

COVID-19 疫情防控措施对肺炎克雷伯菌的分布及耐药性的影响^{*}

黄贵¹ 曾强林¹ 柯贵宝² 杨进¹ 张亚美¹ 李珊娜¹

(1. 成都大学附属医院, 四川 成都 610081; 2. 广州医科大学附属第一医院, 广东 广州 510120)

【摘要】 目的 了解呼吸与危重症医学科新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情前后肺炎克雷伯菌(KP)分布状况、耐药 KP 检出比例及耐药性变化趋势,为临床合理使用抗生素和病原菌耐药性研究提供科学依据。方法 应用 WHONET 5.6 软件收集并首次分析了疫情前(2019 年 1 月~12 月)及疫情常态化防控后(2020 年 5 月~2021 年 4 月)成都大学附属医院呼吸与危重症医学科病原微生物培养的样本,比较分析疫情前后样本来源 KP 菌株、耐药 KP 检出率,耐药 KP 对常见抗感染药物耐药性检出差异。结果 新冠疫情前 1 年内及疫情常态化防控 1 年中样本来源均以痰液/支气管液为主;常态化防控后 1 年各种标本中 KP 的分离比例较防控前显著上升($P < 0.05$)。疫情前 1 年 KP 耐药前五位抗生素为氨曲南(26.39%)、头孢他啶(26.39%)、头孢噻肟(25.46%)、氨苄西林/舒巴坦(24.54%)、复方新诺明(18.06%);疫情常态化防控后 1 年检出耐药 KP 前五位的抗生素为头孢噻肟(29.78%)、氨曲南(29.21%)、头孢他啶(29.21%)、氨苄西林/舒巴坦(25.84%)、环丙沙星(16.29%)、厄他培南(16.29%)。疫情前后比较,对复方新诺明耐药率显著下降(均 $P < 0.05$)。常态化防控前后产 ESBL 肺炎克雷伯菌耐药率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 COVID-19 疫情的发生导致 KP 检出情况及耐药性均发生了变化,应引起临床高度重视,疫情常态化防控期间应对 KP 感染采取精准积极的干预措施,加强 KP 检出患者的管理并合理选用抗生素,减少耐药 KP 的产生与传播。

【关键词】 COVID-19; 呼吸道感染; 肺炎克雷伯菌; 检出率; 耐药性

【中图分类号】 R51; R56 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.01.017

Influence of COVID-19 targeted prevention and control measures on the distribution and drug resistance transition of *Klebsiella pneumoniae*

HUAN Gui¹, ZENG Qianglin¹, KE Guibao², YANG Jin¹, ZHANG Yamei¹, LI Shanna¹

(1. The Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu 610081, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the distribution and drug resistance change of *Klebsiella pneumoniae* (KP) isolates from the patients hospitalized in the department of respiratory and critical care medicine before and after COVID-19 Pandemic, and provide references for further proper use of antibiotics. **Methods** Data of pathogens in the year pre COVID-19 Pandemic (Jan to Dec, 2019) and post Pandemic year (May 2020 to Mar 2021) were collected by the WHO-NET 5.6 software. The source of specimens, detection rate of KP, detection rate drug resistant KP, and drug resistance profiles were compared. **Results** Specimens used for microbiological examination were mainly sputum and bronchoalveolar lavage fluids. The detection rate of KP isolates from the post Pandemic year was significantly higher than those from pre-Pandemic year ($P < 0.05$). Drug resistant KP had higher resistance rates to aztreonam (26.39%), ceftazidime (26.39%), cefotaxime (25.46%), piperacillin/tazobactam (24.54%), and compound sulfamethoxazole (18.06%) in the pre-Pandemic year, and to cefotaxime (29.78%), aztreonam (29.21%), piperacillin/tazobactam (25.84%), cipro-

