

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.013

2015—2020 年某院 CRE 分布、耐药性及碳青霉烯酶基因检测结果分析*

黄加铭¹, 王 启², 徐玉金¹, 孙细欢¹, 黄东红^{1△}

1. 福建医科大学附属第二医院微生物实验室, 福建泉州 362300; 2. 北京大学人民医院检验科, 北京 100044

摘 要:目的 了解碳青霉烯耐药肠杆菌(CRE)的临床分布、耐药性及碳青霉烯酶基因型,为 CRE 感染的治疗及医院感染防控提供依据。**方法** 收集 2015 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日福建医科大学附属第二医院临床分离的 CRE 菌株,采用 microflex LRF MALDI-TOF 型质谱微生物鉴定仪进行菌种鉴定;采用微量肉汤稀释法或琼脂稀释法检测多黏菌素 B、替加环素、头孢他啶/阿维巴坦和磷霉素等 16 种抗菌药物的最低抑菌浓度(MIC)。采用聚合酶链反应检测常见碳青霉烯酶基因(blaKPC、blaNDM、blaIMP、blaVIM、blaOXA-48)及黏菌素耐药基因 mcr-1 并测序确认;采用多位点序列分型(MLST)法确定肺炎克雷伯菌的序列分型(ST)。**结果** 38 株 CRE 中,肺炎克雷伯菌 15 株,大肠埃希菌 13 株,其他肠杆菌目细菌 10 株;主要分离自痰液、血液及尿液标本;来自普内科的分离率占比最高(23.69%);38 株 CRE 对替加环素、多黏菌素 B 呈现较低耐药率(5.26%、13.16%),对阿米卡星、磷霉素、米诺环素和氨曲南的耐药率均<53%,对其他药物的耐药率均>71%。最常见的碳青霉烯酶基因型是 blaNDM(65.71%),其次是 blaKPC(22.86%)和 blaIMP(8.57%),在 15 株肺炎克雷伯菌中鉴定出 9 种不同的 ST,其中 ST11 型 7 株(46.67%)。**结论** 该院 CRE 仅对替加环素、多黏菌素 B 等少数抗菌药物呈现较好敏感性,产 blaNDM 型碳青霉烯酶是肠杆菌目细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要原因;ST11 型肺炎克雷伯菌是碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌的主要流行克隆菌株,未发现该地区的克隆菌株暴发流行。

关键词: 肠杆菌目细菌; 碳青霉烯酶; 耐药性

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)04-0490-05

Analysis of CRE distribution, drug resistance and carbapenemase gene detection results in a hospital from 2015 to 2020*

HUANG Jiaming¹, WANG Qi², XU Yujin¹, SUN Xihuan¹, HUANG Donghong^{1△}

1. Microbiology Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362300, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical distribution, drug susceptibility and carbapenemase genotypes of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), to provide the evidence for CRE therapy and nosocomial infection control. **Methods** CRE strains were collected from the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University from January 1, 2015 to December 31, 2020, the isolates were re-identified by microflex LRF MALDI-TOF type mass spectrometry microbiological identification instrument. The minimum inhibitory concentrations (MIC) of tigecycline, colistin, fosfomycin and other antibacterial drugs were determined using microdilution or agar dilution method. Polymerase chain reaction was used to detect the presence of carbapenemase genes (blaKPC, blaNDM, blaIMP, blaVIM, blaOXA-48) and colistin resistance gene (mcr-1), multilocus sequence typing (MLST) was used to analyze sequence typing (ST) of Klebsiella pneumoniae strains. **Results** Among the 38 strains of CRE, 15 strains were Klebsiella pneumoniae, 13 strains were Escherichia coli, 10 strains were other Enterobacterales. The 38 CRE strains were mainly isolated from sputum, blood and urine samples. The distribution rate of Department of General Internal Medicine was the highest (23.69%). The 38 CRE strains showed low resistance rates to tigecycline (5.26%) and colistin (13.16%). The resistance rates to amikacin, fosfomycin, minocycline and aztreonam were <53%, and the resistance rates to other drugs

* 基金项目:福建省卫生计生科研人才培养项目(2018-2-22);福建省自然科学基金项目(2020J01212);福建省泉州市科技计划项目(2018N026S)。

作者简介:黄加铭,男,主管技师,主要从事细菌耐药性机制研究。△ 通信作者,E-mail:15606083377@163.com。

were $>71\%$, most common detected carbapenemase gene was blaNDM (65.71%), followed by blaKPC (22.86%) and blaIMP (8.57%). Nine distinct ST were identified among 15 *Klebsiella pneumoniae*, there was 7 strains were ST11 type among them. **Conclusion** The CRE strains were only susceptible to a few antibacterial drugs, such as tigecycline and colistin. The production of blaNDM carbapenemase was the main reason for the resistance of Enterobacterales to carbapenems. ST11 type *Klebsiella pneumoniae* was the main epidemic clone of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. No outbreaks of clonal strains in this region.

