

# 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药表型及流行病学分析

罗聆尹 岳 浪 杨婷婷

(贵州中医药大学第一附属医院检验科 贵州 贵阳 550001)

**【摘要】**目的 分析我院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 (CRKP) 的耐药性及临床分布特点, 指导临床合理运用抗生素, 防止该类细菌在我院的流行。方法 1. 收集 2016 年 9 月到 2019 年 2 月我院临床标本中分离到的 41 株 CRKP, 采用 VITEK 2 全自动微生物分析仪和基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱 (MS) 完成细菌鉴定; 2. 药敏试验采用 VITEK 2 (MIC 法) 联合 K-B 法检测; 3. 用改良 Hodge 试验及 SCIM 试验进行碳青霉烯酶表型的确认; 4. 对 CRKP 进行流行病学分析。结果 我院共收到耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 (CRE) 标本 52 株, 其中 CRKP 有 41 株; CRKP 检出最多的科室是 ICU; 检出最多的标本类型是痰液; 41 株 CRKP 对临床常见的 19 种抗生素其中有 18 种抗生素的耐药率高达 80% 以上, 只有一种抗生素复方新诺明耐药率低至 39%; CRKP 产碳青霉烯酶表型鉴定结果显示改良 Hodge 试验阳性 35 株, SCIM 试验阳性 36 株。结论 我院 CRKP 流行逐年加重, 临床科室以 ICU 检出最多, 耐药现状严重, 呼吁医院对 CRKP 流行的科室重点监测以防止 CRKP 在医院的流行, 同时加强和临床医生的沟通, 指导临床医生合理的运用抗生素。

**【关键词】**肺炎克雷伯菌; 耐药机制; 碳青霉烯酶; 改良 Hodge 试验; SCIM 试验

细菌耐药是一个全球性的难题, 最近几年来我国其他的常见耐药细菌的检出率逐渐下降, 但是肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率呈上升趋势<sup>[1]</sup>, 这是由于肺炎克雷伯菌对三代头孢类抗生素的耐药率下降所致。肺炎克雷伯菌是引起医院感染的常见条件致病菌之一, 常引起呼吸系统感染, 还可引起细菌性脑膜炎、泌尿系统感染等严重疾病<sup>[2]</sup>, 碳青霉烯类抗生素是强效的  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物常用于多重耐药肺炎克雷伯菌的感染, 主要包括亚胺培南、美罗培南等, 近年来随着临床上对该类药物的使用增加, 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 已呈全球性扩散, 给临床感染的治疗出了一道难题<sup>[3]</sup>, 面对如此严重的耐药现状, 我们应该加强对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的研究, 为临床对该菌的防治提供依据。

本研究通过检测和分析我院 CRKP 的耐药性以及临床分布特点, 指导临床医生合理运用抗生素, 同时防止这类耐药细菌在医院的流行。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验菌株: 本实验收集了我院 2016 年 9 月-2019 年 2 月临床标本中分离到的菌株, 先经 VITEK 2 全自动细菌分析仪鉴定为肺炎克雷伯菌, 当亚胺培南最小抑菌浓度为  $2-4 \mu\text{g/ml}$  时怀疑产碳青霉烯酶, 去除重复菌株, 共收集到 41 株实验细菌。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922, 阴性对照株为肺炎克雷伯菌 ATCCBAA1706, 阳性对照株为肺炎克雷伯菌 ATCCBAA1705。

### 1.1.2 主要仪器和试剂

1.1.2.1 主要仪器: VITEK 2 (法国)、MS (法国)、比浊仪; 生物安全柜、低温冰箱 ( $-80^{\circ}\text{C}$ )、普通冰箱;  $\text{CO}_2$  恒温培养箱 (赛默飞 Forma3111), 红外线接种环灭菌器 (优立博 UP-1)。

1.1.2.2 主要试剂: VITEK 2 革兰阴性细菌鉴定卡片、药敏卡片 (法国); 菌株分离培养用血琼脂平板、药敏试验用 M-H 平板 (法国); 亚胺培南和美罗培南药敏纸片 (英国)。

### 1.2 方法

1.2.1 细菌鉴定: 新鲜标本鉴定均在本院检验科细菌室完成, 依照细菌室的 SOP 进行操作, 选择 VITEK 2 及配套革兰阴性细菌鉴定卡初步鉴定, 再用 MS 重新鉴定。低温保存 ( $-80^{\circ}\text{C}$ ) 的菌种菌株复苏后采用 MS 重新进行鉴定, MS 鉴定结果与 VITEK 2 系统鉴定结果相同的菌株入选本实验。

