

编者按

耐药时代背景下,细菌性肺炎的临床管理面临严峻挑战。全球范围内,抗菌药物耐药性(antimicrobial resistance, AMR)持续加剧,多重耐药菌的流行与传播,显著增加了初始治疗失败风险,导致患者死亡率升高、医疗负担加重。本期专题由上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科瞿介明教授主持,旨在为临床工作者构建耐药菌肺炎的综合管理策略,为临床提供切实可行的综合管理路径,助力提升耐药菌肺炎的防控水平,并通过强化多学科协作,共同应对 AMR 这一全球公共卫生威胁。

耐药时代细菌性肺炎的综合管理策略

陈彦欣^{1,2}, 徐燕萍^{1,2}, 瞿介明^{1,2}

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科,上海 200025; 2 上海市呼吸传染病应急防控与诊治重点实验室,上海 200025

【摘要】 耐药时代下,细菌性肺炎的综合管理面临严峻挑战,如何有效防控对改善患者预后及遏制抗微生物药物耐药性(anti-microbial resistance, AMR)至关重要。细菌性肺炎致病原包含多种常见多重耐药菌,耐药机制复杂,常导致治疗失败、死亡率升高。细菌性肺炎的诊断需结合临床表现、炎症标志物、影像学及病原学检测,以实现早期精准识别。治疗上强调在病程早期合理选择经验性治疗方案,待病原学结果明确后及时调整为针对性治疗。预防策略涵盖感染控制、抗菌药物科学管理(antimicrobial Stewardship, AMS)及疫苗接种等多维度措施。本文系统阐述了耐药细菌性肺炎的病原学特征、诊断策略、治疗原则及预防措施,旨在为临床提供系统性实践参考,通过多学科协作及“一体化健康”策略,全面提升耐药菌肺炎的诊疗与防控水平。

【关键词】 细菌性肺炎、抗生素耐药性、多重耐药菌

【中图分类号】 R563.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)06-0001-06

Comprehensive management strategy for bacterial pneumonia in the era of drug resistance

CHEN Yan-xin^{1,2}, XU Yan-ping^{1,2}, QU Jie-ming^{1,2} 1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 2. Shanghai Key Laboratory of Emergency Prevention, Control, Diagnosis and Treatment of Respiratory Infectious Diseases, Shanghai 200025, China

【Corresponding author】 QU Jie-ming

【Abstract】 In the era of drug resistance, the comprehensive management of bacterial pneumonia faces severe challenges. Effective prevention and control are crucial to improve the prognosis of patients and control the antimicrobial resistance (AMR). Bacterial pneumonia pathogens include many common multidrug-resistant bacteria. Their resistance mechanisms are complex, and often lead to treatment failure and increased mortality. The diagnosis of bacterial pneumonia requires a combination of clinical manifestations, inflammatory markers, imaging, and pathogen detection to achieve early and accurate identification. In terms of treatment, emphasis is first placed on the rational selection of empirical treatment plans in the early stages of the disease. Secondly, it timely adjusts to targeted treatment after the etiological results are clear. Prevention strategies include multidimensional measures such as infection control, antimicrobial stewardship (AMS) and vaccination. This article systematically explains the etiological characteristics, diagnostic strategies, treatment principles, and preventive measures of drug-resistant bacterial pneumonia. It aims to provide systematic reference for clinical practice. The multidisciplinary collaboration and "One Health" strategy will comprehensively improve the diagnosis, treatment, prevention, and control levels of drug-resistant pneumonia.

【Key words】 Bacterial pneumonia; Antibiotic resistance; Multi-resistant organisms

【基金项目】 四大慢病重大专项(编号:2023ZD0506200);国家自然科学基金资助项目(编号:82530001);上海市呼吸传染病应急防控与诊治重点实验室(编号:20dz2261100);上海市科委重大传染病科研基地培育项目(编号:20dz2210500)

【通讯作者简介】 瞿介明,男,主任医师,教授,博士研究生导师和博士后合作导师。第十一届中华医学会呼吸病学分会主任委员,中国医师协会呼吸医师分会候任会长,第二届中国临床实践指南联盟(GUIDANCE)主席,全国麻醉和呼吸设备标准化技术委员会主任委员,上海市医师协会呼吸内科医师分会会长,上海市医学会呼吸病学专科分会第十届主任委员。主要研究方向:呼吸系统疾病的临床和基础研究。