Key words: Enterobacterales; carbapenemase; drug resistance

近年来,碳青霉烯耐药的革兰阴性菌,尤其是碳青霉烯耐药肠杆菌(CRE)在全球范围内迅速增长,已经成为一个严重的全球性公共卫生问题。根据美国疾病控制与预防中心(CDC)的数据,CRE 耐药率在过去十年中从 1.2% 上升到了 4.2%^[1-2],根据中国抗菌药物监测网(CHINET, www.chinets.com)的数据,肺炎克雷伯菌对美罗培南和亚胺培南的耐药率分别从 2005 年的 2.9% 和 3.0% 迅速上升至 2018 年的 26.3% 和 25.0%, 2019—2021 年的耐药率均高于 23.0%。相关研究已经证明,碳青霉烯酶基因(包括 blaKPC-2 和 blaNDM)的存在是中国 CRE 对碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要机制,分别以肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌最多见^[3]。本研究对 2015—2020 年福建医科大学附属第二医院(以下简称本院)临床分离的 CRE 菌株进行耐药性、临床分布、主要碳青霉烯酶基因型等分析,旨在为本地区 CRE 感染治疗和流行控制提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日本院临床分离的对厄他培南、美罗培南或亚胺培南任意一种药物耐药的 38 株,包括肺炎克雷伯菌 15 株,大肠埃希菌 13 株,阴沟肠杆菌 3 株,黏质沙雷菌 3 株,解鸟氨酸拉乌尔菌 2 株,产酸克雷伯菌 1 株,植生拉乌尔菌 1 株。培养操作严格按照《全国临床检验操作规程》^[4]进行。

1.2 仪器与试剂 microflex LRF MALDI-TOF 型质谱微生物鉴定仪(德国布鲁克公司),细菌药敏 MH 培养基、细菌分离培养基由郑州安图生物科技有限公司提供,抗菌药物纸片为英国 Oxoid 公司产品。阳离子调节的 MH 肉汤、LB 肉汤琼脂购自美国 Becton Dickinson 公司;PCR 仪购自美国 Bio-Rad 公司;PCR 扩增引物由 Invitrogen 公司合成;凝胶成像仪购自北京六一生物科技有限公司。

1.3 细菌鉴定及药敏分析 采用 microflex LRF MALDI-TOF 型质谱微生物鉴定仪对细菌进行菌种鉴定复核,质谱鉴定分值 >2.0 可以鉴定到种水平,分值在 1.7~2.0 可以鉴定到属水平;采用微量肉汤稀释法检测美罗培南、亚胺培南、厄他培南、阿米卡星、头孢他啶、环丙沙星、米诺环素、氨基糖苷类、头孢吡肟、左氧氟沙星、替加环素、多黏菌素 B、头孢他啶/阿维巴

坦、头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦的最低抑菌浓度(MIC),采用琼脂稀释法检测磷霉素的 MIC。多黏菌素和磷霉素的折点参照欧洲临床微生物和感染病学药敏委员会(EUCAST)推荐的标准^[5]。替加环素的折点参考美国食品和药物管理局(FDA)推荐的标准,其他药物折点参照美国临床和实验室标准协会(CLSI, 2020)执行标准^[6],头孢哌酮/舒巴坦的折点采用头孢哌酮的折点。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922。

