

引用本文:冀召帅,高远,赵莹鹏,等.碳青霉烯耐药G-杆菌分布特征及其与抗菌药物使用强度相关性分析[J].安徽医药,2023,27(4):844-848.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.049.



◇ 医院药学 ◇

碳青霉烯耐药G-杆菌分布特征及其与抗菌药物使用强度相关性分析

冀召帅^a,高远^b,赵莹鹏^c,毛乾泰^a,艾超^a

作者单位:北京清华长庚医院,^a药学部,^b检验科,^c放射治疗科,北京102218

通信作者:艾超,男,副主任药师,研究方向为医院药事管理、精准化药学、智能药房建设,Email:aichao@btch.edu.cn

基金项目:北京市医院管理中心创新梦工场经费资助(202121)

摘要: **目的** 探讨碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)耐药特征以及与碳青霉烯类抗菌药物使用强度(AUD)之间的相关性。**方法** 统计北京清华长庚医院2016—2020年分离的CRO临床资料以及同期碳青霉烯类药物使用情况,分析两者之间的相关性。**结果** 临床共分离出CRO菌株3342株,其中以碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)1280株(38.30%)、碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(CRAB)1094株(32.73%)、碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌(CRPA)609株(18.22%)、碳青霉烯耐药大肠埃希菌(CREC)136株(4.07%)为主;分布科室主要有重症医学科1423株(42.58%)、普内科406(12.15%)、肝胆胰外科310(9.28%)等;2016—2020年CRO、CRKP、碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌检出率均呈逐年上升趋势,其检出率与美罗培南使用强度呈强相关($r=0.90, 0.90, 1.00$);而CRAB、CRPA检出率与美罗培南呈中度相关($r=0.50, 0.70$);CREC检出率与亚胺培南呈中度相关($r=0.50$)。**结论** CRO尤其是CRKP、碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌耐药率仍处于不断上升趋势,且与美罗培南的使用强度呈强相关性,临床应加强此类抗菌药物应用管理,遏制CRO的增长。

关键词: 革兰阴性杆菌; 抗药性,多种,细菌; 碳青霉烯类; 抗菌药物使用强度; 相关性分析

Distribution characteristics of carbapenem-resistant organisms and its correlation with the intensity of antibiotic use

Ji Zhaoshuai^a, Gao Yuan^b, Zhao Yingpeng^c, Mao Qiantai^a, Ai Chao^a

Author Affiliation:^aDepartment of Clinical Pharmacy, ^bDepartment of Laboratory Medicine, ^cDepartment of Radiation Oncology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

Abstract: **Objective** To investigate the distribution characteristics of Carbapenem-Resistant Organisms (CRO), and the correlation between CRO and the Antibiotics Use Density of carbapenem (AUD). **Methods** The clinical data of CRO and the use of carbapenems in Beijing Tsinghua Changgung Hospital from 2016 to 2020 were retrospectively collected, then the correlation was statistically analyzed. **Results** A total of 3342 CRO strains were detected, including 1280 strains of carbapenem resistant *Klebsiella Pneumoniae* (CRKP) (38.30%), 1094 strains of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) (32.73%), 609 strains of carbapenem resistant *Pseudomonas Aeruginosa* (CRPA) (18.22%) and 136 strains of carbapenem resistant *Escherichia Coli* (CREC) (4.07%). As for the department distribution, there were 1423 strains (42.58%) in intensive care, 406 (12.15%) in general medicine and 310 (9.28%) in hepatobiliary and pancreatic surgery.. From 2016 to 2020, the detection rates of CRO, CRKP and carbapenem resistant *Enterobacter cloacae* showed an upward trend year by year, and the detection rates were strongly correlated with the use intensity of meropenem ($r = 0.90, 0.90$ and 1.00 , respectively), while the detection rates of CRAB and CRPA were moderately correlated with meropenem ($r = 0.50$ and 0.70 , respectively); the detection rate of CREC was moderately correlated with imipenem ($r = 0.50$). **Conclusions** The drug resistance rate of CRO, especially CRKP and carbapenem resistant *Enterobacter cloacae*, are still rising, and are strongly correlated with the use intensity of meropenem. The clinical application management of antibiotics should be strengthened to curb the growth of CRO.

