

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20218152

· 论 著 ·

阴沟肠杆菌对碳青霉烯类药物的耐药机制

刘丽娟¹, 王 学², 姜梅杰³, 赵书平³, 任玉国¹

(1. 济南市人民医院检验科, 山东 济南 271100; 2. 青岛市黄岛区西海岸新区人民医院检验科, 山东 青岛 266500; 3. 泰安市中心医院检验科, 山东 泰安 271000)

[摘要] **目的** 研究耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌分子流行病学特征和碳青霉烯耐药机制, 为临床经验性用药及医院感染防控提供依据。**方法** 对某院 2019 年 4—9 月分离的耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌进行菌种鉴定及药敏分析, mCIM 联合 eCIM 试验筛选碳青霉烯酶, 聚合酶链反应 (PCR) 方法检测碳青霉烯酶耐药基因, 多位点序列分型 (MLST) 和脉冲场凝胶电泳 (PFGE) 进行分子流行病学特征分析。**结果** 8 株耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌中 5 株来自于重症监护病房 (ICU), 对临床常用头孢类及加酶抑制剂药物均表现出高水平耐药的特性。所有菌株均携带金属 β -内酰胺酶, 7 株为 bla_{NDM-1} , 1 株为 bla_{IPM-4} 。MLST 分子分型及 PFGE 同源性分析有 6 个 ST 序列类型, 6 个克隆群。ST596 (3 株) 均为 A 群, ST121 (1 株) 为 C 群, ST993 (1 株) 为 F 群, ST91 (1 株) 为 E 群, ST794 (1 株) 为 B 群, ST88 (1 株) 为 D 群。**结论** 该院耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌主要来源于 ICU, 产金属酶 bla_{NDM-1} β -内酰胺酶是其主要耐药机制。ST596 A 群阴沟肠杆菌短时间内在 ICU 存在局部流行, 应加强医院感染防控措施, 遏制暴发流行。

[关键词] 阴沟肠杆菌; 碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌; 耐药性; 碳青霉烯酶; 多位点序列分型

[中图分类号] R181.3[†]2

Antimicrobial resistance mechanism of *Enterobacter cloacae* to carbapenems

LIU Li-juan¹, WANG Xue², JIANG Mei-jie³, ZHAO Shu-ping³, REN Yu-guo¹ (1. Department of Laboratory Medicine, Jinan City People's Hospital, Jinan 271100, China; 2. Department of Laboratory Medicine, People's Hospital of West Coast New District of Qingdao Huangdao District, Qingdao 266500, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Taian City Central Hospital, Taian 271000, China)

[Abstract] **Objective** To study the molecular epidemiological characteristics of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* (CREC) and mechanism of carbapenem resistance, provide basis for clinical empirical antimicrobial use as well as prevention and control of healthcare-associated infection. **Methods** CREC isolated from a hospital between April and September 2019 were identified and performed antimicrobial susceptibility analysis, carbapenemase was screened by modified carbapenem inactivation method (mCIM) and EDTA-modified carbapenem inactivation method (eCIM), carbapenem-resistant genes were detected by polymerase chain reaction (PCR), molecular epidemiological characteristics were analyzed by multilocus sequence typing (MLST) and pulsed-field gel electrophoresis (PFGE).

Results Among 8 strains of CREC, 5 were from intensive care unit (ICU) and were highly resistant to cephalosporins and enzyme inhibitors commonly used in clinical practice. All strains carried metallo- β -lactamases, 7 strains carried bla_{NDM-1} and 1 strain carried bla_{IPM-4} . MLST molecular typing and PFGE homology analysis showed 6 ST sequence types and 6 clone groups. ST596 (3 strains), ST121 (1 strain), ST993 (1 strain), ST91 (1 strain), ST794 (1 strain) B and ST88 (1 strain) belonged to groups A, C, F, E, B and D respectively. **Conclusion** CREC in this hospital mainly comes from ICU, producing of metalloenzyme bla_{NDM-1} β -lactamase is the main resistance mechanism.