细菌性肺炎是临床常见的呼吸道感染之一,好发于儿童、老年人及免疫力低下者,若治疗不及时则可导致多种继发感染及感染性休克等并发症,对临床诊疗造成较大挑战。近年来,由于广谱抗生素的广泛使用,相关致病菌对于抗菌药物的耐药性逐渐增加^[1]。如今,我们正面临一个严峻的“耐药时代”:多重耐药菌已成为医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)的常见病原,甚至在社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)患者的呼吸道样本中亦有检出。

耐药菌感染会导致初始经验性治疗失败的风险显著增加,进而延长住院时间、提高医疗成本,最终导致患者死亡率上升。世界卫生组织已将抗微生物药物耐药性(antimicrobial resistance, AMR)列为全球十大公共卫生威胁之一。因此,探索并实施耐药时代下细菌性肺炎的综合管理策略,已成为当前呼吸与危重症医学、临床微生物学及感染控制领域的迫切任务。本文将从病原学、诊断、治疗和预防等多个维度,对耐药时代细菌性肺炎的管理进行系统阐述,以期临床实践提供参考。

1 耐药细菌性肺炎的病原学

细菌性肺炎的病原体受宿主年龄、伴随疾病及免疫功能状态、获得方式(CAP 或 HAP)、既往抗生素使用史等影响。近年来,随着病原菌对抗菌药物耐药性的逐渐增加,多重耐药菌、泛耐药菌,乃至全耐药菌在临床上的报道屡见不鲜。为针对性地对耐药菌进行治疗与防控,国内外对其耐药机制进行了深入研究。

1.1 革兰阳性耐药菌

1.1.1 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 金黄色葡萄球菌是 HAP 的常见病原菌之一,其感染多发生于大面积烧伤者、手术后患者、长期住院者及老年人等免疫缺陷人群,发病率及死亡率均处于较高水平^[2]。MRSA 的耐药性主要源于染色体甲氧西林耐药基因 *mecA*。该基因编码生成的青霉素结合蛋白 2a(penicillin binding protein 2a, PBP2a)对 β -内酰胺类抗生素(包括青霉素、头孢菌素和碳青霉烯类等)的亲和力极低,使药物无法发挥抑制细胞壁合成的作用,最终使菌株产生耐药性^[3]。因此,MRSA 对几乎所有 β -内酰胺类药物均耐药。此外,MRSA 还携带其他外源性耐药基因及抗生素外排泵基因,可对克林霉素、氟喹诺酮类等多种药物耐药^[4, 5]。

1.1.2 耐药肺炎链球菌(drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, DRSP) DRSP 是引起 CAP、中耳炎和脑膜炎等感染的重要病原体^[6],其耐药机制主要为编码 PBPs 的基因突变后导致蛋白结构发生改变,使 PBPs 与 β -内酰胺类抗生素的亲和力下降,产生耐药性^[7]。此外, *murM* 基因也同样介导肺炎链球菌对 β -内酰胺类抗生素的耐药性,该基因编码的细胞壁氨基酰连接酶会对丙氨酸及丝氨酸的转运核糖核酸(transfer ribonucleic acid, tRNA)进行催化,使其与脂质 II 连接,将脂质 II 由非支链结构转化为支链结构,最终形成具有更多侧链的肽聚糖,使菌株对抗生素耐药性上升^[8]。此外, *murM* 基因可通过自溶酶依赖性方式调节巨噬细胞的吞噬作用,参

与细菌应激反应及宿主免疫相互作用,使菌株对多种抗生素耐药^[9]。DRSP 还可通过其他机制对大环内酯类(如 *erm* 基因介导的核糖体甲基化)、氟喹诺酮类(如 *gyrase* 基因突变)以及四环素类等多种抗菌药物产生耐药性,为临床治疗带来极大挑战^[6]。

