

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.14.018

## 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药表型检测的研究

黄小华,施 瑜<sup>△</sup>

重庆市云阳县中医院检验科,重庆 404500

**摘要:**目的 研究耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)耐药表型检测的价值。方法 对 2018—2021 年该院分离的 450 株肺炎克雷伯菌(KP)进行分析,统计分离情况,分析 KP 的耐碳青霉烯类表型,同时选取替加环素、美罗培南、亚胺培南等药物进行药敏试验;并对 CRKP 进行耐药表型分析,进而对比常见耐药表型的耐药及分布情况。结果 450 株 KP 对亚胺培南、美罗培南、厄他培南的耐药率分别为 6.00%、6.00%、7.78%,其中 CRKP 共 36 株。同源性分析显示,36 株 CRKP 中出现 3 种主要克隆型,有 11 株为 ST11 型,7 株为 ST2305 型,5 株为 ST2390 型,总体以≥15 岁人群感染为主,住院时间较长,痰液标本培养获得居多,主要分布于 ICU、肺病科、老年病科。其中 ST11 型、ST2305 型、ST2390 型 3 种优势菌株对替加环素的耐药率均低于 20%,对碳胺类药物的耐药率均低于 65%,但 ST11 型菌株对喹诺酮类药物的耐药率高于 90%,ST2305 型对氨基糖苷类药物的耐药率高于 85%。结论 耐药表型检测适合 CRKP 流行病学调查,结合常规药敏试验,能有效预防和控制 CRKP 的播散。

**关键词:**肺炎克雷伯菌; 耐碳青霉烯类; 耐药表型; 多位点序列分型; 耐药率

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)14-1950-05

### Study on drug resistance phenotype detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

HUANG Xiaohua, SHI Yu<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, Yunyang Hospital of Traditional Chinese Medicine  
in Chongqing, Chongqing 404500, China

**Abstract: Objective** To study the value of drug resistance phenotype detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*(CRKP). **Methods** A total of 450 strains of *Klebsiella pneumoniae* (KP) isolated in Yunyang Hospital of Traditional Chinese Medicine in Chongqing from 2018 to 2021 were analyzed, the isolation status was counted, and the carbapenem resistant phenotype of KP was analyzed. At the same time, tegacyclin, meropenem, imipenem and other drugs were selected for drug sensitivity test. The drug resistance phenotypes of CRKP were analyzed, then the drug resistance and distribution of common drug resistance phenotypes were compared. **Results** The resistance rates of 450 strains of KP to imipenem, meropenem and ertapenem were 6.00%, 6.00% and 7.78% respectively, including 36 strains of CRKP. Homology analysis showed that there were 3 main clonal types in 36 CRKP strains, including 11 stains of ST11, 7 stains of ST2305, 5 stains of ST2390. Generally, it was mainly isolated from people 15 or more than 15 years old, with a long hospital stay, and the majority of sputum culture was obtained, which was mainly distributed in ICU, department of pulmonary disease, department of geriatrics. Among them, the resistance rates of three dominant strains of ST11, ST2305 and ST2390 to tegacyclin were less than 20%. The resistance rates to sulfonamides were all lower than 65%, but the resistance rates to quinolones of ST11 strain were higher than 90%, and the resistance rates to aminoglycosides of ST2305 strain were higher than 85%. **Conclusion** The detection of drug resistance phenotype is suitable for the epidemiological investigation of CRKP. Combined with routine drug sensitivity test, it could effectively prevent and control the spread of CRKP.

**Key words:** *Klebsiella pneumoniae*; carbapenems resistance; drug resistance phenotype; multi locus sequence typing; resistance rate

肺炎克雷伯菌(KP)是一种革兰阴性菌,广泛存在于自然环境中,在临床中属于常见的条件致病菌,感染 KP 时可引起血流感染、尿路感染、肺炎等<sup>[1-2]</sup>。

近年来,碳青霉烯类抗菌药物被广泛应用于临床,由于不合理使用抗菌药物的情况较多,导致 KP 对碳青霉烯类药物的耐药性逐渐增加<sup>[3]</sup>。当感染 KP 时,患

者体内的菌株清除难度较大,这不仅会延长患者的住院治疗时间,还会给其生命安全构成极大威胁。因此,为了有效治疗 KP 感染,治疗前必须深入分析患者感染 KP 的耐药性,以合理选择抗菌药物。本研究为了进一步了解耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)耐药表型检测的价值,对 2018—2021 年本院分离的 450 株 KP 进行了临床分析,现报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 菌株来源** 对 2018—2021 年本院分离的 450 株 KP 进行分析,以同一患者相同细菌保留检出的第 1 株为原则剔除重复菌株。收集记录 KP 菌株对应的标本类型、标本收集日期,以及患者的性别、年龄、临床科室、出入院日期。