[收稿日期] 2020-10-19

[基金项目] 山东省自然科学基金 (ZR2016HL44)

[作者简介] 刘丽娟 (1975-), 女 (汉族), 山东省济南市人, 副主任技师, 主要从事细菌耐药机制及分子流行病学研究。

[通信作者] 姜梅杰 E-mail: xtingw@126.com

ST596 group A *Enterobacter cloacae* has local epidemic in ICU for a short time, prevention and control measures of HAI should be strengthened to curb the outbreak.

[Key words] *Enterobacter cloacae*; carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae*; antimicrobial resistance; carbapenemase; multilocus sequence typing

阴沟肠杆菌是医院内感染重要的病原菌,可引起呼吸道、伤口、泌尿系统感染和脑膜炎等病症^[1-2]。碳青霉烯类抗生素是治疗此类菌株感染的最佳药物。但随着碳青霉烯类抗生素应用的增加,近年来临床上耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌的检出数也逐年增加,给临床抗感染治疗带来困难^[3-5]。对我院 2019 年 4—9 月检出的耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌分布、耐药性及耐药机制进行分析,为抗感染治疗及医院感染预防控制提供依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 收集本院 2019 年 4—9 月住院患者临床分离到的非重复耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌(亚胺培南或美罗培南 MIC \geq 2 mg/L),所有菌株进行药敏试验。

1.2 细菌鉴定及药敏试验 采用 WalkAway 96 PLUS NUC61 复合板进行菌种鉴定及药物敏感性检测,用 K-B 纸片扩散法补充检测头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、头孢噻肟、厄他培南、环丙沙星和左氧氟沙星的敏感性,药敏试验执行 2018 年美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准。其中替加环素敏感性试验执行美国食品药品监督管理局(FDA)的标准,头孢哌酮/舒巴坦敏感性试验执行 CLSI 中头孢哌酮的标准。M-H 琼脂和药敏纸片均为英国 Oxoid 产品。铜绿假单胞菌 ATCC 27853、大肠埃希菌 ATCC 25922 作为质控菌株。

1.3 临床资料收集 采用回顾性分析方法,收集耐药菌感染患者的临床资料,包括标本来源、科室分布、基础疾病、抗菌药物应用、是否有创伤性操作、呼吸机的应用情况等。

1.4 碳青霉烯酶检测—改良碳青霉烯酶灭活试验 依据 CLSI M100S-28th 文件的改良碳青霉烯灭活试验 mCIM 联合 eCIM 试验筛选碳青霉烯酶产酶菌株。

1.5 碳青霉烯耐药基因检测及测序 煮沸法提取细菌 DNA 模板,采用多聚酶链反应(PCR)方法对碳青霉烯酶类相关耐药基因 KPC、IMP、VIM、NDM、SME、IMI、NMC 及 OXA-23、OXA-24、

OXA-48、OXA-51、OXA-58 基因进行扩增测序,所用引物参考文献[6-10]报道。PCR 反应体系为 25 μ L,含 Taq 酶(5 U/ μ L)0.5 μ L,10 \times PCR buffer 2.5 μ L, MgCl₂ (25 mmol/L) 1 μ L, dNTP mixture (5 mmol/L) 0.5 μ L,待检菌 DNA 模板 2 μ L,引物 F、R(10 μ mol/L)各 1 μ L, ddH₂O 补足至 25 μ L。退火温度参照文献[6-10]。PCR 扩增产物送上海桑尼生物科技有限公司测序,测序结果在 GenBank 中的 BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/blast.cgi>)进行对比,确定基因型。

1.6 多位点序列分型(MLST) 对阴沟肠杆菌 7 个管家基因片段 *dnaA-fusA-gyrB-leuS-pyrG-rplB-rpoB* 通过 PCR 扩增后直接测序,测序结果在 pubMLST 数据库中已有管家基因谱进行对比,确定序列类型(ST)。MLST 分析所用引物见表 1。

