

我院肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性分析

张功武^{1*}, 钱惠¹, 蔡和平¹, 张诗海² (1.安徽省儿童医院药剂科, 合肥 230051; 2.安徽省儿童医院检验科, 合肥 230051)

中图分类号 R446.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0614-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.10

摘要 目的:为临床合理使用碳青霉烯类抗菌药物提供参考。方法:收集我院2014年1月—2015年12月检出的肠杆菌科细菌,采用半自动微生物测定仪进行菌株培养、鉴定及药敏试验,采用改良Hodge试验和纸片扩散法进行产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)和产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)耐药菌株的确证。结果:我院2014—2015年共检出肠杆菌科细菌1 035株,其中大肠埃希菌732株、肺炎克雷伯菌157株、阴沟肠杆菌136株、黏质沙雷菌10株,未检出枸橼酸杆菌。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对阿米卡星和碳青霉烯类抗菌药物的敏感率较高,而对大部分头孢菌素类抗菌药物的敏感率较低。共检出耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌64株(6.18%),其中耐碳青霉烯类大肠埃希菌31株(4.23%)、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌30株(19.11%)、耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌1株(0.74%)、耐碳青霉烯类黏质沙雷菌2株(20.00%);耐药菌株主要来源于痰液和尿液标本,且主要集中于新生儿内科和重症医学科。64株耐药菌株中,产KPC的有59株(92.19%)、产ESBLs的有3株(4.69%)。结论:我院肠杆菌科细菌以大肠埃希菌为主,且耐碳青霉烯类大肠埃希菌和耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的检出数量较多。肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性可能与其产KPC和ESBLs有关。临床应遵循用药指征,结合药敏试验结果合理选用碳青霉烯类抗菌药物。

关键词 碳青霉烯类;肠杆菌科细菌;耐药性;肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶;超广谱 β -内酰胺酶

Analysis on Drug Resistance of Enterobacteriaceae Bacteria to Carbapenems Antibiotics in Our Hospital

ZHANG Gongwu¹, QIAN Hui¹, CAI Heping¹, ZHANG Shihai² (1. Dept. of Pharmacy, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China; 2. Dept. of Clinical Laboratory, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational use of carbapenem antibiotics in the clinic. METHODS: Enterobacteriaceae bacteria were collected from our hospital during Jan. 2014-Dec. 2015; semiautomatic microbiological assay instrument was

本研究采用衍生化试剂对待测物结构进行修饰,建立了同时测定人血浆中VPA和2-ene-VPA浓度的RP-HPLC法,该方法操作简便、专属性强,可用于VPA血药浓度检测和药动学研究。

参考文献

- [1] Amiri-Shirazi N, Ahmadvani R, Shadnia S, et al. Determination of VPA and its two important metabolites in Iranian overdosed patients[J]. *Int J Pharmacol*, 2010, 6(6):854-862.
- [2] 李龙宽, 谢娟, 张玲敏, 等. 左乙拉西坦及奥卡西平对癫痫患儿丙戊酸钠及其代谢产物2-丙基-2-戊烯酸血药浓度的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(1):41-45.
- [3] 李俊, 刘克辛, 袁洪. 临床药理学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:190-191.
- [4] Ding J, Wang Y, Lin W, et al. A population pharmacokinetic model of valproic acid in pediatric patients with epilepsy: a non-linear pharmacokinetic model based on protein-binding saturation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(3):305-317.
- [5] Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics

[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(4): 236-241.

