

耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌表型检测及其耐药性研究*

万芳¹, 陈恒¹, 柯茂彬¹, 崔敏涛¹, 鲁艳², 李永联¹, 吴学诗¹ (1. 广东省佛山市同江医院检验科 528300; 2. 湖北省孝感市中心医院院感科 432100)

【摘要】目的 了解耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)感染状况及其产酶类型。**方法** 采用最低抑菌浓度(MIC)法分析肠杆菌科细菌的耐药情况。采用厄他培南纸片扩散法初筛产碳青霉烯酶菌株,对初筛阳性菌株分别采用改良 Hodge 试验、加硼酸或苯唑西林的改良 Hodge 试验、EDTA 亚胺培南复合纸片法进行表型确证。**结果** 肠杆菌科细菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 2.7%、2.3%。厄他培南纸片扩散法初筛阳性菌株 11 株,其中改良 Hodge 确证试验阳性(或弱阳性)菌株 3 株,包括产金属酶菌株 1 株,产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)或 AmpC 酶菌株 2 株。2 株改良 Hodge 确证试验弱阳性菌中未检出碳青霉烯酶基因,但检出 AmpC、TEM、CTX-M 基因,改良 Hodge 试验阳性菌中检出 blaIMP 基因。**结论** 改良 Hodge 试验、加硼酸或苯唑西林改良 Hodge 试验及 EDTA 亚胺培南复合纸片法相结合进行碳青霉烯酶检测,在暂无条件开展基因分型的医院具有很好的应用前景。

【关键词】 肠杆菌科细菌; 碳青霉烯酶表型; 耐药性分析

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.10.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)10-1369-03

Research on the phenotype and drug resistance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae* WAN Fang¹, CHEN Heng¹, KE Mao-bin¹, CUI Min-tao¹, LU Yan², LI Yong-lian¹, WU Xue-shi¹ (1. Department of Clinical Laboratory, Tongjiang Hospital, Foshan, Guangdong 528300, China; 2. Department of Hospital Infection Control, Central Hospital of Xiaogan, Xiaogan, Hubei 432100, China)

【Abstract】Objective To explore the phenotype and drug resistance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae(CRE). **Methods** Minimal inhibitory concentration(MIC) method was used to analyze the drug resistance of Enterobacteriaceae. Kirby-Bauer (Ertapenem) was used to screen the carbapenemases strains. Improving Hodge experiment, the one with adding boric acid and Kirby-Bauer compounding oxacillin and EDTA-Imipenem were used to confirmed the phenotype. **Results** The drug resistance rate of Enterobacteriaceae to imipenem(IPM) and meropenem(MEM) were 2.7% and 2.2%, in 11 pcs screening positive by Kirby-Bauer (ETP), 3 pcs improved Hodge tested positive, 1 pic carbapenemases tested by phenotype, 2 pcs ESBLs or AmpC enzyme. 2 pcs weekly positive tested AmpC, TEM, and CTX-M gene, not carbapenemases. The blaIMP gene were tested, improved Hodge positive plants. **Conclusion** The corporation of improved Hodge experiment, the one with adding boric acid and Kirby-Bauer compounding oxacillin and EDTA-Imipenem has good performance on CRE testing.

【Key words】 Enterobacteriaceae; carbapenemases; analysis of drug resistance

碳青霉烯类抗菌药物以其对 β -内酰胺酶稳定、毒性低等特点,已成为临床治疗肠杆菌科细菌重症感染最主要的抗菌药物之一。近年文献报道显示,耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)迅速增多,给临床抗感染治疗带来了极大困扰。产生碳青霉烯酶是 CRE 对碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要原因^[1]。基因分析是检测碳青霉烯酶最成熟的方法,但由于其操作步骤繁琐、费用高、需特殊仪器,不能用于常规检测^[1]。本研究旨在建立快速、简便、准确的 CRE 表型确证方法,从而了解同江医院 CRE 感染情况及其产酶类型,现报道如下。

