

DOI:10.13350/j.cjpb.220518

• 临床研究 •

## 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌临床特征分析

乌仁高娃<sup>1\*</sup>, 乌云达来<sup>2</sup>, 朱蕾<sup>1</sup>

(1. 赤峰学院, 内蒙古赤峰 024000; 2. 赤峰市医院)

**【摘要】** **目的** 对耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的临床分布和耐药现状进行调查,为临床合理用药及防控 CRKP 感染提供依据。 **方法** 统计本院 2018-2020 年临床分离出的 CRKP 标本的来源和科室分布,采用细菌鉴定仪对菌株进行鉴定及药敏分析。采用 mCIM 与 eCIM 联合试验对 63 株 CRKP 进行碳青霉烯酶表型分析,使用 PCR 扩增技术检测产酶基因。 **结果** 2018-2020 年期间本院临床分离 63 株 CRKP 菌株,标本来源包括痰液、尿液、引流液、分泌物和血液等。其中菌株来自痰液标本 30 株(47.62%),尿液标本 10 株(15.87%),引流液标本 7 株(11.11%),分泌物标本 6 株(9.52%),血液标本 4 株(6.36%),其他部位标本 6 株(9.52%)。分离率最高的科室为 ICU,共 17 株,占 26.98%;其次神经外科分离出 11 株、泌尿外科 7 株、烧伤科 6 株、肝胆外科 5 株、老年医学科 4 株、康复科 4 株、呼吸科 2 株,分别占 17.46%、11.11%、9.52%、7.94%、6.35%、6.35%和 3.18%。药敏试验中 CRKP 对氨苄西林、左氧氟沙星、环丙沙星、氨曲南、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、复方新诺明、亚胺培南、替加环素耐药率依次为 100.00%、79.37%、80.95%、96.83%、93.65%、60.32%、68.25%、87.30%、44.44%、80.95%、100.00%和 3.17%。同时耐药性呈递增趋势发展。mCIM 试验结果显示所有样本菌株产酶表型均为阳性,eCIM 实验结果显示阴性 56 株为丝氨酸酶表型,阳性 7 株为金属酶表型。63 株耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌全部携带 KPC 基因,7 株携带 IMP 基因,2 株同时携带 KPC 与 IMP 基因,未检出 NDM-1、VIM、OXA-48 基因。 **结论** 临床分离的 CRKP 菌株主要来源于痰液标本,主要分布于 ICU 科室,以 KPC 型碳青霉烯酶为主。

**【关键词】** 碳青霉烯酶;肺炎克雷伯菌;耐药性

**【中图分类号】** R378.9

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2022)05-0582-04

[Journal of Pathogen Biology. 2022 May;17(5):582-585.]

### Epidemiological study on Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pnuemoniae*

WUREN Gao-wa<sup>1</sup>, WUYUN Da-lai<sup>2</sup>, ZHU Lei<sup>1</sup> (1. Chifeng University, Chifeng, Inner Mongolia 024000, China; 2. Chifeng Municipal Hospital, Inner Mongolia Chifeng) \*