- [6] 李龙宽, 谢娟. 丙戊酸钠代谢产物2-丙基-2-戊烯酸的药理作用和安全性研究进展[J]. *药物不良反应杂志*, 2015, 17(6):436-439.
- [7] Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(15): 1323-1338.
- [8] 李龙宽, 谢娟, 吴斯, 等. 丙戊酸钠代谢产物2-ene-VPA RP-HPLC分析方法的建立[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(18):1654-1658.
- [9] 姚彤炜, 蒋惠娣, 李向荣, 等. 体内药物分析[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2012:26-58.
- [10] 栾维励, 朱乐亭, 杨莉, 等. 柱前衍生化HPLC法测定人血浆丙戊酸浓度的研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(11):1577-1579.
- [11] 谢娟, 邓利娟, 王峰. 优化柱前衍生-HPLC法测定血清中丙戊酸的药浓度[J]. *中国药房*, 2012, 23(42): 3986-3987.
- [12] Chen ZJ, Wang XD, Wang HS, et al. Simultaneous determination of valproic acid and 2-propyl-4-pentenoic acid for the prediction of clinical adverse effects in Chinese patients with epilepsy[J]. *Seizure*, 2012, 21(2): 110-117.

* 副主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0551-62237131。E-mail:gongwuzhang@163.com

(收稿日期:2016-07-05 修回时间:2016-10-20)

(编辑:张元媛)

used for strain culture, identification and drug sensitive tests. Modified Hodge test and K-B test were adopted to confirm *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC)-producing and ESBLs-producing drug resistant strains. RESULTS: During 2014-2015, 1 035 strains of Enterobacteriaceae bacteria were detected in our hospital, among which there were 732 strains of *Escherichia coli*, 157 strains of *K. pneumoniae*, 136 strains of *Enterobacter cloacae* and 10 strains of *Serratia marcescens*. *Citrobacter freundii* was not found. *E. coli* and *K. pneumoniae* were highly sensitive to amikacin and carbapenems, but slightly sensitive to most cephalosporin. A total of 64 strains of carbapenems-resistant Enterobacteriaceae bacteria (6.18%) were detected, among which there were 31 strains of carbapenems-resistant *E. coli* (4.23%), 30 strains of carbapenems-resistant *K. pneumoniae* (19.11%), 1 strain of carbapenems-resistant *E. cloacae* (0.74%) and 2 strains of carbapenems-resistant *S. marcescens* (20.00%). The samples were mainly from sputum and urine specimens, which were mainly from neonatal department and ICU. Of 64 drug resistant strains, there were 59 KPC-producing strains (92.19%) and 3 ESBLs-producing strains (4.69%). CONCLUSIONS: *E. coli* occupies high proportion among Enterobacteriaceae bacteria, and the number of carbapenems-resistant *E. coli* and carbapenems-resistant *K. pneumoniae* is in high level. Drug resistance of Enterobacteriaceae bacteria to carbapenems may be associated with KPC and ESBLs producing. Carbapenem antibiotics should be selected rationally in accordance with medication indications and the results of drug sensitivity test.

KEYWORDS Carbapenems; Enterobacteriaceae bacteria; Drug resistance; *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases; ESBLs

肠杆菌科细菌主要包括肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、黏质沙雷菌、阴沟肠杆菌和枸橼酸杆菌等,是院内感染最常见的致病菌^[1]。近年来,随着医学科学的发展,各种先进诊疗技术的使用和抗菌药物、免疫抑制剂的广泛应用,细菌耐药现象日益严重^[2]。肠杆菌科产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases, KPC)菌株比例的增加及耐碳青霉烯类抗菌药物、产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌的出现,给临床治疗带来了极大的困难。本研究对我院肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药情况进行分析,以期临床合理选用抗菌药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 菌株来源

根据我院瑞美检验网络系统提供的汇总数据,收集2014年1月—2015年12月检出的肠杆菌科细菌。菌株主要来自于患者送检的痰液、尿液、血液、穿刺液、脓液、分泌物和灌洗液等临床标本,排除同一标本中检出的重复菌株。

1.2 材料

Microscan Auto SCAN4 半自动微生物测定仪(德国西门子公司);普通血琼脂平板(批号:1004789980)、M-H平板(批号:1004317340)由梅里埃上海生物制品有限公司提供;药敏纸片(赛默飞世尔上海仪器有限公司);质控菌株大肠埃希菌 ATCC 25922、肺炎克雷伯菌 ATCC 700603 和铜绿假单胞菌 ATCC 7853 由安徽省临床检验中心提供。

