

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.22.006

2013—2018 年耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分布特点及耐药性分析*

徐佳丽, 邓德耀[△], 袁文丽, 顾津伊, 刘建梅, 陈 弟, 徐红云, 刘春林, 郭媛媛
昆明医科大学第四附属医院/云南省第二人民医院检验科, 云南昆明 650000

摘要:目的 了解临床分离的耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)的分布特点及其耐药特征,为临床合理用药提供依据。方法 回顾性分析该院 2013 年 1 月至 2018 年 12 月临床标本分离的 CRE,对 CRE 的科室分布、标本来源及药敏试验结果进行系统性分析。结果 6 年共收集临床分离的 CRE 663 株,CRE 检出率为 4.29%,总体呈现逐年上升趋势。663 株 CRE 中以肺炎克雷伯菌(75.72%)为主,其次是大肠埃希菌(8.14%)、阴沟肠杆菌(6.64%)、黏质沙雷菌(3.77%)与产酸克雷伯菌(3.02%)。肺炎克雷伯菌检出率自 2013 年的 3.71%快速上升至 2018 年的 18.10%,呈现明显上升趋势($P < 0.01$);黏质沙雷菌自 2017 年起检出率明显上升,其他细菌 6 年间检出率上升趋势不明显。标本来源主要为痰液标本(53.85%),科室分布主要来自重症监护室(35.75%)。药敏试验结果显示,CRE 除对复方磺胺甲噁唑和四环素的耐药率稍低(耐药率分别为 46.46%和 52.03%),对其他抗菌药物耐药率均 $> 70.00%$ 。不同菌种对抗菌药物的耐药性不同。结论 6 年间 CRE 大体上呈现逐年上升趋势,且对临床常用抗菌药物具有较高耐药性,临床医生应严格按照药敏试验结果合理使用抗菌药物,同时医院需要加强对感染的预防和控制,做好 CRE 的检测与管理,避免医院内感染的暴发、流行。

关键词:耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌; 耐药性; 碳青霉烯类抗菌药物

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)22-3251-05

Distribution characteristics and drug resistance analysis of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteria during 2013—2018*

XU Jiali, DENG Deyao[△], YUAN Wenli, GU Jinyi, LIU Jianmei, CHEN Di, XU Hongyun,
LIU Chunlin, GUO YuanyuanDepartment of Clinical Laboratory, Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University/ Yunnan
Provincial Second People's Hospital, Kunming, Yunnan 650000, China

Abstract: Objective To understand the clinical distribution and drug resistance characteristics of clinically isolated carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) bacteria to provide a basis for reasonable medication use in clinic. **Methods** The clinically isolated CRE bacteria in this hospital from January 2013 to December 2018 were retrospectively analyzed, and the systematic analysis included the specimen source, department distribution and drug susceptibility test results. **Results** A total of clinically isolated 663 CRE strains were collected, and the detection rate of CRE was 4.29% showing an overall increasing trend year by year. Among 663 strains, *Klebsiella pneumoniae* (75.72%) was predominant, followed by *Escherichia coli* (8.14%), *Enterobacter cloacae* (6.64%), *Serratia marcescens* (3.77%) and *Klebsiella oxytoca* (3.02%). The detection rate of *Klebsiella pneumoniae* was increased from 3.71% in 2013 to 18.10% in 2018, showing an obvious increasing trend ($P < 0.01$); the detection rate of *Serratia marcescens* was increased significantly since 2017, whereas the increasing trend of other bacterial detection rate within 6 years was unobvious. The specimen source was mainly the sputum sample (53.85%) and the department distribution mainly came from ICU (35.75%). The drug susceptibility results showed that except the resistance rates of CRE to cotrimoxazole and tetracycline was slightly lower (46.46% and 52.03% respectively), the resistance rates of CRE to other commonly used antibacterial drugs was greater than 70.00%. Different bacterial species had different resistance to antibacterial drugs. **Conclusion** CRE shows the increasing trend year by year during these 6 years generally, and has highly resistant to most of the commonly used antibacterial drugs. Clinicians should rationally use antibacterial drugs in strict accordance with the results of drug susceptibility tests, meanwhile the hospital needs to strengthen the prevention and control of infection, and do well the detection and management of CRE in order to avoid the outbreak and epidemics of nosocomial infection.

