

论著·临床研究

耐碳青霉烯类的肺炎克雷伯菌的感染特点及耐药基因分析^{*}

康蓓佩,付晓蕊,贺文芳,杨佩红,周 柯,周 磊,徐修礼[△]

(空军军医大学西京医院检验科,陕西西安 710032)

摘要:**目的** 了解该院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的感染特点、药物敏感性和碳青霉烯酶基因携带情况。**方法** 收集该院 2018 年 1 月至 2019 年 2 月临床标本中分离的非重复耐碳青霉烯类的肺炎克雷伯菌,采用 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定仪进行细菌鉴定及药敏检测,改良碳青霉烯灭活试验(mCIM)和 EDTA 改良碳青霉烯灭活试验(eCIM)检测碳青霉烯酶表型、聚合酶链反应(PCR)检测碳青霉烯酶常见基因型。**结果** 共收集 95 株耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌,细菌对多种临床常用抗菌药物均显著耐药。改良碳青霉烯灭活试验(mCIM)91 株阳性,EDTA 改良碳青霉烯灭活试验(eCIM)3 株阳性。PCR 结果显示 92 株携带碳青霉烯酶基因,未检测出耐药基因有 3 株,其中有 86 株携带 KPC 基因(93.4%),3 株携带 NDM 基因,3 株既携带 KPC 基因又携带 NDM 基因。**结论** 耐碳青霉烯类的肺炎克雷伯菌对多种抗菌药物耐药,对四环素、多西环素、替加环素相对敏感,而产 KPC 型碳青霉烯酶是该院肺炎克雷伯菌碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要原因。因此临床应根据药物敏感性结果合理选用抗菌药物,做好院感监测及防护,以防止耐药菌株的传播和流行。

关键词:耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 耐药性; 改良碳青霉烯灭活试验; EDTA 改良碳青霉烯灭活试验

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.24.012

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2019)24-2991-05

文献标识码:A

Infection characteristics and resistant gene of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*^{*}

KANG Beipei, FU Xiaorui, HE Wenfang, YANG Peihong, ZHOU Ke, ZHOU Lei, XU Xiuli[△]

(Department of Clinical Laboratory, Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China)

Abstract: Objective To investigate the characteristics and drug sensitivity of carbapenem-resistance Enterobacteriaceae(CRE) infection in our hospital, and study the genotypic analysis of carbapenemase genes. **Methods** 95 isolates of CRKPs were isolated from clinical specimens from January 2018 to February 2019 in our hospital. Bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing were carried out with VITEK 2 Compact automatic microbiological assay system. The detection of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* was confirmed by modified carbapenem inactivation method (mCIM) and EDTA-modified carbapenem inactivation method (eCIM). Screening of carbapenemase-encoding gene by PCR. **Results** The 95 isolates showed high-level resistance to the antibiotics commonly used by Clinician. 91 strains were all positive for mCIM, 3 strains were positive for eCIM. Carbapenemase-encoding gene was identified in 92 isolates of *Klebsiella pneumoniae*, 3 strains were not detected having resistance gene. Among which 86 were confirmed as KPC and 3 were NDM. And 3 strains carried both KPC and NDM. **Conclusion** CRKP showed high resistance to most of the common antimicrobial agents in our hospital, relatively sensitive to tetracycline, doxycycline and tigecycline, KPC carbapenemase was the primary mechanism to cause the bacterial resistance to carbapenems. According to susceptibility test, the hospital should enhance the drug-resistance surveillance and use antibiotics reasonable to control the multi-drug resistance and the prevalence of resistant strains.

Key words: carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; drug resistance; modified carbapenem inactivation method; EDTA-modified carbapenem inactivation method

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年项目(81601816)。

作者简介:康蓓佩,女,技师,主要从事临床微生物工作研究。[△] 通信作者,E-mail:xxlxxl@fmmu.edu.cn。

本文引用格式:康蓓佩,付晓蕊,贺文芳,等.耐碳青霉烯类的肺炎克雷伯菌的感染特点及耐药基因分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(24):2991-2994.