### 1.2 方法

**1.2.1 细菌鉴定** 采用 MicroScan WalkAway 96 全自动微生物鉴定仪对 450 株细菌进行细菌种属鉴定。

**1.2.2 KP 耐药表型确证** 采用改良 Hodge 试验行产碳青霉烯酶表型确证,将大肠埃希菌 ATCC25922 标准菌株配制成 0.5 麦氏单位的菌悬液,随后采用生理盐水按 1:10 将 0.5 麦氏单位的菌悬液稀释,稀释后涂于 MH 琼脂平板上,于平板中间贴上相应的药敏试纸。分别挑取血平板上过夜培养的阳性质控菌株、阴性质控菌株和待检菌株,数量均为 3~5 个,在平板边缘向中心划线并接种,于 35℃ 环境下培养 20 h,若菌线周围细菌呈矢状生长,则证实该菌株产碳青霉烯酶。

**1.2.3 产超广谱 β 内酰胺酶确证试验** 将 KP 用生理盐水配制成 0.5 麦氏单位的菌悬液,抽取适量菌悬液涂于 MH 琼脂平板,采用头孢他啶、头孢噻肟、头孢他啶/克拉维酸、头孢噻肟/克拉维酸药敏试纸进行检测,于 35℃ 环境下培养 20 h,任意药敏试纸和复合药敏试纸的抑菌直径差距 ≥ 5 mm,则表示该菌产超广谱 β 内酰胺酶。

**1.2.4 AmpC 酶检测** 采用纸片扩散(K-B)法,将头孢西丁耐药(抑菌圈直径 ≤ 17 mm)、头孢噻肟耐药(抑菌圈直径 ≤ 22 mm)定为疑似产 AmpC 酶,随后进行改良三维试验。首先,抽取过夜培养的纯分离菌落,并接种至 5 mL 的灭菌肉汤(LB)培养基中,于 35℃ 孵育箱内培养 4 h,培养后以 2 000 r/min 的转速对标本进行 20 min 离心处理,留取上清液,沉淀后放入 -20℃ 冰箱中反复冻融 8 次,再次以 12 000 r/min 的转速离心 20 min,获取的上清液则为酶粗提取物。将 0.5 麦氏单位的大肠埃希菌 ATCC25922 接种于 MH 琼脂平板上,将 FOX 纸片贴于平板中间,采用灭菌刀片从纸片边缘 5 mm 处向外切宽为 1 mm 的夹缝,抽取 40 μL 细菌酶粗提取物并加入夹缝中,于 35℃ 孵育箱内培养 24 h。若该菌株沿夹缝呈箭头样向内生长,则表示该菌产 AmpC 酶。

**1.2.5 药敏试验** 主要选取替加环素、美罗培南、亚

胺培南等抗菌药物进行试验,根据美国临床和实验室标准化协会相关标准确定药物的敏感、中介、耐药。

**1.2.6 多位点序列分型(MLST)检测** MLST 根据 Institute Pasteur MLST and Whole Genome MLST Database(<http://bigsdbs.pasteur.fr/klebsiella/>)分型标准进行,采用聚合酶链反应(PCR)扩增 KP 7 个管家基因(rpoB、phoE、gapA、infB、mdh、tonB 和 pgi)。扩增产物送至广州华大基因公司测序,基因序列上传至 Institute Pasteur MLST and Whole Genome MLST Database,获得相应的等位基因编号,进而检索出菌株的序列分型(ST)。

**1.3 观察指标** (1)观察 450 株 KP 的标本来源类型;(2)观察 450 株 KP 中 CRKP 与碳青霉烯类敏感肺炎克雷伯菌(CSKP)对临床常用抗菌药物耐药的情况;(3)观察 CRKP 主要耐药表型对临床常用抗菌药物的耐药情况;(4)观察主要耐药表型 CRKP 来源患者的性别、年龄、住院时间、标本类型、临床科室分布情况。