* 基金项目:昆明医科大学研究生创新基金项目(2019S202)。

作者简介:徐佳丽,女,在读硕士,主要从事临床检验诊断学研究。△ 通信作者, E-mail: dengdeyao2007@sina.com。

Key words: carbapenem-resistant enterobacteriaceae; drug resistance; carbapenem antibacterial drugs

肠杆菌科细菌多寄居在人体肠道内,是一大群生物性状类似的革兰阴性无芽孢杆菌,除了沙门菌属、志贺菌属等为致病菌外,大多数肠杆菌科细菌为肠道正常菌群,也是一种条件致病菌。当机体处于免疫力低下或肠道菌群失调等情况时,肠杆菌科细菌可引发呼吸系统、泌尿系统、血液、皮肤的感染。2017 年中国细菌耐药监测网(CHINET)显示,肠杆菌科细菌占医院感染病原菌的 43.28%^[1],肠杆菌科细菌是临床常见的致病菌。在第三、第四代头孢菌素类抗菌药物大量应用的情况下,药物的选择性压力引发了产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)菌株的产生。因碳青霉烯类抗菌药物具有强大的抗菌活性与广泛的抗菌谱特点,临床上将其作为严重细菌感染的最佳治疗药物。随着碳青霉烯类抗菌药物使用率的不断增加,耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)逐年增多。相关研究表明,CRE 呈全球范围流行^[2],且增长趋势明显,给临床抗感染治疗带来了重大挑战,已成为全球关注的焦点。为获得 CRE 在本院的流行状况及耐药特征,防止 CRE 的大量蔓延,并向临床提供多重耐药菌感染的防治依据,现将 2013—2018 年本院 CRE 检出率及 CRE 对常用抗菌药物的耐药性进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 选择 2013 年 1 月至 2018 年 12 月本院临床分离的 CRE,剔除相同患者同一部位分离到的重复菌株。

1.2 仪器与试剂 VITEK2 Compact 全自动微生物分析系统、革兰阴性菌鉴定卡(GN 卡)及革兰阴性菌药敏卡(ASTGN14)均为法国生物梅里埃公司产品。药敏纸片为英国 OXOID 公司产品,血琼脂平板、水解酪蛋白琼脂平板(MH 琼脂)及麦康凯平板等均由郑州安图生物工程股份有限公司供应。

1.3 方法 细菌分离及鉴定严格按《全国临床检验操作规程》的相关规定进行,药敏试验采用自动化仪器法与纸片琼脂扩散法,根据 2018 年美国临床实验室标准协会(CLSI)文件以 mCIM 试验联合 eCIM 试验确诊产碳青霉烯酶菌株的表型,药敏试验结果参照 CLSI 标准判读^[3]。

1.4 质量控制 质控菌株为肺炎克雷伯菌 ATCC700603、大肠埃希菌 ATCC25922,均由原国家卫生和计划生育委员会临床检验中心提供。

1.5 统计学处理 采用 WHONET5.6 软件及 SPSS21.0 统计软件进行统计处理和分析,计数资料以例数或率表示,检出率与耐药率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2013—2018 年 CRE 检出率 2013 年 1 月至 2018 年 12 月共分离出肠杆菌科细菌 15 449 株,其中 CRE 菌株 663 株,检出率为 4.29%(663/15 449)。2013—2018