Key words: Gram negative bacillus; Drug resistance, multiple, bacterial; Carbapenems; Antibiotics use density; Correlation analysis

随着碳青霉烯类抗菌药物在临床的广泛应用,产碳青霉烯酶的多药耐药菌(multi-drug resistant

bacteria, MDR)和广泛耐药菌(extensively drug resistant bacteria, XDR)成为了近几年全世界关注的问

题。为规范碳青霉烯类抗菌药物及替加环素临床应用,降低耐药菌的产生,自2018年9月国家卫生健康委员会发布《关于印发碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识等3个技术文件的通知》^[1],要求各医疗机构将碳青霉烯类和替加环素抗菌药物临床合理使用作为抗菌药物管理的重点工作,严格做好定期监测、评价和上报工作。目前碳青霉烯类和替加环素抗菌药物专项管理工作已经执行两年,但根据2020年全国细菌耐药监测结果显示^[2]:2020年全国碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)检出率为10.9%,较2019年持平、碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌(carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)检出率为18.3%、碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)检出率为53.7%,我国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(carbapenem-resistant organisms, CRO)的控制仍面临严峻的挑战。鉴于此,本研究通过对近5年CRO的检出率变化趋势、临床科室分布特征以及与碳青霉烯类抗菌药物使用强度(antibiotics use density, AUD)进行调查分析,探索其内在的关联性,以期指导碳青霉烯类抗菌药物合理使用,降低细菌耐药。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集北京清华长庚医院2016—2020年临床分离的CRO,标本主要来源于痰液、血液、尿液和引流液,去除同一病人重复菌株。统计同期住院病人使用碳青霉烯类抗菌药物的年消耗量,计算抗菌药物用药频度(defined daily doses, DDDs), $DDD_s = \text{抗菌药物年消耗量} / \text{成人限定日剂量}$ (defined daily dose, DDD),DDD值以世界卫生组织(WHO)推荐剂量作为参考,同一通用名不同厂牌应分别计算DDD_s后相加即为该药总DDD_s;然后计算抗菌药物使用强度(AUD)= $DDD_s \times 100 / (\text{同期收治病人人天数})$ 。应用的碳青霉烯类抗菌药物包括:亚胺培南西司他汀、美罗培南及厄他培南3个品种。

1.2 病原体鉴定及药敏试验 细菌鉴定步骤按照《全国临床检验操作规程》^[3]进行分离培养鉴定,在我院检验科微生物室完成。所有菌株使用法国生物梅里埃公司VITEK-2 AST-GN13药敏卡进行鉴定,按照美国国家和临床实验室标准化协会(clinical and laboratory standards institute, CLSI)推荐的纸片扩散法确认药敏结果,所有结果均参照CLSI 2013标准判读^[4]。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0软件做数据统计及分析,耐药菌检出率的趋势比较采用 χ^2 线性趋势检验。耐药菌检出率与抗菌药物AUD进行相关性

分析采用Spearman correlation analysis,其中相关系数 $r > 0$ 表示二者正相关, $r < 0$ 表示二者负相关。 $r < 0.3$ 认为两者无直线相关关系, $0.3 \leq r < 0.5$ 为低度相关关系, $0.5 \leq r < 0.8$ 为中度相关, $r \geq 0.8$ 时,认为两者具有较强的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义^[5]。

2 结果

2.1 CRO菌种构成 2016—2020年临床共分离CRO菌株3 342株,其中CRKP菌1 280株(38.30%),占比最高;其次为碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(CRAB)1 094株(32.73%);碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌(CRPA)和碳青霉烯耐药大肠埃希菌CREC分别检出609株(18.22%)和136株(4.07%);以上4种常见的耐药菌约占总体的93%以上。此外,其他相对常见有碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌(139株、4.16%)、碳青霉烯耐药产酸克雷伯菌(39株、1.17%)、碳青霉烯耐药弗劳地柠檬酸杆菌(21株、0.63%)等。见表1。

2.2 CRO检出科室分布 从CRO的科室分布来看,重症医学科为最主要的检出科室,2016—2020年共检出1 423株,占比42.58%;其次为普内科406(12.15%)、肝胆胰外科310(9.28%)等科室。表2列出了我院CRO检出科室排名前10的临床科室。

