

## 神经外科病区不同来源的致病菌耐药比较分析\*

郑光辉, 李方强, 张 艳, 唐明忠, 康熙雄, 张国军<sup>△</sup>

(首都医科大学附属北京天坛医院检验科/北京市免疫试剂临床工程技术研究中心, 北京 100050)

**摘要:**目的 探索神经外科病区呼吸道来源与脑脊液来源的病原菌的耐药性差异。方法 2012 年 1 月至 2016 年 12 月首都医科大学附属北京天坛医院神经外科病区呼吸道与脑脊液分离出的致病菌进行耐药性分析, 并通过 *t* 检验或 M-W 秩和检验判断其差异。结果 2012 年 1 月至 2016 年 12 月该院神经外科病区共收集呼吸道来源阳性分离株 6 091 株, 脑脊液来源阳性分离株共 1 597 株; 4 种常见菌的结果显示, 铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌与鲍曼不动杆菌对抗菌药物的敏感率比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但两种来源的金黄色葡萄球菌对整体抗菌药物的敏感率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两种来源的病原菌对  $\beta$ -内酰胺类、多粘菌素 B、万古霉素、利奈唑胺等抗菌药物的敏感率比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 不同来源的细菌耐药性存在差异, 呼吸道来源阳性分离株对抗菌药物的敏感率显著低于脑脊液来源的阳性分离株, 原因可能是由于基因横向迁移或抗菌药物诱导产生耐药性的问题。

**关键词:** 脑脊液; 呼吸道; 耐药性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.13.020

中图法分类号: R651

文章编号: 1673-4130(2018)13-1610-05

文献标识码: A

## Analysis of drug resistance of pathogenic bacteria from different origins in neurosurgery ward\*

ZHENG Guanghui, LI Fangqiang, ZHANG Yan, TANG Mingzhong, KANG Xixiong, ZHANG Guojun<sup>△</sup>(Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University/  
Beijing Immunology and Clinical Engineering Technology Research Center, Beijing 100050, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the differences in antibiotic resistance among pathogenic bacteria isolated from respiratory tract and cerebrospinal fluid specimens in neurosurgery wards. **Methods** Antibiotic resistance tests were performed to analyze the antibiotic sensitivities of pathogenic bacteria isolated from respiratory tract and cerebrospinal fluid specimens in the neurosurgery wards at Beijing tiantan hospital affiliated to capital medical university, from January 2012 to December 2016. Statistical analysis was performed using the *t* test or M-W test to determine the differences between the two independent samples were statistically significant. **Results** From January 2012 to December 2016, 6 091 strains isolated from respiratory tract and 1 597 strains isolated from CSF specimens were obtained from patients in the neurosurgery wards of a hospital. Based on the results of the *t* test, differences in the antibiotic sensitivities of pathogenic bacteria isolated from these two specimens were statistically significant. Three Gram-negative bacteria, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*, showed statistically significant differences in antibiotic sensitivities between respiratory tract and cerebrospinal fluid specimens ( $P < 0.05$ ), but this difference was not statistically significant in *Staphylococcus aureus* ( $P > 0.05$ ). Pathogenic bacteria isolated from two specimens showed statistically significant differences in sensitivity to  $\beta$ -lactam antibiotics, polymyxin B, vancomycin and linezolid ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The sensitivity differences between bacteria isolated from respiratory tract and cerebrospinal fluid specimens are statistically significant. Several reasons, such as antibiotic-induced antibiotic resistance, horizontal gene transfer are responsible for this result.

**Key words:** cerebrospinal fluid; respiratory tract; antibiotic resistance

\* 基金项目: 北京天坛医院青年基金(2016-YQN-08)。

作者简介: 郑光辉, 男, 主管技师, 主要从事临床微生物学研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: tiantanzgj@163.com。

本文引用格式: 郑光辉, 李方强, 张艳, 等. 神经外科病区不同来源的致病菌耐药比较分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(13): 1610-