年各年的 CRE 检出率分别为 1.49%(35/2 353)、4.16%(99/2 378)、4.19%(84/2 004)、4.08%(115/2 822)、5.55%(161/2 903)与 5.65%(169/2 989)。2013—2015 年 CRE 检出率呈逐年上升趋势,其中 2014 年较 2013 年上升趋势明显($\chi^2 = 84.842, P < 0.01$),且 2016—2018 年检出率也呈现缓慢增长趋势。

2.2 CRE 的季节性变化 663 株 CRE 1—12 月各月检出率分别为 4.66%(52/1 117)、5.02%(48/957)、2.50%(31/1 241)、3.12%(36/1 155)、4.59%(61/1 330)、5.38%(68/1 265)、2.90%(42/1 447)、4.99%(75/1 504)、4.70%(64/1 361)、4.03%(56/1 391)、6.10%(85/1 393)和 3.49%(45/1 288)。CRE 在 3 月、4 月与 7 月检出率相对较低,而 11 月检出率最高。3 月与 11 月检出率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 20.248, P < 0.01$)。

2.3 CRE 菌种分布 663 株 CRE 中构成比位于前 5 位的肠杆菌是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、黏质沙雷菌、产酸克雷伯菌。其中肺炎克雷伯菌的检出率由 2013 年的 3.71%快速上升至 2018 年的 18.10%,呈明显上升趋势($\chi^2 = 84.842, P < 0.01$);黏质沙雷菌自 2017 年起检出率较前 4 年明显升高($\chi^2 = 3.932, P = 0.047$)。此外,大肠埃希菌检出率逐年增加,但上升趋势不明显($\chi^2 = 0.644, P = 0.422$);产酸克雷伯菌自 2015 年起检出率有所升高,但 6 年间检出率上升趋势不明显($\chi^2 = 1.198, P = 0.274$);阴沟肠杆菌 2014 年与 2015 年检出率相对较高,但与检出率最低的 2013 年相比,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.852, P = 0.091$)。CRE 菌种分布情况与菌株检出率变化趋势见表 1~2。

表 1 CRE 的菌株检出情况及构成比

菌株	总株数 (n)	CRE 株数 (n)	检出率 (%)	构成比 (%)
肺炎克雷伯菌	4 268	502	11.76	75.72
大肠埃希菌	6 585	54	0.82	8.14
阴沟肠杆菌	882	44	4.99	6.64
黏质沙雷菌	571	25	4.38	3.77
产酸克雷伯菌	431	20	4.64	3.02
产气肠杆菌	224	7	3.13	1.10
弗劳地枸橼酸杆菌	193	6	3.11	0.90
液化沙雷菌	169	5	2.96	0.75
其他肠杆菌科细菌	2 126	0	0.00	0.00
合计	15 449	663	4.29	100.00

表 2 2013—2018 年主要 CRE 的检出率(%)

项目	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年
肺炎克雷伯菌	3.71	8.25	11.39	12.74	15.16	18.10
大肠埃希菌	0.52	0.80	0.81	0.93	1.04	1.27
阴沟肠杆菌	1.92	6.47	6.06	4.29	5.58	4.76
黏质沙雷菌	1.19	3.23	3.03	3.81	7.21	7.59
产酸克雷伯菌	2.27	3.28	2.82	4.29	6.15	6.67

2.4 CRE 菌株标本来源分布 663 株 CRE 标本主要来源于痰液,其次为尿液、分泌物。无菌部位标本(血液、胸腔积液与腹水、胆汁)总比例不足 10%。见表 3。

2.5 CRE 科室来源分布 在 663 株 CRE 中,重症监护病房(ICU)是分离率最高的科室,占 35.75%(237/663);其他依次为外科[28.05%(186/663)],包括创伤外科(66/663, 9.95%)、肝胆外科(49/663, 7.39%)、神经外科(35/663, 5.28%)、普外科(25/663, 3.77%)、血管外科(11/663, 1.66%)],康复科[13.42%(89/663)],呼吸内科[11.61%(77/663)],其他科室[6.03%(40/663)],神经内科[3.02%(20/663)],门诊[2.11%(14/663)]。

