

• 论 著 •

肺炎克雷伯菌的分布特征及耐药性分析

孙 敏¹, 徐永成¹, 仲伟一²

(辽宁省大连市第三人民医院:1. 检验科;2. 泌尿外科 116033)

摘要:目的 分析该院 2014 年肺炎克雷伯菌(KPN)分离株的分布情况及其耐药性。方法 使用西门子医学诊断公司的 M/W-96 全自动细菌鉴定/药敏鉴定仪对临床 KPN 分离株进行药敏试验,细菌药敏结果根据 2012 版临床和实验室标准协会(CLSI)M100-S22 文件判读。结果 8 486 例送检标本共检出 KPN 291 株,其中 KPN 药敏株(DS-KPN)213 株,肺炎克雷伯菌多重耐药株(MDR-KPN)20 株,产超广谱 β-内酰胺酶肺炎克雷伯菌(ESBLs-KPN)48 株,碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CR-KPN)10 株。不同标本 KPN 检出率差异有统计学意义($P=0.000$),痰标本构成比最高($P=0.000$);不同病房 KPN 检出率差异有统计学意义($P=0.000$),呼吸病房构成比最高($P=0.000$);KPN 对不同抗菌药物耐药率、敏感率差异有统计学意义($P=0.000$),碳青霉烯类抗菌药物耐药率最低。结论 KPN 对常用抗菌药物耐药率相对较低,其多重耐药株耐药率处于较高水平,必须引起临床和院感部门的重视,并采取一定的监管措施。

关键词:肺炎克雷伯菌; 耐药性; 抗菌药物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.13.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)13-1787-04

Analysis on distribution characteristics and drug resistance of *Klebsiella pneumoniae*SUN Min¹, XU Yongcheng¹, ZHONG Weiyi²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Urologic Surgery, Dalian Municipal Third People's Hospital, Dalian, Liaoning 116033, China)

Abstract: **Objective** To analyze the distribution and drug resistance situation of *Klebsiella pneumoniae*(KPN) isolated from our hospital during 2014. **Methods** The drug susceptibility test was carried out by the Siemens fully automatic bacterial identification/drug susceptibility test analyzer. The drug susceptibility test results were judged according to the (CLSI) M100-S22 document (2012). **Results** A total of 291 strains of KPN were detected from 8 486 submitted specimens, in which 20 strains were multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae*(MDR-KPN) isolates were 213 strains, 48 strains were extended-spectrum beta-lactamases producing *Klebsiella pneumoniae* (ESBLs-KPN) and 10 strains were carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*(CR-KPN). The KPN detection rate had statistical difference among different specimens ($P=0.000$). The constituent ratio of KPN isolation in the sputum specimen was highest ($P=0.000$). The KPN detection rate had statistical difference among different departments ($P=0.000$), the constituent ratio of KPN isolation in the respiration department was highest ($P=0.000$). The resistance and sensitivity of KPN to different antibacterial drugs had statistical difference ($P=0.000$), carbapenems had the lowest resistance rate. **Conclusion** KPN has relatively low resistance rate to commonly used antibacterial drugs, its multi-drug resistant strains are in the higher level, which should arouse clinic and hospital infection management department must to pay attention to and adopt corresponding supervision measures.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; drug resistance; antibacterial drugs

2010 年 8 月, The Lancet Infectious Diseases 杂志首次报道了一种能水解碳青霉烯类抗菌药物的新金属 β-内酰胺酶 NDM-1 (NDM-1 酶)^[1], 同时指出产生该金属酶的菌株以肺炎克雷伯菌(KPN)为主,除了替加环素和黏菌素外对所有抗菌药物高度耐药,该研究引起学者的广泛关注,并被媒体报道为“超级细菌”,由于其广泛耐药性导致感染治疗十分困难,为指导临床正确认识与诊疗这类细菌感染,国家原卫生部等三部委于 2010 年发布了“产 NDM-1 泛耐药肠杆菌科细菌感染诊疗指南(试行版)”。本文对 2014 年病房标本分离出的 KPN 分布及其耐药性进行回顾性分析,旨在加强对 KPN 的重新认识并指导临床合理使用抗菌药物以避免耐药性的进一步加剧,严格防控 KPN 演变为“超级细菌”,同时协助院感部门有效控制 KPN 的医院感染,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1~12 月本院病房各类标本中

