

## 2015—2017年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药变迁及流行调查

李继红<sup>1</sup> 时东彦<sup>1\*</sup> 李媛媛<sup>2</sup> 范士英<sup>1</sup> 孙倩<sup>1</sup> 张琳<sup>1</sup>

(1 河北医科大学第二医院, 石家庄 050000; 2 河北医科大学, 石家庄 050000)

**摘要:** **目的** 了解河北医科大学第二医院2015—2017年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)变迁及流行特征, 并进行流行病学分析。**方法** 采用Vitek 2-Compact进行细菌鉴定和药物敏感试验测定, 使用Whonet 5.6软件及SPSS 5.0进行数据统计分析, PCR扩增碳青霉烯酶基因 $bla_{KPC-2}$ 和 $bla_{NDM-1}$ ; 对有流行病学意义的菌株进行多位点序列分型(MLST), 目的产物经基因测序和BLAST网上比对确定其基因型。**结果** 2015—2017年共检出肺炎克雷伯菌非重复菌株4076株。其中, CRKP 831株, 占比为20.4%, CRKP主要来源为痰、尿、血, 以腹腔引流液耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌检出率最高, 为22.4%~55.5%; 3年间其对亚胺培南耐药率分别为19.3%、24.2%和22.4%, 美罗培南耐药率为18.5%、23.1%和21.2%。CRKP对所测试全部抗菌药物耐药率均显著高于碳青霉烯类敏感肺炎克雷伯菌(CSKP)。氨基糖苷类、复方磺胺甲噁唑、头孢替坦对CRKP相对敏感, 其他抗菌药物耐药率均高于90%, CS-KP对所测试全部抗菌药物耐药率均低于40%; 2016年神经外科耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌检出率由2015年3%上升至8%, 集中在重症监护室(ICU), 耐碳青霉烯酶基因型均为 $bla_{KPC-2}$ 型, 选取神经外科ICU 10d内分离的5株CRKP进行MLST分型, 均属于ST11型。**结论** 3年间我院肺炎克雷伯菌耐药情况的变化及2016年在神经外科ICU病房出现的克隆传播, 提示我们需采取有效的医院感染防控措施, 进一步规范控制抗菌药物使用。

**关键词:** 肺炎克雷伯菌; 耐药监测; 碳青霉烯酶; 同源性

**中图分类号:** R978.1, R378.2 **文献标志码:** A

## Epidemiological characteristics of nosocomial infections and resistance surveillance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from 2015 to 2017

Li Ji-hong, Shi Dong-yan, Li Yuan-yuan, Fan Shi-ying, Sun Qian and Zhang Lin

(1 The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000; 2 Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000)

**Abstract Objective** To investigate the resistance surveillance and epidemiological characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*(CRKP) isolated from the patients in the Second Hospital of Hebei Medical University between January 2015 to December 2017, and to perform homologous analysis. **Methods** Vitek2-Compact was used for bacterial identification and drug susceptibility testing. Statistical analysis was performed using Whonet 5.6 and SPSS 5.0. The carbapenemase gene KPC-2 and NDM-1 were amplified by PCR in suspected pandemic strains. Five strains were subjected to multilocus sequence typing (MLST). The target product was genotyped by gene sequencing and online comparisons using BLAST. **Results** From 2015 to 2017, a total of 4,076 non-replicating *Klebsiella pneumoniae* strains were detected, of which 831 were resistant to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, accounting for 20.4% of the total strains. The major sources of CRKP were sputum, urine, and blood. The highest detection rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* was from 22.4% to 55.5% in

收稿日期: 2018-01-02

基金项目: 河北省科技厅指导性计划: 河北省血流感染病原菌耐药监测及价值评估(No. 152777238)

作者简介: 李继红, 女, 生于1971年, 硕士, 副主任检验师, 主要从事临床微生物检测和细菌耐药机制研究, E-mail: 952224925@qq.com

