

· 论 著 · DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.15.015

## 耐碳青霉烯类大肠埃希菌耐药基因及同源性分析\*

宋瑞雅, 闫小利, 陈清清, 林玉玲<sup>△</sup>

福建医科大学附属泉州第一医院检验科, 福建泉州 362000

**摘要:**目的 分析某院分离的耐碳青霉烯类大肠埃希菌(CRECO)的耐药基因及同源性,为临床治疗及感控提供参考。方法 收集福建医科大学附属泉州第一医院 2017—2021 年分离的 CRECO 36 株,对成功复苏的 15 株 CRECO 进行耐药基因及同源性分析;用 PCR 扩增碳青霉烯酶(CPAs)基因( $bla_{KPC}$ 、 $bla_{IMP}$ 、 $bla_{NDM}$ 、 $bla_{VIM}$ 、 $bla_{OXA-48}$ );多位点序列分型(MLST)用于检测其基因序列(ST 型)。结果 (1)36 株 CRECO 标本类型主要为尿液(55.56%)。(2)CRECO 对哌拉西林、左氧氟沙星等 8 种抗菌药物耐药率达 100.0%,对庆大霉素、氯霉素等 7 种抗菌药物耐药率 $>50.0\%$ ,对阿米卡星、多黏菌素耐药率分别为 19.4%、2.8%,尚未发现对替加环素耐药。(3)通过 PCR 扩增 15 株复苏菌株的耐药基因,共获得 14 株阳性;2 株  $bla_{KPC-1}$ ,11 株  $bla_{NDM-5}$ ,1 株  $bla_{NDM-1}$ ;1 株阴性。(4)MLST 将 11 株携带  $bla_{NDM-5}$  的 CRECO 的 ST 型分为 ST156、ST117、ST2177、ST744、ST405 和 ST10Cplx(复合群)。结论 CRECO 呈多重耐药状态,对碳青霉烯类耐药与携带耐药基因  $bla_{NDM-5}$  密切相关,携带  $bla_{NDM-5}$  的 CRECO 以 ST10Cplx 流行为主。

关键词:大肠埃希菌; 碳青霉烯酶; 耐药基因; 多位点序列分型

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)15-2206-04

Analysis on resistance genes and homology of carbapenem resistant *Escherichia coli*\*SONG Ruiya, YAN Xiaoli, CHEN Qingqing, LIN Yuling<sup>△</sup>

Department of Laboratory Medicine, Quanzhou Frist Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China

**Abstract: Objective** To analyze the drug resistance genes and homology of carbapenem-resistant *Escherichia coli* (CRECO) in a hospital to provide reference for clinical treatment and susceptibility control. **Methods** Clinical data of CRECO isolated from 2017—2021 in Quanzhou Frist Hospital Affiliated to Fujian Medical University were collected, and the resistance genes and homology of 15 successfully covered strains of CRECO were analyzed; carbapenemase (CPAs) genes ( $bla_{KPC}$ ,  $bla_{IMP}$ ,  $bla_{NDM}$ ,  $bla_{VIM}$ ,  $bla_{OXA-48}$ ) were amplified by PCR; multilocus sequence typing (MLST) was used to detect their gene sequences (ST type). **Results** (1)36 CRECO specimen type was mainly urine (55.56%). (2) The resistance rate of CRECO reached 100.0% for 8 antibiotics such as piperacillin and levofloxacin,  $>50\%$  for 7 antibacterial drugs such as gentamicin and chloramphenicol, 19.4% and 2.8% for amikacin and polymyxin, respectively, and no tetracycline resistance was found yet. (3) Drug resistance genes in 15 recovered strains were amplified by PCR, and 14 positive strains were obtained; 2 strains of  $bla_{KPC-1}$ , 11 strains of  $bla_{NDM-5}$ , 1 strain of  $bla_{NDM-1}$ ; the rest 1 strain was negative. (4) MLST classified the ST types of the 11 strains of CRECO carrying  $bla_{NDM-5}$  into ST156, ST117, ST2177, ST744, ST405 and ST10Cplx (complex group). **Conclusion** CRECO shows multi-drug resistance status, and resistance to carbapenems is closely related to carrying the resistance gene  $bla_{NDM-5}$ , and carrying  $bla_{NDM-5}$  of CRECO is predominantly prevalent in ST10Cplx.