1 材料与 方法

1.1 菌株来源 收集 2012 年 1 月到 2014 年 6 月同江医院初次分离临床采集的对 1 种或多种第三代头孢菌素耐药的肠杆菌科细菌(耐药肠杆菌科细菌)共 300 株。标本来源包括静脉血、中段尿、脓液、痰、气管内抽吸液、肺泡灌洗液、伤口分泌物等,采用 Phoenix100 微生物自动鉴定与药敏系统鉴定到种,产碳青霉烯酶初筛阳性菌株采用半固体培养基保存于 4℃ 条件下,每 3 个月转种。

1.2 仪器与试剂 亚胺培南(IPM)、美罗培南(MEM)药敏纸片、MH 琼脂购自杭州天和微生物有限公司;厄他培南(ETP)药敏纸片购自英国 Oxoid 公司;血平板、巧克力、麦康凯平板购自广州市迪景生物科技有限公司。苯唑西林钠(瑞阳制药有限公司),苯硼酸(北京维达化工有限公司),EDTA(天津市永大化学试剂有限公司),二甲基亚砷(天津市大茂化学试剂厂),BD 9120 血培养仪、Phoenix100 微生物自动鉴定与药敏系统均为美国 BD 公司产品。基因检测由广州金域医学检验中心合作完成。

1.3 方法

1.3.1 药敏试验 在全自动细菌鉴定仪上采用最低抑菌浓度(MIC)法测定,根据临床实验室标准化委员会(CLSI)2010 的标准判断药敏结果。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922 和铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.3.2 碳青霉烯酶筛选和表型确证试验 (1)初筛:采用

* 基金项目:广东省佛山市顺德区医学科研项目(2013091)。

作者简介:万芳,女,本科,副主任技师,主要从事微生物检验技术与输血管理研究。

CLSI 推荐的厄他培南纸片扩散法,实验方法及判断标准参考文献[2]。(2)改良 Hodge 试验:对初筛阳性菌株用改良 Hodge 试验进行确证,实验方法及判断标准参考文献[2]。(3)金属酶表型筛选试验:对改良 Hodge 试验阳性菌株进行 ED-TA 亚胺培南复合纸片法,实验方法及判断标准参考文献[3]。(4)加硼酸与苯唑西林的改良 Hodge 试验:参照文献[4],通过不同的图形来区分 A 组碳青霉烯酶、AmpC 酶及非 A 组碳青霉烯酶。

1.4 基因确证 对改良 Hodge 表型确证试验阳性菌株及部分阴性的可疑菌株进行 PCR 检测 Ambler A 组碳青霉烯酶基因(*blaKPC*、*blaIMI*),Ambler B 组碳青霉烯酶基因(*blaIMP**bla*)和 Ambler D 组碳青霉烯酶基因(*blaOXA*),对改良 Hodge 试验阳性株加测 AmpC 及 ESBL 基因(*blaTEM*、*blaSHV* 和 *blaCTX-M*)。所用引物参考文献[5-7],与广州金域医学检验中心合作完成基因检测。

1.5 临床资料分析 回顾分析改良 Hodge 表型确证试验阳性菌株及部分阴性的可疑菌株患者的临床资料,包括一般个人资料、用药情况、感染潜在危险因素等。

2 结 果

2.1 耐药肠杆菌科细菌分布情况 300 株耐药肠杆菌科细菌的菌种分布以大肠埃希菌(168 株,56.0%)和肺炎克雷伯菌(108 株,36.0%)为主,另有阴沟肠杆菌 6 株(2.0%)、产气肠杆菌 6 株(2.0%)、奇异变形杆菌 6 株(2.0%)、弗劳地枸橼酸杆菌 3 株(1.0%)、产酸克雷伯菌 3 株(1.0%)。300 株耐药肠杆菌科细菌的标本分布:痰(40.8%)、中段尿(31.1%)、静脉血(10.8%)、其他无菌体液及脓液等(共 17.3%)。

2.2 耐药肠杆菌科细菌药敏结果 分离的 300 株耐药肠杆菌科细菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为 2.7%、2.3%,对阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率均低于 10.0%,除此以外,对其他常用药物的体外耐药率均大于 50.0%,见表 1。