医源性感染是一个全球性问题,感染率随国家经济情况和医学水平而异,波动 3%~25%<sup>[1]</sup>。神经外科术后感染是医院获得性感染(HAI)的一个重要组成部分,据美国 HAI 监测系统调查显示,神经外科手术患者 HAI 发生率位居所有住院患者的第 3 位<sup>[2]</sup>,近年来,由于抗菌药物的大量使用,导致神经外科多重耐药菌的现象愈发严重,前期研究发现,在同一病区的不同标本类型分离得到的微生物的耐药性略有不同,为了进一步探索神经外科术后患者脑脊液培养中致病菌的药物敏感率与同一病区呼吸道标本的敏感率的差别,进而探索细菌的寄生部位与耐药性及抗菌药物作用机制之间的关系,本文对首都医科大学附属北京天坛医院 2012 年 1 月至 2016 年 12 月神经外科术后住院患者的呼吸道与脑脊液来源致病菌的耐药谱做了回顾性分析,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 选取 2012 年 1 月至 2016 年 12 月首都医科大学附属北京天坛医院神经外科术后患者送检标本类型中标明为呼吸道与脑脊液培养阳性的细菌,并去除了重复病例。采集部位包括呼吸道、脑室穿刺、腰椎穿刺等;呼吸道标本选择的是痰、咽拭子及支气管灌洗液标本等,并通过查阅患者病历,确诊为非定植菌。脑脊液标本选择的是临床诊断为颅内肿瘤、脑出血、脑血管畸形、椎管内肿瘤等患者的脑脊液标本。

1.2 细菌培养鉴定药敏方法 呼吸道标本的培养方法为将留取的呼吸道标本转种到 Columbia 羊血培养基(Biomerieux)与 MacConkey 培养基上(Biomerieux),放入 CO<sub>2</sub> 培养箱孵育 18~24 h,进行鉴定与药敏试验。脑脊液标本的培养方法为:将留取的脑脊液标本注入儿童需氧培养瓶(BD)进行 37℃ 液体培养,并将培养出阳性的标本转种到 Columbia 羊血培养基(Biomerieux)上,然后通过仪器或手工进行鉴定。培养系统包括 CO<sub>2</sub> 孵箱、BACTAC 9240 (BD)。鉴定、药敏系统为 PHOENIX(Biomerieux),VITEK-2 (Biomerieux),VITEK MS(Biomerieux)等。

1.3 统计学处理 应用细菌耐药性监测数据处理软件 WHONET 5.5 进行数据分析,统计学方法采用 SPSS20.0 进行,若数据符合正态分布,则选用 *t* 检验,若数据不符合正态分布,则选用 M-W 秩和检验,*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 神经外科术后患者呼吸道标本分离株与脑脊液分离株的分布 2012 年 1 月至 2016 年 12 月本院神经外科病区的呼吸道来源阳性分离株共 6 091 株。其中分离率最高的 4 类细菌分别为鲍曼不动杆菌(1 331 株,21.9%)、金黄色葡萄球菌(1 141 株,18.7%)、肺炎克雷伯菌(1 133 株,18.6%)、铜绿假单胞菌(991

株,16.3%)。同一时间内的脑脊液来源阳性分离株共 1 597 株,分离率最高的细菌为凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)为 1 033 株,因 CoNS 大多为污染菌,且其属呼吸道正常菌群,故排除 CoNS 后的构成比分别为鲍曼不动杆菌(95 株,16.8%)、金黄色葡萄球菌(68 株,12.1%)、肺炎克雷伯菌(64 株,11.3%)、粪肠球菌(44 株,7.8%)等,二者的分布比例见表 1、2。

表 1 2012—2016 年呼吸道来源分离株的分布		
呼吸道来源	菌株( <i>n</i> )	构成比(%)
鲍曼不动杆菌	1 331	21.9
金黄色葡萄球菌	1 141	18.7
肺炎克雷伯菌	1 133	18.6
铜绿假单胞菌	991	16.3
嗜麦芽寡养单胞菌	236	3.9
黏质沙雷氏菌	154	2.5
大肠杆菌	140	2.3
阴沟肠杆菌	134	2.2
奇异变形杆菌	117	1.9
产气肠杆菌	94	1.5
其他	620	10.2

表 2 2012—2016 年脑脊液来源分离株的分布		
脑脊液来源(除 CoNS)	菌株( <i>n</i> )	构成比(%)
鲍曼不动杆菌	95	16.8
金黄色葡萄球菌	68	12.1
肺炎克雷伯菌	64	11.3
粪肠球菌	44	7.8
屎肠球菌	28	5.0
大肠杆菌	28	5.0
铜绿假单胞菌	24	4.3
阴沟肠杆菌	16	2.8
产气肠杆菌	15	2.7
草绿色溶血链球菌	11	2.0
其他	171	30.3

