

耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药机制和危险因素研究进展

陶慧婷, 杨旭

(昆明医科大学第二附属医院检验科, 昆明 650101)

【摘要】 随着抗生素的不合理使用, 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌已成为公众健康的一大威胁, 因其预后差, 传播广泛而引起了全世界范围的关注和研究, 且已经成为导致患者死亡的重要因素之一。我国的耐药菌感染率也在不断升高, 以产碳青霉烯酶的耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)为主。在评估 CRE 感染的研究中, 人们发现传播过程和预防感染同样重要。该文将从 CRE 的耐药机制, 分子流行病学和危险因素等方面的研究进展进行阐述。

【关键词】 抗药性; 细菌; 处方不当; 肠杆菌科; 分子流行病学; 危险因素

中图分类号: R969.3 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.06.033

Resistance mechanism and molecular epidemiology progress of carbapenem-resistant enterobacteriaceae

Tao Huiting, Yang Xu (Clinical laboratory Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China)

Corresponding author: Yang Xu, Email: yx8250696@163.com

【Abstract】 With the inappropriate use of antibiotics, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteria (CRE) has become a serious public health threat. Due to its worldwide prevalence and poor prognosis, infection by CRE is one of the important causes of death, which has attracted worldwide attention and research. In our country, the infection rate of drug-resistant bacteria is also increasing, mainly based on CRE producing carbapenemase. In the research of assessing CRE infection, people found that the process of transmission is as important as the prevention strategies. In this review, we will expound the research progress of the resistance mechanism of CRE, molecular epidemiology and risk factors.

【Keywords】 Drug resistance, bacterial; Inappropriate prescribing; Enterobacteriaceae; Molecular epidemiology; Risk factors

肠杆菌科细菌是栖居在人和动物肠道内的一群形态、生物学形状相似的革兰阴性杆菌, 在自然界广泛分布, 以人肠道菌群为主。其中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌是引起医院感染最常见的病原菌, 易在胃肠道、生殖道等部位定植, 当人体免疫功能下降时则可能会导致感染。近年来, 由于抗生素等药物的不合理使用使耐药株迅速增长, 并以多重耐药为显著特点^[1]。碳青霉烯类抗生素是治疗多重耐药革兰阴性菌感染的首选药物, 但随着此类药物的大量使用, 临床上已经出现了耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE), 直接导致患者住院时间的延长, 预后差, 发病率和死亡率的日益升高。2016 年中国细菌耐药网(CHINET)发布监测报告提示临

床分离菌对常用抗菌药物的耐药率仍呈增长趋势^[2], 对耐药菌的检测筛查和管理仍然为重中之重。

1 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的耐药机制

CRE 菌株常见耐药机制有 4 种: ①CRE 菌株产碳青霉烯酶; ②菌株外膜蛋白表达缺失伴产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)和头孢菌素酶(AmpC); ③抗菌药物作用靶位改变; ④菌株外排泵高表达。有研究提出所有 CRE 菌株中约 50% 为产碳青霉烯酶类的耐药菌^[3], 其次为孔蛋白表达缺失伴产 ESBLs 和 AmpC, 而抗菌药物靶位改变和外排泵高表达则较少报道。

1.1 产碳青霉烯酶 碳青霉烯酶是指能够明显水

作者简介: 陶慧婷, 硕士研究生, Email: tao1991@126.com

通信作者: 杨旭, 副主任技师, Email: yx8250696@163.com

解至少亚胺培南或者美罗培南的一类 β -内酰胺酶,按 Amber 分类可分为三大类:A 类,B 类和 D 类。A 类和 D 类为丝氨酸酶,即需要丝氨酸作为其活性位点,而 B 类为金属酶,需要金属锌对 β -内酰胺酶进行水解。