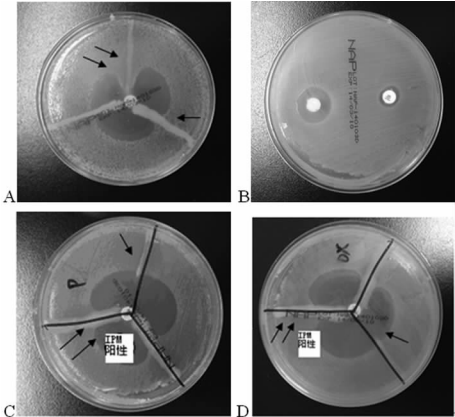
表 1 300 株耐药肠杆菌科细菌药敏结果(%)

抗菌药物	耐药	敏感
阿米卡星	9.9	90.1
阿莫西林/克拉维酸	100.0	0.0
氨苄西林	99.4	0.6
氨曲南	69.0	31.0
头孢吡肟	64.5	35.5
头孢噻肟	97.7	2.3
头孢他啶	53.2	46.8
氯霉素	51.5	48.5
环丙沙星	65.5	34.5
庆大霉素	60.2	39.8
亚胺培南	2.7	97.3

续表 1 300 株耐药肠杆菌科细菌药敏结果(%)

抗菌药物	耐药	敏感
左氧氟沙星	54.4	45.6
美罗培南	2.3	97.7
哌拉西林	98.3	1.7
哌拉西林/他唑巴坦	9.8	90.2
四环素	76.0	24.0
复方磺胺甲噁唑	72.1	27.9

2.3 碳青霉烯酶表型检测结果 厄他培南纸片扩散法初筛碳青霉烯酶表型为阳性的耐药肠杆菌科细菌共 11 株,阳性率为 3.67%,其中 5 株经 MIC 法检测对美罗培南或亚胺培南敏感或中介。改良 Hodge 确证试验弱阳性 2 株,阳性 1 株(图 1A),均为肺炎克雷伯菌,对这 3 株改良 Hodge 确证试验阳性菌进行金属酶及加硼酸、苯唑西林的改良 Hodge 试验,检出金属酶表型阳性菌 1 株(图 1B),产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)或 AmpC 酶 2 株(图 1C、1D)。



注:A 为改良 Hodge 确证试验结果,其中单箭头表示弱阳性,双箭头表示阳性;B 为金属酶表型筛选试验阳性结果;C 为加硼酸改良 Hodge 试验结果,其中双箭头表示阳性,单箭头表示阴性;D 为加苯唑西林改良 Hodge 试验结果,其中双箭头表示阳性,单箭头表示阴性。

图 1 碳青霉烯酶表型检测结果

2.4 基因检测 送检的 11 株初筛碳青霉烯酶表型阳性的耐药肠杆菌科细菌中,改良 Hodge 试验阴性的菌株均未携带 *blaKPC*、*blaIMI*、*blaIMP*、*blaOXA* 碳青霉烯酶基因,2 株改良 Hodge 试验弱阳性的菌株中未检出相关碳青霉烯酶基因,但检出了 AmpC、TEM、CTX-M 基因,改良 Hodge 试验阳性菌株中检出了 *blaIMP* 基因,见表 2。

2.5 方法学比较 以基因检测结果为金标准,比较了 MIC 法、厄他培南纸片扩散法、改良 Hodge 试验、加硼酸与加苯唑西林 Hodge 试验结合金属酶表型筛选试验的诊断性能,见表 3。

表 2 基因分析与表型检测结果比较

菌名及编号	改良 Hodge 试验	加硼酸改良 Hodge 试验	加苯唑西林改良 Hodge 试验	金属酶表型 筛选试验	初步结论	基因检测结果	基因分析与表型 检测结果是否一致
138 kpn	+/—	—	—	—	产 ESBLs 或 AmpC 酶	AmpC、CTX-M	相符
144 kpn	+/—	—	—	—	产 ESBLs 或 AmpC 酶	AmpC、TEM、CTX-M	相符
170 kpn	+	+	+	+	非 A 组或 B 组碳青霉烯酶	IMP、CTX-M	相符