1.2.2 药物敏感试验: 采用 VITEK2 全自动微生物分析仪配套的革兰阴性细菌药敏卡, 纸片扩散法对实验菌株进行药物敏感性试验。

1.2.3 改良 Hodge 试验<sup>[4]</sup>: 将质控菌株 ATCC25922  $35^{\circ}\text{C}$ , 24 小时培养后挑取单纯菌落制成 0.5 麦氏浊度的菌液, 再用无菌生理盐水 10 倍稀释, 然后均匀涂布于 MH 平板表面, 平板中间贴一个  $10 \mu\text{g}$  的美罗培南药敏纸片, 以美罗培南纸片边缘为起点, 用灭菌接种环挑取过夜培养的单个待测纯菌落, 从中间向周边划直线。为实验效果易于观察, 每个平板检测株数不宜超过 3 株。平板置于  $35^{\circ}\text{C}$   $\text{CO}_2$  温箱过夜培养, 阳性菌株可见抑菌环内出现箭头状生长。

1.2.4 SCIM 试验<sup>[5]</sup>: 将质控菌株 ATCC25922  $35^{\circ}\text{C}$ , 24 小时培养后挑取单纯菌落用无菌生理盐水制成 0.5 麦氏浊度菌液, 再将菌液均匀涂布到 M-H 平板表面, 取一张亚胺培南药敏纸片, 用灭菌接种环挑取过夜培养的待测菌单个菌落, 使纸片的一面均匀涂满待测菌, 再将有菌的一面贴到涂有大肠埃希菌 ATCC25922 的 M-H 平板表面,  $35^{\circ}\text{C}$   $\text{CO}_2$  温箱过夜培养后量取亚胺培南的抑菌环直径, 抑菌环小于 20mm 或抑菌环为  $21\sim 22\text{mm}$ , 环中大肠埃希菌菌落出现卫星现象为阳性; 如果抑菌环大于 25mm 则判断为阴性; 介于二者之间为不确定的结果。

1.3 数据处理: 应用 WHONET5.6 版软件对本次研究数据进行统计分析。

## 2 结果

2.1 菌种构成: 我院自 2016 年 9 月至 2019 年 2 月共计收到 CRE 菌株 52 株, 其中 CRKP 有 41 株 (79%), 耐碳青霉烯类大肠埃希菌 8 株 (15%), 耐碳青霉烯类阴沟杆菌 3 株 (6%)。见图 1

