doi:10.11816/cn.ni.2023-221565

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

·论 著·

2015—2021 年宁夏某三甲医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的临床分布及耐药性变迁

王良方[1,3], 李刚[1,2], 侯晓慧[1,3], 尹晓丽[1,3], 王文[1,2], 李莎莎[1,2], 陶佳[1,2], 赵梅[1,2], 胡瑞[1,2], 贾伟[1,2], 师志云[1,2]

(1. 宁夏医科大学总医院医学实验中心 2. 宁夏临床病原微生物重点实验室, 宁夏 银川 750004; 3. 宁夏医科大学临床医学院, 宁夏 银川 750004)

摘要: **目的** 了解某医院 7 年间肺炎克雷伯菌(KP)及耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的临床分布和抗菌药物耐药性的变化和趋势,为临床医生和决策部门对抗菌药物的合理使用提供支持。**方法** 收集 2015—2021 年某医院临床分离的 KP 及 CRKP 菌株,采用 WHONET 5.6 和 SPSS 26.0 软件对标本来源、科室来源、药敏试验结果及常用抗菌药物的耐药性变迁进行回顾性分析。**结果** 2015—2021 年共分离非重复 KP 8 181 株,急诊科检出率最高(15.69%);主要分离自痰液(51.83%)。KP 对头孢唑林、亚胺培南和阿米卡星的平均耐药率分别为 64.36%、3.97%和 3.31%。2015—2018 年肺炎克雷伯菌对常见抗菌药物的耐药性有明显上升,从 2018 年开始,近两年肺炎克雷伯菌对常见抗菌药物及亚胺培南、美罗培南等碳青霉烯类抗菌药物的耐药性出现下降。2015—2021 年共分离 CRKP 327 株,检出率呈上升趋势,近两年检出率有所下降。CRKP 对头孢菌素类等临床常用抗菌药物均表现为高度耐药,对庆大霉素、左氧氟沙星等抗菌药物耐药性出现下降,对多黏菌素 B、替加环素敏感。**结论** 2015—2021 年间该医院临床分离 KP 和 CRKP 菌株对多数抗菌药物的耐药率总体呈先上升后下降的趋势。耐药率总体趋势呈上升趋势,定期进行细菌耐药性监测有助于了解细菌耐药性变化,预防和控制 CRKP 的产生和传播。

关键词: 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 临床分布; 耐药变迁; 耐药性

中图分类号: R378.99+6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-4529(2023)10-1468-05

Clinical distribution and drug resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in a three-A tertiary hospital of Ningxia from 2015 to 2021

WANG Liang-fang*, LI Gang, HOU Xiao-hui, YIN Xiao-li, WANG Wen, LI Sha-sha, TAO Jia, ZHAO Mei, HU Rui, JIA Wei, SHI Zhi-yun

(*General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

Abstract: OBJECTIVE To understand the clinical distribution of *Klebsiella pneumoniae* and carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (CRKP) strains and analyze the changes of drug resistance in 7 years so as to provide data for reasonable clinical use of antibiotics. **METHODS** The clinical isolates of *K. pneumoniae* and CRKP were collected from a hospital between 2015 and 2021. The specimens sources, department sources, result for drug susceptibility

收稿日期: 2022-12-17; **修回日期:** 2023-03-15

基金项目: 国家科技基础资源调查专项(2019FY101200); 宁夏自然科学基金项目(2021AAC03326)
宁夏医科大学校级创新训练项目(X202210752036)

通讯作者: 师志云, E-mail:shizhiyun123@126.com

作者简介: 王良方(1998—), 男, 在读硕士, 研究方向:临床病原微生物

引用本文: 王良方, 李刚, 侯晓慧, 等. 2015—2021 年宁夏某三甲医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的临床分布及耐药性变迁[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(10): 1468-1472. doi:10.11816/cn.ni.2023-221565