注:kpn 表示肺炎克雷伯菌;+/—表示弱阳性;+表示阳性;—表示阴性。

表 3 不同方法检测碳青霉烯诊断性能(%)

方法	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
MIC 法	100.0	50.0	16.7	100.0
厄他培南纸片扩散法	100.0	60.0	20.0	100.0
改良 Hodge 试验	100.0	80.0	33.3	100.0
加硼酸与加苯唑西林 Hodge 试验+金属酶表型筛选试验	100.0	100.0	100.0	100.0

2.6 临床资料分析 查阅相关患者的病历资料,本研究菌株来源以老年患者、ICU 住院患者及手术患者为主,多有转科、使用呼吸机、连续使用头孢菌素类抗菌药物超 3 d 以上的记录,尤其在检出改良 Hodge 确证试验阳性菌的 3 例患者中,有 1 例患者连续使用头孢菌素类抗菌药物 5 d,1 例患者连续使用哌拉西林/他唑巴坦超过 7 d,1 例患者 7 d 内交替使用哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南、左氧氟沙星,甚至发现在同一科室中有使用同一种头孢菌素类抗菌药物的用药习惯。

3 讨 论

大多数医院在全自动细菌鉴定仪上采用 MIC 法检测 CRE,但由于 KPC 型碳青霉烯酶(KPC 酶)一般仅引起细菌对碳青霉烯类药物低水平耐药,常规检测方法易误认为产 ES-
BLs,不能有效检测出产 KPC 酶菌株^[8-9]。CLSI 推荐的改良 Hodge 试验用于碳青霉烯酶表型确证,亦存在特异性较低、无法分型、产 ESBLs 或 AmpC 酶菌株易导致试验假阳性的缺点^[10]。而利用加硼酸或加苯唑西林的改良 Hodge 试验,能够很简单地区分出 A 组、非 A 组碳青霉烯酶与 ESBLs 或 AmpC 酶,联合 B 类金属酶筛选试验则可在不使用基因分析的基础上快速、简便、准确地对 CRE 进行表型确证分型^[11],这在暂无条件开展基因分型的医院具有很好的应用前景。本研究结果亦显示出其较佳的诊断性能,与以往研究不同的是,4 种方法均有较好的敏感性与阴性预测值^[12],分析原因为本次检测的菌株数量较少,可能存在统计学偏差。CLSI 在 2013 年更新了碳青霉烯酶筛选试验的判断标准,可以较好地筛选出疑似产酶株,大大减少了实际工作中 CRE 监测的工作量;酶抑制剂的应用可较准确地分析出细菌耐药机制,对及时识别 CRE、合理选择抗菌药物及医院感染防控有重要意义。

CRE 耐碳青霉烯类抗菌药物的机制简单说来主要有两大类,其一为膜孔蛋白表达质和(或)量的缺失合并对碳青霉烯类抗菌药物有微弱水解活性的 β 内酰胺酶(AmpC 酶和 ESBLs)的过表达;另一机制是获得具有编码碳青霉烯类抗菌药物水解活性的碳青霉烯酶基因^[13]。在我国,肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药机制主要是产 KPC 酶和金属酶^[14]。本研究未检出 KPC 酶,但检出了 1 例产金属酶的肺炎克雷伯菌,这与患者来源、检测数量及地域性差异有关。需要特别注意的是,本次通过改良 Hodge 试验检出了产 AmpC 和产 ESBLs 的菌株,这些细菌以过表达 AmpC 酶合并 OmpF 或 OmpC 膜孔蛋白修饰为特征,同时社区获得性产 CTX-M 型菌株在世界范围内的广泛播散导致厄他培南耐药菌株不断出现^[15],给临床抗感染治疗带来极大的困扰。

导致 CRE 产生的危险因素包括侵袭性操作(特别是外科手术)、导尿管留置、床位的频繁更换和应用广谱抗菌药物^[16-17]。也有资料显示,对有基础并发症的患者,医院获得性感染比抗菌药物选择更重要^[18]。本研究发现碳青霉烯类抗菌药物的应用不是导致本院出现产酶菌株的主要原因,不良的用药习惯、高危人群的存在、医务人员感染防控意识不强,更能导

