

论著·临床研究

新生儿呼吸道感染产超广谱 β -内酰胺酶菌的菌群分布及耐药性分析^{*}

贺潇¹,申燕¹,钟文¹,谢茜²,李秋红^{1△}

(重庆市妇幼保健院:1. 检验科;2. 新生儿科,重庆 400013)

摘要:目的 探讨新生儿呼吸道产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌的菌群分布及其耐药情况,指导临床合理用药。**方法** 收集 2013 年 1 月至 2018 年 9 月分离自该院新生儿科患儿呼吸道的产 ESBLs 菌和非产 ESBLs 菌,采用肉汤法进行药敏试验。**结果** 新生儿呼吸道感染产 ESBLs 菌中肺炎克雷伯菌占 72.73%,大肠埃希菌占 27.27%,二者的 ESBLs 检出率分别为 48.24% 和 28.12%。产 ESBLs 菌对部分抗菌药物耐药率明显高于非产 ESBLs 株,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对添加 β -内酰胺酶抑制剂而言,产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦的耐药率分别为 29.17%、90.63% 和 57.29%;而产 ESBLs 大肠埃希菌的耐药率分别为 8.33%、38.89% 和 2.78%。产 ESBLs 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的多重耐药率分别为 97.92% 和 88.89%。**结论** 新生儿呼吸道感染中产 ESBLs 菌检出率较高,且新生儿呼吸道产 ESBLs 菌的多重耐药率高于成人。体外抗菌试验结果显示对导致新生儿呼吸道感染的产 ESBLs 菌,不同含 β -内酰胺酶抑制剂的复合 β -内酰胺类抗菌药物其耐药率有差别,将对指导临床合理用药具有积极的意义。

关键词: β 内酰胺酶类; 婴儿, 新生; 呼吸道感染; 抗药性, 微生物; 微生物敏感性试验

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.10.013

中图法分类号: R722.13; R446.5

文章编号: 1673-4130(2019)10-1205-05

文献标识码: A

Bacteria distribution and antibiotic resistance of extended spectrum β -lactamases in neonates with respiratory tract infection^{*}

HE Xiao¹, SHEN Yan¹, ZHONG Wen¹, XIE Qian², LI Qiuhong^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Neonatology, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing, 400013, China)

Abstract: Objective To study the distribution characteristics and antibiotic resistance of extended spectrum β -lactamases (ESBLs) in neonates with respiratory tract infection, in order to guide rational antibacterial therapy. **Methods** The ESBLs-producing bacteria and non ESBLs-producing bacteria of respiratory tract infection separated from Department of Neonatology of the hospital from January 2013 to September 2018 were collected to conduct drug sensitive test by broth dilution method. **Results** Among the ESBLs-producing bacteria with neonatal respiratory infection, Klebsiella pneumoniae accounted for 72.73%, Escherichia coli 27.27%. The detection rates of ESBLs in Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli were 48.24% and 28.12%, respectively. The resistant rate of ESBLs-producing bacteria to some antimicrobial agents were significantly higher than that of non-ESBLs-producing bacteria, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The resistant rate of ESBLs-producing Klebsiella pneumoniae to Amoxicillin-clavulanic, ampicillin-shubatan or piperacillin-tazobactam were 29.17%, 90.63% and 57.29% respectively, while the resistant rates of ESBLs-producing Escherichia coli were 8.33%, 38.89% and 2.78% respectively. The multiple antibiotic resistance rates of the ESBLs-producing Klebsiella pneumoniae and the ESBLs-producing Escherichia coli were 97.92% and 88.89%, respectively. **Conclusion** Detection rate of ESBLs-producing strains is high in respiratory tract infections of neonates, and the multiple antibiotic resistance rates of the ESBLs-producing bacteria causes neonatal respiratory tract are higher than those in adults. Antimicrobial test in vitro shows that the resistance rates of different

* 基金项目:重庆市卫生健康委员会医学科研项目(2012-2-208)。

作者简介:贺潇,女,检验技师,主要从事微生物检验相关研究。 △ 通讯作者, E-mail: lqhcgz891029@sina.com。

本文引用格式:贺潇,申燕,钟文,等.新生儿呼吸道感染产超广谱 β -内酰胺酶菌的菌群分布及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(10):1205-1208.

combinations of beta-lactams and beta-lactamase inhibitors are differently in neonatal respiratory tract, which will be positive significance in guiding the clinical administration of drugs.

