

DOI:10.13350/j.cjpb.231019

• 临床研究 •

儿科住院患者多重耐药菌病原学特点分析

贾维宁¹, 殷晓宁^{1*}, 李娜²

(1. 张家口学院, 河北张家口 075000; 2. 河北医科大学第一医院)

【摘要】 **目的** 分析本地区儿科住院患者多重耐药菌病原学特点。 **方法** 收集2016-2022年某医院儿科所有住院部患儿送检标本的病原菌检出结果及相关临床资料为本次研究对象。采集患儿痰液、静脉血、中段尿等多种标本,进行病原菌培养、分离、鉴定及药敏试验。采用K-B纸片扩散法对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)进行初筛后,采用PCR对β-内酰胺类耐药基因(mecA)、大环内酯类耐药基因(ermA、ermC)、四环素类耐药基因(tetM)、氨基糖苷类耐药基因(aac(6′)/aph(2′))进行扩增。采用分子信标定量PCR法对MRSA进行SCCmec分型。 **结果** 本次研究中122例患儿为多重耐药菌感染,其中60.66%为男性患儿。检出多重耐药菌感染标本主要为痰液标本(59.02%),其次为静脉血标本(14.75%)。共检出122株多重耐药菌,其中64.48%为革兰阴性菌,主要为大肠埃希菌(35/122,28.69%)、肺炎克雷伯菌(22/122,18.03%)。38.52%为革兰阳性菌,主要为金黄色葡萄球菌(32/122,26.23%)、肺炎链球菌(10/122,8.20%)。新生儿重症监护病房63株,39株为革兰阴性菌。儿科重症监护室37株,23株为革兰阴性菌。普通儿科病房22株,13株为革兰阴性菌。药敏试验结果显示,35株大肠埃希菌对氨苄西林的耐药率为100%,对头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星、莫西沙星、庆大霉素、复方新诺明的耐药率较高,分别为48.57%、42.86%、62.86%、45.71%、65.71%、57.14%,对阿米卡星、亚胺培南和美罗培南的耐药率较低,分别为14.29%、17.14%、17.14%。32株金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率为100%,对红霉素、克林霉素、庆大霉素、四环素、环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明的耐药率较高,分别为96.88%、78.13%、71.88%、53.13%、78.13%、68.75%、40.63%,未产生对万古霉素、利奈唑胺的耐药株。32株金黄色葡萄球菌中,共检出23株MRSA,检出率71.88%。23株MRSA中,耐药基因mecA、ermA、ermC、tetM、aac(6′)/aph(2′)的检出率分别为100%、88.89%、83.33%、72.22%、55.56%。23株MRSA共检出三种SCCmec型,其中56.52%为Ⅲ型(13/23)。 **结论** 本地区儿科住院患者感染多重耐药菌菌株主要来自于痰液标本,主要分布于新生儿重症病房,以革兰阴性菌为主。多重耐药大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌对多种抗菌药物呈现高耐药率,MRSA携带多种耐药基因,主要为SCCmecⅢ型。

【关键词】 多重耐药菌;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;耐药基因

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)10-1209-05

[Journal of Pathogen Biology. 2023 Oct;18(10):1209-1213.]

Analysis of pathogenic characteristics of multidrug-resistant bacteria in pediatric inpatients

JIA Weining¹, YIN Xiaoning¹, LI Na² (1. Zhangjiakou University, Hebei Zhangjiakou, 075000, China; 2. The First Hospital of Hebei Medical University Shijiazhuang)*

【Abstract】 **Objective** The clinical and pathogenic characteristics of multidrug-resistant bacterial infections were analyzed in pediatric inpatients in this region. **Methods** The pathogen detection results and related clinical data of all pediatric inpatient specimens from a certain hospital from 2016 to 2022 were collected as the research subjects. The various samples of sputum, venous blood, and mid stage urine were collected from children for pathogen cultivation, isolation, identification, and drug sensitivity testing. After preliminary screening of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by K-B disk diffusion method, The β-Lactam resistance gene (mecA), Macrolide resistance gene (ermA, ermC), tetracycline resistance gene (tetM), aminoglycoside resistance gene (aac(6′)/aph(2′)) were amplified by PCR, and the SCCmec typing was performed by molecular beacon quantitative PCR. **Results** In this study, 122 children were infected with multidrug-resistant bacteria, of which 60.66% were boys. The main samples of multidrug-resistant bacterial infections detected were sputum samples (59.02%), followed by venous blood samples (14.75%). A total of 122 multidrug-resistant bacteria were detected, of which 64.48% were Gram negative bacteria, mainly *Escherichia coli* (35/122, 28.69%) and *Klebsiella pneumoniae* (22/122, 18.03%). 38.52% were gram positive bacteria, mainly *S. aureus* (32/122, 26.23%) and *Streptococcus pneumoniae* (10/122, 8.20%). 63 strains of Gram negative bacteria were found in the neonatal intensive care unit, including 39 strains of Gram negative bacteria. There were 37 strains in the pediatric intensive