1.4 碳青霉烯酶和 mcr-1 基因检测 所有的 CRE 菌株采用加热煮沸法提取细菌 DNA,采用聚合酶链反应(PCR)扩增几种常见的碳青霉烯酶基因(blaKPC、blaNDM、blaOXA-48、blaIMP 和 blaVIM)^[7-8]。引物由 Invitrogen 公司合成。PCR 反应体系体积 25.0 μ L,包括 DNA 模板 3.0 μ L,相应上、下游引物(10 μ mol/L)各 0.2 μ L, 2 $\times$ PCR Mix 12.5 μ L, ddH₂O 9.1 μ L。94 $^{\circ}$ C 预变性 120 s, 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 退火延伸 30 s, 30 个循环,最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。PCR 检测多黏菌素耐药基因 mcr-1^[9]。PCR 扩增产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳后,用紫外凝胶成像与分析系统观察结果,PCR 扩增产物送北京擎科新业生物技术有限公司进行测序,测序采用双向通道;并将测序结果进行 BLAST 序列比对(<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>; <http://www.bldb.eu/Enzymes.php>)。

1.5 同源性分析 采用多位点序列分型(MLST)对碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)进行同源性分析。扩增肺炎克雷伯菌的 7 个管家基因:rpoB、gapA、mdh、pgi、phoE、infB 和 tonB, PCR 反应体系同 1.4, 所得 PCR 产物送北京擎科新业生物技术有限公司进行测序,测序结果于网站数据库进行比对(<http://www.pasteur.fr/recherche/genopole/PF8/mlst/Kpneumoniae.html>),获取 CRKP 序列型别(ST 型)。

1.6 统计学处理 采用 Excel 2007 软件进行数据处理,计数资料以例数或百分率表示。

2 结果

2.1 CRE 菌株鉴定与分布情况 2015 年 1 月至 2020 年 12 月本院临床共分离出肠杆菌目细菌 5 908 株,其中 38 株为 CRE 菌株,总检出率为 0.6%,肺炎克雷伯菌 15 株,大肠埃希菌 13 株,其他肠杆菌目细菌 10 株。38 株 CRE 经质谱仪鉴定,分值均 >2.0 。

CRE 主要分离自普内科、普外科、呼吸内科与危重症医学科,标本来源主要为痰液、血液、尿液等标本。见表 1。

表 1 CRE 科室来源和标本来源分布情况		
来源	株数(<i>n</i>)	构成比(%)
科室来源		
普内科	9	23.69
普外科	9	23.68
呼吸内科	8	21.05
危重症医学科	6	15.79
神经外科	3	7.89
骨科	2	5.26
急诊	1	2.63
标本来源		
痰液	13	34.21
血液	7	18.42
尿液	7	18.42
腹水	3	7.89
导管	3	7.89
伤口	3	7.89
胆汁	1	2.63
脓液	1	2.63

2.2 药敏结果 大多数 CRE 菌株对头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦和碳青霉烯类抗菌药物耐药性较高。CRE 菌株对多黏菌素 B 和替加环素敏感率分别为 78.95%和 89.48%。对阿米卡星、磷霉素和米诺环素敏感率分别为 60.53%、55.26%和 44.74%,其次是氨基曲南(39.47%)、头孢他啶/阿维巴坦(28.95%)、环丙沙星(15.79%)和左氧氟沙星(15.79%)。见表 2。产 blaKPC-2、blaKPC-3 的 CRE 对头孢他啶/阿维巴坦 100%耐药。然而,所有产金属酶的 CRE 对头孢他啶/阿维巴坦都有耐药性(MIC>64 mg/L)。

2.3 碳青霉烯酶和 mcr-1 基因检测结果 38 株 CRE 中,有 35 株碳青霉烯酶基因阳性和 2 株 mcr-1

基因阳性,1 株未产酶。碳青霉烯酶基因包括 23 株 blaNDM(65.71%,23/35)、8 株 blaKPC(22.86%,8/35)、3 株 blaIMP(8.57%,3/35)、1 株 blaVIM(2.86%,1/35),未检测到 blaOXA-48 基因阳性的菌株。CRKP 中 blaKPC-2 检出率最高(40.00%,6/15),CRE 中均为 blaNDM-5(100.00%,13/13)。35 株产碳青霉烯酶 CRE 的分布见表 3。

2.4 同源性分析结果 15 株 CRKP 菌株 MLST 分型结果为 ST11 型 7 株(46.67%)、ST540 型 1 株(6.67%)、ST1800 型 1 株(6.67%)、ST2026 型 1 株(6.67%)、ST22 型 1 株(6.67%)、ST2666 型 1 株(6.67%)、ST356 型 1 株(6.67%)、ST394 型 1 株(6.67%)、ST567 型 1 株(6.67%)。