**【Abstract】** **Objective** The clinical distribution and drug resistance of Carbapenem-resistant *K. pneumoniae* was investigated, Current situation of drug resistance to commonly used antibiotics and enzyme producing gene, to provide basis for clinical rational drug use and prevention and control of CRKP infection. **Method** The source and Department distribution of CRKP samples isolated from clinic in our hospital from 2018 to 2020 were counted, automatic microbial identification system was used to identify the strains and analyze their drug sensitivity. The carbapenemase phenotypes of 63 CRKP strains were analyzed by mCIM and eCIM combined test, and the enzyme producing genes were detected by PCR amplification technique. **Result** From 2018 to 2020, 63 strains of CRKP were clinically isolated from our hospital. The sources of samples include sputum, urine, drainage fluid, secretion and blood. Among them, 30 strains (47.62%) came from sputum samples, 10 strains (15.87%) from urine samples, 7 strains (11.11%) from drainage samples, 6 strains (9.52%) from secretion samples, 4 strains (6.36%) from blood samples and 6 strains (9.52%) from other parts. Department with the highest isolation rate was ICU, with a total of 17 strains, accounting for 26.98%; Secondly, 11 strains were isolated from Neurosurgery, 7 strains from Urology, 6 strains from burn department, 5 strains from hepatobiliary surgery, 4 strains from geriatrics department, 4 strains from rehabilitation department and 2 strains from respiratory department, accounting for 17.46%, 11.11%, 9.52%, 7.94%, 6.35%, 6.35% and 3.18% respectively. In the drug sensitivity test, the resistance rates of CRKP to ampicillin, levofloxacin, ciprofloxacin, aztreonam, cefepime, piperacillin/tazobactam, gentamicin, tobramycin, amikacin, cotrimoxazole, imipenem and tegacyclin were 100.00%, 79.37%, 80.95%, 96.83%, 93.65%, 60.32%, 68.25%, 87.30%, 44.44%, 80.95%, 100.00% and 3.17% respectively. At the same time, the drug resistance showed an increasing trend. mCIM test results showed that all sample strains were positive for enzyme production phenotype, eCIM test results showed that 56 negative strains were serine enzyme phenotype, and 7 positive strains were metalloenzyme phenotype. All 63 strains of *K. pneumoniae* producing carbapenemase carried KPC

\* **【通讯作者(简介)】** 乌仁高娃(1983-),女,内蒙古赤峰人,医学学士,讲师。研究方向:微生物。E-mail: flydoll\_2001@126.com

gene, 7 strains carried IMP gene, and 2 strains carried both KPC and IMP genes. NDM-1, VIM and OXA-48 genes were not detected. **Conclusion** The CERP strains isolated were mainly from sputum samples, distributed in ICU, and mainly KPC carbapenem.

**【Key words】** carbapenemase, *Klebsiella pneumoniae*, drug resistance

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella Pneumoniae*, KP)是导致临床感染的常见条件致病菌之一,容易定植于患者的呼吸道与肠道内<sup>[1]</sup>。当机体免疫功能低下时,容易引发多种类型感染性疾病,例如肺炎、创面感染、腹泻、脑脊膜炎、尿路感染、败血症等<sup>[2]</sup>。近年来,由于肺炎克雷伯菌在临床标本中的检出率逐年上升,碳青霉烯类抗菌药物作为临床治疗 KP 的常用药物被广泛应用。临床抗生素药物的大量不规范使用,导致耐药菌株开始在全球不断涌现。常用抗生素的耐药性逐年上升,部分菌株表现多重耐药甚至泛耐药,严重影响患者治疗效果<sup>[3]</sup>。1997 年美国首次对耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)进行报道<sup>[4]</sup>, 全球各地陆续有感染者出现,同时大量变异株检出。目前,CRKP 已经成为全球性关注的热点问题<sup>[5]</sup>。美国疾病控制与预防中心(CDC)将 CRKP 列入了“紧迫”级别威胁中的三大细菌之一。在世界卫生组织发布的首份迫切需要新型抗菌药物的细菌清单中,CRKP 位于“极为重要”名单<sup>[6]</sup>。目前,CRKP 在我国的发展趋势日益严重,临床分离率不断攀升。CRKP 在临床耐药性不断增高的发展趋势下,带来高病死率,为公共安全带来极大威胁,成为棘手的医学问题。本研究通过分析本院分离出的 63 株 CRKP 的耐药性及产酶基因,以揭示本地区 CRKP 的流行特点,为 CRKP 感染的临床治疗提供有力依据。

## 材料与方 法

### 1 资 料

**1.1 菌株来源** 选取 2018-2020 年期间,本院临床分离的 63 株 CRKP,标本来源包括痰液、尿液、引流液、分泌物和血液等。选取病例标准为年龄大于 18 岁且入院 48 h 以上,排除定值患者,同一患者同一部位取首菌株。所有菌株经过 VITEK<sup>®</sup> 2COMPACT 30/60 细菌鉴定仪及药敏分析,对碳青霉烯类均耐药。所有的临床资料及数据的获取均得到医院伦理委员会的审核批准。