**Key words:** *Escherichia coli*; Carbapenemase; drug resistance gene; multilocus sequence type

大肠埃希菌为最常见的肠道杆菌,是医院及社区获得性感染的主要病原菌之一,大肠埃希菌感染可引起严重疾病,包括肺炎、脑膜炎、败血症等<sup>[1]</sup>。由于抗生素的广泛使用,碳青霉烯类耐药肠杆菌(CRE)不断增加,CRE 造成的感染增加了临床的治疗难度,病死

率较高,达 30.0%~80.0%<sup>[2-3]</sup>。大肠埃希菌在 CRE 中占比排名第二,仅次于肺炎克雷伯菌<sup>[4-5]</sup>。因此,本研究对耐碳青霉烯类大肠埃希菌(CRECO)菌株的临床资料、耐药表型及耐药基因的 ST 型进行监测分析,从而为临床合理用药及感染防控提供依据。

\* 基金项目:福建省泉州市科技局计划项目(2018Z052)。

作者简介:宋瑞雅,女,主管技师,主要从事临床微生物耐药机制研究方向的研究。<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:779115620@qq.com。

## 1 材料与方 法

**1.1 菌株来源** 收集 2017—2021 年福建医科大学附属泉州第一医院临床分离的大肠埃希菌,剔除同一患者检出的重复菌株。共获得 6 609 株大肠埃希菌,其中 CRECO 36 株,对成功复苏的 15 株 CRECO 进行耐药基因及同源性分析。

**1.2 主要试剂和仪器** MH 琼脂平板、血琼脂平板(广州市迪景微 生物 科技 有 限 公 司);MALDI-TOF 微 生物 质 谱 仪 (布 鲁 克 公 司);Phoenix100 全 自 动 细 菌 鉴 定 仪 及 药 敏 系 统 (美 国 BD 公 司);DYY-6C 型 电 泳 仪 (北 京 六 一 仪 器 厂);凝 胶 成 像 仪 (美 国 Bio-Rad 公 司);基 因 扩 增 仪 (杭 州 博 日 科 技 有 限 公 司);美 罗 培 南、亚 胺 培 南 等 药 物 敏 感 纸 片 (奥 克 欧 德 有 限 公 司);PCR 试 剂 盒 (厦 门 万 和 信 生 物 科 技 有 限 公 司);引 物 (上 海 生 工 生 物 工 程 有 限 公 司)。

### 1.3 方 法

**1.3.1 细菌鉴定及药敏试验** 采用常规细菌培养方 法 对 临 床 标 本 进 行 细 菌 培 养,采 用 Phoenix100 全 自 动 细 菌 鉴 定 仪 及 药 敏 系 统 对 37 ℃ 培 养 24 h 的 单 个 菌 落 进 行 鉴 定 及 药 敏 试 验,采 用 质 谱 仪 及 Kirby-Bauer (K-B)法 进 行 药 敏 复 核,结 果 判 断 遵 循 美 国 临 床 实 验 室 标 准 化 协 会 (CLSI)2021 年 版 本 标 准。

**1.3.2 耐药基因检测** 利用煮沸法提取菌株的 DNA,PCR 扩 增 碳 青 霉 烯 酶 (CAPs)基 因,引 物 参 照 文 献 [6],见 表 1。CAPs 反 应 体 系 (50 μL): Premix Taq 25 μL,模 板 5 μL,正、反 向 引 物 各 2 μL,双 蒸 馏 水 16 μL。反 应 参 数:94 ℃ 预 变 性 5 min;94 ℃ 变 性 50 s,退 火 温 度 50~55 ℃ 30 s,72 ℃ 延 伸 30 s,共 35 个 循 环;最 后 72 ℃ 延 伸 5 min。经 1.2% 琼 脂 糖 凝 胶 电 泳 观 察 菌 株 是 否 携 带 待 检 的 碳 青 霉 烯 耐 药 基 因。电 泳 阳 性 的 扩 增 产 物 送 上 海 生 工 生 物 工 程 有 限 公 司 测 序。测 序 结 果 经 Blast 比 对 分 析,确 定 基 因 类 型。

