

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.01.001

某院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的临床分布特点及药物敏感性分析*

杨玉琪, 刘家云, 徐修礼, 周 柯, 刘 杨, 周 珊, 贺文芳, 周 磊[△]
空军军医大学西京医院检验科, 陕西西安 710032

摘要:目的 分析该院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)的临床分布特点及药物敏感性,为临床合理有效治疗 CRE 菌株提供理论依据。**方法** 收集医院 2019 年全年临床标本中分离的肠杆菌科细菌(共计 2 435 株),采用 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析系统进行细菌鉴定、药敏试验,对筛选出的 CRE 菌株采用 K-B 药敏纸片扩散法对亚胺培南进行复核,并采用改良碳青霉烯灭活(mCIM)试验和 EDTA 改良碳青霉烯灭活(eCIM)试验进行碳青霉烯酶表型分析。所有实验数据采用 WHONET5.6 和 SPSS17.0 软件进行统计分析处理。**结果** 共分离出 213 株 CRE 菌株,以肺炎克雷伯菌为主(161 株);标本来源以呼吸道痰液标本为主(41.3%);54.5%的标本分离自重症监护室(ICU),CRE 菌株在 ICU 的分离率明显高于普通病房($\chi^2=81.00$, $P<0.01$)。药敏结果显示,CRE 菌株除对替加环素比较敏感(耐药率为 2.8%),对阿米卡星(51.6%)和四环素(52.0%)的耐药率低一些外,对其余大多数抗菌药物的耐药率均在 80%以上。与碳青霉烯类敏感肠杆菌科细菌(CSE)的耐药率相比,CRE 菌株对除四环素以外的其他抗菌药物的耐药率均明显高于 CSE 菌株($P<0.01$)。mCIM 和 eCIM 试验结果显示,213 株 CRE 菌株中,170 株为丝氨酸酶阳性,43 株为金属酶阳性,且 43 株产金属酶的 CRE 菌株中,22 株都来源于 ICU,占比超过 50%。不同细菌种类的 CRE 菌株中,耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌和耐碳青霉烯类大肠埃希菌产金属酶的比例均 $\geq 50\%$ 。**结论** CRE 菌株对多种抗菌药物高度耐药,其临床分离率逐年增高,给临床治疗带来困难。因此应加强抗菌药物的管理,合理选择和使用抗菌药物,注重医院感染的预防和监测,防止医院内感染的传播和流行。

关键词:耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌; 药物敏感性; 改良碳青霉烯灭活试验; EDTA 改良碳青霉烯灭活试验

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)01-0001-06

Analysis on clinical distribution characteristics and drug susceptibility of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteria in a hospital*

YANG Yuqi, LIU Jiayun, XU Xiuli, ZHOU Ke, LIU Yang, ZHOU Shan, HE Wenfang, ZHOU Lei[△]
Department of Clinical Laboratory, Xijing Hospital of Air Force Military
Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: Objective To analyze the clinical distribution characteristics and drug susceptibility of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae(CRE) bacteria in a hospital in order to provide a theoretical basis for rational and effective treatment of CRE strain infection. **Methods** The enterobacteriaceae strains(a total of 2 435 strains) were collected from the clinical samples in a hospital during 2019. The bacterial identification and drug susceptibility test were carried out with the VITEK 2 Compact full-automatic microbiological analysis system. The Kirby-Bauer disk diffusion method was used to conduct the re-examination on imipenem for the selected CRE strains, and the phenotype analysis was performed by adopting the modified carbapenem inactivation method(mCIM) and EDTA-modified carbapenem inactivation method(eCIM). All testing data were analyzed and processed by adopting the WHONET5.6 and SPSS17.0 software. **Results** A total of 213 strains of CRE bacteria were isolated, which were mainly Klebsiella pneumonia(161 strains). The samples sources were mainly derived from the respiratory tract sputum samples(41.3%), 54.5% of samples were isolated from ICU. The isolating rate of CRE strains in ICU was significantly higher than that in the general wards ($\chi^2=81.00$, $P<0.01$). The drug susceptibility test results showed that except CRE bacterial strains were

