

- tics correlate with multiple factors that predict central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma: Significant role of HBME-1 [J]. Eur J Radiol, 2020, 123: 108801-108806.
- [6] Haugen B R, Alexander E K, Bible K C, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. Thyroid, 2016, 26: 1-133.
- [7] 高明, 葛明华, 嵇庆海, 等. 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识 (2016 版) [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43 (10): 405-411.
- [8] Qiu Y X, Fei Y, Liu J Y, et al. Prevalence, Risk factors and location of skip metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 8721-8730.
- [9] Girardi F M, Barra M B, Zettler C G. Predictive factors for lymph node metastasis in solitary papillary thyroid carcinomas: a retrospective study [J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21 (1): 59-64.
- [10] 王茜, 李俨育, 寿金朵, 等. 甲状腺结节超声要素化观测对甲状腺乳头状癌术前淋巴结转移风险的预测研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2019, 28 (12): 1050-1055.
- [11] Feng J W, Qin A C, Ye J, et al. Predictive factors for lateral lymph node metastasis and skip metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. Endocr Pathol, 2020, 31 (1): 67-76.
- [12] 徐上妍, 贾晓红, 倪晓枫, 等. 术前临床及超声特征预测临床淋巴结阴性甲状腺乳头状癌中央组淋巴结转移的价值 [J]. 中华超声影像学杂志, 2019, 28 (8): 675-679.
- [13] Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the management of papillary microcarcinoma of the thyroid [J]. Thyroid, 2018, 28 (1): 23-31.

## • 临床研究 •

# 福州地区耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌对头孢他啶-阿维巴坦的药敏情况及耐药分析

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院呼吸与危重症医学科 (福州 350001) 黄丽萍 肖力英 陈东杰<sup>1</sup>  
李鸿茹 陈愉生<sup>2</sup>

**【摘要】** 目的 分析我院耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌 (CRKP) 对头孢他啶-阿维巴坦 (CZA) 的药敏情况, 探讨我院耐 CZA 的 CRKP 优势克隆株及携带耐药基因情况。**方法** 收集 2017 年 7 月至 2019 年 6 月本院耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌 121 株, 应用微量肉汤稀释法检测 CZA 的药敏情况, 筛选出耐 CZA 的 CRKP 菌株。利用实时荧光多聚核苷酸链式反应 (RT-PCR) 及琼脂糖凝胶电泳对耐药基因 (NDM、VIM、IMP、GIM、SPM、TMB、SMB、SIM、AIM、DIM) 进行检测, 将扩增产物进行双向测序和比对, 确定其基因型, 通过多位点序列分型 (MLST) 分析细菌同源性。**结果** 121 株 CRKP 中有 23 株对 CZA 耐药, 耐药率占 19.01%。23 株 CZA 耐药的 CRKP 中 1 株耐替加环素, 14 株对替加环素敏感, 敏感率为 60.87%, 8 株对替加环素中介 (占 34.78%)。23 株 CZA 耐药的 CRKP 菌株 MLST 分型结果: ST11 型 13 株 (56.52%), ST147 型 3 株 (13.04%), ST859 型 2 株 (8.70%), ST2123 型、ST273 型、ST3520 型、ST3449 型、ST15 型各 1 株。23 株 CZA 耐药的 CRKP 中有 11 株检出耐药基因 NDM-1 (47.83%), 有 4 株检出耐药基因 NDM-5 (17.39%), 其余 8 株均未检测到耐药基因。**结论** ST11 型是我院 CZA 耐药 CRKP 的主要菌株类型, 与当前国内主要流行序列型相同, 携带 NDM-1、NDM-5 基因可能与 CRKP 耐 CZA 有关, 替加环素 (TGC) 可作为治疗 CZA 耐药 CRKP 的可选药物。

**【关键词】** 肺炎克雷伯菌; 耐碳青霉烯; 头孢他啶-阿维巴坦; 耐药基因; 多位点序列分型

**【中图分类号】** R91 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)05-0005-05

**Analysis of drug sensitivity and resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella Pneumoniae* to ceftazidime-avibactam in Fuzhou** HUANG Liping, XIAO Liying, CHEN Dongjie, LI Hongru, CHEN Yusheng. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

