

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20195330

· 论 著 ·

## 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的药敏结果及耐药基因

孙 吉<sup>1</sup>, 何鸽飞<sup>1</sup>, 沈 晖<sup>1</sup>, 周于禄<sup>2</sup>, 黄娟娟<sup>1</sup>, 刘晓慧<sup>1</sup>, 谭 红<sup>1</sup>

(1. 长沙市第一医院, 湖南 长沙 410005; 2. 中南大学湘雅三医院, 湖南 长沙 410013)

**[摘要]** **目的** 分析某院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的药物敏感性及其耐药基因携带情况。**方法** 收集 2017 年 1 月—2018 年 6 月该院临床分离的 CRKP, 对菌株进行药物敏感性分析, 应用聚合酶链式反应(PCR)检测耐药基因携带情况。**结果** 共收集 57 株 CRKP, 主要来源于呼吸道标本, 其中痰 34 株, 肺泡灌洗液 11 株; 来源科室主要为神经内科(20 株, 35.09%)、呼吸内科(15 株, 26.32%)、重症医学科(9 株, 15.79%)。CRKP 对大部分抗菌药物耐药, 部分抗菌药物耐药率相对较低, 其中复方磺胺甲噁唑耐药率最低(15.79%), 其次为替加环素(50.88%)、阿米卡星(57.89%)。共检出 2 种碳青霉烯酶基因(KPC-2、NDM-1), 4 种超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs) 基因(SHV、CTX-M-9、TEM、CTX-M-1)。57 株 CRKP 均检出 ESBLs 基因, 其中 39 株(68.42%)检出 KPC-2 基因, 仅有 1 株检出 NDM-1 基因。**结论** 临床分离的 CRKP 耐药形势严峻, 并且携带多种耐药基因, 其中最常见的是产碳青霉烯酶为 KPC。

**[关键词]** 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 耐药性; 药敏试验; 抗药性; 微生物; 耐药基因

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2 R378.99

## Antimicrobial susceptibility and resistance genes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

SUN Ji<sup>1</sup>, HE Ge-fei<sup>1</sup>, SHEN Hui<sup>1</sup>, ZHOU Yu-lu<sup>2</sup>, HUANG Juan-juan<sup>1</sup>, LIU Xiao-hui<sup>1</sup>, TAN Hong<sup>1</sup> (1. The First Hospital of Changsha, Changsha 410005, China; 2. Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze antimicrobial susceptibility and carrying status of drug resistance genes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in a hospital. **Methods** CRKP isolated from a hospital between January 2017 and June 2018 were collected, antimicrobial susceptibility of strains was analyzed, polymerase chain reaction (PCR) was used to detect carrying status of drug resistance genes. **Results** A total of 57 strains of CRKP were collected, mainly from respiratory tract specimens, including sputum ( $n = 34$ ) and alveolar lavage fluid ( $n = 11$ ). The main source departments of CRKP were department of neurology ( $n = 20$ , 35.09%), department of respiratory medicine ( $n = 15$ , 26.32%), and department of critical medicine ( $n = 9$ , 15.79%). CRKP was resistant to most antimicrobial agents, but resistance rates to some antimicrobial agents were relatively low, compound sulfamethoxazole had the lowest resistance rate (15.79%), followed by tegacycline (50.88%) and amikacin (57.89%). Two carbapenemase genes (KPC-2, NDM-1) and four extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) genes (SHV, CTX-M-9, TEM, CTX-M-1) were detected. 57 strains of CRKP were all detected ESBLs genes, 39 (68.42%) of which were detected KPC-2 gene, and only 1 was detected NDM-1 gene. **Conclusion** Antimicrobial resistance of clinically isolated CRKP is severe, CRKP carries multiple drug resistance genes, the most common carbapenemase is KPC.

**[Key words]** carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; drug resistance; antimicrobial susceptibility testing; drug resistance, microbial; drug resistance gene

[收稿日期] 2019-04-05

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2017JJ2285)