2.3 CRO检出率变化趋势 2016—2020年CRO总检出率、CRKP检出率呈逐年上升趋势,总检出率从12.05%增加至26.64%、CRKP从19.58%增加至40.27%;CRAB整体呈现高耐药情况,有上涨趋势,约42.47%~72.11%的鲍曼不动杆菌检出对碳青霉烯类药物耐药;CREC(2020年3.78%)和CRPA(2020年23.27%)的检出率在5年内变化趋势不明显;碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌检出率总体呈逐年上升趋势(2019年除外),从5.41%增加到26.21%。见表3。

2.4 碳青霉烯类抗菌药物DDD_s 分别统计并计算2016—2020年我院厄他培南、美罗培南、亚胺培南西司他汀3种药物的DDD_s与AUD值,结果显示,2016-2020年我院美罗培南AUD总体呈上涨趋势(2019年除外),从1.54提升至3.96;而厄他培南AUD总体呈下降趋势(2018年除外),从3.49降至2.85;而亚胺培南西司他汀AUD变化趋势不明显,具体见表4。

2.5 CRO检出率与碳青霉烯类抗菌药物使用强度相关性分析 通过对2016—2020年CRO检出率与碳青霉烯类药物AUD进行相关性分析,结果发现CRO、CRKP、碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌检出率与碳青霉烯类药物总使用强度呈强相关(相关系数 r 分别为0.90、0.90、1.00),与美罗培南使用强度呈强相

表1 2016—2020年碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)菌种构成情况/例(%)

CRO类别	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	总数
CRAB	79(44.13)	195(42.58)	237(36.02)	349(36.39)	234(21.51)	1 094(32.73)
CRKP	74(41.34)	135(29.48)	224(34.04)	332(34.62)	515(47.33)	1 280(38.30)
CRPA	—	84(18.34)	119(18.09)	180(18.77)	226(20.77)	609(18.22)
CREC	18(10.06)	24(5.24)	22(3.34)	37(3.86)	35(3.22)	136(4.07)
碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌	4(2.23)	12(2.62)	42(6.38)	28(2.92)	53(4.87)	139(4.16)
碳青霉烯耐药产气肠杆菌	0(0)	4(0.87)	4(0.61)	2(0.21)	2(0.18)	12(0.36)
碳青霉烯耐药产酸克雷伯菌	0(0)	2(0.44)	2(0.30)	27(2.82)	8(0.74)	39(1.17)
碳青霉烯耐药摩根菌	0(0)	1(0.22)	3(0.46)	1(0.10)	0(0)	5(0.15)
碳青霉烯耐药奇异变形杆菌	3(1.68)	1(0.22)	1(0.15)	0(0)	0(0)	5(0.15)
碳青霉烯耐药粘质沙雷菌	0(0)	0(0)	1(0.15)	0(0)	1(0.09)	2(0.06)
碳青霉烯耐药弗劳地柠檬酸杆菌	1(0.56)	0(0)	3(0.46)	3(0.31)	14(1.29)	21(0.63)
合计	179(100.00)	458(100.00)	658(100.00)	959(100.00)	1088(100.00)	3 342(100.00)

注: 1. CRAB为碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌, CRKP为碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌, CRPA为碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌, CREC为碳青霉烯耐药大肠埃希菌。

2. “—”为检验科耐药菌管理系统测试及上线时间等原因导致的2016年CRPA数据不完整, 按缺失处理。

表2 2016—2020年碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)检出排名前10位科室/例(%)

科室	CRKP(n=1 280)	CRAB(n=1 094)	CRPA(n=609)	CREC(n=136)	其他CRO(n=223)	总数(n=3 342)
重症医学科	534(41.72)	545(49.82)	193(31.69)	41(30.15)	110(49.33)	1 423(42.58)
普内科	190(14.84)	98(8.96)	102(16.75)	2(1.47)	14(6.28)	406(12.15)
肝胆胰外科	102(7.97)	85(7.77)	60(9.85)	40(29.41)	23(10.31)	310(9.28)
急诊科	61(4.77)	59(5.39)	67(11.00)	0(0.00)	2(0.90)	189(5.66)
呼吸与危重症医学科	55(4.30)	81(7.40)	24(3.94)	4(2.94)	5(2.24)	169(5.06)
胃肠外科	69(5.39)	12(1.10)	23(3.78)	8(5.88)	8(3.59)	120(3.59)
器官移植中心	51(3.98)	34(3.11)	17(2.79)	2(1.47)	6(2.69)	110(3.29)
神经外科	37(2.89)	37(3.38)	20(3.28)	1(0.74)	7(3.14)	102(3.05)
康复医学科	38(2.97)	30(2.74)	12(1.97)	6(4.41)	8(3.59)	94(2.81)
泌尿外科	27(2.11)	6(0.55)	20(3.28)	15(11.03)	6(2.69)	74(2.21)