表 2 38 株 CRE 的药敏试验结果[<i>n</i> (%)]			
抗菌药物	敏感	中介	耐药
替加环素	34(89.48)	2(5.26)	2(5.26)
多黏菌素 B ^a	30(78.95)	—	5(13.16)
阿米卡星	23(60.53)	0(0.00)	15(39.47)
磷霉素	21(55.26)	—	17(44.74)
米诺环素	17(44.74)	5(13.16)	16(42.10)
氨基曲南	15(39.47)	3(7.89)	20(52.63)
头孢他啶/阿维巴坦	11(28.95)	—	27(71.05)
左氧氟沙星	6(15.79)	1(2.63)	31(81.58)
环丙沙星	6(15.79)	0(0.00)	32(84.21)
哌拉西林/他唑巴坦	3(7.89)	1(2.63)	34(89.48)
美罗培南	2(5.26)	7(18.42)	29(76.32)
亚胺培南	1(2.63)	3(7.89)	34(89.48)
头孢他啶	1(2.63)	1(2.63)	36(94.74)
头孢哌酮/舒巴坦	1(2.63)	0(0.00)	37(97.37)
头孢吡肟	1(2.63)	0(0.00)	37(97.37)
厄他培南	0(0.00)	0(0.00)	38(100.00)

注:^a 不包括 3 株黏质沙雷菌(对多黏菌素天然耐药);—代表根据相应的药敏判读标准,多黏菌素 B、头孢他啶/阿维巴坦和磷霉素的中介折点不存在。

表 3 35 株产碳青霉烯酶 CRE 的分布									
细菌名称	<i>n</i>	blaKPC		blaNDM		blaIMP		blaVIM	
		型别	构成	型别	构成	型别	构成	型别	构成
肺炎克雷伯菌	12	blaKPC-2	6(50.00)	blaNDM-1	3(25.00)	blaIMP-4	1(8.33)	—	—
		blaKPC-3	1(8.33)					—	—
大肠埃希菌	13	—	—	blaNDM-5	13(100.00)	—	—	—	—
阴沟肠杆菌	3	—	—	blaNDM-1	2(66.77)	—	—	blaVIM-1	1(33.33)
黏质沙雷菌	3	—	—	blaNDM-1	3(100.00)	—	—	—	—
解鸟氨酸拉乌尔菌	2	blaKPC-2	1(50.00)	blaNDM-1	1(50.00)	—	—	—	—
产酸克雷伯菌	1	—	—	blaNDM-5	1(100.00)	—	—	—	—
植生拉乌尔菌	1	—	—	—	—	blaIMP-8	1(100.0)	—	—
合计	35	—	8(22.86)	—	23(65.71)	—	3(8.57)	—	1(2.86)

注:—为该项目无相应内容。

3 讨 论

随着碳青霉烯类抗菌药物在临床治疗中的广泛使用,CRE 急剧增加。国内多中心研究显示,临床上的 CRE 主要是肺炎克雷伯菌,其次是大肠埃希菌和阴沟肠杆菌^[10-11]。与 CRE 感染相关的医疗风险因素包括住院时间长、存在侵入性操作、使用过抗菌药物、存在血液透析及长期护理设施暴露、入住重症监护病房(ICU)等,还有研究发现服用左氧氟沙星和甲氧苄啶/磺胺甲噁唑可能增加 CRE 感染风险^[12]。

碳青霉烯类抗菌药物治疗临床上大多数的革兰阴性菌有效。然而,CRE 不仅对相关碳青霉烯类抗菌药物耐药,而且还对许多其他抗菌药物耐药,因此,CRE 可导致难以治疗的严重感染。此外,临床上分离的 CRE 菌株包括大肠埃希菌、克雷伯菌肠杆菌属、沙雷菌属、变形杆菌属等,这些细菌是各种感染性疾病的常见致病菌。与此同时,碳青霉烯类抗菌药物耐药基因通常在质粒上,从医院感染和公共卫生的角度来看,更需特别关注。

CRE 包括产生碳青霉烯酶的 CRE(CP-CRE)和不产生碳青霉烯酶的 CRE(非 CP-CRE)。CP-CRE 比非 CP-CRE 具有更高的 MIC 和更高的病死率。此外,碳青霉烯酶的编码基因通常存在于可移动的遗传元件上,因此 CP-CRE 的感染控制风险可能高于非 CP-CRE^[13]。本院的 CP-CRE 占比达到 92.11%(35/38),需引起重视。