A 类酶包括 KPC, GES, PER, IMI/NMC-A 和 SME,可以水解所有的 β -内酰胺酶。A 类酶可分为由质粒编码的 KPC 和 GES,以及染色体编码的 PER, SME 和 IMI 等两大类。目前全球范围内流行的主要菌株为 ST258 型的克隆株,因其携带 blaKPC-2 或 blaKPC-3 位于 Tn3-Tn4401 复合转座子上,因此具有较强的传播能力。B 类 MBLs 亦可以水解所有的 β -内酰胺酶,但对单环胺类抗生素如氨曲南敏感,可以被金属螯合剂如 EDTA 抑制,包括 IMP, VIM 和 NDM。根据氨基酸序列的同源性可分为 3 个亚型,临床工作中常见到的 MBLs 基本都属于 B1 型^[4],而 VIM 型和 IMP 型的 MBLs 通常嵌入 I 类整合子中促进传播^[5]。D 类为 OXA 酶,由 blaOXA 等位基因编码,属于不动杆菌属中的酶类,有较强的水解青霉素的能力和稍弱的水解碳青霉烯类抗生素的能力,但由于耐药菌株中可能表达多种 ESBLs,使得其对所有的 β 内酰胺类药物都有耐药性。

A、B、D 三类酶均可存在于可以水平移动的可移动耐药元件中,通过接合,转化,转导,转座等方式在不同菌株之间水平传播,从而导致耐药菌株的流行。结合各个国家和地区的研究文献和相关报道我们得知 KPC, OXA-48, VIM 和 NDM 这 4 种酶可以引起全世界范围内的广泛传播,而其他碳青霉烯酶如 IMP, GES, PER, SME, SIM 等引起的感染则具有相对独特的地域性。

1.2 细菌孔蛋白表达缺失伴产 ESBLs 和 AmpC
ESBLs 和 AmpC 的产生均由质粒编码并常见于肠杆菌科,有学者^[6]认为这与诱导型或去抑制型染色体基因酶的高表达有关。孔蛋白属于革兰阴性菌外膜上的蛋白质,由跨膜蛋白形成孔道,可允许抗菌药物通过。当其改变或丢失,同时伴 ESBLs 和(或) AmpC 高产时,可致抗生素在细菌外膜上的扩散速率减缓以至于药物不能进入细菌内部从而产生耐药性。

较常见的孔蛋白有 OmpK35 和 OmpK36 等, Laura García-Sureda 的研究^[7]认为, OmpK35 的基因发生无义突变可导致其早期终止和孔蛋白缺失,而

OmpK36 的基因突变则可在不同程度上增大药物的 MICs 值。Hamzaoui^[8]的研究中同样说明了上述问题。台湾学者^[9]的研究中认为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌中 OmpK35 的缺失更为常见,而 OmpK36 的缺失可导致厄他培南耐药率的增加,但对亚胺培南和美罗培南没有显著影响。

Omp 的缺失加上 ESBL 和(或) AmpC 产生,在耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的研究中起重要作用,非产酶类耐碳青霉烯类肠杆菌越来越引起人们的重视,孔蛋白与不同药物耐药性之间的关系是近年来的研究热点,在以后的临床工作中也可根据研究结果进行针对性的用药。

2 耐药基因的分子流行病学

19 世纪 80 年代中期,人们发现了碳青霉烯酶,随后在大肠埃希菌中也发现了可以水解碳青霉烯类抗生素的酶类,并且在针对耐药菌的研究中发现不同耐药基因及不同地域之间他们的流行与传播都具有差异性。

2.1 KPC 酶 1996 年北美一家医院的 ICU 发现了第一株产 KPC 酶的肺炎克雷伯菌,2001 年美国东北部大量报道了住院患者感染产 KPC 酶的耐药菌的案例^[10]。可见产 KPC 酶的耐药菌在美国的传播非常明显和迅速,截至 2010 年,美国接受调研的 26 个医疗中心共 195 株肠杆菌科分离株中有 28 株(14.4%)含 blaKPC-2 或 blaKPC-3,其中三分之一在德克萨斯州被发现^[11],截至 2017 年 11 月,根据美国 CDC 网站发布的结果显示所有州均有产 KPC 酶的 CRE 菌株感染的报道,而这也仅仅是耐药菌感染的冰山一角^[12]。美国 CDC 使用 PFGE 和 MLST 两种方法分析了 1996 年至 2008 年间的耐药菌株,发现近 70% 的耐药菌都是产 KPC 酶的 ST258 型肺炎克雷伯菌^[13],结合其他研究发现 ST258 型肺炎克雷伯菌为美国的主要流行株,同时 ST258 型菌株发生单位点突变后会形成 ST512 型和 ST11 两种型别,更加促进了 blaKPC 在全球范围内的传播。

