

• 论 著 •

血培养中病原菌的耐药性及耐碳青霉烯肠杆菌科细菌的耐药基因研究*

彭超^{1,2}, 孟凌云³, 夏鹏程³, 薛庆节^{4#}, 陈廷^{4△}

(1. 济南大学/山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东济南 250200; 2. 济宁市第一人民医院检验科, 山东济宁 272001; 3. 泰安市中心医院检验科, 山东泰安 271000; 4. 济宁医学院基础学院, 山东济宁 272001)

摘要:目的 研究血培养中病原菌的耐药性及耐碳青霉烯肠杆菌科细菌(CRE)的耐药基因, 为临床合理使用抗菌药物及控制医院内感染提供理论依据。方法 对济宁市第一人民医院 2017 年 12 月至 2018 年 12 月血培养标本进行病原菌分离并进行细菌鉴定及药敏试验。运用改良碳青霉烯灭活试验进行耐碳青霉烯表型筛选, 通过 WHONET 5.6 软件进行耐药及分布统计分析, 采用 PCR 法对 CRE 进行碳青霉烯酶相关耐药基因的检测。结果 共分离出非重复病原菌 675 株, 其中革兰阴性(G^-)杆菌的分离率(58.00%)高于革兰阳性(G^+)杆菌的分离率(42.00%)。临床分离 G^- 杆菌第 1 位为大肠埃希菌(23.85%, 161 株), 抗菌药物敏感率为 36.0%~99.4%; 第 2 位为肺炎克雷伯菌(8.15%, 55 株), 抗菌药物敏感率为 60.0%~98.2%。检出 2 株 CRE, 其中 1 株为产 NDM-1 型金属酶和 KPC-gp、KPC-qc 型碳青霉烯酶的大肠埃希菌, 1 株为产 KPC-gp、KPC-qc 型碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌。结论 济宁市第一人民医院血培养中 G^- 杆菌分离率高于 G^+ 杆菌分离率, 且肠杆菌科细菌占 G^- 杆菌的比例较高; 检出 2 株特殊 CRE, 其主要耐药机制为携带 NDM-1 型金属酶和 KPC-gp、KPC-qc 型碳青霉烯酶。

关键词: 血培养; 耐碳青霉烯肠杆菌科细菌; 耐药基因; NDM-1 型金属酶; KPC-gp 型碳青霉烯酶; KPC-qc 型碳青霉烯酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.13.004

中图法分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2020)13-1551-05

文献标识码: A

The study in drug resistance of pathogenic bacteria and drug resistant genes in Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in blood culture*

PENG Chao^{1,2}, MENG Lingyun³, XIA Pengcheng³, XUE Qingjie^{4▲}, CHEN Ting^{4△}

(1. Department of Medicine and Life Science, Shandong Academy of Medical Sciences, University of Jinan, Jinan, Shandong 250200, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Jining, Jining, Shandong 272001, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Tai'an Central Hospital, Tai'an, Shandong 271000, China; 4. College of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong 272001, China)

Abstract: **Objective** To study the drug resistance of pathogenic bacteria and drug resistant genes in Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in blood culture, so as to provide theoretical evidence for rational use of antibiotics and the control of nosocomial infections. **Methods** The pathogenic bacteria were isolated and cultured from December 2017 to December 2018 in the First People's Hospital of Jining, and were identified and tested. The phenotypic screening of hydrocarbon resistance was carried out by modified Carbapenem inactivation method. The drug resistant and distribution of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae were statistical analyzed by WHONET 5.6 software. The carbapenem-resistant genes in CRE were detected by PCR method. **Results** In this study, 675 non-repetitive pathogenic bacteria were isolated, which showed that the isolation rate of Gram-negative (G^-) bacilli (58.00%) was significantly higher than that of Gram-positive (G^+)

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(31500056); 山东省重点研发计划项目(2018GSF118137); 山东省自然科学基金项目(ZR2012HM037); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS339); 山东省高等学校科技计划项目(J17KB085); 济宁医学院青年教师科研扶持基金项目(JY2017KJ019); 2018 年度山东省保健科技协会科学技术课题(SDBJKT20180033); 泰安市科学技术发展计划项目(2019NS190); 济宁市科技助推新旧动能转换计划项目(2017SMNS001); 济宁医学院国家自然科学基金培育项目(2016)。

作者简介: 彭超, 男, 主管技师, 主要从事病原生物学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: chenting3465@163.com。▲ 共同通信作者, E-mail: qjxue9797@126.com。

