

• 论 著 •

呼吸道感染耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌分子流行病学及临床特征*

王 娟¹, 谢良伊^{1△}, 蔡 亮², 欧阳鹏文¹, 姜 斌¹, 彭 娜¹, 刘 念³, 李凤容⁴

(1. 湖南省人民医院/湖南师范大学附属第一医院检验科, 湖南长沙 410005; 2. 湖南省疾病预防控制中心微生物检验科, 湖南长沙 410005; 3. 湖南省人民医院/湖南师范大学附属第一医院呼吸内科, 湖南长沙 410005; 4. 湖南省人民医院/湖南师范大学附属第一医院院感科, 湖南长沙 410005)

摘 要:目的 分析呼吸道感染耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)主要耐药机制、分子流行病学特征及其临床特征。方法 收集 2018 年湖南省人民医院/湖南师范大学附属第一医院非重复呼吸道感染 CRE 114 株, 所有菌株均用 VITEK2 Compact 全自动微生物分析系统进行鉴定及体外药敏试验;改良碳青霉烯灭活试验进行表型试验;PCR 检测碳青霉烯酶基因并进行多位点序列分型,并用 χ^2 检验和 Logistic 回归对临床数据进行统计学分析。结果 114 株非重复呼吸道感染 CRE 中肺炎克雷伯菌 108 株,大肠埃希菌 2 株,阴沟肠杆菌 4 株。114 株 CRE 中 85 株检出产碳青霉烯酶,占 74.56%;其中肺炎克雷伯菌以 KPC-2 型为主(73.15%);大肠埃希菌未检测出酶基因,1 株阴沟肠杆菌检出 NDM-1;肺炎克雷伯菌共分出 6 种 ST 型,以 ST11 为主要表型,其次为 ST17;大肠埃希菌分出 1 种 ST 型,为 ST167;4 株阴沟肠杆菌为 ST592。114 株 CRE 分为产酶株与非产酶株,运用 χ^2 检验和 Logistic 回归分析显示,早期的碳青霉烯类抗菌药物使用者所占比例在产酶株与非产酶株中差异有统计学意义($P<0.05$),且其是产酶株的危险因素($OR:3.722, 95\%CI:1.529\sim9.057$)。结论 产碳青霉烯酶为 CRE 耐药的主要原因,ST11 为肺炎克雷伯菌的主要流行基因型,早期的碳青霉烯类抗菌药物暴露是产酶株的危险因素。

关键词:肠杆菌科细菌; 碳青霉烯酶; 临床特征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.22.016

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2020)22-2752-05

文献标识码:A

Molecular epidemiology and clinical features of carbapenem-resistant Enterobacteria in respiratory tract*

WANG Juan¹, XIE Liangyi^{1△}, CAI Liang², OUYANG Pengwen¹,
JIANG Bin¹, PENG Na¹, LIU Nian³, LI Fengrong⁴

(1. Department of Clinical Laboratory, Hunan Provincial People's Hospital/the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410005, China; 2. Microbiology Laboratory, Center for Disease Control and Prevention of Hunan Province, Changsha, Hunan 410005, China; 3. Department of Respiration, Hunan Provincial People's Hospital, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410005, China; 4. Department of Hospital Infection-Control, Hunan Provincial People's Hospital/the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410005, China)

Abstract: Objective To explore the main drug resistance mechanism, molecular epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the respiratory tract and clinical characteristics. **Methods** A total of non-repetitive respiratory CRE were collected in 2018. All strains were identified and tested in vitro by VITEK2 Compact. Phenotypic experiment was done by mCIM test. The carbapenemase gene was detected and sequenced by PCR. The clinical data were statistically analyzed through χ^2 test and Logistic regression analysis. **Results** Among 114 non-repetitive respiratory CRE, there were 108 strains of Klebsiellapneumoniae, 2 strains of Escherichia coli, and 4 strain of Enterobacter cloacae. A total of 85 carbapenemase genes were detected in 114 strains of CRE, accounting for 74.56%. K. pneumoniae was mainly KPC-2 (73.15%). E. coli wasn't detected the enzyme gene, 1 strain Enterobacter cloacae was detected NDM-1. Klebsiellapneumoniae