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目(2021YFS0159); 抗生素研究与再评价四川省重点实验室开放课题 (ARRLKF21-06); 成都市科技局重点研发支撑计划 (2020-YF05-00153-SN; 2020-YF08-00071-GX)

通讯作者: 李珊娜, E-mail: lishanna@cdu.edu.cn

引用本文: 黄贵, 曾强林, 柯贵宝, 等. COVID-19 疫情防控措施对肺炎克雷伯菌的分布及耐药性的影响[J]. 西部医学, 2023, 35(1): 97-101. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.01.017

floxacin (16.29%) and ertapenem (16.29%). Compared to the pre-Pandemic year, resistance rates of KP against compound sulfamethoxazole decreased significantly in the post Pandemic year ($P < 0.05$). No significantly change was observed in resistance rates of ESBL-KP ($P < 0.05$). **Conclusion** COVID-19 Pandemic has remarkably influenced the isolation rate of KP. It is suggested that precise and active intervention measures should be taken to prevent the emergence and prevalence of drug resistant KP in the period of COVID-19 epidemic.

【Key words】 COVID-19; Respiratory tract infection; Klebsiella pneumoniae; Isolation rate; Drug resistance

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)属革兰阴性杆菌,肠杆菌科克雷伯氏菌属其中最为重要的一类菌,也是最常见的呼吸道定植菌,对人类有较强致病性,是引起临床感染性疾病的常见病原菌,可引起呼吸道、血液、腹腔及泌尿系统等部位感染,是临床分离及住院患者发生耐药性机会性感染的重要致病菌之一。过去的十年中,由于产生超广谱 β -内酰胺酶(Extended-spectrum β -lactam, ESBLs)和/或耐碳青霉烯类 KP(Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CR-Kp)的耐多药菌株引起的医疗相关感染的流行率越来越高, KP 已成为主要的临床和公共卫生威胁之一^[1]。全国细菌耐药监测网细菌耐药性监测报告显示,2014~2019 年革兰阴性菌分离居前 5 位中, KP 排名第一^[2]。抗微生物药物耐药性(Antimicrobial resistance, AMR)是全球 10 大健康威胁之一,在大流行前时期, AMR 是世界上最重要的健康危机,尽管它通常比 COVID-19 大流行更加沉默,但它同样也可能产生破坏性的后果。2020 年新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)大流行对全球卫生系统产生了重大影响,包括其他健康威胁的管理,例如 AMR^[3]。随着 SARS-CoV-2 的出现,为了尽量减少病毒的传播和感染,所有的努力都集中在 COVID-19 及其管理上,导致在抗生素使用和审核方面出现了一定程度的妥协^[4-5]。COVID-19 与细菌共感染的确切患病率尚不清楚,这进一步加强了不必要的经验性抗生素覆盖^[6-7]。有研究显示, KP 是 COVID-19 患者继发性细菌性肺部感染的主要原因之一,其病因与 COVID-19 大流行前显著不同,同时 CR-Kp 感染率有增加趋势,尤其在重症监护病房^[8-10]。临床实践中,疫情的常态化防控措施对呼吸系统相关疾病的发生情况及诊疗方式均造成了显著的影响。合并基础疾病患者的肺部感染率发生变化,可能导致其就诊及住院情况均发生变化,这也可能间接导致患者病原学检测结果发生变化。研究显示,在疫情爆发及控制的一段时间内,病原菌抗生素耐药情况的变化并不明朗^[5]。针对 COVID-19 疫情防控导致病原菌类型及抗生素耐药性的变化尚少见报道。为进一步了解新冠疫情前及常态化防控后 KP 感染分布以及耐药性差异,指导防控后期临床合理用药,有