\*通讯作者: E-mail: shidongyan73@126.com

peritoneal drainage fluid. The resistant rates to imipenem were 19.3%, 24.2%, and 22.4% respectively in the three years. The resistant rate to meropenem was high. The rates were 18.5%, 23.1%, and 21.2%. The resistant rates of the carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) to all antibacterial agents tested were significantly higher than those of carbapenem-sensitive *Klebsiella pneumoniae* (CSKP). CRKP were relatively sensitive to aminoglycosides, cotrimoxazole, and cefotetan, and the resistance rates to other antimicrobial agents were all higher than 90%. The resistant rates of CSKP to all tested antimicrobial agents were all lower than 40%. The detection rate of surgical carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* increased from 3% in 2015 to 8%, mainly distributing in the ICU wards. The carbapenem-resistant genotypes were all KPC-2 types, which were selected within 10 days from neurosurgery ICU. The five CRKPs were MLST typed and all belonged to type ST11. **Conclusion** The change of *Klebsiella pneumoniae* resistance in our hospital during the past three years and the clone transmission in the neurosurgery ICU ward in 2016 prompted us to take effective prevention against nosocomial infections and control measures to further regulate the use of antimicrobial drugs.

**Key words** *Klebsiella pneumoniae*; Bacterial resistance surveillance; Carbapenemase resistance; Homology

近年来,随着细菌耐药形式不断严峻,碳青霉烯类药物大量使用的选择性压力造成耐碳青霉烯菌检出率日益上升,耐碳青霉烯类肠杆菌科(carbapenem resistant Enterobacteriaceae, CRE)监测为目前国内各大医院抗菌药物合理应用整治行动的一项主要任务。2015—2017年我院耐药监测数据显示,医院内感染存在的主要问题为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenemase-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP),我院CR-KP数据高于国内同期CHINET数据及同等规模医院水平,并出现在个别病区的暴发流行,为了解CR-KP的感染特点及耐药特征及变化趋势,特报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 菌株来源

2015年1月—2017年12月由我院门诊及住院患者各类临床标本中分离的肺炎克雷伯菌4076株(剔除同一患者相同部位重复分离的菌株)。

### 1.2 培养鉴定及药敏试验

血培养采用BacT/Alert3D全自动血培养仪,菌种鉴定及药敏试验采用Vitek2-compact全自动细菌鉴定药敏仪,质控菌株为大肠埃希菌ATCC25922,铜绿假单胞菌ATCC27853,按美国临床实验室标准委员会(clinical and laboratory standard institute, CLSI)2017版选药规则、判读标准和质控要求进行药敏试验和结果判定<sup>[1]</sup>。头孢哌酮/舒巴坦的折点参照头孢哌酮。

### 1.3 碳青霉烯酶基因检测

按照细菌基因组DNA提取试剂盒说明书提取DNA模板。参考文献[2]合成碳青霉烯酶基因 $bla_{KPC-2}$ 、 $bla_{NDM-1}$ 引物NDM-1 F: GGTTCGGCGATCTGGTTTTTCR:CGGAATGGCTCATCACGATC,引物序列KPC-2 F: GCTACACCTAGCTCCACCTTC, R:

ACAGTGGTTTGGTAATCCATGC。PCR扩增体系为25μL,其中2×Es Taq Master Mix 12.5μL,模板2μL,上、下游引物(10μmol/L)各1μL, ddH<sub>2</sub>O 8.5μL。反应条件为: 94℃ 5min, 94℃ 60s, 退火52℃ 60s, 72℃ 60s, 35个循环, 72℃ 10min。KPC-2目的条带1,000bp, NDM-1目的条带620bp, 所得产物经15g/L琼脂糖凝胶电泳观察结果。

### 1.4 多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)

参照[http://bigsdbs.web.pasteur.fr/klebsiella/primers\\_used.html](http://bigsdbs.web.pasteur.fr/klebsiella/primers_used.html)公布的引物和扩增标准方案进行扩增 $gapA$ 、 $infB$ 、 $mdh$ 、 $pgi$ 、 $phoE$ 、 $rpoB$ 和 $tonB$  7个管家基因,扩增引物作为测序引物对扩增产物测序,测序结果提交至<http://bigsdbs.web.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html>进行比对,通过[http://bigsdbs.web.pasteur.fr/perl/bigsdbs/bigsdbs.pl?db=pubmLst\\_klebsiella\\_seqdef\\_public](http://bigsdbs.web.pasteur.fr/perl/bigsdbs/bigsdbs.pl?db=pubmLst_klebsiella_seqdef_public)查询得到相应基因型。