* **【通讯作者】** 殷晓宁, E-mail: 849204410@qq.com

【作者简介】 贾维宁(1982-), 女, 河北张家口人, 医学硕士, 讲师。研究方向: 医学教育。E-mail: 770572339@qq.com

care unit, including 23 strains of Gram negative bacteria. There were 22 strains in the general pediatric ward, including 13 strains of Gram negative bacteria. The drug sensitivity test showed that the drug resistance rate of 35 strains of *E. coli* to ampicillin was 100%, while the drug resistance rate to Ceftazidime, cefepime, Levofloxacin, Moxifloxacin, Gentamicin, and Trimethoprim/sulfamethoxazole was high, 48.57%, 42.86%, 62.86%, 45.71%, 65.71%, and 57.14%, respectively. The resistance rates to Amikacin, Imipenem and Meropenem were 14.29%, 17.14% and 17.14%, respectively. The resistance rate of 32 strains of *S. aureus* to penicillin was 100%, and the resistance rate to Erythromycin, Clindamycin, Gentamicin, tetracycline, Ciprofloxacin, Levofloxacin, and Trimethoprim/sulfamethoxazole was 96.88%, 78.13%, 71.88%, 53.13%, 78.13%, 68.75%, and 40.63%, respectively. There was no resistance to Vancomycin and Linezolid. Among 32 strains of *S. aureus*, 23 strains of MRSA were detected, with a detection rate of 71.88%. The detection rates of drug-resistant genes *mecA*, *ermA*, *ermC*, *tetM*, *aac(6')*/*aph(2')* in 23 MRSA strains were 100%, 88.89%, 83.33%, 72.22%, and 55.56%, respectively. Three types of SCCmec were detected in 23 MRSA strains, of which 56.52% were type III (13/23). **Conclusion** The infection of multidrug-resistant bacterial strains in hospitalized pediatric patients in this region mainly comes from sputum samples, mainly distributed in neonatal intensive care units, with Gram negative bacteria as the main source. Multidrug resistant *E. coli* and *S. aureus* have a high resistance rate to a variety of antibiotics. MRSA carries a variety of drug resistance genes, mainly SCCmec III.

【Key words】 multi drug resistant bacteria; methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; drug resistance genes

近年来全球耐药形势日渐严峻,多重耐药菌(multi-drug resistant bacteria, MDRO)已成为急需解决的公共卫生问题之一^[1]。由于儿科患者自身免疫力低,容易受到病原微生物侵袭,而多重耐药菌的出现对患儿的治疗及预后造成极大影响,严重者甚至危及生命安全^[2]。金黄色葡萄球菌是常见致病菌,位居革兰阳性菌检出率第一位。它可定植于人体的皮肤、呼吸道、鼻腔、手术切口等部位,临床上可引起呼吸道感染、手术切口感染等。在抗生素选择压力下,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)已成为全球范围内主要的多重耐药菌。有关研究显示,2018年我国 ISPED 监测的儿科患者感染病原菌中,MRSA 在金黄色葡萄球菌中的占比为 34.9%,且对常用抗生素耐药率较高^[3]。*mecA* (methicillin resistance determinant A)是由转座子携带并整合至葡萄球菌染色体的 *mec* 部位,是 MRSA 对 β -内酰胺类抗生素耐药的重要机制。*mecA* 位于一个具有移动能力的外来片段,这个片段被称为葡萄球菌盒式染色体(staphylococcal cassette chromosome *mec*, SCCmec),其耐药机制属于质粒介导的耐药。它是 MRSA 多重耐药的重要的遗传学基础。SCCmec 可携带多种质粒和转座子,从而对多种抗生素产生耐受性。根据 SCCmec 的结构不同,可分为 I、II、III、IV 和 V 型。不同类型的 SCCmec 携带的基因存在一定差异,从而其流行特点和耐药性不同。