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

testing and changes of drug resistance to commonly used antibiotics were retrospectively analyzed by WHONET 5.6 software and SPSS 26.0 software. **RESULTS** Totally 8181 strains of non-repetitive *K. pneumoniae* were isolated from 2015 to 2021, the isolation rate was the highest (15.69%) in emergency department, and 51.83% of the strains were isolated from sputum specimens. The drug resistance rates of the *K. pneumoniae* strains to cefazolin, imipenem and amikacin were 64.36%, 3.97% and 3.31%, respectively. The drug resistance rates of the *K. pneumoniae* strains to the commonly used antibiotics were remarkably increased in 2015-2018, and the drug resistance rates to the commonly used antibiotics and carbapenems such as imipenem and meropenem began to decline from 2018. Totally 327 strains of CRKP were isolated between 2015 and 2021, the isolation rate showed upward trend and declined in recent two years. The CRKP strains showed highly drug resistance to the commonly used antibiotics like cephalosporins, the drug resistance rates to gentamycin and levofloxacin were decreased, and the strains were sensitive to polymyxin B and tigecycline. **CONCLUSION** The drug resistance rates of the clinical isolates of *K. pneumoniae* and CRKP to most of the antibiotics generally rise at the beginning and then go down. The overall status of drug resistance rate shows upward trend. Regular surveillance of the bacterial drug resistance may facilitate the understanding of change of the drug resistance and control of the occurrence and spread of CRKP strains.

Key words: Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; Clinical distribution; Change of drug resistance; Drug resistance

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*,KP)是医院感染和社区感染重要的病原菌[1-2]。肺炎克雷伯菌可引起呼吸道感染、尿路感染、眼部感染、肝脓肿、脑脓肿、手术部位感染、败血症等[3-5],常表现出对多种抗菌药物耐药[6]。由于抗菌药物的广泛使用,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*,CRKP)越来越多地被检测到,并已成为临床关注的焦点,且容易发生广泛的院内感染,病死率较高[7]。最新中国 CHINET 细菌耐药性监测表明,肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别高达 23.1%和 24.4%[8]。本研究对 2015－2021 年宁夏一家综合医院分离的 KP 和 CRKP 的流行病学分布及耐药率变化趋势进行回顾性分析,以提供更全面的肺炎克雷伯菌临床感染情况,并帮助临床医生和决策部门为患者和抗菌药物使用做出合理的选择。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2015 年 1 月－2021 年 12 月宁夏医科大学总医院送检标本中分离的肺炎克雷伯菌和耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌,剔除同一患者相同部位重复分离的菌株。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法 菌株经质谱仪 MALDI-TOF MS(美国布鲁克道尔顿公司)和 VITEK-2 Compact 全自动微生物鉴定仪(法国生物梅里埃公司)鉴定。采用纸片法进行药物敏感性试验,药敏纸片(英国 Oxoid 公司)结果判定参照 2018 版美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)标准[9],质控菌株:大肠埃希菌 ATCC 25922、肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1705 和 1706(上海汉尼生物技术有限公司)。CRKP 定义是指对碳青霉烯类抗菌药物亚胺培南、美罗培南、多利培南和厄他培南任何一种耐药(亚胺培南、美罗培南、多利培南最低抑菌浓度≥4 mg/L,或厄他培南最低抑菌浓度≥2 mg/L),或者证实产碳青霉烯酶 KP。

1.3 统计分析 采用 WHONET 5.6 软件对细菌临床科室分布、药敏试验结果进行描述性分析,使用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计分析。计数资料以频率和百分比表示,趋势 χ^2 检验分析 CRKP 菌株检出率及 KP 对常用抗菌药物的耐药率,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 标本类型及分布特征 2015－2021 年临床送检标本共分离 KP 8 181 株,主要标本类型包括痰液、引流液、血液和脓性分泌物等,见表 1;其中 327 株 CRKP,标本来源依次为痰液、脓性分泌物、外周血、尿液及引流液。

2.2 科室分布 8 181 株 KP 主要分离自急诊科、肝胆外科、重症监护室(Intensive Care Unit,ICU)、新生儿重症监护病房(NICU)和神经外科等,见表 2。327 株 CRKP 分布于 25 个不同的科室,主要分离自新生儿科、儿科重症监护室(PICU)、肝胆外科、急诊科、ICU、神经外科等。