以色列是继美国之后第二个报道发现产 KPC 酶肺炎克雷伯菌感染的国家。其感染高峰在 2007 年,经过合理监管和干预后其传播率有所下降。但值得注意的是,在 2008 年的调查中发现以色列境内所有耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌均携带 KPC 酶,侧面反映了 KPC 酶传播范围之广,传播之迅速。

自 2007 年在我国浙江省首次报道产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌,耐碳青霉烯类大肠埃希菌和肺炎

克雷伯菌的耐药率从 2004 年的 0% 和 0.7% 上升到 2014 年的 1.0% 和 13.4%, 中国几乎所有省市、自治区都有 CRE 的相关报道^[14], Zhang 等^[15] 和 Liu 等^[16] 在 2017 年的调查中发现, 90% 的多重耐药菌为肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌, 其中产 KPC-2 的肺炎克雷伯菌占有所有耐药肺炎克雷伯菌的 70%, 而产 KPC-2 的大肠埃希菌占有所有耐药大肠埃希菌的 40%, 可见 KPC-2 已成为中国境内传播最广泛的碳青霉烯酶。而与其他国家和地区不同的是, Zhang 等^[15] 和 Liu 等^[16] 的研究中发现我国流行株为 ST11 型肺炎克雷伯菌, 在 Samuelsen^[17] 和 Qi^[18] 的研究中认为 ST11 是 ST258 型肺炎克雷伯菌发生了单位点突变而产生的, 故两种型别之间可认为是具有相关性的。

2.2 VIM 酶 VIM 于 1996 年和 1997 年在意大利维罗纳和法国马赛被发现, 分别是 VIM-1 和 VIM-2, VIM-1 主要存在于肠杆菌科细菌中, 而 VIM-2 型主要存在于非发酵的革兰阴性杆菌中, 目前全世界传播更为广泛的是 VIM-2 型, 主要由 ST147 型的肺炎克雷伯菌携带传播, 但也有报道认为 ST11 型肺炎克雷伯菌亦可携带 blaVIM^[19-20]。Vatopoulos 等^[21] 发现 VIM 在意大利的流行导致了肺炎克雷伯菌分离株中近一半对碳青霉烯类抗生素耐药, 同时还有向西班牙等其他国家蔓延的趋势。总的来说 VIM 在全球范围内均有疫情报道, 至 2014 年 7 月共有 41 种 VIM 亚型被发现, 我国目前还未发生 VIM 的爆发性感染。

2.3 NDM 酶 NDM 属于 B 类金属酶类, 多见于 ST14 型的肺炎克雷伯菌携带。2008 年从一名在印度接受治疗的瑞典患者的样本中检出, 此后 NDM 在全球范围内迅速传播, 目前发现的 NDM 亚型共 16 种, 以 NDM-1 流行最为广泛。

印度的 NDM 的检出率最高, 并以 NDM-1 最常见, NDM-16 次之。印度和巴基斯坦等地区的报道中发现 NDM 检出率已经上升到了 13.5%, 同时携带 NDM-1 细菌的 MLST 型别呈现多样性, 已经在 ST11 和 ST147 型肺炎克雷伯菌以及 ST131 和 ST101 型大肠埃希菌在内的几个流行耐药菌株中均有发现, 还在这些耐药菌中同时发现携带了其他种类的耐药基因, 使得该耐药菌表现出多重耐药性。Chen 等^[22] 的研究中发现我国携带 blaNDM 的耐药菌株包括 ST23, ST17, ST76, ST45, 侧面反映了型别的多样性。徐茶^[23] 发现 3 株肺炎克雷伯菌 MLST 分型属于 ST22 型, 且为同一克隆株, 亦与世界范围内主

