

• 论 著 •

唐山地区 CRE 产新德里金属 β -内酰胺酶亚型情况分析*

杨红梅¹, 张淑青¹, 刘 丽¹, 白 静², 孙 静¹, 张巧玲¹, 张晋玲³, 袁宝军^{1△}

开滦总医院: 1. 检验科; 2. 药剂科, 河北唐山 063000; 3. 河北省唐山市玉田县医院检验科, 河北唐山 064100

摘要:目的 探讨唐山地区 2018—2019 年碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌 (CRE) 产新德里金属 β -内酰胺酶 (NDM) 亚型情况及流行特点, 为临床合理用药提供依据。方法 收集唐山地区 3 所三级甲等综合医院 2018—2019 年临床分离 CRE 252 株, 采用 Vitek 2 Compact 细菌鉴定仪进行菌种鉴定和药敏试验, 采用改良碳青霉烯类灭活试验 (mCIM) 和 EDTA 协同改良碳青霉烯类灭活试验 (eCIM) 进行表型筛查, 并用 PCR 扩增 bla_{NDM} 基因并测序。结果 76 株 CRE 检测出 bla_{NDM} 基因。其中 bla_{NDM-5} 型占 60.53% (46/76)、bla_{NDM-1} 占 36.84% (28/76)、bla_{NDM-9} 占 2.63% (2/76)。标本来源主要为痰液 (44.74%)、尿液 (30.26%)。76 株产 NDM 的肠杆菌科细菌中大肠埃希菌占比为 50.00% (38/76), 肺炎克雷伯菌为 38.15% (29/76)。产 NDM 菌株对氨曲南、阿米卡星、妥布霉素、复方磺胺甲噁唑的耐药率分别为 77.6%、77.6%、89.5%、82.9%, 仅发现 2 株产 NDM 菌株对替加环素耐药, 对其余抗菌药物 100.0% 耐药。结论 唐山地区 NDM 亚型主要是 NDM-5 和 NDM-1, 耐药基因主要存在于大肠埃希菌中。bla_{NDM} 阳性者耐药性严重, 医院应加强此类细菌的防控从而防止疾病的暴发、流行。

关键词: 唐山地区; 碳青霉烯酶; 新德里金属 β -内酰胺酶; 肠杆菌科

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.15.014 **中图法分类号:** R372

文章编号: 1673-4130(2021)15-1857-05 **文献标志码:** A

Analysis on New Delhi metal β -lactamase subtypes producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae in Tangshan area*

YANG Hongmei¹, ZHANG Shuqing¹, LIU Li¹, BAI Jing², SUN Jing¹,
ZHANG Qiaoling¹, ZHANG Jinling³, YUAN Baojun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pharmacy, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Yutian County Hospital, Tangshan, Hebei 064100, China

Abstract: **Objective** To investigate the subtypes and popular features of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) produced by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the Tangshan area during 2018—2019 to provide a basis for clinical rational use of drugs. **Methods** A total of 252 strains of CRE were isolated from 3 class 3A general hospitals in Tangshan area during 2018—2019 were collected. The Vitek 2 Compact bacterial identification instrument was used for conducting the bacterial identification and drug sensitivity test. The modified carbapenem inactivation test (mCIM) and EDTA synergistically modified carbapenem inactivation test (eCIM) were used for phenotypic screening. The bla_{NDM} genes were amplified by PCR method, and the sequencing was performed. **Results** The bla_{NDM} gene was detected out in 76 strains of CRE. The bla_{NDM-5} type accounted for 60.53% (46/76), bla_{NDM-1} accounted for 36.84% (28/76), and bla_{NDM-9} accounted for 2.63% (2/76). The main sources of specimens were the sputum (44.74%) and urine (30.26%). Among 76 strains of NDM-producing Enterobacteriaceae bacteria, Escherichia coli accounted for 50.00% (38/76), and Klebsiella pneumoniae accounted for 38.15% (29/76). The resistance rates of NDM-producing strains to aztreonam, amikacin, tobramycin, and compound trimethoprim were 77.6%, 77.6%, 89.5% and 82.9%, respectively. Only 2 strains of NDM producing were resistant to tigecycline, and 100.0% resistant to other antibacterial drugs. **Conclusion** The subtypes of NDM in CRE in Tangshan area are mainly NDM-5 and NDM-1, and the drug re-

* 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目 (20191333)。

作者简介: 杨红梅, 女, 主管技师, 主要从事微生物研究。△ 通信作者, E-mail: ybj25999@163.com。

本文引用格式: 杨红梅, 张淑青, 刘丽, 等. 唐山地区 CRE 产新德里金属 β -内酰胺酶亚型情况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(15):

sistance genes mainly exist in *Escherichia coli*. The patients with bla_{NDM} positive have serious drug resistance. Hospital should strengthen the prevention and control of such bacteria to prevent the disease outbreak and popular.