肺炎克雷伯菌是常见的机会性致病菌, 占所有革兰阴性感染的 1/3, 其可致肠外感染, 包括尿路感染、膀胱炎、肺炎、肝脓肿、内源性眼内炎、手术切口感染和危及生命的感染, 如感染性心内膜炎和败血症^[1]。肺炎克雷伯菌的耐药率正逐年上升。在过去的 10 年中, 碳青霉烯类药物被认为是治疗耐药革兰阴性菌感染的最后一道防线。随着碳青霉烯类耐药菌株尤其是肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌检出率的快速上升, 已成为当前临床抗感染治疗的难题。历年 CHINET 细菌耐药性监测数据显示, 肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从 2005 年的 3.0% 和 2.9% 上升到了 2017 年的 20.9% 和 24.0%, 耐药率上升幅度达 8 倍, 与此同时, 肺炎克雷伯菌每年的分离率亦呈稳步上升趋势^[2]。

碳青霉烯类抗菌药物是临床上治疗产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 肺炎克雷伯菌引起的感染最有效的药物。产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌 (CPKP) 是最重要的产碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌 (CPE) 之一, 并且已广泛传播到世界各地^[3-5]。碳青霉烯酶是引起碳青霉烯类耐药的最主要机制, 包括 A 类 (KPC)、B 类 (IMP、VIM、NDM) 和 D 类 (OXA-48), 且这些碳青霉烯酶基因大多位于质粒上^[3,6]。本研究主要了解本院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的药物敏感性和碳青霉烯酶基因携带情况, 为医院合理用药和医院感染控制提供依据。

1 材料与方法

1.1 标本来源 收集本院 2018 年 1 月至 2019 年 2 月期间分离临床标本中非重复耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 95 株。标准菌株: 大肠埃希菌 ATCC 25922, 肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1705, 肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1706。

1.2 仪器与试剂 采用法国梅里埃 Vitek 2-Compact 全自动细菌鉴定仪鉴定细菌和药敏, K-B 纸片法进行药敏试验复核 (亚胺培南和美罗培南), 药敏纸片及 MH 培养基干粉均购自英国 Oxoid 公司。药敏结果采用 CLSI2018 标准进行判断, 质控菌株为 ATCC25922。

1.3 改良碳青霉烯灭活试验

1.3.1 mCIM 按照 CLSI M100-S28 方法操作, 取 1 μ L 接种环的生长于血琼脂平板上的过夜培养纯菌落, 于 2 mL TSB 肉汤中, 震荡混匀 10~15 s。每管放入 1 张含美罗培南 10 μ g 的无菌纸片, 确认纸片浸没于菌悬液中, 在 (35 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C 大气环境孵育 (4.00 $\pm$ 0.25) h。孵育结束时, 立即用营养肉汤或 0.9% NaCl 制备 0.5 麦氏浊度的大肠埃希菌 ATCC 25922 悬液, 菌悬液制备和平板涂布必须 15 min 内完成, 干燥 3~10 min。用 10 μ L 接种环将美罗培南纸片从 TBS 肉汤中取出, 将纸片贴于试管内壁, 轻轻按压以挤去纸片上多余水分, 然后将纸片取出贴于已涂布有大肠埃

希菌 ATCC25922 的 MHA 平板上, 每个 100 mm 的 MHA 平板最多贴 4 张纸片。倒置平板, (35 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C 大气环境孵育 18~24 h, 量取抑菌圈直径。结果判读: 美罗培南抑菌圈直径为 6~15 mm 或直径为 16~18 mm 但抑菌圈内有散在菌落为碳青霉烯酶阳性; 抑菌圈直径 $\geq$ 19 mm 为碳青霉烯酶阴性; 抑菌圈直径为 16~18 mm 或直径为 $\geq$ 19 mm 但抑菌圈内有散在菌落为碳青霉烯酶中性。无法判断是否存在碳青霉烯酶。