**【Abstract】 Objective** To understand the drug sensitivity of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) to ceftazidime-avibactam (CZA) in our hospital, and to analyze the dominant strains and the resistance genes of CRKP resistant to

基金项目: 福建省卫健委青年科研课题 (2017-2-14); 福建医科大学启航基金项目 (2016QH119)

1 福建省立医院检验科; 2 通信作者

**CZA. Methods** A total of 121 strains of CRKP isolated and cultured in our hospital from July 2017 to June 2019 were collected. The minimal inhibitory concentration (MIC) of CZA was determined by micro broth dilution method, and the strains of CRKP resistant to CZA were screened out. We used the real-time fluorescence polymerase chain reaction (real-time fluorescence PCR) and agarose gel electrophoresis to detect drug-resistant genes (*NDM*, *VIM*, *IMP*, *GIM*, *SPM*, *TMB*, *SMB*, *SIM*, *AIM*, *DIM*). The amplified products were sequenced in both directions, and the sequencing results were compared to determine their genotypes, which were analyzed for bacterial homology by Multilocus sequence typing (MLST). **Results** Among the 121 strains of CRKP, 23 were resistant to CZA, with drug resistance rate accounting for 19.01%. Among the 23 strains of CZA-resistant CRKP, 1 strain was TGC-resistant (4.35%), 14 were TGC-sensitive (60.87%), and 8 were TGC-intermediary (34.78%). MLST genotyping results of 23 strains of CZA-resistant CRKP were as follows: 13 strains (56.52%) of ST11, 3 strains (13.04%) of ST147, 2 strains (8.70%) of ST859, 1 strain in each of ST2123, ST273, ST3520, ST3449 and ST15. 11 strains (47.83%) and 4 strains (17.39%) of the 23 CZA-resistant CRKP strains were found to have *NDM-1* and *NDM-5* genes, while the remaining 8 strains were not found to have any of resistant genes. **Conclusion** Type ST11 is the main strain type of CZA-resistant CRKP in our hospital, which is the same as the main epidemic sequence type in our country. Carrying *NDM-1* and *NDM-5* genes may be related to the resistance of CRKP to CZA. TGC can be used as an alternative drug for the treatment of CZA resistant CRKP.

**【Key words】** *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenem resistant; Ceftazidime-avibactam; drug resistance gene; multilocus sequence typing

近年来,随着碳青霉烯类抗生素的频繁广泛使用,耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)的分离率逐年升高,Xu等<sup>[1]</sup>研究发现,感染CRKP患者的总死亡率(42.14%)明显高于感染碳青霉烯类敏感肺炎克雷伯菌(CSKP)的患者(21.16%),感染CRKP患者住院时间更长且住院费用更高<sup>[2]</sup>。因而,CRKP的出现将对人类生命健康造成巨大威胁,并明显增加社会经济负担。产 $\beta$ -内酰胺酶是CRKP对碳青霉烯类抗生素耐药的重要机制,头孢他啶-阿维巴坦(CZA)目前被认为是抑制 $\beta$ -内酰胺酶最好的抗生素<sup>[3]</sup>;然而,Humphrie等<sup>[4]</sup>报道,已出现了CRKP对CZA耐药的现象,CZA耐药CRKP的出现,将使CRKP感染患者的治疗再次陷入困难境地。本研究的主要目的是探讨我院CRKP对CZA耐药的流行病学特征、携带耐药基因情况,并对其进行同源性分析,了解我院CRKP耐CZA的流行优势克隆株及耐CZA的CRKP对替加环素(TGC)的敏感情况,为CRKP对CZA的耐药机制研究及我院临床治疗耐CZA的CRKP临床用药选择提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:**收集我院2017年7月至2019年6月分离的耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)患者121例,其中男84例,女37例,年龄6个月~98岁,中位年龄76岁。患者基础疾病位列前4位的分别是呼吸系统疾病、脑血管疾病、消化系统疾病、心血管系统疾病。菌株分离培养标本源自痰液、胆汁、尿液、腹腔积液、血液、胸腔积液、支气管分泌物等,其中标本来源占比位列前3位的分