Key words: Tangshan area; carbapenemase; New Delhi metallo- β -lactamase; enterobacteriaceae

肠杆菌科细菌是临床常见的条件致病菌,可引起多个部位感染。碳青霉烯类药物抗菌谱广,是治疗产超广谱 β -内酰胺酶或 Ampc 酶肠杆菌科细菌的首选用药,但是随着此类药物大量及不当使用,碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(CRE)开始出现,且耐药率呈逐年上升趋势。由于 CRE 的治疗药物有限,患者病死率高,CRE 已经严重威胁人类健康^[1-3]。CRE 的耐药机制包括产碳青霉烯酶、产超广谱 β -内酰胺酶或 Ampc 酶合并膜孔蛋白缺失或突变、外排泵的存在。产酶是 CRE 的主要耐药机制。碳青霉烯酶分 A、B、D 3 类, A 类和 D 类碳青霉烯酶其活性部位均需要丝氨酸,而 B 类金属酶需要锌来进行水解。新德里金属 β -内酰胺酶(NDM)属于碳青霉烯酶中的 B 类金属酶,可以水解除氨曲南以外的 β -内酰胺类抗菌药物。含此酶的细菌几乎对所有抗菌药物耐药, β -内酰胺酶抑制剂如舒巴坦、克拉维酸等也不能有效抑制该类金属酶^[4]。NDM 被报道以来,产 NDM 的耐药菌已在全世界广泛流行,NDM 正在快速地演化,已出现 NDM-17 亚型的报道^[5]。bla_{NDM} 是一种质粒携带的碳青霉烯耐药基因,可在各种病原体中广泛传播^[6],给临床抗感染治疗带来极大困难。不同地区在自然环境、经济条件、卫生条件及抗菌药物的使用等方面不同,这些因素都可能导致产 NDM 耐药菌的地区分布存在差异。本研究通过对唐山地区 CRE 进行 bla_{NDM} 基因检测,了解本地区 bla_{NDM} 基因的流行情况及流行趋势,为临床治疗和防控提供依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 连续收集唐山地区规模较大的 3 所三级甲等综合医院 2018—2019 年临床分离的 CRE 非重复菌株 252 株。CRE 判定依据美国临床实验室标准化协会(CLSI)M100-S30 标准,对碳青霉烯类药物(亚胺培南、美罗培南)任意一种非敏感。药敏质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922。肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1705 为阳性对照,ATCC BAA-1706 为阴性对照。bla_{NDM} 阳性对照株为经 DNA 测序确认的大肠埃希菌。

1.2 仪器与试剂 培养箱(Thermo Scientific)、Vitek 2 Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析系统(法国生物梅里埃公司)、Bio-Rad PCR 仪、电泳仪、Bioshine GelX 1850 凝胶成像仪(上海欧翔科学仪器公司)、药敏纸片(Oxoid 公司)、M-H 培养基(温州康泰生物科技有限公司产品)、乙二胺四乙酸(EDTA,索莱宝)、胰蛋白胨大豆肉汤培养基(TSB,上海博微生物科技有限公司)、DNA 提取试剂盒(北京天根公

司)、引物合成(北京擎科生物科技有限公司)、2 $\times$ Taq MasterMix(北京擎科生物科技有限公司)、DNA 标志物(北京擎科生物科技有限公司)、替加环素 E-test 试条(法国生物梅里埃公司)。

1.3 方法

1.3.1 菌种鉴定 采用 Vitek 2 Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析系统进行试验。