Key words: beta lactamases; infant, newborn; respiratory tract infections; drug resistance, microbial; microbial sensitivity tests

超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)主要由肠杆菌科细菌产生^[1],由质粒介导,从广谱 β -内酰胺酶突变而来,是能赋予细菌对多种 β -内酰胺类抗生素和单酰环类抗生素耐药的一类酶^[2];可水解头孢菌素及单酰胺类抗菌药物,特别表现在对头孢噻肟、头孢他啶和利氨曲南的耐药^[3-4];并可引起对氨基糖苷类等抗菌药物的多重耐药。随着近年来抗菌药物的大量使用,ESBLs 所致耐药问题已成为临床抗肠杆菌科细菌感染治疗成败的重难点。而对新生儿而言,其呼吸道免疫系统尚不健全,肠道微生态仍待建立,而具有肾毒性和耳毒性的氨基糖苷类、对有关节软骨损害的氟喹诺酮类、易致溶贫和核黄疸的磺胺类和呋喃类及可致灰婴综合征的氯霉素^[5]等均应避免使用或慎用,故不合理的抗菌药物应用会带来比年长儿更大的危害。意味着在新生儿呼吸道感染时选择合理的抗菌药物方案是治疗的关键。目前,关于呼吸道感染产 ESBLs 菌的耐药性研究多涉及成人,而有关新生儿方面的文献报道较少,不利于新生儿科抗菌药物的合理使用。因此,本研究对本院分离自新生儿呼吸道的产 ESBLs 细菌进行了菌群分布及耐药性分析,从而为临床提供相关的用药依据以制定有效的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月至 2018 年 9 月分离自本院新生儿科患儿呼吸道的 ESBLs 阳性菌 132 株。去除同一患者重复菌株(选取入院后第 1 次培养阳性菌株),同时去除 28 d 以上患儿培养的菌株(包括 28 d)。其中产 ESBLs 肺炎克雷伯菌 96 株,产 ESBLs 大肠埃希菌 36 株。同时以 2013 年至 2018 年 9 月分离自本院新生儿科患儿呼吸道的不产 ESBLs 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌 195 株作为对照组,其中不产 ESBLs 肺炎克雷伯菌 103 株,不产 ESBLs 大肠埃希菌 92 株。

1.2 仪器与试剂 仪器为美国 BD 公司 Phoenix 100 全自动鉴定药敏仪、生物安全柜、恒温二氧化碳培养箱等。试剂为标准质控菌株大肠埃希菌(ATCC25922)和肺炎克雷伯菌(ATCC700603)、血琼脂平板、麦康凯琼脂平板等。

1.3 方法

1.3.1 标本来源及采集方法 上呼吸道感染患儿于喂奶前采用咽拭子刮取咽后壁分泌物,置于无菌试管中;下呼吸道感染患儿喂奶前采用无菌吸痰管自鼻腔

深入咽喉部吸取痰液。送检标本于低倍显微镜下至少观察 10 个视野计数,评价分泌物或痰液是否合格(白细胞大于 25 个、鳞状上皮细胞小于 25 个、细菌种类小于或等于 3 种)。

1.3.2 菌株鉴定 标本接种、分离培养与鉴定严格按《全国临床检验操作规程(第 4 版)》^[6] 进行。将标本接种于血琼脂平板和麦康凯琼脂平板,35 °C、5% 二氧化碳孵箱中培养 20~24 h 后以大肠埃希菌(ATCC25922)和肺炎克雷伯菌(ATCC700603)作为质控菌株,采用美国 BD 公司生产 Phoenix 100 全自动鉴定药敏仪进行菌株鉴定和药敏分析。