* 基金项目:湖南省自然科学基金项目(2017JJ3173)。

作者简介:王娟,女,技师,主要从事微生物检验研究。△ 通信作者, E-mail: lyxie78@hunnu.edu.cn。

本文引用格式:王娟,谢良伊,蔡亮,等. 呼吸道感染耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌分子流行病学及临床特征[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(22): 2752-2755.

was isolated six kinds of ST type, with ST11 as the main phenotype, followed by ST17, E. coli was ST167, 4 strains Enterobacter cloacae was ST592. A total of 114 strains of CRE were divided into enzyme-producing strains and non-producing enzyme strains. χ^2 test and Logistic regression analysis showed that there was a statistically significant difference on the cases used carbapenem antibiotics early between the enzyme strain and the non-produced strain ($P<0.05$), and early exposure to carbapenem antibiotics was a risk factor for producing the enzyme strain (OR was 3.722, 95% CI was 1.529—9.057). **Conclusion** Carbapenemase is the main resistance mechanism of CRE. ST11 is the main epidemic clone of Klebsiellapneumoniae, and early exposure to carbapenem antibiotics is risk factor of CRE.

Key words: Enterobacteriaceae; carbapenemase; clinical characteristics

近年来,随着产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌科细菌的广泛传播,导致大量碳青霉烯类抗菌药物,包括亚胺培南、美罗培南、厄他培南等的使用,使得对该类药物耐药的肠杆菌科细菌,即耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)逐年增加。中国细菌耐药监测网(CHINET)的数据显示,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 2017 年的 20.9% 和 24.0%, 耐药率上升幅度较大,与此同时,肺炎克雷伯菌每年的分离率也呈上升趋势^[1]。有研究报道 CRE 感染的肺炎患者病死率很高^[2-4]。本研究分析了呼吸道感染 CRE 主要耐药机制及分子流行病学特征,并分析其在临床特征上的差异。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集湖南省人民医院/湖南师范大学附属第一医院 2018 年分离出的非重复呼吸道感染 CRE 菌株,所有菌株均经过 VITEK2 Compact 全自动微生物分析系统进行鉴定。菌株来源患者均有下列症状中的一项以上:发热;新发的咳嗽、咳痰或原有咳嗽、咳痰加重;肺实变体征或闻及湿啰音;外周血白细胞计数 $>10\times10^9/L$, 伴或不伴有核左移;影像学有肺部阴影或间质性改变。所有痰液标本均为合格标本。

1.2 仪器与试剂 血琼脂平板、Mueller-Hinton 琼脂平板、VITEK2 Compact 全自动微生物分析系统及其配套的鉴定药敏卡均购自法国生物梅里埃公司, PCR 仪购自 eppendorf 公司, DYY-6K 型电泳仪购自北京六一仪器厂, 凝胶成像仪购自美国 BIO-RAD 公司, DNA Marker 2000 购自宝生物工程(大连)有限公司, Trans PCR SuperMix 反应液(内含所需 ddH₂O)及核酸染料购自北京全式金生物技术有限公司, 引物由上海英潍捷基贸易有限公司合成。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922 和铜绿假单胞菌 ATCC27853, 均购自美国微生物菌种保藏中心。

1.3 药敏试验 使用 VITEK2 Compact 全自动微生物分析系统进行药敏试验, 依据美国临床和实验室标准协会(CLSI)相关标准判断药敏结果。

1.4 细菌耐药表型试验 采用 CLSI 推荐的改良碳青霉烯灭活试验(mCIM)进行表型试验测定。

1.5 细菌酶基因检测 PCR 检测碳青霉烯酶基因,

主要检测的基因种类包括 Ambler A 组酶基因中的 bla_{KPC}、bla_{NMC}、bla_{IMI}, Ambler B 组酶基因中的 bla_{NDM}、bla_{IMP}、bla_{VIM}, 以及 Ambler D 组酶基因中的 bla_{OXA-48}。

1.6 多位点序列分型(MLST) 对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌及阴沟肠杆菌进行 MLST, 采用 PCR 技术分别扩增其 7 个管家基因。