表 1 MLST 引物序列

Table 1 Primer sequences of multilocus sequence typing

基因名称	引物名称	引物序列(5'-3')
<i>dnaA</i>	<i>dnaA-f2</i>	AYAACCCGCTGTTCTTCTBTATGGCGGCAC
	<i>dnaA-r</i>	KGCCAGCGCCATCGCCATCTGACGCGG
<i>fusA</i>	<i>fusA-f2</i>	TCGCGTTTCGTTAACAAAATGGACCGTAT
	<i>fusA-r2</i>	TCGCCAGACGGCCCAGAGCCAGACCCAT
<i>gyrB</i>	<i>gyrB-f</i>	TCGACGAAGCGCTCGCGGGTCACTGTAA
	<i>gyrB-r</i>	GCAGAACCGCCC GCGGAGTCCCTTCCA
<i>leuS</i>	<i>leuS-f2</i>	GATCARCTSCCGGTKATCTGCCGGAAG
	<i>leuS-r</i>	ATAGCCGCAATTGCGGTATTGAAGGTCT
<i>pyrG</i>	<i>pyrG-f</i>	AYCCBGAYGTBATTGCRCAYMAGGCGAT
	<i>pyrG-r</i>	GCRCGRATYTCVCCCTSHTCGTCCCAGC
<i>rplB</i>	<i>rplB-f</i>	GTAAACCGACATCTCCGGGTCGTGCCA
	<i>rplB-r</i>	ACCTTTGGTCTGAACGCCCCACGGAGTT
<i>rpoB</i>	<i>rpoB-f</i>	AAAAACGTATTTCGTAAGGATTTTGGTAA
	<i>rpoB-r2</i>	CCAGCAGATCCAGGCTCAGCTCCATGTT
	<i>gyrB-r3-seq</i>	GCAGAACCGCCC GCGGAGTCCCTTCC
	<i>gyrB-f3-seq</i>	AAAACCGGTACYATGGTGC GTTTCTGG
	<i>fusA-r2-seq</i>	ATCTCTTACGYTTGTTAGCGTGCATCT

1.7 脉冲场凝胶电泳(PFGE) 使用限制性内切

酶 XbaI 对染色体 DNA 进行消化, 试验参数为: 14℃, 电压 6 V/cm, 相对分子质量 50~400 kb, 电场夹角 120℃, 脉冲 4~40 s, 电泳时间 20 h。溴化乙锭(EB)染色 30 min 后在紫外灯下观察结果, BioRad 凝胶成像系统成像, Bionumeric 软件分析, 作出进化树分析菌株亲缘性, 各菌株间相似性 >85% 判断为同一克隆株。

1.8 统计分析 应用 WHONET 5.6 软件进行耐

药性分析。

2 结果

2.1 临床资料 2019 年 4—9 月共检出 8 株非重复耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌, 5 株来自于重症监护病房(ICU); 4 株来源于痰, 2 株来源于穿刺液, 1 株来源于血标本, 1 株来源于尿标本。见表 2。

表 2 8 例耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌感染患者临床资料

Table 2 Clinical data of 8 patients with CREC infection

患者编号	性别	年龄	标本类型	科室	临床诊断	创伤性操作	碳青霉烯类药物应用史
L1	男	94 岁	尿	ICU	肺部感染	使用呼吸机、留置导尿管	有
L2	男	7 天	痰	新生儿科	肺炎	静脉置管	无
L3	男	73 岁	痰	神经内二科监护室	脑梗死	留置导尿管	无
L4	男	84 岁	穿刺液	ICU	黄疸	使用呼吸机、留置导尿管	有
L5	女	1 个月	痰	新生儿科	肺炎	静脉置管	无
L6	女	43 岁	血	ICU	破伤风	静脉置管	无
L7	女	66 岁	穿刺液	ICU	胃癌	静脉置管、留置导尿管	有
L8	女	51 岁	痰	ICU	消化道出血	静脉置管	无