2.6 CRE 对临床常用抗菌药物的药敏试验结果 CRE 对临床常用的 20 种抗菌药物的耐药情况:CRE 除对复方磺胺甲噁唑和四环素的耐药率稍低(耐药率

分别为 46.46%和 52.03%)外,对其他抗菌药物耐药率均>70.00%。不同菌种对抗菌药物耐药性不同。见表 4。

表 3 各类型标本 CRE 检出情况及构成比

标本类型	肠杆菌科株数 (n)	CRE 株数 (n)	检出率 (%)	构成比 (%)
痰液	5 293	357	6.74	53.85
尿液	3 225	102	3.16	15.38
分泌物	2 766	84	3.04	12.67
引流液	2 039	43	2.11	6.49
血液	994	36	3.62	5.43
胸腔积液与腹水	475	21	4.42	3.17
胆汁	250	9	3.60	1.36
其他	407	11	2.70	1.66
合计	15 449	663	4.29	100.00

表 4 CRE 对常用抗菌药物的耐药率[n(%)]

抗菌药物	肺炎克雷伯菌 (n=502)	大肠埃希菌 (n=54)	阴沟肠杆菌 (n=44)	黏质沙雷菌 (n=25)	产酸克雷伯菌 (n=20)	CRE (n=663)
哌拉西林	489(97.41)	42(77.78)	30(68.18)	5(20.00)	20(100.00)	602(90.80)
头孢哌酮/舒巴坦	492(98.01)	50(92.59)	31(70.45)	6(24.00)	20(100.00)	615(92.76)
哌拉西林/他唑巴坦	449(89.44)	53(98.15)	12(27.27)	3(12.00)	20(100.00)	552(83.26)
头孢唑林	500(99.60)	52(96.30)	43(97.73)	25(100.00)	20(100.00)	657(99.10)
头孢他啶	496(98.80)	51(94.44)	43(97.73)	6(24.00)	20(100.00)	633(95.48)
头孢曲松	499(99.40)	49(90.74)	42(95.45)	9(36.00)	20(100.00)	636(95.93)
头孢吡肟	480(95.62)	48(88.89)	32(72.73)	2(8.00)	18(90.00)	596(89.89)
氨曲南	477(95.02)	44(81.48)	43(97.73)	7(28.00)	20(100.00)	607(91.55)
厄他培南	452(90.04)	41(75.93)	42(95.45)	7(28.00)	17(85.00)	559(84.31)
亚胺培南	497(99.00)	52(96.30)	30(68.18)	23(92.00)	16(80.00)	635(95.78)
美罗培南	424(84.46)	39(72.22)	17(38.64)	6(24.00)	19(95.00)	519(78.28)
阿米卡星	414(82.47)	20(37.04)	10(22.73)	1(4.00)	8(40.00)	465(70.14)
庆大霉素	430(85.66)	40(74.07)	31(70.45)	6(24.00)	18(90.00)	539(81.30)
环丙沙星	478(95.22)	41(75.93)	33(75.00)	2(8.00)	12(60.00)	581(87.63)
左氧氟沙星	460(91.63)	39(72.22)	27(61.36)	1(4.00)	9(45.00)	550(83.10)
呋喃妥因	473(94.22)	29(53.70)	11(25.00)	25(100.00)	10(50.00)	563(84.92)
复方磺胺甲噁唑	230(45.82)	29(53.70)	18(40.91)	7(28.00)	16(80.00)	308(46.46)
四环素	252(50.20)	27(50.00)	30(68.18)	14(56.00)	13(65.00)	345(52.03)
氨苄西林	493(98.21)	44(81.48)	43(97.73)	7(28.00)	20(100.00)	623(93.97)
阿莫西林/克拉维酸	444(88.45)	39(72.22)	40(90.91)	25(100.00)	20(100.00)	583(87.93)