1.2 革兰阴性耐药菌

1.2.1 产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌(extended-spectrum β -lactamases producing Enterobacteriaceae, ESBL-PE) 此类菌株主要包括大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌等^[10],其核心耐药机制为 ESBLs 的生成。ESBLs 能够高效水解 β -内酰胺类药物,使其失去抗菌活性。编码此类酶的耐药基因多位于质粒等可移动遗传元件上,可通过接合等方式在菌株间水平传播,导致耐药性快速扩散^[11],同时,也可与其余耐药基因进行整合,因此,携带 ESBLs 基因的菌株往往同时携带对喹诺酮类、氨基糖苷类等抗生素的耐药基因,多重耐药现象较为普遍^[12]。

1.2.2 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 此类病原菌最早于 2001 年在美国首次报道,至 2019 年,美国疾病预防控制中心已将 CRE 列为威胁人类健康的“紧急威胁”级病原菌^[13]。CRE 最主要的耐药机制为获得编码碳青霉烯酶(如 KPC、NDM、IMP、VIM、OXA-48 等)的基因,该基因编码的碳青霉烯酶可高效水解碳青霉烯类等 β -内酰胺类药物。此外,细胞外膜孔蛋白(如 OmpK35/OmpK36)缺失/突变、外排泵过度表达等机制也可使肠杆菌科细菌获得对碳青霉烯类药物的耐药性^[14]。研究表明,碳青霉烯类耐药基因往往位于细菌的可移动遗传元件上,可以在菌株间发生播散或与多种耐药基因进行整合^[15],致使 CRE 对多种抗生素高度耐药。此类多重耐药菌株的治疗选择较为有限,感染后死亡率较高,且其耐药基因易于传播,极易在医疗机构内暴发流行。

1.2.3 多重耐药铜绿假单胞菌(multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDR-PA) 铜绿假单胞菌是一种常见的机会性致病菌,可引起肺炎、尿路感染和血流感染等多种医院获得性感染^[16, 17]。MDR-PA 的耐药机制较为多样^[17],可分为:①固有耐药机制:如外膜孔蛋白突变降低细胞膜通透性、外排泵系统(如 MexAB-OprM 系统)排出菌体内药物、抗生素修饰酶/水解酶使药物失活等;②获得性耐药机制:通过基因水平转移获得外源性耐药基因;③适应性耐药机制:生成生物膜阻止抗生素穿透细胞。

1.2.4 碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii*, CRAB) CRAB 可引起肺炎、菌血症和脑膜炎等严重感染,病死率较

高。因其可在干燥表面上存活长达数月,鲍曼不动杆菌极易在医院内长期流行与广泛传播^[18]。CRAB 的常见耐药机制包括:①产碳青霉烯酶基因:多为编码 OXA-48 型碳青霉烯酶基因,偶见编码 NDM、IMP 及 VIM 等 B 类金属 β -内酰胺酶的耐药基因;②外排泵系统高表达:多为 RND 外排泵家族蛋白,可使细菌胞浆内抗生素的浓度减低,增强细菌耐药性^[19]。

2 耐药细菌性肺炎的诊断

对于细菌性肺炎的诊断评估应遵循“全面、快速、精准”的原则,从临床表现、炎症指标、影像学检查、病原学结果等方面综合评估。

2.1 临床表现 耐药细菌性肺炎的临床表现与敏感菌感染并无特异性区别,常见症状为新近出现的咳嗽、咳痰、体温异常($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$),或原有呼吸道症状加重,并出现脓性痰或血痰,伴或不伴胸痛^[20]。胸部体格检查可见患侧呼吸运动减弱、叩诊浊音、呼吸音减低及听诊湿啰音等体征。肺实变体征通常提示可能存在细菌感染。

2.2 炎症指标 细菌性肺炎病程中,炎症指标可显著上升,对疾病的早期筛查及监测具有重要作用^[21]。血常规检验、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)检验及降钙素原(procalcitonin, PCT)测定是临床中应用较广的检测方式。外周血白细胞计数及核左移的程度可以实时反应患者细菌感染的病程^[22]。CRP $>10\text{ mg/L}$ 时提示存在急性炎症反应^[23],但其对感染与非感染性疾病的鉴别缺乏特异性,也不能鉴别细菌性感染和病毒性感染。PCT 对细菌感染敏感度较高,其水平也可一定程度上反应患者疗效^[24]。