* 基金项目:国家自然科学基金青年项目(81601816);西京医院学科助推项目(XJZT19ML08)。

作者简介:杨玉琪,女,主管技师,主要从事临床院内感染相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: iamwolf-snzq@163.com。

本文引用格式:杨玉琪,刘家云,徐修礼,等.某院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的临床分布特点及药物敏感性分析[J].检验医学与临床, 2021,18(1):1-5.

more sensitive to tigecycline (resistance rate 2.8%) and had lower resistance rate to amikacin(51.6%) and tetracycline(52.0%), the resistance rates to most other antibacterial drugs were >80%. Compared with the resistance rate of carbapenem-sensitive Enterobacteriaceae (CSE), the resistance rate of CRE strains to other antibacterial drugs except tetracycline was significantly higher than that of CSE strains($P<0.01$). The mCIM and eCIM test results showed that among 213 strains of CRE, 170 strains were serine carbapenemase positive, and 43 strains were metalloenzyme positive, moreover in 43 strains of metalloenzyme producing CRE strains, 22 strains were derived from ICU, their proportion exceeded 50%. Among different bacterial kinds of CRE strains, the proportions of metallo- β -lactamase produced by carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* and carbapenem-resistant *Escherichia coli* were both greater than 50%. **Conclusion** CRE bacterial strains have higher resistance to multiple antibacterial drugs, their clinical isolation rates are increased year by year, which brings the difficulty for clinical treatment. Therefore the management of antibacterial drugs should be strengthened and the antibacterial drugs should be selected and used rationally. Meanwhile more attention should be paid to the prevention and monitoring of nosocomial infection for preventing the spread and prevalence of nosocomial infection.

Key words: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteria; drug susceptibility; modified carbapenem inactivation method; EDTA-modified carbapenem inactivation method

肠杆菌科细菌是临床上分离的常见重要病原菌, 可以引起多个部位的感染, 包括呼吸道感染、血流感染、泌尿道感染、消化道感染、皮肤软组织感染、脑膜炎等^[1]。碳青霉烯类药物作为治疗肠杆菌科细菌感染的最后一道防线, 近几年, 被临床越来越多地广泛使用, 但长期大量以及不规范的使用也导致肠杆菌科细菌对其产生不同程度的耐药, 给临床治疗和院内感染控制带来极大的挑战^[2]。本研究通过对本院 2019 年分离的 213 株耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)临床分布特点、药物敏感性和产酶情况进行分析, 旨在为临床合理地选择抗菌药物, 从而有效进行 CRE 抗感染的治疗, 提供可靠的试验基础和理论依据; 同时为院内感染的监测以及控制提供可靠的数据支持。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2 435 株肠杆菌科细菌均分离自本院 2019 年 1—12 月临床各类感染性标本, 剔除同一患者同一部位分离的相同菌株。

1.2 仪器与试剂 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定分析系统(法国生物梅里埃公司); Mueller-Hinton 培养基(北京奥博星生物技术有限公司); K-B 法药敏纸片(英国 Oxoid 公司)。

1.3 质控菌株 肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1705, 肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1706, 大肠埃希菌 ATCC

25922, 均购自国家卫生健康委员会临床检验中心。

1.4 方法 常规培养分离细菌, 操作按《全国临床检验操作规程》进行; 利用 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析系统进行细菌鉴定和药敏试验, 对筛选出的 CRE 菌株采用 E-test 法或 K-B 药敏纸片法进行药敏试验的复核(亚胺培南和美罗培南)以及其他补充药物的药敏试验, 结果判断参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2019 年标准; 改良碳青霉烯灭活(mCIM)试验和 EDTA 改良碳青霉烯灭活(eCIM)试验的操作和结果判断均参照 CLSI M100-S28 标准进行。