本文引用格式: 彭超, 孟凌云, 夏鹏程, 等. 血培养中病原菌的耐药性及耐碳青霉烯肠杆菌科细菌的耐药基因研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(13): 1551-1555.

bacilli(42.00%). The most clinical isolated G⁻ bacilli was Escherichia coli (23.85%, 161 strains), while its sensitivity rate of the antibacterial drugs was 36.0%—99.4%. The second one was Klebsiella pneumoniae (8.15%, 55 strains), while the sensitivity rate was 60.0%—98.2%. Two CRE were detected in this study, one of which was Escherichia coli producing NDM-1 metalloenzymes and KPC-gp, KPC-qc carbapenase, and the other was Klebsiella pneumoniae producing KPC-gp and KPC-qc carbapenase. **Conclusion** The isolation rate of G⁻ bacilli is significantly higher than that of G⁺ bacilli in blood culture from the First People's Hospital of Jining, and Enterobacteriaceae bacteria account for a relatively high proportion in G⁻ bacilli. The main drug resistance mechanism of two special strains of CRE is producing NDM-1 metalloenzyme and KPC-gp, KPC-qc carbapenase.

Key words: blood culture; Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; drug resistance genes; NDM-1 metalloenzymes; KPC-gp carbapenemases; KPC-qc carbapenemases

随着血培养技术在疾病的精准治疗中发挥着越来越重要的作用,细菌培养鉴定和耐药性分析也逐渐得到临床重视。阳性标本中肠杆菌科细菌占据较高比例,而碳青霉烯类抗菌药物,如亚胺培南、美罗培南和厄他培南,是临床治疗肠杆菌科细菌引起的感染最有效的抗菌药物。但是,随着碳青霉烯类抗菌药物应用范围及剂量频繁加大,导致肠杆菌科碳青霉烯耐药率呈现逐年上升趋势^[1]。众所周知,耐碳青霉烯肠杆菌科细菌(CRE)耐药机制复杂,在国内,肠杆菌科细菌的碳青霉烯酶基因分离率较高^[2],且耐药菌株携带碳青霉烯酶基因主要为 KPC 和 NDM-1。本研究对济宁市第一人民医院血培养阳性标本中病原菌的分布及耐药性进行分析,并重点检测 CRE 的耐药基因,以便为临床科学使用抗菌药物提供强有力的理论指导,预防 CRE 多重耐药菌株的产生及传播。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 采用 BD 全自动血培养仪分离 2017 年 12 月至 2018 年 12 月 9 258 份临床血培养标本中非重复病原菌共 675 株。

1.2 仪器与试剂 美国 BD 全自动血培养仪 Bactec FX,德国西门子公司 MicroScan WalkAway 96 PLUS 型全自动细菌鉴定分析仪,依据 CLSI 2012 年的标准判读结果。试剂使用与仪器配套的相应培养基、鉴定卡。巧克力平板(郑州安图生物有限公司),MH 琼脂培养基(英国 Oxoid 公司),哥伦比亚血琼脂平板(郑州安图生物有限公司),E-test 条(法国 bioMerieux),药敏纸片(10 μg,英国 Oxoid 公司),普通琼脂糖(西班牙 Biowest Agarose 公司),goldview 核酸染料(北京世纪康为公司),乙二胺四乙酸(EDTA)缓冲液(青岛科尚生物公司),Taq 酶(青岛科尚生物公司)。

1.3 质控菌株 金黄色葡萄球菌 ATCC25923、粪肠球菌 ATCC29212、大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、铜绿假单胞菌 ATCC27853 和白色念珠菌 ATCC66027 均购自国家卫生健康委员会临床检验中心。

1.4 方法

1.4.1 细菌鉴定及药敏试验 参照《血培养检测规范化操作》^[3]进行标本的正确采集,并将其快速置于

血培养仪中进行连续震荡培养和检测,仪器报警有阳性瓶时,取出后无菌操作抽取培养液,立即革兰染色做初级报告,并快速转种血平板、巧克力平板、麦康凯平板等进行五区划线方式培养,待其菌落生长良好备用。采用德国西门子 WalkAway 96 PLUS 自动化微生物鉴定仪 NC50 复合板进行细菌鉴定及药敏试验。仪器未报警阳性,同时进行涂片显微镜检查和培养,显微镜检查可有效避免漏检厌氧菌和苛养菌,若有细菌生长,则进一步行菌株鉴定。检测方法分析性能验证参照文献[3-5]。