1.3.2 eCIM 按照 CLSI M100-S28 方法操作。取第 2 支含 TSB 2 mL 的肉汤管, 管壁上标记细菌名称, 加入 20 μ L 0.5 mol/L EDTA 溶液于 2 mL TSB 中, EDTA 最终浓度为 5 mmol/L。剩下步骤同 mCIM 实验步骤, mCIM 和 eCIM 实验同步进行。mCIM 和 eCIM 实验管中的美罗培南纸片贴于同一块已涂布有大肠埃希菌 ATCC25922 的 MHA 平板上。结果判读: 与 mCIM 结果相比, 美罗培南抑菌圈直径 $\geq$ 5 mm 为金属酶阳性, $\leq$ 4 mm 为金属酶阴性。对于 eCIM, 忽略任何抑菌圈内的散在针尖样菌落, 且仅当 mCIM 结果呈阳性时, eCIM 结果才有效; mCIM 结果阴性时, 不解释 eCIM 结果。当 mCIM 结果阳性, eCIM 结果阴性的情况下报告丝氨酸碳青霉烯酶阳性。

1.4 聚合酶链反应 (PCR) 方法 采用美国赛沛 GeneXpert 分子诊断系统, Xpert 是实时荧光定量 PCR 快速检测, 基于实时 PCR 技术, 与配套的 Xpert 检测试剂共同使用, 本实验采用 Xpert Carba-R 试剂盒, 用对数生长期的菌株配制 0.5 mol/L 生理盐水稀释液, 吸取 10 μ L 加入样本处理液中, 旋涡震荡约 10 s, 吸取约 1.7 mL 混合液加入试剂盒中, 盖上试剂盒盖子, 启动检测。此方法检测 KPC、IMP、VIM、NDM、OXA48 基因。该试剂盒有一个样本处理对照 (SPC) 来确保 PCR 反应的条件 (温度和时间), 使其扩增有效。另外有一个内质控, 即探针检查控制 (PCC), 可以验证盒中的 PCR 管填充, 探针完整性及染料的稳定性。以肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1705 作为丝氨酸碳青霉烯酶阳性对照, 以一株测序 NDM 基因阳性的肺炎克雷伯菌株作为金属酶阳性对照, 以肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1706 作为碳青霉烯酶阴性对照。

1.5 统计学处理 使用 Whonet5.6 进行统计分析。

2 结果

2.1 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯流行病学特点

2.1.1 标本分布和年龄分布 95 株 CRKP 的标本来源以痰液为主, 共有 43 株, 占 45.3%, 其次为血液、引流液和分泌物, 分别有 18 株 (18.9%)、16 株 (16.8%)、9 株 (9.5%)。CRKP 标本的主要来源于中老年人, 40~<60 岁占 46 株, 60~<90 岁占 24 株。见表 1。

2.1.2 科室分布 CRKP 感染患者主要来自 ICU,

52 例占总体的 54.7%，门诊患者 12 例占 12.6%，其次是烧伤科、消化科、其他科室各 8 例占 8.4%，神经内科 4 例占 4.2%、神经外科 3 例占 3.2%。

表 195 株 CRKP 菌株标本来源和年龄分布情况 (n)

标本类型	n	<20 岁	20~<40 岁	40~<60 岁	60~<90 岁
痰液	43	1	10	20	12
血液	18	—	3	12	3
引流液	16	—	5	6	5
分泌物	9	1	2	5	1
尿液	4	—	1	1	2
脑脊液	2	—	1	1	—
其他	3	—	1	1	1
合计	95	2	23	46	24

注：—表示无数据

2.2 药敏试验结果 分离的 95 株 CRKP 对替加环素的敏感率为 96.9%，对四环素、多西环素的耐药率较低(均<30%)，其次为阿米卡星和复方磺胺甲噁唑(80.6%和 82%)，对其他抗菌药物表现为高耐药率，耐药率均>90%。见表 2。