别是痰液、尿液、血液。

## 1.2 方法:

**1.2.1 CRKP菌株来源及菌种鉴定:**采用常规细菌分离培养方法鉴定细菌,并应用法国梅里埃公司VITEK2-compact全自动细菌分析仪进行细菌鉴定及药敏分析,参照美国临床实验室标准化协会2017年版(CLSI M100-S27)为判读标准,当药敏鉴定亚胺培南(IPM)最低抑菌浓度(MIC) $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 为肺炎克雷伯菌对亚胺培南耐药,即CRKP菌株,对符合标准的菌株分别采用细菌保存液保存法和纸片法保存于 $-70^\circ\text{C}$ 冰箱中。

**1.2.2 CRKP的药物敏感性检测:**采用购自温州康泰生物有限公司(BIO-KONT, Wenzhou, China)的CZA微量肉汤稀释法测定板及替加环素微量肉汤稀释法测定板进行CRKP对CZA和替加环素的药物敏感性检测。根据CLSI M100-S27标准:CZA的MIC $\leq 8/4 \mu\text{g/mL}$ 为敏感,CZA的MIC $\geq 16/4 \mu\text{g/mL}$ 为耐药,替加环素MIC $\leq 1 \text{ mg/L}$ 为敏感, $2 \text{ mg/L} \leq \text{MIC} \leq 4 \text{ mg/L}$ 为中介,MIC $\geq 8 \text{ mg/L}$ 为耐药。

**1.2.3 耐CZA的CRKP菌株多位点序列分型(MLST)及菌株进化树分析:**提取耐CZA的CRKP菌株基因组DNA,多位点序列分型引物下载肺炎克雷伯菌7个管家基因(*gapA*、*infB*、*pgi*、*mdh*、*rpoB*、*tonB*和*phoE*)的引物序列,由上海生工合成。Real-time fluorescence PCR反应体系:上、下游引物( $10 \mu\text{mol/L}$ )各 $0.4 \mu\text{L}$ ,2 Dream Taq PCR Master Mix  $25 \mu\text{L}$ ,DNA模板4

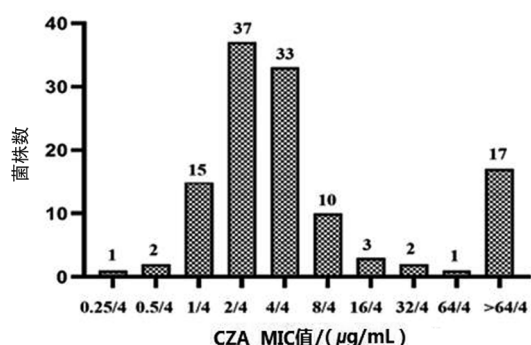
$\mu\text{L}$ , 用  $\text{ddH}_2\text{O}$  补足  $50\ \mu\text{L}$ 。 *mdh*、*rpoB*、*pgi*、*infB*、*phoE* 反应条件:  $95\ ^\circ\text{C}$  2 min;  $95\ ^\circ\text{C}$  30 s,  $50\ ^\circ\text{C}$  30 s,  $72\ ^\circ\text{C}$  1 min, 进行 30 个循环;  $72\ ^\circ\text{C}$  8 min。 *tonB* 与 *gapA* 的退火温度分别为  $45\ ^\circ\text{C}$  和  $60\ ^\circ\text{C}$ , 余条件相同。将阳性 PCR 产物送铂尚生物科技发展有限公司进行双向测序, 测序结果在 MLST 数据库分析网站进行比对获得细菌 ST 型并进行菌株进化树分析。