1.4.2 耐碳青霉烯表型筛选方法 根据 2018 年美国临床和实验室标准协会(CLSI)的更新,改良碳青霉烯灭活试验(mCIM)用于检测肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌中的碳青霉烯酶,而 EDTA 改良碳青霉烯灭活试验(eCIM)是与 mCIM 联合使用以区分产金属酶和丝氨酸碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌。mCIM 可以单独进行实验,但 eCIM 必须同时和 mCIM 联合进行实验。仅当 mCIM 结果呈阳性时,eCIM 结果才有效。

1.4.3 PCR 检测相关耐药基因 PCR 反应条件:灭菌双蒸 H₂O 31.75 μL,缓冲液 5.00 μL,dNTP 4.00 μL,引物 F 2.00 μL,引物 R 2.00 μL,Taq 酶 0.25 μL,模板 5.00 μL;95 ℃预变性持续 1 min→95 ℃变性持续 45 s→57 ℃退火复性持续 45 s→72 ℃延伸 45 s(需要 35 个循环)→72 ℃延伸 10 min 结束。引物序列^[6-7]见表 1。

表 1 PCR 扩增引物序列			
引物	引物序列(5'-3')	产物长度 (bp)	退火温度 (℃)
KPC-gp-F	GCG GAA CCA TTC GCT AAA CTC	340	55
KPC-gp-R	CGC CCA ACT CCT TCA GCA ACA		
KPC-qc-F	ATG TCA CTG TAT CGC CGT CT	882	55
KPC-qc-R	TTA CTG CCC GTT GAC GC		
IMP-1-F	CTA CCG CAG CAG AGT CTT TG	879	51
IMP-1-R	AAC CAG TTT TGC CTT ACC AT		
SHV-F	GGT TAT GCG TTA TAT TCG CC	867	55
SHV-R	TTA GCG TTG CCA GTG CTC		
CTX-M3-F	ACG CTG TTG TTA GGA AGT G	759	55
CTX-M3-R	TTG AGG CTG GGT GAA GT		
CTX-M1-F	AGT GCA AAC GGA TGA TGT	792	55
CTX-M1-R	GGC TGG GTA AAA ATA GGT C		

续表 1		PCR 扩增引物序列	
引物	引物序列(5'—3')	产物长度 (bp)	退火温度 (℃)
CTT-MF	TGG CCA GAA CTG ACA GGC AAA	462	55
CTT-MR	TTT CTC CTG AAC GTG GCT GGC		
QnrS-F	ACG ACA TTC GTC AAC TGC AA	417	53
QnrS-R	TAA ATT GGC ACC CTG TAG GC		
aac(3)-II-F	ACT GTG ATG GGA TAC GCG TC	237	55
aac(3)-II-R	CTC CGT CAG CGT TTC AGC TA		
NDM-1-F	CAG CAC ACT TCC TAT CTC	292	55
NDM-1-R	CCG CAA CCA TCC CCT CTT		

1.5 统计学处理 采用 WHONET5.6 软件进行耐药及分布统计分析。

2 结 果

2.1 主要致病菌种类 675 株阳性菌中,排在前 3 位的分别为大肠埃希菌 161 株(23.85%)、肺炎克雷伯菌 55 株(8.15%)、人葡萄球菌 46 株(6.81%)。见表 2。

表 2 血培养 675 株主要病原菌种类		
细菌名称	<i>n</i>	构成比(%)
大肠埃希菌	161	23.85
肺炎克雷伯菌	55	8.15
人葡萄球菌	46	6.81
表皮葡萄球菌	44	6.52
屎肠球菌	31	4.59
铜绿假单胞菌	30	4.44
金黄色葡萄球菌	30	4.44
溶血葡萄球菌	17	2.52
粪肠球菌	17	2.52
咽峡炎链球菌	15	2.22
鲍曼不动杆菌	14	2.07
洋葱伯克霍尔德菌	14	2.07
嗜麦芽窄食单胞菌	13	1.93
脆弱类杆菌	9	1.33
肺炎链球菌	9	1.33
链球菌	9	1.33
白色念珠菌	8	1.19
其他	153	22.67
合计	675	100.00

2.2 病原菌分布 革兰阴性(G⁻)杆菌的分离率(58.00%)高于革兰阳性(G⁺)杆菌(42.00%)。其中,189 株(28.00%)来自重症监护病房(ICU),79 株(11.70%)来自儿内科病房。见表 3。