**1.4 统计学处理** 采用世界卫生组织(WHO)细菌耐药性监测网提供的 WHONET5.6 软件进行细菌耐药数据统计,采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行统计学处理,药敏结果及耐药表型分布情况采用  $\chi^2$  检验进行比较。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 KP 的标本来源** 450 株 KP 主要来自痰液(45.6%)、分泌物(17.6%)、尿液(15.1%)、血液(8.4%)标本。见表 1。

表 1 KP 的标本来源

标本	株数(n)	占比(%)
痰液	205	45.6
分泌物	79	17.6
尿液	68	15.1
血液	38	8.4
脓液	37	8.2
胆汁	5	1.1
引流液	5	1.1
粪便	3	0.7
其他	10	2.2
合计	450	100.0

**2.2 KP 的耐药检测结果** 450 株 KP 对亚胺培南、美罗培南、厄他培南的耐药率分别为 6.00%、6.00%、7.78%;其中 CRKP 共 36 株,占 8.00%,产超广谱 β 内酰胺酶菌株共 83 株,占 18.4%,产 AmpC 酶菌株共 29 株,占 6.4%。CRKP 对替加环素、阿米卡星等 23 种抗菌药物的耐药率均高于 CSKP 菌株,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表 2。

表 2 不同类型 KP 对临床常用抗菌药物的耐药情况[n(%)]

抗菌药物	KP	CRKP	CSKP	$\chi^2$	P
替加环素	14(3.11)	5(13.89)	9(2.17)	3.879	<0.001
阿米卡星	23(5.11)	23(63.89)	0(0.00)	16.677	<0.001
亚胺培南	27(6.00)	27(75.00)	0(0.00)	18.154	<0.001
美罗培南	27(6.00)	27(75.00)	0(0.00)	18.154	<0.001
头孢哌酮/舒巴坦	28(6.22)	28(77.78)	0(0.00)	18.510	<0.001
厄他培南	35(7.78)	35(97.22)	0(0.00)	20.868	<0.001
头孢西丁	36(8.00)	36(100.00)	0(0.00)	21.190	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦	40(8.89)	35(97.22)	5(1.21)	19.395	<0.001
妥布霉素	58(12.89)	25(69.44)	33(7.97)	10.546	<0.001
头孢他啶	63(14.00)	36(100.00)	27(6.52)	15.487	<0.001
左氧氟沙星	63(14.00)	28(77.78)	35(8.45)	11.485	<0.001
呋喃妥因	69(15.33)	24(66.67)	45(10.87)	8.902	<0.001
庆大霉素	71(15.78)	26(72.22)	45(10.87)	9.675	<0.001
氨基南	80(17.78)	35(97.22)	45(10.87)	12.984	<0.001
阿西莫林/克拉维酸	110(24.44)	36(100.00)	74(17.87)	10.985	<0.001
头孢吡肟	89(19.78)	36(100.00)	53(12.80)	12.584	<0.001
环丙沙星	89(19.78)	29(80.56)	60(14.49)	9.534	<0.001
氨苄西林/舒巴坦	94(20.89)	36(100.00)	58(14.01)	12.160	<0.001
复方磺胺甲噁唑	94(20.89)	22(61.11)	72(17.39)	6.182	<0.001
头孢唑林	97(21.56)	36(100.00)	61(14.73)	11.920	<0.001
头孢曲松	99(22.00)	36(100.00)	63(15.22)	11.765	<0.001
头孢噻肟	104(23.11)	36(100.00)	68(16.43)	11.397	<0.001
头孢呋辛	107(23.78)	36(100.00)	71(17.15)	11.187	<0.001

2.3 CRKP 耐药表型 MLST 检测结果显示,36 株 CRKP 中有 11 株为 ST11 型,占 30.56%;7 株为 ST2305 型,占 19.44%;5 株为 ST2390 型,占 13.89%;2 株为 ST736 型,2 株为 ST20 型,而 ST23 型、ST25 型、ST34 型、ST147 型、ST441 型、ST629 型、ST1224 型、ST2236 型、ST2389 型各 1 株。

2.3.1 不同耐药表型 CRKP 对临床常用抗菌药物的耐药情况 常见的 ST11 型、ST2305 型、ST2390 型菌株对替加环素的耐药率较低,但对临床其他常用抗菌药物的耐药率均较高,3 种常见耐药表型 CRKP 菌株的耐药率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