注: CRAB为碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌, CRKP为碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌, CRPA为碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌, CREC为碳青霉烯耐药大肠埃希菌。

表3 2016—2020年碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)检出率变化/%

CRO类别	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	χ^2 值	P值
CRKP	19.58	20.39	23.41	29.30	40.27	65.25	<0.001
CREC	4.16	3.76	2.36	3.81	3.78	0.00	0.950
CRAB	42.47	64.36	58.96	72.11	64.64	5.91	0.015
CRPA	—	19.76	20.99	25.17	23.27	32.96	<0.001
碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌	5.41	11.54	20.49	15.73	26.24	11.09	0.001
碳青霉烯耐药产气肠杆菌	0.00	13.33	7.41	3.45	7.69	0.16	0.694
碳青霉烯耐药产酸克雷伯菌	0.00	4.00	2.38	21.60	8.16	6.77	0.009
碳青霉烯耐药摩根菌	0.00	2.70	7.69	3.57	0.00	0.00	0.954
碳青霉烯耐药奇异变形杆菌	6.00	0.83	0.96	0.00	0.00	6.26	0.012
碳青霉烯耐药粘质沙雷菌	0.00	0.00	1.25	0.00	2.22	0.59	0.441
碳青霉烯耐药弗劳地柠檬酸杆菌	5.26	0.00	5.77	5.36	20.59	10.06	0.002
合计	12.05	18.69	18.93	24.79	26.64	144.70	<0.001

注: 1. CRAB为碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌, CRKP为碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌, CRPA为碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌, CREC为碳青霉烯耐药大肠埃希菌。

2. “—”为检验科耐药菌管理系统测试及上线时间等原因导致的2016年CRPA数据不完整, 按缺失处理。

关(相关系数 r 分别为 0.90、0.90、1.00); 而 CRAB、CRPA 检出率与碳青霉烯类药物呈中度相关(r 分别为 0.50 和 0.70), 与美罗培南呈中度相关(r 分别为 0.50 和 0.70); CREC 检出率与亚胺培南呈中度相关

($r=0.50$)。见表5。

3 讨论

WHO在2017年发布的抗微生物药物耐药(AMR)威胁级别列表中,将CRAB、CRPA和CRE列为最高级别即禁忌威胁状态^[6],2019年首次将AMR列为全球卫生健康的十大威胁之一^[7]。美国CDC在2019年发布《美国抗微生物药物耐药威胁报告》^[8]中强调了AMR对美国医疗长期、持续的威胁,将CRAB、CRE列为紧急威胁,多重耐药铜绿假单胞菌(MDR-PA)列为严重威胁;2012—2017年,美国CRO感染病例有所下降,但CRO感染的病死率均上升,给医疗保健系统造成巨大负担。而我国CRO感染情况同样严峻,CRPA在2020年的检出率为19.3%,2018—2020呈下降趋势;CRAB的检出率在2015—2020年期间在56.0%~60.0%之间波动,整体耐药率仍然较高;CRKP的检出率呈持续上升趋势,从2014年的6.4%上升到2020年的10.1%^[9]。

2016—2020年,我院共检出CRO 3 342株,其中CRKP 1 280株(38.30%)居首位,其他主要菌株有CRAB 1 094株(32.73%)、CRPA 609株(18.22%)、CREC 136株(4.07%),与国内医院已报告的监测结果基本一致^[10-13];检出的其他种类CRO还包括阴沟肠杆菌(4.16%)、产酸克雷伯菌(1.17%)、弗劳地柠檬酸杆菌(21株)等7种菌株。CRO检出率结果显示,2016—2020年CRO检出率呈逐年上升趋势,从12.05%增加至26.64%;其中CRKP检出率增长程度最大,从19.58%(2016年)增加至40.27%(2020年),均高于历年全国平均水平^[9];CRAB整体呈现高耐药情况,检出率42.47%~72.11%,与全国的数据和国内