2.3 2015－2021 年 CRKP 菌株检出率 2015－2019 年 CRKP 菌株检出率呈上升趋势($\chi^2=6.358$, $P=0.012$);但在2020年检出率出现了一次明显

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1　KP 与 CRKP 标本来源

Table 1　The specimens sources where the KP and CRKP strains were isolated

标本类型	KP		CRKP	
	菌株数（n=8181）	构成比（%）	菌株数（n=327）	构成比（%）
痰液	4240	51.83	173	52.91
引流液	749	9.16	20	6.12
血液	743	9.08	29	8.87
脓性分泌物	724	8.85	33	10.09
尿液	553	6.76	29	8.87
胆汁	483	5.90	10	3.06
胸水、腹水	48	0.59	7	2.14
脑脊液	20	0.24	0	0.00
粪便	2	0.02	0	0.00
其他标本	619	7.57	26	7.95

表 2　KP 与 CRKP 科室分布

Table 2　The departments where the KP and CRKP strains were isolated

送检科室	KP		CRKP	
	检出株数（n=8181）	构成比（%）	检出株数（n=327）	构成比（%）
急诊科	1284	15.69	23	7.03
肝胆外科	957	11.70	26	7.95
ICU	910	11.12	20	6.12
NICU	794	9.71	10	3.06
神经外科	636	7.77	16	4.89
新生儿科	325	3.97	85	25.99
普胸外科	291	3.56	4	1.22
神经内科	284	3.47	4	1.22
呼吸内科	255	3.12	10	3.06
PICU	183	2.24	65	19.88
儿科	73	0.89	16	4.89
烧伤整形外科	162	1.98	13	3.98
胃肠外科	144	1.76	4	1.22
心血管内科	123	1.50	10	3.06
口腔颌面外科	104	1.27	3	0.92
心脏中心 VIP	97	1.19	1	0.31
血管外科	72	0.88	0	0.00
血液内科	66	0.81	1	0.31
肾脏内科	61	0.75	0	0.00
其他	1360	16.62	16	4.89

下降。总体检出率呈上升趋势（P<0.05）。见图 1。

图 1　2015 年－2021 年 CRKP 菌株检出率

Figure 1　The isolation rates of CRKP strains between 2015 and 2021

2.4　KP 及 CRKP 对常用抗菌药物耐药率

2.4.1　KP 对常用抗菌药物的耐药率　8 181 株临床分离 KP 除对头孢吡肟的耐药率变化无统计学意义外，对临床常用抗菌药物总体耐药率呈上升趋势（P<0.05）。从 2018 年开始，肺炎克雷伯菌对常见抗菌药物耐药性出现下降趋势，但对头孢唑林、亚胺培南的耐药率由 2015 年的 25.40%、0.30%，上升为 2021 年的 74.76%、5.28%，见表 3。

2.4.2　CRKP 耐药性变迁　2015－2019 年 CRKP 菌株对头孢菌素类等药物均耐药，近两年对头孢曲松、头孢呋辛等药物的耐药率略有下降，但依然在近 100%水平。对头孢吡肟、头孢替坦、哌拉西林/他唑巴坦等其他抗菌药物仍高度耐药，对妥布霉素、阿米卡星耐药率较低，对替加环素较敏感，平均耐药率为 8.89%，对多黏菌素 B 敏感性最好。对药敏结果进行逐年对比发现，头孢吡肟、头孢替坦、哌拉西林/他唑巴坦等耐药率虽逐年波动，但差异无统计学意义。氨曲南、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶、呋喃妥因、庆大霉素、左氧氟沙星、妥布霉素、阿米卡星等耐药率总体呈下降趋势（P<0.05），其中氨曲南、环丙沙星、左氧氟沙星、妥布霉素、阿米卡星等下降明显；多黏菌素 B 仅在 2017 年检出耐药，其他年份均保持敏感。见表 4。