2.3 影像学检查 影像学检查是对疑似肺炎患者早期鉴别诊断的重要手段。胸部 X 射线和胸部电脑断层摄影(computed tomography, CT)是目前临床上常用的两种检查方法^[25, 26]。影像学表现常为肺部炎症浸润及渗出($>95\%$)^[27],伴磨玻璃影、支气管壁增厚及小叶中心钙化结节等,可伴支气管充气征和胸腔积液^[28]。然而,仅靠影像学证据对细菌性和非细菌性肺炎进行鉴别的准确率仅约为 65%^[29]。

2.4 病原学检查 病原学检查是细菌性肺炎诊断的“金标准”。目前常用的检查包括下呼吸道标本(痰液、支气管肺泡灌洗液、经支气管镜防污染毛刷等)采样及培养、肺组织培养,结合血培养、胸腔积液培养等。然而,此类检查需要患者提供足量的高质量标本(中性粒细胞数 >25 个/低倍镜视野,上皮细胞数 <10 个/低倍镜视野,或二者比值 >2.5 :

1^[20]),且耗时较长、流程较为复杂,对于门诊就诊或非重症的细菌性肺炎治疗指导效用有限^[30, 31]。为此,研究人员已开发出一些新型的快速病原学诊断技术^[32],如宏基因组测序(metagenomics sequencing, mNGS)、基于快速核酸扩增检测(rapid nucleic-acid amplification testing, NAAT)的综合征分子检测组及呼气分析等。

抗生素敏感性试验(antimicrobial susceptibility testing, AST)是临床上常用的细菌耐药性检测方法,包括纸片扩散法、琼脂稀释法、肉汤稀释法、浓度梯度法等^[33]。此类方法需在细菌培养获取单一菌落后进行,从标本接种到获取最终体外药敏结果的报告,通常需耗时 3~5 天。若涉及苛养菌等特殊细菌,可能还需额外增加检测时间。近年来,随着物化及分子生物学技术的发展,新型耐药检测方法应运而生,包括微流控图像分析、MALDI-TOF 质谱、荧光探针、核酸扩增及基因芯片等^[34~37],此类方法可将检测时间缩短至 2~10 小时,灵敏度和特异性较高,适用于快速诊断,但多数方法仍难以提供最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值,且对未知耐药基因检测能力有限^[38]。此外,高通量测序技术,如全基因组测序、宏基因组测序和微生物单细胞转录组测序^[39~41],能够全面解析耐药基因谱、发现新耐药机制及突变位点,在溯源和复杂感染诊断中优势明显,但其成本高、流程复杂,耐药表型与基因型的关联尚不明确,这些技术往往仅用于特殊病原体耐药基因检测或科学研究领域,暂未在临床中广泛应用。

3 治疗策略

3.1 经验性治疗 在病原学结果明确前,经验性治疗的选择应基于:疾病严重程度、患者感染多重耐药菌的风险及本地/本院耐药流行病学数据。2019 年 ATS/IDSA 指南推荐无合并症的轻症患者使用阿莫西林或多西环素进行经验性治疗,合并慢性肺部疾病或造血功能异常的患者可使用 β -内酰胺类药物联合大环内酯类药物进行治疗^[25, 42]。对于住院患者,研究表明 β -内酰胺类药物联用大环内酯类药物可改善患者预后^[43],当存在大环内酯类使用禁忌时(如过敏等)可使用氟喹诺酮类药物进行替代,同时,由于抗厌氧菌药物会破坏肠道内定植菌,一般不推荐重症患者使用抗厌氧菌经验性治疗^[44]。此外,在评估患者耐药菌感染风险后,对于无风险的患者,可选用窄谱或常规抗菌药物,而有耐药菌感染风险的患者(如重症患者或既往存在耐药菌感染史)^[45],应选择覆盖可能耐药菌的联合方案,可降低早期治疗失败率和死亡率^[46],但需在获取药敏结果