2.2 神经外科病区呼吸道分离株与脑脊液分离株的药敏试验分析 为探索不同来源条件致病菌的药物敏感率差异性,本研究回顾性分析了神经外科病区铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌与金黄色葡萄球菌的药敏试验,各细菌的药敏数据以耐药率、中介率与敏感率为表征,见表 3~6。

2.2.1 铜绿假单胞菌 2012 年 1 月至 2016 年 12 月神经外科病区两种来源的铜绿假单胞菌的药敏结果见表 3。神经外科病区两种来源的铜绿假单胞菌的对抗菌药物的平均敏感率比较,差异有统计学意义(*P*=0.047)。两种来源的铜绿假单胞菌对 β-内酰胺类抗菌

药物的敏感率比较,差异有统计学意义( $P=0.049$ )。二者对美洛培南的敏感率差异较大,脑脊液来源的铜绿假单胞菌对美洛培南的敏感率为 79.2%,但呼吸道来源的铜绿假单胞菌的敏感率仅为 48.9%。

表 3 2012—2016 年神经外科病区两种来源铜绿假单胞菌的敏感率(%)

抗菌药物	呼吸道			脑脊液		
	耐药	中介	敏感	耐药	中介	敏感
哌拉西林	48.1	0.0	51.9	25.0	0.0	75.0
哌拉西林/他唑巴坦	37.8	0.0	62.2	16.7	0.0	83.3
头孢他啶	45.3	16.4	38.3	20.8	0.0	79.2
头孢吡肟	45.3	16.4	38.3	20.8	8.3	70.8
氨曲南	54.6	12.5	32.9	16.7	0.0	83.3
亚胺培南	53.8	1.7	44.5	16.7	4.2	79.2
美洛培南	40.6	10.5	48.9	16.7	4.2	79.2
阿米卡星	24.6	2.4	73.0	0.0	4.2	95.8
庆大霉素	41.1	2.7	56.2	16.7	0.0	83.3
环丙沙星	43.6	7.4	49.0	16.7	0.0	83.3
左氧氟沙星	47.0	9.2	43.8	16.7	4.2	79.2
莫西沙星	89.2	0.0	10.8	87.5	0.0	12.5
复方磺胺甲噁唑	75.4	0.0	24.6	75.0	0.0	25.0
多粘菌素 B	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0
氯霉素	98.1	0.7	1.2	100.0	0.0	0.0
四环素	92.9	4.6	2.5	91.7	4.2	4.2

表 4 2012—2016 年神经外科病区两种来源肺炎克雷伯菌的敏感率比较(%)

抗菌药物	呼吸道			脑脊液		
	耐药	中介	敏感	耐药	中介	敏感
哌拉西林	62.2	1.8	36.0	48.4	7.8	43.8
氨苄西林/舒巴坦	57.9	5.9	36.2	45.3	3.1	51.6
哌拉西林/他唑巴坦	42.3	3.6	54.2	29.7	0.0	70.3
头孢他啶	56.5	1.5	42.1	25.0	0.0	75.0
头孢噻肟	56.5	3.0	40.5	25.0	0.0	75.0
头孢唑肟	56.3	0.2	37.5	45.3	0.0	51.6
头孢吡肟	58.2	1.6	40.1	25.0	0.0	75.0
氨曲南	59.4	0.6	40.1	45.3	0.0	54.7
亚胺培南	23.5	8.7	67.9	20.3	6.3	75.0
美洛培南	31.5	1.0	67.4	25.0	0.0	75.0
阿米卡星	21.9	0.3	77.8	15.6	0.0	84.4
庆大霉素	43.2	0.2	56.6	32.8	0.0	67.2
环丙沙星	46.9	3.9	49.2	34.4	7.8	57.8
左氧氟沙星	42.9	5.0	52.1	34.4	1.6	64.1
复方磺胺甲噁唑	31.1	0.0	68.9	23.4	0.0	76.6
多粘菌素 B	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0

2.2.2 肺炎克雷伯菌 2012 年 1 月至 2016 年 12 月

神经外科病区呼吸道与脑脊液标本肺炎克雷伯菌的药敏结果见表 4。通过 M-W 秩和检验,两种来源的肺炎克雷伯菌对抗菌药物的平均敏感率比较,差异具有统计学意义( $P=0.008$ ),且对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的敏感率比较,差异有统计学意义( $P=0.002$ ),与铜绿假单胞菌不同的是,二者对碳青霉烯类抗菌药物敏感率差异不明显,如美洛培南,二者敏感率分别为 67.4%、75.0%。所有肺炎克雷伯菌对多粘菌素 B 均敏感。