[作者简介] 孙吉(1985-), 女(汉族), 湖南省益阳市人, 主管药师, 主要从事临床药学研究。

[通信作者] 何鸽飞 E-mail: 326366726@qq.com

近年来,全球范围内肠杆菌科细菌尤其是肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率迅速升高,2013 年美国疾病控制与预防中心(CDC)将耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)列为最高级别“紧迫威胁”<sup>[1]</sup>。2014 年世界卫生组织(WHO)发布的首份全球 114 个国家抗菌药物耐药监测报告显示,全球所有地区均已出现耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP),且有些国家超半数 CRKP 感染治疗无效<sup>[2]</sup>。2017 年中国 CHINET 细菌耐药监测报告显示,肺炎克雷伯菌对美罗培南的耐药率高达 23.1%,对亚胺培南的耐药率高达 20%<sup>[3]</sup>。CRKP 感染的治疗是目前临床上亟待解决的医学难题,因此,本研究分析 CRKP 的流行特点及耐药机制,以期为临床 CRKP 感染的治疗提供实验室依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

1.1.1 菌株来源 收集 2017 年 1 月—2018 年 6 月某医院微生物室分离的对厄他培南或亚胺培南耐药的肺炎克雷伯菌,保存至 -80℃ 冰箱,剔除同一患者同一部位分离的重复菌株。采用 VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定仪及鉴定卡对肺炎克雷伯菌进行鉴定及药敏分析。药敏试验质控菌株:大肠埃希菌 ATCC 25922,铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

1.1.2 仪器与试剂 抗菌药物标准品购自中国食品药品鉴定研究院,中国蓝琼脂平板、M-H 琼脂平板购自上海哈灵生物科技有限公司,VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定仪、细菌药敏鉴定卡,麦氏比浊仪购自法国生物梅里埃生物有限公司,SanTaq PCR Mix 预混液、基因扩增引物购自上海生工生物工程有限公司,琼脂糖分子量 Marker DL2000、10× Loading buffer 购自 TaKaRa 生物工程有限公司,全自动凝胶成像分析系统购自美国 Bio-Rad 公司。

### 1.2 方 法

1.2.1 药敏试验 采用 ATB 半自动微生物分析仪进行药物敏感试验(MIC 法),仪器药敏结果有疑问或无法检测时用 K-B 纸片法进行检测。检测的抗菌药物包括氨曲南、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢唑林、头孢他啶、头孢曲松、头孢替坦、头孢吡肟、厄他培南、亚胺培南、环丙沙星、左氧氟沙星、妥布霉素、庆大霉素、阿米卡星、呋喃妥因、复方磺胺甲噁唑、替加环素。替加环素药敏结果判

定根据欧洲抗菌药物敏感性试验委员会(EUCAST)标准进行判读,其余抗菌药物结果判定根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)2017 年推荐的标准执行。多重耐药(multi drug resistance,MDR)指对在抗菌谱范围内的 3 类或 3 类以上抗菌药物不敏感(包括耐药和中介);泛耐药(extensive drug resistance,XDR)指对除 1~2 类抗菌药物(主要指多粘菌素类和替加环素)外,几乎对所有类别抗菌药物不敏感;全耐药(pan-drug resistance,PDR)指对目前临床应用的所有类别抗菌药物均不敏感。

1.2.2 耐药基因检测 采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)扩增以下碳青霉烯酶基因:*bla*KPC、*bla*IMP、*bla*VIM、*bla*SIM-1、*bla*SPM、*bla*GIM 及 *bla*NDM-1; OXA 基因:*bla*OXA-48;超广谱 β-内酰胺酶(extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs)基因:*bla*CTX-M-1、*bla*CTX-M-9、*bla*CTX-M-2、*bla*CTX-M-8、*bla*SHV 与 *bla*TEM。采用煮沸法提取细菌 DNA,PCR 扩增引物序列参照文献[4]合成,扩增产物使用 1% 琼脂糖凝胶电泳,采用全自动凝胶成像分析系统观察 PCR 扩增产物结果,阳性扩增产物送北京华大基因研究中心进行测序,然后将测序结果与 GenBank 中 BLAST 序列进行比对。

## 2 结 果

2.1 CRKP 感染患者临床特点 2017 年 1 月—2018 年 6 月共收集 57 株 CRKP,57 例感染患者,其中男性 30 例,女性 27 例;年龄(73±14)岁;住院时间(81±127)d;大部分患者合并有基础疾病,主要包括高血压(32 例)、糖尿病(13 例)、心功能不全(30 例)、肾功能不全(10 例)、恶性肿瘤(3 例);APACHE 评分为(11.96±5.26)分。

