异物的能力下降,增加了细菌进入呼吸道的概率,而导管留置时间越长,势必增加多重感染的概率,使抗

菌药物的使用复杂化,进而导致耐药的发生率增加^[24];(3)留置导管时间越长,越容易造成感染的反复发生,从而增加抗菌药物的使用时间,进而增加耐药风险^[14,23]。提示临床须重视合理用药,坚持细菌耐药性监测及加强防控^[25-27],且临床应尽早缩短导管留置时间,减少耐药菌的产生。

本研究存在一定的局限性:(1)气管导管末端作为病原菌检测的标本,虽然可信度较高,但标本获取难度较大,且时间可能相对滞后;(2)目前我国基层医院病原学检查仍然以微生物学培养为主,本研究采用 MALDI-TOF/MS 检测病原菌,但若能通过分子诊断技术进一步证实则更加完善;(3)气管导管生物膜的微生物组成可能与患者口咽部定植菌群有关^[15-16,26],而是否引起机体感染则与机体免疫功能及微生物之间的相互作用及抗菌药物的使用等多个变量有关,需扩大更多的变量数据进行研究;(4)本研究为单中心研究,患者来源集中在当地,病原菌的分布可能存在地域性,需多中心、大样本的研究进一步证实。

综上所述,采用 MALDI-TOF/MS 对机械通气患者气管导管末端病原菌进行检测,结果显示,革兰阴性菌以鲍曼不动杆菌及肺炎克雷伯菌为主,革兰阳性菌以金黄色葡萄球菌为主;导管留置时间与病原菌的分布及耐药菌的产生密切相关。

参考文献

- [1] 张阵,诸宏伟,陈娟娟,等. 儿童重症监护病房呼吸机相关性肺炎病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国微生态学, 2016,28(11):1289-1291.
- [2] KHARABA A, ALGETHAMY H, HUSSEIN M, et al. Incidence, outcomes, and predictors of Acinetobacter infection in Saudi Arabian critical care units[J]. J Crit Care, 2021,66:109-116.
- [3] OHBE H, SASABUCHI Y, YAMANA H, et al. Intensive care unit versus high-dependency care unit for mechanically ventilated patients with pneumonia: a nationwide comparative effectiveness study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2021,13:100185.
- [4] DUKE G J, MORAN J L, SANTAMARIA J D, et al. Safety of the endotracheal tube for prolonged mechanical ventilation[J]. J Crit Care, 2021,61:144-151.
- [5] DANIN P E, GIROU E, LEGRAND P, et al. Description and microbiology of endotracheal tube biofilm in mechanically ventilated subjects[J]. Respir Care, 2015,60(1):21-29.
- [6] SHEN L, WANG F, SHI J, et al. Microbiological analysis of endotracheal aspirate and endotracheal tube cultures in mechanically ventilated patients[J]. BMC Pulm Med, 2019,19(1):162.
- [7] 宋超,余加林,艾青,等. 机械通气新生儿气管导管表面生物膜细菌多样性研究[J]. 中华儿科杂志, 2013,51(8):

602-606.