表 1 CPAs 基 因 及 其 引 物

| 基 因                   | 引 物 序 列 (5'-3')                                      | 产 物 大 小 (bp) |
|-----------------------|--|--------------|
| bla <sub>KPC</sub>    | F:CGTCTAGTTCTGCTGTCTTG<br>R:CTTGTTCATCCTTGTTAGGCG    | 798          |
| bla <sub>IMP</sub>    | F:GGAATAGAGTGGCTTAAAYTCTC<br>R:GGTTTAAAYAAAACAACCACC | 232          |
| bla <sub>NDM</sub>    | F:GGTTTGGCGATCTGGTTTTC<br>R:CGGAATGGCTCATCACGATC     | 621          |
| bla <sub>VIM</sub>    | F:GATGGTGTGGTTCGCATA<br>R:CGAATGCGCAGCACCAG          | 390          |
| bla <sub>OXA-48</sub> | F:GCGTGGTTAAGGATGAACAC<br>R:CATCAAGTTCAACCCAACCG     | 438          |

**1.3.3 多位点序列分型 (MLST)** 提取菌株的 DNA,PCR 扩 增 大 肠 埃 希 菌 7 个 管 家 基 因 (adk、fumC、icd、purA、gyrB、recA、mdh),引 物 设 计 参 考 MLST 网 站 (<http://mLst.ucc.ie/mLst/dbs/Ecoli>)。反 应 体 系 (50 μL):Premix Taq 25 μL,模 板 5 μL,正、反 向 引 物 各 2 μL,双 蒸 馏 水 16 μL。反 应 参 数:94 ℃ 预 变 性 5 min;94 ℃ 变 性 60 s,退 火 温 度 50~55 ℃ 30 s,72 ℃ 延 伸 50 s,共 30 个 循 环;最 后 72 ℃ 延 伸 5 min。扩 增 产 物 送 上 海 生 工 生 物 工 程 有 限 公 司 测 序。测 序 后 的 结 果 经 过 PubMlst 数 据 库 比 对 确 定 其 ST 型。

**1.4 统 计 学 处 理** 采 用 WHONET5.6 统 计 软 件 进 行 数 据 分 析。计 数 资 料 以 例 数 或 百 分 率 表 示。

## 2 结 果

**2.1 菌 株 来 源 及 分 布** 患 者 年 龄 主 要 分 布 在 50~60 岁 及 80 岁 以 上,菌 株 来 自 17 个 科 室,主 要 来 源 于 泌 尿 外 科 (16.67%,6/36) 和 老 年 病 科 泌 尿 外 科 (13.89%,5/36),其 余 来 自 儿 科 (5.56%,2/36)、感 染

病 科 (8.33%,3/36)、胃 肠 外 科 (8.33%,3/36)、消 化 内 科 (5.56%,2/36)、血 液 内 科 (2.78%,1/36)、重 症 医 学 科 (8.33%,3/36) 等。尿 液 标 本 分 离 的 CRECO 占 55.56% (20/36);其 次 为 静 脉 全 血 (8.33%,3/36)、脓 液 (11.11%,4/36) 和 痰 液 (8.33%,3/36) 等。

**2.2 CRECO 药 敏 情 况** CRECO 对 8 种 抗 菌 药 物 的 耐 药 率 达 100.0%,对 7 种 抗 菌 药 物 耐 药 率 >50.0%,对 阿 米 卡 星 的 耐 药 率 <20.0%,对 多 黏 菌 素 耐 药 率 低 (2.8%);对 替 加 环 素 的 敏 感 率 高。见 表 2。