2.2.3 鲍曼不动杆菌 2012 年 1 月至 2016 年 12 月神经外科病区呼吸道与脑脊液标本鲍曼不动杆菌的药敏结果见表 5。通过 M-W 秩和检验显示,神经外科病区两种来源的鲍曼不动杆菌对抗菌药物的平均敏感率比较,差异具有统计学意义( $P=0.000$ ),且对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的敏感率比较,差异有统计学意义( $P=0.000$ )。对碳青霉烯类抗菌药物敏感率差异性较大,脑脊液来源的鲍曼不动杆菌对美洛培南的敏感率为 55.8%,呼吸道来源的敏感率仅为 17.7%。

表 5 2012—2016 年神经外科病区两种来源鲍曼不动杆菌的敏感率比较(%)

抗菌药物	呼吸道			脑脊液		
	耐药	中介	敏感	耐药	中介	敏感
哌拉西林	85.1	2.3	12.6	50.5	3.2	46.3
氨苄西林/舒巴坦	77.8	5.6	16.6	43.2	3.2	52.6
哌拉西林/他唑巴坦	83.3	2.4	14.3	49.5	0.0	50.5
头孢他啶	82.8	1.1	16.1	47.4	5.3	48.4
头孢噻肟	82.4	11.1	6.4	46.3	23.2	31.6
头孢吡肟	84.8	1.5	13.7	50.5	1.1	48.4
氨曲南	91.7	7.4	0.9	62.1	23.2	14.7
亚胺培南	79.7	2.6	17.7	42.1	0.0	57.9
美洛培南	81.6	0.6	17.7	41.1	3.2	55.8
阿米卡星	75.3	1.3	23.4	40.0	2.1	57.9
庆大霉素	83.3	2.2	14.6	48.4	5.3	47.4
环丙沙星	83.7	0.0	16.3	46.3	0.0	53.7
左氧氟沙星	83.2	0.5	16.3	42.1	2.1	55.8
莫西沙星	83.4	0.0	0.0	42.1	0.0	0.0
复方磺胺甲噁唑	69.8	0.0	30.2	42.1	0.0	57.9
多粘菌素 B	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0
氯霉素	98.5	0.8	0.8	78.9	4.2	16.8
四环素	82.0	1.7	16.3	48.4	0.0	51.6

2.2.4 金黄色葡萄球菌 2012 年 1 月至 2016 年 12 月神经外科病区两种来源金黄色葡萄球菌的药敏结果见表 6。通过 M-W 秩和检验,神经外科病区两种来源的金黄色葡萄球菌的对抗菌药物的平均敏感率比较,差异无统计学意义( $P=0.166$ )。两种来源的革

兰阳性菌对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的敏感率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但对合成抗菌药复方磺胺甲噁唑、呋喃妥因、利奈唑胺、万古霉素等抗菌药物的敏感率几乎完全一致。

表 6 2012—2016 年神经外科病区两种来源金黄色葡萄球菌的敏感率比较(%)

抗菌药物	呼吸道			脑脊液		
	耐药	中介	敏感	耐药	中介	敏感
青霉素 G	93.8	0.0	6.2	82.4	0.0	17.6
苯唑西林	63.7	0.0	36.3	33.8	0.0	66.2
阿莫西林/克拉维酸	24.1	0.0	75.9	4.4	0.0	95.6
阿米卡星	45.6	1.9	52.5	11.8	1.5	86.8
庆大霉素	53.7	0.7	45.6	26.5	2.9	70.6
妥布霉素	56.1	0.6	43.3	25.0	0.0	75.0
利福平	46.6	0.2	53.2	11.8	0.0	88.2
环丙沙星	55.2	0.8	44.0	20.6	0.0	79.4
复方磺胺甲噁唑	11.8	0.0	88.2	25.0	0.0	75.0
甲氧苄啶	0.0	0.0	75.5	0.0	0.0	67.6
克林霉素	55.2	1.0	43.8	38.2	1.5	60.3
红霉素	68.9	3.8	27.4	70.6	2.9	26.5
利奈唑胺	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0
万古霉素	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0
替考拉宁	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0
四环素	59.8	3.9	36.3	23.5	2.9	73.5