1.5 统计学处理 采用 WHONET5.6 软件对所有数据进行统计分析处理, 应用 SPSS17.0 软件进行统计分析, 两组间分类资料比较使用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRE 菌株标本来源及分布情况 按不同标本种类对 2019 年全年分离的 213 株 CRE 菌株进行统计分析, 前 3 位的 CRE 为肺炎克雷伯菌 161 株(75.6%)、阴沟肠杆菌 21 株(9.9%)、大肠埃希菌 16 株(7.5%); 标本来源主要以分离自上呼吸道标本痰液为主(41.3%), 其次是尿液(14.1%)、分泌物(12.7%)、血液(10.3%)和引流液(9.4%)标本。CRE 菌株标本来源及分布情况具体见表 1。

表 1 CRE 菌株标本来源及分布情况(n)

细菌名称	总株数	痰液	尿液	分泌物	血液	引流液	脑脊液	其他标本
肺炎克雷伯菌	161	74	14	19	19	17	2	16
阴沟肠杆菌	21	11	4	2	0	1	3	0
大肠埃希菌	16	0	10	1	1	0	0	4
产酸克雷伯菌	6	1	1	2	2	0	0	0
黏质沙雷菌	5	1	1	2	0	1	0	0

续表 1 CRE 菌株标本来源及分布情况 (n)

细菌名称	总株数	痰液	尿液	分泌物	血液	引流液	脑脊液	其他标本
产气肠杆菌	3	1	0	1	0	0	0	1
弗劳地枸橼酸杆菌	1	0	0	0	0	1	0	0
合计	213	88	30	27	22	20	5	21

注:其他标本包含腹水、胆汁、穿刺液等。

2.2 CRE 菌株科室分布情况 2019 年全院 CRE 菌株来源于十几个科室,其中前 3 位分别为消化内科、神经外科和烧伤科。在分离的 213 株 CRE 菌株中,有 116 株分离自 ICU,占 54.5%。使用 χ^2 检验对 CRE 菌株分离自 ICU 和普通病房(非 ICU)进行比较分析,发现 CRE 菌株在 ICU 的分离率明显高于非 ICU($\chi^2=81.00, P<0.01$)。进一步使用 χ^2 检验对各个科室 CRE 菌株在 ICU 的分布情况进行统计学分

析,CRE 菌株在消化内科、神经内科和儿科 3 个科室 ICU 的分离率明显高于非 ICU(均 $P<0.05$);而神经外科、烧伤科、心脏外科、心脏内科以及呼吸科 CRE 菌株在 ICU 的分离率与非 ICU 相比,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。麻醉科因只有 ICU,而门急诊、理疗科、全科医学等科室只有非 ICU,无法进行统计学检验。CRE 和碳青霉烯类敏感肠杆菌科细菌(CSE)菌株各科室分布情况见表 2。

表 2 CRE 和 CSE 菌株各科室分布情况 (n)

科室	肠杆菌科 细菌菌株	CRE 菌株		CSE 菌株		χ^2	P
		ICU	非 ICU	ICU	非 ICU		
消化内科	402	24	22	60	296	30.74	<0.01
神经外科	211	35	3	149	24	0.53	0.46
烧伤科	162	20	9	102	31	0.76	0.38
门急诊	653	0	25	0	628	—	—
神经内科	188	21	1	109	57	8.08	<0.01
心脏外科	81	9	4	45	23	0.01	0.91
理疗科	68	0	10	0	58	—	—
全科医学	172	0	5	0	167	—	—
血液内科	61	0	5	0	56	—	—
儿科	55	1	3	42	9	4.19	0.04
心脏内科	23	2	2	13	6	/	0.33
肝胆外科	77	0	3	0	74	—	—
呼吸内科	47	2	0	12	33	2.04	0.15
麻醉科	36	2	0	34	0	—	—
骨科	39	0	2	0	37	—	—
免疫科	71	0	1	0	70	—	—
皮肤科	46	0	1	0	45	—	—
中医科	43	0	1	0	42	—	—
合计	2 435	116	97	566	1 656	81.00	<0.01