本研究通过回顾性分析 2016-2022 年某医院儿科所有住院部患儿送检标本的病原菌检出结果,探索本地区儿科住院患者多重耐药菌感染病原学特点,结果报道如下。

材料与方法

1 研究对象

收集 2016-2022 年某医院儿科所有住院部患儿送检标本的病原菌检出结果及相关临床资料为本次研究对象。纳入标准:①临床资料完整;②年龄 0~14 岁;③于儿科住院,已进行抗菌治疗时间 ≥ 2 d;④送检样本合格。排除标准:①住院前已发生感染者;②合并感染结核杆菌等需要长期进行抗菌药物治疗者;③合并多种病原菌感染者。同一患者同一部位标本只统计首次培养结果。

本研究获本院伦理委员会审核批准。

2 标本采集及药敏试验

于无菌条件下,采集患儿痰液、静脉血、中段尿、腹水及腹腔引流液、脓液、灌洗液、粪便等标本:①痰液标本,清洁口腔后,使用一次性无菌吸痰管吸取喉深部痰液;②静脉血标本,对患儿皮肤消毒后,采集全血标本于血培养瓶内;③中段尿标本,嘱患者憋尿 > 2 h 后,留取中段尿于无菌试管内;④腹水及腹腔引流液、灌洗液等标本,使用一次性无菌试管采集 3~5 mL 相应液体标本;⑤脓液标本,进行常规消毒后,使用一次性棉拭子采集标本置于无菌试管内;⑥粪便标本,使用无菌试管采集患儿粪便 5~10 g。按照《全国临床检验操作规程(第四版)》^[4],对采集标本进行细菌培养、分离。采用自动微生物分析仪及药敏分析仪(法国梅里埃)进行病原菌鉴定。按照 CLSI 推荐的琼脂纸片扩散法和最低抑菌浓度进行药敏试验,试验结果依据 CLSI 2021 版进行判读。

3 多重耐药菌定义

依据《多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识》^[5]:对临床使用的 3 类及 3 类以上常用抗菌药物(β -内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类)同时呈现耐药

的细菌,则判定为多重耐药菌。

4 MRSA 初筛

用接种环挑取经自动微生物分析仪确定为金黄色葡萄球菌的单一纯菌落,加入灭菌生理盐水制备成0.5标准麦氏浊度混悬液。取适量菌液后,采用K-B(30 μg 头孢西丁)纸片扩散法进行药敏试验,依据CLSI 2021版,抑菌环直径≤21 mm判定为耐药菌株。

5 耐药基因扩增

5.1 DNA 提取 依据 OMEGA 试剂盒说明书进行 DNA 提取:将通过的初筛的 MRSA 菌株接种于血培养基中,37 °C 恒温培养 24~48 h。挑取饱满菌落接种于 LB 液体培养基,过夜培养。将菌液室温下 4 000 r/min(离心半径 10.5 cm)离心 10 min,弃上清液,加入 TE 缓冲液(180 μL)、溶菌酶(20 μL,50 mg/mL),静置 30 min。加入 25 μL 蛋白酶 K,振荡混匀后,55 °C 水浴 1 h。加入 5 μL RNA ase A,振荡混匀后静置 20 min,10 000 r/min 离心 5 min,弃上清液。加入 200 μL 缓冲液,振荡混匀后,于 65 °C 条件下孵育 10 min。加入无水乙醇 200 μL,振荡混匀后 10 000 r/min 离心 2 min。将上述样本转移至收集柱内,10 000 r/min 离心 1 min,将收集柱转移至新的收集管,加入 500 μL HB 缓冲液,10 000 r/min 离心 1 min,弃液体。加入 500 μL DNA Wash 混合液,10 000 r/min 离心 1 min,弃液体。将收集柱转移至新的收集管,加入 500 μL HB 缓冲液,10 000 r/min 离心 2 min。将收集柱转移至新的收集管,加入 60 °C 预热后的 ddH₂O 50~100 μL,于 65 °C 条件下孵育 5 min,10 000 r/min 离心 1 min,收集 DNA。利用 Nanodrop 2000 检测浓度后,保存于-20 °C 条件下。