在中国,KPC-2、NDM 和 OXA-48 型碳青霉烯酶在 CRE 临床分离株中占优势,碳青霉烯酶基因最常见的是肺炎克雷伯菌分离株中的 blaKPC-2,以及儿童大肠埃希菌分离株中的 blaNDM^[14]。本院尚未发现有儿童检出 CRE,且目前本院产碳青霉烯酶 CRE 以 blaNDM 为主,达到 65.71%,这可能与本院检出的 CRE 菌株数量较少有关,也与细菌的地域分布差异有关。本院药敏分析结果显示,所有产金属酶的 CRE 对头孢他啶/阿维巴坦都耐药,大多数产金属 β -内酰胺酶的 CRE,尤其是那些产 NDM 型酶的 CRE 对 β -内酰胺类和大多数非 β -内酰胺类抗菌药物(氨基糖苷类、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑、四环素、氟喹诺酮类)高度耐药,尽管阿维巴坦对金属酶缺乏活性,但它与氨曲南在少数体外和动物研究中显示出协同效应^[15],且这种联合应用需要在临床实践中进一步评估。最近开发的氨曲南/阿维巴坦(ATM-AVI)组合用药方案提供了一种新的治疗选择^[16],然而,相关研究揭示了多种产生 NDM-5 的大肠埃希菌分离株具有不同的克隆背景,表现出对 ATM-AVI 的 MIC 升高,并已在全球传播(瑞士、巴基斯坦、印度、科威特、泰国、土耳其、哥伦比亚、委内瑞拉和美国)^[17],主要原因是产 NDM-5 大肠埃希菌的质粒都携带有 blaCMY β -内酰胺酶基因,其中 blaCMY-42 等位基因占优势^[18]。

本研究结果显示,在 15 株 CRKP 中,主要以 blaKPC 为主,占 53.33%(8/15),与国内研究基本一致^[14]。而丹麦检出的在 CRKP 中主要以 blaOXA-48 为主^[19]。本研究结果显示 15 株 CRKP 菌株 MLST 分型主要以 ST11 型为主(46.67%),ST11 型高致病性肺炎克雷伯菌菌株对人类健康构成重大威胁,因为它们同时具有高致病性、多药耐药性和高度传染性。因此,应采取控制措施,防止 CRKP 在医院环境和社区中进一步传播^[20]。

本研究结果显示,大多数 CRE 菌株对常用抗菌药物表现出高度耐药性,潜在有用的药物是替加环素、多黏菌素 B、阿米卡星和磷霉素。本院在 2015—2020 年共检出 5 株对多黏菌素 B 耐药的 CRE 菌株,其中 2 株产 mcr-1 基因,有研究显示目前我国产 mcr-1 的肺炎克雷伯菌为 0.11%^[21],美国首次在耐多药大肠埃希菌中发现了质粒介导的多黏菌素耐药性,这引起了对泛耐药细菌的担忧^[22]。多黏菌素(黏菌素和多黏菌素 B)被认为是治疗 CRE 感染的最后选择。尽管没有多黏菌素暴露,但临床 CRE 分离株仍存在多黏菌素耐药性。药敏试验结果显示,我国多黏菌素的耐药率为 3.8%^[23]。随着新的 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂的引入,患者有了更多的选择方案,避免使用多黏菌素而引起相关的不良反应^[24]。对于一种或多种抗菌药物仍具有活性的 CRE 菌株,大多数菌株使用联合治疗能取得良好的效果,经常使用的方案包括碳青霉烯类、多黏菌素、氨基糖苷类或替加环素等抗菌药物的组合^[25]。

临床微生物实验室的工作人员在预防 CRE 传播和协助患者治疗方面发挥着重要作用,实验室人员能够提供准确的药敏试验结果,应提供 CRE 的相关酶型检测结果,必要时应该加做个体化联合药敏试验,同时结合各地区各医院的数据,合理使用抗菌药物。总之,本院的 CRE 总体分离率不高,本院尚未发现有儿童 CRE 菌株,且目前本院成人的 CRE 以 blaNDM 为主,未发现有 CRE 克隆菌株暴发流行,但本研究样本量较小,后期需要再进一步分析。

参考文献

- [1] BRINK A J. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally [J]. Curr Opin Infect Dis, 2019,32(6):609-616.
- [2] TANG S S, CHEE E, TEO J Q, et al. Incidence of a subsequent carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection after previous colonisation or infection: a prospective cohort study [J]. Int J Antimicrob Agents, 2021, 57(6): 106340.
- [3] ZHANG R, LIU L, ZHOU H, et al. Nationwide surveillance of clinical carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) strains in China [J]. EBio Med, 2017, 19: 98-106.