1.3 菌株培养、鉴定及药敏试验

采用 Microscan Auto SCAN4 半自动微生物测定仪进行菌株培养、鉴定及药敏试验,结果判定参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2013年的标准^[3]。

1.4 产酶菌株的确诊

1.4.1 改良 Hodge 试验 将0.5麦氏浊度单位的大肠埃希菌菌液均匀涂布于M-H平板中,中间贴厄他培南药敏纸片(10 μ g),用无菌接种环挑取待检菌株自纸片外缘向

平板边缘划线,于35 $^{\circ}$ C下孵育16~18 h后观察结果。若药敏纸片与划线交叉处周围出现矢状菌苔,则判定Hodge试验结果为阳性,即待检菌株产KPC酶。

1.4.2 纸片扩散(K-B)法 参照《全国临床检验操作规程》(第3版)^[4]的方法和判断标准,将待检菌株均匀涂布于M-H平板上,分别在平板中放置头孢他啶(30 μ g)与头孢他啶/克拉维酸(30/10 μ g)、头孢噻肟(30 μ g)与头孢噻肟/克拉维酸(30/10 μ g)2组药敏纸片,各纸片间间距 <24 mm,于37 $^{\circ}$ C下孵育18~20 h后观察结果。若含克拉维酸的药敏纸片的抑菌圈直径超过不含克拉维酸的药敏纸片的抑菌圈直径 ≥ 5 mm,则判定该菌株产ESBLs。

2 结果

2.1 肠杆菌科细菌检出情况及其耐药情况

2014—2015年,我院共分离出肠杆菌科细菌1 035株,其中大肠埃希菌732株、肺炎克雷伯菌157株、阴沟肠杆菌136株、黏质沙雷菌10株,未检出枸橼酸杆菌。

对主要检出的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药情况进行了考察。结果显示,大肠埃希菌对厄他培南、美罗培南、亚胺培南和阿米卡星的敏感率较高(敏感率 $>90\%$);对氨苄西林、哌拉西林、氨曲南、四环素、复方磺胺甲噁唑和大部分头孢菌素类抗菌药物的敏感率较低(耐药率 $>60\%$)。肺炎克雷伯菌对阿米卡星的敏感率最高,为96.18%;对厄他培南、美罗培南和亚胺培南的敏感率 $>75\%$;对大部分头孢菌素类抗菌药物的耐药率 $>60\%$,其中对头孢哌酮钠舒巴坦钠的耐药率达100%。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药情况见表1。

2.2 耐药菌株的检出情况

2014—2015年,我院共分离出耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌64株(6.18%, 64/1 035),其中耐碳青霉烯类大肠埃希菌31株(4.23%, 31/732)、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌30株(19.11%, 30/157)、耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌1株(0.74%, 1/136)和耐碳青霉烯类黏质沙雷菌2株(20.00%, 2/10)。64株耐药菌株分离自64例患者(年龄47 h~11岁)送检的临床标本,主要来源于痰液标本(19

株,29.69%),其次为尿液标本(12株,18.75%),详见表2。

表1 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的耐药情况(%)

Tab 1 Resistance of *E. coli* and *K. pneumoniae* to commonly used antibiotics (%)