3 讨 论

目前,医源性感染与否是手术成功率的一个重要指标,而临床上耐药菌的大量出现使得医源性感染率出现了上升。神经外科术后感染是医源性感染的一个重要组成部分,故统计其致病菌的耐药性具有一定的临床意义。呼吸道与脑脊液标本是神经外科术后住院患者常见的标本类型,且本中心的研究结果显示,合并肺部感染是中枢神经系统感染的风险因素之一,故对这两种标本类型微生物进行耐药性分析可以对神经外科术后感染的治疗与预防提供依据<sup>[3]</sup>。由于呼吸道存在定植菌,而脑脊液为无菌体液且存在血脑屏障,应用抗菌药物后,脑脊液中细菌浓度可能会维持在相对低水平,故设想同一种菌在呼吸道与脑脊液中的耐药性可能存在差异。进而对首都医科大学附属北京天坛医院 2012 年 1 月至 2016 年 12 月神经外科病区术后感染阳性的致病菌耐药性进行了分析。本院调查显示,神经外科病区的呼吸道与脑脊液分离出的细菌分布状况与文献报道接近<sup>[4-5]</sup>。从分布上来看,两种来源的菌群分布具有一定的相关性,相比于呼吸道标本的细菌分布,脑脊液标本的分布更分散,前 10 种致病菌占比不足 70.0%,说明神经外科术后

感染存在多样性,而呼吸道标本更加集中。对于排名前三的微生物,两种来源均无差异,三类细菌也是目前 HAI 分离率最高的微生物。

铜绿假单胞菌是 HAI 的主要条件致病菌之一,从本研究的数据可以看出,神经外科病区两种来源的铜绿假单胞菌的对抗菌药物的平均敏感率有一定的差异。铜绿假单胞菌对作用于细胞壁如  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的敏感率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),对作用于细菌蛋白质合成的喹诺酮类抗菌药与氨基糖苷类抗菌药物的敏感率也有较大的差异,而对作用于叶酸代谢的复方磺胺甲噁唑作用几乎无差异,原因可能为铜绿假单胞菌的细胞壁与蛋白质合成对抗菌药物诱导耐药性较为敏感,而叶酸代谢不易产生诱导耐药性,但具体原因尚需继续探索<sup>[6-8]</sup>。肺炎克雷伯菌的分离率近年来有上升趋势,尤其是碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌的大量出现,使得临床上应对其感染愈发棘手。2016 年,碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌成为了世界卫生组织(WHO)公布的 12 类感染最严重的细菌之一,近年来,头孢曲松、美洛培南等头孢菌素与碳青霉烯类抗菌药物在神经外科手术中的应用,导致了如泛耐药(XDR)肺炎克雷伯菌的大量出现<sup>[9]</sup>。通过 M-W 秩和检验,呼吸道标本与脑脊液标本分离出的肺炎克雷伯菌对抗菌药物的敏感率比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),呼吸道标本分离的肺炎克雷伯菌对抗菌药物的敏感率较脑脊液中低,可能是由于革兰阴性菌的耐药基因横向迁移现象(HGT)导致,部分位于质粒上的耐药基因可通过横向迁移至细菌的基因组中并可获得遗传,呼吸道定植着大量的微生物,而目前已有文献证明 HGT 可以通过细菌接触来完成,并获得遗传性<sup>[10]</sup>,肺炎克雷伯菌的耐药性的上升可能与此有关。由表 3 可以看出,除复方磺胺甲噁唑与多粘菌素 B 之外,其余呼吸道标本分离出的肺炎克雷伯菌对抗菌药物的敏感率均低于脑脊液标本中的抗菌药物敏感率,可能的原因与铜绿假单胞菌类似,叶酸代谢可能不易产生诱导耐药性,而多粘菌素 B 为特殊作用机制的抗菌药物,目前临床上革兰阴性菌对其几乎 100%敏感<sup>[11]</sup>。与肺炎克雷伯菌类似,两种来源的鲍曼不动杆菌对多粘菌素 B 的敏感率无差异,均为 100%,但其对复方磺胺甲噁唑的敏感率却出现了较大的差异,原因可能由于鲍曼不动杆菌对叶酸代谢的依赖程度与肺炎克雷伯菌不同,导致其发生了诱导耐药性,但尚需实验证实<sup>[12-13]</sup>。对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物与氨基糖苷类抗菌药物的敏感率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。金黄色葡萄球菌的耐药性主要体现在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)与甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)的区别,MRSA 具有 mec A 基因,导致细菌细胞壁出现变异的青霉素结