1.2.4 头孢他啶-阿维巴坦耐药基因检测: 从抗生素耐药数据库 (CARD) 下载 CRKP 耐 CZA 耐药基因 *NDM*、*IMP*、*VIM*、*DIM*、*GIM*、*SIM*、*SMB*、*TMB*、*SPM*、*AIM* 的序列, 设计 real-time fluorescence PCR 引物。Real-time fluorescence PCR 反应体系: 上、下游引物 ( $10\ \mu\text{mol/L}$ ) 各  $0.5\ \mu\text{L}$ ,  $2\times$  UltraSYBR Mixture (Low ROX)  $12.5\ \mu\text{L}$ , DNA 模板  $1\ \mu\text{L}$ , 用  $\text{ddH}_2\text{O}$  补足到  $25\ \mu\text{L}$ 。反应条件: 预变性  $95\ ^\circ\text{C}$  10 min;  $95\ ^\circ\text{C}$  15 s,  $60\ ^\circ\text{C}$  60 s, 进行 40 个循环; 溶解曲线  $60\sim 95\ ^\circ\text{C}$ , 每 5 s 采集 1 次荧光。将琼脂凝胶电泳阳性产物送铂尚生物科技发展有限公司进行测序, 对测序结果进行 Blast 比对。

1.3 统计学分析: 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析, 计数资料以百分比表示,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 121 株 CRKP 对 CZA 的药敏结果: 利用微量肉汤稀释法检测 121 株 CRKP 对 CZA 的药敏结果, 其中有 23 株 CRKP 对 CZA 耐药, 占 19.01%, 余 98 株对 CZA 敏感, 占 80.99%。见图 1。

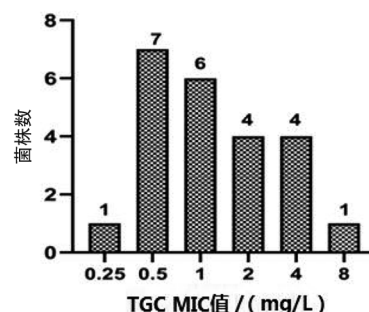


注: CZA: 头孢他啶-阿维巴坦; MIC: 最低抑菌浓度。

图 1 121 株 CRKP 对 CZA 的药敏检测 MIC 值分布图

2.2 23 株耐 CZA 的 CRKP 替加环素药敏结果: 23 株耐 CZA 的 CRKP 通过微量肉汤稀释法检测替加环素的药物敏感性, 发现仅 1 株耐 CZA 的 CRKP

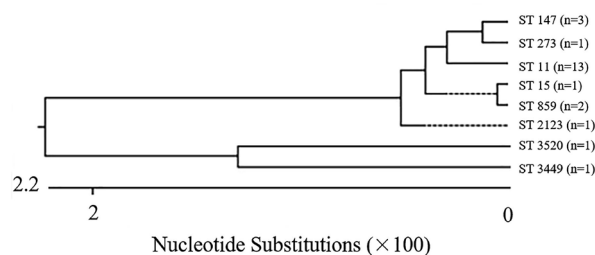
对替加环素耐药, 占 4.35%, 14 株对替加环素敏感, 占 60.87%, 8 株对替加环素中介, 占 34.78%。见图 2。



注: TGC, 替加环素; MIC, 最低抑菌浓度。

图 2 23 株 CZA 耐药的 CRKP 替加环素药敏检测 MIC 值分布图

2.3 23 株耐 CZA 的 CRKP 序列比对与系统进化树分析结果: 测序序列结果在 MLST 数据库比对分析结果显示, 23 株耐 CZA 的 CRKP 可分为 8 种 ST 型, 其中 ST11 型 13 株, ST147 型 3 株, ST859 型 2 株, ST2123 型、ST273 型、ST3520 型、ST3449 型、ST15 型各 1 株。我院耐 CZA 的 CRKP 主要 ST 型为: ST11 型, 占 56.52% (13/23)。23 株耐 CZA 的 CRKP 菌株 MLST 分型及进化树分析见图 3。