### 1.5 统计学分析

对于同一患者只统计初次分离株,采用WHONET 5.6和SPSS5.0软件进行行数据处理和统计分析。

## 2 结果

### 2.1 3年间肺炎克雷伯菌标本构成

2015—2017年共检出肺炎克雷伯菌非重复菌株4076株,2015年占全院病原菌构成比第二位1129株(14%),2016—2017年均据第一位,分别为1344株(16%)、1603株(17%),共检出CRKP831株,总检出率为20.4%,CRKP及KP主要来源均为痰、尿、血。3年间血、分泌物CRKP检出率逐年升高,2015—2016年检出率最高为腹腔引流液标本占22.4%~55.5%,其次为胆汁27.5%~31.2%,2017年痰、尿、腹腔引流液、胆汁CRKP占比均出现下降(表1)。

### 2.2 3年间肺炎克雷伯菌耐药率

表1 3年间肺炎克雷伯菌标本构成比

Tab. 1 The pathogen distribution of major specimens during three years

标本类型	2015年					2016年					2017年				
	KP 株数	构成比 /%	CRKP 株数	构成比 /%	CRKP /KP	KP 株数	构成比 /%	CRKP 株数	构成比 /%	CRKP /KP	KP 株数	构成比 /%	CRKP 株数	构成比 /%	CRKP /KP
痰	883	78.2	150	75	16.9	1014	75.4	218	72.9	21.4	1171	73.1	246	74	21
尿	95	8.4	12	6	12.6	94	7	18	6	19.1	144	9	19	5.7	13.2
血	49	4.3	8	4	16.3	75	5.6	14	4.7	18.6	99	6.2	21	6.3	21.2
分泌物	29	2.6	4	2	13.7	48	3.6	8	2.7	16.6	67	4.2	13	3.9	19.4
腹腔引流液	18	1.6	8	4	44.4	36	2.7	20	6.7	55.5	49	3.1	11	3.3	22.4
胆汁	29	2.6	8	4	27.5	16	1.2	5	1.7	31.2	20	1.2	2	0.6	10
肺泡灌洗液	1	0	0	0	0	16	1.2	8	2.7	50	12	0.7	5	1.5	41.6
导管尖端	2	0	0	0	0	3	0.2	1	0	0	9	0.6	9	3	100
脑脊液	2	0	0	0	0	4	0.3	4	1.3	100	6	0.4	0	0	0
其他	21	1.9	11	5	23.8	38	2.8	3	1	7.9	26	1.6	5	1.5	19.2
合计	1129	100	201	100	17.8	1344	100	299	100	22.2	1603	100	331	100	20.6

肺炎克雷伯菌对庆大霉素、阿米卡星耐药率2016年呈现下降,2017年出现上升,头孢替坦耐药率3年间连续上升,分别为19.5%、21.5%和22.3%,其余所测试抗菌药物耐药率2016年全部上升,2017年全部下降。亚胺培南耐药率分别为19.3%、24.2%和22.4%,美罗培南耐药率为18.5%、23.1%、21.2%。3年间耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)对所测试全部抗菌药物耐药率均显著高于碳青霉烯类敏感肺炎克雷伯菌(CSKP),经SPSS分析,与CSKP比较,CRKP耐药率 $P<0.05$ 。氨基糖苷类、复方磺胺甲噁唑、头孢替坦对CRKP相对敏感,其他抗菌药物耐药率均高于90%,CSKP对所测试全部抗菌药物耐药率均低于40%(表2~3)。

### 2.3 CRKP在我院病区分布情况

CRKP在我院主要分布于ICU、呼吸内科,占60%左右,其他科室呈散在分布,数据监测显示2016年神经外科CRKP检出率由2015年3%上升至8%,进一步分析发现全部20株均来自痰标本,1~4月检出17株,4月份ICU 1床检出4例,2~4月份ICU 2床检出3例,1~2月份ICU 4床检出2例,6月和10月份ICU 10床检出2例,耐药谱型均完全一致,可能出现了一个暴发流行,病死率30%(表4)。

### 2.4 碳青霉烯酶检测及MLST

选取2015—2017年神经外科ICU病房CRKP30株进行PCR扩增碳青霉烯酶基因 $bla_{KPC-2}$ 和 $bla_{NDM-1}$ ,结果显示,神经外科ICU病房CRKP碳青霉烯酶基因型均为KPC-2型;选取神经外科ICU 10d内分离的5株CRKP进行MLST分型,均属于STII型。