1.3.3 药敏试验 从平板上挑取数个单菌落接种于 Phoenix 100 全自动鉴定药敏仪专用的鉴定管中,调菌液浓度至 0.5 麦氏浊度后取 25 μ L 于 Phoenix 100 专用药敏管,置 Phoenix 100 全自动鉴定药敏仪中孵育 20~24 h 后读取鉴定结果及药敏试验结果。

1.4 统计学处理 采用 SAS9.0 统计软件对数据进行分析,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 新生儿呼吸道 ESBLs 阳性菌的菌群分布及 ESBLs 检出率 新生儿呼吸道感染产 ESBLs 菌中肺炎克雷伯菌占 72.73%,大肠埃希菌占 27.27%,二者的 ESBLs 检出率分别为 48.24% 和 28.12%。见表 1。

表 1 新生儿呼吸道中产 ESBLs 菌的检出率

项目	肺炎克雷伯菌	大肠埃希菌	合计
分离菌株总数	199	128	327
非产 ESBLs 菌株数	103	92	195
产 ESBLs 菌株数	96	36	132
产 ESBLs 菌构成比(%)	72.73	27.27	100.00
ESBLs 检出率(%)	48.24	28.12	40.37

2.2 新生儿呼吸道产 ESBLs 菌常用药物敏感试验结果 在体外药敏试验中分离自新生儿呼吸道的产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶和哌拉西林的耐药率明显高于产 ESBLs 大肠埃希菌,而产 ESBLs 大肠埃希菌对环丙沙星、左旋氧氟沙星和庆大霉素的耐药率明显高于产 ESBLs 肺炎克雷伯菌,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 新生儿呼吸道产 ESBLs 菌和相应非产 ESBLs

菌耐药率比较 新生儿呼吸道产 ESBLs 菌株耐药性 明显高于相应非产 ESBLs 菌株。见表 3。

表 2 新生儿呼吸道产 ESBLs 菌药敏试验结果及耐药率比较

药物名称	肺炎克雷伯菌(n=96)				大肠埃希菌(n=36)				χ^2	P
	R	I	S	耐药率(%)	R	I	S	耐药率(%)		
阿莫西林/克拉维酸	28	48	20	29.17	3	9	24	8.33	25.128	0.000 1
氨苄西林/舒巴坦	87	7	2	90.63	14	12	10	38.89	40.508	0.000 1
哌拉西林/他唑巴坦	55	3	38	57.29	1	1	34	2.78	32.797	0.000 1
美罗培南	8	0	88	8.33	0	0	36	0.00	1.898	0.168 4
亚胺培南	7	0	89	7.29	0	0	36	0.00	1.510	0.219 1
环丙沙星	8	15	73	8.33	19	2	15	52.78	31.986	0.000 1
左旋氧氟沙星	8	0	88	8.33	19	0	17	52.78	31.786	0.000 1
氨苄青霉素	96	0	0	100.00	36	0	0	100.00	—	—
氨曲南	66	11	19	68.75	25	2	9	69.44	1.263	0.531 8
头孢噻肟	89	5	2	92.71	36	0	0	100.00	2.772	0.250 1
头孢吡肟	73	12	11	76.04	28	2	6	77.78	1.752	0.416 4
头孢他啶	70	0	26	72.92	10	8	18	27.78	34.260	0.000 1
庆大霉素	18	1	77	18.75	16	0	20	44.44	9.251	0.009 8
阿米卡星	0	0	96	0.00	0	0	36	0.00	—	—
四环素	46	0	50	47.92	24	0	12	66.67	2.981	0.084 2
复方磺胺甲噁唑	58	0	38	60.42	21	0	15	58.33	0.047	0.827 8
哌拉西林	96	0	0	100.00	33	2	1	91.67	8.186	0.016 7
氯霉素	16	1	79	16.67	11	1	24	30.56	3.809	0.148 9

注:R 表示耐药, I 表示中介, S 表示敏感, — 表示无数据

表 3 新生儿呼吸道产 ESBLs 菌和相应非产 ESBLs 菌的耐药率比较(%)