注: ST: 序列分型。

图 3 23 株耐 CZA 的 CRKP MLST 分型及进化树分析

2.4 23 株耐 CZA 的 CRKP 耐药基因检测及菌株分型: 对 23 株耐 CZA 的 CRKP 进行 10 种耐药基因 (*NDM*、*VIM*、*IMP*、*GIM*、*SPM*、*TMB*、*SMB*、*SIM*、*DIM*、*AIM*) PCR 扩增, 其中有 15 株耐 CZA 的 CRKP 出现 *NDM* 扩增阳性。*NDM* 扩增阳性的 PCR 产物经双向测序, 其结果与 Blast 软件比对后得出 4 株为 *NDM*-5, 11 株为 *NDM*-1。8 株耐 CZA 的 CRKP 均未检测到 10 种耐药基因中的任何一个基因, 没有菌株携带两种所检测的耐药基



因。携带有 *NDM-1* 基因的 11 株菌株分别为 6 株 ST11 型、2 株 ST859 型、1 株 ST273 型、1 株 ST3449、1 株 ST3520；携带有 *NDM-5* 基因的 4 株菌株分别为 3 株 ST147 型、1 株 ST15。

### 3 讨论

本研究的 CRKP 菌株主要来源于痰标本，其次为尿液标本和血液标本，与叶相如等<sup>[5]</sup>的报道一致，提示 CRKP 分离菌株以呼吸道标本来源为主。孙吉等<sup>[6]</sup>报道的 57 例 CRKP 患者的平均年龄为 (73±14) 岁，本研究分离的 121 株 CRKP 菌株患者中 60 岁以上患者居多，这可能与老年患者基础疾病多，机体抵抗能力差，住院周期长，且有既往曾使用过多种抗生素有关。本研究分离的 121 株 CRKP 菌株有约一半来源于重症监护病房，有相关研究报道，入住 ICU 是 CRKP 感染的危险因素<sup>[7]</sup>。

本研究显示，我院 121 株 CRKP 中有 23 株对 CZA 耐药，耐药率为 19.01%，比 Zhang 等<sup>[8]</sup>报道的 CRKP 对 CZA 的耐药率 (3.7%) 要高，这可能与他们选择的 CRKP 菌株样本量较大 (收集中国 36 家三级医院 872 株 CRKP) 有关。替加环素，其分子结构特点赋予了抵抗核糖体保护与细菌 Tet 基因的外排作用两类耐药机制的能力，实现更广谱的抗菌活性并防止耐药性的发展。本研究对 23 株 CZA 耐药的 CRKP 进一步检测替加环素的药敏情况，发现仅有 1 株对替加环素耐药，耐药率为 4.35%，提示本院耐 CZA 的 CRKP 仍保持着对替加环素比较高的敏感性，可作为本院耐 CZA 的 CRKP 可选治疗药物之一。

基于多位点序列分型 (MLST) 的分子流行病学数据显示肺炎克雷伯菌 ST 型多种多样，David 等<sup>[9]</sup>分析了来自欧洲 32 个国家 244 家医院的 682 株 CRKP 的基因组序列，发现其中 477 株集中在 4 个克隆系中，分别为 ST11 型、ST15 型、ST101 型、ST258/ST512 型及其衍生物。肺炎克雷伯菌 ST258 型是美国常见的耐碳青霉烯类药物的序列类型<sup>[10]</sup>，而我国 CRKP 的主要序列类型是 ST11<sup>[11]</sup>。本研究 MLST 结果显示，我院耐 CZA 的 CRKP 中包含 8 种不同的 ST 型，其中 ST11 是主要的流行型，未检出 ST258 型，与当前国内 CRKP 主要流行序列型相同。对 CRKP 进行同源性分析可以帮助判断不同菌株间的亲缘关系，有助于了解 CRKP 的分子流行特征，发现耐药菌株的爆发流行、感染源的来源以及传播途径，从而为院内感染控制提供可信的依据。判断两种 ST 有亲缘关系的依据是序列

型中有 4~6 个管家基因相同，本研究中 ST11 和 ST859，ST147 和 ST273 只有 1 个管家基因 *tonB* 的不同，提示他们之间有亲缘关系，可能来源于同一克隆株。本研究分离的 13 株 ST11 型耐 CZA 的 CRKP 菌株中，6 株来源于 ICU 病房，2 株来源于神经外科病房，2 株来源于消化科病房，来源于呼吸科病房、高干病房、肝胆外科病房的分别为 1 株；2 株 ST859 型菌株分别来源于神经外科病房和 ICU 病房；而 3 株 ST147 型菌株均来源于呼吸科病房；1 株 ST273 型菌株来源于 ICU 病房。然而，来自于不同病房的不同菌株之间的具体亲缘关系，还有待进一步扩大样本和深入研究加以证实。