1.3.2 碳青霉烯酶表型筛选试验 采用改良碳青霉烯类灭活试验(mCIM)和 EDTA 协同改良碳青霉烯类灭活试验(eCIM)对 CRE 是否产酶以及产酶型别进行确证:取两管 2 mL TSB 肉汤,1 管为 mCIM 试验管,另 1 管加入 20 μ L 的 0.5 mol/L EDTA 溶液(终浓度为 5 mmol/L)作为 eCIM 试验管。用 1 μ L 接种环刮取满环血平板上过夜培养的受试菌株,分别加入上述两管 TSB 肉汤中,震荡混匀。将美罗培南纸片(10 μ g)浸入菌悬液中,35 $^{\circ}$ C 温育 4 h。制备 0.5 麦氏浊度单位大肠埃希菌 ATCC25922 菌悬液并均匀涂布 M-H 琼脂平板。用 10 μ L 接种环将美罗培南纸片取出并挤去多余菌液,贴至上述 M-H 琼脂板上,同一受试菌 mCIM 和 eCIM 试验管中的美罗培南纸片贴于同一 M-H 平板,35 $^{\circ}$ C 温育 18~24 h,量取抑菌圈直径进行结果判断,药敏试验结果参照 CLSI 2018 年版的标准判读。

1.3.3 耐药基因检测 采用 DNA 提取试剂盒提取细菌 DNA,PCR 扩增碳青霉烯酶基因 NDM。参考文献[7]设计 NDM 引物,引物序列上游为 5'-GGG CAGTCGCTTCCAACGG-3',下游为 5'-GTAGTGCT-CAGTGTCGGCAT-3',由北京擎科公司合成。PCR 反应体系总体积 25.0 μ L,包括 DNA 模板 3.0 μ L,相应上、下游引物(50 μ mol/L)各 0.2 μ L,2 $\times$ PCR Mix 12.5 μ L,ddH₂O 9.1 μ L。94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,94 $^{\circ}$ C 变性 30 s,61 $^{\circ}$ C 退火延伸 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 45 s,30 个循环,最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。PCR 扩增产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳后,用紫外凝胶成像与分析系统观察结果,PCR 扩增产物送北京擎科新业生物技术有限公司进行测序,测序采用双向。测序结果用 BLAST 与 GenBank 已知序列比对以确定其基因型。

2 结果

2.1 mCIM 和 eCIM 结果 252 株 CRE 中 245 株 mCIM 阳性,7 株阴性,PCR 结果显示有 243 株含碳青霉烯酶,这些菌株 mCIM 均为阳性。mCIM 灵敏度为 100.0%,特异度为 77.8%。252 株 CRE 中 75 株 eCIM 阳性,177 株阴性。76 株产 NDM 的菌株 mCIM 均为阳性,74 株 eCIM 为阳性。eCIM 灵敏度

为 97.4%,特异度为 99.4%。见表 1~2。

表 1 mCIM 与 PCR 检测结果 (n)

mCIM	PCR	
	+	—
+	243	2
—	0	7

表 2 eCIM 与 PCR 检测结果 (n)

eCIM	PCR	
	+	—
+	74	1
—	2	175

2.2 产 NDM 菌株的标本来源 76 株产 NDM 菌株的标本类型主要是痰液 (44.74%),其次尿液 (30.26%)、分泌物 (13.16%)。产 NDM-1 菌株主要分离自呼吸道,产 NDM-5 菌株主要分离自泌尿系统和呼吸道。见表 3。

表 3 产 NDM 菌株标本类型分布 [n (%)]

基因型	痰液	尿液	分泌物	血液	胸腔积液	腹水	合计
bla _{NDM-1}	17(22.37)	5(6.58)	3(3.95)	1(1.32)	2(2.63)	—	28(36.84)
bla _{NDM-5}	16(21.05)	18(23.68)	7(9.21)	3(3.95)	1(1.32)	1(1.32)	46(60.53)
bla _{NDM-9}	1(1.32)	—	—	—	—	1(1.32)	2(2.63)
合计	34(44.74)	23(30.26)	10(13.16)	4(5.26)	3(3.95)	2(2.63)	76(100.00)

注:—表示无数据。

表 4 NDM 亚型及菌种分布 [n (%)]

基因型	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	产酸克雷伯菌	阴沟肠杆菌	合计
bla _{NDM-5}	30(39.47)	11(14.47)	4(5.26)	1(1.32)	46(60.53)
bla _{NDM-1}	8(10.53)	18(23.68)	2(2.63)	—	28(36.84)
bla _{NDM-9}	—	—	—	2(2.63)	2(2.63)
合计	38(50.00)	29(38.16)	6(7.89)	3(3.95)	76(100.00)

注:—表示无数据。

表 5 NDM 及其亚型的耐药率 [% (n/n)]