已报道的数据基本一致^[9,12-13];CREC(2020年3.78%)和CRPA(2020年23.27%)的检出率在5年内变化趋势不明显。从科室分布来看,重症医学科为CRO最主要的检出科室,2016—2020年共检出1 423株,占比42.58%;其次为普内科、肝胆胰外科、急诊科、呼吸与危重症医学科等科室,我院排名占比10名的科室分布与国内相关研究基本一致^[12-13]。在对其他种类的CRO检出情况进行分析时发现碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌的检出株从2016年的4株(2.23%)上升到2020年53例(4.87%),5年共检出菌株139株(4.16%),而同期共检出CREC 136例(4.07%),其检出率呈逐年上涨趋势,从2016年5.41%增加至2020年26.21%,临床上应引起高度重视和警惕,及早采取有效的干预措施,遏制其耐药率的增长。

目前认为,CRO耐药的产生和传播主要与三方面因素有关^[14]:外膜的低通透性^[15]、金属 β -内酰胺酶的水解^[16]和主动外排泵过度表达^[17]等分子生物学方面机制导致细菌耐药。其次,不合理使用抗菌药物导致细菌耐药:包括临床抗菌药物滥用、病人未遵从医嘱或按疗程规范使用抗菌药物,以及在农牧业的畜牧和鱼类饲养过程中存在的过量使用抗菌药物等情况^[18]。且研究表明,细菌耐药水平与抗菌药物的用量之间存在一种宏观的量化关系,即一定范围内的抗菌药物使用可以导致病原菌整体耐药水平以及耐药菌感染率的变化^[19-21]。我院相关性分析结果显示,CRO、CRKP、碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌检出率与美罗培南使用强度呈强相关(相关系数 r 分别为0.90、0.90、0.90、1.00),与亚胺培南西司他

表4 2016—2020年碳青霉烯DDD_s与AUD

药物	2016年		2017年		2018年		2019年		2020年	
	DDD _s	AUD								
厄他培南	4 400.00	3.49	6 325.00	3.32	8 671.00	3.37	8 674.00	3.14	6 078.00	2.85
美罗培南	1 948.50	1.54	5 009.00	2.63	8 710.00	3.39	7 830.50	2.83	8 428.25	3.96
亚胺培南西司他丁	1 834.50	1.45	2 502.00	1.31	3 188.00	1.24	3 620.00	1.31	3 223.50	1.51
合计	8 183.00	6.48	13 836.00	7.26	20 569.00	8.00	20 124.50	7.28	17 729.75	8.32

注:DDD_s为抗菌药物用药频度,AUD为抗菌药物使用强度。

表5 CRO检出率与AUD相关性分析

药物	CRKP		CREC		CRAB		CRPA		碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌		CRO	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值						
厄他培南	-0.90	0.037	0.10	0.873	-0.90	0.037	-0.80	0.104	-0.70	0.188	-0.90	0.037
美罗培南	0.90	0.037	-0.50	0.391	0.50	0.391	0.70	0.188	1.00	<0.001	0.90	0.037
亚胺培南西司他丁	0.10	0.873	0.50	0.391	0.00	1.000	-0.20	0.747	0.00	1.000	0.10	0.873
碳青霉烯	0.90	0.037	-0.50	0.391	0.50	0.391	0.70	0.188	1.00	<0.001	0.90	0.037

注:CRKP为碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌,CREC为碳青霉烯耐药大肠埃希菌,CRAB为碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌,CRPA为碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌,CRO为碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌。

汀及厄他培南 AUD 呈不相关或负相关,提示我院 CRKP、碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌耐药可能与美罗培南的使用有强相关性;CRAB、CRPA 检出率与美罗培南呈中度相关(r 分别为0.50和0.70),与其他两药 AUD 呈不相关或负相关,提示 CRAB、CRPA 耐药可能与美罗培南的使用有一定相关性;CREC 检出率与亚胺培南呈中度相关($r=0.50$)。提示我院美罗培南临床使用可能存在不合理的情况,临床应予以重视,加强管控,促进美罗培南合理使用。