表 2 CRECO 对 抗 菌 药 物 耐 药 率 [n=36,n (%)]

| 抗 菌 药 物         | 敏 感    | 中 介    | 耐 药       |
|-----------------|--------|--------|-----------|
| 哌 拉 西 林         | 0(0.0) | 0(0.0) | 36(100.0) |
| 哌 拉 西 林/他 唑 巴 坦 | 0(0.0) | 0(0.0) | 36(100.0) |
| 头 孢 噻 肟         | 0(0.0) | 0(0.0) | 36(100.0) |
| 头 孢 他 啶         | 1(2.8) | 0(0.0) | 35(97.2)  |
| 头 孢 哌 酮/舒 巴 坦   | 0(0.0) | 0(0.0) | 36(100.0) |
| 亚 胺 培 南         | 0(0.0) | 0(0.0) | 36(100.0) |
| 美 罗 培 南         | 0(0.0) | 0(0.0) | 36(100.0) |

续表 2 CRECO 对抗菌药物耐药率[n=36, n(%)]

| 抗菌药物      | 敏感       | 中介       | 耐药        |
|-----------|----------|----------|-----------|
| 环丙沙星      | 0(0.0)   | 0(0.0)   | 36(100.0) |
| 左氧氟沙星     | 0(0.0)   | 0(0.0)   | 36(100.0) |
| 阿莫西林/克拉维酸 | 0(0.0)   | 1(2.8)   | 35(97.2)  |
| 四环素       | 7(19.4)  | 0(0.0)   | 29(80.5)  |
| 复方磺胺甲噁唑   | 7(19.4)  | 0(0.0)   | 29(80.5)  |
| 多黏菌素      | 0(0.0)   | 35(97.2) | 1(2.8)    |
| 氨基糖苷      | 13(36.1) | 0(0.0)   | 23(63.9)  |
| 庆大霉素      | 14(38.9) | 1(2.8)   | 21(58.3)  |
| 阿米卡星      | 29(80.6) | 0(0.0)   | 7(19.4)   |
| 氯霉素       | 11(30.6) | 2(5.5)   | 23(63.9)  |
| 替加环素      | 35(97.2) | 1(2.8)   | 0(0.0)    |

**2.3 CRECO 耐药基因分析** 通过 PCR 扩增 15 株复苏菌株的耐药基因,共得获得 14 株阳性,有 12 株携带 bla<sub>NDM</sub> [80%(12/14)],其中 11 株携带 bla<sub>NDM-5</sub>, 1 株携带 bla<sub>NDM-1</sub>; 2 株携带 bla<sub>KPC</sub> [13.33%(2/15)]; 1 株阴性。其余耐药基因 (bla<sub>IMP</sub>、bla<sub>VIM</sub>、bla<sub>OXA-48</sub>) 均未检出。

**2.4 MLST 分型结果** 同源性分析 11 株携带 bla<sub>NDM-5</sub> 基因的 CRECO,结果显示大部分属于不同克隆型,ST 型有 ST156、ST117、ST2177、ST744、ST405 和 ST10Cplx(复合群),其中 3 株大肠埃希菌的 ST 型完全一致,属于 ST10Cplx。见表 3。

表 3 CRECO 管家基因和 ST 分型分析

| 大肠埃希菌菌株编号 | adk | fumC | icd | purA | gyrB | recA | mdh | ST 型     |
|-----------|-----|------|-----|------|------|------|-----|----------|
| 2         | 922 | 11   | 8   | 13   | 992  | 73   | 8   | ST10Cplx |
| 3         | 953 | 29   | 16  | 8    | 32   | 44   | 11  | ST156    |
| 4         | 922 | 45   | 43  | 32   | 41   | 2    | 5   | ST117    |
| 5         | 922 | 11   | 8   | 8    | 4    | 2    | 5   | ST2177   |
| 6         | 922 | 11   | 8   | 13   | 4    | 2    | 8   | ST10Cplx |
| 7         | 953 | 11   | 8   | 8    | 4    | 2    | 8   | ST10Cplx |
| 8         | 953 | 11   | 8   | 8    | 135  | 2    | 8   | ST744    |
| 9         | 953 | 11   | 8   | 8    | 4    | 2    | 8   | ST10Cplx |
| 12        | 792 | 37   | 25  | 5    | 29   | 73   | 4   | ST405    |
| 13        | 922 | 11   | 8   | 13   | 4    | 73   | 8   | ST10Cplx |
| 15        | 953 | 11   | 8   | 8    | 4    | 2    | 8   | ST10Cplx |