3　讨　论

近年来，随着耐碳青霉烯类抗菌药物的不合理使用和广泛使用，CRKP 已成为医院内常见的病原体[10-12]，并且其容易定植在患者呼吸道和肠道等[13]，当机体免疫力低下时，便可经呼吸道进入肺部，造成大叶性肺炎或小叶性肺炎[14]；定植在肠道的细菌可经肠道胆道入肝形成肝脓肿[15]，严重者可进入血液造成败血症[16]。CRKP 具有多重耐药性，并且能造成严重的化脓性感染，所以 CRKP 感染患者具有高病死率的特点，CRKP 也越来越被世界各界所关注[17]。

KP 是院内呼吸道和早期重症监护室感染最常见的病原菌，其次是革兰阴性菌血症和尿路感染[18-19]，本研究检出 KP 标本来源与上述研究基本一致，痰液标本占 50%以上，其次是引流液、血液、脓性分泌物和尿液等。其中检出的 CRKP 标本来源中，痰液标本同样占比一半以上，其余集中在脓性分泌物、尿液、静脉血、引流液中，与中国 CRKP 标本检出类型相符[20-21]。本院分离 KP 的科室来源中，以急诊科检出率最高，通过患者信息来看，急诊科中检出KP的患者大多为中老年人，且有基础疾

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 3　8 181 株临床分离 KP 对常用抗菌药物耐药率(%)

Table 3　The drug resistance rates of the 8 181 clinical isolates of KP to the commonly used antibiotics(%)

抗菌药物	2015 年 (n=1024)	2016 年 (n=1184)	2017 年 (n=1254)	2018 年 (n=1185)	2019 年 (n=1100)	2020 年 (n=876)	2021 年 (n=1558)	χ^2 值	P 值
头孢曲松	23.56	39.73	37.10	32.74	24.48	22.49	20.60	62.318	<0.001
头孢呋辛	26.37	45.08	43.43	36.33	29.14	27.74	24.07	59.179	<0.001
头孢唑林	25.40	45.37	59.60	89.41	77.17	78.80	74.76	6.119	0.013
氨苄西林/舒巴坦	26.64	45.55	45.55	38.49	31.45	27.51	26.46	4.837	0.028
亚胺培南	0.30	3.25	4.95	5.09	7.41	1.49	5.28	20.207	<0.001
头孢吡肟	6.67	16.21	14.81	13.64	12.48	8.91	9.64	2.927	0.087
哌拉西林/他唑巴坦	2.19	8.57	6.85	7.02	8.93	3.54	7.51	3.902	0.048
氨曲南	15.54	30.65	27.10	25.30	17.56	15.41	12.30	59.946	<0.001
呋喃妥因	19.88	23.75	25.14	16.75	20.29	18.84	17.61	11.900	<0.001
环丙沙星	10.24	20.02	22.64	22.17	13.83	12.10	8.07	29.650	<0.001
庆大霉素	14.70	21.03	20.87	22.00	12.47	10.50	10.20	51.474	<0.001
左氧氟沙星	7.85	17.18	20.14	19.71	11.02	8.79	6.52	26.741	<0.001
妥布霉素	5.67	11.79	12.09	13.03	7.37	4.34	3.30	35.124	<0.001
阿米卡星	2.58	6.28	5.56	2.79	3.73	1.26	0.97	33.014	<0.001

表 4　2015－2021 年 CRKP 菌株耐药率比较(%)

Table 4　Comparison of the drug resistance rates of the CRKP strains in 2015－2021(%)

