

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.03.008

佛山市中医院耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌的产酶型别及耐药性分析*

吴 英, 雷 蕾, 刘礼初, 张小玲, 钟幸容

广东省佛山市中医院检验医学科, 广东佛山 528000

摘要:目的 了解佛山市中医院耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)的产酶类别、对头孢他啶/阿维巴坦(CZA)等常用抗菌药物的耐药性,以及 CZA 与美罗培南(MEM)、氨曲南(ATM)的联合作用,为临床合理用药提供依据。方法 收集佛山市中医院 2020 年 1 月 1 日至 2022 年 3 月 1 日临床分离的 CRE 95 株,对临床常用抗菌药物的耐药性进行回顾性分析,用改良碳青霉烯灭活试验(mCIM 试验)联合乙二胺四乙酸改良碳青霉烯灭活试验(eCIM 试验)与胶体金免疫层析技术 2 种方法检测碳青霉烯酶,采用纸片扩散法检测 CZA 同 MEM、ATM 的联合药敏试验。结果 95 株 CRE 中,mCIM 试验阳性菌株 93 株(97.9%),不产酶 2 株(2.1%);eCIM 试验阳性菌株 49 株(51.6%)。93 株产酶 CRE 菌株中产丝氨酸酶 44 株(47.3%),产金属 β -内酰胺酶 49 株(52.7%)。胶体金免疫层析法检测 6 个基因型结果除了 1 株不是 KPC 基因型外,其他与 mCIM 和 eCIM 表型结果一致。44 株产丝氨酸酶菌株的敏感率为 97.7%,49 株产金属 β -内酰胺酶菌株的敏感率为 0.0%。35 株携带 KPC 基因型肺炎克雷伯菌中有 33 株 CZA 和 MEM、CZA 和 ATM 有协同作用,23 株携带 NDM 基因型大肠埃希菌中有 19 株 CZA 和 ATM 有协同作用。结论 佛山市中医院 CRE 的碳青霉烯酶型以金属 β -内酰胺酶为主,肺炎克雷伯菌以 KPC 基因型为主,大肠埃希菌以 NDM 基因型为主,产丝氨酸酶菌株对 CZA 有较高敏感性;通过检测 CZA 和 ATM 是否有协同作用可以给临床抗感染治疗提供有力证据。

关键词:耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌; 耐药性; 碳青霉烯酶

中图分类号:R37

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)03-0320-05

Analysis of enzyme producing genotypes and drug resistance of carbapenem-resistant
Enterobacteriaceae in Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine*

WU Ying, LEI Lei, LIU Lichu, ZHANG Xiaoling, ZHONG Xingrong

Department of Laboratory Medicine, Guangdong Foshan Hospital of Traditional
Chinese Medicine, Foshan, Guangdong, 528000, China

Abstract: **Objective** To investigate the genotypes of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) and drug resistance to ceftazidime/avibactam (CZA) in Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, so as to provide a solid basis for clinical rational medication. **Methods** 95 strains of CRE isolated from Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 1st, 2020 to March 1st, 2022 were collected. The drug resistance of commonly used antibiotics in clinic was analyzed retrospectively. Carbapenem enzyme was detected by modified carbapenem inactivation method (mCIM) combined with EDTA-carbapenem inactivation method (eCIM) test and colloidal gold immunochromatography. The combined drug sensitivity test of CZA with meropenem (MEM) or with aztreonam (ATM) was detected by K-B method. **Results** Among 95 CRE strains, 93 strains were positive for mCIM test (97.9%), 2 strains did not produce enzyme (2.1%), 49 strains were positive for eCIM test (51.6%). Among 93 enzyme-producing strains, 44 strains produced serine enzyme (47.3%) and 49 strains produced metallo- β -lactamase (52.7%). The results of six genotypes by colloidal gold immunochromatography were consistent with mCIM and eCIM phenotypes except that one strain was not KPC genotype. The sensitivity rate of 44 strains producing serinase were 97.7% and 49 strains producing metallo- β -lactamase were 0.0%. Among 35 strains of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC enzyme gene, 33 strains of CZA had synergistic effect with MEM, CZA and ATM, and 19 strains had synergistic effect with CZA and ATM in 23 strains of *E. coli* producing NDM enzyme gene. **Conclusion** The dominant carbapenemase type of CRE in Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine is metallo- β -lactamase, KPC genotype is dominant in *Klebsiella pneumoniae*, NDM genotype is dominant in *Escherichia coli*, and serine producing strains are highly sen-

* 基金项目:广东省佛山市科技创新项目(2220001004662)。

作者简介:吴英,女,副主任技师,主要从事细菌耐药监测及耐药机制研究。

sitive to CZA. Detection the synergistic effect of CZA and ATM can provide strong evidence for clinical anti-infection.