注:—表示无法进行统计学检验,/表示不适用本统计方法。

2.3 CRE 菌株和 CSE 菌株对各种抗菌药物的耐药情况 CRE 菌株对临床上常见的抗菌药物均表现出较高的耐药性,除了对阿米卡星、四环素和替加环素的耐药率在 55%以下外,对其余大多数抗菌药物的耐药率均在 80%以上。比较 CRE 菌株和 CSE 菌株对各种抗菌药物的耐药情况,CRE 菌株和 CSE 菌株对四环素的耐药率差异无统计学意义($P>0.05$),CRE 菌株对其余测试药物的耐药率均明显高于 CSE 菌株

($P<0.01$)。见表 3。

表 3 CRE 和 CSE 菌株对各种抗菌药物的耐药情况 [n(%)]

抗菌药物	CRE(n=213)	CSE(n=2 222)	χ^2	P
头孢唑啉	213(100.0)	2 060(92.7)	16.64	<0.01
头孢呋辛	212(99.5)	1 044(47.0)	214.88	<0.01
头孢他啶	212(99.5)	500(22.5)	557.39	<0.01
头孢曲松	212(99.5)	1 000(45.0)	231.15	<0.01
头孢吡肟	192(90.1)	318(14.3)	674.99	<0.01

续表 3 CRE 和 CSE 菌株对各种抗菌药物的耐药情况[n(%)]

抗菌药物	CRE(n=213)	CSE(n=2 222)	χ^2	P
亚胺培南	212(99.5)	0(0.0)	/	<0.01
厄他培南	202(94.8)	0(0.0)	/	<0.01
美洛培南	197(92.5)	0(0.0)	/	<0.01
比阿培南	182(85.4)	0(0.0)	/	<0.01
氨苄西林	213(100.0)	1 766(79.5)	53.78	<0.01
氨苄西林/舒巴坦	212(99.5)	1 022(46.0)	222.87	<0.01
头孢哌酮/舒巴坦	189(88.7)	62(2.8)	1 552.77	<0.01
哌拉西林/他唑巴坦	187(87.8)	71(3.2)	1 468.47	<0.01
氨曲南	190(89.2)	687(30.9)	286.52	<0.01
环丙沙星	175(82.2)	904(40.7)	135.50	<0.01
左氧氟沙星	170(79.8)	800(36.0)	155.64	<0.01
复方磺胺甲噁唑	155(72.8)	884(39.8)	86.45	<0.01
阿米卡星	110(51.6)	40(1.8)	835.32	<0.01
四环素	111(52.1)	1 067(48.0)	1.30	0.25
替加环素	6(2.8)	2(0.1)	/	<0.01

注：/表示不适用本统计方法。

表 4 CRE 菌株 mCIM 和 eCIM 试验结果

细菌名称	mCIM(+)/eCIM(-)			mCIM(+)/eCIM(+)		
	ICU(n)	非 ICU(n)	P	ICU(n)	非 ICU(n)	金属酶阳性(%)
肺炎克雷伯菌	86	56	<0.01	11	8	11.8
阴沟肠杆菌	7	3	0.03	7	4	52.4
大肠埃希菌	1	7	0.72	1	7	50.0
产酸克雷伯菌	0	4	0.35	1	1	33.3
黏质沙雷菌	0	4	0.38	1	0	20.0
产气肠杆菌	0	2	0.32	1	0	33.3
弗劳地枸橼酸杆菌	0	0	—	0	1	100.0
合计	94	76	<0.01	22	21	20.2

注：—表示无法进行统计学检验。

3 讨论

近几年来,临床上由 CRE 菌株引起的耐药性感染越来越多,CRE 菌株因具有广泛耐药性,且对碳青霉烯类抗菌药物也产生了较高的耐药性,其引起的感染往往是致命的,从而给临床的治疗带来了巨大的困难和挑战。历年 CHINET 细菌耐药性监测数据显示,中国地区 CRE 菌株分离的前 3 位分别是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌^[3-6]。本院 2019 年分离出的 213 株 CRE 菌株,也以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌为主,这与国内相关报道基本一致。从 213 株 CRE 菌株的标本来源情况可以看出,来源于呼吸道的痰液标本 88 株,占总分离率的 41.3%,是 CRE 菌株的主要来源;其次是尿液和分泌物标本,分别为 30 株(14.1%)和 27 株(12.7%),而引流液、血液、脑脊液等体液中也有 CRE 菌株的检出。科室分布前 3 位分别为消化内科 21.6%(46/213)、神经外科 17.8%(38/213)和烧伤科 13.6%(29/213)。213 株 CRE 菌株中 116 株(54.5%)分离