3 讨 论

自 YIGIT 等^[4]报道在 1 株肺炎克雷伯菌中发现产 KPC-1 型碳青霉烯酶基因后,多个国家或地区也相继检出 CRE^[2]。2001 年由 HAWKEY 等^[5]在广州发现 1 株产 IPM-4 型碳青霉烯酶基因的杨氏枸橼酸杆菌,随后我国其他地区相继也出现了类似的报道。从本院 CRE 整体分布情况可以看出,2013 年 1 月至 2018 年 12 月共检出 CRE 菌株 663 株,总体检出率为 4.29%,与我国西部地区医院 CRE 平均分离率(4.40%)水平接近^[6]。其中 2014 年的检出率

(4.16%)较 2013 年的检出率(1.49%)增长明显,差异有统计学意义($\chi^2 = 84.842, P < 0.01$),这与张嫫等^[7]的研究结果基本一致。在不同月份 CRE 的检出率略有不同,其中 11 月检出率最高,而在 3 月、4 月与 7 月检出率相对较低。全部 CRE 中以肺炎克雷伯菌(75.72%)为主,且在 6 年间检出率由 3.71%快速上升至 18.10%,呈现明显上升趋势($\chi^2 = 84.842, P < 0.01$),检出率快速上升可能与产 KPC-2 的肺炎克雷伯菌能够克隆传播或通过质粒等基因元件进行水平传播等原因有关^[8]。此外,黏质沙雷菌在 2013—2016

年检出率增长缓慢,2017 年起检出率较前 4 年明显升高,差异有统计学意义($\chi^2=3.932, P=0.047$)。而大肠埃希菌、阴沟肠杆菌与产酸克雷伯菌 6 年检出率上升趋势不明显,与 2005—2017 年 CHINET 相关细菌检出率变化趋势的结果接近^[9]。

医院 CRE 流行具有其突出特点,CRE 主要流行于存在大量易感人群的 ICU。北京大学人民医院的相关研究显示,医院 ICU 是 CRE 感染的高发部门^[10],且其他国家或地区也有相似的流行趋势^[2]。本院 6 年来分离到的 663 株 CRE 主要分布于 ICU (35.75%),其原因与 ICU 患者病情较严重、基础疾病多、住院时间长、抵抗力低下、抗菌药物使用剂量大、过多涉及侵入性操作等危险因素有关^[11]。CRE 菌株主要来源为痰液标本(53.85%),其原因因为呼吸道是 CRE 定植的主要部位之一^[12],而 ICU 和呼吸科的患者更为频繁地接受机械性通气,使原本定植在气道的病原菌有机会侵入并造成进一步感染,且医护人员的操作、消毒等都可能引起院内交叉感染^[13]。因此,临床工作人员应对高危人群给予充分重视,加强无菌意识,根据患者病情进行评估,使其尽早脱离呼吸机或尽量采用无创性机械通气,以免增加呼吸道 CRE 的感染概率。此外,无菌部位标本 CRE 检出率仅次于痰液标本,但总构成比不足 10%。无菌部位标本较有菌部位标本污染可能性小,从而诊断意义更大,因此应重视无菌部位标本,积极鼓励临床医师加大无菌部位标本的送检率。