Key words: carbapenem resistant Enterobacteriaceae; drug resistance; carbapenemase

肠杆菌目细菌是临床上的主要病原菌之一,以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌最常见。碳青霉烯类药物是治疗肠杆菌目细菌感染的首选药物。然而近年来,常有不合理使用碳青霉烯类药物的现象,导致耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)迅速流行,而且 CRE 的耐药性也在逐年递增。美国疾病预防控制中心(CDC)关于 CRE 的定义^[1]为满足以下任意一个条件:(1)对亚胺培南、美罗培南(MEM)、厄他培南或多利培南任何一种碳青霉烯类药物耐药;(2)对于天然对亚胺培南敏感性降低的细菌(如摩根菌属、变形杆菌属和普罗威登菌属等),需参考除亚胺培南外的其他碳青霉烯类抗菌药物的药敏结果;(3)产生碳青霉烯酶。

针对细菌耐药的显著问题,美国 CDC 把 18 种重要耐药菌分为 3 个级别:紧急威胁、严重威胁和值得关注级别,并在 2013 年首次将 CRE 列为对全球公众健康构成紧急威胁的级别^[2]。而到了 2019 年,CRE 仍然被列为紧急威胁的行列。一旦发生 CRE 感染,病死率高达 70%^[3],临床迫切需要新的抗菌药物。头孢他啶/阿维巴坦(CZA)由第三代头孢菌素头孢他啶和 β -内酰胺酶抑制剂阿维巴坦组成。阿维巴坦的独特作用机制是通过共价(缓慢可逆)结合和失活 β -内酰胺酶来阻止头孢他啶的水解,具有长效的抑酶作用。本研究旨在研究本院 CRE 的碳青霉烯酶类别、对 CZA 等抗菌药物的耐药性,CZA 与 MEM、氨曲南(ATM)的联合作用。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 收集佛山市中医院 2020 年 1 月 1 日至 2022 年 3 月 1 日住院患者临床标本分离的 CRE 95 株(剔除同一患者同一部位的重复菌株),其中分泌物标本 46 株,尿液标本 25 株,痰液标本 15 株,肺泡灌洗液标本 4 株,腹部引流液、血液、脓液、胆汁、脑脊液各 1 株。

1.2 仪器与试剂 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪和 VITEK MS 质谱仪均购自法国生物梅里埃公司;药敏卡(AST-N334 卡)为配套试剂;MH 培养基购于郑州安图绿科生物工程有限公司;血琼脂培养基、麦康凯琼脂培养基、营养肉汤购于江门凯林贸易有限公司;药物敏感试验(简称药敏试验)纸片 MEM 10 μ g、CZA 50 μ g、ATM 30 μ g 均购自英国 Oxoid 公司。碳青霉烯酶检测试剂盒购自北京金山川科技发展有限公司。鉴定和药敏质控菌株有大肠埃希菌(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)、金黄色葡萄球菌(ATCC29213);肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1705 (KPC 型碳青霉烯酶阳性株)、肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-2146 (NDM 型金属 β -内酰胺

酶阳性株)均购自中国菌种保藏中心。

1.3 方法

1.3.1 细菌培养及鉴定 临床标本采集和细菌分离培养严格按照《全国临床检验操作规程》^[4]进行。菌株由法国梅里埃 VITEK MS 质谱仪鉴定。

1.3.2 生物药敏试验 采用 AST-N334 卡在 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪上进行药敏试验,用纸片扩散(K-B)法进行补充。结果判断标准采用 2020 年美国临床实验室标准化协会(CLSI)M100 最新版本^[5]。CZA 药敏试验采用 K-B 法,判断标准是抑菌圈直径 ≥ 21 mm 为敏感, ≤ 20 mm 为耐药。CZA 与 ATM、MEM 的联合药敏试验参照 K-B 法联合药敏试验^[6],两药敏纸片之间相隔 20~30 mm。结果判断:根据呈现的抑菌图形报告协同或无关。改良碳青霉烯灭活试验(mCIM)和乙二胺四乙酸(EDTA)改良碳青霉烯灭活试验(eCIM)方法及结果判断均参照 2020 年 CLSI M100^[5]标准进行。