1.7 资料收集 收集所有菌株来源患者的年龄、性别等人口学资料, 有无一年内住院史、入住 ICU 史, 有无静脉置管、胸腔穿刺、气管插管, 基础疾病, 早期抗菌药物暴露史及住院、预后情况等。

1.8 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析, 计数资料采用例数或百分率表示, 采用 Logistic 回归分析和 χ^2 检验对资料进行分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 菌株分布 共收集 114 株非重复呼吸道感染 CRE, 其中肺炎克雷伯菌 108 株, 大肠埃希菌 2 株, 阴沟肠杆菌 4 株。108 株肺炎克雷伯菌有 101 株分离于痰液标本, 7 株分离于肺泡灌洗液。大肠埃希菌及阴沟肠杆菌均分离于痰液标本。

2.2 药敏试验结果 肺炎克雷伯菌对头孢菌素类抗菌药物及酶抑制剂的耐药率超过 80.0%, 对阿米卡星的耐药率为 32.41%, 对替加环素的耐药率为 10.19%。2 株大肠埃希菌均对头孢菌素类抗菌药物及酶抑制剂耐药, 对替加环素及阿米卡星敏感。4 株阴沟肠杆菌对替加环素、阿米卡星、环丙沙星均敏感。见表 1。

表 1 114 株 CRE 对常用抗菌药物的耐药性分析[n(%)]

抗菌药物	肺炎克雷伯菌 (n=108)	大肠埃希菌 (n=2)	阴沟肠杆菌 (n=4)
头孢吡肟	101(93.52)	2(100.00)	2(50.00)
头孢曲松	94(87.04)	2(100.00)	4(100.00)
头孢他啶	106(98.15)	2(100.00)	4(100.00)
头孢西丁	102(94.44)	2(100.00)	4(100.00)
氨曲南	84(77.78)	2(100.00)	4(100.00)
哌拉西林/他唑巴坦	102(94.44)	2(100.00)	4(100.00)
替卡西林/克拉维酸	106(98.15)	2(100.00)	4(100.00)
头孢哌酮/舒巴坦	105(97.22)	2(100.00)	4(100.00)

续表 1 114 株 CRE 对常用抗菌药物的耐药性分析[n(%)]

抗菌药物	肺炎克雷伯菌 (n=108)	大肠埃希菌 (n=2)	阴沟肠杆菌 (n=4)
左氧氟沙星	88(81.48)	2(100.00)	0(0.00)
环丙沙星	72(66.67)	2(100.00)	0(0.00)
阿米卡星	35(32.41)	0(0.00)	0(0.00)
妥布霉素	50(46.30)	2(100.00)	4(100.00)
亚胺培南	106(98.15)	2(100.00)	4(100.00)
美罗培南	106(98.15)	2(100.00)	4(100.00)
替加环素	11(10.19)	0(0.00)	0(0.00)

2.3 mCIM 检测结果 114 株 CRE 菌株, mCIM 检测结果阳性的菌株有 92 株, 所有 mCIM 检测结果阳性的菌株中 85 株检测出碳青霉烯酶基因, 包括 79 株检测出 bla_{KPC} 基因, 5 株检测出 bla_{NDM} 基因和 1 株检测出 bla_{IMP} 基因; 所有 mCIM 结果阴性的菌株均未检测到试验所覆盖到的碳青霉烯酶基因, mCIM 的灵敏

度为 100.0%。

2.4 分子流行病学特征 114 株 CRE 共有 85 株产碳青霉烯酶, 占 74.56%; 108 株肺炎克雷伯菌中产酶株有 84 株, 占 77.78%, 其中 KPC-2 占 73.15% (79/108), NDM-1 占 3.70% (4/108), IMP-4 占 0.93% (1/108); 2 株大肠埃希菌未检测出产酶株; 4 株阴沟肠杆菌中 1 株产 NDM-1。108 株肺炎克雷伯菌共分为 6 个 ST 型, 以 ST11 型最多 (77.0%), 其次为 ST17, 其他包括 ST15、ST36、ST45、ST65; 2 株大肠埃希菌均为 ST167 型; 4 株阴沟肠杆菌为 ST592。