致耐药菌株的播散。
对 CRE 的控制手段中,早期识别虽然重要,防患于未然更重要,只有加强对抗菌药物临床合理应用的监管,减少侵袭性操作,掌握 CRE 早期监测手段,严格执行手卫生,实施接触防护措施,大力发挥公共卫生机构的作用,扩大 CRE 防控范围^[13],同步做好院感防控、监测、治疗三方面的工作,才能真正做到控制 CRE 多重耐药菌医院感染的发生。

参考文献

[1] 陈振华,刘文恩. 碳青霉烯酶研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(8):841-843.
[2] CLSI. M100-S19 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th informational supplement[S]. Wayne,PA:CLSI,2009.
[3] Pasteran F, Mendez T, Rapopor TM, et al. Controlling False-Positive results obtained with the hodge and masuda assays for detection of class a carbapenemase in species of enterobacteriaceae by incorporating boronic acid [J]. J Clin Microbiol,2010,48(4):1323-1332.
[4] 李静,胡巧娟,田彬,等. 碳青霉烯类抗生素耐药的肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶基因型研究[A];第五届华北地区三省两市检验医学学术会议论文汇编[C];2010.
[5] 冯雅君,沈萍,杜小幸,等. 产碳青霉烯酶 KPC-2 肺炎克雷伯菌局部流行[J]. 浙江医学,2008,30(9):923-925.
[6] 董方,徐耀巍,宋文琪,等. 儿科患者中对碳青霉烯类不敏感肠杆菌科细菌耐药性和耐药基因的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2011,31(9):787-791.
[7] 吴丹丹,蔡加昌,刘进. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的感染现状[J]. 中国抗生素杂志,2011,36(1):1-6.
[8] Hindiyeh MG, Swollen ZG, Ram YD, et al. Rapid detection of blaKPC carbapenemase genes by real-time PCR [J]. J Clin Microbiol,2008,46(9):2879-2883.
[9] 杨启文,郑瑞,王辉,等. 改良 Hodge 试验检测肠杆菌科细菌碳青霉烯酶的性能评估[J]. 中华检验医学杂志,2010,33(12):1122-1127.
[10] 杨青,杜小幸,俞云松,等. 5 种药敏方法检测产 KPC 酶肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素的耐药性[J]. 浙江检验医学,2008,6(4):3-6.
[11] 刘丁,张莉萍. 肠杆菌科细菌碳青霉烯耐药机制研究与感控策略[J]. 中华检验医学杂志,2013,36(4):300-302.
[12] 汪明,孙自镛,陈中举,等. 碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌耐药机制研究[J]. 中华检验医学杂志,2012,35(4):339-344.
[13] Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, et al. Risk factors and clinical impact of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K pneumoniae[J]. (下转第 1373 页)

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者干预前后尿酸水平比较 CKD 管理组患者干预前尿酸水平为 $(533.224 \pm 73.927) \mu\text{mol/L}$,干预后为 $(426.586 \pm 88.090) \mu\text{mol/L}$;对照组干预前为 $(513.305 \pm 79.880) \mu\text{mol/L}$,干预后为 $(524.322 \pm 112.006) \mu\text{mol/L}$,两组患者干预前尿酸水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);经 6 个月的慢病管理后,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 两组患者干预前后生活方式比较 CKD 管理组生活方式(吸烟、饮酒、高嘌呤饮食、运动)有明显改善,与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组生活方式情况比较(n)

组别	时间	吸烟	饮酒	高嘌呤饮食	运动
CKD 管理组	干预前	38	41	51	16
	干预后	21 ^a	18 ^a	15 ^a	34 ^a
对照组	干预前	34	43	54	13
	干预后	26	30	21	16