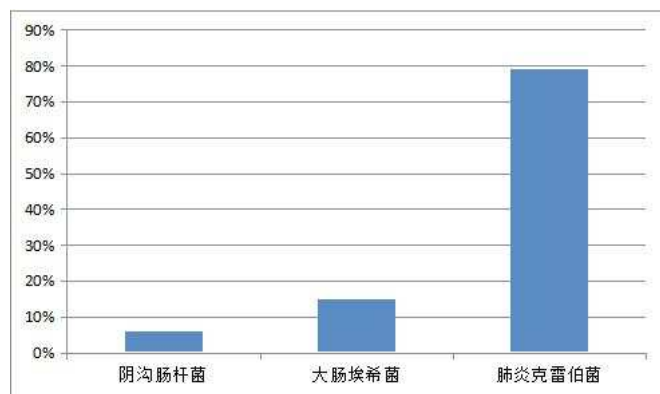


图1 52株CRE菌种构成

Fig1 Composition of 52 CRE Strains

2.2 CRKP 标本类型分布: 41株CRKP主要以痰液为主, 痰液占73%, 其次是尿液和创口分泌物, 尿液占10%, 创口分泌物占7%。见图2

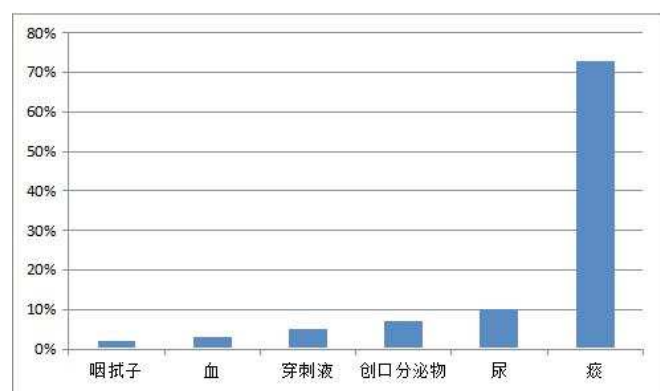


图2 41株CRKP标本类型分布

Fig2 Distribution of 41 CRKP specimen types

2.3 CRKP 科室来源分布情况: 由科室来源分布情况得出在41株CRKP中, ICU分布最多有25株。见图3

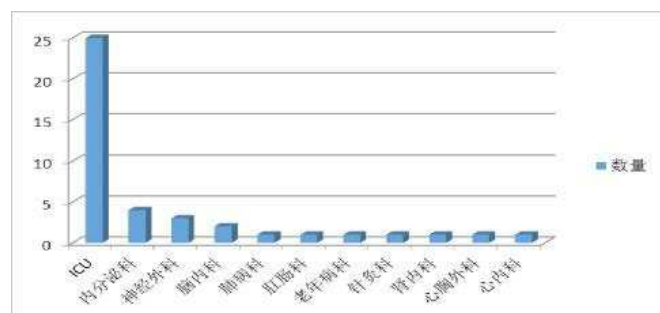


图3 41株CRKP科室来源分布

Fig3 Source distribution of 41 CRKP Departments

2.4 改良Hodge试验和SCIM试验, 从图中可以看出改良Hodge试验阳性结果是抑菌环内出现箭头状生长; SCIM实验阳性结果是抑菌环小于20mm或抑菌环为21~22mm, 环中大肠埃希菌菌落出现卫星现象为阳性; 下图中看出SCIM试验操作简单且结果更容易判读, 能减少人为的判读错误。见图4



(改良Hodge试验)



(SCIM试验)

图4 改良Hodge试验和SCIM试验结果

Fig4 Modified Hodge test and SCIM test results

2.5 从2016年9月到2019年9月我院收集到的CRKP增长情况: 3年来我院CRKP的检出率逐年增高。见图5

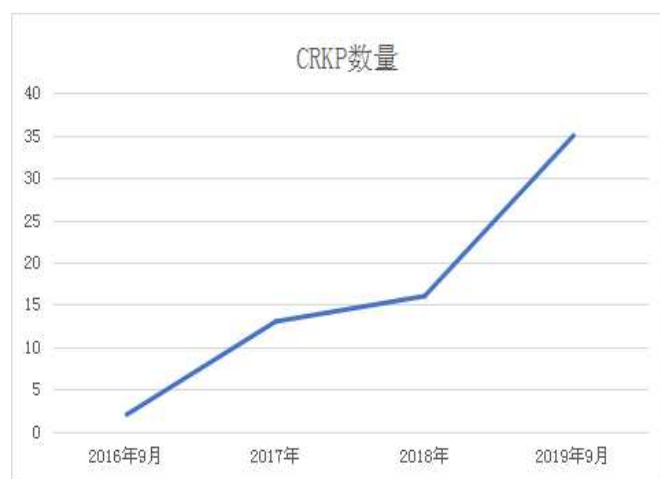


图5 41株CRKP增长情况

Fig5 Growth of 41 strains of CRKP

2.6 CRKP耐药率: 通过全自动化微生物鉴定仪VITEK 2及其配套的革兰阴性细菌药敏卡对41株CRKP进行常用19种抗菌药物的检测。见表1

表 1 41 株 CRKP 药敏结果

Tab1 Drug sensitivity results of 41 CRKP

| 抗菌药物 (MIC 法) | CRKP(41 株) |       |       |
|--------------|------------|-------|-------|
|              | 耐药率 %      | 敏感率 % | 中介率 % |
| 头孢唑林         | 100        | 0     | 0     |
| 头孢曲松         | 100        | 0     | 0     |
| 氨苄西林         | 100        | 0     | 0     |
| 氨曲南          | 98         | 2     | 0     |
| 氨苄西林 / 舒巴坦   | 98         | 2     | 0     |
| 亚胺培南         | 98         | 2     | 0     |
| 哌喹妥因         | 98         | 0     | 2     |
| 哌拉西林 / 他唑巴坦  | 96         | 2     | 2     |
| 头孢他啶         | 96         | 2     | 2     |
| 头孢吡肟         | 96         | 2     | 2     |
| 庆大霉素         | 95         | 5     | 0     |
| 美罗培南 (K-B 法) | 95         | 5     | 0     |
| 头孢替坦         | 95         | 5     | 0     |
| 亚胺培南 (K-B 法) | 93         | 5     | 2     |
| 妥布霉素         | 93         | 7     | 0     |
| 环丙沙星         | 91         | 7     | 2     |
| 阿米卡星         | 90         | 10    | 0     |
| 左氧氟沙星        | 88         | 12    | 0     |
| 复方新诺明        | 39         | 61    | 0     |