1.3.3 胶体金免疫层析法检测碳青霉烯酶耐药基因型 快速检测 KPC、NDM、VIM、IMP、OXA-48、OXA-23 这 6 种碳青霉烯酶基因型。按照试剂盒操作:向无菌 EP 管中滴入 10 滴标本处理液,用一次性接种环蘸取过夜培养的纯菌落,插入滴有标本处理液的无菌 EP 管中,充分搅拌使其与溶液混匀,取 50 μ L 处理后的标本加至胶体金检测盒的加样孔,10 min 后读取结果。在检测卡的检测区域中出现 2 条红色条带(检测条带和对照条带),即结果为阳性;仅出现 1 个对照条带表明检测结果为阴性;如对照条带未出,说明该检测无效,需重测。质量控制:试剂盒阳性质控需检测结果为阳性。

1.4 统计学处理 采用 Whonet 5.6 软件进行菌株数量分布和耐药性统计。采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRE 细菌种类分布 95 株 CRE 菌株中,排名前 3 位的分别是肺炎克雷伯菌(39 株,41.0%)、大肠埃希菌(27 株,28.4%)、阴沟肠杆菌复合群(18 株,18.9%)。见表 1。

表 1 CRE 细菌种类及构成比

细菌种类	检出株数(n)	构成比(%)
肺炎克雷伯菌	39	41.0
大肠埃希菌	27	28.4
阴沟肠杆菌复合群	18	18.9
奇异变形杆菌	2	2.1
产气克雷伯菌	2	2.1
黏质沙雷菌	2	2.1

续表 1 CRE 细菌种类及构成比

细菌种类	检出株数(n)	构成比(%)
栖冷克吕沃菌	1	1.1
雷极普罗威登斯菌	1	1.1
弗劳地柠檬酸杆菌	1	1.1
产酸克雷伯菌	1	1.1
摩根摩根菌	1	1.1
合计	95	100.0

2.2 CRE 主要细菌对常用抗菌药物的耐药率比较 95 株 CRE 菌株对头孢曲松、头孢呋辛、阿莫西林/克拉维酸的耐药率 $\geq 90.5\%$,对阿米卡星的耐药率 $\leq 26.3\%$,对替加环素的耐药率 $\leq 1.1\%$ 。阴沟肠杆菌复合群对亚胺培南、MEM、复方磺胺甲噁唑的耐药率均低于肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌,对阿米卡星、环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率低于肺炎克雷伯菌($P<0.05$)。见表 2。

表 2 95 株 CRE 菌株对常用抗菌药物的耐药率比较[n(%)]

抗菌药物	总耐药(n=95)	肺炎克雷伯菌(n=39)	大肠埃希菌(n=27)	阴沟肠杆菌复合群(n=18)
阿莫西林/克拉维酸	86(90.5)	38(97.4)	26(96.3)	18(100.0)
头孢哌酮/舒巴坦	64(67.4)	39(100.0)	26(96.3)	12(66.6)
哌拉西林/他唑巴坦	67(70.5)	38(97.4)	27(100.0)	14(77.8)
头孢呋辛	90(94.7)	39(100.0)	27(100.0)	16(88.9)
头孢他啶	69(72.6)	38(97.4)	27(100.0)	14(77.8)
头孢曲松	86(90.5)	39(100.0)	27(100.0)	—
头孢吡肟	64(67.4)	39(100.0)	21(77.8)	7(38.9)
头孢西丁	71(74.7)	38(97.4)	26(96.3)	18(100.0)
头孢呋辛酯	90(94.7)	39(100.0)	27(100.0)	16(88.9)
ATM	68(71.6)	35(89.7)	13(48.1)	—
厄他培南	71(74.7)	39(100.0)	27(100.0)	17(94.4)
亚胺培南	82(86.3)	36(92.3) ^a	27(100.0) ^a	6(33.3)
MEM	66(69.5)	33(84.6) ^a	25(92.6) ^a	5(27.8)
阿米卡星	25(26.3)	25(64.1) ^a	3(11.1)	2(11.1)
环丙沙星	63(66.3)	39(100.0) ^a	16(59.3)	4(22.2)
左氧氟沙星	49(51.6)	36(92.3) ^a	18(66.7)	5(27.7)
复方磺胺甲噁唑片	49(51.6)	29(74.4) ^a	22(81.5) ^a	4(22.2)
替加环素	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

注:—表示未检测;与阴沟肠杆菌复合群比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 mCIM、eCIM 的检测结果和碳青霉烯耐药基因分布