分离的病原菌。送检标本共计 8 486 例,包括穿刺液 9 例,胆汁 95 例,导管尖端 27 例,房水 19 例,分泌物 260 例,粪便 212 例,腹水 16 例,腹透液 14 例,关节腔积液 4 例,角膜刮片 13 例,脑脊液 25 例,尿液 1 451 例,浓汁 63 例,全血 1 539 例,痰 4 559 例,胸腹水 18 例,胸水 31 例,咽拭子 33 例,引流液 74 例,其他标本 16 例。

1.2 菌株鉴定 KPN 培养、分离严格按照《全国临床检验操作规程》(第 3 版)进行,细菌鉴定及药敏试验采用西门子医学诊断公司的 M/W-96 全自动细菌鉴定/药敏鉴定仪,质控菌株为 KPN(ATCC700603)。细菌药敏结果判读根据临床和实验室标准协会(CLSI)M100-S22 文件(2012 版肺炎克雷伯菌抑菌圈直径和最小抑菌浓度解释标准)^[2];与克拉维酸钾联合的药物最小抑菌浓度相对单独药物(头孢他啶或头孢噻肟),最小抑菌浓度降低大于或等于 3 倍稀释度判为产超广谱 β-内酰胺酶肺炎克雷伯菌(ESBLs-KPN);对一种或多种碳青霉烯类药物

中介或耐药(厄他培南不敏感是菌株产碳青霉烯酶最敏感的指示剂),同时对头孢菌素Ⅲ亚类中(头孢哌酮、头孢噻肟、头孢他啶、头孢唑肟、头孢曲松)中的一种或多种耐药视为碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CR-KPN);KPN 对潜在有抗菌活性的 3 类及以上抗菌药物耐药判为多重耐药株(MDR-KPN)^[3];出于需要,将其他 KPN 菌株记为肺炎克雷伯菌药敏株(DS-KPN)。

1.3 统计学处理 使用 SPSS11.5 统计软件进行处理,组间比较采用四格表分析,进行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

8 684 例标本检出细菌 1 956 株,其中 KPN 291 例,DS-KPN 213 株,MDR-KPN 20 株,ESBLs-KPN 48 株,CR-KPN 10 株,见表 1;291 株 KPN 全院不同科室病房分布情况见表 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”);全院 KPN 抗菌药物药敏试验耐药率结果见表 3(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”);全院 KPN 抗菌药物药敏试验敏感率结果见表 4。

表 1 2014 年全院不同标本 KPN 检出结果

标本	n	KPN		DS-KPN	MDR-KPN	ESBLs-KPN	CR-KPN
		构成情况[n(%)]	检出率(%)	分离情况[n(%)]	分离情况[n(%)]	分离情况[n(%)]	分离情况[n(%)]
胆汁	47	5(1.72)	10.64	3(60.00)	1(20.00)	0(0.00)	1(20.00)
导管尖端	8	1(0.34)	12.50	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.0)
分泌物	96	4(1.37)	4.17	0(0.00)	1(25.00)	1(25.00)	2(50.00)
粪便	1	0(0.00)	0.00	—	—	—	—
脑脊液	2	1(0.34)	50.00	0(0.00)	0(0.00)	1(100.0)	0(0.00)
尿液	290	16(5.50)	5.52	7(43.75)	3(18.75)	5(31.25)	1(6.25)
脓汁	41	11(3.78)	26.83	11(100.0)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
全血	223	23(7.90)	10.31	20(86.96)	1(4.35)	1(4.35)	1(4.35)
痰	1198	223(76.63)	18.61	165(73.99)	14(6.28)	40(17.94)	4(1.79)
腹水	3	1(0.34)	33.33	1(100.0)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
胸水	2	1(0.34)	50.00	1(100.0)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
咽拭子	9	3(1.03)	33.33	3(100.0)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
引流液	26	2(0.69)	7.69	2(100.0)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
其他	10	0(0.00)	0.00	—	—	—	—
合计	1 956	291(100.0)	14.88	213(73.20)	20(6.87)	48(16.49)	10(3.44)