2.7 CRKP 的 VITEK 2 和 MS 鉴定结果比较: 其中 41 株菌株 CRKP 两者鉴定结果相符, 另外两株菌株 VITEK 2 鉴定结果为 CRKP, 但 MS 鉴定结果为阴沟杆菌, 利用 SPSS2.0 软件进行数据分析,  $P>0.05$ , 用 VITEK 2 和 MS 鉴定肺炎克雷伯菌无显著性差异。见表 2

表 2 CRKP 的 VITEK 2 和 MS 鉴定结果比较

Tab2 Comparison of identification results between VITEK 2 and MS of CRKP

| 仪器      | 肺炎克雷伯菌 (株) | 阴沟杆菌 (株) |
|---------|------------|----------|
| VITEK 2 | 43         | 0        |
| MS      | 41         | 2        |

2.7.1 肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌和大肠埃希菌质谱特征峰比较: 大肠埃希菌特征峰 2689 和 5096amu 等, 肺炎克雷伯菌特征峰 3146, 4740, 6290, 7706, 9482amu 等, 阴沟肠杆菌特征峰 3128, 5122, 7690, 8331, 9511amu。见图 6

2.8 41 株 CRKP 改良 Hodge 试验和 SCIM 试验结果比较, 发现 41 株 CRKP 仅有一株检测结果不相符, 该菌株 MHT 试验阴性, SCIM 试验阳性。见表 3

表 3 CRKP 改良 Hodge 试验和 SCIM 试验结果比较

Tab3 Comparison of identification results between Hodge and SCIM of CRK

|        | MHT | SCIM |
|--------|-----|------|
| 阳性 (+) | 35  | 36   |
| 阴性 (-) | 6   | 5    |

### 3. 讨论

碳青霉烯类抗菌药物作为一组新型  $\beta$ -内酰胺类抗生素, 优点突出, 所以在临床上被广泛运用于革兰阴性杆菌的感染, 但由于该类抗生素的大量使用, 目前临床已监测到多种肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素耐药<sup>[6]</sup>, 且逐年上升, 其中以肺炎克雷伯菌最为明显<sup>[7]</sup>。我院自 2016 年 9 月至 2019 年 2 月共收到 CRE 菌株 52 株, 其中 CRKP 占比高达 79%, 且 CRKP 的检出呈逐年递增的趋势, 可见 CRE 中以 CRKP 为主且近三年来我院 CRKP 播散越来越严重, 建议我院加强对 CRKP 的防治。我院 CRKP 标本类型以痰液为主, 有 30 株 (73%), 其次是尿和创口分泌物, 尿液 4 株 (10%), 创口分泌物 3 株 (7%)。在我院 CRKP 临床科室的分布中, ICU 分布最多有 25 株, 其次是内分泌科 4 株, 神经外科 3 株。在 2019 年 1 月份到 2 月份 ICU 检出 CRKP 突然增多, 共计有 9 例 CRKP, 且该组菌株的耐药性一致, 怀疑为同一菌株暴发传染而来, 我们将该组 CRKP 的暴发情况上报给医院院感部门, 对 ICU 该菌的暴发起警示作用, 加强对 ICU 的防治与检测, 并用 MS 做了初步的细菌同源性分析, 但由于受实验因素影响较大, 比如培养时间、温度及试剂影响等, 实验结果与预期差异较大, 且缺少脉冲凝胶电泳和多位点序列分型的方法验证, 所以未将数据纳入实验, 该组菌株的同源性分析仍待进一步验证。PFGE 是国际公认的细菌同源性分析的“金标准”, 目前世界范围内比较认同的是 Tenover<sup>[8]</sup> 等建立的 PFGE 分型标准, 但 PFGE 实验时间漫长, 操作复杂, 不利于基层医院配备, 而 MS 质谱仪选择 RUO 模式对可疑菌株进行同源性分析具有实验时间短, 操作容易, 单次成本较低等优点, 但 MS 质谱仪设备昂贵, 仅部分医院配备<sup>[9]</sup>; 对 CRKP 易感危险因素进行分析, CRKP 在 ICU 中分布最多可能原因有以下几点:

1. ICU 病人大多病情危重 2. 我院 ICU 接收的病人以老年人为主免疫力相对低下 3. 常接受侵入性治疗, 有研究发现 ICU 侵入性治疗尤其是呼吸机的使用是造成病人 CRKP 感染的重要因素<sup>[10]</sup>。

CRKP 的 VITEK 2 和 MS 鉴定结果比较, VITEK 2 结果显示有 43 株 CRKP, 但 MS 结果表明只有 41 株 CRKP, 另外两株为阴沟杆菌, 利用 SPSS2.0 软件进行数据分析,  $P>0.05$ , 说明用 VITEK 2 和 MS 鉴定肺炎克雷伯菌无显著性差异分析。原因可能是人为收错菌株或者是 VITEK 2 鉴定结果错误导致两种不同鉴定方法结果差异, MS 鉴定细菌具有实验时间短、操作容易、准确度高特点, 但仪器设备昂贵, 本研究以两者鉴定结果相同的纳入实验数据, 保证了菌株鉴定的准确性。由药敏结果可知我院检出的 CRKP 对碳青霉烯类、青霉素类和头孢菌素类抗生素敏感率为 0, 对复方新诺明敏感性最高为 61%, 对阿米卡星敏感率为 10%、妥布霉素敏感率为 7%, 左氧氟沙星敏感率分为 10%, 环丙沙星敏感率为 7%, 建议临床医生结合临床选择对 CRKP 敏感的抗生素联合用药。

肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素耐药主要有以下机制<sup>[11]</sup>: 1. 高产 AmpC 酶或 ESBLs 伴外膜孔蛋白的缺失或表达下降; 2. 外排系统的活跃; 3. 青霉素作用位点改变; 4. 产碳青

霉烯酶水解碳青霉烯类抗生素, 其中最主要的耐药机制是产碳青霉烯酶<sup>[12]</sup>, 碳青霉烯酶包括 A、B、D 三类酶<sup>[13]</sup>, 其中 A 类和 D 类为丝氨酸类酰胺酶, 而 B 类酶在发挥水解活性时需要 Zn 离子, 因此称为金属  $\beta$  内酰胺酶 (metallo- $\beta$ -lactamases, MBLs)。A 类酶活性可被克拉维酸抑制, 国内流行以 KPC-2 型为主<sup>[14]</sup>; B 类酶对氨曲南敏感, 其活性可被 Zn 离子螯合剂 EDTA 抑制, 主要包括 VIM, IMP, NDM<sup>[15]</sup> 三种类型; D 类酶为 OXA 酶, 在 OXA 酶中, 部分为窄谱  $\beta$  内酰胺酶, 还有一些为  $\beta$  内酰胺酶,

只有少部分为碳青霉烯酶, 其对碳青霉烯类抗生素的水解效能较低, 不如 A、B 两类。CRKP 产碳青霉烯酶表型检测结果显示 41 株 CRKP 仅有一株检测结果不相符, 该菌株 MHT 试验阴性, SCIM 试验阳性, 分析原因为当菌株产金属  $\beta$ -内酰胺酶 (MBLS) 时 MHT 试验会有假阴性的可能<sup>[16]</sup>, 且该菌株药敏结果显示对氨曲南敏感, 所以高度怀疑该菌株产 MBLs, 建议做 PCR 耐药基因分型。

综上所述, 近 3 年来我院 CRKP 的检出率逐年增高, 由药敏

· 124 ·

检验医学 2015 年 2 月第 30 卷第 2 期 Laboratory Medicine, February 2015, Vol 30, No 2.