2.2 CRKP 标本来源及病区分布情况 57 株 CRKP 主要来源于呼吸道标本,分别为痰(34 株,59.65%)、肺泡灌洗液(11 株,19.30%)、咽拭子(1 株,1.75%);其次为尿(6 株,10.53%),血(2 株,3.51%),脑脊液、脓液和胆汁(各 1 株,各占 1.75%)。来源科室主要为神经内科(20 株,35.09%)、呼吸内科(15 株,26.32%)、重症医学科(9 株,15.79%),其次为神经外科(5 株,8.77%)、康复医学科(3 株,5.26%)、肾内科(2 株,3.51%),心内科、艾滋病科、内分泌科各 1 株(各占 1.75%)。

2.3 CRKP 药敏试验结果 药敏结果显示,复方磺

胺甲嘧啶耐药率最低(15.79%),其次为替加环素(50.88%)、阿米卡星(57.89%)、庆大霉素(75.44%)、妥布霉素(78.95%)、左氧氟沙星(94.74%)、哌拉西林/他唑巴坦(96.49%)、环丙沙星(96.49%)、呋喃妥因(98.25%),CRKP菌株对其余8种抗菌药物的耐药率均为100%,见表1。其中MDR菌株53株(92.98%),XDR菌株2株(3.51%),PDR菌株1株(1.75%)。神经内科分离的MDR菌最多(17株),见表2。

表1 57株CRKP对抗菌药物的耐药情况

Table 1 Antimicrobial resistance of 57 strains of CRKP

抗菌药物	耐药株数	耐药率(%)
氨苄西林/舒巴坦	57	100.00
哌拉西林/他唑巴坦	55	96.49
头孢唑林	57	100.00
头孢他啶	57	100.00
头孢曲松	57	100.00
头孢吡肟	57	100.00
头孢替坦	57	100.00
氨曲南	57	100.00
亚胺培南	57	100.00
厄他培南	57	100.00
阿米卡星	33	57.89
庆大霉素	43	75.44
妥布霉素	45	78.95
替加环素	29	50.88
左氧氟沙星	54	94.74
环丙沙星	55	96.49
呋喃妥因	56	98.25
复方磺胺甲噁唑	9	15.79

2.4 耐药基因检测结果 57株CRKP共检出2种碳青霉烯酶基因(KPC-2、NDM-1),4种ESBLs基因(SHV、CTX-M-9、TEM、CTX-M-1),部分PCR扩增产物见图1、2。57株CRKP中,1株检出NDM-1基因;39株KPC-2阳性,阳性率为68.42%,其中21株同时携带SHV、CTX-M-9和TEM基因,8株同时携带SHV基因,6株同时携带SHV和CTX-M-9基因,4株同时携带SHV和TEM基因。57株菌株全部检出ESBLs基因,见表3。将1号和8号菌株扩增的PCR产物进行测序,测序后结果与

BLAST中序列编号LR130548.1进行比对,一致性为99.22%。

表2 不同科室分离MDR、XDR、PDR菌株数

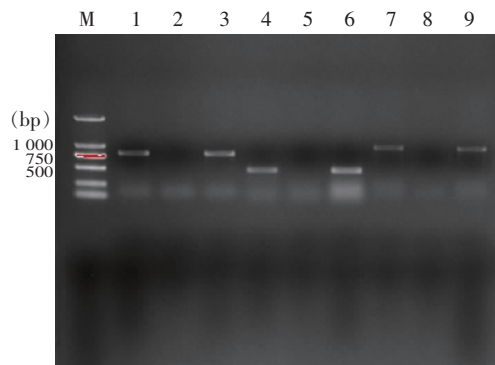
Table 2 Numbers of MDR, XDR and PDR strains isolated from different departments

科室	MDR	XDR	PDR
神经内科	17	2	0
呼吸内科	15	0	0
重症医学科	9	0	0
神经外科	4	0	1
康复医学科	3	0	0
肾内科	2	0	0
心内科	1	0	0
艾滋病科	1	0	0
内分泌科	1	0	0
合计	53	2	1

表3 57株CRKP菌株ESBLs基因检出情况

Table 3 Detection results of ESBLs genes of 57 strains of CRKP

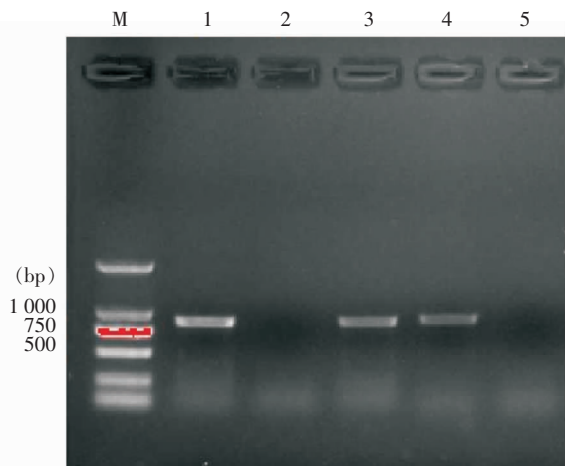
基因类型	阳性菌株数	阳性率(%)
SHV + CTX-M-9 + TEM	25	43.86
SHV + CTX-M-9	14	24.56
SHV + TEM	5	8.77
TEM + CTX-M-1	2	3.51
SHV	11	19.30
合计	57	100.00