注:—表示无数据;不同标本 KPN 检出率差异有统计学意义($P = 0.000$),痰标本构成比最高($P = 0.000$)。

表 4 2014 年全院 KPN 抗菌药物药敏试验敏感率结果[n(%)]

抗菌药物	KPN 敏感情况	DS-KPN 敏感情况	MDR-KPN 敏感情况	ESBLs-KPN 敏感情况	CR-KPN 敏感情况
丁胺卡那霉素	274(94.16)	212(99.53)	15(75.00)	44(91.67)	3(30.00)
氨曲南	228(78.35)	211(99.06)	9(45.00)	8(16.67)	0(0.00)
环丙沙星	238(81.79)	211(99.06)	5(25.00)	21(43.75)	1(10.00)
头孢曲松	226(77.66)	213(100.00)	12(60.00)	1(2.08)	0(0.00)
头孢唑肟	220(75.60)	210(98.59)	10(50.00)	0(0.00)	0(0.00)
头孢西丁	240(82.47)	196(92.02)	9(45.00)	35(72.92)	0(0.00)
庆大霉素	231(79.38)	212(99.53)	7(35.00)	12(25.00)	0(0.00)
亚胺培南	281(96.56)	213(100.00)	20(100.00)	48(100.00)	0(0.00)
左氧氟沙星	247(84.88)	212(99.53)	8(40.00)	25(52.08)	2(20.00)
美洛培南	281(96.56)	213(100.00)	20(100.00)	48(100.00)	0(0.00)
哌拉西林	117(40.21)	113(53.05)	3(15.00)	1(2.08)	0(0.00)
头孢呋辛	201(69.07)	193(90.61)	8(40.00)	0(0.00)	0(0.00)
头孢噻肟	226(77.66)	213(100.00)	12(60.00)	1(2.08)	0(0.00)
头孢他啶	251(86.25)	211(99.06)	11(55.00)	29(60.42)	0(0.00)
四环素	210(72.16)	193(90.61)	0(0.00)	11(22.92)	6(60.00)

续表 4 2014 年全院 KPN 抗菌药物药敏试验敏感率结果[n(%)]

抗菌药物	KPN 敏感情况	DS-KPN 敏感情况	MDR-KPN 敏感情况	ESBLs-KPN 敏感情况	CR-KPN 敏感情况
妥布霉素	236(81.10)	211(99.06)	9(45.00)	15(31.25)	1(10.00)
哌拉西林/他唑巴坦	263(90.38)	212(99.53)	12(60.00)	39(81.25)	0(0.00)
头孢吡肟	230(79.04)	211(99.06)	14(70.00)	5(10.42)	0(0.00)
阿莫西林/克拉维酸钾	244(83.85)	210(98.59)	9(45.00)	25(52.08)	0(0.00)
甲氧苄氨嘧啶/磺胺	227(78.01)	205(96.24)	2(10.00)	13(27.08)	7(70.00)
替卡西林/克拉维酸钾	234(80.41)	212(99.53)	10(50.00)	12(25.00)	0(0.00)
厄他培南	281(96.56)	213(100.00)	20(100.00)	48(100.00)	0(0.00)