**1.2 仪器与试剂** VITEK<sup>®</sup> 2COMPACT 30/60 细菌鉴定仪及 GN13 药敏鉴定卡,法国梅里埃;细菌比浊仪,法国梅里埃;恒温水浴锅,上海森信试验仪器公司;PCR 扩增仪,美国 ABI 公司;电泳仪、凝胶成像仪,美国 BIO-RAD 公司;-20 °C 普通冰箱,韩国三星公司;-

80 °C 超低温冰箱,德国 Thermo 公司;生物安全柜,上海力康公司;低速、高速离心机,美国 Thermo Fisher 公司等。哥伦比亚血琼脂培养基,上海柯玛嘉公司;药敏纸片,英国 OXOID 公司;PCR 反应试剂,宝日生物技术北京有限公司。质控菌株:肺炎克雷伯菌 ATCC700603,上海复祥生物科技有限公司。

### 2 方 法

**2.1 细菌鉴定及药物敏感性试验** 将-80 °C 保存的菌株在室温下复苏,经培养完成后并进行氧化酶试验和镜检。采用 VITEK<sup>®</sup> 2COMPACT 30/60 全自动微生物分析仪对菌种进行鉴定。采用分析仪配套 AST-GN13 药敏卡对对氨苄西林、左氧氟沙星、环丙沙星、氨基糖苷、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、复方新诺明、亚胺培南、替加环素进行耐药性分析,操作依据 VITEK<sup>®</sup> 2COMPACT 30/60 使用说明书。判读依据:美国临床实验室标准化委员会 2020 版(CLSI-2020)。

**2.2 mCIM 与 eCIM 联合进行碳青霉烯酶表型分析** 采用无菌接种环在血琼脂平板上选取饱满的肺炎克雷伯菌纯菌落进行试验,试验步骤依据 CLSI-2020 中的方法,并进行判读。

### 2.3 PCR 扩增检测产酶基因

**2.3.1 模板制备** 采用煮沸法提取 DNA 用无菌枪头挑取 3~5 个菌落,四区划线接种于 LB 琼脂平板,置于 37 °C 孵箱中孵育 18~24 h。取适量培养好的菌落放入含有 200 μl ddH<sub>2</sub>O 的 1.5 ml EP 管中,并进行沸水浴 12 min,12 000r/min(离心半径 8.7 cm)离心 5 min。吸取上清至无菌的 1.5 ml EP 管中,制备 PCR 反应模板,保存于-20 °C 冰箱中。

**2.3.2 引物设计** 产酶基因引物序列参照相关文献和 GenBank 进行设计,见表 1。引物序列合成由生工生物工程(上海)股份有限公司。

**2.3.3 PCR 扩增** PCR 反应体系:rTaq 酶 1.25 μL, 10×PCR buffer(含 Mg<sup>2+</sup>)2.5 μL,正反引物各 1.0 μL,dNTPs 混合 1.0 μL,DNA 模版 4.0 μL,ddH<sub>2</sub>O 补足 25 μL,振荡混匀后上机进行 PCR 扩增。PCR 反应条件:94 °C 预变性 5 min;94 °C 变性 1 min,退火(KPC 59 °C;OXA-48 57 °C;IMP 57 °C;NDM-1 60 °C;VIM 57 °C)30 s,72 °C 延伸(KPC 1 min;OXA-48 45 s;IMP 42 s;NDM1 48 s;VIM 35 s),循环 30 次;72 °C 终延伸 10 min,4 °C 保存。取 3.0 μL 扩增后产物在