5.2 耐药基因扩增 使用 PCR 对 β-内酰胺类耐药基因(mecA)、大环内酯类耐药基因(ermA、ermC)、四环素类耐药基因(tetM)、氨基糖苷类耐药基因(aac(6′)/aph(2′))进行扩增。根据参考文献[6]及 GenBank 数据库基因序列信息进行引物设计,由上海铂尚生物科技公司合成。PCR 反应体系:4 μL DNA 模板,1.25 μL TaqDNA 聚合酶,2.5 μL dNTP 混合物,2.5 μL 10 × 扩增缓冲液,上下引物各 1 μL,加入双蒸水补足至 25 μL。反应条件:94 °C 预变性 5 min;94 °C 变性 30 s,50 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,30 个循环;72 °C 终延伸 10 min。PCR 扩增产物纯化后,使用 1.0%琼脂糖凝胶进行电泳 30 min,观察结果并记录结果。

6 MRSA SCCmec 分型

进过耐药基因扩增后,对检出 mecA 的菌株采用分子信标定量 PCR 法(MB-PCR)进行 SCCmec 分型。分子探针设计参照文献[7],由上海铂尚生物科技公司合成。MB-PCR 反应体系:1 μL DNA 模板,1.25

μL Taq DNA 聚合酶,1 μL dNTP 混合物,1 μL 10 × 扩增缓冲液,上下引物各 0.5 μL,加入双蒸水补足至 10 μL。反应条件:95 °C 预变性 10 min;95 °C 变性 30 s,55 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,35 个循环;72 °C 终延伸 10 min。取 PCR 扩增产物于琼脂糖凝胶中电泳并观察结果。

结 果

1 标本分布情况

本次研究中 122 例患儿为多重耐药菌感染,均为单一病原菌感染。男性患儿 74 例(60.66%),女性患儿 68 例(39.34%)。122 株多重耐药株主要来自痰液标本(72/122,59.02%),其次来自静脉血标本(18/122,14.75%),中段尿标本、腹水及腹腔引流液标本、脓液标本、灌洗液标本、粪便标本、其他标本的占比分别为 9.84%(12/122)、6.56%(8/122)、4.10%(5/122)、2.46%(3/122)、1.64%(2/122)、1.64%(2/122)。

2 病原菌分布特点

122 株多重耐药菌中,64.48%为革兰阴性菌(75/122),38.52%为革兰阳性菌(47/122)。革兰阴性菌中,28.69%为大肠埃希菌(35/122)、18.03%为肺炎克雷伯菌(22/122)、6.56%为流感嗜血杆菌(8/122)。革兰阳性菌中,26.23%为金黄色葡萄球菌(32/122)、8.20%为肺炎链球菌(10/122)。其中,新生儿重症监护病房 63 株(63/122,51.64%),61.90%为革兰阴性菌(39/63),38.10%为革兰阳性菌(24/63)。儿科重症监护室 37 株(37/122,30.33%),其中 62.16%为革兰阴性菌(23/37),38.74%为革兰阳性菌(14/37)。普通儿科病房 22 株(22/122,18.03%),其中 59.09%为革兰阴性菌(13/22),40.91%为革兰阳性菌(9/22)(表 1)。

表 1 不同病房多重耐药菌分布情况
Table 1 Distribution of multidrug-resistant bacteria in different wards

病原菌 Pathogenic bacteria	新生儿 重症病房 Neonatal Intensive Care Unit	儿科重症 监护室 Pediatric intensive care unit	普通儿科 病房 General pediatric ward	合计 Total
革兰阴性菌	39	23	13	75
大肠埃希菌	17	11	7	35
肺炎克雷伯菌	10	7	5	22
流感嗜血杆菌	5	2	1	8
铜绿假单胞菌	4	1	0	5
阴沟肠杆菌	1	2	0	3
卡他布兰汉菌	2	0	0	2
革兰阳性菌	24	14	9	47
金黄色葡萄球菌	15	9	8	32
肺炎链球菌	5	4	1	10
屎肠球菌	4	1	0	5

3 主要病原菌耐药性分析

3.1 大肠埃希菌耐药性分析 药敏试验结果显示,35株大肠埃希菌对青霉素类氨苄西林的耐药率为100%,对头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星、莫西沙星、庆大霉素、复方新诺明的耐药率高于40%,对阿米卡星、亚胺培南、美罗培南的耐药率低于20%。见表2。