抗菌药物	NDM(n=76)	NDM-1(n=28)	NDM-5(n=46)	NDM-9(n=2)
氨苄西林	100.0(76/76)	100.0(28/28)	100.0(46/46)	100.0(2/2)
哌拉西林	100.0(76/76)	100.0(28/28)	100.0(46/46)	100.0(2/2)
氨苄西林/舒巴坦	100.0(76/76)	100.0(28/28)	100.0(46/46)	100.0(2/2)
哌拉西林/他唑巴坦	100.0(76/76)	100.0(28/28)	100.0(46/46)	100.0(2/2)
头孢唑林	100.0(76/76)	100.0(28/28)	100.0(46/46)	100.0(2/2)
头孢他啶	100.0(76/76)	100.0(28/28)	100.0(46/46)	100.0(2/2)
头孢曲松	100.0(76/76)	100.0(28/28)	100.0(46/46)	100.0(2/2)
头孢吡肟	100.0(76/76)	100.0(28/28)	100.0(46/46)	100.0(2/2)
头孢替坦	100.0(76/76)	100.0(28/28)	100.0(46/46)	100.0(2/2)
氨曲南	77.6(59/76)	64.3(18/28)	84.8(39/46)	100.0(2/2)

2.3 NDM 亚型及菌种分布 252 株 CRE 经 PCR 扩增后发现 76 株含有 bla_{NDM} 基因,NDM-5 占 60.53% (46 株)、NDM-1 占 36.84% (28 株)、NDM-9 占 2.63% (2 株)。76 株产 NDM 的肠杆菌科细菌中包括大肠埃希菌 38 株,占比最高,其他依次为肺炎克雷伯菌 (29 株),产酸克雷伯菌 (6 株),阴沟肠杆菌 (3 株)。见表 4。

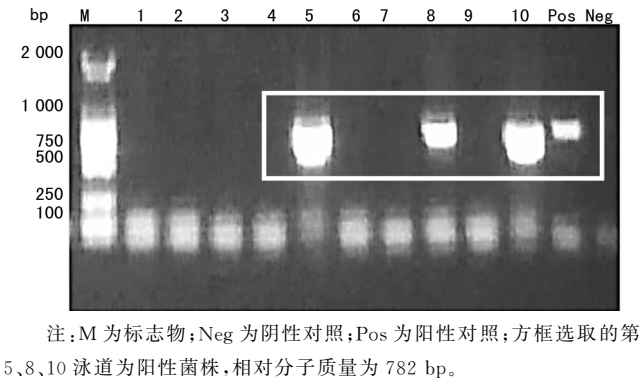
2.4 药敏试验结果 仅发现 2 株 CRE 对替加环素耐药,1 株为 NDM-5,1 株为 NDM-9。产 NDM 菌株对氨曲南、阿米卡星、妥布霉素、复方磺胺甲噁唑的耐药率分别为 77.6%、77.6%、89.5%、82.9%;产 NDM-5 菌株对氨曲南、阿米卡星、妥布霉素、复方磺胺甲噁唑的耐药率分别为 84.8%、82.6%、93.5%、89.1%;产 NDM-1 菌株对氨曲南、阿米卡星、妥布霉素、复方磺胺甲噁唑的耐药率分别为 64.3%、67.9%、82.1%、82.1%。发现 4 株产 NDM-5 菌株对美罗培南敏感,产 NDM-9 菌株除了替加环素外,对其他药物全部耐药。见表 5。

续表 5 NDM 及其亚型的耐药率[% (n/n)]

抗菌药物	NDM(n=76)	NDM-1(n=28)	NDM-5(n=46)	NDM-9(n=2)
亚胺培南	100.0(76/76)	100.0(28/28)	100.0(46/46)	100.0(2/2)
美罗培南	94.7(72/76)	100.0(28/28)	91.3(42/46)	100.0(2/2)
阿米卡星	77.6(59/76)	67.9(19/28)	82.6(38/46)	100.0(2/2)
庆大霉素	100.0(76/76)	100.0(28/28)	100.0(46/46)	100.0(2/2)
妥布霉素	89.5(68/76)	82.1(23/28)	93.5(43/46)	100.0(2/2)
环丙沙星	100.0(76/76)	100.0(28/28)	100.0(46/46)	100.0(2/2)
左氧氟沙星	100.0(76/76)	100.0(28/28)	100.0(46/46)	100.0(2/2)
复方磺胺甲噁唑	82.9(63/76)	82.1(23/28)	89.1(41/46)	100.0(2/2)
替加环素	2.6(2/76)	—	2.2(1/46)	50.0(1/2)