注:KPN 对不同抗菌药物敏感率不同($P=0.000$)。

3 讨 论

KPN 属于肠杆菌科、克雷伯菌属,可定植于机体胃肠道、皮肤、呼吸道、鼻咽部以及土壤、水等多种周围环境中,是一种重要的院内及社区感染病原菌,可引起包括肺炎、菌血症、脓毒症、泌尿系统感染以及细菌性肝脓肿等^[4]。国家最具代表性的大型流调机构“中国 CHINET 细菌耐药性监测”近 3 年资料显示^[5-7],KPN 始终是临床分离株第 2 位(2012 年分离率为 18.49%,2013 年 14.33%,2014 年 14.32%),而 2014 年本院 KPN 分离率为 14.88%(291/1 956),为本院所有临床分离株的第 2 位,与全国主要地区平均水平基本一致,说明近几年 KPN 是临床主要病原菌,并保持一个相对稳定的分离率。

从表 1 中数据可以看到不同标本 KPN 检出情况,对各组数据进行 χ^2 检验,得出 KPN 检出率不同($P=0.000$),说明医院 KPN 分离株分布非常广泛,可来源于临床各种常见标本,而痰标本构成比最高,为 76.63%(223/291),与其他标本比较差异有统计学意义($P=0.000$),表明绝大多数 KPN 来源于痰标本,这是因为 KPN 主要存在于肠道和呼吸道中,而肠道外感染主要是呼吸道感染,这提示加强对呼吸道的管理与护理,就有可能大幅度地降低痰标本中 KPN 的分离率,从而有效降低 KPN 的整体分离率。DS-KPN 检出率为 73.20%(213/291),而 MDR-KPN 检出率仅为 6.87%(20/291),说明 KPN 临床分离株主要以 KPN 药敏株为主,对各类常规抗菌药物整体耐药率不会太高,由表 3 可知,除哌拉西林耐药率 35.05%外,其余抗菌药物耐药率均低于 30.0%。不同标本 ESBLs-KPN 检出率基本一致($P=0.077$),这表明 ESBLs-KPN 分离率与标本类型关联度不高,这是因为 ESBLs-KPN 菌株的产生与标本无关^[8]。虽然不同标本 CR-KPN 分离株检出率不同($P=0.037$),但痰标本来源 CR-KPN 菌株构成比(4/10)与分泌物来源构成比(2/10)差异无统计学意义($P=0.626$),故无充分数据说明 CR-KPN 分离率与标本有显著性关联,这可能由于 CR-KPN 分离株较少($n=10$),从表 1 中数据也可以看出 CR-KPN 菌株分离比较分散。通过以上分析,虽然痰标本 KPN 分离株构成比有绝对优势,但是标本类型不是 KPN 检出率的主要因素,更不是其多重耐药株产生的主导因素。

表 2 给出的是 2014 年 291 株 KPN 全院不同科系病房分布情况,对各组数据进行 χ^2 检验,得出不同病房 KPN 检出率不同($P=0.000$),说明 KPN 菌株分布广泛,几乎可以从全院不同科系病房检出。KPN 菌株构成比前 4 位依次为呼吸病房、神外病房、急诊病房、重症监护室,其中呼吸病房构成比最高($P=0.000$),表明 KPN 最多的菌株来源是呼吸病房,这是因为其收治的患者以呼吸道病患为主,而咽部是 KPN 最常见的寄生、繁殖部位。不同病房 ESBLs-KPN 检出率不同($P=$

0.001),CR-KPN 检出率不同($P=0.014$),说明这两种耐药率严重的 KPN 菌株分布与病房有关,从表中可看到 ESBLs-KPN 菌株分布病房较为集中,主要是外科病房、呼吸病房、急诊病房、神内病房、泌内病房、重症监护室,因为这些病房存在 KPN 产 ESBLs 的危险因素,包括反复使用抗菌药物、留置导管、存在结石或梗阻、既往曾有产 ESBLs 细菌感染、反复住院、老年人、基础疾病(糖尿病、免疫功能低下等)、呼吸机辅助通气等^[8]。CR-KPN 菌株分离病房更为集中,只有急诊、心内、介入、重症 4 个科系病房,这可能与 CR-KPN 菌株产生因素有关,CR-KPN 感染关联因素包括近期器官或肝细胞移植,机械通气,长时间住院,长时间使用头孢菌素和碳青霉烯类抗菌药物^[9],而 CR-KPN 风险因子偏高因素包括基础状态差,入住重症监护室,抗菌药物暴露^[10]。由此可以得出,患者基础状态差、医源性侵袭性操作及抗菌药物的不合理使用是导致 KPN 产生多重耐药的根本原因。