抗菌药物	大肠埃希菌(n=732)			肺炎克雷伯菌(n=157)		
	敏感	中介	耐药	敏感	中介	耐药
阿莫西林克拉维酸钾	61.75	20.22	18.03	37.58	14.01	48.41
氨苄西林	10.66	0.14	89.21	-	-	-
哌拉西林	11.61	0.55	87.84	7.64	6.37	85.99
哌拉西林钠他唑巴坦钠	84.43	5.05	10.52	61.78	2.55	35.67
替卡西林钠克拉维酸钾	65.71	19.26	15.03	43.95	8.28	47.77
头孢唑啉	30.05	2.05	67.90	27.39	1.27	71.34
头孢呋辛	32.92	1.09	65.98	29.30	2.55	68.15
头孢西丁	78.96	5.46	15.57	52.87	1.27	45.86
头孢哌酮舒巴坦钠	30.00	0	70.00	0	0	100
头孢曲松	34.56	0.68	64.75	29.94	2.55	67.52
头孢噻肟	34.84	0.27	64.89	31.21	0	68.79
头孢他啶	34.56	0.55	64.89	33.76	3.18	63.06
头孢吡肟	34.56	0.27	65.16	33.12	0.64	66.24
氨曲南	33.06	0.82	66.12	35.67	3.82	60.51
厄他培南	94.54	1.23	4.23	78.34	2.55	19.11
美罗培南	94.95	0.82	4.23	80.25	0.64	19.11
亚胺培南	94.68	1.09	4.23	77.71	3.18	19.11
四环素	29.64	1.09	69.26	49.68	3.18	47.13
复方磺胺甲噁唑	34.02	0	65.98	54.14	0	45.86
庆大霉素	51.91	1.09	46.99	60.90	1.28	37.82
妥布霉素	47.40	8.74	43.85	64.33	12.74	22.93
阿米卡星	93.99	1.64	4.37	96.18	0	3.82
环丙沙星	57.92	2.73	39.34	80.89	6.37	12.74
左氧氟沙星	60.93	4.23	34.84	89.81	3.18	7.01

注:“-”表示天然耐药

Note:“-”means natural drug-resistance

表2 64株耐药菌株的标本来源分布

Tab 2 Source distribution of 64 drug-resistant strains

标本	株数	构成比,%
痰液	19	29.69
尿液	12	18.75
脓液	9	14.06
血液	9	14.06
分泌物	9	14.06
穿刺液	3	4.69
灌洗液	3	4.69
合计	64	100

64株耐药菌株主要来源于新生儿内科(20株,31.25%),其次为重症医学科(15株,23.44%),详见表3。

2.3 耐药菌株的产酶情况

64株耐药菌株中,改良Hodge试验呈阳性、产KPC的菌株有59株,占92.19%(59/64);产ESBLs的菌株有3株,占4.69%(3/64),详见表4。

3 讨论

3.1 我院肠杆菌科细菌检出及耐药情况分析

随着碳青霉烯类抗菌药物在儿科临床的广泛应用,对其耐药的肠杆菌科细菌也在逐渐增加。2014-2015年,我院共检出肠杆菌科细菌1 035株,包括大肠埃希菌(732株)、肺炎克雷伯菌(157株)、阴沟肠杆菌(136株)

表3 64株耐药菌株的临床科室分布[株(%)]

Tab 3 Distribution of clinical departments of 64 drug-resistant strains[strain(%)]

科室	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	阴沟肠杆菌	黏质沙雷菌	合计
新生儿内科	9(14.06)	11(17.19)	0(0)	0(0)	20(31.25)
新生儿外科	2(3.13)	2(3.13)	0(0)	0(0)	4(6.25)
重症医学科	5(7.81)	10(15.63)	0(0)	0(0)	15(23.44)
普外科一病区	1(1.56)	1(1.56)	0(0)	0(0)	2(3.13)
心胸外科	1(1.56)	1(1.56)	0(0)	0(0)	2(3.13)
急诊内科	3(4.69)	1(1.56)	0(0)	0(0)	4(6.25)
感染科	1(1.56)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1.56)
心内科	2(3.13)	0(0)	0(0)	1(1.56)	3(4.69)
血液科	3(4.69)	1(1.56)	0(0)	0(0)	4(6.25)
呼吸内科	1(1.56)	0(0)	0(0)	1(1.56)	2(3.13)
泌尿外科	2(3.13)	0(0)	0(0)	0(0)	2(3.13)
神经外科	1(1.56)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1.56)
消化内科	0(0)	1(1.56)	0(0)	0(0)	1(1.56)
骨科	0(0)	1(1.56)	0(0)	0(0)	1(1.56)
肾内科	0(0)	0(0)	1(1.56)	0(0)	1(1.56)
分院	0(0)	1(1.56)	0(0)	0(0)	1(1.56)
合计	31(48.44)	30(46.88)	1(1.56)	2(3.13)	64(100)