杆菌相同的特征峰为 6 254 amu, 也有各自特异的特征峰, 大肠埃希菌特异的特征峰 2 689 和 5 096 amu 等, 肺炎克雷伯菌特异的特征峰 3 146、

4 740、6 290、7 706 和 9 482 amu 等, 阴沟肠杆菌特异的特征峰 3 128、5 122、7 690、8 331 和 9 511 amu 等。

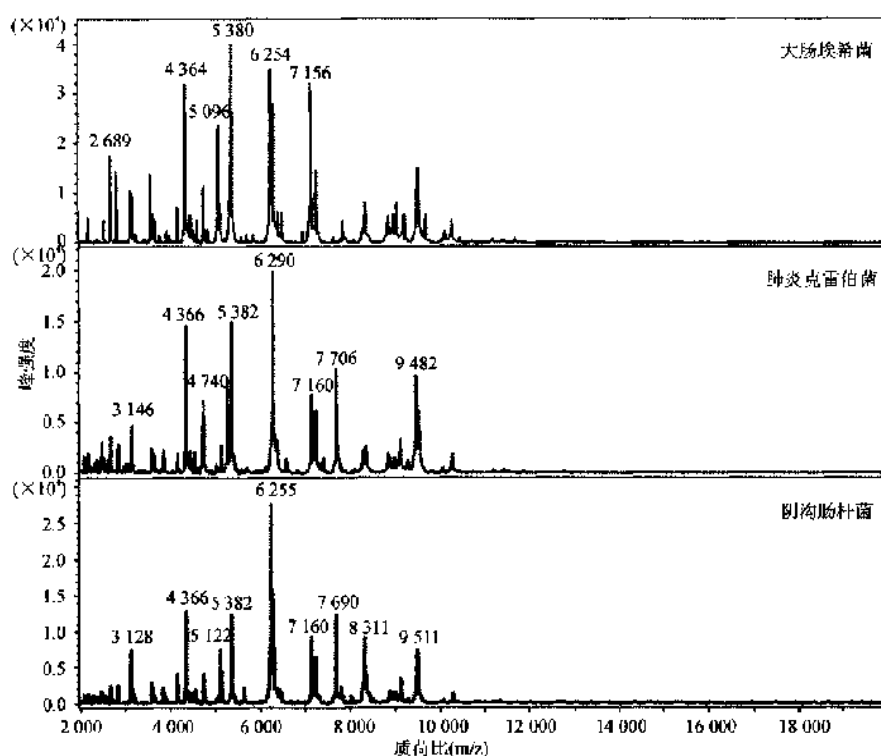


图 1 3 种常见肠杆菌科细菌的质谱图

## 二、Microflex™ MALDI-TOF MS 的鉴定结果

545 株细菌中鉴定到种、属的分别为 529 株 (97.1%) 和 16 株 (2.9%)。除了 6 株肠杆菌属细菌和 10 株沙门菌属细菌被鉴定到属外, 其余菌株均被鉴定到种。见表 1。

## 三、Vitek 2 Compact 鉴定结果

545 株细菌鉴定到种、群、属的分别有 454 株 (83.3%)、76 株 (13.9%)、12 株 (2.2%), 另有 1 株 (0.2%) 鉴定错误, 2 株 (0.4%) 未鉴定出。其中鉴定到群的细菌有肠杆菌属 (54 株)、沙门菌属 (10 株)、变形杆菌属 (8 株)、沙雷菌属 (3 株) 和耶尔菌属 (1 株)。鉴定到属的细菌有肠杆菌属 (1

株)、枸橼酸杆菌属 (1 株)、拉乌尔菌属 (6 株) 和泛菌属 (4 株)。鉴定错误的是 1 株非脱羧赖氨酸菌, 未能鉴定出的是 2 株大肠埃希菌。见表 1。

## 四、Microflex™ MALDI-TOF MS 和 Vitek 2 Compact 鉴定对比

545 株肠杆菌科细菌中有 83.3% (454/545) 在 2 个系统中鉴定结果一致且均鉴定到种水平。鉴定结果不一致的 91 株细菌中, 75 株细菌被 Microflex™ MALDI-TOF MS 系统正确鉴定到种水平, 而 Vitek 2 Compact 则仅能将其中 76 株细菌鉴定到群水平。见表 2。

图 6 三种常见细菌质谱特征峰比较

Fig6 comparison of mass spectrometry characteristic peaks of three common bacteria

(下转第 38 页)

[8] 黄乔东, 高崇荣. 神经疼痛的病理机制与治疗进展 [J]. 中华医学杂志, 2003, 89:89-91.

[9] 郑圣鼎, 张商孟, 顾玉东, 等. 颈胸椎前路和后路手术制作大鼠臂丛根性撕脱伤模型探讨 [J]. 中华显微外科杂志, 2003, 26:291-292.