表 3、4 给出了 2014 年全院 KPN 抗菌药物药敏试验结果,由于 KPN 对氨苄西林具有天然耐药性,故对其体外药敏试验结果不予讨论。对各组数据进行 χ^2 检验,得出 KPN 对不同抗菌药物耐药率不同($P=0.000$)、敏感率不同($P=0.000$),这是由于不同抗菌药物耐药机制不同所致。DS-KPN 耐药率不高,除了哌拉西林敏感率 53.05%外,其余所用抗菌药物敏感率均超过 90.00%,接近 100.00%,而且 DS-KPN 占全部 KPN 临床分离株 73.20%,这充分说明只要合理选用抗菌药物,降低使用剂量,减少使用时间,KPN 的多重耐药性是完全可控的。MDR-KPN 分离株耐药谱比较广泛,除碳青霉烯类抗菌药物敏感率为 100.00%外,其余所有抗菌药物都呈现不同程度地耐药,说明所有抗菌药物在一定条件下都会出现耐药,这是所有细菌压力性选择的原因。

ESBLs-KPN 菌株除了碳青霉烯类抗菌药物敏感率为 100.00%外,敏感率前 3 位依次为丁胺卡那霉素 91.67%,哌拉西林/他唑巴坦 81.25%,头孢西丁 72.92%,其他抗菌药物敏感率都不是很高,这是 ESBLs-KPN 由质粒介导,可水解青霉素类、氧氨基头孢菌素(包括第 3、4 代头孢菌素)及单环酰胺类氨基曲南,能被 β -内酰胺酶抑制剂所抑制,且这种大质粒往往同时携带其他类型抗菌药物的耐药基因^[11],所以 ESBLs-KPN 耐药谱广泛且耐药率高。本研究发现,有两种抗菌药物对 ESBLs-KPN 表现出较高的抗菌活性-氨基糖苷类抗菌药物中丁胺卡那霉素和头霉素类抗菌药物中的头孢西丁。丁胺卡那霉素与庆大霉素、妥布霉素对 ESBLs-KPN 耐药率差异有统计学意义($P=0.000$),这是因为由质粒介导产生氨基糖苷类钝化酶是临床菌株对氨基糖苷类抗菌药物产生耐药性的最重要原因^[12],但由于肠杆菌科中 3 种常见乙酰转移酶酶作用位

点不同: AAC(3)-I 的作用是乙酰化庆大霉素, AAC(3)-II 乙酰化庆大霉素、妥布霉素、奈替米星, AAC(6')-I 乙酰化丁胺卡那霉素, 而且丁胺卡那霉素对 β -内酰胺酶更稳定, 故 ESBLs-KPN 对不同氨基糖苷类抗菌药物呈现出不同的耐药率。头霉素类抗菌药物的化学结构式与头孢菌素相似, 但在头孢烯母核(7ACA)的 7 位碳上引入 7a 甲氧基后, 增强了其对 β -内酰胺酶和 ESBLs 的稳定性^[13], 故头孢西丁对产各种 β -内酰胺酶的 KPN 均表现出一定抗菌活性。