目前 CRE 存在多种耐药机制:(1)产碳青霉烯酶,导致药物失效;(2)外膜孔道蛋白变异,引发药物通透性降低;(3)青霉素结合蛋白(PBPs)变异或缺失,从而导致抗菌药物作用靶位的改变等^[14]。在复杂的耐药机制下,CRE 呈现广泛耐药。本研究药敏试验结果显示,CRE 除对复方磺胺甲噁唑和四环素较敏感(耐药率分别为 46.46%和 52.03%)外,对其他抗菌药物呈现较高耐药性,耐药率均>70.00%。其中,肺炎克雷伯菌除对复方磺胺甲噁唑和四环素稍敏感外,对其他抗菌药物的耐药率均>84.00%。而大肠埃希菌对头孢类抗菌药物耐药率较高。与其他细菌相比,阴沟肠杆菌对呋喃妥因、亚胺培南耐药率较低;黏质沙雷菌除对头孢唑林、呋喃妥因、阿莫西林/克拉维酸耐药率达 100.00%外,对其他抗菌药物耐药率相对较低。值得关注的是,产酸克雷伯菌对 20 种抗菌药物耐药率 $\geq 90.00\%$ 的有 12 种,这与福建医科大学附属协和医院研究结果相近^[15]。面对 CRE 高耐药性现象,临床上可选择的治疗药物十分有限,并出现了多黏菌素、替加环素等“老药新用”的现象。国内大量三级甲等医院调查结果显示,临床医师多以碳青霉烯类+替加环素联合用药为首选用药方案^[16]。TUM-BARELLO 等^[17]也推荐美罗培南+替加环素+多黏菌素等以碳青霉烯类抗菌药物为基础的联合治疗方

案。在本研究中还发现,CRE 对同属于碳青霉烯类抗菌药物的亚胺培南的耐药率(95.78%)与美罗培南的耐药率(78.28%)比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。相关研究证明,亚胺培南亲和力强,可与 PBPs2 结合,使细胞肿胀、溶解,从而杀灭细胞,而美罗培南则主要与 PBPs3 结合,破坏细菌细胞壁并抑制其合成,发挥杀菌作用。人体中 PBPs3 较 PBPs2 少,且美罗培南引发内毒素释放剂量更大^[18],从而导致美罗培南临床使用率低于亚胺培南,这也可能是细菌对亚胺培南耐药率较高的原因之一。此外,CRE 还可导致细菌 PBPs 变异,从而影响碳青霉烯类抗菌药物的药效等。

相关研究显示,CRE 易以克隆方式在种属细菌间进行耐药基因的快速传播^[8],并可通过共用医疗设备、手接触、污染食物和水源等进行接触传播。面对高耐药的“超级细菌”,CRE 主动筛查的相关研究也越来越被关注。2012 年美国疾病预防控制中心《耐碳青霉烯类肠杆菌控制指南》提出,通过采集患者的粪便、直肠或肛周拭子进行 CRE 主动筛查,从而防止 CRE 的传播和流行^[19]。国内一些对 CRE 主动筛查效果评价的多项研究也曾指出,及早进行主动筛查并进行干预,能有效降低患者的感染率和病死率^[20]。因此,进一步开展本院部分科室 CRE 的主动筛查是笔者下一步要进行的工作。

综上所述,医院应加强院内感染的控制,做好 CRE 的耐药性监测,指导临床合理用药,并提高医护人员无菌观念与手卫生意识,加强隔离措施,减少院内感染的发生。

参考文献

- [1] 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.
- [2] FRIEDMAN N D, CARMELI Y, WALTON A L, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a strategic roadmap for infection control[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2017, 38(5):580-594.
- [3] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, twenty-fifth informational supplement: M100-S25 [S]. Wayne, PA: CLSI, 2015.
- [4] YIGIT H, QUEENAN A M, ANDERSON G J, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, Kpc-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(4):1151-1161.
- [5] HAWKEY P M, XIONG J, YE H, et al. Occurrence of a new metallo- β -lactamase IMP-4 carried on a conjugative plasmid in *Citrobacter youngae* from the People's Republic of China[J]. Fems Microbiol Lett, 2001, 194(1):53-57.
- [6] 陈娜,季萍,贾伟,等. 中国西部地区产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的耐药及分布特点[J]. 中国抗生素杂志,2018,43

(9):1067-1072.

[7] 张嫫,董爱英,汪亚斯,等. 2013—2017 年临床耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染检测结果分析[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(5):553-557.

[8] 刘婧娴,俞静,刘瑛. 产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的耐药基因及流行病学研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(1):91-96.