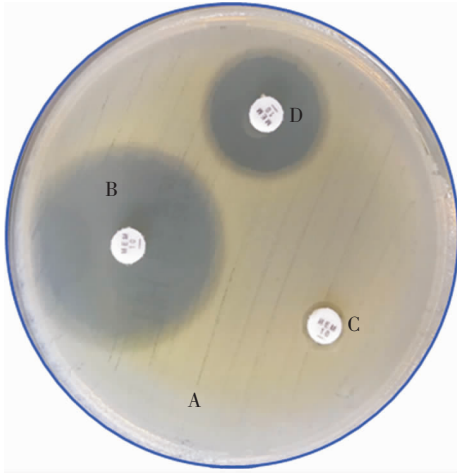
2.2 药敏试验最低抑菌浓度(MIC)值及改良碳青霉烯酶灭活试验结果 8 株耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌对头孢类药物及加酶抑制剂头孢噻肟、头孢曲松、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/舒巴坦均 100% 耐药; 对单环内酰胺类药物氨曲南 4 株耐药, 4 株敏感; 对喹诺酮类药物左氧氟沙星和环丙沙星 3 株敏感, 5 株耐药; 对氨基糖苷类药物阿米卡星

100% 敏感, 对庆大霉素 2 株耐药, 6 株敏感; 对妥布霉素 1 株耐药, 2 株中介, 5 株敏感; 对磺胺类药物复方磺胺甲噁唑 4 株耐药, 4 株敏感; 对多粘菌素 B 1 株耐药, 7 株敏感; 对替加环素 100% 敏感。药敏 MIC 值见表 3。mCIM 联合 eCIM 试验结果均为阳性, 与 PCR 结果一致, 均携带金属 β-内酰胺酶, 见图 1。

表 3 抗菌药物对阴沟肠杆菌的 MIC 值及改良碳青霉烯酶灭活试验结果

Table 3 MIC values of antimicrobial agents to *Enterobacter cloacae* and mCIM result

菌株编号	头孢哌酮/舒巴坦	哌拉西林/他唑巴坦	头孢噻肟	头孢他啶	头孢吡肟	头孢曲松	替加环素	亚胺培南	美罗培南	厄他培南	氨曲南	环丙沙星	左氧氟沙星	阿米卡星	庆大霉素	妥布霉素	复方磺胺甲噁唑	多粘菌素 B	改良碳青霉烯酶灭活试验	
																			m-CIM	e-CIM
L1	6	>64	6	>16	6	>32	≤2	8	8	11	4	6	6	≤16	≤4	8	>2/38	2	阳性	阳性
L2	6	>64	6	>16	12	>32	≤2	>32	>32	13	≤4	26	28	≤16	≤4	≤4	≤2/38	1	阳性	阳性
L3	6	>64	6	>16	10	>32	≤2	>32	>32	12	≤4	6	6	≤16	>8	>8	>2/38	1	阳性	阳性
L4	6	>64	11	>16	6	>32	≤2	>32	>32	6	≤4	6	6	≤16	>8	8	>2/38	2	阳性	阳性
L5	11	64	6	>16	12	>32	≤2	4	4	15	>16	29	27	≤16	≤4	≤4	≤2/38	1	阳性	阳性
L6	6	>64	6	>16	6	>32	≤2	8	16	6	>16	6	6	≤16	≤4	≤4	≤2/38	2	阳性	阳性
L7	11	>64	6	>16	14	>32	≤2	>32	>32	14	>16	26	24	≤16	≤4	≤4	>2/38	2	阳性	阳性
L8	6	>64	6	>16	6	>32	≤2	>32	>32	6	>16	6	6	≤16	≤4	≤4	≤2/38	8	阳性	阳性