2.4 CRE 菌株产碳青霉烯酶情况 参照 CLSI M100-S28 标准对 213 株 CRE 菌株进行 mCIM 和 eCIM 试验,结果显示:213 株 CRE 菌株中,mCIM 和 eCIM 试验同时阳性(金属酶阳性)43 株,其中肺炎克雷伯菌 19 株,阴沟肠杆菌 11 株,大肠埃希菌 8 株,产酸克雷伯菌 2 株,黏质沙雷菌 1 株,产气肠杆菌 1 株,弗劳地枸橼酸杆菌 1 株;170 株为丝氨酸酶阳性。43 株产金属酶的 CRE 菌株中,22 株都来源于 ICU,占比超过 50%。213 株 CRE 菌株产碳青霉烯酶情况详见表 4。根据不同细菌在 ICU 和非 ICU 的分布差异,使用 χ^2 检验进行比较分析发现,肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌在 ICU 的分离率明显高于非 ICU(均 $P < 0.05$)。对不同细菌种类的 CRE 菌株产碳青霉烯酶情况进行分析,其中阴沟肠杆菌和大肠埃希菌产金属酶的比例均 $\geq 50%$ 。

自各 ICU 科室,使用 χ^2 检验进行比较分析,CRE 菌株在 ICU 的分离率明显高于非 ICU($\chi^2 = 81.00, P < 0.01$)。进一步分析各个科室 CRE 菌株在 ICU 的分布情况发现,CRE 菌株在消化内科、神经内科和儿科 3 个科室 ICU 的分离率均明显高于非 ICU($P < 0.05$),而在神经外科、烧伤科、心脏外科、心脏内科以及呼吸科 ICU 的分离率与非 ICU 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。分析这些病例可见,ICU 的患者多有严重基础疾病,免疫力低下,需要长期卧床、营养支持等;且多有侵入性操作,例如携带呼吸机、导尿管插管,甚至是手术治疗;部分患者还合并多发部位感染,抗菌药物使用量大,且使用周期较长,这都为 CRE 菌株的定植和感染传播提供了易感因素^[7]。而消化内科、神经内科和儿科这 3 个科室 CRE 菌株在 ICU 的分离率明显均高于非 ICU($P < 0.05$),可能还与这 3 个科室感染控制不到位有关。本研究还发现,在本院 2019 年分离的 CRE 菌株中,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的分离率(75.6%)远远大于其他耐碳青霉烯类

肠杆菌,而标本也以来源于呼吸道的痰液标本为主(41.3%)。分析其原因如下:(1)临床呼吸道来源的标本送检量大,而呼吸道检出的病原菌也以肺炎克雷伯菌为主;(2)肺炎克雷伯菌是常见的机会性致病菌,侵入性操作如呼吸机、导尿管等的使用会增加肺炎克雷伯菌尤其是耐药菌株感染的概率,另外肺炎克雷伯菌还会导致肠外感染和手术切口感染等^[8]。