表4 64株耐药菌株的产酶情况[株(%)]

Tab 4 Enzyme production of 64 drug-resistant strains [strain(%)]

产酶情况	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	阴沟肠杆菌	黏质沙雷菌	合计
产KPC	28(43.75)	28(43.75)	1(1.56)	2(3.13)	59(92.19)
产ESBLs	2(3.13)	1(1.56)	0(0)	0(0)	3(4.69)
合计	30(46.88)	29(45.31)	1(1.56)	2(3.13)	62(96.88)

和黏质沙雷菌(10株),与文献[5]基本一致。药敏试验结果显示,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对青霉素类、头孢菌素类等抗菌药物的耐药率均超过60%,而对碳青霉烯类抗菌药物和阿米卡星的敏感率较高,与文献[6]基本一致。

由表1可见,对大肠埃希菌较敏感的非碳青霉烯类抗菌药物包括阿米卡星、哌拉西林钠他唑巴坦钠和头孢西丁,敏感率分别为93.99%、84.43%和78.96%;对肺炎克雷伯菌较敏感的非碳青霉烯类抗菌药物包括阿米卡星、左氧氟沙星、环丙沙星和哌拉西林钠他唑巴坦钠,敏感率分别为96.18%、89.81%、80.89%和61.78%。儿童的生理特点决定其可使用的抗菌药物品种比成人少,临床常使用β-内酰胺类抗菌药物治疗细菌感染性疾病。以阿米卡星为代表的氨基糖苷类抗菌药物虽对肠杆菌科细菌敏感率高,但由于其耳、肾毒性大,儿科临床应谨慎使用;喹诺酮类抗菌药物可能对儿童软骨发育有影响,通常也不作为儿科用药。因此,建议儿科临床应根据药敏试验结果选用头孢西丁或β-内酰胺类药物与含酶抑制剂的复合制剂(如哌拉西林钠他唑巴坦钠)等;在中、重度感染或治疗效果不佳的情况下可选用碳青霉烯类抗菌药物。

3.2 我院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的检出情况

我院共检出耐碳青霉烯类抗菌药物菌株64株,其中耐碳青霉烯类大肠埃希菌31株(48.44%)、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌30株(46.88%)、耐碳青霉烯类阴沟肠

杆菌1株(1.56%)和耐碳青霉烯类黏质沙雷菌2株(3.13%),并以耐碳青霉烯类大肠埃希菌为主,与文献[7]有所差异。

64株耐药菌株主要来源于新生儿内科(20株,31.25%)。其中值得注意的是,2015年1—2月集中检出了耐药菌株4株,分别来源于4例患儿。其中1例患儿年龄为47h,住院时间<48h,基本可排除院内感染;另外3例患儿,1例检出耐药肺炎克雷伯菌,2例检出耐药大肠埃希菌。由于新生儿并未使用或很少使用抗菌药物,认为耐药菌株的大量出现与抗菌药物的选择压力无关。探究耐药菌株产生的原因,可能与产后或分娩过程中发生的感染有关;同时,由于医疗器械(如吸痰器、雾化器、供氧面罩、气管插管等)消毒不严、呼吸机使用时间过长或通过医务人员传播等引起的医源性感染,以及临床环境中耐药细菌的克隆播散也是造成耐药性迅速传播的重要原因之一^[8]。

肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的机制可能与菌株产KPC或ESBLs且同时合并外膜孔蛋白的表达缺失有关^[9]。了解肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药机制对临床合理使用抗菌药物具有重要意义。本研究采用改良Hodge试验和K-B法,共检出产KPC大肠埃希菌28株、产KPC肺炎克雷伯菌28株、产KPC阴沟肠杆菌1株、产KPC黏质沙雷菌2株、产ESBLs大肠埃希菌2株和产ESBLs肺炎克雷伯菌1株。这提示我院肠杆菌科细菌对碳青霉烯类耐药可能与菌株产KPC和ESBLs有关。KPC是可水解碳青霉烯类抗菌药物的内酰胺酶,其编码基因可通过质粒传导,使其在不同菌种间转移和传播^[10]。2011年,我院首次检出对亚胺培南耐药的肺炎克雷伯菌,随后几年均有检出,且数量呈上升趋势,临床应予以高度重视。作为儿科专科医院,应加强对碳青霉烯类抗菌药物耐药机制、耐药率控制方法的深入研究。

碳青霉烯类抗菌药物是治疗多重耐药肠杆菌科细菌所致感染的最有效药物,但近年来耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的检出率逐年上升。由于该类耐药菌株往往呈泛耐药或多重耐药的特征,可使感染患者陷入无药可用的困境,给抗菌药物的选择带来了极大的困难^[11]。对于该类耐药菌株感染的临床治疗,笔者建议:(1)延长输注时间。对于碳青霉烯类药物而言,游离血药浓度超过最低抑菌浓度(MIC)持续时间占给药间隔时间的百分比($\%fT_{>MIC}$) $\geq 40\%$ 时,其杀菌作用增强^[11]。(2)使用多黏菌素E。儿童常用多黏菌素E的剂量为2.5 mg/kg,ivgtt,q12h;若要较快获得理想的血药浓度,可先给予多黏菌素E负荷剂量5 mg/kg^[11-12]。(3)使用磷霉素。常规抗菌药物单药治疗可迅速产生耐药性。因此,虽然临床应用资料有限,大多数专家仍赞同静脉使用磷霉素联合其他

有效药物治疗耐药肠杆菌科细菌感染^[12-13]。

综上所述,我院肠杆菌科细菌以大肠埃希菌为主,且耐碳青霉烯类大肠埃希菌和耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的检出数量较多,提示临床应严格遵循抗菌药物临床应用指导原则,进一步加强对抗菌药物合理应用的管理;对于已确诊为病原菌感染的患者,应遵循用药指征,尽早查明病原体,并根据药敏试验结果合理选用抗菌药物,减少细菌耐药性的产生,并预防院内交叉感染。

参考文献

- [1] 谭积善,邹自英,刘媛,等. 我院肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性分析[J]. 中国药房, 2015, 26(14):1942-1944.
- [2] 吴财铭,孙延生,栗俊杰,等. 344株临床常见病原微生物分布及其耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8):851-852.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards of antimicrobial susceptibility testing*[S]. 2013-01-30.
- [4] 卫生部医政司. 全国临床检验操作规范[M]. 3版. 南京:东南大学出版社, 2006:378-379.
- [5] 裴保方,杨俊文,陈海燕,等. 我院2010—2012年肠杆菌科细菌耐药性研究[J]. 中国药房, 2013, 24(46):4357-4359.
- [6] 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.
- [7] 王启,王辉,俞云松. 2014年中国15家教学医院革兰阴性杆菌耐药性监测分析[J]. 中华内科学杂志, 2015, 54(10):837-845.
- [8] 王步补,阮战伟,项小婵,等. 耐亚胺培南肺炎克雷伯菌分子流行病学及耐药传播机制研究[J]. 全科医学临床与教育, 2014, 12(1):18-22.
- [9] 李世杰,郭瑞娟,邢广栋,等. 碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌的耐药机制探讨[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(8):623-627.
- [10] 谢小芳,沈海英,周惠琴,等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌KPC-2与NDM-1基因的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(11):2601-2606.
- [11] Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, et al. Blood stream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2012, 10(12):1393-1404.
- [12] Tamma PD, Newland JG, Pannaraj PS, et al. The use of intravenous colistin among children in the United States: results from a multicenter, case series[J]. *Pediatr Infect Dis*, 2013, 32(1):17-22.
- [13] 何颜霞. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染的治疗对策[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(1):1-4.

(收稿日期:2016-04-26 修回日期:2016-07-04)

(编辑:张元媛)