A:0.5 麦氏单位大肠埃希菌(ATCC 5922)标准菌液; B: MEM (10 µg)药敏质控片; C: mCIM 阳性结果; D: eCIM 阳性结果。

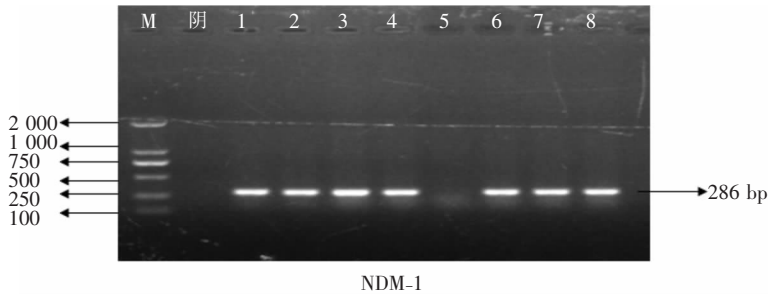
图 1 改良碳青霉烯酶灭活试验结果

Figure 1 Result of mCIM

2.3 碳青霉烯类耐药基因检测及测序结果 8 株耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌均携带 B 类碳青霉烯酶, 表型筛选和基因检测的符合率为 100%。其中 7 株 PCR 扩增出 NDM 基因目标片段(见图 2), 经测序分析比对均为 NDM-1 金属酶基因(见图 3); 1 株 PCR 扩增出 IPM 基因片段(见图 4), 经测序分析为 IPM-4 金属酶基因(见图 5)。

2.4 MLST 分子分型及 PFGE 同源性分析结果

8 株耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌 MLST 分子分型结果显示, 有 6 个序列类型, 依次为 ST596 (3 株)、ST121 (1 株)、ST993 (1 株)、ST91 (1 株)、ST794 (1 株)、ST88 (1 株), ST596 是主要流行的序列类型, 均来源于 ICU。PFGE 同源性分析共分为 6 个克隆群, 分别为 A 群(菌株 L1、L4、L8)、B 群(菌株 L6)、C 群(菌株 L2)、D 群(菌株 L7)、E 群(菌株 L5)、F 群(菌株 L3)。3 株 A 群菌株均为 ST596 型, 均来源于 ICU。见图 6。



M: 为 DNA Marker; 阴: 为阴性对照; 泳道 1—4、6—8 为临床 *bla*_{NDM-1} 基因阳性菌株; 泳道 5 为临床 *bla*_{NDM-1} 基因阴性菌株。

图 2 耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌 NDM 基因 PCR 产物电泳图

Figure 2 Electrophoresis map of PCR products of CREC NDM gene

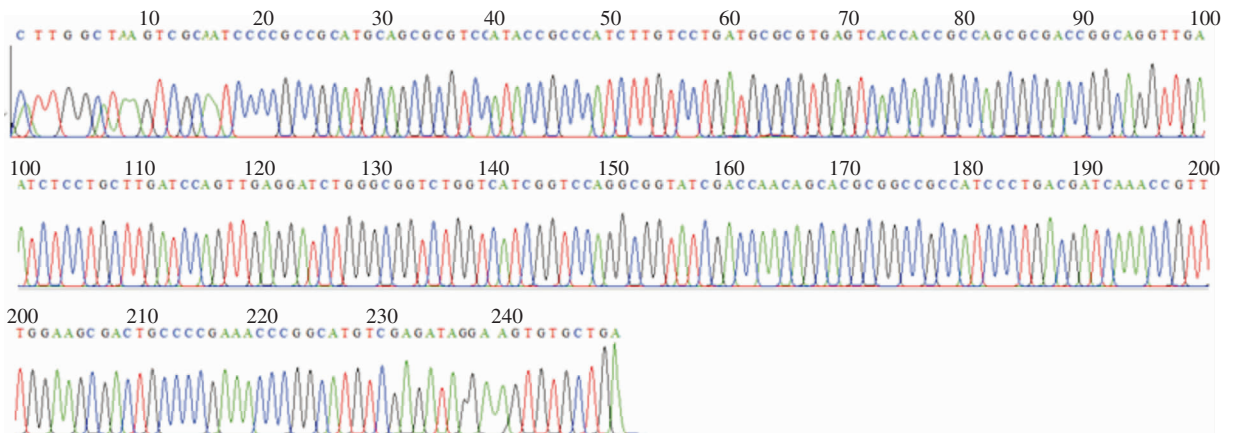
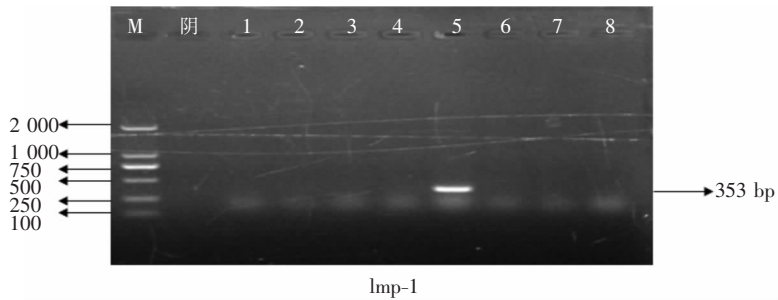