M:分子量标准;1、2、3分别为KPC阳性株、阴性对照、阳性对照;4、5、6分别为NDM-1阳性株、阴性对照、阳性对照;7、8、9分别为TEM阳性株、阴性对照、阳性对照

图1 碳青霉烯酶基因PCR扩增产物电泳图

Figure 1 Electrophoresis map of PCR amplification products of carbapenemase genes



M: 分子量标准; 1: 阳性对照; 2: 阴性对照; 3—5: KP 临床株

图 2 KPC-2 基因扩增产物电泳图

Figure 2 Electrophoresis map of amplification products of KPC-2 gene

2.5 不同耐药基因阳性株与阴性株药敏结果比较  
blaKPC 基因、CTX-M-9 及 TEM 基因阳性株与阴性株对氨曲南、氨苄西林/舒巴坦、厄他培南、头孢曲松、头孢他啶、头孢替坦、头孢吡肟、头孢唑林、亚胺培南的耐药率均无差异, 均为 100%, 3 个基因阳性株和阴性菌对其他常用抗菌药物的耐药率均相近, 见表 4。

### 3 讨论

目前, 国内外 CRKP 的药敏试验结果显示, CRKP 对多粘菌素、复方磺胺甲噁唑、替加环素和阿米卡星仍有一定敏感性<sup>[5-8]</sup>。北京大学人民医院牵头进行的一项中国大规模 CRE 纵向研究, 共收集 1 201 株 CRKP, 这些菌株对多粘菌素、替加环素、

表 4 CRKP 不同耐药基因阳性株与阴性株对抗菌药物的药敏结果(%)

Table 4 Antimicrobial susceptibility testing results of CRKP positive and negative strains for different drug resistance genes (%)

抗菌药物	KPC(+)		KPC(-)		CTX-M-9(+)		CTX-M-9(-)		TEM(+)		TEM(-)	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
氨苄西林/舒巴坦	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00
哌拉西林/他唑巴坦	2.56	97.44	5.55	94.45	5.13	94.87	5.55	94.45	0.00	100.00	0.00	92.00
头孢唑林	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00
头孢曲松	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00
头孢他啶	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00
头孢曲松	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00
头孢吡肟	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00
头孢替坦	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00
氨曲南	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00
亚胺培南	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00
厄他培南	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00
阿米卡星	35.89	64.11	55.55	45.45	41.03	58.97	44.44	55.56	46.87	53.13	36.00	64.00
庆大霉素	17.95	82.05	38.89	61.11	23.08	76.92	27.78	72.22	31.25	68.85	16.00	84.00
妥布霉素	17.95	82.05	27.78	72.22	20.51	79.49	22.22	77.78	21.87	78.13	20.00	80.00
替加环素	53.85	46.15	44.44	55.56	53.85	46.15	44.44	55.56	43.75	56.25	60.00	40.00
环丙沙星	5.13	94.87	0.00	100.00	2.56	97.44	5.55	94.45	0.00	100.00	8.00	92.00
左氧氟沙星	5.13	94.87	5.55	94.45	20.51	79.49	22.22	77.78	3.12	96.88	8.00	92.00
呋喃妥因	0.00	100.00	5.55	94.45	2.56	97.44	0.00	100.00	3.12	96.88	0.00	100.00
复方磺胺甲噁唑	82.05	11.95	88.89	11.11	84.62	15.38	83.33	16.67	87.50	12.50	80.00	20.00

注: S 为敏感, R 为耐药

米诺环素的耐药率相对较低, 分别为 1.4%、3.1%、31.1%; 对阿米卡星、磷霉素、氯霉素有一定的敏感性, 耐药率分别为 57.5%、69.6%、70.3%; 对喹诺

酮类的耐药率在 80% 以上<sup>[5]</sup>。然而, Dong 等<sup>[6]</sup>报道 CRKP 对阿米卡星的耐药率较低, 仅为 5.8%, 环丙沙星为 15.4%, 且此研究中所检菌株对多粘菌素