CR-KPN 全年度检出率为 3.44%(10/291), 与全国 2007 年水平(3.52%)相当, 低于全国近几年高于 10.00% 的检出率, 由于 CR-KPN 菌株产生的主要因素包括患者基础状态、入住重症监护室时间以及抗菌药物使用, 首先临床在诊治过程中加强对患者的营养支持和免疫状态调整以强化患者自身的疾病抵抗能力, 其次尽量减少入住重症监护室患者的数量及入住时间, 使得全年重症监护室 KPN 检出菌株构成比较低(9.97%), 而非重症监护室构成比超过 90.00%, 最重要的一点应该是医院相关监管部门对抗菌药物使用管理规范、严格, 同时临床在对 KPN 病导致的病灶感染治疗时, 抗菌药物选择种类、剂量和/或使用时间较为合理, 使得 KPN 整体耐药率处于一个较低的水平, 而 CR-KPN 检出率低于全国平均水平。CR-KPN 检出率虽低, 但耐药率极高, 除甲氧苄氨嘧啶/磺胺敏感率为 70.00%, 四环素 60.00%, 另外 4 种抗菌药物均在 30.00% 以下, 而对其他抗菌药物全部耐药, 这是因为产碳青霉烯酶是肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物产生耐药性的最主要机制, 其中 KPC 型碳青霉烯酶耐药谱广泛(几乎对所有 β -内酰胺类抗菌药物敏感性下降或耐药), 而在我国以 KPC 型碳青霉烯酶最为常见, 其往往同时携带多个耐药基因, 介导对多种抗菌药物耐药^[14-15], 这也是 CR-KPN 易广泛耐药的根本原因。2014 年 10 株 KPN 未出现泛耐药株, 每一菌株至少对一种常用抗菌药物敏感, 由此可以推测本院尚未出现产 NDM-1 KPN 临床分离株, 因为产该金属酶的 KPN 一旦出现, 会对除替加环素和黏菌素外所有抗菌药物高度耐药。

虽然碳青霉烯类仍然是治疗 MDR 肠杆菌科细菌引起感染的最有效的药物, 体外药敏试验也显示对 RDS-KPN、ESBLs-KPN、MDR-KPN 临床分离株 100.00% 敏感, 但由于近年来 CRE 菌株的检出率呈逐年上升趋势, 且 CRE 菌株往往呈广泛耐药细菌或泛耐药细菌的特征, 导致感染患者可能陷入无药可用的困境^[7], 所以一定要慎重性选用, 限制性选用, 医院有关部门应该进一步加强对临床诊治流程的指导和监管, 防止 KPN 耐药率的加剧, 尤其要加强监管预防产 NDM-1 KPN 临床分离株的出现。这就要求医院主管部门协同有关部门做好预防和控制工作, 首先加强 KPN 分离株检测及监测工作, 其次加强抗菌药物合理使用管理工作, 最后需要加强对院感的认识、培训, 严格执行无菌操作、手卫生规范, 加强对重点部门尤其是重症监护室的物表清洁、消毒, 并做好隔离工作。

参考文献

[1] Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epide-

miological study[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(9): 597-602.

[2] Clinical and laboratory standards institute. performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. PA, USA: CLSI, 2012.

[3] 周华, 周建英, 俞云松. 多重耐药革兰阴性杆菌感染诊治专家共识解读[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(12): 984-987.

[4] 乔晓曦, 芦起. 肺炎克雷伯菌耐碳青霉烯类药物的机制[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(10): 907-911.

[5] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 321-330.

[6] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2013 年中国 CHIRET 细菌耐药性监测结果[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 365-374.

[7] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014 年中国 CHINET 细菌耐药性监测结果[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401-410.

[8] 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.

[9] Patel G, Huprikar S, Factor SH, et al. Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008, 29(12): 1099-1106.

[10] Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, et al. Predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(3): 1028-1033.

[11] 刘学勇. 阴沟肠杆菌 126 株药敏分析[J]. 河南外科学杂志, 2009, 15(3): 44-45.

[12] 段建春, 吕晓菊. 革兰氏阴性菌对氨基糖苷类抗菌药物耐药机制的研究进展[J]. 中国抗菌药物杂志, 2004, 29(6): 329-331.

[13] Jacoby G, Medeiros AA. More extended-spectrum beta-lactamases[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35(9): 1697-1704.

[14] 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.

[15] Jacoby GA. More extended-spectrum beta-lactamases[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35(9): 1697-1704.

(收稿日期: 2016-02-08 修回日期: 2016-04-20)