表 295 株碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的耐药性 (%)

抗菌药物	敏感	中介	耐药
头孢曲松	0.0	0.0	100.0
头孢呋辛	0.0	0.0	100.0
头孢唑啉	0.0	0.0	100.0
氨苄西林/舒巴坦	0.0	0.0	100.0
哌拉西林/他唑巴坦	0.0	0.8	99.2
氨曲南	0.8	0.0	99.2
头孢哌酮/舒巴坦	0.0	1.6	98.4
左旋氧氟沙星	2.2	0.0	97.8
环丙沙星	2.2	0.0	97.8
头孢吡肟	3.0	1.5	95.5
头孢他啶	2.3	4.9	92.8
复方磺胺甲噁唑	15.0	3.0	82.0
阿米卡星	19.4	0.0	80.6
四环素	69.0	6.2	24.8
多西环素	73.0	4.0	23.0
替加环素	96.9	2.1	1.0

2.3 碳青霉烯酶基因检测、mCIM 和 eCIM 的结果

2.3.1 mCIM 和 eCIM 的表型试验 表型试验检测结果显示：图 1A mCIM 阳性，eCIM 阴性，提示丝氨酸碳青霉烯酶阳性；图 1B mCIM 阳性，eCIM 阳性，提示金属酶阳性。本研究改良碳青霉烯灭活试验(mCIM)91 株阳性，EDTA 改良碳青霉烯灭活试验(eCIM)3 株阳性。部分检测结果见图 1。

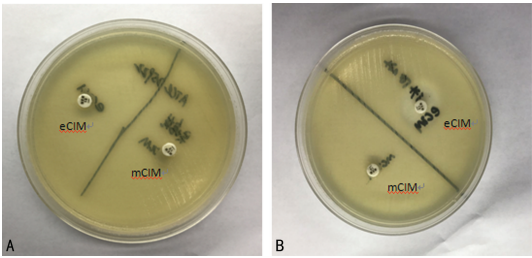


图 1 部分 mCIM 和 eCIM 的表型试验结果

2.3.2 95 株耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的 mCIM、eCIM 试验和携带碳青霉烯酶基因结果分布 PCR 主要检测 5 种基因型，分别是 KPC、NDM、IMP、VIM、OXA48。在 95 株耐碳青酶烯类的肺炎克雷伯菌中 92 株基因为阳性，未检测出耐药基因的菌株有 3 株。其中 86 株含有 KPC 基因，3 株含有 NDM 基因，3 株既含有 KPC 又含有 NDM 基因，95 株均未检测出 IMP、VIM、OXA48 基因。mCIM 检测到 92 株碳青霉烯类基因阳性菌株中 91 株为阳性菌株，3 株基因阴性菌均为阴性，1 株 PCR 显示含 KPC 基因的菌株 mCIM 检测为中性。在 mCIM 阳性的基础上进一步解释 eCIM 结果，eCIM 检测出的阳性菌株 3 株，阴性菌株有 88 株，3 株同时含有 KPC 基因和 NDM 基因的菌株 mCIM 检测为阳性，但 eCIM 检测均为阴性。见表 3。

表 395 株耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的 mCIM、eCIM 试验和携带碳青霉烯酶基因结果分布 (n)

耐碳青霉烯酶的数量和基因型	n	mCIM		eCIM		
		阳性	中性	阴性	阳性	阴性
KPC	86	85	1	0	0	85
NDM	3	3	0	0	3	0
KPC/NDM	3	3	0	0	0	3
基因阴性	3	0	0	3	—	—