要的流行株不同, 同时徐茶等还在一新生儿患者样本中检出同时携带 NDM-1, TEM-1, fosA3, oqxA 和 oqx B 的 ST22 型肺炎克雷伯菌, 属国内外的首次报道。Zhang 等^[15] 的研究中发现 blaNDM 在我国山西, 陕西, 广西, 江西等地也是主要的流行耐药基因型。

2.4 OXA 酶 OXA 属于 D 类酶, 传播以 OXA-48 为主, OXA-181 次之, 土耳其于 2001 年在肺炎克雷伯菌中发现了 OXA-48。较多国家都过 OXA 引起感染的报道, 但关于其流行性则较少提及, 这可能是因为 OXA 酶的水解异质性和 EDTA 及克拉维酸不能抑制而导致的对 OXA 的流行的不确定性。一些报道中发现 ST11 和 ST147 型肺炎克雷伯菌在产 OXA-48 酶的同时还产 ESBLs^[24], ST131 型大肠埃希菌也被报道同时含 blaKPC 和 blaOXA-48^[25], 这也证明了上文中提到的细菌可携带多种耐药基因而表现出的多重耐药性。

3 CRE 感染的危险因素和监测方法

CRE 是院内感染的主要病原菌, 感染后的死亡率为可高达 50%。研究^[12] 认为, 医疗环境中 CRE 的传播主要有两大途径: ①患者之间, 医患之间相互传播。如患者之间同处一个病区, 接触相同的医护人员或共享医疗设备等进行传播。②CRE 菌株在患者体内发生突变, 致使遗传性也发生了变化。由于其日益上升的发病率和居高不下的死亡率使得越来越多的学者开始关注 CRE 感染的危险因素和监测方法。

3.1 危险因素 Porwal 等^[26] 认为高龄患者, 本身患有基础疾病及并发症的患者和机械通气为 CRE 感染的危险因素。Dasgupta 等^[27] 的报道中则提出肺炎是导致耐药菌感染最常见的疾病 (62.07%), 其次是尿路感染和中心静脉导管相关血流感染。同时在针对 ICU 病房的调研中发现, 患者曾经接受过抗生素治疗, 导尿和长期住在 ICU 病房是感染 CRE 的危险因素。Salomão 等^[28] 针对急诊科的 CRE 定植和感染情况进行了研究, 发现急诊科的 CRE 定植率为 6.8%, 患病率为 18%, 明显高于其他科室, 同时也在没有危险因素的患者身上发现了 CRE 定植。除了既往接受过抗生素治疗, 他们认为肝脏疾病也是 CRE 感染的危险因素之一。这可能是因为肝脏疾病患者的免疫力较差, 更容易发生院内感染。

结合相关文献调查我们发现在发生 CRE 感染的科室中, 急诊科、ICU 和手术科室是感染的“重灾

区”,这可能是由于以上科室的患者大多病情危重,机体免疫力较差,大多会接受抗生素治疗,与医护人员接触更加密切等,因而更容易发生感染。多数学者都将既往接受过抗生素治疗,老龄患者,机械通气或其他有创支持治疗,慢性疾病,曾接受过移植或进行免疫抑制相关治疗等列为危险因素。还有研究者提出感染 CRE 为患者死亡的独立危险因素,而这也促使我们在平时的工作中将更加关注具有相关危险因素的患者。

3.2 筛查和监管 面对 CRE 感染率的居高不下,我们似乎应该专注于抗菌药物的研发,但预防耐药菌的感染和传播更加重要。除却患者本身的因素,加强监管也有有待改进的地方。Schwartz-Neiderman 等^[29]在研究中提出感染 CRE 的危险因素包括与感染者处于同一病区大于等于 3 d,这提示一旦发现患者感染 CRE,有效的做法是立即隔离,避免发生院内的爆发性感染,有条件的科室可对同病区患者进行筛查,防患于未然。在日常诊疗中尽量缩短住院时间,围手术期加强管理等也可以减少耐药菌的产生和传播。Grabowski 等^[30]认为患者感染 CRE 可能是由于在接受治疗时医护人员手消不够严格,因此临床医生在接触患者时需注意无菌操作,避免救治过程中成为细菌传播的“桥梁”。