表2 3年间肺炎克雷伯菌耐药率/%

Tab. 2 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to antimicrobial from 2015 to 2017/%

抗菌药物	2015(n=1129)		2016(n=1344)		2017(n=1603)	
	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感
氨苄西林/舒巴坦	51.2	43.3	52.4	42.6	51.8	43.4
头孢呋辛	50.8	46.8	52.2	45.2	51.9	45.9
头孢曲松	49	50.1	51.2	48.7	50.5	49.3
哌拉西林	49.1	47.1	50.1	45.7	48.5	46.6
复方磺胺甲噁唑	40.3	59.7	43.3	56.7	39.9	60.1
氨基曲南	37	62.2	42.1	57.5	40.4	59.5
环丙沙星	32.9	63.8	37.4	59.5	38.1	58.1
头孢他啶	31.7	66	37.1	61.6	35.3	62.7
左氧氟沙星	29.3	67.9	33.7	64.1	32.7	64.8
庆大霉素	37.1	62.3	33	66.4	33.4	66
头孢吡肟	26.4	72.1	31.2	66.7	29.4	70
妥布霉素	24.1	60.1	29	57.3	25.7	61.1
头孢哌酮/舒巴坦	20.6	67.4	26.5	64.9	23	69.4
哌拉西林/三唑巴坦	21.8	74.7	26.3	71.1	22.9	72.6
亚胺培南	19.3	77	24.2	74.3	22.4	76
美罗培南	18.5	81.2	23.1	75.9	21.2	78.3
头孢替坦	19.5	79.3	21.5	75.9	22.3	76.2
阿米卡星	16.7	83.1	14.6	85.1	14.9	84.8

## 3 讨论

肺炎克雷伯菌是临床上最重要的革兰阴性菌之一,既可导致呼吸道感染,也可导致泌尿道感染甚至血流感染,尤其在重症医学科、神经外科和呼吸内科多见<sup>[3]</sup>,国外文献报道,该菌居医院获得性感染的第4位<sup>[4]</sup>,2013—2015年CHINET<sup>[5-7]</sup>数据显示该菌在我国主要三甲医院居第二位(14%左右)。我院2015

表3 2015—2017年CSKP及CRKP对抗菌药物耐药率  
Tab. 3 Susceptibility of CSKP and CRKP to antimicrobial agents from 2015 to 2017

抗菌药物	2015年				2016年				2017年			
	CSKP(n=914)		CRKP(n=214)		CSKP(n=1018)		CRKP(n=325)		CSKP(n=1212)		CRKP(n=377)	
	R/%	S/%	R/%	S/%	R/%	S/%	R/%	S/%	R/%	S/%	R/%	S/%
氨苄西林/舒巴坦	38.5	54	97.8	0.5	37.5	56.2	99.6	0.1	38	56.4	99.2	0
头孢呋辛	38.2	59	99.3	0.7	36.9	59.8	100	0	38.2	59.1	99.7	0.3
头孢曲松	37.6	62	97.8	1.6	35.5	64.3	99.9	0	36.5	63.4	100	0
哌拉西林	37.7	58	98.5	1.5	34.3	60	99.9	0.1	34.9	59.2	99.5	0.3
复方磺胺甲噁唑	33	67	74.7	25	33.1	66.9	76.2	24	35	65	58.9	41
氨曲南	21.9	78	98.4	1.3	23.8	75.7	99	0.7	23.6	76.3	99.2	0.8
环丙沙星	19	78	92.5	5.5	20	76.2	97	2.7	23.3	72.4	92.6	6.6
头孢他啶	16.3	81	96.2	2.7	17.3	81.2	99.4	0.4	16.9	80.8	99.7	0.3
左氧氟沙星	15.7	82	90.8	7.6	16.2	81.7	95.1	3.5	17.3	80.2	90.7	7.2
庆大霉素	27.4	72	83	15	23.1	76.8	88.6	11	22.7	77	73.7	25
头孢吡肟	10	89	94.5	3.8	10.1	88	98.2	0.6	10.4	89.1	97.1	1.9
妥布霉素	9.7	71	87.2	8.4	9.7	72.9	93.2	4.7	11.1	72.9	79.6	16
头孢哌酮/舒巴坦	4.2	81	92.7	4.3	5	85.8	93.7	1.9	2.8	88.5	94.8	1.2
哌拉西林/三唑巴坦	4.2	92	95.6	2.9	3.3	93.9	98.8	0.9	2.3	92.8	98.4	0.5
头孢替坦	2.7	96	88.8	9.3	3.8	94.8	78.8	16	3.1	96	87.3	9
阿米卡星	3.9	96	74.7	24	3.1	96.8	59.1	40	2.6	97.4	61.5	38