2.3.2 不同耐药表型 CRKP 的分布情况 常见的 ST11 型、ST2305 型、ST2390 型菌株来源患者性别比例较一致,以  $\geq 15$  岁人群为主,住院时间多  $\geq 31$  d,痰液、分泌物标本培养出来居多,主要分布于 ICU、肺病科、老年病科,此 3 种耐药表型 CRKP 在各项分布上比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。而其他型 CRKP 在性别上的比例也较一致,以老年人( $\geq 65$  岁人群)为主,住院时间多  $\geq 31$  d,痰液标本培养出来居多,主要分布于 ICU、老年病科。见表 4。

表 3 不同耐药表型 CRKP 对临床常用抗菌药物的耐药情况[n(%)]

抗菌药物	其他型(n=13)	ST11 型(n=11)	ST2305 型(n=7)	ST2390 型(n=5)	$\chi^2$	P
替加环素	2(15.38)	2(18.18)	1(14.29)	0(0.00)	0.971	0.615
阿米卡星	8(61.54)	8(72.72)	5(71.43)	2(40.00)	1.716	0.424
亚胺培南	9(69.23)	7(63.64)	6(85.71)	5(100.00)	1.152	0.562
美罗培南	9(69.23)	7(63.64)	6(85.71)	5(100.00)	1.152	0.562
头孢哌酮/舒巴坦	9(69.23)	9(81.82)	6(85.71)	4(80.00)	0.072	0.965
厄他培南	12(92.31)	11(100.00)	7(100.00)	5(100.00)	0.000	1.000
头孢西丁	13(100.00)	11(100.00)	7(100.00)	5(100.00)	0.000	1.000
哌拉西林/他唑巴坦	12(92.31)	11(100.00)	100(100.00)	5(100.00)	0.000	1.000
妥布霉素	8(61.54)	8(72.72)	6(85.71)	3(60.00)	0.971	0.615
头孢他啶	13(100.00)	11(100.00)	7(100.00)	5(100.00)	0.000	1.000
左氧氟沙星	9(69.23)	10(90.91)	5(71.43)	4(80.00)	1.110	0.574
呋喃妥因	9(69.23)	6(54.55)	5(71.43)	4(80.00)	1.103	0.576
庆大霉素	8(61.54)	9(81.82)	6(85.71)	3(60.00)	1.234	0.539
氨基南	12(92.31)	11(100.00)	5(71.43)	5(100.00)	4.789	0.091
阿西莫林/克拉维酸	13(100.00)	11(100.00)	7(100.00)	5(100.00)	0.000	1.000
头孢吡肟	13(100.00)	11(100.00)	7(100.00)	5(100.00)	0.000	1.000
环丙沙星	10(76.92)	10(90.91)	5(71.43)	4(80.00)	1.110	0.574
氨苄西林/舒巴坦	13(100.00)	11(100.00)	7(100.00)	5(100.00)	0.000	1.000
复方磺胺甲噁唑	8(61.54)	7(63.64)	4(57.14)	3(60.00)	0.074	0.963
头孢唑林	13(100.00)	11(100.00)	7(100.00)	5(100.00)	0.000	1.000
头孢曲松	13(100.00)	11(100.00)	7(100.00)	5(100.00)	0.000	1.000
头孢噻肟	13(100.00)	11(100.00)	7(100.00)	5(100.00)	0.000	1.000
头孢呋辛	13(100.00)	11(100.00)	7(100.00)	5(100.00)	0.000	1.000
氨苄西林	13(100.00)	11(100.00)	7(100.00)	5(100.00)	0.000	1.000

注: $\chi^2$ 、P 为 ST11 型、ST2305 型、ST2390 型 3 种常见 CRKP 菌株对同一种抗菌药物的耐药率比较的统计值。

表 4 不同耐药表型 CRKP 的分布情况[n(%)]

项目	其他型(n=13)	ST11 型(n=11)	ST2305 型(n=7)	ST2390 型(n=5)
性别				
男	8(61.54)	8(72.73)	3(42.86)	3(60.00)
女	5(38.46)	3(27.27)	4(57.14)	2(40.00)
年龄(岁)				
<15	0(0.00)	1(9.09)	1(14.29)	0(0.00)
15~<65	5(38.46)	6(54.55)	4(57.14)	3(60.00)
≥65	8(61.54)	4(36.37)	2(28.57)	2(40.00)
住院时间(d)				
<31	2(15.38)	2(18.18)	1(14.29)	2(40.00)
≥31	11(84.62)	9(81.82)	6(85.71)	3(60.00)
标本类型				
痰液	10(76.92)	7(63.64)	3(42.86)	2(40.00)
分泌物	1(7.69)	1(9.09)	2(28.57)	1(20.00)
尿液	1(7.69)	2(18.18)	1(14.29)	1(20.00)
血液	1(7.69)	0(0.00)	1(14.29)	0(0.00)
脓液	0(0.00)	1(9.09)	0(0.00)	1(20.00)
临床科室				
ICU	8(61.54)	6(54.55)	4(57.14)	3(60.00)
肺病科	0(0.00)	3(27.27)	1(14.29)	2(40.00)
儿科	0(0.00)	1(9.09)	1(14.29)	0(0.00)
老年病科	4(30.77)	1(9.09)	1(14.29)	0(0.00)
骨伤科	1(7.69)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