图 3 耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌 PCR 产物 NDM-1 金属酶基因测序图

Figure 3 Sequencing map of PCR products of CREC NDM-1 metalloenzyme gene



M: 为 DNA Marker; 阴: 为阴性对照; 泳道 5 为临床 IPM-1 基因阳性菌株; 泳道 1—4、6—8 为临床 IPM-1 基因阴性菌株。

图 4 耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌 IPM 金属酶 PCR 产物电泳图

Figure 4 Electrophoresis map of PCR products of CREC IPM metalloenzyme gene

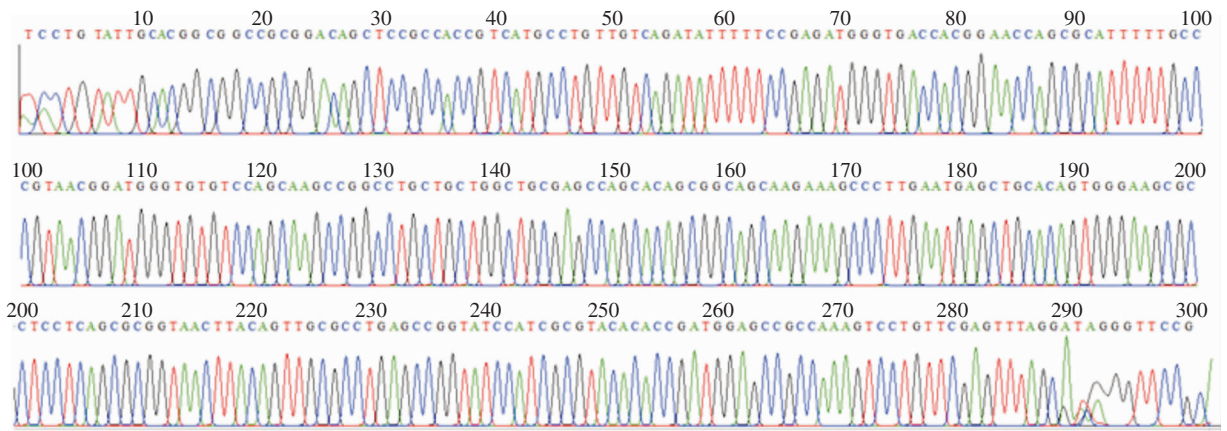


图 5 耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌 PCR 产物 IPM-4 金属酶基因测序图

Figure 5 Sequencing map of PCR products of CREC IPM-4 metalloenzyme gene

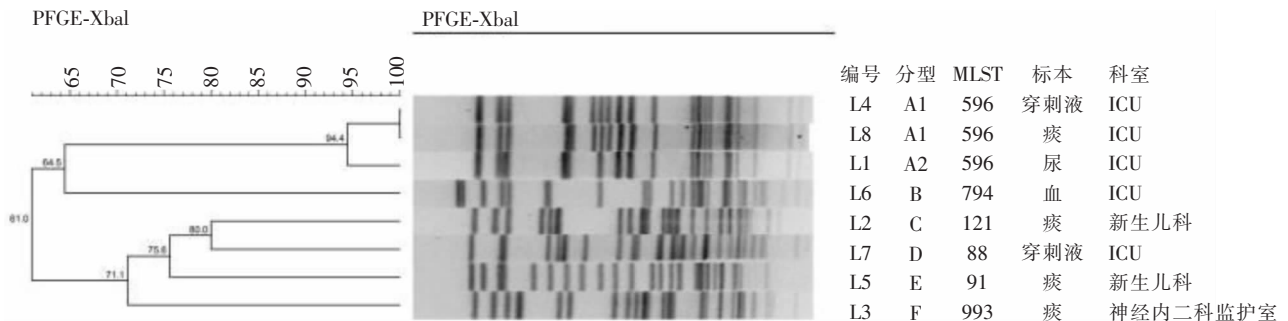


图 6 8 株耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌 PFGE 聚类分析

Figure 6 PFGE cluster analysis of 8 CREC strains

3 讨论

阴沟肠杆菌已成为医院感染的常见病原菌之一,其耐药机制十分复杂,可同时产 Ampc 酶、超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)及碳青霉烯酶,从而导致多重耐药,引起难治性感染。早期研究表明,产头孢菌素酶并伴有膜蛋白的缺失^[11]是阴沟肠杆菌对碳青