**3 讨 论**

本研究中 CRECO 检出率为 0.54%(36/6 609),与中国细菌耐药监测网(<http://www.chinets.com/Data/AntibioticDrugFast>)报道的 2021 年全国 CRECO 平均检出率 1.6%及福建地区 1.1%基本一致;大肠埃希菌分离率居首位占 18.96%,虽然 CRECO 检出率较低,但由于临床中大肠埃希菌检出基数大及 CRECO 治疗难度大,临床医生需继续做好 CRECO 的耐药监测。

本研究中 CRECO 呈现多重耐药状态:对头孢菌素类、喹诺酮类耐药率>95.0%;对多数抗菌药物耐药率>50.0%;对阿米卡星耐药率为 19.4%,高于文献报道的大肠埃希菌对阿米卡星的耐药率(2.2%)<sup>[7]</sup>;对多黏菌素耐药率低,尚未见替加环素耐药情况。目前,多黏菌素及替加环素被认为是对 CRE 感染临床常选择的治疗药物<sup>[8-9]</sup>。多黏菌素由于肾毒性和神经毒性较大应用较有限。刘周等<sup>[10]</sup>报道对多黏菌素 B 非耐药的 CRECO 有 9.1%菌株携带 mcr-9 基因,而携带 mcr-9 菌株均表现为多黏菌素的诱导耐药,临床工作中应注意这一特殊表型。而近年来对替加环素耐药的 CRECO 也常见报道<sup>[11]</sup>。刘宇阳等<sup>[12]</sup>

报道 CRECO 对替加环素异质性耐药率达 37.5%。可见 CRECO 感染的治疗现状不容乐观,因此应对其耐药机制进一步研究,以遏制其耐药的传播。

现有研究认为 CRECO 的耐药机制主要有 4 种,其中以产碳青霉烯酶为主要耐药机制<sup>[13]</sup>。bla<sub>NDM</sub> 和 bla<sub>OXA-48</sub> 被认为是碳青霉烯类耐药肠杆菌中产生金属-β-内酰胺酶和碳青霉烯酶的最常见原因<sup>[14]</sup>。产新德里金属 β-内酰胺酶(NDM-1)是大肠埃希菌对碳青霉烯类药物耐药的主要机制之一,NDM-5 是 NDM-1 的变体之一<sup>[15]</sup>。有研究表明,与 NDM-1 相比,NDM-5 对碳青霉烯类抗菌药物具有更强的水解作用,耐药性更强<sup>[16]</sup>。本研究检测了 15 株 CRECO 碳青霉烯酶编码基因,阳性率为 93.33%(14/15),以 bla<sub>NDM-5</sub> 检出为主,与文献报道我国 CRECO bla<sub>NDM-5</sub> 检出率最高相一致<sup>[17-18]</sup>,可见国内 CRECO 以产 bla<sub>NDM-5</sub> 为流行株。1 株试验阴性的原因可能是其他耐药机制引起,如膜孔蛋白缺失、外排泵等,有待进一步研究。利用 MLST 进行菌株的同源性分析,为进一步证实菌株的克隆型、区分菌株提供了重要依据。有研究报道,携带 bla<sub>NDM-5</sub> 的 CRECO 的 ST 型以 ST410、ST167、ST361、ST405 等流行为主<sup>[19-20]</sup>。本地区则以

ST10Cplx 流行为主, ST 型分布在不同地区有所差异。本研究中携带 bla<sub>NDM-5</sub> 的 CRECO 虽有 3 株 ST 型完全一致, 但其入院时间未重叠、所在科室不同, 属于散发病例。目前, 国内外尚未见 NDM-5 菌株引起暴发的相关报道。余艳等<sup>[21]</sup> 报道, 绝大多数 bla<sub>NDM</sub> 基因可位于 20 种不同类型的质粒上, 可传递到其他细菌或整合到染色体, 而引起 bla<sub>NDM</sub> 基因快速而广泛地传播。目前已有多个国家报道新型冠状病毒感染大流行期间 CRECO 检出率明显增加<sup>[22-23]</sup>, 因此应进一步加强对 CRECO 的监测以防造成 CRECO 扩散而增加治疗难度。