[9] 郑少微,李萍,张正良,等. 2005—2017 年中国 CHINET 常见革兰阴性菌对碳青霉烯类抗生素耐药的监测结果[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(1):40-44.

[10] 陈美恋,王守军,匡季秋,等. 重症监护病区 CRE 主动筛查及其效果评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(18):4123-4126.

[11] 张昭勇,杨宏伟,喻飞,等. 碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌医院感染危险因素病例对照研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(13):1573-1577.

[12] MAGIORAKOS A P, BURNS K, BORG M, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2017, 6(1):113-130.

[13] 汪艳,陈乐,周易. 重症监护病房与普通住院科室医院感染中阴沟肠杆菌的耐药性对比[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(2):272-275.

[14] IAIN A, CERQUEIRA G M, SARUAR B, et al. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: laboratory

challenges, mechanistic insights and therapeutic strategies [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2013, 11(4):395-409.

[15] 徐小红,巫之韵,蔡美莉,等. 产酸克雷伯菌耐碳青霉烯类抗生素耐药机制的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1):19-21.

[16] 史庆丰,胡必杰,沈燕,等. 不同城市临床医师对碳青霉烯耐药肠杆菌认知和实践的调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(20):3141-3144.

[17] TUMBARELLO M, VIALE P, VISCOLI C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(7):943-950.

[18] AISSA N, MAYER N, BERT F, et al. A new mechanism to render clinical isolates of *Escherichia coli* non-susceptible to imipenem: substitutions in the PBP2 penicillin-binding domain [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 71(1):76-78.

[19] 胡付品,朱德妹. 医疗机构碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染防控指南简介[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3):331-335.

[20] 曾秀玉,张华平,陈夏容,等. 多药耐药菌主动筛查在 ICU 医院感染预防控制中的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(10):2373-2375.

(收稿日期:2019-03-22 修回日期:2019-05-23)

(上接第 3250 页)

参考文献

[1] AUDIA S, MAHEVAS M, SAMSON M, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(6):620-632.

[2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 2 版. 北京:北京科学出版社, 1998.

[3] SUN C, YANG J, WANG M, et al. Icaritin improves antibody-induced thrombocytopenia in a mouse model by regulating T-cell polarization [J]. *Planta Med*, 2018, 84(3):168-175.

[4] AUDIA S, ROSSATO M, TRAD M, et al. B cell depleting therapy regulates splenic and circulating T follicular helper cells in immune thrombocytopenia [J]. *J Autoimmun*, 2017, 77(1):89-95.

[5] YAO X, LI C, YANG J, et al. Differences in frequency and regulation of T follicular helper cells between newly diagnosed and chronic pediatric immune thrombocytopenia [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2016, 61(1):26-36.

[6] WEI Y, HOU M. T cells in the pathogenesis of immune thrombocytopenia [J]. *Semin Hematol*, 2016, 53(Suppl 1):S13-S15.

[7] XIE J, CUI D, LIU Y, et al. Changes in follicular helper T

cells in idiopathic thrombocytopenic purpura patients [J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(2):220-229.

[8] 崔亚杰,管玉洁,刘炜,等. 儿童原发免疫性血小板减少症患者外周血滤泡调节性和辅助性 T 细胞的变化 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(11):980-984.

[9] HUA F, JI L, ZHAN Y, et al. Aberrant frequency of IL-10-producing B cells and its association with Treg/Th17 in adult primary immune thrombocytopenia patients [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:571302.

[10] AUDIA S, ROSSATO M, SANTEGOETS K, et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and anti-platelet-antibody production during immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2014, 124(18):2858-2866.

[11] GUDBRANDSDOTTIR S, BRIMNES M, KOLLGAARD T, et al. Effects of rituximab and dexamethasone on regulatory and proinflammatory B-cell subsets in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(1):45-52.

[12] PERERA M, GARRIDO T. Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia [J]. *Hematology*, 2017, 22(1):41-53.

(收稿日期:2019-03-10 修回日期:2019-05-11)