1.0%的琼脂凝胶中进行电泳(120 V 35 min),EB染色 10 min,流水冲洗 5 min 后成像。

**2.4 统计方法** 数据采用 Excel 2017 进行处理和统计分析,计数资料以百分率和构成比表示。

**表 1 碳青霉烯酶耐药基因 PCR 扩增引物**  
**Table 1 PCR amplification primers for carbapenemase resistance gene**

Ambler 分类 Ambler Types	引物名称 Primers	引物序列(5'→3') Primer sequence
A 类	<i>bla</i> <sub>KPC</sub> -F	GCTACACCTAGCTCCACCTTC
A 类	<i>bla</i> <sub>KPC</sub> -R	ACAGTGGTTGGTAATCCATGC
B 类	<i>Bla</i> <sub>IMP</sub> -F	CTACCGCAGCAGAGTCTTTG
B 类	<i>Bla</i> <sub>IMP</sub> -R	AACCAGTTTTGCCTTACCAT
B 类	<i>Bla</i> <sub>VIM</sub> -F	ATGGTGTTTGGTCGCATATC
B 类	<i>Bla</i> <sub>VIM</sub> -R	TGGGCCATTTCAGCCAGATC
B 类	<i>Bla</i> <sub>NDM-1</sub> -F	GGGCAGTCGCTTCCAACGGT
B 类	<i>Bla</i> <sub>NDM-1</sub> -R	GTAGTGCTCAGTGTCGGCAT
D 类	<i>Bla</i> <sub>OXA-48</sub> -F	TTGGTGCCATCGATTATCGG
D 类	<i>Bla</i> <sub>OXA-48</sub> -R	GAGCACTTCTTTGTGATGGC

## 结 果

### 1 CRKP 菌株标本分布

2018-2020 年期间本院临床分离 63 株 CRKP 菌株,标本来源包括痰液、尿液、引流液、分泌物和血液等。其中菌株来自痰液标本 30 株(47.62%),尿液标本 10 株(15.87%),引流液标本 7 株(11.11%),分泌物标本 6 株(9.52%),血液标本 4 株(6.36%),其他部位标本 6 株(9.52%)。

### 2 CRKP 菌株科室分布

分离获取的 63 株 CRKP 菌株所属患者在临床各个科室均有分布,ICU 最多,共 17 株,占 26.98%;其次神经外科分离出 11 株、泌尿外科 7 株、烧伤科 6 株、肝胆外科 5 株、老年医学科 4 株、康复科 4 株、呼吸科 2 株,分别占 17.46%、11.11%、9.52%、7.94%、6.35%、6.35%和 3.18%。

### 3 CRKP 耐药性分析

本研究收集到的 63 株 CRKP,根据药敏试验发现,所有菌株对亚胺培南和氨苄西林的耐药率均达到 100%。CRKP 耐药情况见表 2。

### 4 eCIM 联合 mCIM 试验检测 CRKP 分型结果

63 株试验株中,mCIM 试验结果显示所有样本菌株产酶表型均为阳性。eCIM 实验结果显示 56 株阴性,为丝氨酸酶表型,7 株阳性,为金属酶表型。

### 5 PCR 进行产酶基因检测结果

PCR 扩增结果显示,研究中耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌全部携带 KPC 基因(63/63,100.00%),7 株携带 IMP 基因(7/63,11.11%),2 株同时携带 KPC 与 IMP 基因(2/63,3.17%),未检出 NDM-1、VIM、OXA-48 基因。

**表 2 63 株 CRKP 对抗菌药物的耐药率**  
**Table 2 Drug resistance rates of the CRKP strains**

药物 Drug	2018 年		2019 年		2020 年		合计	
	株数 No.	耐药率 (%) Drug resistance rate	株数 No.	耐药率 (%) Drug resistance rate	株数 No.	耐药率 (%) Drug resistance rate	株数 No.	耐药率 (%) Drug resistance rate
氨苄西林	17	100.00	22	100.00	24	100.00	63	100.00
左氧氟沙星	14	82.35	17	77.27	19	79.17	50	79.37
环丙沙星	14	82.35	18	81.82	19	79.17	51	80.95
氨曲南	16	94.12	21	95.45	24	100.00	61	96.83
头孢吡肟	15	88.24	21	95.45	23	95.83	59	93.65
哌拉西林/他唑巴坦	11	64.71	12	54.55	15	62.50	38	60.32
庆大霉素	11	64.71	15	68.18	17	70.83	43	68.25
妥布霉素	15	88.24	19	86.36	21	87.50	55	87.30
阿米卡星	7	41.18	10	45.45	11	45.83	28	44.44
复方新诺明	13	76.47	18	81.82	20	83.33	51	80.95
亚胺培南	17	100.00	22	100.00	24	100.00	63	100.00
替加环素	0	0.00	1	4.55	1	4.17	2	3.17