霉烯类耐药主要原因。但是目前报道阴沟肠杆菌对碳青霉烯类耐药的主要机制是产 A 类、B 类或 D 类碳青霉烯酶^[12]。

2019 年 4—9 月份共检出阴沟肠杆菌 55 株,其中 8 株对碳青霉烯类药物耐药,耐药率为 14.5%,远高于同阶段本院大肠埃希菌对碳青霉烯类药物的耐药率(2.1%)。8 株非重复耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌主要的标本来源是痰,均接受过创伤性操作;主

要分布于 ICU 及儿科,其中 ICU 5 株,神经内二科监护室 1 株,新生儿科 2 株,其中 3 例患者有碳青霉烯类药物应用史。8 例患者均无外院转入史。ICU 是耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)感染最常见的科室,原因可能和科室患者抗菌药物使用量大,侵入性操作多,患者免疫力低有关。8 株菌株对临床常用头孢类药物及加酶抑制剂头孢噻肟、头孢曲松、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/舒巴坦均 100% 耐药,表现出多重耐药的特征。其中 4 株对单环内酰胺类药物氨曲南耐药,NDM-1 和 IPM-4 均属于金属 β -内酰胺酶并不能水解氨曲南^[13],因此被研究的阴沟肠杆菌还存在其他的 β -内酰胺酶介导对氨曲南的耐药机制,需要下一步继续研究。对喹诺酮类药物左氧氟沙星和环丙沙星 3 株耐药,5 株敏感;对氨基糖苷类药物阿米卡星 100% 敏感,对庆大霉素 2 株耐药,6 株敏感;对妥布霉素 1 株耐药,2 株中介,5 株敏感;对磺胺类药物复方磺胺甲噁唑 4 株耐药,4 株敏感;对替加环素 100% 敏感。体外药敏试验研究表明,多黏菌素、替加环素和氨基糖苷类药物对 CRE 敏感,以上药物被认为是治疗 CRE 的首选药物,也几乎是治疗该菌群的最后一道防线^[14]。但耐药率较低的氨基糖苷类、磺胺类、替加环素及多黏菌素等药物在临床应用中有很大局限性,特别是对儿科或合并其他禁忌证的重症患者在治疗方案选择上更加有限。本研究出现 1 例对多黏菌素耐药的阴沟肠杆菌,需要引起感染监控部门的关注,也需要进一步对其耐药机制进行研究。目前,新型抗菌药物头孢他啶/阿维巴坦是治疗 CRE 的首选药物^[15],但对 B 类金属酶缺乏活性^[16],所以在本院此药不适合经验性治疗耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌感染病例。

所有菌株 mCIM 联合 eCIM 碳青霉烯酶筛选试验结果与 PCR 结果一致,均检出 B 类碳青霉烯酶,7 株为 NDM-1 金属酶基因,1 株为 IPM-4 金属酶基因,说明产 B 类碳青霉烯酶 NDM-1 是该段时间内阴沟肠杆菌对碳青霉烯类耐药的主要原因。MLST 分子分型及 PFGE 同源性分析有 6 个 ST 序列类型,6 个克隆群:ST596(3 株)均为 A 群,ST121(1 株)为 C 群,ST993(1 株)为 F 群,ST91(1 株)为 E 群,ST794(1 株)为 B 群,ST88(1 株)为 D 群。其中 3 株 ST596 A 群阴沟肠杆菌均来自于 ICU,说明 5 月初至 8 月底存在此型菌株的播散流行。警示本院感染监控部门应加强 ICU 多重耐药菌患者的管理,特别是要做好转入转出患者的监管,预防医院感染暴发。短时间内新生儿科出现 2 例多重耐药阴