表2 大肠埃希菌耐药性分析
Table 2 Analysis of antibiotic resistance of *E. coli*

抗菌药物 Antibiotics	大肠埃希菌(<i>n</i> =35) <i>E. coli</i>	
	耐药株(株)	耐药率(%)
	Drug resistant strains	Drug resistance rate
氨苄西林	35	100.00
头孢他啶	17	48.57
头孢吡肟	15	42.86
左氧氟沙星	22	62.86
莫西沙星	16	45.71
庆大霉素	23	65.71
阿米卡星	5	14.29
亚胺培南	6	17.14
美罗培南	6	17.14
复方新诺明	20	57.14

3.2 金黄色葡萄球菌耐药性分析 药敏试验结果显示,32株金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率为100%,对红霉素、克林霉素、庆大霉素、四环素、环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明的耐药率高于40%,未产生对万古霉素、利奈唑胺的耐药株。见表3。

表3 金黄色葡萄球菌耐药性分析
Table 3 Analysis of drug resistance of *S. aureus*

抗菌药物 Antibiotics	金黄色葡萄球菌(<i>n</i> =32) <i>S. aureus</i>	
	耐药株(株)	耐药率(%)
	Drug resistant strains	Drug resistance rate
青霉素	32	100.00
红霉素	31	96.88
克林霉素	25	78.13
庆大霉素	23	71.88
四环素	17	53.13
环丙沙星	25	78.13
左氧氟沙星	22	68.75
复方新诺明	13	40.63
万古霉素	0	0.00
利奈唑胺	0	0.00

4 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药基因携带情况

32株金黄色葡萄球菌中,共检出23株MRSA,检出率71.88%。23株MRSA,全部检出β-内酰胺类耐药基因 *mecA*,检出率为100%(23/23)。20株检出大环内酯类耐药基因 *ermA*,检出率86.96%(20/23)。19株检出大环内酯类耐药基因 *ermC*,检出率82.61%(19/23)。16株检出四环素类耐药基因 *tetM*,检出率

69.57%(16/23)。12株检出氨基糖苷类耐药基因 *aac(6')*/*aph(2')*,检出率52.17%(12/23)。23株MRSA通过分子信标定量PCR法进行SCC*mec*分型,共检出三种SCC*mec*型,其中56.52%为Ⅲ型(13/23),30.43%为Ⅱ型(7/23),13.05%为Ⅳ型(3/23)。

讨论

随着抗菌药物的广泛使用及侵入性操作的增加,儿科住院患者多重耐药菌的检出率及耐药率逐年上升,对儿童的健康安全造成严重危害,明确病原体的临床特征及病原学特点,对临床的诊断及质量具有重要意义^[8]。

本次研究共检出122株多重耐药菌,主要来自痰液标本,以新生儿重症监护病房为主。64.48%为革兰阴性菌,主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌。38.52%为革兰阳性菌,主要为金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌。新生儿重症监护病房63株,儿科重症监护室37株,普通儿科病房22株,均以革兰阴性菌为主。陈丽琴等^[9]研究发现,多重耐药菌主要为大肠埃希菌,检出最多的科室为新生儿科,主要从痰液标本分离到。与本次研究结果一致。新生儿重症监护室主要为早产(孕周<37周)、低出生体重及需要接受手术的新生儿设置,因此容易造成多重耐药菌感染^[10]。

药敏试验显示,大肠埃希菌对多种抗生素产生耐药性。相关研究发现,广谱β-内酰胺酶(ESBL)是革兰阴性菌引起多重耐药的重要原因,大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌最容易获得ESBL,ESBL病原体的出现对第三代头孢菌素及单环β-内酰胺类抗生素产生耐药^[11]。金黄色葡萄球菌对青霉素完全耐药,对除万古霉素、利奈唑胺外其他的抗生素耐药率均较高。与全天文等^[12]研究结果一致。MRSA耐药机制主要为细菌灭活酶及修饰酶的产生、抗生素作用靶位的改变、外排泵作用等。在抗菌药物的作用下,参与细菌细胞壁合成的青霉素结合蛋白(penicillin-binding proteins, PBPs)发生变化,形成与β-内酰胺类抗生素亲和力低的青霉素结合蛋白2a(penicillin-binding protein 2a, PBP2a),从而使细菌对β-内酰胺类抗菌药物产生耐药,为临床治疗带来巨大挑战^[13]。