- [8] SPENCER S, THOMPSON M G, FLANNERY B, et al. Comparison of respiratory specimen collection methods for detection of influenza virus infection by reverse transcription-PCR: a literature review[J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(9): 27-29.
- [9] ANTOINE J, INGLIS G D T, WAY M, et al. Bacterial colonisation of the endotracheal tube in ventilated very preterm neonates: a retrospective cohort study[J]. *J Paediatr Child Health*, 2020, 56(10): 1607-1612.
- [10] BUSZEWSKA-FORAJTA M, POMASTOWSKI P, MO NEDEIRO F, et al. New approach in determination of urinary diagnostic markers for prostate cancer by MALDI-TOF/MS[J]. *Talanta*, 2022, 236: 122843.
- [11] CARVALHO M I, CARVALHO J A, MARTÍNEZ-ÁLVAREZ S, et al. Characterization of ESBL-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a Northern Portuguese hospital: predominance of CTX-M-15 and high genetic diversity[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(9): 1914.
- [12] FICHTNER F, MOERER O, WEBER-CARSTENS S, et al. Clinical guideline for treating acute respiratory insufficiency with invasive ventilation and extracorporeal membrane oxygenation: evidence-based recommendations for choosing modes and setting parameters of mechanical ventilation[J]. *Respiration*, 2019, 98(4): 357-372.
- [13] FONTAINE C, ARMAND-LEFÈVRE L, MAGNAN M, et al. Relationship between the composition of the intestinal microbiota and the tracheal and intestinal colonization by opportunistic pathogens in intensive care patients[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0237260.
- [14] TIMSIT J F, SCHWEBEL C, STYFALOVA L, et al. Impact of bronchial colonization with *Candida* spp. on the risk of bacterial ventilator-associated pneumonia in the ICU: the FUNGIBACT prospective cohort study[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(6): 834-843.
- [15] GARNACHO-MONTERO J, GUTIÉRREZ-PIZARRA YA A, LOPEZ-GARCÍA I, et al. Pneumonia in mechanically ventilated patients: no diagnostic and prognostic value of different quantitative tracheal aspirates thresholds[J]. *Infect Dis (London)*, 2018, 50(1): 44-51.
- [16] CHANG Y, JEON K, LEE S M, et al. The Distribution of Multidrug-resistant microorganisms and treatment status of hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia in adult intensive care units: a prospective cohort observational study[J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(41): e251.
- [17] 雷莉莉, 徐春华, 李春梅. 2014—2018 年支气管镜肺泡灌洗液主要病原菌及其耐药性分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(4): 91-95.
- [18] RUBANO J A, JASINSKI P T, RUTIGLIANO D N, et al. Tracheobronchial slough, a potential pathology in endotracheal tube obstruction in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the intensive care setting[J]. *Ann Surg*, 2020, 272(2): e63-e65.
- [19] LIU J, FANG Z, YU Y, et al. Pathogens distribution and antimicrobial resistance in bloodstream infections in twenty-five neonatal intensive care units in China, 2017—2019[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2021, 10(1): 121.
- [20] 龚书榕, 胡辛兰, 于荣国. 外科和内科重症监护室血培养分离菌分布特点及耐药性分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(1): 68-75.
- [21] NELSON R E, HYUN D, JEZEK A, et al. Mortality, length of stay, and healthcare costs associated with multidrug-resistant bacterial infections among elderly hospitalized patients in the United States[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(6): 1070-1080.
- [22] MCCARTHY R R, LARROUY-MAUMUS G J, MEIQI TAN M G C, et al. Antibiotic resistance mechanisms and their transmission in *acinetobacter baumannii* [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1313: 135-153.
- [23] LIN T L, CHANG P H, CHEN L, et al. Risk factors and mortality associated with multi-drug-resistant Gram-negative bacterial infection in adult patients following abdominal surgery[J]. *J Hosp Infect*, 2022, 119: 22-32.
- [24] BUETTI N, LO PRIORE E, ATKINSON A, et al. Catheter-related infections: does the spectrum of microbial causes change over time? A nationwide surveillance study [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(12): e023824.
- [25] WU X, SHI Q, SHEN S, et al. Clinical and bacterial characteristics of *klebsiella pneumoniae* affecting 30-day mortality in patients with bloodstream infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 688989.
- [26] BADGER-EMEKA L I, AL-SULTAN A A, BOHOL M F F, et al. Genetic analysis, population structure, and characterisation of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* from the Al-Hofuf Region of Saudi Arabia[J]. *Pathogens*, 2021, 10(9): 1097.
- [27] POLEMIS M, TRYFINOPOULOU K, GIAKKOUPIS P, et al. Eight-year trends in the relative isolation frequency and antimicrobial susceptibility among bloodstream isolates from Greek hospitals: data from the Greek Electronic System for the Surveillance of Antimicrobial Resistance-WHONET-Greece, 2010 to 2017[J]. *Euro Surveill*, 2020, 25(34): 1900516.