## 讨 论

CRKP 检出数量在近十年间迅速增加,尤其在欧盟等地区,CRKP 约占临床分离耐碳青霉烯类肠杆菌的 70%~90%<sup>[7]</sup>。2017 年,CHINET 中国细菌耐药监测网报道肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率仍在稳步上升<sup>[8]</sup>。CRKP 在全球范围内呈现出不断增多的趋势,耐药菌株同时携带多种抗菌药物耐药基因,使肺炎克雷伯菌呈现多重耐药甚至广泛耐药的特点。不断增长的耐药率,容易引起医院内局部爆发,给人们的健康造成巨大威胁,为临床治疗带来了极大的困难。黄丹艳等<sup>[9]</sup>研究中对 2011 年浙江省内 9 家医院临床分离获取 CRKP48 株,其中痰液 18 株(37.50%),胆汁 9 株(18.75%),尿液 8 株和血液各 8 株(16.67%),引流液和脑脊液各 1 株(2.08%)。48 株 CRKP 来源于 6 家医院 14 个不同科室,其中杭州市第一人民医院的分离菌株来源科室数量最多,该医院的消化科分离到 13 株(27.08%),所占比例最高。热那古·艾山等<sup>[10]</sup>研究中,2014 年 8 月到 2015 年 5 月乌鲁木齐市两家大型三级甲等医院临床分离出 31 株 CRKP,标本来源包括痰液 16 株(51.61%),尿液 9 株(29.03%),分泌物 1 株(3.23%),其他 5 株(16.13%)。分布科室包括 ICU 21 株(67.74%),所占比例最高。本研究临床分离的 63 株 CRKP,来源于痰液标本 30 株(47.62%),尿液标本 10 株(15.87%),引流液标本 7 株(11.11%),分泌物标本 6 株(9.52%),血液标本 4 株(6.36%),其他部位标本 6 株(9.52%)。所属患者在临床各个科室均有分布,分离率最高的科室为 ICU,共 17 株,所占比重为 26.98%,这与黄丹艳等<sup>[9-10]</sup>的研究结果一致。

本研究药敏试验显示,本院 2018-2020 年三年间,

所有菌株对亚胺培南、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率均达到100%。对氨苄西林的耐药性从2018年的94.12%上增到2020年的100%，对氨曲南、环丙沙星、左氧氟沙星、妥布霉素、复方新诺明的耐药性三年间均大于70%，同时耐药性呈递增趋势发展。对阿米卡星的耐药性三年间均低于50%，对替加环素分别在2019年、2020年各发现1例耐药株。

乙二胺四乙酸改良碳青霉烯灭活(eCIM)是利用细菌产生的碳青霉烯酶水解纸片上的美罗培南，从而无法抑制大肠埃希菌 ATCC25922 的生长这一原理来检测细菌是否产碳青霉烯酶，2018年美国临床和实验室标准协会(CLSI)将其推荐为最新可对肠杆菌科细菌碳青霉烯酶表型分型的方法<sup>[11]</sup>。eCIM与改良碳青霉烯灭活试验(mCIM)联合使用可区分产金属酶和丝氨酸酶碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌，对流行病学调查研究及疾病治疗有着重要意义。本研究中eCIM联合mCIM试验检测CRKP分型结果显示，63株试验株中，mCIM试验结果均为阳性，eCIM实验结果显示56株阴性为丝氨酸酶表型，7株阳性为金属酶表型。mCIM联合eCIM试验是一种简单、廉价、准确，可重复的方法，可以高效地鉴定肺炎克雷伯菌中的碳青霉烯酶产生，值得推广使用<sup>[12]</sup>。