### 3 讨 论

目前,细菌耐药已成为全球公共卫生问题,及时发现、监控医院 CRKP 的定植感染对控制细菌耐药、细菌传播、保护患者生命安全具有重要意义。KP 是肠杆菌科克雷伯菌属中最为重要的一类菌,呈杆状,多以单独、成双或短链状排列,有较厚的荚膜,多数有菌毛,无芽孢,无鞭毛,其所致疾病占克雷伯菌属感染的 90% 以上<sup>[4]</sup>。KP 主要分布于人体上呼吸道和肠道,当人体免疫力下降时,该细菌会经由呼吸道入侵肺部,引起感染。在医院对本标本进行细菌鉴定时,KP 较为常见。本研究结果表明,本院分离的 450 株 KP 主要来自痰液(45.6%)、分泌物(17.6%)、尿液(15.1%)、血液(8.4%)。凌峰等<sup>[5]</sup>研究同样发现 KP 主要来源于痰液标本(73.91%)。然而,对于感染 KP 的患者,临床必须为其合理选择抗菌药物,以提高细菌清除率,改善患者预后。

在所有非典型 β-内酰胺类抗菌药物中,碳青霉烯类药物的抗菌谱最广,抗菌活性最强,且毒性低,该类药物在细菌感染治疗中发挥着重要作用<sup>[6-7]</sup>。近年来,随着碳青霉烯类药物的应用越来越广泛,细菌耐碳青霉烯类药物的问题也日益突显。碳青霉烯酶一

般分为 A、B、D 3 种类型,其中 A 类为丝氨酸酶,B 类为金属 β-内酰胺酶,D 类为苯唑西林酶<sup>[8-9]</sup>。为了解细菌耐碳青霉烯类抗菌药物的情况,诸多学者开展了相关研究探索。杨燕文等<sup>[10]</sup>研究指出,29 株 KP 中共有 20 株(占 68.97%)检测到碳青霉烯酶基因,其中 KPC 检出率为 17.24%(5/29),IMP 检出率为 13.79%(4/29),NDM 检出率为 37.93%(11/29),该研究认为 KPC-2、NDM-1 是碳青霉烯酶的主要耐药基因型。在本研究中,450 株 KP 对亚胺培南、美罗培南、厄他培南的耐药率分别为 6.00%、6.00%、7.78%。该结果提示,KP 对碳青霉烯类药物有一定耐药性,但对美罗培南、亚胺培南、厄他培南等药物的耐药性相对较低,这一结果与徐娅雯等<sup>[11]</sup>研究结果相似。然而,值得注意的是碳青霉烯酶中的金属酶水解活性相对较弱,进行导致药敏试验时碳青霉烯类抗菌药物的最小抑菌浓度(MIC)可出现升高情况,但仍然未达到耐药折点,甚至可表现为敏感<sup>[12-13]</sup>,这也导致耐药基因出现传播且未被注意到。不过本研究结果显示,CRKP 对复方磺胺甲噁唑和呋喃妥因的耐药率分别为 61.11%、66.67%,对替加环素的耐药率仅为 13.89%,这提示四环素类、硝基呋喃类及磺胺类等抗

菌药物可作为治疗 CRKP 感染的选择药物。因此,在治疗早期,医师可以选择 CRKP 敏感的药物进行抗感染治疗,尤其是替加环素,之后可以根据细菌药敏鉴定结果,进一步选择敏感、安全的抗菌药物。