表4 2016年我院神经外科CRKP分布情况  
Tab. 4 Distribution of CRKP in neurosurgery during 2016

时间	床位	耐药谱型	诊断	转归
20160401	ICU1	XDR	动脉瘤	死亡
20160405	ICU1	XDR	脑出血	出院
20160418	ICU1	XDR	脑梗	死亡
20160422	ICU1	XDR	脑出血	出院
20160215	ICU2	XDR	脑出血	出院
20160305	ICU2	XDR	脑出血	死亡
20160401	ICU2	XDR	脑出血	出院
20160131	ICU4	XDR	脑出血	出院
20160214	ICU4	XDR	脑出血	死亡
20160613	ICU10	XDR	脑出血	出院
20161002	ICU10	XDR	脑出血	出院
20160421	ICU2	XDR	大面积脑梗	死亡
20160411	ICU5	XDR	脑积水	出院
20160913	ICU7	MDR	脑出血	出院
20160223	25	MDR	脑出血	出院
20160311	27	XDR	脑出血	出院
20160110	30	MDR	脑出血	出院
20160305	31	XDR	脑出血	死亡
20160607	34	XDR	脑出血	出院
20161108	44	XDR	脑出血	出院

年检出率占第二位1129株(14%)，2016—2017年均跃至第一位，分别为1344株(16%)、1603株(17%)，

CRKP总检出率为20.4%，进一步分析发现不同病区不同标本CRKP检出率各不相同，我院腹腔引流液CRKP检出率居首位，占22.4%~55.5%，该标本主要来源于麻醉ICU，3年间该病区腹腔引流液KP中CRKP占比分别为48.2%、56.1%和57.5%，提示腹腔手术为CRKP感染的危险因素，Saidel-Odes等<sup>[8]</sup>研究发现CRKP比CRKP感染的患者有更大的概率入住ICU以及发生院内死亡，单因素分析的结果显示CRKP的感染与腹腔手术术前及术后的CRKP定植、二次手术、再移植、早期移植肾功能不全、胆瘘等因素显著相关。

肺炎克雷伯菌在检出率逐年攀升的同时，其高毒力及高耐药性已成为世界范围内医院内感染较严峻的挑战之一，国内多家医院已密切监视并控制该菌的传播及流行，我院2016年肺炎克雷伯菌对除氨基糖苷类药物外所有选择抗菌药物耐药率均呈现上升趋势，对亚胺培南、美罗培南耐药率分别由2015年的19.3%、18.5%上升至24.2%、23.1%。2015年CHINET CRKP为14.9%和13.9%，2016年为15.3%和19.2%，我院高于全国的平均水平，2017年，在有力的抗菌药物规范化行动干预下，我院CRKP连续上升的趋势得到有效缓解，但除氨基糖苷类药物外，多数CRKP对抗菌药物耐药率3年间持续上升，尤其头孢替坦持续上升的态势提示我们高度关注AmpC酶介导的碳青霉烯耐药表



型的出现。

赵晓杰等<sup>[9]</sup>报道产KPC酶是导致KPN对碳青霉烯类药物耐药增强的主要原因,我国以产KPC-2型为主,仅仅产碳青霉烯酶可呈现为对碳青霉烯类抗生素敏感性下降而未必耐药。产KPC菌株多数同时介导对其他 $\beta$ -内酰胺酶,从而对包括喹酮类、头孢菌素及碳青霉烯类等多种抗菌药物广泛耐药,给临床治疗带来一定的困难,也是目前世界范围内CRKP感染控制的主要挑战,通过对我院神经外科ICU CRKP碳青霉烯酶基因扩增结果显示碳青霉烯酶基因型均为KPC-2型,这与以上文献报道一致。