对具有危险因素的人员提前预防,持续监测,加强对耐药菌的监管可能是预防传播过程中较有力的方案。美国 CDC 建议使用肛周或直肠拭子实行 CRE 的常规筛查,对象包括老龄患者,外来人口,长期住院或转院的患者,接受过移植或长期使用免疫抑制剂的患者等,同时建议对 CRE 感染者同病区的患者进行筛查,从传播源头进行预防和控制。

我国目前暂无相关条款,但医院在预防 CRE 爆发性感染方面可以根据各个地方的流行病学特点加强防范意识,在耐药菌传播的高发科室如 ICU,急诊科和手术科室等先实行小范围的筛查。

4 总结

全球范围内仍以产 KPC 酶的肺炎克雷伯菌为主要传播菌株,产酶类耐药菌的比例约占所有耐药菌的一半,但非产酶类耐药菌也在逐渐引起重视。目前仍然有新的耐药基因或亚型不断被发现,耐药菌也大多表现出多重耐药性,给临床治疗带来较大压力。尽管当下各个国家和地区对抗生素的使用已加强管理,CRE 的感染率仍然在不断上升,并以其高死亡率继续威胁着患者的生命。通过研究 CRE

的耐药机制,流行病学特征和危险因素等,可尽可能早地预知感染的发生和发展,同时建立耐药菌的筛查制度,在对症治疗的同时从源头对 CRE 的感染和传播进行干预,在临床工作中早预防、早发现、早治疗。

参考文献

- [1] SHENG Z K, LI J J, SHENG G P, et al. Emergence of klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing proteus mirabilis in Hangzhou, China[J]. 中华医学杂志(英文版), 2010, 123(18): 2568-2570.
- [2] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [3] SIMNER P J, GOODMAN K E, CARROLL K C, et al. Using patient risk factors to identify whether carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections are caused by carbapenemase-producing organisms[J]. Open Forum Infect Dis, 2018, 5(5): 94.
- [4] MOJICA M F, BONOMO R A, FAST W. B1-Metallo-beta-Lactamases: Where do we stand? [J]. Curr Drug Targets, 2016, 17(9): 1029.
- [5] WALSH T R, GOULD I M. Emerging carbapenemases: a global perspective[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36(suppl 3): 8-14.
- [6] BUSH K, FISHER J F. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria [J]. Annu Rev Microbiol, 2011, 65(4): 455-478.
- [7] GARCÍA-FERNÁNDEZ A, VILLA L, CARTA C, et al. Klebsiella pneumoniae ST258 producing KPC-3 identified in Italy carries novel plasmids and OmpK36/OmpK35 porin variants[J]. Antimicrob Agents Ch, 2012, 56(4): 21-43.
- [8] HAMZAOUI Z, OCAMPO-SOSA A, MARTINEZ M F, et al. Role of association of OmpK35 and OmpK36 alteration and bla ESBL, and/or bla AmpC, in conferring carbapenem resistance among non-producing carbapenemase-Klebsiella pneumoniae[J/OL]. Int J Antimicrob Agents, 2018[2018-05-10]. http://xueshu.baidu.com/s?wd=paperuri%3A%284062b9e9aa883daf29e165c4d71da2a1%29&filter=sc_long_sign&tn=SE_xueshuource_2kduw22v&sc_vurl=http%3A%2F%2Furopepmc.org%2Fabstract%2FMED%2F29621592&ie=utf-8&sc_us=6291658920380805350. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2018.03.020.
- [9] LEE J J, HUANG Y C, HSIAO Y, et al. Insertion sequence-dependent ompK 36 mutation associated ertapen-