药敏结果显示,本研究中 213 株 CRE 菌株对绝大多数抗菌药物高度耐药,除了对替加环素比较敏感(耐药率为 2.8%),对阿米卡星(51.6%)和四环素(52.0%)的耐药率低一些外,对其余大多数抗菌药物的耐药率均在 80%以上,特别是 β-内酰胺类药物,耐药率甚至大于 90%,这与国内相关报道相似^[9]。有研究报道,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,因此对于 CRE 菌株,以上抗菌药物联合应用的疗效均优于单药治疗^[10]。CRE 的耐药机制主要包括产碳青霉烯酶,外膜蛋白的缺失或改变,ESBLs 或 AmpC 酶的表达和主动外排,其中产碳青霉烯酶是 CRE 菌株耐药的主要机制^[11]。碳青霉烯酶根据同源性及作用机制可分为 3 类:A 类为丝氨酸酶,最常见的是 KPC 酶;B 类为金属酶,最常见的是 NDM 酶;D 类酶为头孢菌素酶,最常见的是 OXA-48^[12-13]。本试验参照 2019 年 CLSI 最新操作指南,采用 mCIM 和 eCIM 试验对 213 株 CRE 菌株产碳青霉烯酶酶情况进行分析,其中 mCIM 用于检测肠杆菌科细菌的碳青霉烯酶,而 eCIM 试验是利用 EDTA 抑制金属酶活性的原理,在产碳青霉烯酶菌株中进一步区分金属酶和丝氨酸酶。试验结果表明,213 株 CRE 菌株中,mCIM 试验阳性、eCIM 试验阴性的菌株有 170 株,即 170 株 CRE 菌株产丝氨酸碳青霉烯酶;而 mCIM 和 eCIM 试验同时阳性的菌株有 43 株,即 43 株 CRE 菌株产金属碳青霉烯酶,其中 22 株都来源于 ICU,占比超过 50%。使用 χ^2 检验进行比较分析,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌和耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌在 ICU 的分离率明显高于非 ICU(均 $P < 0.05$)。对不同细菌种类的 CRE 菌株产碳青霉烯酶情况进行分析,其中耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌和耐碳青霉烯类大肠埃希菌产金属酶的比例均 $\geq 50%$ 。国内外公开报道的数据显示,目前产 NDM 酶是大肠埃希菌和阴沟肠杆菌产碳青霉烯酶的主要型别^[14-16],本研究结果与此一致。

CRE 菌株对多数临床抗菌药物高度耐药,为应对此类超级耐药细菌所致感染,目前对 CRE 有特异性活性的多种新药也正在临床研发中,如 2019 年在中国上市的头孢他啶/阿维巴坦。作为一种新的 β-内酰胺酶抑制剂复合药物,其中阿维巴坦主要针对丝氨酸

活性位点而设计,可抑制 A 组(包括 ESBLs 及 KPC 酶)、C 组(主要是 AmpC 酶)和部分 D 组 β-内酰胺酶(如 OXA-48)^[17],但遗憾的是其对金属酶无抑制作用。因此针对 CRE 菌株,除了做好耐药性监测,指导临床合理、有效使用抗菌药物联合治疗,控制感染的发生和发展外,更应提高 CRE 菌株院内感染的意识,强化医护人员无菌操作观念和手卫生意识,采取必要的隔离措施,以防止院内感染的发生和传播,减少 CRE 菌株的产生。

参考文献

- [1] NORDMANN P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge[J]. Med Mal Infect, 2014, 44(2): 51-56.
- [2] LATANIA K L, ROBERT A W. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace[J]. J Infect Dis, 2017, 215 (Suppl): S28-S36.
- [3] 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.
- [4] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [5] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2015 年 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6): 685-694.
- [6] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2012 年中国 CHINET 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的分布特点和耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 382-386.
- [7] 由晓颜, 孔繁荣, 苏维奇, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的临床分布特点及耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(4): 601-603.
- [8] 许立, 郭英华, 刘长庭, 等. 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.
- [9] 张慧, 王健, 吴晓燕, 等. 159 株耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的临床特征和耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(20): 3050-3052.
- [10] 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.
- [11] LITTLE M L, QIN X, ZERR D M, et al. Molecular diversity in mechanisms of carbapenem resistance in paediatric Enterobacteriaceae[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(1): 52-57.
- [12] 张艳双, 刘静, 万楠, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科耐药分子机制及控制流行的应对策略[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 1-4.