效控制 KP 感染,本研究回顾性分析了疫情前后 1 年内成都大学附属医院呼吸与危重症医学科 KP 检出情况及耐药性变迁。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集新冠疫情前 1 年(2019 年 1 月~12 月)及疫情常态化防控后 1 年(2020 年 5 月~2021 年 4 月)成都大学附属医院呼吸与危重症医学科住院患者各类标本分离的培养结果,所有菌株均经菌种鉴定和药敏,剔除同一患者同一时期同一部位标本的重复菌株,根据药敏结果确定耐药菌株组数量,并随机在敏感菌选择相同数量作为对照组。各类标本的采集和送检参照《临床微生物标本采集和送检指南》^[11]进行。本研究经医院伦理委员会审核通过,且所有纳入患者均签署知情同意书。

1.2 细菌鉴定与药敏试验 采用美国 MicroScan WalkAway40 全自动微生物鉴定仪和药敏检测系统进行菌株鉴定与药物敏感测定。药敏检测方法为微量稀释法测定最低抑菌浓度(MIC),受检细菌的菌液浓度为 0.5 麦氏单位。结果判读参考检测年份临床实验室标准化委员会(CLSI)标准^[12]。

1.3 统计学分析 采用 WHONET 5.6 系统进行数据搜集,采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析,正态分布连续变量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立分组 t 检验,非正态分布资料以四分位数间距表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;临床特征资料以构成比和率表示,组间比较 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疫情前后检出标本来源 疫情前 1 年送检标本共 9316 株,常态化防控后 1 年送检标本共 5664 株,去除同一患者同一时期同类标本重复菌株,疫情前 1 年各种标本株为 5386 株,常态化防控后 1 年各种标本株为 3622 株。标本主要来源于痰液/支气管液、血液、尿液、胸腹水及分泌物等,对疫情前 1 年及疫情常态化防控后 1 年微生物送检样本进行对比分析,疫情前后微生物送检来源前 3 位的样本均为痰液/支气管液、血液及尿液,疫情后较疫情前尿液标本送检率上升,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 疫情前后病原菌分布及构成比 疫情前 1 年所

表 1 送检样本来源分布情况 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Distribution of bacterial pathogens in the samples collected pre- and post-pandemic periods

样本来源	疫情前	疫情常态化防控后	P
痰液/支气管液	4135(76.77)	2561(70.71)	<0.001
血液	736(15.83)	423(11.68)	0.006
尿液	201(3.88)	244(6.74)	<0.001
胸水	183(3.40)	131(3.62)	0.578
腹水	5(0.09)	7(0.19)	0.324
分泌物	16(0.30)	10(0.28)	0.856
咽拭子	11(0.20)	4(0.10)	0.284
压疮分泌物	1(0.02)	2(0.06)	0.729
皮肤破损处分泌物	3(0.06)	4(0.11)	0.597
手术切口分泌物	1(0.02)	0(0.00)	0.842
其他	110(2.04)	246(6.79)	<0.001

分离菌株排名前 4 位:肺炎克雷伯杆菌>鲍曼不动杆菌>铜绿假单胞菌>大肠埃希菌,占比依次为 4.01%、3.01%、2.51%、0.99%;疫情常态化防控后 1 年所分离菌株排名前 4 位:铜绿假单胞菌>肺炎克雷伯杆菌>鲍曼不动杆菌>大肠埃希菌,分离率依次为 5.38%、4.91%、2.54%、2.51%。疫情前 1 年及常态化防控后 1 年对比显示,作为呼吸道感染主要病原菌的 KP、铜绿假单胞菌及大肠埃希菌检出率明显上升,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 排名前 10 位的检出病原菌分布 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 2 Distribution of top 10 Pathogens

病原菌	疫情前	疫情常态化防控后	P
肺炎克雷伯菌	216(4.01)	178(4.91)	0.040
鲍曼不动杆菌	162(3.01)	93(2.54)	0.217
铜绿假单胞菌	131(2.51)	185(5.38)	<0.001
大肠埃希菌	53(0.98)	91(2.51)	<0.001
粘质沙雷菌	39(0.72)	18(0.50)	0.183
阴沟肠杆菌	36(0.67)	32(0.88)	0.248
屎肠球菌	32(0.59)	25(0.69)	0.573
嗜麦芽假单胞菌	31(0.58)	19(0.52)	0.749
金黄色葡萄球菌	27(0.50)	20(0.55)	0.722
流感嗜血杆菌	23(0.43)	5(0.14)	0.016