药物名称	肺炎克雷伯菌				大肠埃希菌				χ^2	P
	产 ESBLs 耐药率 (n=96)	非产 ESBLs 耐药率 (n=103)	χ^2	P	产 ESBLs 耐药率 (n=36)	非产 ESBLs 耐药率 (n=92)	χ^2	P		
阿莫西林/克拉维酸	29.17	6.80	106.48	0.000 1	8.33	3.26	4.63	0.099 0		
氨苄西林/舒巴坦	90.63	11.65	133.99	0.000 1	38.89	18.48	9.09	0.010 6		
哌拉西林/他唑巴坦	57.29	0.00	87.83	0.000 1	2.78	0.00	5.19	0.074 6		
美罗培南	8.33	0.00	6.91	0.008 6	0.00	0.00	—	—		
亚胺培南	7.29	0.00	5.78	0.016 2	0.00	0.00	—	—		
环丙沙星	8.33	1.94	22.89	0.000 1	52.78	3.26	51.68	0.000 1		
左旋氧氟沙星	8.33	2.91	1.85	0.173 3	52.78	3.26	41.16	0.000 1		
氨苄青霉素	100.00	100.00	—	—	100.00	68.48	12.93	0.000 3		
氨曲南	68.75	0.97	127.34	0.000 1	69.44	2.17	78.37	0.000 1		
头孢噻肟	92.71	0.97	187.18	0.000 1	100.00	2.17	113.99	0.000 1		
头孢吡肟	76.04	0.00	159.20	0.000 1	77.78	1.09	95.38	0.000 1		
头孢他啶	72.92	0.00	112.68	0.000 1	27.78	1.09	49.16	0.000 1		
庆大霉素	18.75	0.97	18.22	0.000 1	44.44	30.43	1.67	0.195 9		
阿米卡星	0.00	0.00	—	—	0.00	0.00	—	—		
四环素	47.92	15.53	22.81	0.000 1	66.67	55.43	1.35	0.246 1		
复方磺胺甲噁唑	60.42	11.65	49.71	0.000 1	58.33	39.13	3.12	0.077 1		
哌拉西林	100.00	16.50	141.16	0.000 1	91.67	66.30	13.98	0.000 9		
氯霉素	16.67	12.62	1.78	0.410 2	30.56	8.70	12.75	0.001 7		

注:—表示无数据

2.4 新生儿呼吸道产ESBLs菌的肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌多重耐药率比较 新生儿呼吸道产ESBLs肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的多重耐药率分别为97.92%和88.89%。见表4。

表4 新生儿呼吸道产ESBLs菌的肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌多重耐药率比较

多重耐药	肺炎克雷伯菌(n=96)		大肠埃希菌(n=36)	
	株数(n)	构成比(%)	株数(n)	构成比(%)
对3类抗菌药物耐药	8	8.33	2	5.56
对4类抗菌药物耐药	18	18.75	2	5.56
对5类抗菌药物耐药	45	46.88	9	25.00
对5类以上抗菌药物耐药	23	23.96	19	52.78
合计	94	97.92	32	88.89

3 讨 论

近年来,随着抗菌药物特别是第3代头孢菌素的大量使用,革兰阴性菌对这些药物的耐药率呈逐年增高趋势,其原因之一就是ESBLs的产生^[7];其介导的耐药问题已成为当前全球最重要的医院耐药问题之一。

2003年RUPP等^[8]曾报道,全球有10.00%~40.00%的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌表达ESBLs。近年来,赵小芳等^[9]报道部分地区儿童呼吸道产ESBLs阳性率高达54.36%。本研究结果显示,新生儿呼吸道产ESBLs菌总检出率为40.37%,而肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的ESBLs阳性检出率分别为48.24%和28.12%,与国内HU等^[10]报道的成人肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的ESBLs阳性检出率分别为25.20%和45.20%比较,具有一定差异。但与新生儿及儿童呼吸道感染的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的ESBLs阳性检出率分别为40.91%^[11]和31.40%^[12]较为一致,故分析新生儿呼吸道感染的ESBLs检出率与成人比较,具有一定差异,其相应的耐药性也有所不同。