### 参考文献

- [1] SORA V M, MERONI G, MARTINO P A, et al. Extraintestinal pathogenic escherichia coli: virulence factors and antibiotic resistance[J]. Pathogens, 2021, 10(11): 1355.
- [2] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3): 233-243.
- [3] BORER A, SAIDEL-ODES L, RIESENBERG K, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia [J]. Infect Control Hospital Epidemiol, 2009, 30(10): 972-976.
- [4] TAMMA P D, GOODMAN K E, HARRIS A D, et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(3): 257-264.
- [5] 刘红栓, 蔡阳平, 张庆, 等. ICU 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的流行病学特点及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(4): 536-538.
- [6] POIREL L, WALSH T R, CUVILLIER V, et al. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 70(1): 119-123.
- [7] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521-530.
- [8] SHEU C C, CHANG Y T, LIN S Y, et al. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an update on therapeutic options[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 80.
- [9] 邱野. 三种抗感染方案在碳青霉烯类抗生素耐药肺炎克雷伯杆菌血流感染患者中的应用效果[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(20): 3624-3625.
- [10] 刘周, 杭修兵, 储雯雯, 等. 耐碳青霉烯类大肠埃希菌临床分布、耐药特征及携带 mcr 基因分析[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 1-5.
- [11] 肖晓, 杭修兵, 王梦, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌耐药性、临床感染特征及 mcr 基因分析[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(1): 31-37.
- [12] 刘宇阳, 蓝锴, 熊蕊, 等. 耐碳青霉烯类大肠埃希菌对替加环素异质性耐药的机制[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(2): 178-182.
- [13] 孙艳, 多丽波. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药机制及实验室检测研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(16): 2011-2016.
- [14] MATIN F Z, REZATOFI GHI S E, ARDAKANI M R, et al. Virulence characterization and clonal analysis of uropathogenic Escherichia coli metallo-beta-lactamase-producing isolates[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2021, 20(1): 50.
- [15] 陈韩, 郑周, 陈思思, 等. 血流感染产碳青霉烯酶大肠埃希菌的耐药基因及同源性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(7): 971-975.
- [16] QAMAR M U, LOPES B S, HASSAN B, et al. The present danger of New Delhi metallo-beta-lactamase: a threat to public health [J]. Future Microbiol, 2021, 15(1): 1759-1778.
- [17] LI F T, YE K, LI X, et al. Genetic characterization of Carbapenem-Resistant Escherichia coli from China, 2015 – 2017 [J]. BMC Microbiol, 2021, 21(1): 248.
- [18] 冯渐焘. 碳青霉烯类耐药的大肠埃希菌耐药机制及其基因环境的研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2021.
- [19] PEIRANO G, CHEN L, NOBREGA D, et al. Genomic epidemiology of global carbapenemase-producing escherichia coli, 2015 – 2017 [J]. Emerg Infect Dis, 2022, 28(5): 924-931.
- [20] 王倩. 产 NDM-5 大肠埃希菌的同源性分析、传播机制及基因环境研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [21] 余艳, 刘淑敏, 杜艳. 携带 bla<sub>NDM-1</sub> 基因阴沟肠杆菌研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(2): 225-229.
- [22] CHATTERJEE N, NIRWAN P K, SRIVASTAVA S, et al. Trends in carbapenem resistance in Pre-COVID and COVID times in a tertiary care hospital in North India [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2023, 22(1): 1.
- [23] LÓPEZ-JÁCOME L E, FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ D, FRANCO-CENDEJAS R, et al. Increment antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic: results from the invifar network [J]. Microb Drug Resist, 2022, 28(3): 338-345.

(收稿日期: 2022-12-16 修回日期: 2023-05-08)