2.3 疫情前后耐药肺炎克雷伯菌检出情况 去除同一患者住院期间同类标本重复菌株后,疫情前 1 年各种标本株 5386 株,其中共分离 216 株 KP(4.01%),疫情后 1 年各种标本 3622 株,其中共分离 178 株 KP(4.91%),较疫情前显著上升,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.231, P < 0.040$)。比较疫情前后 KP 耐药率,疫情前 1 年 KP 中耐药 KP 57 株,占比 26.39%,常态化防控后 1 年 KP 中耐药 KP 53 株(26.78%),疫情前后比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.556, P = 0.456$)。

2.4 疫情前后耐药肺炎克雷伯菌检出患者一般情况及病因分布 疫情前 1 年及疫情常态化防控后 1 年患者年龄、性别等一般信息差异无统计学意义($P >$

0.05),耐药肺炎克雷伯菌检出以肺炎、重症肺炎、慢性阻塞性肺疾病患者为主,多数患者合并有脓毒血症及呼吸衰竭。重症肺炎患者比例疫情前(63.16%)较疫情常态化防控后 1 年(43.4%)高,差异有统计学意义($P = 0.038$);慢性阻塞性肺疾病患者比例疫情前(15.79%)较疫情常态化防控后 1 年(54.72%)明显上升,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 3。

表 3 患者一般信息及病因分布 [$(\bar{x} \pm s), n(\times 10^{-2})$]

Table 3 Demographics and diseases in pre- and post-pandemic periods

基础疾病	疫情前	疫情常态化防控后	P
年龄(岁)	72.07±11.99	73.57±11.34	0.504
性别(男)	43(75.40)	45(84.90)	0.215
肺炎	51(89.47)	50(94.34)	0.560
重症肺炎	36(63.16)	23(43.40)	0.038
脓毒血症	8(14.04)	13(24.53)	0.162
慢性阻塞性肺疾病	9(15.79)	29(54.72)	<0.001
慢性支气管炎	4(7.02)	1(1.89)	0.405
支气管扩张	4(7.02)	4(7.55)	0.794
支气管哮喘	2(3.51)	1(1.89)	0.949
肺癌	5(8.77)	9(16.98)	0.197
呼吸衰竭	43(75.44)	37(69.81)	0.508

2.5 耐药肺炎克雷伯菌对常用抗生素的药敏结果 疫情前 1 年 KP 耐药前 5 位抗生素为氨曲南(26.39%)、头孢他啶(26.39%)、头孢噻肟(25.46%)、氨苄西林/舒巴坦(24.54%)、复方新诺明(18.06%);疫情常态化防控后 1 年检出耐药 KP 前 5 位的抗生素为头孢噻肟(29.78%)、氨曲南(29.21%)、头孢他啶(29.21%)、氨苄西林/舒巴坦(25.84%)、环丙沙星(16.29%)、厄他培南(16.29%)。疫情前后比较,对复方新诺明耐药率显著下降(均 $P < 0.05$)。见表 4。对疫情前后产 ESBL 肺炎克雷伯菌耐药率比较,疫情前后氨曲南、头孢曲松、头孢他啶、头孢噻肟差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 5。

3 讨论

COVID-19 疫情全球的大流行扰乱了世界各地的医疗保健系统和实践。作为应对措施的一部分,有证据表明抗生素处方习惯已受到深刻影响,如对抗生素管理流程及方案的被迫改变,最终引起耐药菌控制形势日益严峻^[13]。同时,各种致力于改善抗生素耐药情况的管控措施执行力度也非正常放松,这成为抗生素耐药比例发生变化的重要原因,并可能造成长期持续性影响^[14]。研究显示 COVID-19 疫情对 CR-Kp 爆发、AMR 存在影响,也有研究者探讨 AMR 导致的全球性后果的相关议题^[6-10]。