本研究进行的体外药敏试验结果显示,产ESBLs菌对碳青霉烯类亚胺培南和氨基糖苷类中的阿米卡星敏感性较好,但因新生儿用药的特殊性,针对此类细菌导致的新生儿感染,临床用药常选用碳青霉烯类和含ESBLs抑制剂的复合抗菌药物。但有研究表明,临床常用的β-内酰胺类抗菌药物——头孢西丁和碳青霉烯抗菌药物——亚胺培南是强有力的头孢菌素酶(AmpC酶)诱导剂^[13],而AmpC酶不被β-内酰胺酶抑制剂——克拉维酸所抑制。近年来,有研究表明,肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从2005年的3.00%和2.90%上升至2017年的20.90%和24.00%^[14],故虽然亚胺培南为治疗产ESBLs菌感染的首选药物,但应用亚胺培南时应更加慎重。

针对新生儿呼吸道产ESBLs菌感染,添加β-内酰胺酶抑制剂将更加安全、有效。而本研究进行体外药敏试验结果显示,对产ESBLs肺炎克雷伯菌,阿莫西林/克拉维酸的耐药率低于哌拉西林/他唑巴坦和氨苄西林/舒巴坦;而对产ESBLs大肠埃希菌,哌拉西林/他唑巴坦的耐药率低于阿莫西林/克拉维酸和氨苄西林/舒巴坦。为临床应用β-内酰胺酶抑制剂提供了理论依据。

ESBLs的产生与我国目前抗菌药物的大量使用具有一定关系。在新生儿呼吸道感染时可能较成人更广泛地使用了头孢菌素类药物,可能导致新生儿呼吸道产ESBLs菌多重耐药率较高。本研究结果显示,新生儿呼吸道产ESBLs肺炎克雷伯菌和产ESBLs大肠埃希菌多重耐药率分别为97.92%和88.89%,略高于以往文献报道的成人呼吸道产ESBLs菌多重耐药率为74.63%^[15]。这对新生儿呼吸道感染的临床用药提出了警示,更加合理地运用抗菌药物至关重要。虽然添加β-内酰胺酶抑制剂可提高抗菌药物的疗效,但本研究体外药敏试验结果显示,添加β-内酰胺酶抑制剂仍具有一定的耐药率。故寻找能控制产ESBLs菌的感染和蔓延、保护有限的对产ESBLs菌敏感的抗菌药物是眼下治疗患者,特别是新生儿产ESBLs菌感染的当务之急。

4 结 论

2013年至2018年9月,新生儿呼吸道感染中产ESBLs菌检出率较高,且新生儿呼吸道产ESBLs菌多重耐药率高于成人。体外抗菌试验结果显示,对导致新生儿呼吸道感染的产ESBLs菌不同含β-内酰胺酶抑制剂的复合β-内酰胺类抗菌药物其耐药率有差别,将对指导临床合理用药具有积极的意义。作者拟下一步从分析ESBLs的基因型出发,在指导临床用药、预防和控制产ESBLs菌医院内感染的同时寻找可用于新生儿呼吸道产ESBLs菌感染的药物及其抗菌机制。

参 考 文 献

- CHAUDHARY U, AGGARWAL R. Extended spectrum-lactamases(ESBL)-an emerging threat to clinical therapeutics[J]. Indian J Med Microbiol, 2004, 22(2):75-80.
- MANSURY D, MOTAMEDIFAR M, SHIRAZI J, et al. Antibiotic susceptibility pattern and identification of extended spectrum β-lactamases(ESBLs) in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae from Shiraz, Iran[J]. Iran J Microbiol, 2016, 8(1):55-61.
- TAHERPOUR A, HASHEMI A. ERF-(下转第1212页)

格列净具有改善胰岛 β 细胞功能的作用,有利于病情的控制和转归。

4 结 论

达格列净治疗中心肥胖型T2DM患者疗效好,可明显减轻体质量,缩小腰围,降低血糖和血脂水平,并促进胰岛 β 细胞功能的恢复,有利于患者临床症状的改善,是一种新型的高效降糖药物。