沟肠杆菌,虽然属于不同的克隆群,但也应分析原因,加强科室医院感染防控措施。

本研究显示,本院 ICU 存在 ST596 型 A 群耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌的播散流行。主要的碳青霉烯类耐药机制是产 B 类金属酶,以 NDM-1 为主,呈现出多重耐药的趋势,且出现多黏菌素耐药菌株。由于研究标本时间跨度短,例数少,可能存在一定局限性,另本课题是回顾性研究,未对科室人员、医疗设备和周围环境等进行采样检测,未能查找到引起克隆聚集的感染源,需要进一步追踪研究。

[参 考 文 献]

- [1] 赵晓杰,姜飞,康海全,等. 同时携带 *bla*_{NDM-1} 和 *bla*_{KPC-2} 基因的一株阴沟肠杆菌检测及临床治疗分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(2): 130-134.
- [2] Derafshi R, Bazargani A, Ghapanchi J, et al. Isolation and identification of nonoral pathogenic bacteria in the oral cavity of patients with removable dentures[J]. J Int Soc Prev Community Dent, 2017, 7(4): 197-201.
- [3] Sheng WH, Badal RE, Hsueh PR, et al. Distribution of extended-spectrum β -lactamases, AmpC β -lactamases, and carbapenemases among Enterobacteriaceae isolates causing intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: results of the study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART)[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(7): 2981-2988.
- [4] Hamada Y, Watanabe K, Tada T, et al. Three cases of IMP-type metallo- β -lactamase-producing *Enterobacter cloacae* bloodstream infection in Japan[J]. J Infect Chemother, 2013, 19(5): 956-958.
- [5] Dai W, Sun S, Yang P, et al. Characterization of carbapenemases, extended spectrum β -lactamases and molecular epidemiology of carbapenem-non-susceptible *Enterobacter cloacae* in a Chinese hospital in Chongqing[J]. Infect Genet Evol, 2013, 14: 1-7.
- [6] Smith Moland E, Hanson ND, Herrera VL, et al. Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolysing beta-lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(3): 711-714.
- [7] 郑波,吕媛,李耘. 携带 *bla*_{NDM-1} 基因泛耐药肠杆菌科细菌的检测方案[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(11): 845-848.
- [8] Poirel L, Revathi G, Bernabeu S, et al. Detection of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Kenya[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(2): 934-936.
- [9] Shibata N, Doi Y, Yamane K, et al. PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by Gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron[J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(12): 5407-5413.

- [10] Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter spp*[J]. Int J Antimicrob Agents, 2006, 27(4): 351 – 353.
- [11] Berberian G, Brizuela M, Rosanova MT, et al. Multidrug resistant Gram-negative infections in neonatology[J]. Arch Argent Pediatr, 2019, 117(1): 6 – 11.
- [12] Jin CM, Zhang JG, Wang Q, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* in 11 Chinese cities[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 1597.
- [13] Gruber TM, Göttig S, Mark L, et al. Pathogenicity of pan-drug-resistant *Serratia marcescens* harbouring *bla_{NDM-1}* [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(4): 1026 – 1030.
- [14] Deris ZZ, Yu HH, Davis K, et al. The combination of colistin and doripenem is synergistic against *Klebsiella pneumoniae* at multiple inocula and suppresses colistin resistance in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(10): 5103 – 5112.
- [15] Krapp F, Grant JL, Sutton SH, et al. Treating complicated

carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections with ceftazidime/avibactam: a retrospective study with molecular strain characterisation[J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 49(6): 770 – 773.

- [16] 董爱英, 陈东科, 李春娟, 等. 30 株 CRE 临床感染特点及 *bla_{NDM-1}* 基因检出情况分析[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(5): 513 – 518.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:刘丽娟,王学,姜梅杰,等. 阴沟肠杆菌对碳青霉烯类药物的耐药机制[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(8): 681 – 687. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20218152.

Cite this article as: LIU Li-juan, WANG Xue, JIANG Mei-jie, et al. Antimicrobial resistance mechanism of *Enterobacter cloacae* to carbapenems[J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(8): 681 – 687. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20218152.