2.3 抗菌药物敏感试验结果 161 株大肠埃希菌对亚胺培南等 16 种抗菌药物的敏感率为 36.0%~99.4%,55 株肺炎克雷伯菌对亚胺培南等 16 种抗菌药物的敏感率为 60.0%~98.2%。其中大肠埃希菌

及肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南及厄他培南 3 种碳青霉烯类抗菌药物的敏感率较高,均在 98.0%以上。见表 4。

表 3 血培养 675 株病原菌科室分布情况		
科室	<i>n</i>	构成比(%)
ICU	189	28.00
儿内科病房	79	11.70
急诊科病房	46	6.81
消化内科病房	42	6.22
血液内科病房	35	5.19
呼吸重症科病房	29	4.30
肝胆外科病房	27	4.00
老年病科病房	27	4.00
肾病科病房	22	3.26
神经内科病房	21	3.11
心血管内科病房	20	2.96
妇科病房	16	2.37
感染科病房	15	2.22
新生儿科病房	14	2.07
普外科病房	13	1.93
肿瘤内科病房	10	1.48
内分泌科病房	10	1.48
产科病房	9	1.33
其他	51	7.56
合计	675	100.00

表 4 血培养主要 G ⁻ 杆菌药物敏感性结果(%)		
抗菌药物	大肠埃希菌(<i>n</i> =161)	肺炎克雷伯菌(<i>n</i> =55)
美罗培南	99.4	98.2
亚胺培南	99.4	98.2
厄他培南	99.4	98.2
哌拉西林/他唑巴坦	95.7	74.5
阿米卡星	95.6	80.0
头孢吡肟	47.5	61.8
头孢他啶	65.2	67.3
阿莫西林/克拉维酸	75.8	61.8
氨曲南	49.7	61.8
氨苄西林/舒巴坦	59.1	60.8
庆大霉素	58.8	63.6
头孢呋辛	41.6	60.0
头孢噻肟	36.6	61.8
左氧氟沙星	53.4	70.9
复方磺胺甲噁唑	36.0	63.6
环丙沙星	50.3	69.1

2.4 耐碳青霉烯表型筛选结果 对 675 株非重复分

离病原菌中 2 株 CRE 进行表型验证,2 株细菌 mCIM 均阳性,确定其均产碳青霉烯酶,其中大肠埃希菌 eCIM 阳性,产金属酶;肺炎克雷伯菌 eCIM 阴性,产丝氨酸碳青霉烯酶。

2.5 耐碳青霉烯基因检测结果 通过 PCR 方法检测其相关耐药基因,并对其阳性基因进行测序,结果检出 1 株产 NDM-1 型金属酶和 KPC-gp、KPC-qc 型碳青霉烯酶的大肠埃希菌及 1 株产 KPC-gp、KPC-qc 型碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌。见表 5。

表 5 耐碳青霉烯酶相关基因 PCR 结果		
基因名称	细菌名称	
	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌
KPC-gp	+	+
KPC-qc	+	+
NDM-1	+	—

注: + 表示阳性; — 表示阴性。

3 讨 论

本研究结果显示,2017 年 12 月至 2018 年 12 月济宁市第一人民医院共送检血培养标本 9 258 份中,检出非重复病原菌 675 株,阳性率为 7.3%,低于张红霞等^[8]报道的 10.4%,这可能与标本送检率、培养条件和地区差异有关。675 株阳性菌中 G⁻ 杆菌的分离率明显高于 G⁺ 杆菌,排在前 3 位的分别为大肠埃希菌 161 株(23.85%)、肺炎克雷伯菌 55 株(8.15%)、人葡萄球菌 46 株(6.81%)。由于济宁市第一人民医院 G⁺ 杆菌比例较高,怀疑与标本的污染存在直接关系,凝固酶阴性葡萄球菌为血培养污染的主要细菌,血培养标本的污染也是不可忽视的重大问题,这就要求检验科人员结合 C-反应蛋白、血清淀粉样蛋白 A、降钙素原、白细胞总数、中性粒细胞数及亚硝酸盐等感染指标,对结果进行评估鉴定,降低误诊率。