- [8] KEZIBAN A B, MURAT D, SULTAN K, et al. The syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone (SIADH) and brucellosis[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3129-3134.
- [9] MATTHEW F W, NICOLE S S, SUZANNE T T. Pathogenic rago: cholesterol utilization by *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2014, 49(4): 269-293.
- [10] RAJESH S, POOJA S, NEERAJ K S, et al. Methyl-accepting chemotaxis like Rv3499c (Mce4A) protein in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv mediates cholesterol-dependent survival[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2018, 109: 52-60.
- [11] LAZARO G, LIZBEL L, IRMA E M O, et al. Comparative proteomic profiles reveal characteristic *Mycobacterium tuberculosis* proteins induced by cholesterol during dormancy conditions[J]. *Microbiology (Reading)*, 2017, 163(8): 1237-1247.
- [12] AMBER C B, NICOLE S S. More than cholesterol catabolism; regulatory vulnerabilities in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2018, 44: 39-46.
- [13] AVRIL Z S, CYNTHIA B C, YEE T W, et al. Dietary cholesterol increases the risk whereas PUFAs reduce the risk of active tuberculosis in Singapore Chinese[J]. *J Nutr*, 2016, 146(5): 1093-1100.
- [14] MOSTAFA H S, ABBAS F, REZA A M. Effect of doxycycline-loaded solid lipid nanoparticles on serum level of trace elements, biochemical and hematological parameters in acute and chronic brucellosis[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 194(2): 463-471.
- [15] SUN E T, XIA D, LI B H, et al. Association of immune factors with drug-resistant tuberculosis; a case-control study[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5330-5336.
- [16] SHI Y J, GAO H, GEORGIOS P, et al. Correction: clinical features of 2041 human brucellosis cases in China[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0219110.
- [17] 韩宏生, 杨文峰, 薛成伟, 等. 脊柱结核骨代谢相关指标水平变化及影像学诊断分析[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2016, 14(8): 124-126.
- [18] LIU Y W, JIANG D M. Effect of bone-like hydroxyapatite/poly amino acid loaded with rifapentine microspheres on bone and joint tuberculosis in vitro[J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(4): 369-373.
- [19] ASHISH A J, JAYASHREE S B, ANURADHA J. Alkaline phosphatase; distinguishing between tuberculous and nontuberculous pleural effusion[J]. *Lung India*, 2009, 26(3): 77-80.
- [20] WILLIAMS W R, TROUDT J, CREISSEN E, et al. Evaluation of peripheral blood markers as early endpoint criteria in guinea pigs (*cavia porcellus*) when testing tuberculosis vaccine candidates[J]. *Comp Med*, 2020, 70(1): 45-55.
- [21] BIRCAN K, ALIYE B, EMSAL A, et al. A long-term survey of brucellosis: is there any marker to predict the complicated cases? [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2016, 48(3): 215-221.
- [22] SIMA K, ASAD V, FARIBA K, et al. Evaluation of the relationship between IL-12, IL-13 and TNF- α gene polymorphisms with the susceptibility to brucellosis; a case control study[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 1036-1041.
- [23] WANG Y L, HU C M, WANG Z L, et al. Serum IL-1 β and IL-18 correlate with ESR and CRP in multidrug-resistant tuberculosis patients[J]. *J Biomed Res*, 2015, 29(5): 426-428.

(收稿日期: 2020-03-10 修回日期: 2020-09-18)

(上接第 5 页)

- [13] 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.
- [14] 郭普, 乔艳, 李静, 等. 2016—2018 年某医院 CRE 临床分布、耐药性及碳青霉烯酶基因检测[J/OL]. *中国抗生素杂志*, 2020 [2020-06-21]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CAPJ&dbname=CAPJLAST&filename=ZKSS20200616002&v=1P%25mmd2FqxlgdNf4eD1RcYKWF03ldPcD4yJtxBqZ%25mmd2F%25mmd2BZXG2%25mmd2B%25mmd2BF0pXX5zvPdIKw69BhN4hP>.
- [15] 刁文晶, 皇甫昱婵, 朱威南, 等. 耐碳青霉烯类大肠埃希菌临床分离情况及碳青霉烯酶基因研究[J]. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(6): 655-661.
- [16] GAJAMER V R, BHATTACHARJEE A, PAUL D, et al. *Escherichia coli* encoding bla_{NDM-5} associated with community-acquired urinary tract infections with unusual MIC creeplike phenomenon against imipenem[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018, 14: 228-232.
- [17] 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.

(收稿日期: 2020-04-02 修回日期: 2020-10-06)