AMR 是全球健康和经济发展面临的最紧迫威胁

表 4 耐药肺炎克雷伯菌的药敏结果在所有肺炎克雷伯菌占比变化 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 4 Comparison in antimicrobial susceptibility testing result of drug resistant KP in all KP pathogens

抗生素	疫情前			常态防控后			χ^2	P
	耐药	中敏	敏感	耐药	中敏	敏感		
氨苄西林/舒巴坦	53(24.54)	2(0.93)	2(0.93)	46(25.84)	2(1.12)	5(2.81)	2.207	0.531
阿米卡星	28(12.96)	—	29(13.43)	19(10.67)	2(1.12)	32(17.98)	4.317	0.229
氨曲南	57(26.39)	—	—	52(29.21)	—	1(0.56)	1.650	0.438
头孢他啶	57(26.39)	—	—	52(29.21)	1(0.56)	—	1.650	0.438
头孢噻肟	55(25.46)	—	2(0.93)	53(29.78)	—	—	2.465	0.292
头孢西丁	31(14.35)	1(0.46)	25(11.57)	25(14.04)	4(2.25)	24(13.48)	2.896	0.408
环丙沙星	37(17.13)	2(0.93)	18(8.33)	29(16.29)	3(1.69)	21(11.80)	1.823	0.610
庆大霉素	37(17.13)	—	20(9.26)	24(13.48)	1(0.56)	28(15.73)	5.561	0.135
亚胺培南	28(12.96)	—	29(13.43)	20(11.24)	—	33(18.54)	2.016	0.365
左旋氧氟沙星	36(16.67)	2(0.93)	19(8.80)	28(15.73)	4(2.25)	21(11.80)	2.193	0.533
美罗培南	28(12.96)	—	29(13.43)	20(11.24)	—	33(18.54)	2.016	0.365
哌拉西林/他唑巴坦	36(16.67)	2(0.93)	19(8.80)	26(14.61)	4(2.25)	23(12.92)	3.095	0.377
复方新诺明	39(18.06)	—	18(8.33)	23(12.92)	—	30(16.85)	7.605	0.022
妥布霉素	34(15.74)	8(3.70)	15(6.94)	19(10.67)	9(5.06)	25(14.04)	7.277	0.064
厄他培南	28(12.96)	—	29(13.43)	29(13.43)	—	32(17.98)	1.568	0.457
替加环素	1(0.46)	—	56(25.93)	1(0.56)	—	52(29.21)	0.559	0.756

注:本表未列出全敏感以及天然耐药的抗生素

表 5 疫情前后产 ESBL 肺炎克雷伯菌的在所有肺炎克雷伯菌占比变化 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 5 Comparison in antimicrobial susceptibility testing result of ESBL KP in all KP pathogens

抗生素	疫情前		常态防控后		χ^2	P
	ESBL	否	ESBL	否		
氨曲南	23(10.65)	34(15.74)	26(14.61)	28(15.73)	1.441	0.486
头孢曲松	26(12.04)	31(14.35)	30(16.85)	23(12.92)	1.894	0.388
头孢他啶	28(12.96)	29(13.43)	28(12.96)	29(13.43)	0.708	0.702
头孢噻肟	26(12.04)	31(14.35)	29(16.29)	24(13.48)	1.474	0.479