[10] Vaculín S, Rokyta R. Effects of anesthesia and nociceptive stimulation in an experimental model of brachial plexus avulsion [J]. Physiol Res, 2004, 53:209-214.

[11] Spinner RJ, Khoobehi A, Kazmi S, et al. Model for avulsion injury in the rat brachial plexus using passive acceleration [J]. Microsurgery, 2000, 20:94-97.

[12] Rodrigues-Filho R, Santos AR, Bertelli JA, et al. Avulsion injury of the rat brachial plexus triggers hyperalgesia and allodynia in the hindpaws: a new model for the study of neuropathic pain [J]. Brain Res, 2003, 982:186-194.

#### 作者简介:

吕一冬 1988 年 男 汉族 山东省潍坊市 住院医师 硕士研究生 研究方向: 神经病理性疼痛诊疗

△通信作者: 田刘军

#### 基金项目:

潍坊市卫生计生委科研项目 (2017wsjs067)

(上接第 28 页)

结果可知 CRKP 对 19 种临床常用抗生素中耐药率 80% 及以上的抗生素高达 18 种之多, 对碳青霉烯类、青霉素类和头孢菌素类抗生素几乎完全耐药, 临床医生可供选择的抗菌药物极其有限, CRKP 的耐药现状十分严重。在所有临床科室中 ICU 病人是最容易感染 CRKP 的, 这可能与 ICU 病人特殊性有关, 呼吁医院院感部门加强对 CRKP 较为流行的科室尤其是 ICU 重点监测, 加强病区消毒和医护手卫生, 切断或者隔离传染源以防止耐药细菌的流行。

#### 参考文献:

[1] 国家卫生健康委员会.《中国抗菌药物管理和细菌耐药现状报告》. 中国协和医科大学出版, 2018:17-30.

[2] GIANNELLA M, TRECARICHI E M, GIACOBBE D R, et al. Effect of combination therapy containing a high dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51 (2): 244 - 248.

[3] Ma L, Lu PL, Siu LK, et al. Molecular typing and resistance mechanisms of imipenem-non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: results from the Taiwan surveillance of antibiotic resistance (TSAR) study, 2002 - 2009 [J]. J Med Microbiol, 2013, 62(Pt 1): 101 - 107.

[4] Clinical and laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Twentieth Informational Supplement CLSI document M 100-S24 [J]. Wayne, Pennsylvania, 2014: 1-200.

[5] Xiaopeng, Jing, Huan Zhou, Xiaochuan, Min, Xing, Zhang, T. The simplified carbapenem inactivation method (sCIM) for simple and accurate detection of carbapenemase-producing gram-negative bacilli. Frontiers in microbiology. 2018 Oct;doi:10.3389/fmicb.2018.02391.

[6] Castanheira M, Sader HS, Deshoande LM, et al

. Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(2): 570 - 573.

[7] Karabinis A, Paramythiotou E, Mylona · Petropoulou D, et al. Colistin for *Klebsiella pneumoniae*-associated sepsis [J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(1): e7-e

[8] Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction pattern produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing [J]. J Clin Microbiol, 1995, 33(9): 2233-2239.

[9] 胡辛兰等. 4 种不同方法用于院内感染肺炎克雷伯菌菌株同源性分析的价值比较. 临床检验杂志, 2019: 41-44.

[10] 刘衍伶、胡龙华. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药机制及呼吸机相关性感染的流行病学分析, 2015, 20(10): 1137 - 1143.

[11] 邵闯, 薛建江. 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌耐药机制的研究进展. 现代医药卫生, 2016, 32(20): 3150-3153.

[12] 刘琳, 叶贤伟与张湘燕. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌耐药机制与检测. 临床内科杂志, 2015, 32(6): 428-430.

[13] 王辉, 陈民钧. 碳青霉烯酶: 未来困扰我们的难题 [J]. 中华内科杂志, 2003, 42(5): 354-356.

[14] 李亚清, 胡庆丰, 严建平. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌同源性分析及 blaKPC-2 基因的检测 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(1): 1-4.

[15] 唐小红, 朱卫民. 肺炎克雷伯菌耐碳青霉烯类抗菌药的研究进展 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2014, 35(3): 115-118.

[16] Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues [J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(2): 112-122.