2.5 产酶株与非产酶株来源患者临床特征比较 114 株 CRE 分为产酶株与非产酶株, 来源患者临床特征见表 2。 χ^2 检验和 Logistic 回归分析结果显示, 早期的碳青霉烯类抗菌药物使用者比例在产酶株与非产酶株中差异有统计学意义 ($P<0.05$), 且其是产酶株的危险因素 ($OR: 3.722, 95\% CI: 1.529\sim 9.057$)。

表 2 产酶株与非产酶株来源患者临床特征

类别	CRE(n=114)	产酶株(n=85)	非产酶株(n=29)	OR(95%CI)	P
人口学信息					
年龄(M,岁)	61	76	24	—	—
性别(男,n)	81	57	24	0.540(0.183~1.592)	0.26
流行病学风险(n)					
一年内住院史	45	33	12	0.899(0.381~2.121)	0.81
入住 ICU 史	77	59	18	1.387(0.575~3.345)	0.47
医疗设备风险(n)					
静脉置管	25	21	4	2.051(0.640~6.574)	0.22
胸腔穿刺	18	16	2	3.130(0.674~14.541)	0.15
气管插管	42	31	11	0.901(0.939~2.243)	0.88
基础疾病(n)					
肺部疾病	32	25	7	1.310(0.496~3.455)	0.59
心脏疾病	21	16	5	1.113(0.368~3.365)	0.85
脑血管疾病	16	10	6	0.511(0.168~1.558)	0.23
消化系统疾病	28	22	6	1.339(0.482~3.717)	0.58
其他	20	16	4	1.449(0.442~4.751)	0.78
早期抗菌药物暴露史(n)					
任何一种抗菌药物	110	81	29	—	—
碳青霉烯类抗菌药物	80	66	14	3.722(1.529~9.057)	<0.05
合并细菌感染(n)	32	20	12	0.538(0.195~1.476)	0.22
预后					
住院时间(d)	39.1	40.7	27.9	—	—
住院病死率[n(%)]	21(18.42)	18(21.18)	3(10.34)	—	—

注:—为不适用于 χ^2 检验和 Logistic 回归分析, 未进行统计学分析。

3 讨 论

细菌耐药已成为全世界关注及棘手的难题, 其中

CRE 在 2017 年已被 WHO 列为与耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌及铜绿假单胞菌并列的三大超级细菌。这

些多重耐药菌极易在长期住院或者免疫力低下的患者中进行传播,导致院内感染,甚至可能造成小范围或者大面积的暴发流行。呼吸道感染 CRE 的患者在所有感染 CRE 患者中占比较高。有研究报道 CRE 感染的类型以肺炎感染为主,其次为尿路感染,且 CRE 感染肺炎致死率高达 60%^[4]。CRE 感染在临床上是一件非常棘手的问题,目前临床疗效未见明显提高,有回顾性研究显示 CRE 的治疗常需要联合用药^[5-8],同时单药治疗的理论也有学者提出^[4]。CRE 治疗是联合用药还是单药治疗,联合哪些药物,如何联合,目前仍未明确。

有研究对 CRE 进行体外药敏性分析,发现其对几乎所有 β -内酰胺类抗菌药物(包括广谱类头孢菌素类、头霉素类、 β -内酰胺酶抑制剂类及临床常用 3 种碳青霉烯类抗菌药物)、喹诺酮类抗菌药物呈现多重耐药^[9-10],与本研究结果相一致。CRE 敏感性较高的药物为替加环素、阿米卡星等,这也验证了 KULEN-GOWSKI 等^[11]的研究结果,即碳青霉烯类抗菌药物联合其他种类抗菌药物可以对 CRE 的治疗起一定作用。