细菌名称	mCIM(n)		eCIM(n)		胶体金免疫层析法
	阳性	阴性	阳性	阴性	
肺炎克雷伯菌	39	0	4	35	KPC 基因型 35 株,NDM 基因型 4 株
大肠埃希菌	26	1	23	3	KPC 基因型 3 株,NDM 基因型 23 株
阴沟肠杆菌复合群	17	1	15	2	非 KPC 型丝氨酸酶 1 株,KPC 基因型 1 株,NDM 基因型 15 株
奇异变形杆菌	2	0	2	0	NDM 基因型 2 株
产气克雷伯菌	2	0	1	1	KPC 基因型 1 株,NDM 基因型 1 株
黏质沙雷菌	2	0	1	1	KPC 基因型 1 株,NDM 基因型 1 株
栖冷克吕沃菌	1	0	0	1	KPC 基因型 1 株
雷极普罗威登斯菌	1	0	1	0	NDM 基因型 1 株

2.3 mCIM、eCIM 检测结果及碳青霉烯酶耐药基因型结果 95 株 CRE 中,mCIM 试验阳性菌株 93 株(97.9%),不产酶 2 株(2.1%),而 eCIM 试验阳性菌株 49 株(51.6%)。检测 93 株产酶 CRE 菌株携带的碳青霉烯酶耐药基因,44 株丝氨酸酶菌株中检出 43 株携带 KPC 耐药基因,1 株携带非 KPC 耐药基因;49 株产金属 β -内酰胺酶菌株全部检出携带 NDM 耐药基因;未检出携带 VIM、IMP、OXA-48、OXA-23 耐药基因的菌株。见表 3。

2.4 CZA 的 K-B 药敏结果及 CAZ 与 MEM、ATM 联合药敏试验结果 44 株产丝氨酸酶菌株对 CZA 敏感率为 97.7%,49 株金属 β -内酰胺酶菌株对 CZA 敏感率为 0.0%,2 株不产酶菌株对 CZA 敏感率为 100.0%。对主要 CRE 菌株 CR-KP 和 CR-ECO 进行 CAZ 与 MEM、ATM 的联合药敏试验。见表 4。

续表 3 mCIM、eCIM 的检测结果和碳青霉烯耐药基因分布

细菌名称	mCIM(n)		eCIM(n)		胶体金免疫层析法
	阳性	阴性	阳性	阴性	
弗劳地柠檬酸杆菌	1	0	1	0	NDM 基因型 1 株
产酸克雷伯菌	1	0	0	1	KPC 基因型 1 株
摩根摩根菌	1	0	1	0	NDM 基因型 1 株
合计	93	2	49	44	非 KPC 型丝氨酸酶 1 株, KPC 丝氨酸酶 43 株, NDM 基因型 49 株

表 4 CAZ 与 MEM、ATM 联合药敏试验结果(n)

抗菌药物	KPC 型 CR-KP(n=35)		NDM 型 CR-KP(n=4)		KPC 型 CR-ECO(n=3)		NDM 型 CR-ECO(n=23)	
	协同	无关	协同	无关	协同	无关	协同	无关
CZA+ATM	33	2	2	2	1	2	19	4
CZA+MEM	33	2	0	4	1	2	0	23

注: CR-KP 为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; CR-ECO 为耐碳青霉烯类大肠埃希菌。

3 讨 论

CRE 感染多发生于有严重基础疾病、免疫缺陷和(或)长期反复使用广谱抗菌药物的患者, 预后差, 尤其是 CRE 血流感染患者^[7]。2021 年中国细菌耐药监测数据显示, 全国碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的检出率平均值已高达 10.9%, 肺炎克雷伯菌对亚胺培南和 MEM 的耐药率已分别上升至 26.4% 和 28.0%。随着抗菌药物的发展和使用, 肠杆菌目细菌的耐药性越来越强, 而 CRE 引起的感染性疾病也威胁着公众的健康。

本研究中, CRE 菌株检出排名前 3 位的是肺炎克雷伯菌(39 株, 41.1%)、大肠埃希菌(27 株, 28.4%)、阴沟肠杆菌复合群(18 株, 18.9%)。95 株 CRE 菌株对头孢曲松、头孢吡肟、阿莫西林/克拉维酸的耐药率≥90.5%, 对阿米卡星的耐药率≤26.3%, 对替加环素的耐药率≤1.1%。阴沟肠杆菌复合群对亚胺培南、MEM、复方磺胺甲噁唑耐药率均低于肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌, 对阿米卡星、环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率低于肺炎克雷伯菌($P<0.05$)。由此可见, CRE 对大多数抗菌药物耐药性较高, 加大了临床的治疗难度。