注：mCIM 结果阴性时，不解释 eCIM 结果，用“—”表示

3 讨 论

CRE 自出现以来已成为院内感染患者死亡的主要原因之一。CRE 也被认为是威胁世界公共卫生最重要的一类病原菌。因此，准确快速地鉴定 CRE 对于个体治疗及感染控制方面至关重要。根据以往研究，产碳青霉烯酶是肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要机制，目前在肠杆菌科细菌中常见的碳青霉烯酶主要有 KPC、IMP、VIM、NDM 和 OXA-48 等。CRE 主要在肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌中被发现，而 CRKP 占 CRE 的比例最大^[7]。从结果可以看出，本院 CPKP 主要分离自中老年患者及 ICU 患者，标本主要是痰液、血液和引流液等，分析原因在于 ICU 和老年患者长期住院，免疫力低下，抗菌药物使用较多，而且侵入性操作如呼吸机的使用、导尿管的使用等较多，增加了耐药菌株感染的机会。

药敏结果提示 CRKP 对绝大多数抗菌药物耐药严重,特别是 β -内酰胺类药物,耐药率 $>90\%$,对左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率均为 97.8% ,复方磺胺甲噁唑和阿米卡星的耐药率分别为 82% 和 80.6% ,对四环素类耐药率低,四环素和多西环素的敏感率分别为 69% 和 73% ,对替加环素比较敏感。本研究中的肺炎克雷伯菌对 β -内酰胺类、氨基糖苷类、磺胺类、喹诺酮类等临床常用抗菌药物表现为较高的耐药率,四环素类和替加环素敏感性高,因此可作为治疗 CRKP 的感染。研究报道多黏菌素类、替加环素、磷霉素和氨基糖苷类对 CRE 菌株有良好抗菌活性,以上抗菌药物联合应用(如多黏菌素类或阿米卡星联合碳青霉烯类、多黏菌素类联合替加环素或利福平、氨基糖苷类联合磷霉素等)的疗效均优于单药治疗,尤其含有碳青霉烯类的联合治疗组病死率最低^[8-10]。目前我国肠杆菌科细菌产碳青霉烯酶的常见类型为 KPC,尚有 IMP 和 VIM 酶,NDM 偶见^[11-12]。本研究发现本院 95 株 CRKP 携带 KPC 基因 86 株,NDM 基因 3 株,同时携带 KPC 和 NDM 基因 3 株,未检测出耐药基因的菌种有 3 株。提示本院分离 CRKP 的耐药基因同样以 KPC 为主。同时也参照 2018 年 CLSI 最新操作指南,采用 mCIM 和 eCIM 试验对碳青霉烯酶产酶株进行筛选,mCIM 用于检测肠杆菌科细菌的碳青霉烯酶,结果显示 mCIM 检测到 95 株碳青霉烯酶基因阳性菌株中 91 株为阳性菌株,3 株基因阴性菌 mCIM 均为阴性,1 株 PCR 显示含 KPC 基因的菌株 mCIM 检测为中性。总之 mCIM 和 PCR 结果一致性很高。eCIM 试验是利用 EDTA 抑制金属酶的原理,在产碳青霉烯酶菌株中进一步区分金属酶和丝氨酸酶。在 mCIM 阳性的基础上进一步解释 eCIM 结果,eCIM 检测出的阳性菌株 3 株,阴性菌株有 88 株,3 株同时含有 KPC 基因和 NDM 基因的菌株 mCIM 检测为阳性,但 eCIM 检测均为阴性。

本研究显示,碳青霉烯类肺炎克雷伯菌对多数临床常用抗菌药物高度耐药,多数为仅对替加环素敏感菌株。为应对此类超级耐药细菌所致感染,实验室应积极与临床沟通,增做其他可能有效的抗菌药物如多黏菌素、替加环素和头孢他啶-阿维巴坦的药敏试验。但微生物实验室人员在进行药敏试验时,需特别注意多黏菌素和替加环素的药敏试验方法存在的问题。多黏菌素药敏试验方法目前 CLSI 不推荐纸片法、琼脂稀释法等其他药敏方法,必须用微量肉汤稀释法进行测定。替加环素体外药敏结果受多种因素的影响,包括培养基类型、配制时间、检测方法、菌种类型、纸片保存条件、折点选择等^[13]。目前,对 CRE 有特异性活性的多种新药正在临床开发中,可以分为 β -内酰胺酶抑制剂组合和其他类别。如头孢他啶/阿维巴坦自