在 CLSI 推荐的 M100—S27 文件中也已经将 mCIM 作为碳青霉烯酶表型筛选的参考方法之一,同时也有研究显示改良 Hodge 试验和 Carba NP 试验在检测产 OXA-48 酶和黏液型产 NDM 酶菌株时容易产生假阴性结果,而 mCIM 则为阳性结果,mCIM 的灵敏度更高^[12]。本试验采用 mCIM 进行碳青霉烯酶表型检测,发现所有检出酶基因型的菌株其 mCIM 结果都为阳性,所有表型阴性的菌株均未检出本试验包括的 7 种酶基因,证实了 mCIM 对碳青霉烯酶基因检出的灵敏度高。114 株呼吸道 CRE 中 85 株碳青霉烯酶基因阳性,占 74.56%,表明产酶是 CRE 的主要耐药机制。肺炎克雷伯菌主要以产碳青霉烯酶为主,对 bla_{KPC} 基因进行亚型分型,主要为 KPC-2 型;大肠埃希菌未检测出酶基因型,4 株阴沟肠杆菌中 1 株为 NDM-1 型。2017 年中国学者 ZHANG 等^[13] 对全国 1 105 株不同类型标本分离的 CRE 进行分析,其主要产酶及酶亚型与本研究大致相同。英国一项研究报道 CRE 主要菌株类型为肺炎克雷伯菌,但酶基因主要为 NDM^[14]。一项北美的综合性回顾性研究表明 KPC 亚型主要为 KPC-3,其次为 KPC-2^[15]。本研究对近年报道在肠杆菌科细菌中出现的 bla_{OXA-48} 酶基因进行检测,未发现该基因型菌株,而该酶常在其他国家的肠杆菌科细菌中检出,尤其是欧洲国家^[16]。MLST 分析发现肺炎克雷伯菌主要流行株为 ST11,占全部菌株的 77.0%,这与 ZHANG 等^[13] 对我国肺炎克雷伯菌的分型一致,在美国及其他很多国家肺炎克雷伯菌的主要 ST 型为 ST258^[10,17];大肠埃希菌的主要表型为 ST167,而 ZHANG 等^[13] 发现大肠埃希菌主要 ST 型为 ST131。

本研究临床资料分析显示,早期碳青霉烯类抗菌药物暴露史是 CRE 产酶株的一个危险因素,与新加坡一项关于成人住院患者 CRE 分子流行病学及临床特征的研究结果一致^[18]。同时也有中国研究者报道菌株分离前第三、四代头孢菌素类和碳青霉烯类抗菌药物的使用是导致碳青霉烯类耐药的独立危险因素^[19]。

目前,CRE 耐药情况在抗菌药物广泛使用下日趋严重,本研究通过对呼吸道感染 CRE 流行病学及临床特征的分析发现,早期碳青霉烯类抗菌药物的使用是造成 CRE 产碳青霉烯酶的一个危险因素,提示临床工作者在抗菌药物的选择与使用上应谨慎,鉴定产酶株可为临床医务者在用药剂量及种类选择上给予一定的参考依据,同时 CRE 分子流行病学特征也为院内感染监测与控制提供了一定理论依据。

4 结 论

产碳青霉烯酶为 CRE 耐药的主要原因,早期的碳青霉烯类抗菌药物暴露是 CRE 产酶株的危险因素。

参考文献

- [1] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-250.
- [2] QURESHI Z, PATERSON D, POTOSKI B, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens[J]. *Antimicrob Agents Chem*, 2012, 56(4):2108-2113.
- [3] CAPONE A, GIANNELLA M, FORTINI D, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(2):23-30.
- [4] CLAUDIA M, OLIVEIRA, JULIANA G, et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections and risk factors associated with Outcome[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(2):629-638.
- [5] VAN D, KAYE K, NEUNER E, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: a review of treatment and outcomes[J]. *Diagn Microb Infect Dis*, 2013, 75(2):115-117.
- [6] TANGDEN T, GISKE C. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: clinical perspectives on detection, treatment and infection control[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(5):501-512.
- [7] GUTI R, SALAMANCA E, DECUTEO M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(7):726-734.
- [8] GIACOBBE D, MARAOLO A, VISCOLI C. Pitfalls of defining combination therapy for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in observational studies[J]. *Eur J Clin Microbiol*, 2017, 36:1707-1709. (下转第 2760 页)