血培养阳性标本多分布于感染高发科室,排在首位的是 ICU(189 株,28.00%)。ICU 血培养阳性率高首先考虑其抗菌药物使用问题,患者感染重,早期临床医生经验用药在所难免,但如果药物应用不合理,极易导致患者菌群失调,使患者出现条件致病菌感染;其次 ICU 作为相对封闭的科室,加大了医院内感染可能,尽管医务人员严格执行手卫生等医院内感染管理要求,也不能完全避免院内感染的可能;最后 ICU 的患者多数运用体外支持、导尿、插管等有创操作,增加了血流感染的概率。排在第 2 位的是儿内病房(79 株,11.70%),究其原因包括:儿科患儿普遍年龄较小,抵抗力较差,屏障系统发育不完善,病原菌易经局部感染入血,造成血流感染;儿科病房重视血培养标本采集,发热患儿入院后及时送检标本,阳性率高。一般来说,临床上对碳青霉烯类抗菌药物耐药的细菌比较少见,肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物有较高的敏感性,研究报告显示医院内感染 G⁻ 杆

菌中占比较多的是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌等^[9-10]。本研究中,G⁻ 杆菌阳性率前 2 位分别为大肠埃希菌(161 株)及肺炎克雷伯菌(55 株),由此可见济宁市第一人民医院肠杆菌科细菌感染相对严重,与李华信等^[11]报道的结果相似。其中,大肠埃希菌的抗菌药物敏感率为 36.0%~99.4%,对碳青霉烯类抗菌药物敏感率(99.4%)高,这与北京协和医院相似^[12]。肺炎克雷伯菌的抗菌药物敏感率为 60.0%~98.2%,对碳青霉烯抗菌药物敏感率高(98.2%)。本研究结果说明,济宁市第一人民医院目前大多数肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物敏感性较高,耐药性相对较低。但值得注意的是院内已发现了 2 株 CRE 菌株,提示临床应重视对 CRE 的分离和监测数据,并根据实验室检测结果合理选用抗菌药物。

碳青霉烯酶可以水解大部分 β-内酰胺酶,包括 A 类酶:NMC-A、IMI、SME(染色体介导)、KPC 和 GES(质粒介导);B 类酶:金属酶和 NDM-1;D 类酶:OXA 和 KPC。肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性也是全球威胁临床医疗的重大问题之一。本研究通过 PCR 法对耐碳青霉烯抗菌药物的菌株进行碳青霉烯酶耐药基因筛选,结果显示分别为产 NDM-1 型金属酶和 KPC-gp、KPC-qc 型碳青霉烯酶的大肠埃希菌,以及产 KPC-gp、KPC-qc 型碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌。NDM-1 型金属酶于 2008 年首次被发现^[13],可高效水解广谱 β-内酰胺类抗菌药物,可由染色体、质粒或转座子介导,其由质粒编码,通过水平基因转化结合到其他细菌中,导致细菌的耐药性传播^[14]。KPC 酶属 Ambler 分类的 A 类,是一种由质粒介导的丝氨酸 β-内酰胺酶,其利用丝氨酸残基的活性,且自身具有广泛的水解活性,可分解头孢菌素类、β-内酰胺类、氨基糖苷和碳青霉烯类抗菌药物^[15]。抗菌药物的选择不仅使耐药基因广泛扩散,而且可促进耐药基因变异,进而使耐药性发生改变^[16]。本课题组既往的试验亦证实,与碳青霉烯酶相关的耐药基因可以通过质粒在细菌之间传递,并且导致细菌耐药性的变化^[17]。本研究结果显示,济宁市第一人民医院已经出现 CRE,耐药基因分型分析显示其耐药机制主要为携带 NDM-1 型金属酶和 KPC-gp、KPC-qc 型碳青霉烯酶,然而是否存在耐药基因的垂直传播还有待进一步研究。

4 结 论

基于本研究分析结果,济宁市第一人民医院血流感染形势不容乐观,首次从院内血培养中发现 CRE,并且基因测序明确证实其耐药性是由碳青霉烯酶耐药基因所致。为此需要严格地按照指南标准进行抗菌药物的选择,加强医院内感染管理控制,重视细菌耐药监测的必要性,创造安全、良好的就医环境。