2015 年开始用于美国临床治疗,阿维巴坦是抑制 KPC、ESBL、AmpC 和 OXA-48 的新型 β -内酰胺酶抑制剂,因此,头孢他啶/阿维巴坦复合剂对大多数产 KPC 和 OXA-48 的菌株具有良好的抑菌活性^[14]。另外,美罗培南/vaborbactam 和亚胺培南-西司他丁/relebactam 两种 β -内酰胺酶复合抑制剂尚处于临床开发晚期,虽然抑制剂及其配伍抗菌药物的结构不同,但其总体活性谱与头孢他啶/阿维巴坦相似^[15]。其他类别的药物如 plazomicin、ageviaciline 和 cefiderocol 也处于临床开发晚期^[16-17]。本研究有 3 株碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌基因检测及 mCIM 结果均为阴性,考虑为非产酶型碳青霉烯类耐药菌,可能为高产 AmpC 酶伴外膜蛋白丢失、外排泵的高表达及高亲和性结合位点缺失或亲和力下降等^[18-19],故对这 3 株细菌的耐药机制仍有待进一步研究。结果显示,3 株同时含有 KPC 基因和 NDM 基因的菌株 mCIM 检测为阳性,但 eCIM 检测均为阴性,虽然 EDTA 可以抑制金属酶,但是由于同时存在丝氨酸碳青霉烯酶,因此 eCIM 结果仍显示阴性。若结合 A 类碳青霉烯酶抑制剂(例如硼酸),可提高检测性能。mCIM 阳性而 eCIM 阴性,CLSI 解释产丝氨酸碳青霉烯酶,本实验发现 mCIM 阳性而 eCIM 阴性,有可能是产丝氨酸碳青霉烯酶同时也产金属酶,因此针对同时产这两种酶,建议用 PCR 方法进一步确定。

4 结 论

综上所述,本院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药机制主要与其携带 KPC 并产生 KPC 酶有关,且对大多数抗菌药物形成高度耐药,应引起临床及感控部门高度重视。

参考文献

- [1] 许立,郭英华,刘长庭.肺炎克雷伯菌对临床常见抗生素耐药机制研究进展[J].解放军医学院学报,2019,5(4):1-3.
 - [2] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-251.
 - [3] NORDMANN P, DORTET L, POIREL L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm[J]. Trends Mol Med, 2012, 18(5): 263-272.
 - [4] WANG X, CHEN G, WU X, et al. Increased prevalence of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in hospital setting due to cross-species transmission of the bla(NDM-1) element and clonal spread of progenitor resistant strains[J]. Front Microbiol, 2015, 595(6): 1-8.
 - [5] 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.
 - [6] 吕继芳,郑培文,张静,等.耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌分子流行病学和耐药基因分析[J].中国抗生素杂志,2016,32(5):356-361.
- (下转第 2998 页)