注:本表未列出天然耐药的抗生素

之一^[15-16]。欧洲疾病预防控制中心报告称,2019 年期间,耐药菌导致超过 670000 例感染和 33000 例死亡^[17],仅在美国,抗药性细菌和真菌每年至少造成 300 万新感染和 35900 人死亡^[18]。研究发现在 2020 年 6~9 月间,COVID-19 可能导致印度 2.164 亿非儿童适用制剂抗生素的过量使用,以及 3800 万非儿童适用制剂阿奇霉素的过量使用^[19]。在新冠疫情防控中我国取得了相对其他国家更具成效的防控成果,迅速恢复了正常经济、社会秩序,包括疫情防控下的医疗秩序的快速恢复^[20-21]。2021 年,国家卫生健康委发布加强抗微生物药物管理遏制耐药工作,要求规范感染性疾病的临床诊疗并加强细菌耐药检测及抗生素临床应用监测^[22]。

本研究对比分析了疫情前后 KP 的变化趋势。通过对样本来源进行分析发现,样本主要来源是痰/支气管液,这与相应研究结果较为一致^[23]。CHINET 2020 年报显示,自 2017 年起,肺炎克雷伯菌在呼吸道标本的分离率超过鲍曼不动杆菌,上升至第 1 位,本

研究中,KP 检出率在本研究中位于第一位,这也与呼吸道标本一致^[24]。本研究疫情后 KP 检出率显著上升,但 KP 中耐药 KP 检出比例无显著差异,这与部分国外相关研究不一致^[3,4,7-10],这可能是国外大多数相关研究以 ICU 中重症或 COVID-19 患者为样本来源,同时可能与我国疫情防控措施导致的患者住院情况发生改变有关。本研究发现疫情常态防控后耐药 KP 检出患者中重症肺炎比例有所下降,但是慢性阻塞性肺疾病患者有所增多,考虑与慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期间,住院次数减少,自行服药抗菌药物等因素有关。研究显示,在抗菌药物处方率高的环境中,例如内科病房和重症监护病房,难以治疗的细菌感染越来越多与死亡率升高相关联^[25-26]。本研究表明,在耐药 KP 患者中,重症患者比例较高,同时较多患者合并脓毒血症、呼吸衰竭等。

疫情期间由于患者医院就诊减少,尤其是各种针对性隔离措施,均可能增加潜在感染患者早期服用抗生素可能,这可能导致广泛地使用抗生素,短期内引起病原体以及耐药性的变化。本研究进一步分析耐药 KP 抗生素耐药性的变化,发现氨曲南、头孢他啶、头孢噻肟、氨苄西林/舒巴坦、复方新诺明在疫情前 1 年及疫情常态化防控后 1 年均为耐药率较高的抗生素,而在疫情常态化防控后,复方新诺明耐药率显著下降。

本研究有助于明确 COVID-19 导致 KP 耐药性变化的一些趋势,可能有助于促进其针对性药物开发过程中的临床前研究。新冠疫情发生及疫情相关防控措施导致 KP 检出情况发生了变化,在疫情常态化防

控期间,临床医师在选择抗生素时应根据药敏选择本地区耐药率相对低的药物,优化和改进抗生素使用策略,同时应避免抗生素滥用,减少耐药细菌的产生。医院在执行严格疫情常态化防控措施的同时,应通过合理的防控措施进一步加强 KP 尤其是耐药 KP 的管理。本次研究属于单中心回顾性分析,数据来源相对局限,且样本量偏少,仅能反应本中心的部分情况,但本研究结果初次分析了疫情前后呼吸与危重症医学科 KP 检出特征及耐药性的变化,可供临床参考,后期可通过多中心、大样本研究进一步证实。