本研究的不足是2016年 CRPA 数据的缺失,可能导致本研究的结果与真实结果有一定的偏差;受2020年全年疫情影响,我院2020年收治病人疾病类型、严重程度等因素可能会对本研究的结果产生一定程度的干扰。

4 结论

我国 CRO 感染仍处于相对严峻的水平,CRAB、CRKP、CRPA、CREC 仍是当前最常见的4种 CRO,但同时要警惕 CRKP、阴沟肠杆菌对碳青霉烯耐药率的逐年上升情况,及早采取有效的干预措施,遏制其耐药率的增长。CRO 菌尤其是 CRKP、碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌的检出率与美罗培南 AUD 呈强相关性,临床应进一步加强抗菌药物合理应用的管理,减少碳青霉烯类抗菌药物的过度使用,减缓对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性持续加剧。

参考文献

- [1] 刘浩生. 碳青霉烯类抗菌药物应用规范发布[J]. 中华医学信息导报, 2018, 33(19):7.
- [2] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网2014—2019年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌流行病学变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(2):175-179.
- [3] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2015:629-790.
- [4] CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement[S]. Pennsylvania:CLSI, 2013.
- [5] 颜虹. 医学统计学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2010:201-206.
- [6] TACCONELLI E, CARRARA E, SAVOLDI A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3):318-327.
- [7] SHRIVASTAVA SRL, SHRIVASTAVA PS, RAMASAMY J. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [J]. Journal of Medical Society, 2018, 32(1):76.
- [8] MARUSIA CT, MARÍA H, ROMINA MC, et al. Oral lichenoid reaction in a psoriatic patient treated with secukinumab: a drug-related rather than a class-related adverse event [J]. JAAD Case Rep, 2018, 4(6):521-523.
- [9] 石大可, 倪语星. 碳青霉烯类耐药菌的流行现状及趋势[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2021, 48(4):263-265.
- [10] 李爽, 郭小兵, 王若, 等. 河南省某医院耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌的临床分布及耐药谱[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(1):14-19.
- [11] 胡音音, 张亚东, 杜伟鹏, 等. 某三甲医院耐碳青霉烯类革兰阴性菌的临床分布及耐药性[J]. 国外医药(抗生素分册), 2020, 41(6):464-468.
- [12] 刘永芳, 陈利, 李钺, 等. 耐碳青霉烯类病原菌分布特征及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(7):696-701.
- [13] 张静, 张琪, 李肖晓, 等. 某三甲医院8年耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌院内感染特征分析[J]. 安徽医学, 2020, 41(11):1286-1289.
- [14] 王瑶, 席健峰, 邹佳贺, 等. 获得碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌感染的机制及危险因素研究进展[J]. 广东化工, 2020, 47(1):67-68.
- [15] CHOI U, LEE CR. Distinct roles of outer membrane porins in antibiotic resistance and membrane integrity in escherichia coli [J]. Front Microbiol, 2019, 10:953.
- [16] OGBOLU DO, ALLI O, OLUREMI AS, et al. Contribution of NDM and OXA-type carbapenemases to carbapenem resistance in clinical acinetobacter baumannii from nigeria [J]. Infect Dis (Lond), 2020, 52(9):644-650.
- [17] ZWAMA M, NISHINO K. Ever-adapting RND efflux pumps in gram-negative multidrug-resistant pathogens: a race against time [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(7):774. DOI: 10.3390/antibiotics10070774.
- [18] 徐英春, 肖永红, 卓超, 等. 中国碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的流行病学和防控策略[J]. 中国执业药师, 2013, 10(4):3-8.
- [19] 盛雪鹤, 许锦英, 王幼林, 等. 某三级医院常见细菌耐药性与抗菌药物使用相关性分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(7):778-785.
- [20] 王晓坤, 黄新刚, 丁菊英. 病原菌耐药性与抗菌药物使用量的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(20):4576-4580.
- [21] 王小兵. 我院2008-2012年抗感染药物应用及细菌耐药趋势分析[J]. 中国药房, 2014, 25(2):129-131.

(收稿日期:2022-02-04,修回日期:2022-02-22)