后及时降阶梯治疗。

3.2 针对性治疗 在获得病原学和药敏结果后,应立即调整治疗方案,遵循“早期、足量、联合”的治疗原则^[20]针对性治疗。首先,应根据药敏结果将广谱经验性方案改为窄谱、针对性强的药物,以减少抗菌药物的选择性压力,降低不良反应和费用^[47]。其次,可根据药代动力学/药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)原理优化给药方案以提高疗效。此外,对于存在耐药菌感染的重症患者,需采用联合治疗(如以多粘菌素或替加环素为基础的联合),可降低死亡率,并减少异质性耐药的风险^[47]。抗生素的使用时间需结合患者病情、病原菌种类和耐药性及临床疗效等因素综合评估^[20]。初始经验性治疗有效、单一病原菌感染、无慢性肺部疾病且免疫功能正常者的疗程约为 7~8 天,而对于初始抗感染治疗无效、多重耐药菌感染、存在肺脓肿或坏死性肺炎的重症患者应根据病情酌情延长疗程。

4 细菌性肺炎的早期预防与控制

4.1 早期识别危险因素 耐药细菌性肺炎的发生与发展是多种危险因素共同作用的结果。识别这些危险因素对于早期预防、精准诊断和有效治疗至关重要。表 1 列出了一些常见的耐药菌感染危险因素。

表 1 常见耐药菌感染危险因素

分类	危险因素
患者因素	新生儿、高龄、基础疾病(慢性肺部疾病、糖尿病、恶性肿瘤等)、免疫功能受损(HIV 感染、接受化疗、激素治疗、免疫抑制剂治疗等)、吸烟、饮酒
医疗环境因素	长期居住养老院或医疗机构、ICU 滞留时间、有创机械通气时间、侵袭性操作、外科手术(头颈部、胸部或上腹部)、留置胃管、交叉感染(呼吸器械及手感染)、抗生素使用不当

4.2 感染预防与控制(infection prevention and control, IPC)^[48] 医院感染防控是阻断耐药菌传播的关键。世界卫生组织表明,良好的 IPC 计划可以减少 70% 的医疗相关感染。具体措施包括:①确立严格的手卫生规范;②完善消毒隔离管理体系;③重点规范侵入性操作技术(如中心静脉导管置入、气道开放、导尿及引流管留置等);④强化抗菌药物科学管理(antimicrobial stewardship, AMS)。其中,抗菌药物科学管理是遏制细菌耐药性发展的核心,要求在临床诊疗中应用抗菌药物时,尤其是外科围术期预防用药进行系统监控,并对替加环素、碳青霉烯类等特殊药物实施重点管控,严格遵循抗菌药物分级管理制度及医师处方权限管理要求,从

多个环节降低耐药菌的产生与扩散风险。

4.3 健康宣教 由于既往罹患肺炎(尤其是 CAP)患者后续肺部感染发生率较高^[49],在对患者进行健康宣教时,应叮嘱患者戒烟戒酒^[26],保持良好的口腔卫生;出现咳嗽、喷嚏等症状时应戴口罩或及时遮挡口鼻,减少病原体播散^[50]。同时,定期接种疫苗也可减少肺炎发生的风险,目前,对于年龄>65 岁、存在慢性病史、长期居住于医疗机构或养老院及吸烟者,《成人社区获得性肺炎基层诊疗指南(2018 年)》均建议定期注射 13 价肺炎链球菌结合疫苗(PCV13)或 23 价肺炎链球菌多糖疫苗(PPSV23)^[51]。此外,由于流感是继发细菌性肺炎(包括金黄色葡萄球菌肺炎)的重要诱因,指南同样建议患者每年定期接种流感疫苗。

5 未来展望

应对 AMR 是一项严峻且持久的全球公共卫生挑战,其有效控制需依靠多学科、多层面的协同创新,须整合快速诊断、新药开发、替代治疗、数字技术和国际协作等要素,并遵循“一体健康”理念^[52],方有望抑制微生物耐药性的进一步发展。

传统培养与药敏试验耗时较长,致使对肺炎的初始治疗往往为经验性用药,易导致抗菌药物滥用。因此,发展和推广快速、全面、有效的诊断技术是实现感染精准诊治的基础^[53]。分子诊断和 mNGS 可直接从样本中快速、高通量识别病原体及其耐药基因,显著缩短诊断时间,助力临床尽早实现从经验性广谱治疗向针对性窄谱治疗的转换,减少抗生素滥用,降低耐药选择压力。