参考文献

- [1] 许妍妍. 2型糖尿病新发患者血清25羟维生素D3的水平及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(18): 2506-2508.
- [2] 杨菊红, 孔岩, 张立弋, 等. 口服降糖药物对2型糖尿病患者心血管结局的影响[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2017, 37(5): 324-328.
- [3] 杨毅, 韩晨阳, 张晓玲, 等. 达格列净联合甲钴胺对2型糖尿病周围神经病变的治疗效果[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(11): 872-874.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2015, 7(3): 26-89.
- [5] 王志国, 徐书杭, 陈可洋, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂对心血管系统影响的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(7): 1263-1267.
- [6] 陈本川. 治疗糖尿病的新复方片剂--Qtern[J]. 医药导报, 2017, 36(9): 1076-1083.

(上接第1208页)

- ANIMANESH S, et al. Efficacy of methanolic extract of green and black teas against extended-spectrum β -Lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Pak J Pharm Sci, 2016, 29(4): 1257-1261.
- [4] MAJDA Q, NAJMA A, SUMMYIA B. Evaluation of extended spectrum beta-lactamase mediated resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella* in urinary tract infection at a tertiary care hospital[J]. Biomedica, 2013, 29: 78-81.
 - [5] 母得志. 重视新生儿临床用药研究[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2015, 11(1): 1-3.
 - [6] 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, 684-712.
 - [7] OTEO J, MENCIA A, BAUTISTA V, et al. Colonization with enterobacteriaceae-producing ESBLs, AmpCs, and OXA-48 in wild avian species, Spain 2015-2016[J]. Microb Drug Resist., 2018, 24(7): 932-938.
 - [8] RUPP D M E, EY P D. Extended spectrum beta-lactamase(ESBL)-producing enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment[J]. Drugs, 2003, 63(4): 353-365.
 - [9] 赵小芳, 黄卫宇. 儿童下呼吸道感染产ESBLs大肠埃希菌的耐药性及危险因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30

- [7] 吕秋菊, 钟怡, 张晋, 等. 口服降糖药钠葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2017, 32(3): 326-329.
- [8] 董松涛, 董占军. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂作用机制及临床应用研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(9): 828-834.
- [9] 朱路, 李华荣. 达格列净: 中国的首个SGLT2抑制剂[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(11): 1344-1347.
- [10] 黎风, 何梅, 邵鑫, 等. 达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的药物经济学系统评价[J]. 中国药房, 2018, 29(9): 1259-1263.
- [11] 赵惟超, 项荣武, 杜闪闪, 等. 达格列净治疗2型糖尿病有效性及安全性的Meta分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(10): 917-928.
- [12] 任悦, 张路平, 秦兰, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2018, 33(1): 101-106.
- [13] 安建中, 洪蕾, 乔世刚, 等. 二肽基肽酶4抑制剂和钠-葡萄糖转运蛋白2抑制剂联合治疗2型糖尿病的临床应用进展[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(2): 111-114.
- [14] 赵炯辉, 李俊红, 李迎巧, 等. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗糖尿病合并冠心病患者对血糖, 血脂, CRP, 心功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(10): 989-992.
- [15] 饶志方, 王婉钢, 程振玲, 等. 达格列净和沙格列汀复方制剂治疗2型糖尿病研究进展[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(12): 845-848.

(收稿日期: 2018-09-23 修回日期: 2018-12-28)

(18): 2957-2959.

- [10] HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 Suppl 1: S9-14.
- [11] 王兰英, 张华, 陈海丹, 等. 儿科呼吸道感染产ESBLs肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(17): 2680-2682.
- [12] 杨善浦, 董虹. 小儿下呼吸道感染病原菌产超广谱 β -内酰胺酶的检测分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(23): 3806-3808.
- [13] SHAYAN S, BOKAEIAN M. Detection of ESBL- and AmpC-producing *E. coli* isolates from urinary tract infections[J]. Adv Biomed Res, 2015, 4: 220.
- [14] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [15] 石蓉林, 陈淑贞, 蔡应木, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌临床菌株耐药表型与基因型[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(7): 771-774.

(收稿日期: 2018-10-17 修回日期: 2019-02-08)