4 结论

COVID-19 疫情的发生导致 KP 检出情况及耐药性均发生了变化,应引起临床高度重视,疫情常态化防控期间应对 KP 感染采取精准积极的干预措施,加强 KP 检出患者的管理并合理选用抗生素,减少耐药 KP 的产生与传播。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics (WHO, 2017).
- [2] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014-2019 年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 15-30.
- [3] TOMCZYK S, TAYLOR A, BROWN A, *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance, prevention and control of antimicrobial resistance: a global survey[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(11): 3045-3058.
- [4] RAWSON T M, MING D, AHMAD R, *et al.* Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2020, 18(8): 409-410.
- [5] KNIGHT G M, GLOVER R E, MCQUAID C F, *et al.* Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications[J]. *Elife*, 2021, 10:e64139.
- [6] VAN HENGEL A J, MARIN L. Research, Innovation, and Policy: An Alliance Combating Antimicrobial Resistance[J]. *Trends Microbiol*, 2019, 27(4): 287-289.
- [7] MURRAY A K. The Novel Coronavirus COVID-19 Outbreak: Global Implications for Antimicrobial Resistance[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1020.
- [8] TIRI B, SENSI E, MARSILIANI V, *et al.* Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients[J]. *What Did Not Work? J Clin Med*, 2020, 9(9): 2744.
- [9] MONTRUCCHIO G, CORCIONE S, SALES G, *et al.* Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU-admitted COVID-19 patients: Keep an eye on the ball[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 23: 398-400.
- [10] MEDRZYCKA-DABROWSKA W, LANGE S, ZORENA K, *et al.* Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in ICU COVID-19 Patients—A Scoping Review[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(10): 2067.
- [11] 中华医学会医院感染控制分会. 临床微生物标本采集和送检指南[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(20): 3192-3200.
- [12] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Thirtieth Informational Supplement. (M100-S30) [S]. Wayne, PA USA, 2020.
- [13] HUTTNER B D, CATHO G, PANO-PARDO J R, *et al.* COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(7): 808-810.
- [14] RAWSON T M, MOORE L S P, CASTRO-SANCHEZ E, *et al.* COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(7): 1681-1684.
- [15] World Health Organization 10 Global Health Issues to Track in 2021. [(accessed on 18 May 2022)]. Available online: <https://www.who.int/news-room/spotlight/10-global-health-issues-to-track-in-2021>.
- [16] The World Bank Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. [(accessed on 18 May 2022)]. Available online: <https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>.
- [17] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net)-annual epidemiological report 2019[J]. ECDC, Stockholm, 2020.
- [18] Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019[M]. US Department of Health and Human Services, Centres for Disease Control and Prevention, 2019.
- [19] SULIS G, BATOMEN B, KOTWANI A, *et al.* Sales of antibiotics and hydroxychloroquine in India during the COVID-19 epidemic: An interrupted time series analysis [J]. *PLoS Med*, 2021, 18(7): e1003682.
- [20] 杨维中. 新型冠状病毒肺炎疫情由应急处置转入应急处置和常态化防控相结合的思考[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(6): 806-808.
- [21] SALZBERGER B, GLUCK T, EHRENSTEIN B. Successful containment of COVID-19: the WHO-Report on the COVID-19 outbreak in China[J]. *Infection*, 2020, 48(2): 151-153.
- [22] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于进一步加强抗微生物药物管理遏制耐药工作的通知. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202104/0a5f9d529e1d4f60a3f73abcb29410d0.shtml>.
- [23] 马红叶, 刘哲, 张蕾, 等. 医院 2014-2020 年肺炎克雷伯菌临床分布及耐药性研究. [J] 中国医药, 2022, 17(1): 88-92.
- [24] CHINET 中国细菌耐药监测网. 复旦大学附属华山医院抗生素研究所. CHINET 中国细菌耐药监测结果 (2020 年 1-12 月); www.chinets.com.
- [25] FENG D Y, ZHOU Y Q, ZOU X L, *et al.* Factors influencing mortality in hospital-acquired pneumonia caused by Gram-negative bacteria in China [J]. *J Infect Public Health*, 2019, 12(5): 630-633.
- [26] NELSON R E, HATFIELD K M, WOLFORD H, *et al.* National Estimates of Healthcare Costs Associated With Multidrug-Resistant Bacterial Infections Among Hospitalized Patients in the United States [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(1): S17-S26.

(收稿日期: 2022-03-08; 修回日期: 2022-06-02; 编辑: 张翰林)