注:—表示无数据。

2.5 部分产 NDM 菌株典型电泳图 对 76 株携带耐药基因 bla_{NDM} 的肠杆菌科细菌进行具体分型后发现,其中 28 株为 bla_{NDM-1},46 株为 bla_{NDM-5},2 株为 bla_{NDM-9}。见图 1。



注:M 为标志物;Neg 为阴性对照;Pos 为阳性对照;方框选取的第 5、8、10 泳道为阳性菌株,相对分子质量为 782 bp。

图 1 部分产 NDM 菌株典型电泳图

3 讨 论

产碳青霉烯酶是 CRE 的主要耐药机制。我国流行的碳青霉烯酶主要是 KPC-2 酶,NDM 型碳青霉烯酶的检出率近几年呈上升趋势。2012—2016 年,NDM 的检出率迅速增加,从 12% 上升到 28%^[8]。ZHANG 等^[9]通过对中国 25 个地区 1 105 株 CRE 进行调查,发现 CRE 中产 NDM 的占比是 32%。本研究从 252 株 CRE 中检测出 76 株产 NDM 菌株,NDM 占比为 30.16% (76/252),与 ZHANG 等^[9]的报道接近。

本研究 252 株 CRE 中 245 株 mCIM 阳性,75 株 eCIM 阳性。表型筛选试验与 PCR 结果一致性较高,灵敏度、特异度高于相关报道^[10]。76 株产 NDM 的 CRE 涉及 4 个菌种,以大肠埃希菌为主,其次是肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌、阴沟肠杆菌。不同菌种携带的亚型不同,大肠埃希菌主要携带 NDM-5,肺炎克雷伯菌主要携带 NDM-1。产 NDM 菌株来自临床多种类型标本,可引起患者多个部位的感染,因此阳性菌株患者一定要及时隔离,做好多重耐药菌的防治措施,避免 CRE 进一步扩散。呼吸道是主要检出途径,

其次是泌尿系统。同时,不同标本来源的 NDM 亚型分布不同,呼吸道主要携带的是 NDM-1,其次是 NDM-5,泌尿系统则主要是 NDM-5。

本研究证实唐山地区 NDM 亚型主要是 NDM-5 和 NDM-1,仅发现 2 株 NDM-9。这与杨勇文等^[11]报道的武汉地区流行的 NDM 亚型不同,证实 NDM 亚型的分布具有地域性区别。46 株产 NDM-5 的菌株中,30 株为大肠埃希菌,11 株为肺炎克雷伯菌,NDM-5 主要存在于大肠埃希菌中。这提示可以通过 CRE 的菌种推测 NDM 亚型,提前做好防控对策,避免疾病的暴发、流行。NDM-5 是 NDM-1 的变异体,由 NDM-1 的两个氨基酸发生改变进化而来,首次在大肠埃希菌中检出^[12]。CHEN 等^[13]在 2016 年通过对中国 4 个区域上并无关联的城市研究发现,NDM-5 在我国各地广泛传播,彼此间并无关联,既可以引起院内感染,也可以引起社区感染。NDM-1 共检出 28 株,涉及 3 个菌种,以肺炎克雷伯菌为主。NDM-9 只检出 2 株,由分离自痰液标本的阴沟肠杆菌携带。NDM-9 对 β-内酰胺类抗菌药物,尤其是碳青霉烯类抗菌药物的亲和力、水解能力更高,这与以往报道一致^[14]。有研究报道,从环境中分离出此亚型,说明此亚型传播范围更广,要做好预防措施^[15]。

76 株携带 NDM 的 CRE 耐药性严重,除了对氨曲南、阿米卡星、妥布霉素、复方磺胺甲噁唑部分敏感外,对其余抗菌药物几乎全部耐药。NDM 属于碳青霉烯酶中的金属酶,金属酶不能有效水解氨曲南,通过对本地区 CRE 进行药敏试验分析发现,氨曲南呈高水平耐药,可能产 NDM 菌株同时携带其他 β-内酰胺类耐药基因如 bla_{TEM}、bla_{SHV}、bla_{CTX} 等^[16]。本研究中 NDM-1 和 NDM-5 亚型间耐药性存在差异,NDM-9 菌株较少不纳入比较。有研究指出,NDM-5 携带的 V88L 使 NDM-5 酶的活性增强,对碳青霉烯类药物的最小抑菌浓度 (MIC) 值是 NDM-1 的 4~8 倍^[17],此外,NDM-5 常携带多种耐药基因^[18],因此 NDM-5 的耐药性更强。本研究中 NDM-5 耐药率高于 NDM-1,