- [4] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:452-470
- [5] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters[EB/OL]. (2022-01-05)[2022-03-05]. <https://www.eucast.org/>.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Supplement M100 performance standards for antimicrobial susceptibility testing:CLSI M100[S]. 30th ed. Wayne,PA,USA: CLSI,2020.
- [7] WANG X,XU X,LI Z,et al. An outbreak of a nosocomial NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST147 at a teaching hospital in mainland China[J]. *Microb Drug Resist*,2014,20(2):144-149.
- [8] CANDAN E D,AKSÖZ N. *Klebsiella pneumoniae*: characteristics of carbapenem resistance and virulence factors [J]. *Acta Biochim Pol*,2015,62(4):867-874.
- [9] LIU Y Y,WANG Y,WALSH T R,et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016,16(2):161-168.
- [10] ZHANG Y,WANG Q,YIN Y,et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: report from the China CRE network[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2018,62(2):e01882-17.
- [11] ZHOU H,ZHANG K,CHEN W,et al. Epidemiological characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae collected from 17 hospitals in Nanjing district of China [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*,2020,9(1):15.
- [12] BARBER K E,WAGNER J L,LARRY R C,et al. Frequency of and risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *J Med Microbiol*, 2021, 70 (2): 001286.
- [13] LUTGRING J D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae;an emerging bacterial threat[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2019,36(3):182-186.
- [14] HAN R,SHI Q,WU S,et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2020,10:314.
- [15] HAWKEY P M,WARREN R E,LIVERMORE D M,et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party[J]. *J Antimicrob Chemother*,2018,73(suppl_3):iii2-iii78.
- [16] CHAKRABORTY T,SADEK M,YAO Y,et al. Cross-border emergence of *Escherichia coli* producing the carbapenemase NDM-5 in Switzerland and Germany[J]. *J Clin Microbiol*,2021,59(3):e02238-20.
- [17] SADEK M,RUPPÉ E,HABIB A,et al. International circulation of aztreonam/avibactam-resistant NDM-5-producing *Escherichia coli* isolates: successful epidemic clones [J]. *J Glob Antimicrob Resist*,2021,27:326-328.
- [18] ESTABROOK M,KAZMIERCZAK K M,WISE M,et al. Molecular characterization of clinical isolates of enterobacterales with elevated MIC values for aztreonam-avibactam from the INFORM global surveillance study, 2012—2017[J]. *J Glob Antimicrob Resist*,2021,24:316-320.
- [19] HAMMERUM A M,LAURIDSEN C A,BLEM L,et al. Investigation of possible clonal transmission of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* complex member isolates in Denmark using core genome MLST and National Patient Registry Data[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020,55(5):105931.
- [20] GU D,DONG N,ZHENG Z,et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study[J]. *Lancet Infect Dis*,2018,18(1):37-46.
- [21] LU J,DONG N,LIU C,et al. Prevalence and molecular epidemiology of mcr-1-positive *Klebsiella pneumoniae* in healthy adults from China[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020,75(9):2485-2494.
- [22] KELLY A M,MATHEMA B,LARSON E L. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review[J]. *Int J Antimicrob Agents*,2017, 50 (2): 127-134.
- [23] ZHANG X,QU F,JIA W,et al. Polymyxin resistance in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates from patients without polymyxin exposure: a multicentre study in China [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 57 (2): 106262.
- [24] LASKO M J,NICOLAU D P. Carbapenem-resistant enterobacterales: considerations for treatment in the era of new antimicrobials and evolving enzymology[J]. *Curr Infect Dis Rep*,2020,22(3):6.
- [25] BRENNAN-KROHN T,MANETSCH R,O'DOHERTY G A,et al. New strategies and structural considerations in development of therapeutics for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Transl Res*,2020,220:14-32.

(收稿日期:2022-05-14 修回日期:2022-10-15)