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

慢病管理是指组织慢病专业医生及护理人员,为慢病患者提供全面、连续、主动的管理,以达到促进健康、延缓慢病进程、减少并发症、降低伤残率、延长寿命、提高生活质量并降低医药费用的一种科学管理模式^[5]。本院率先在西南地区成立 CKD 管理中心,运用慢病管理模式对患者进行系统化、长期化、规范化的管理,从饮食、营养、运动、正确服药、心理护理等多方面对患者进行指导,并通过多随访途径定期进行跟踪指导、效果评估、计划调整,以提升患者自我管理能力和依从性,提高患者生活质量,最终达到延缓 CKD 进程的目的。通过 CKD 管理,增强了 CKD 患者的健康理念,形成良好的生活习惯^[6],去除影响健康的不良行为等。最终目的是从根本上改善健康状况,延缓 CKD 进程,提高生活质量,减少医疗费用^[7]。

尿酸沉积在肾脏会加重肾损伤^[8],所以在 CKD 管理中重视对高尿酸血症患者尿酸的控制,通过改变生活方式、低嘌呤

饮食等途径控制尿酸水平。本研究结果显示,CKD 管理组尿酸控制水平、生活方式改变明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。通过 CKD 管理,为患者建立健康档案,与其进行一对一的健康教育,为患者设定戒烟戒酒目标,告知各种食物中嘌呤水平,教会患者食物交换份的计算方法,定期监测生化指标、根据指标变化情况适时改变饮食控制方案,定期随访、开展健康教育讲座,最终改变患者不良饮食和生活习惯。

综上所述,CKD 管理模式的建立,能使 CKD 合并高尿酸血症患者进行有效的自我管理,改变不良生活习惯,控制尿酸水平,进而控制 CKD 的进展。但 CKD 管理模式用于 CKD 伴高尿酸血症患者的长期效果还需进一步观察,希望在以后的工作中能联合多学科共同研究,以达到满意的管理效果。

参考文献

[1] Zhang LX, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China; a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.

[2] Johnson RJ, Feig DI, Herrera-acosta J, et al. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension[J]. Hypertension, 2005, 45(1): 18-20.

[3] Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al. Association of uric acid with changes in kidney function in healthy normotensive individuals[J]. Am J Kid Dis, 2010, 56(2): 264-272.

[4] 陈素芬. 高尿酸血症患者疾病相关知识调查分析[J]. 护理管理杂志, 2009, 9(8): 19-20.

[5] 高志娟, 马翠霞. 糖尿病慢性病管理门诊运作模式探讨[J]. 现代医院, 2011, 11(7): 153-154.

[6] 林晓嵩. 健康管理在我国人口老龄化进程中的作用[J]. 中国全科医学, 2006, 9(21): 1748-1750.

[7] 朱俊峰. 46 例慢性病患者健康管理疗效的观察[J]. 中国医药导刊, 2009, 11(2): 330-331.

[8] 虞田, 汪里纳. 高尿酸血症对高龄糖尿病肾病早期患者肾功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 6(16): 21-22.

(收稿日期:2014-10-11 修回日期:2015-01-15)

(上接第 1371 页)

Infect Control Hosp Epidemiol, 2009, 30(1): 1180-1185.

[14] Gregory CJ, Llata E, Stine N, et al. Outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Puerto Rico associated with a novel carbapenem variant[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31(5): 476-484.

[15] Villarino ME, Stevens LE, Schable B, et al. Risk factors for epidemic Xanthomonas maltophilia infection/colonization in intensive care unit patients[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 1992, 13(2): 5201-5206.

[16] Cisneros JM, Rodriguez-bano J, Fernandez-cuenca F, et

al. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant Acinetobacter baumannii in Spain; a nationwide study [J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(11): 874-879.

[17] 陈慧红, 沈伟伟, 罗芸, 等. 对碳青霉烯类抗生素敏感性下降的肠杆菌科细菌耐药机制的研究及流行病学调查[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2011, 31(9): 792-795.

[18] 安淑卿, 蔡淑梅. 产碳青霉烯酶泛耐药肠杆菌科细菌感染治疗药物的现状与未来[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(4): 446-449.

(收稿日期:2014-11-05 修回日期:2015-01-19)