CRE 的主要耐药机制是产碳青霉烯酶, 因其编码基因大都位于可转移元件如质粒或转座子上, 可在不同菌种菌属间互相传播。CLSI 推荐 mCIM 试验检出产碳青霉烯酶菌株, eCIM 试验在 mCIM 结果阳性的前提下, 结果阳性提示产金属 β-内酰胺酶, 阴性提示产丝氨酸碳青霉烯酶(不能排除产金属 β-内酰胺酶, 存在 2 种酶并存的可能)。由表 3 可知, 95 株 CRE 中, mCIM 试验阳性菌株 93 株(97.9%), 不产酶 2 株(2.1%), 而 eCIM 试验阳性菌株 49 株(51.6%), 因此产丝氨酸酶 44 株(46.3%), 产金属 β-内酰胺酶 49 株(51.6%)。胶体金免疫层析法检测 93 株产酶 CRE 菌株携带的碳青霉烯酶耐药基因, 44 株丝氨酸酶菌株

中检出 43 株携带 KPC 耐药基因, 1 株携带非 KPC 耐药基因(试剂盒丝氨酸酶基因型仅有 KPC); 49 株产金属 β-内酰胺酶菌株全部检出携带 NDM 耐药基因; 未检出携带 VIM、IMP、OXA-48、OXA-23 耐药基因的菌株。肺炎克雷伯菌 CRE 主要携带 KPC 型, 占 89.7%(35/39), 而大肠埃希菌 CRE 主要携带 NDM 型, 占 88.5%(23/26), 阴沟肠杆菌复合群也是携带 NDM 型为主, 占 88.2%(15/17), 构成比与王群等^[8]报道类似, 与高春海等^[9]报道不同, 可见不同医院流行的 CRE 菌株构成比或占比均有差异。胶体金免疫层析法结果与 mCIM、eCIM 的检测结果几乎一致, 且操作简单, 容易判读, 可以作为快速检测碳青霉烯酶的一种新方法。

阿维巴坦是三乙烯二胺类酶抑制剂, 能够抑制包括碳青霉烯酶在内的 A 类、C 类 β-内酰胺酶, 同时还对某些 D 类酶(OXA-10, OXA-48)具有抑制作用, 但是对 B 类金属 β-内酰胺酶无效。CIA 对于包括产 KPC 酶在内的多重耐药革兰阴性杆菌均具有良好的抗菌活性, 敏感率超过 90%, 是第一个可用于产 KPC 酶肠杆菌科细菌感染治疗的新型 β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂。本研究中, 44 株产丝氨酸酶菌株对 CZA 敏感率为 97.7%, 可见产丝氨酸酶菌株对 CZA 有较高敏感性; 而 49 株产金属 β-内酰胺酶菌株对 CZA 全部耐药, 由此可见, 检测碳青霉烯酶型别显得尤为重要。

因 CRE 菌对大多数药物多重耐药, 临床可使用的药物有限, 此次对主要 CRE 菌 CZA 和 MEM、ATM 进行联合药敏试验, 结果发现: 35 株携带 KPC 基因的肺炎克雷伯菌有 33 株 CZA 和 MEM、CZA 和 ATM 有协同作用, 未发现无关和拮抗作用, 说明 KPC 基因型的肺炎克雷伯菌 CZA 联合 MEM、ATM 产生了较好的体外抗菌活性; 23 株携带 NDM 基因大肠埃希菌中, 有 19 株 CZA 和 ATM 有协同作用, 说明对于携带 NDM 基因型的大肠埃希菌(下转第 327 页)