一直以来临床认为碳青霉烯类药物是治疗产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶 KP 感染的有效抗菌药物,但是超广谱 $\beta$ -内酰胺酶、AmpC 酶的产生与膜孔蛋白改变等耐药机制合并出现时,会进一步增加 KP 的 MIC 值,此时 KP 则对碳青霉烯类抗菌药物耐药,极易导致感染的暴发流行。本研究结果也显示,36 株 CRKP 菌株中,产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶菌株及产 AmpC 酶菌株比例非常高。因此,对本地区 CRKP 感染的流行病学特征进行探讨尤为重要。本研究中耐药表型分析显示,36 株 CRKP 中有 11 株 ST11 型(30.56%)、7 株 ST2305 型(19.44%)、5 株为 ST2390 型(13.89%),其他多种表型菌株占比小。本研究结果还显示,3 种优势菌株对替加环素的耐药率较低,但对喹诺酮类、磺胺类、氨基糖苷类抗菌药物的耐药率均在 50% 以上。经对比发现这 3 年以来,出现了少量新的 ST 型菌株。因此,临床上在监测主要优势菌株流行的同时,也要关注一些散发的 ST 型。36 株 CRKP 主要来源于 $\geq 15$  岁人群,住院时间较长,痰液标本培养出来居多,主要分布于 ICU、肺病科、老年病科。ICU、老年病科收治的患者病情较重,且患者年龄大,基础疾病多,机体免疫力低下,大多数患者接受过侵入性操作,医院获得性感染的发生率更高,感染 CRKP 后,又会导致住院时间明显延长。呼吸道传播是 CRKP 最常见的传播途径,而肺病科收治的患者以呼吸系统疾病为主,患者更易发生医院获得性呼吸道感染。同时,ICU、老年病科、肺病科的患者抗菌药物使用较多,且住院时间相对较长,这也是同源性 KP 分布较多的原因。虽然目前 CRKP 同源性分析没有一个明确的标准,但从各耐药表型的比例可看出,本院 CRKP 菌株的同源性相对值比较低,证实临床科室针对 CRKP 感染做好了手卫生、环境消毒等工作,避免了 CRKP 进一步的播散流行,真正做到了早发现,早隔离,早治疗。同时,本院感科重视 CRKP 的检出,认真查对检出 CRKP 的临床科室、患者资料及标本送检情况,并对临床科室进行环境物体表面采样,积极寻找传染源。实验室也能及时和临床科室沟通,对合格标本进行培养,提高了 CRKP 菌株的检出率。

综上所述,耐药表型检测能较好地反映本院

CRKP 局部流行的态势,也能了解菌株发生变异的情况,如结合常规药敏试验,可有效预防和控制 CRKP 的播散。

## 参考文献

- [1] GIANNELLA M, PASCALE R, GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ B, et al. The use of predictive scores in the management of patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection[J]. *Expert Rev Anti-Infe*, 2019, 17(4): 265-273.
- [2] 顾全, 柳朔怡, 韩素桂, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药基因与可移动遗传元件的分析[J]. *微生物学免疫学进展*, 2021, 49(6): 45-51.
- [3] 张略, 马欢, 刘璐, 等. 高毒力碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌流行病学和分子生物学分析[J]. *中国热带医学*, 2021, 21(8): 764-768.
- [4] 安翔宇, 谢伟峰, 郑旭, 等. 青岛市区 5 家医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌耐药基因检测及分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(2): 145-149.
- [5] 凌峰, 高玉录. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的表型分析[J]. *西北药学杂志*, 2020, 35(1): 135-138.
- [6] 丁月平, 陆军, 李曦, 等. 基于全基因组测序对碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的耐药基因分析[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(2): 122-126.
- [7] 朱明辉, 马红映, 王卫华, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性及碳青霉烯类失活法检测分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(3): 330-334.
- [8] 刘健龙, 宋春荣, 李先斌, 等. 某儿童医院临床分离碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌耐药性及产酶流行机制研究[J]. *实用预防医学*, 2020, 27(6): 755-757.
- [9] 王珊珊, 吴忠伟, 赵建平. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染、耐药性及治疗的研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2020, 45(5): 428-432.
- [10] 杨燕文, 吴梦莹, 韩鹏鹏, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性及耐药基因的研究[J]. *中国医学装备*, 2020, 17(1): 118-121.
- [11] 徐娅雯, 王艳, 周丽萍, 等. 肺炎克雷伯菌基因分型及碳青霉烯类耐药关系研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(18): 2185-2188.
- [12] 胡志军, 吴希静, 潘晓龙, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药基因分析[J]. *安徽医学*, 2019, 40(4): 420-422.
- [13] 龙华婧, 邱芳华, 刘道利, 等. 中国 2017—2019 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药基因及流行克隆特征[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(11): 1008-1015.

(收稿日期: 2021-10-18 修回日期: 2022-02-24)