目前,面对 CRE、CRAB 和 MDR-PA 等多重耐药菌的蔓延,现有抗生素已显不足,新型抗菌药物的研发是遏制耐药菌感染的根本途径^[54]。当前亟需开发具有新型作用机制或能规避现有耐药通路的药物,诸如陆续问世的新型复方酶抑制剂、铁载体头孢菌素等药物,以及噬菌体疗法、抗菌肽等非传统制剂,也为高度耐药菌感染提供了新的治疗选择。

非抗生素治疗策略着眼于减少对传统抗菌药物的依赖,针对耐药菌的致病环节进行干预^[55]。例如,单克隆抗体可中和细菌毒素或增强免疫清除能力;免疫调节剂旨在提升宿主的天然防御功能;毒力因子靶向药物则通过抑制细菌黏附、侵袭或毒素分泌等毒力表型而间接杀菌,以减轻选择压力,延缓耐药发生。

人工智能(artificial intelligence, AI)技术正深刻改变感染性疾病的诊疗模式^[56]。AI 算法能够大规模挖掘临床数据,辅助肺部影像判读对肺炎进行早期诊断,结合本地流行病学与患者特征对可疑病

原体进行预测,整合 PK/PD 模型为重症患者推荐个体化给药方案,并优化抗菌药物管理,提升干预精准性与管理效率。

强化全球协作是应对 AMR 这一无国界挑战的基石。仅靠单一国家或机构无法有效遏制耐药蔓延。应加强全球耐药监测网络(如 GLASS),系统收集、共享与分析各地区耐药数据,追踪高危克隆及耐药基因传播趋势。同时,跨国共享防控经验、协调新药研发与准入政策、并为资源有限地区提供技术与资金支持,对构建全球联防联控体系至关重要。

耐药时代背景下,细菌性肺炎的临床管理已演变为一项复杂且系统性的工程,远超越了传统意义上单纯选择一种抗生素进行抗感染治疗的范畴。面对日益严峻的耐药挑战,其有效防控直接关系到患者的临床结局、医疗资源的合理使用及公共卫生安全。因此,当前的管理策略要求临床医生从根本上树立“综合管理”的理念,这一理念以快速、精准的诊断为基础,以基于 PK/PD 原理的个体化抗感染治疗为核心,并必须与强有力的 IPC 措施和科学的抗菌药物管理策略紧密结合。展望未来,随着新病原体诊断技术、AI 辅助用药决策系统、新型抗菌药物及疫苗的不断涌现,细菌性肺炎的诊疗与管理将更加精准和高效。然而,耐药菌的进化不会停止,新的挑战仍将不断出现。这就要求我们持续优化诊疗体系,强化预防措施,深化多学科合作,并积极开展患者教育与公众科普,真正构建起集诊断、治疗、预防与管理于一体的耐药菌肺炎防控体系,为保障患者临床安全、遏制抗菌药物耐药性奠定坚实基础。