- em resistance in clinical klebsiella pneumoniae [J]. *Advances in Microbiology*, 2018, 8(4): 253-269.
- [10] BRADFORD P A, BRATU S, URBAN C, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York city. [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(1): 55.
 - [11] CASTANHEIRA M, FARRELL S E, DESHPANDE L M, et al. Prevalence of β -lactamase-encoding genes among *Enterobacteriaceae* bacteremia isolates collected in 26 U. S. hospitals; report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2010) [J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2013, 57(7): 3012-3020.
 - [12] RICHTER S S, MARCHAIM D. Screening for carbapenem-resistant enterobacteriaceae; Who, When, and How? [J]. *Virulence*, 2017, 8(4): 417-426.
 - [13] MARCHAIM D, CHOPRA T, BOGAN C, et al. The burden of multidrug-resistant organisms on tertiary hospitals posed by patients with recent stays in long-term acute care facilities [J]. *Am J Infect Control*, 2012, 40(8): 760-765.
 - [14] ZHANG R, CHAN E W, ZHOU H, et al. Prevalence and genetic characteristics of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* strains in China [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(3): 256-257.
 - [15] ZHANG R, LIU L, ZHOU H, et al. Nationwide surveillance of clinical Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) strains in China [J]. *Ebiomedicine*, 2017, 19(C): 98-106.
 - [16] LIU J, YU J, CHEN F, et al. Emergence and establishment of KPC-2-producing ST11 *Klebsiella pneumoniae* in a general hospital in Shanghai, China. [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(2): 293-299.
 - [17] SAMUELSEN ϕ , NASEER U, TOFTELAND S, et al. Emergence of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates of sequence type 258 producing plasmid-mediated KPC carbapenemase in Norway and Sweden [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(4): 654-658.
 - [18] QI Y, WEI Z, JI S, et al. ST11, the dominant clone of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(2): 307-312.
 - [19] HRABÁK J, PAPAGIANNITSIS C C, ŠTUDENTOVÁ V, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the Czech Republic in 2011 [J]. *Euro Surveill*, 2013, 18(45): 20626.
 - [20] CASTANHEIRA M, DESHPANDE L M, MATHAI D, et al. Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing *Enterobacteriaceae* in Indian hospitals; report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 200-2007 [J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2011, 55(3): 1274-1278.
 - [21] VATOPOULOS A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece-a review of the current evidence [J]. *Euro Surveill*, 2008, 13(4): 1854-1861.
 - [22] CHEN L, MATHEMA B, PITOUT J D, et al. Epidemic *Klebsiella pneumoniae* ST258 is a hybrid strain. [J]. *Mbio*, 2014, 5(3): e01355.
 - [23] 徐茶. 携带 blaNDM-1 基因肠杆菌科细菌的耐药基因及其同源性研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2016.
 - [24] BARANIAK A, IZDEBSKI R, FIETT J, et al. Comparative population analysis of *klebsiella pneumoniae* strains with extended-spectrum β -lactamases colonizing patients in rehabilitation centers in four countries [J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2013, 57(4): 1992-1997.
 - [25] MORRIS D, MCGARRY E, COTTER M, et al. Detection of OXA-48 Carbapenemase in the Pandemic Clone *Escherichia coli* O25b:H4-ST131 in the Course of Investigation of an Outbreak of OXA-48-Producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2012, 56(7): 4030-1.
 - [26] PORWAL A, BHAT S. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae; new menace to our antibiotic armamentarium! [J]. *Asian J Pharm Clin Res*, 2017, 10(9): 335.
 - [27] DASGUPTA S, DAS S, CHAWAN N S, et al. Nosocomial infections in the intensive care unit; Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2015, 19(1): 14-20.
 - [28] SALOMÃO M C, GUIMARÃES T, DUAILIBI D F, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae in patients admitted to the emergency department; new risk factors and occurrence in patients coming directly from the community [J]. *J Hosp Infect*, 2017, 97(3): 241-246.
 - [29] SCHWARTZ-NEIDERMAN A, BRAUN T, FALLACH N, et al. Risk factors for Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CP-CRE) acquisition among contacts of newly diagnosed cp-cre patients [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2016, 37(10): 1219-1225.
 - [30] GRABOWSKI M E, KANG H, WELLS K M, et al. Provider role in transmission of carbapenem-resistant enterobacteriaceae. [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2017, 38(11): 1329.