抗菌药物	2015 年 (n=3)	2016 年 (n=42)	2017 年 (n=65)	2018 年 (n=62)	2019 年 (n=84)	2020 年 (n=15)	2021 年 (n=56)	χ^2 值	P 值
亚胺培南	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	93.33	98.21	3.427	0.064
头孢曲松	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	93.33	98.21	3.427	0.064
头孢呋辛	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	93.33	98.21	3.427	0.064
头孢唑林	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	93.33	100.00	0.998	0.318
头孢吡肟	66.73	96.73	94.77	97.14	100.00	93.33	94.64	0.049	0.825
头孢替坦	66.78	93.32	97.42	91.78	93.52	73.33	89.29	1.627	0.202
哌拉西林/他唑巴坦	66.71	86.73	92.13	97.35	96.89	86.67	92.86	1.674	0.196
氨曲南	100.00	73.35	84.21	91.93	86.85	93.33	44.64	15.915	<0.001
磺胺甲噁唑/甲氧苄啶	66.76	60.02	28.93	54.12	50.03	86.67	91.07	26.888	<0.001
呋喃妥因	66.74	46.72	89.54	40.52	58.13	53.33	37.50	9.682	0.002
庆大霉素	33.33	70.00	68.46	37.82	46.82	26.76	8.93	45.045	<0.001
左氧氟沙星	66.73	52.94	82.82	43.26	41.96	26.67	7.14	51.647	<0.001
妥布霉素	33.36	43.37	65.82	24.37	43.53	20.00	3.57	30.531	<0.001
阿米卡星	33.36	31.04	55.32	5.47	40.35	13.33	3.57	17.763	<0.001
多黏菌素 B	0.00	0.00	6.12	0.00	0.00	0.00	0.00	2.917	0.088
替加环素	…	25.00	8.60	6.50	4.80	6.67	1.79	12.845	<0.001

注："…"该项无数据。

病和住院史，急诊科作为医院中转的第一站，首先做好病原菌的检查是必不可少的。其次是肝胆外科、ICU 和 NICU，这与手术造成院内感染概率增加和 KP 定植在肠道侵袭肝脏、胆道有关；而 ICU 患者通常病情危重，基础状态差，免疫力低下，侵入操作多，这些高危因素常引起 KP 的院内感染；NICU 患者脑部受损，咳嗽等保护性反射减弱或消失，神经源性肺水肿和吸入性肺炎的概率增加，回顾性病例分析显示 CRKP 引起的神经系统感染病死率在 50% 以上[22]。CRKP 由于耐多药性，大大增加了住院时间，儿童免疫机制尚未健全，在新生儿科和 PICU 等尤为严重[18]。相较其他报道而言，该院肝胆外科 CRKP 检出率高于其他手术科室，分析原因可能是肝胆外科检出 CRKP 患者大都是急性胆管炎患者且接近 90% 的患者接受了手术治疗，这与宁夏学者张尧[23]的研究结果相符。急诊科、肝胆外科和重症监护室常是 KP 感染的重灾区，与肺炎克雷伯菌常造成院内感染和高毒力表型高度易感的特征有关，所以严格院内手卫生管理和侵入性操作消毒等措施是防止院内感染必不可少的。

2015－2021 年间该医院临床分离 KP 和 CRKP 对多数抗菌药物的耐药率总体呈先上升后下降的趋势。耐药率总体趋势与 2015 年－2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测的细菌耐药率表现一致。肺炎克

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

雷伯菌对亚胺培南的耐药率分别从 2015 年的 0.30%上升到了 2019 年的 7.41%，耐药率上升幅度大，但 2019 年至 2021 年的检出率呈下降趋势，这表明近几年持续监测和优化抗菌药物的使用起到一定效果。CRKP 菌株对大部分常见的抗菌药物均表现出较高的耐药率，包括碳青霉烯类、β-内酰胺类、头孢菌素类、青霉素类等，对阿米卡星敏感性较好，对多黏菌素 B 敏感性最好，这与国内外研究报道的 CRKP 菌株耐药情况基本一致[24-25]，通过近 7 年的 CRKP 耐药性变迁分析，CRKP 对多黏菌素 B 的敏感性最好，其次为替加环素，这对本地区 CRKP 的临床用药有指导意义，定期进行细菌耐药性监测有助于了解细菌耐药性变化，预防和控制 CRKP 的产生和传播。临床分离菌对常见抗菌药物的耐药率虽仍呈增长趋势，但碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌检出率在多年升高变迁的情况下近年来呈现连续下降趋势，提示加强细菌耐药监测，开展多学科联动的方式对控制耐药细菌的流行播散是行之有效的。

参考文献

[1] Russo TA, MacDonald U. The *Galleria mellonella* infection model does not accurately differentiate between hypervirulent and classical *Klebsiella pneumoniae*[J]. mSphere, 2020, 5(1): e00850-e00819.