合蛋白 PBP2a, 抗菌药物的不断作用也能诱导耐药菌的产生<sup>[14]</sup>。本文通过统计分析发现, 两种来源的金黄色葡萄球菌对抗菌药物的敏感率不存在显著性差异, 分析原因可能为所有金黄色葡萄球菌对万古霉素、替考拉宁以及利奈唑胺几乎完全敏感, 使得统计的对抗菌药物的敏感率无意义, 金黄色葡萄球菌对苯唑西林、阿莫西林/克拉维酸等  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的敏感率有一定的差异, 呼吸道标本的敏感率显著低于脑脊液标本, 说明 MRSA 更易于在呼吸道标本中分离得到。

#### 4 结 论

本文统计了 5 年间本院神经外科病区的呼吸道与脑脊液来源的致病菌对抗菌药物的耐药性, 得出了二者出现差异的结论。总体来看, 呼吸道标本分离的致病菌敏感率要显著低于脑脊液中分离的致病菌。其中金黄色葡萄球菌的差异不明显, 而铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌对抗菌药物的敏感率比较差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。而抗菌药物方面,  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物表现的差异最为明显, 而作用于阳性菌的万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺, 以及作用于阴性菌的复方磺胺甲噁唑对二者的差异不明显, 原因可能是多方面的, 需要进一步探讨与验证。

#### 参考文献

- [1] LOBDELL K W, STAMOU S, SANCHEZ J A. Hospital-acquired infections[J]. Surg Clin North Am, 2011, 92(1): 65-77.
- [2] NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE SYSTEM. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004[J]. Am J Infect Control, 2004, 32(8): 470-485.
- [3] ZHOU T L, ZHANG Y P, LI M 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.
- [4] 李光辉, 张婴元, 胡付品, 等. 2005 年至 2007 年中国 CHINET 脑脊液的分离菌及其耐药性[J]. 中华传染病杂志, 2009, 27(10): 627-632.
- [5] SAKUSHIMA K, HAYASHINO Y, KAWAGUCHI T A, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis[J]. Journal of Infection, 2011, 62(4): 255-262.
- [6] LEWENZA S. Extracellular DNA-induced antimicrobial peptide resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Front Microbiol, 2013, 4(1): 211-216.
- [7] MULLER C, PLÉSIAT P, JEANNOT K. A two-component regulatory system interconnects resistance to polymyxins, aminoglycosides, fluoroquinolones, and  $\beta$ -lactams in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(3): 1211-1221.
- [8] LU Q, LUO R B, BODIN L, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*[J]. Anesthesiology, 2012, 117(6): 1335-1347.
- [9] PONTIKIS K, KARAIKOS I, BASTANI S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 43(1): 52-59.
- [10] ADLER A, KHABRA E, PAIKIN S, et al. Dissemination of the blaKPC gene by clonal spread and horizontal gene transfer: comparative study of incidence and molecular mechanisms[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(8): 2143-2146.
- [11] SIDDIQUI N U, QAMAR F N, JURAIR H, et al. Multi-drug resistant gram negative infections and use of intravenous polymyxin B in critically ill children of developing country: retrospective cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14(1): 626-633.
- [12] BAI J, LIU Q, YANG Y, et al. Insights into the evolution of gene organization and multidrug resistance from *Klebsiella pneumoniae* plasmid pKF3-140[J]. Gene, 2013, 519(1): 60-66.
- [13] LITTLE M L, QIN X, ZERR D M, et al. Molecular epidemiology of colonizing and disease-causing *Klebsiella pneumoniae* in paediatric patients[J]. J Med Microbiol, 2014, 63(4): 610-616.
- [14] TAKATA T, MIYAZAKI M, FUTO M, et al. Presence of both heterogeneous vancomycin-intermediate resistance and  $\beta$ -lactam antibiotic-induced vancomycin resistance phenotypes is associated with the outcome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection[J]. Scand J Infect Dis, 2013, 45(3): 203-212.

(收稿日期: 2017-12-19 修回日期: 2018-03-06)