【参考文献】

- [1] 孙丽琴,刘甲野,王辉,等.多重耐药菌耐药机制及治疗概述[J].中国临床新医学,2022,15(10):921-927.
- [2] Bateman RM, Sharpe MD, Jagger JE, et al. 36th international symposium on intensive care and emergency medicine [Z]. Critical Care, 2016, 20(S2): 94.
- [3] Schulte RH, Munson E. Staphylococcus aureus resistance patterns in wisconsin [J]. Clinical Medicine & Research, 2019, 17(3-4): 72-81.
- [4] Seifi S, Khoshbakht R. Prevalence of tetracycline resistance determinants in broiler isolated Escherichia coli in Iran [J]. British Poultry Science, 2016, 57(6): 729-733.
- [5] Guo Y, Song G, Sun M, et al. Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in Staphylococcus aureus [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2020, 10: 107.
- [6] Li L, Ma J, Yu Z, et al. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of streptococcus pneumoniae; an updated review[J]. Microbiological Research, 2023, 266: 127221.
- [7] Fisher JF, Mobashery S. β -Lactam resistance mechanisms: gram-positive bacteria and mycobacterium tuberculosis [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2016, 6(5): a025221.
- [8] Severin A, Tomasz A. Naturally occurring peptidoglycan variants of Streptococcus pneumoniae [J]. Journal of Bacteriology, 1996, 178(1): 168-174.
- [9] Li J, Cheng G, Qin X, Liu J. Streptococcus pneumoniae β -lactam resistance: epidemiological trends, molecular drivers, and innovative control strategies in the post-pandemic era [J]. Clinical Microbiology Reviews, 2025, (31): e0008225.
- [10] 周华,李光辉,陈佰义,等.中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(24): 1847-1856.
- [11] Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update [J]. Clinical Microbiology Reviews, 2005, 18(4): 657-686.
- [12] Khadka C, Shyaula M, Syangtan G, et al. Extended-spectrum β -lactamases producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) prevalence in Nepal: A systematic review and meta-analysis [J]. Science of The Total Environment, 2023, 901: 166164.
- [13] Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001, 45(4): 1151-1161.
- [14] Mathers AJ, Cox HL, Kitchel B, et al. Molecular dissection of an outbreak of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae reveals intergenus KPC carbapenemase transmission through a promiscuous plasmid [J]. MBio, 2011, 2(6): e00204-e00211.
- [15] Bowers DR, Huang V. Emerging issues and treatment strategies in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) [J]. Current Infectious Disease Reports, 2016, 18(12): 48.
- [16] Qin S, Xiao W, Zhou C, et al. Pseudomonas aeruginosa: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022, 7(1): 199.
- [17] Xin XF, Kvitko B, He SY. Pseudomonas syringae: what it takes to be a pathogen [J]. Nature Reviews Microbiology, 2018, 16(5): 316-328.
- [18] Pogue JM, Mann T, Barber KE, et al. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: epidemiology, surveillance and management [J]. Expert Review of Anti-infective Therapy, 2013, 11(4): 383-393.
- [19] Abdi SN, Ghotaslou R, Ganbarov K, et al. Acinetobacter baumannii efflux pumps and antibiotic resistance [J]. Infection and Drug Resistance, 2020, 13: 423-434.
- [20] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [21] 辛艳园.全血 C 反应蛋白结合血常规检验应用在细菌性感染性疾病诊断中的效果分析 [J]. 智慧健康, 2024, 10(25): 105-107.
- [22] Ishimine N, Honda T, Yoshizawa A, et al. Combination of white blood cell count and left shift level real - timely reflects a course of bacterial infection [J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2013, 27(5): 407-411.
- [23] Pathak A, Agrawal A. Evolution of c-reactive protein [J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 943.
- [24] Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, et al. Procalcitonin:

- A promising tool or just another overhyped test[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2020, 17(3): 332-337.
- [25] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2019, 200(7): e45-e67.
- [26] Vaughn VM, Dickson RP, Horowitz JK, et al. Community-acquired pneumonia: A review [J]. *Jama*, 2024, 332(15): 1282-1295.
- [27] Gupta AB, Flanders SA, Petty LA, et al. Inappropriate diagnosis of pneumonia among hospitalized adults [J]. *JAMA Internal Medicine*, 2024, 184(5): 548-556.
- [28] Vilar J, Domingo ML, Soto C, et al. Radiology of bacterial pneumonia[J]. *European Journal of Radiology*, 2004, 51(2): 102-113.
- [29] Tew J, Calenoff L, Berlin BS. Bacterial or nonbacterial pneumonia: accuracy of radiographic diagnosis [J]. *Radiology*, 1977, 124(3): 607-612.
- [30] Asti L, Bartsch SM, Umscheid CA, et al. The potential economic value of sputum culture use in patients with community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia [J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2019, 25(8): 1038.e1-1038.e9.
- [31] Zhang D, Yang D, Makam AN. Utility of blood cultures in pneumonia [J]. *The American Journal of Medicine*, 2019, 132(10): 1233-1238.
- [32] 赵金红, 秦冰, 闫润楠, 等. 我国三级公立医院主要医院感染指标现状及趋势分析(2018~2020) [J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(6): 524-531.
- [33] Schumacher A, Vranken T, Malhotra A, et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing methods: agar dilution to 3D tissue-engineered models [J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2017, 37(2): 187-208.
- [34] Choi J, Jung YG, Kim J, et al. Rapid antibiotic susceptibility testing by tracking single cell growth in a microfluidic agarose channel system [J]. *Lab On A Chip*, 2013, 13(2): 280-287.
- [35] de Siqueira E Oliveira FS, da Silva AM, Pacheco MTT, et al. Biochemical characterization of pathogenic bacterial species using Raman spectroscopy and discrimination model based on selected spectral features [J]. *Lasers in Medical Science*, 2020, 36(2): 289-302.
- [36] Brown JM, De Ornellas S, Parisi E, et al. RASER-FISH: non-denaturing fluorescence in situ hybridization for preservation of three-dimensional interphase chromatin structure [J]. *Nature Protocols*, 2022, 17(5): 1306-1331.
- [37] Barnes L, Heithoff DM, Mahan SP, et al. Smartphone-based pathogen diagnosis in urinary sepsis patients [J]. *EBio Medicine*, 2018, 36: 73-82.
- [38] 姜桂来, 郁舒阳, 俞莞茜, 等. 细菌耐药性及耐药基因检测技术和方法的研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2022, 31(10): 907-913.
- [39] Billard-Pomares T, Marin J, Quagliaro P, et al. Use of whole-genome sequencing to explore *Mycobacterium tuberculosis* complex circulating in a hotspot department in France [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(8): 1586.
- [40] Wang K, Li P, Lin Y, et al. Metagenomic diagnosis for a culture-negative sample from a patient with severe pneumonia by nanopore and next-generation sequencing [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, 10: 182.
- [41] Kuchina A, Brettner LM, Paleologu L, et al. Microbial single-cell RNA sequencing by split-pool barcoding [J]. *Science*, 2021, 19(6531): eaba5257.
- [42] Xu LY, Wang CC, Peng XX, et al. Empirical antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia: a network meta-analysis [J]. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2022, 30: 1-9.
- [43] Garin N, Genné D, Carballo S, et al. β -lactam monotherapy vs β -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia [J]. *JAMA Internal Medicine*, 2014, 174(12): 1894-1901.
- [44] Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: A meta-analysis [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2013, 68(9): 1951-1961.
- [45] Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults [J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(5): 415-427.
- [46] Aliberti S, Reyes LF, Faverio P, et al. Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2016, 16(12): 1364-1376.
- [47] Chastre J. Antimicrobial treatment of hospital-acquired pneumonia [J]. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2003, 17(4): 727-737.
- [48] Organization WH. Global report on infection prevention and control: executive summary[Z]. World Health Organization, 2022.
- [49] Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: A systematic review of observational studies [J]. *Respiration*, 2017, 94(3): 299-311.
- [50] 中国医师协会急诊医师分会, 中国急诊专科医联体, 北京急诊医学学会. 急诊成人社区获得性肺炎临床实践指南(2024年版) [J]. *中华急诊医学杂志*, 2025, 34(3): 300-317.
- [51] 中华医学会, 中华医学学会杂志社, 中华医学学会全科医学分会, 等. 成人社区获得性肺炎基层诊疗指南(2018年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(2): 117-126.
- [52] McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective [J]. *Microbiology Spectrum*, 2018, 6(2): 10.1128/microbiolspec.arba-0009-2017.
- [53] O'Neill, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations[Z]. Review on Antimicrobial Resistance, 2016.
- [54] Organization WH. 2020 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis[Z]. World Health Organization, 2021.
- [55] Theuretzbacher U, Piddock LJV. Non-traditional antibacterial therapeutic options and challenges [J]. *Cell Host & Microbe*, 2019, 26(1): 61-72.
- [56] Wong F, de la Fuente-Nunez C, Collins JJ. Leveraging artificial intelligence in the fight against infectious diseases [J]. *Science*, 2023, 381(6654): 164-170.

(收稿日期:2025-09-28;修回日期:2025-09-30)

(本文编辑:彭羽)