这与已有的报道一致^[19]。因此。临床应高度关注产 NDM-5 菌株。目前针对 CRE 的治疗多采用联合用药,尤其是以碳青霉烯类药物为基础的联合用药^[20],本研究发现该菌对阿米卡星、妥布霉素的耐药率相对较低,而替加环素灵敏度更高,均可作为联合用药的选择。

综上所述,唐山地区 CRE 产生的 NDM 有 3 种不同的亚型,以 NDM-5 和 NDM-1 为主,主要由大肠埃希菌携带,感染途径主要是呼吸道和泌尿系统。唐山地区 NDM 亚型呈多样性变迁且耐药性严重,临床应高度关注。

参考文献

- [1] YIGIT H, QUEENAN A M, ANDERSON G J, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 1151-1161.
- [2] 田磊, 陈中举, 孙自镛, 等. 2005—2014 年 CHINET 肠杆菌属细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(3): 275-283
- [3] WANG Q, ZHANG Y, YAO X, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(10): 1679-1689.
- [4] MUNTEAN M M, MUNTEAN A A, MI P P. Carbapenemases in enterobacteriaceae-overview and importance[J]. *Infection*, 2017, 49(1): 13-16.
- [5] LIU Z, WANG Y, WALSH T R, et al. Plasmid-mediated novel bla_{NDM-17} gene encoding a Carbapenemase with enhanced activity in a sequence type 48 *Escherichia coli* strain[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(5): e02233-e02236.
- [6] MIRIAGOU V, CORNAGLIA G, EDELSTEIN M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(2): 112-122.
- [7] NORDMANN P, NAAS T, POIREL L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. *Emerg Infect*, 2011, 17(10): 1791-1798.
- [8] 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.
- [9] ZHANG R, LIU L, ZHOU H, et al. Nationwide surveillance of clinical Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) strains in China[J]. *EBio Med*, 2017, 19: 98-106.

- [10] 马玉兰, 宋文杰, 李继红, 等. mCIM 与 eCIM 筛选肠杆菌科细菌碳青霉烯酶的效果评价[J]. *临床检验杂志*, 2018, 36(9): 650-654.
- [11] 杨勇文, 李从荣, 李珍, 等. 武汉地区耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药基因的研究[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2017, 11(4): 352-358.
- [12] HORNSEY M, PHEE L, WAREHAM D W. A novel variant, NDM-5, of the New Delhi metallo-β-lactamase in a multidrug-resistant *Escherichia coli* ST648 isolate recovered from a patient in the United Kingdom[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12): 5952-5954.
- [13] CHEN D, GONG L, WALSH T R, et al. Infection by and dissemination of NDM-5-producing *Escherichia coli* in China[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(2): 563-565.
- [14] WANG X, LI H, ZHAO C, et al. Novel NDM-9 metallo-β-lactamase identified from a ST107 *Klebsiella pneumoniae* strain isolated in China[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(1): 90-91.
- [15] DI D Y, JANG J, UNNO T, et al. Emergence of *Klebsiella variicola* positive for NDM-9, a variant of new delhi metallo-β-lactamase, in an urban river in south Korea[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(4): 1063-1067.
- [16] TIAN X, ZHENG X, SUN Y, et al. Molecular mechanisms and epidemiology of Carbapenem-resistant *Escherichia coli* isolated from Chinese patients during 2002—2017[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 501-512.
- [17] HORNSEY M, PHEE L, WAREHAM DW. A novel variant, NDM-5, of the new delhi metallo-β-lactamase in a multidrug-resistant *Escherichia coli* ST648 isolate recovered from a patient in the United Kingdom[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12): 5952-5954.
- [18] SHEN Z, HU Y, SUN Q, et al. Emerging carriage of NDM-5 and MCR-1 in *Escherichia coli* from healthy people in multiple regions in China: a cross sectional observational study[J]. *Eclinl Med*, 2018, 6: 11-20.
- [19] ROGERS B A, SIDJABAT H E, SILVEY A, et al. Treatment options for New Delhi metallo-beta-lactamase-harboring enterobacteriaceae[J]. *Microb Drug Resist*, 2013, 19: 100-103.
- [20] GIAMARELLOU H, GALANI L, BAZIAKA F, et al. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(5): 2388-2390.

(收稿日期: 2020-10-09 修回日期: 2021-04-22)