- [3] 张燕,孟祥楠,邢天容,等.血清维生素 A、E 水平及胎儿纤维连接蛋白与胎膜早破的相关性[J].黑龙江医药科学,2017,20(6):109-110.
- [4] AZAÏS—BRAESCO V, PASCAL G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits[J]. American J Clin Nutri, 2000, 71(5):1325-1333.
- [5] ALICE R, CROWTHER C A. Vitamin E supplementation in pregnancy[J]. Coch Data Rev, 2005, 9(2):CD004069.
- [6] 鲍曼,拉塞尔,荫士安,等.现代营养学[M].8 版.北京:化学工业出版社,2004.
- [7] 吴博浩,金楚瑶,王慧英,等.“二胎”政策以来中国北方某三甲医院高龄产妇及产次变化情况分析[J].中国生育健康杂志,2018,29(3):201-204.
- [8] BLACK R E, VICTORA C G, WALKER S P, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries[J]. Lancet, 2013, 382(9890):427-451.
- [9] ELKHASHAB E K, HAMDY A M, MAHER K M, et al. Effect of maternal vitamin A deficiency during pregnancy on neonatal kidney size[J]. J Perinatal Med, 2013, 41(2):199-203.
- [10] HUANG Y, ZHENG S. The effect of vitamin A deficiency during pregnancy on anorectal malformations[J]. J Pediatric Sur, 2011, 46(7):1400-1405.
- [11] BABU T A, SHARMILA V. Vitamin A supplementation in late pregnancy can decrease the incidence of bronchopulmonary dysplasia in newborns[J]. J Mater Fetal Med, 2010, 23(12):1468-1469.
- [12] SUHARNO D, WEST C E, KARYADI D, et al. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia[J]. Lancet, 1993, 342(8883):1325-1328.
- [13] CABEZAS-WALLSCHEID N, BUETTNER F, SOMMERKAMP P, et al. Vitamin A-retinoic acid signaling regulates hematopoietic stem cell dormancy[J]. Cell, 2017, 169(5):807.
- [14] MASTERS E T, JEDRYCHOWSKI W, SCHLEICHER R L, et al. Relation between prenatal lipid-soluble micronutrient status, environmental pollutant exposure, and birth outcomes[J]. American J Clin Nutri, 2007, 86(4):1139-1145.
- [15] SIMSEK M, NAZIROGLU M, SIMSEK H, et al. Blood plasma levels of lipoperoxides, glutathione peroxidase, beta carotene, vitamin A and E in women with habitual abortion[J]. Cell Bioche, 2015, 16(4):227-231.
- [16] CHEN H, QIAN N F, YAN L Y, et al. Role of serum vitamin A and E in pregnancy[J]. Experi Therap Med, 2018, 16(1):5185-5189.

(收稿日期:2019-06-02 修回日期:2019-09-10)

(上接第 2994 页)

- [7] 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.
- [8] DAIKOS G L, TSAOUSI S, TZOUVELEKIS L S, et al. Carbapenemase producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(4):2322-2328.
- [9] TASCINI C, JAGLIAFERRI E, GIANI T, et al. Synergistic activity of colistin plus rifampin against colistin-resistant KPC producing Klebsiella pneumoniae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(8):3990-3993.
- [10] 丁卉,吴大盈,江丽莉,等.我院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染特点及碳青霉烯酶基因型分析[J].中华全科医学,2017,20(9):1549-1552.
- [11] 徐英春,肖永红,卓超,等.中国碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的流行病学和防控策略[J].中国执业药师,2013,10(4):3-8.
- [12] MUNOZ-PRICE L S, POIREL L, BONOMO R A, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(9):785-796.
- [13] 王辉,俞云松,王明贵,等.替加环素体外药敏试验操作规程专家共识[J].中华检验医学杂志,2013,26(7):584-587.
- [14] SHIELDS R K, POTOSKI B A, HAIDAR G, et al. Clinical outcomes, drug toxicity, and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(12):1615-1618.
- [15] KOHIRA N, WEST J, ITO A, et al. In vitro antimicrobial activity of a siderophore cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae clinical isolates, including carbapenem-resistant strains[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(2):729-734.
- [16] THADEN J T, POGUE J M, KAYE K S. Role of newer and re-emerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. Virulence, 2017, 8(4):403-416.
- [17] 缪敏慧,杜鸿.碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的流行病学及其快速检测与防控治疗[J].临床检验杂志,2018,36(9):641-644.
- [18] GOODMAN K E, SIMNER P J, TAMMA P D, et al. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE)[J]. Expert Rev Infect Ther, 2016, 14(1):95-108.
- [19] SUN K, CHEN X, LI C, et al. Clonal dissemination of multilocus sequence type 11 Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in a Chinese teaching hospital[J]. APMIS, 2015, 123(2):123-127.

(收稿日期:2019-04-11 修回日期:2019-08-02)