[2] Dai PP, Hu DK. The making of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(12): e24743.

[3] Yen TH, Lai CH, Tsai MK. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess with intracerebral hemorrhage[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(7): e1521-e1522.

[4] Inoue K, Hikone M, Oishio M, *et al*. *Klebsiella pneumoniae* sepsis complicated with central nervous system involvement: a case series[J]. Clin Case Rep, 2022, 10(12): e6793.

[5] Stojowska-Swedrzynska K, Lupkowska A, Kuczynska-Wisnik D, *et al*. Antibiotic heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae*[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 449.

[6] Wang ZJ, Cai RP, Wang G, *et al*. Combination therapy of phage vB_KpnM_P-KP2 and gentamicin combats acute pneumonia caused by K47 serotype *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 674068.

[7] Saidel-Odes L, Borer A. Limiting and controlling carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Infect Drug Resist, 2013, 7: 9-14.

[8] 胡付品，郭燕，朱德妹，等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志，2022, 22(5): 521-530.

[9] Humphries R, Bobenchik AM, Hindler JA, *et al*. Overview of changes to the Clinical and Laboratory Standards Institute Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, M100, 31st edition[J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(12): e0021321.

[10] Tangden T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control[J]. J Intern Med, 2015, 277(5): 501-512.

[11] Pea F, Della Siega P, Cojutti P, *et al*. Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*?[J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 49(2): 255-258.

[12] Long SW, Linson SE, Ojeda Saavedra M, *et al*. Whole-genome sequencing of human clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates reveals misidentification and misunderstandings of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, and *Klebsiella quasipneumoniae*[J]. mSphere, 2017, 2(4): e00290-e00217.

[13] Cano A, Gutierrez-Gutierrez B, Machuca I, *et al*. Association between rectal colonisation by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* and mortality: a prospective, observational study[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2022, 29: 476-482.

[14] 李丽芝，陈菁，宁耀贵，等. 2017—2021 年某三甲医院肺炎克雷伯菌分布及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志，2022, 32(18): 2730-2733.

[15] Wu N, Yu YS, Zhang Y. Gas-forming pyogenic liver abscess due to Klebsiella pneumonia[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2022, 55: e0635.

[16] Richardson BC, Shek R, van Voorhis WC, *et al*. Structure of *Klebsiella pneumoniae* adenosine monophosphate nucleosidase[J]. PLoS One, 2022, 17(10): e0275023.

[17] 周君辰，李娟，董爱英，等. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌血流感染的危险因素分析[J]. 疾病监测，2022, 37(3): 356-360.

[18] Ahmad TA, El-Sayed LH, Haroun M, *et al*. Development of immunization trials against *Klebsiella pneumoniae*[J]. Vaccine, 2012, 30(14): 2411-2420.

[19] Marques AT, Tanoeiro L, Duarte A, *et al*. Genomic analysis of prophages from *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates[J]. Microorganisms, 2021, 9(11): 2252.

[20] 杨柳，张智洁，秦晓松. 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药机制与危险因素[J]. 中国抗生素杂志，2018, 43(2): 163-168.

[21] China Antimicrobial Resistance Surveillance System: . 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.

[22] Tuon FF, Rocha JL, Arend LN, *et al*. Treatment and outcome of nine cases of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* meningitis[J]. J Infect, 2013, 67(2): 161-164.

[23] 张尧. 不同程度急性胆管炎的胆汁病原学及抗生素耐药性研究[D]. 银川：宁夏医科大学，2019.

[24] Bandick RG, Mousavi S, Bereswill S, *et al*. Review of therapeutic options for infections with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Eur J Microbiol Immunol (Bp), 2020, 10(3): 115-124.

[25] 于佳鑫，左玮，杨阳，等. 多黏菌素类联合其他抗菌药物治疗耐碳青霉烯类革兰阴性菌感染的研究进展[J]. 临床药物治疗杂志，2022, 20(7): 1-6.

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net