- 版. 北京:人民卫生出版社,2011:53-86.
- [6] KURKOWSKA W, BOGACZ A, JANISZEWSKA M, et al. Oxidative stress is associated with reduced sperm motility in normal semen[J]. *Am J Mens Health*, 2020, 14(5):1557-9883.
 - [7] 丁晨媛,童青青,朱飞燕,等. 影响男性精液质量的相关因素分析[J]. *健康研究*, 2021, 41(1):18-21.
 - [8] 徐杰伟,陈美玲,金亚彬,等. 抑制素 B 等参数鉴别诊断梗阻性与非梗阻性无精子症的探讨[J]. *广东医学*, 2019, 40(1):130-136.
 - [9] AGBAJE I M, ROGERS D A, MCVICAR C M, et al. Insulin dependant diabetes mellitus; implications for male reproductive function[J]. *Human Rep*, 2007, 22(7):1871-1877.
 - [10] 邓显忠,廖波,龚志勇,等. 糖尿病对男性精液质量的影响[J]. *实用医学志*, 2010, 26(20):3738-3740.
 - [11] GIALIOTIS V, PRODRAMIDOU A, FROUNTZAS M, et al. Diabetes mellitus and functional sperm characteristics; a meta-analysis of observational studies[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(6):1167-1176.
 - [12] LU X S, HUANG Y, ZHANG H, et al. Effect of diabetes mellitus on the quality and cytokine content of human semen[J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 123:1-2.
 - [13] VIGNERA S L, CONDORELLI R A, MAURO M D, et al. Reproductive function in male patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Andrology*, 2015, 3(6):1082-1087.
 - [14] ARUN S, CHAIYAMOON A, LAPYUNEYONG N, et al. Chronic stress affects tyrosine phosphorylated protein expression and secretion of male rat epididymis[J]. *Andrologia*, 2021, 53(3):e13981.
 - [15] CONSTANZE C, DINA C, MARCO G, et al. Diabetes-induced hyperglycemia impairs male reproductive function: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2018, 24(1):86-105.
 - [16] 王箭,吴方贵,邹红艳,等. 精子 DNA 碎片率、精子形态率与精子精子顶体酶活性之间的关系及其对妊娠结局影响的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(22):3845-3847.
 - [17] 王文国. 男性不育患者精液质量与精子精子顶体酶活性活性的关系研究[J/CD]. *临床检验杂志(电子版)*, 2018, 7(2):229-230.
 - [18] 沈丽燕,王家雄,宋丹,等. 不同顶体精氨酸酰胺酶活性精子的其他精子参数分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(4):426-428.
 - [19] 卢晓芳,梁英杰,廖定准,等. PACAP2 II 型糖尿病诱导的睾丸损伤保护性作用研究[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2020, 29(5):405-410.
 - [20] XIE D, LU C, ZHU Y, et al. Analysis on the association between sperm DNA fragmentation index and conventional semen parameters, blood microelements and seminal plasma ROS in male patients with infertility[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6):5173-5176.
 - [21] 郑九嘉,杨旭,张李雅,等. 精子 DNA 损伤、核蛋白组型转换与顶体酶活性及精液参数的相关性分析[J]. *中华男科学杂志*, 2012, 18(10):925-929.

(收稿日期:2022-06-23 修回日期:2022-09-23)

(上接第 323 页)

CZA 联合 ATM 产生了较好的体外抗菌活性。

综上所述,佛山市中医院 CRE 以肺炎克雷伯菌检出率最高,主要以携带 KPC 基因型为主,其次是大肠埃希菌,以携带 NDM 基因型为主。CRE 菌株对常用的多种抗菌药物呈多重耐药性,能使用的药物十分有限。在极少抗菌药物能应用时,可以通过检测 CZA 和 MEM、CZA 和 ATM 是否协同作用来制订抗感染策略。面对 CRE 目前世界性的流行和传播,应根据当地 CRE 流行特点,对 CRE 进行早期基因型别检测,尽可能控制 CRE 的感染和流行。同时,下一步准备深入研究 CRE 的耐药机制,对于指导临床合理用药治疗及研发新型抗菌药物具有深远意义。

参考文献

- [1] Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) [EB/OL]. (2020-07-01) [2022-04-26]. <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>.
- [2] ZOWAWI H M, FORDE B M, ALFARESI M, et al. Step-wise evolution of pandrug-resistance in *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:15082.
- [3] 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.
- [4] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2015:560-646.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S30 Performance standards for antimicrobials susceptibility testing; twenty-first informational supplement [S]. Wayne, PA:CLSI, 2020.
- [6] 周庭银. 临床微生物学诊断与图解[M]. 上海:上海科学技术出版社,2017:41-45.
- [7] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组,中国医药教育协会感染疾病专业委员会,中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(36):2850-2860.
- [8] 王群,叶梅毅,王芳,等. 携带 blaNDM-1 耐药基因肺炎克雷伯菌的耐药性及分子流行特征研究[J]. *现代预防医学*, 2020, 47(13):2426-2428.
- [9] 高春海,邱晓丽,张彩凤,等. 临沂地区分离耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌产酶型别与耐药性分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(1):71-76.

(收稿日期:2022-04-26 修回日期:2022-09-18)