细菌耐药是临床治疗效果不佳的重要影响因素,Zhou等<sup>[10]</sup>和Karaiskosl等<sup>[11]</sup>研究泛耐药肺炎克雷伯菌(pan-drug resistant *Klebsiella pneumoniae*, PDRKPN)死亡率高达40%,CRKP引起的感染死亡率可达23%~75%,主要为缺乏有效抗菌药物及患者并发症引起,我院对暴发流行的CRKP统计死亡率为30%。通过对同期痰标本和血标本感染相关性分析发现,相对于鲍曼不动杆菌,肺炎克雷伯菌感染有多部位及易造成血流播散的特点。研究表明<sup>[12]</sup>,对CRKP株,临床可考虑选择替加环素或米诺环素单药与其他药物联合进行治疗。常见医院内感染肺炎克雷伯菌多导致长期应用抗生素或免疫缺陷患者的感染,但肺炎克雷伯菌中存在的hv-KPN(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hv-KPN)可导致年轻个体致病<sup>[13-14]</sup>,感染多重耐药的hv-KPN已有报道,一旦此类菌株流行播散,将对人类是一场灾难。

裘莉佩等<sup>[15]</sup>报道,CRKP医院流行主要在ICU、神经外科、神经内科、普外科、泌尿外科及呼吸科等,本研究结果显示CRKP分离株也主要来自相关临床科室,尤其在神经外科ICU出现的暴发流行值得我们高度关注。Li等<sup>[16]</sup>研究发现,NICU空气环境常规细菌学监测时没有发现肺炎克雷伯菌,但在对感染患者的病房环境进行目标监测时发现在周围空气和床头柜表面有肺炎克雷伯菌存在,而且它们与同期或以前住院的肺炎克雷伯菌感染患者具有同源性,病房环境不但是KPN感染的重要传播途径,而且肺炎克雷伯菌能够在NICU病房环境中定植生存,从而成为潜在的感染源。

综上所述,肺炎克雷伯菌感染已成我院抗感染治疗面临的严峻挑战,多学科联合互动,共同抗击多重耐药菌尤其是CRKP成为我院抗击多重耐药菌工作的一项重中之重。连续监测至关重要,CRKP出现医院暴发流行,需要检验科、院感科及医务科等科室部门协调,严格采取多种预防控制措施。

## 参考文献

- [1] Clinical And Laboratory Standard Institute(CLSI). Perorformance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. M100-S27, 2017.
- [2] 黄秋艳, 邵世和, 周海健. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌基因检测及其同源性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(1): 56-61.
- [3] 何珊娜, 陈敏, 金海英. 肺炎克雷伯菌临床分布特点与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 19(2): 4345-4346.
- [4] Nadkarni A S, Schliep T, Khan L, *et al*. Cluster of bloodstream infections cause by KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Manhattan[J]. *Am J Infect Control*, 2009, 37(2): 121-126.
- [5] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 369-378.
- [6] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401-410.
- [7] 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.
- [8] Saidel-Odes L, Borer A. Limiting and controlling carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Infect Drug Resist*, 2013, 7: 9-14.
- [9] 赵晓杰, 邓丽华, 施德仕. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(17): 3851-3853.
- [10] Zhou T, Zhang Y, Li M, *et al*. An outbreak of infections caused by extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains during a short period of time in a Chinese teaching hospital: Epidemiology study and molecular characteristics[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015, 82(3): 240-244.
- [11] Karaikos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: Current and emerging therapertic approaches[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(10): 1351-1370.
- [12] Tzouveleakis L S, Markogiannakis A, Psychogiou M, *et al*. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(4): 682-707.
- [13] Russo T A, Shon A S, Beanan J M, *et al*. Hypervirulent *K. pneumoniae* secretes more and more active iron-acquisition molecules the "classical" *K. pneumoniae* thereby enhancing its virulence[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26734.
- [14] 张艳君, 秦琴, 李虎. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分布特点与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(2): 245-247.
- [15] 裘莉佩, 常燕子, 竺军洋, 等. 肺炎克雷伯菌耐药基因及医院感染控制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(19): 4605-4608.
- [16] Li J J, Sheng Z K, Deng M, *et al*. Epidemic of *Klebsiella pneumoniae* ST11 clone co-producing KPC-2 and 16S rRNA methy-lase RmtB in a Chinese University Hospital[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12(1): 373-378.