- in children with congenital heart disease and pneumonia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(10):1513-1516.
- [4] 沙红, 李琪, 钱炜, 等. 先天性心脏病患儿肺炎时 H-FABP、NT-proBNP、cTnI 对心功能状态评价的比较[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(10):939-941.
 - [5] UNER A, DOGAN M, AY M, et al. The evaluation of serum N-terminal prohormone brain-type natriuretic peptide, troponin-I, and high-sensitivity C-reactive protein levels in children with congenital heart disease[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(11):1158-1166.
 - [6] JAMEI K A, MOLAEI A, SAMADI M, et al. The correlation between serum level of brain natriuretic peptide and amount of left to right shunt[J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2019, 11(1):68-75.
 - [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(下)[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(11):856-862.
 - [8] 中华医学会儿科学分会心血管学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 小儿心力衰竭诊断与治疗建议[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(10):753-757.
 - [9] LÄER S, MIR T S, BEHN F, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters[J]. *Am Heart J*, 2002, 143(5):916-922.
 - [10] NAYER J, AGGARWAL P, GALWANKAR S. Utility of point-of-care testing of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide) in the emergency department[J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2014, 4(3):209-215.
 - [11] KOCIOL R D, PANG P S, GHEORGHIADE M, et al. Troponin elevation in heart failure: prevalence, mechanisms, and clinical implications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(14):1071-1078.
 - [12] PONIKOWSKI P, VOORSAA, ANKER S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8):891-975.
 - [13] 林峰. 小儿先天性心脏病合并心力衰竭患者外周血中 C-反应蛋白及脑钠肽表达的意义分析[J]. *中国当代医药*, 2016, 23(13):89-91.
 - [14] MYHRE P L, O'MEARA E, CLAGGETT B L, et al. Cardiac troponin I and risk of cardiac events in patients with heart failure and preserved ejection[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(11):e005312.
 - [15] KAYALI S, ERTUGRUL I, YOLDAS T, et al. Sensitive cardiac troponins: could they be new biomarkers in pediatric pulmonary hypertension due to congenital heart disease? [J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, 39(4):718-725.
- (收稿日期:2020-02-02 修回日期:2020-06-20)
-
- (上接第 2755 页)
- [9] DOI Y, PATERSON D. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. *Semin Resp Crit Care Med*, 2015, 36(1):74-84.
 - [10] LEE C, LEE J, PARK K, et al. Global dissemination of Carbapenemase-producing Klebsiellapneumoniae: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods [J]. *Front Microb*, 2016, 7:895-925.
 - [11] KULENGOWSKI B, CAMPION J, FEOLA D, et al. Effect of the meropenem MIC on the killing activity of meropenem and polymyxin B in combination against KPC-producing Klebsiellapneumoniae[J]. *J Antib*, 2017, 70(9):974-978.
 - [12] YAMADA K, KASHIWA M, ARAI K, et al. Comparison of the Modified-Hodge test, Carba NP test, and carbapenem inactivation method as screening methods for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. *J Microbiol Meth*, 2016, 128:48-51.
 - [13] ZHANG R, LIU L, ZHOU H, et al. Nationwide surveillance of clinical carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) STRAINS in China[J]. *EBioMed*, 2017, 19(10):98-106.
 - [14] FINDLAY J, HOPKINS K, ALVAREZ B, et al. Characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in the West Midlands Region of England; 2007-14[J]. *J Antimicrob Ch*, 2017, 72(4):1054-1062.
 - [15] LASCOLS C, PEIRANO G, HACKEL M, et al. Surveillance and Molecular Epidemiology of Klebsiellapneumoniae isolates that produce Carbapenemases; first report of OXA-48-like enzymes in North America[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2013, 57(1):130-136.
 - [16] MAIRI A, PANTEL A, SOTTO A, et al. OXA-48-like carbapenemases producing Enterobacteriaceae in different niches[J]. *Eur J Clin Microbiol*, 2017, 37:587-604.
 - [17] DELEO F, KOBAYASHI S, PORTER A R, et al. Survival of Carbapenem-resistant Klebsiellapneumoniae sequence type 258 in human blood[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2017, 61(4):e02533-16.
 - [18] MARIMUTHU K, VENKATACHALAM I, KHONG W, et al. Clinical and molecular epidemiology of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among adult inpatients in Singapore [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(suppl2):S68-S75.
 - [19] WANG Q, ZHANG Y, YAO X, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections [J]. *Eur J Clin Microbiol*, 2016, 35:1679-1689.
- (收稿日期:2019-12-17 修回日期:2020-06-22)