本次研究检出的32株金黄色葡萄球菌多重耐药菌中,共检出23株MRSA。23株MRSA中,*mecA*的携带率为100%,*ermA*、*ermC*、*tetM*、*aac(6')*/*aph(2')*的携带率均高于50%。通过分子信标定量PCR法对23株MRSA进行SCC*mec*分型,共检出三种SCC*mec*型,55.56%为Ⅲ型。了解MRSA的分子流行病学特点对临床上进行MRSA防控具有重要意义,SCC*mec*分型是将通过水平转移获得SCC*mec*元件的MRSA

菌株进行分类,可以对 MRSA 菌株进行快速鉴定和分型^[14]。研究发现,MRSA 的耐药性与 SCCmec 基因的克隆变异相关,目前 SCCmec 的基因型主要有 5 种,不同分型的 MRSA 菌株耐药特征不同,SCCmec III 型因含有多耐药基因的质粒与转座子,因此携带的耐药基因较其他分型更多^[15]。

综上所述,本地区儿科住院患儿感染多重耐药菌,主要为革兰阴性菌,以痰液标本为主,多发生于新生儿重症监护病房。多重耐药金黄色葡萄球菌以 MRSA 为主,携带多种耐药基因,对青霉素类、大环内酯类、四环素类抗菌药物的耐药率普遍较高。临床上应对多重耐药菌做好监测工作,对多重耐药菌进行进一步的研究,开发新的治疗方法,有效控制感染的发生。

【参考文献】

- [1] Peters L O L, Khu Dtk, et al. Multiple antibiotic resistance as a risk factor for mortality and prolonged hospital stay: A cohort study among neonatal intensive care patients with hospital-acquired infections caused by gram-negative bacteria in Vietnam[J]. PLoS One, 2019, 14(5): e0215666.
- [2] Morris CP, Bergman Y, Tekle T, et al. Cefiderocol antimicrobial susceptibility testing against multidrug-resistant Gram-negative bacilli: a comparison of disk diffusion to broth microdilution[J]. J Clin Microbiol, 2020, 59(1): 49-53.
- [3] 付盼,王传清,俞蕙,等. 中国儿童细菌耐药监测组 2018 年儿童细菌感染及耐药监测[J]. 中国循证儿科杂志, 2019, 14(5): 321-326.
- [4] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2014.
- [5] 黄勋,邓子德,倪语星,等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1): 1-9.
- [6] Shahsavan S, Emaneini M, Noorazar-Khoshgnab B, et al. A high prevalence of mupirocin and macrolide resistance determinant among *Staphylococcus aureus* strains isolated from burnt patients [J]. Burns, 2012, 38(3): 378-82.
- [7] Chen L, Mediavilla JR, Oliveria DC, et al. Multiplex real-time PCR for rapid *Staphylococcus* cassette chromosome mec typing [J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(11): 3692-3706.
- [8] 孙艳,马旻轩,阴晴,等. 某三甲医院临床分离多药耐药菌流行病学分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13): 1931-1935.
- [9] 陈丽琴,李亚玲,李小娟,等. 儿童医院临床分离多重耐药菌的流行病学分析[J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(1): 40-47.
- [10] Giuffrè M, Geraci D M, Bonura C, et al. The increasing challenge of multidrug-resistant gram-negative bacilli: Results of a 5-year active surveillance program in a neonatal intensive care unit [J]. Medicine, 2021, 95(10): e3016.
- [11] Xuan L, Xuan X, Yang X, et al. Risk factors for infection and/or colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis [J]. Internat J Antimicrob Agents, 2021, 50(5): 622-628.
- [12] 全天文. 儿童重症医学科多重耐药菌感染的高危因素、耐药性分析及应对策略[D]. 青岛大学, 2020.
- [13] Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. An Rev Biochem, 2020, 84(1): 577-601.
- [14] Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, et al. Methicillin Resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 39(4): 273-282.
- [15] Mohammadi M, Bahrami N, Khajavian M, et al. The occurrence of type I, II and III Integrons in multi-drug resistance and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Iran [J]. Curr Microbiol, 2020, 77(3): 1653-1659.

【收稿日期】 2023-05-27 【修回日期】 2023-08-13