均敏感。另外我国黑龙江省某三甲医院的研究<sup>[7]</sup>显示,CRE 对阿米卡星和左氧氟沙星的耐药率也低于 30%。一项全国范围内 CRE 的流行病学调查报告<sup>[9]</sup>显示,替加环素对 CRKP 的敏感率仅为 40.2%。

本研究收集的 CRKP 对阿米卡星、替加环素有一定的敏感性,但对替加环素的耐药率达 50.88%,可能与近年来替加环素使用增加,耐药率随之增加有关<sup>[10]</sup>。Dong 等<sup>[6]</sup>报道所检 CRKP 对阿米卡星和喹诺酮类药物的耐药率低。但本研究 CRKP 对左氧氟沙星的耐药率达 97%,对阿米卡星的耐药率为 57.89%,可能与 Dong 等<sup>[6]</sup>研究收集的菌株来自儿童医院,儿童很少使用此类药物有关。

本组 CRKP 对复方磺胺甲噁唑耐药率较低,与报道<sup>[11]</sup>相似。Su 等<sup>[12]</sup>研究复方磺胺甲噁唑联合方案对 CRKP 的体外抗菌活性检测发现,复方磺胺甲噁唑联合多粘菌素能在 2~24 h 内快速杀灭 CRKP,该方案有希望用于临床治疗 CRKP 感染。但由于复方磺胺甲噁唑为抑菌剂,目前仅有口服制剂,且 Su 等<sup>[12]</sup>研究仅为体外研究,缺乏临床治疗 CRKP 的循证医学证据,其治疗 CRKP 感染的地位仍不明确,有待进一步的临床研究证实。

近年来,CRKP 的耐药机制受到广泛的关注。目前研究结果显示,其主要耐药机制包括:(1)产碳青霉烯酶,包括以产 KPC 酶为主的 A 类碳青霉烯酶和以锌离子为活性中心的 B 类金属  $\beta$ -内酰胺酶和 D 类的 OXA-48;(2)高产 AmpC 酶或 ESBLs 合并外膜蛋白的丢失;(3)外排泵的高表达;(4)结合位点缺失、数量下降或亲和性降低等<sup>[13-16]</sup>。本研究共检测了包含碳青霉烯酶基因及 ESBLs 基因在内的 14 种耐药基因。

57 株 CRKP 均检出 ESBLs 基因,仅 1 株检出 NDM-1,未检出 IMP 及 VIM。我国 ESBLs 流行的种类主要为 CTX 型和 SHV 型<sup>[17]</sup>,本研究收集的 CRKP 菌株中,SHV 型占 96.49%(55/57),CTX 型占 71.93%(41/57)。

本研究检测出的碳青霉烯酶耐药基因主要为 KPC 基因,检出率为 68.42%,KPC-2 是导致该院 CRKP 对碳青霉烯类药物耐药的主要原因。KPC 酶于 2004 年在我国浙江省首次被发现<sup>[18]</sup>,随后全国多个地区相继有产 KPC-2 酶 CRKP 流行的报道<sup>[19-21]</sup>。有报道<sup>[22]</sup>指出,产 KPC-2 是中国华东地区肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物耐药的重要原因。不同国家 CRKP 携带的碳青霉烯酶耐药基因

差异较大,我国肠杆菌科细菌产碳青霉烯酶的常见基因类型为 KPC-2,少有 NDM-1,偶有金属酶 IMP、VIM、SIM 及 OXA-48 检出;而印度以 NDM 为主,西班牙以 VIM 为主<sup>[22]</sup>。在我国不同地区,CRKP 携带的碳青霉烯酶耐药基因分布也有一定差异,KPC-2 是我国肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物耐药的主要基因类型,其中福建、河南、河北、蒙古 KPC-2 的检出率达 100%,北京、广东、山东地区接近 70%。有一项研究显示湖南地区的耐药基因主要为 NDM-1(4/5,80%),推测可能与该项研究中湖南地区检测菌株数量少相关<sup>[9]</sup>。

本研究存在不足之处,首先由于检测仪器为半自动微生物分析仪,药敏试验并未涵盖所有推荐的治疗药物,如多粘菌素、磷霉素以及新上市的头孢他啶/阿维巴坦<sup>[23]</sup>,以致药敏试验数据不充分,对临床治疗的参考价值受到一定的限制。另外,本研究只检测了部分有代表性的耐药基因,对于其他少见的基因如 KPC-12、NDM-5 并未进行检测,且未进行同源性分析,可以在后续研究中对 CRKP 的耐药及传播机制进行更加深入地研究。

总体而言,本研究对 CRKP 的临床分布、药敏试验及耐药基因进行了分析,但具体的传播机制及临床治疗方案需待进一步研究。面对 CRKP 感染的挑战,临床医务人员应加强医院感染防控意识,合理使用抗菌药物,控制 CRKP 播散流行。

致谢:诚挚地感谢中南大学湘雅三医院及长沙市第一医院微生物室的老师对本次研究工作提供的支持!