参考文献

- [1] PITOUT J D, LAUPLAND K B. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(3): 159-166.
 - [2] LI H, ZHANG J, LIU Y, et al. Molecular characteristics of carbapenemase producing Enterobacteriaceae in China from 2008 to 2011: predominance of KPC-2 enzyme[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2014, 78(1): 63-65.
 - [3] 徐英春, 倪语星, 王金良. 血培养检测规范化操作[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2012: 10-15.
 - [4] 殷琳, 喻华, 黄湘宁, 等. 血培养瓶法在无菌体液病原菌培养中的应用[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(19): 2696-2697.
 - [5] WISPLINGHOFF H, PAULUS T, LUGENHEIM M, et al. Nosocomial bloodstream infections due to Acinetobacter baumannii, Acinetobacter pittii and Acinetobacter nosocomialis in the United States[J]. J Infect, 2012, 64(3): 282-290.
 - [6] 沈继录, 朱德妹, 吴卫红, 等. 革兰阴性杆菌碳青霉烯酶产生与细菌耐药性关系的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(4): 408-414.
 - [7] 胡付品, 朱德妹, 叶信予, 等. 对头孢吡肟敏感的疑似产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和克雷伯菌的分子生物学特征[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(10): 1128-1133.
 - [8] 张红霞, 杨芒庄. 1860 例血培养结果及药敏分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(4): 452-453.
 - [9] 陈兴英, 楼永良. 血培养标本中病原菌的分布特征、耐药性变迁和耐药基因分型[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(7): 810-817.
 - [10] 徐腾飞, 刘志武, 金凤玲. 2012—2015 年医院血流感染病原菌分布及耐药性变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(10): 936-940.
 - [11] 李华信, 贾尚辉, 马建周, 等. 血流感染患者的病原学分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(23): 5839-5841.
 - [12] 张慧, 杨启文, 徐英春, 等. 北京协和医院 2000—2013 年血培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(18): 2499-2502.
 - [13] CHEN Y T, LIN J C, FUNG C P, et al. KPC-2-encoding plasmids from Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in Taiwan[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(3): 628-631.
 - [14] KHAN A U, MARYAM L, ZARRILLI R. Structure, genetics and world-wide spread of New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM): A threat to public health[J]. BMC Microbiol, 2017, 17(1): 101-107.
 - [15] NORDMANN P, DORTET L, POIREL L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm[J]. Trends Mol Med, 2012, 18(5): 263-272.
 - [16] JACQUIER H, MARCADÉ G, RAFFOUX E, et al. In vivo selection of a complex mutant TEM (CMT) from an inhibitor-resistant TEM (IRT) during ceftazidime therapy[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(12): 2792-2796.
 - [17] 张志军, 鹿麟, 牛法霞, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药机制与分子流行病学特征[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(9): 759-763.
- (收稿日期: 2019-10-28 修回日期: 2020-01-03)
-
- (上接第 1550 页)
- [9] 关杨, 杨帆, 莫衍石, 等. 54 例梅毒血清固定患者临床分析及细胞免疫功能检测[J]. 中国热带医学, 2013, 13(10): 1266-1268.
 - [10] 唐云志, 高礼福, 徐桦, 等. 老年隐性梅毒感染并发皮肤病的治疗分析[J]. 中国性科学, 2016, 25(10): 74-77.
 - [11] KENYON C, OSBAK K K, CRUCITTI T, et al. The immunological response to syphilis differs by HIV status: a prospective observational cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 111-114.
 - [12] 于晓云, 华云辉, 李子海, 等. 头孢曲松钠联合苄星青霉素治疗快速血浆反应素高滴度妊娠梅毒的疗效分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(12): 257-259.
 - [13] 王春梅, 阮师漫, 徐丽丽, 等. 不同治疗方案在隐性梅毒感染患者合并皮肤病种的疗效研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 23(20): 84-85.
 - [14] NAVRAZHINA K, CRESSEY B D, MINKIS K. Papulonodular secondary syphilis presenting as multiple distinct cutaneous lesions in an HIV-positive transgender woman[J]. Case Rep Dermatol, 2017, 29(1): 90-94.
 - [15] CARRICO R M, GOSS L, WIEMKEN T L, et al. Infection prevention and control and the refugee population: Experiences from the University of Louisville Global Health Center[J]. Am J Infect Control, 2017, 45(6): 673-676.
 - [16] ROURK A R, NOLTE F S, LITWIN C M, et al. Performance characteristics of the reverse syphilis screening algorithm in a population with a moderately high prevalence of syphilis[J]. Am J Clin Pathol, 2016, 146(5): 572-577.
 - [17] GETAZ L, DA SILVA-SANTOS L, WOLFF H, et al. Persistent infectious and tropical diseases in immigrant correctional populations[J]. Rev Esp Sanid Penit, 2016, 18(2): 57-66.
 - [18] DRAGO F, CICCARESE G, TOMASINI C F, et al. First report of tertiary syphilis presenting as lipodystrophic panniculitis in an immunocompetent patient[J]. Int J STD AIDS, 2017, 28(4): 408-410.
- (收稿日期: 2019-10-20 修回日期: 2020-01-03)