按Amber分子分型可以将已知的多种碳青霉烯酶分为三类，分别属于A、B、D三类β内酰胺酶。其中KPC酶是常见的A类碳青霉烯酶，它早期在肺炎克雷伯菌中发现。黄静敏等研究中发现，经耐药基因序列分析，41株CRKP共检测9类27种耐药基因。75.61%(31/41)CRKP检测到碳青霉烯酶基因，包括 $bla_{KPC-2}$ (18株)、 $bla_{NDM}$ (12株)和 $bla_{IMP-4}$ (1株)三种类型，每株菌仅携带一种碳青霉烯酶基因。6株来自儿童的CRKP中，4株检测到碳青霉烯酶基因，以携带 $bla_{NDM-1}$ 为主(3/4, 75.00%)。而成人的CRKP则主要携带 $bla_{KPC-2}$ 基因(18/35, 51.43%)<sup>[13]</sup>。本研究中全部菌株携带KPC基因，7株携带IMP基因，2株同时携带KPC与IMP基因，未检出NDM-1、VIM、OXA-48基因。魏泽庆等于2004年分离获得首次报道了产KPC-2型菌<sup>[14]</sup>。有关研究表明，目前被发现的KPC型碳青霉烯酶有10余种，其中KPC-2型和KPC-3型最为多见，我国以KPC-2型碳青霉烯酶为主<sup>[15]</sup>。

临床上减少侵袭性操作，规范化选择抗菌药物的使用，严格做好隔离措施。尤其针对重症监护病房，需进一步加强医院的感染管理措施，采取强化干预措施。临床需严密监控CRKP流行趋势，根据药敏结果及患者具体情况制定个性化抗感染治疗方案，预防控制CRKP交叉传播。

#### 【参考文献】

- [1] Ferrari C, Corbella M, Gaiarsa S, et al. Multiple *Klebsiella pneumoniae* KPC clones contribute to an extended hospital outbreak[J]. Front Microbiol, 2019, 27(10):67.
- [2] Bina M, Pournajaf A, Mirkalantari S, et al. Detection of the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) in *K. pneumoniae* isolated from the clinical samples by the phenotypic and genotypic methods[J]. Iranian J Pathol, 2015, 10(3):199-205.
- [3] Cheng DL, Liu YC, Yen MY. Septic metastatic lesions of pyogenic liver abscess. Their association with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in diabetic patients[J]. Arch Intern Med, 1991, 151(8):1557-1559.
- [4] Bradford P A, Bruatu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City [J]. Clin Infect Dis An Official Publication of the Infect Dis Society Am, 2004, 39(1):55.
- [5] Lee CR, Lee JH, Park KS, et al. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods[J]. Front Microbiol, 2016, 7(2):895.
- [6] World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [EB/OL]. (2017-02-28).
- [7] Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(2):153.
- [8] Russo T A, Olson R, MacDonald U. Aerobactin, but not yersiniabactin, salmochelin, or enterobactin, enables the growth/survival of hypervirulent ( hypermucoviscous ) *Klebsiella pneumoniae ex vivo* and *in vivo* [J]. Infect Immun, 2015, 83(8):3325-3333.
- [9] 黄丹艳. 浙江省碳青霉烯类抗生素耐药肺炎克雷伯菌流行特征及耐药基因分析[D]. 浙江大学, 2018.
- [10] 热那古·艾山. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的KPC酶检测[D]. 新疆医科大学, 2017.
- [11] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-eighth edition: M100 S[S]. Wayne, PA: CLSI, 2018.
- [12] 张帆, 李耘, 甘露. 改良碳青霉烯灭活试验在检测肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶中的应用评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 278(24):2857-2860.
- [13] 黄静敏, 柯碧霞, 何冬梅等. 广东地区耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性及分子流行病学特征[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(6):813-818.
- [14] Robert J, Pantel A, Merens A, Lavigne JP, Nicolas-Chanoine MH, Group O. N. S. C. R. S. Incidence rates of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae clinical isolates in France: a prospective nationwide study in 2011-2012 [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(10):2706-2712.
- [15] Yu W, Zhou K, Gou L, et al. *In vitro* pharmacokinetics/pharmacodynamics evaluation of fosfomycin combined with amikacin or colistin against KPC2-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 24(7):246.