#### [参 考 文 献]

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013[EB/OL]. [2018 - 12]. [https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest\\_threats.html](https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html).
- [2] World Health Organization. WHO (2014) antimicrobial resistance: global report on surveillance[EB/OL]. [2018 - 12]. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>.
- [3] 全国细菌耐药监测网. 2017 年全国细菌耐药监测报告(简要版)[EB/OL]. (2018 - 11 - 30) [2019 - 04 - 05]. <http://www.carss.cn/Report/Details? aId = 552>.
- [4] 丁月平. 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌耐药机制及同源性研究[D]. 杭州:浙江大学,2015.
- [5] Wang Q, Wang X, Wang J, et al. Phenotypic and genotypic

- characterization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Data from a longitudinal large-scale CRE study in China (2012–2016)[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(Suppl 2): S196–S205.
- [6] Dong F, Zhang Y, Yao K, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in a Chinese children's hospital; Predominance of New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase-1[J]. Microb Drug Resist, 2018, 24(2): 154–160.
- [7] Gong X, Zhang J, Su S, et al. Molecular characterization and epidemiology of carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae isolated from the Eastern region of Heilongjiang Province, China[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 417.
- [8] Han JH, Goldstein EJ, Wise J, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a network of long-term acute care hospitals[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(7): 839–844.
- [9] Zhang Y, Wang Q, Yin Y, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: Report from the China CRE Network [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(2), pii: e01882–17.
- [10] van Duin D, Cober ED, Richter SS, et al. Tigecycline therapy for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) bacteriuria leads to tigecycline resistance[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(12): O1117–20.
- [11] Lombardi F, Gaia P, Valaperta R, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Progressive spread and four-year period of observation in a cardiac surgery division[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 871947.
- [12] Su J, Li D, Guo Q, et al. In vitro bactericidal activity of trimethoprim-sulfamethoxazole/colistin combination against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates[J]. Microb Drug Resist, 2019, 25(2): 152–156.
- [13] 杨雪, 刘琳, 张湘燕. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌的耐药机制及治疗策略研究进展[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(4): 430–434.
- [14] Veeraghavan B, Shankar C, Karunasree S, et al. Carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from bloodstream infection: Indian experience[J]. Pathog Glob Health, 2017, 111(5): 240–246.
- [15] Tian D, Pan F, Wang C, et al. Resistance phenotype and clinical molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among pediatric patients in Shanghai[J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 1935–1943.
- [16] Lin D, Chen J, Yang Y, et al. Epidemiological study of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Open Med (Wars), 2018, 13: 460–466.
- [17] Zhang Y, Zhao C, Wang Q, et al. High prevalence of hyper-virulent *Klebsiella pneumoniae* infection in China: Geographic distribution, clinical characteristics, and antimicrobial resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(10): 6115–6120.
- [18] Wei ZQ, Du XX, Yu YS, et al. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(2): 763–765.
- [19] 戴尔宽, 史玮炆, 刘洋, 等. 108 株耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的临床分布与耐药基因研究[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(3): 218–224.
- [20] 毕颖敏, 沈震, 董栋, 等. 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌药物敏感性及其 *bla<sub>KPC</sub>* 基因检出率[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(3): 298–302.
- [21] 钟太清, 李毓龙, 刘宝涛, 等. 医院获得性血流感染来源碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌耐药分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(5): 765–768.
- [22] Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(9): 785–796.
- [23] Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(8), pii: e00883–17.

(本文编辑:孟秀娟、左双燕)

**本文引用格式:**孙吉,何鸽飞,沈晖,等.耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的药敏结果及耐药基因[J].中国感染控制杂志,2019,18(6):489–494. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20195330.

**Cite this article as:** SUN Ji, HE Ge-fei, SHEN Hui, et al. Antimicrobial susceptibility and resistance genes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(6): 489–494. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20195330.