根据 Ambler 分类法可以将  $\beta$ -内酰胺酶进一步分为 A、B、C 和 D 4 类。体外研究表明 CZA 可抑制 A、C 和某些 D 类酶，B 类  $\beta$ -内酰胺酶的另一个名称是金属  $\beta$ -内酰胺酶，肺炎克雷伯菌主要的 B 类酶包括基因 *NDM*、*IMP*、*VIM*、*SPM*、*GIM*、*SIM* 等，活性位点丝氨酸残基的缺乏使得 CZA 对 B 类金属酶没有活性<sup>[12]</sup>。自从 2009 年发现 *NDM-1* 的肺炎克雷伯菌以来，全世界范围内有 *NDM-1* 至 *NDM-19* 共 19 种 *NDM* 亚型陆续被人们所发现<sup>[13-14]</sup>。研究表明，携带 *NDM* 基因的细菌一般具有泛耐药或者多重耐药特性，因而被视作“超级细菌”。意大利和希腊等欧美国家 CRKP 以产 *VIM* 型酶较为常见<sup>[15]</sup>，而我国则主要以较为常见的 *IMP-4* 和 *IMP-8* 为主<sup>[16]</sup>。本课题 23 株 CZA 耐药的 CRKP 中，有 15 株 *NDM* 扩增阳性，其中携带 *NDM-1* 和 *NDM-5* 基因的菌株分别为 11 株和 4 株，23 株 CZA 耐药的 CRKP 菌株均未检测到 *VIM*、*IMP*、*GIM*、*SPM*、*TMB*、*SMB*、*SIM*、*AIM*、*DIM* 耐药基因；因此，提示携带 *NDM-1* 和 *NDM-5* 基因很可能是导致我院 CRKP 耐 CZA 的重要因素。此外，本研究还发现检测出的 3 株 ST147 型耐 CZA 的 CRKP 菌株均携带 *NDM-5* 基因，推测 ST147 型 CZA 耐药的 CRKP 菌株可能更容易获得编码 *NDM-5* 基因的质粒；然而，肺炎克雷伯菌 ST 型与携带耐药基因的相关性还有待进一步研究证实。

Nelson 等<sup>[17]</sup>报道了由膜孔蛋白突变、*KPC* 表达增加和外排泵活性增加多种耐药机制结合而产生 CZA 耐药，本研究尚有 8 株耐 CZA 的 CRKP 未检测到耐药基因，对于耐 CZA 的 CRKP 耐药菌株是否存在其他耐药机制，例如是否存在外排泵基因、*KPC* 基因过表达或 *KPC*、*CTX* 等其他内酰胺酶

基因突变、膜孔蛋白缺失或突变,有待后续更深入的研究进一步探讨。

### 参考文献

- [1] Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2017, 16 (1): 18.
- [2] Huang W, Qiao F, Zhang Y, et al. In-hospital medical costs of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67 (2): 225-230.
- [3] Duin D V, Bonomo R A. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (2): 234-241.
- [4] Humphries R M, Hemarajata P. Resistance to ceftazidime-avibactam in *Klebsiella pneumoniae* due to porin mutations and the increased expression of KPC-3 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (6): e00537-17.
- [5] 叶相如, 胡必杰, 周春妹, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染与定植患者预后相关因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015 (11): 2489-2491.
- [6] 孙吉, 何鸽飞, 沈晖, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的药敏结果及耐药基因 [J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18 (6): 489-494.
- [7] Li J, Li Y, Song N, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020 (21): 306-313.
- [8] Zhang P, Shi Q, Hu H, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26 (1): 124.e1-124.e4.
- [9] David S, Reuter S, Harris S R, et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4 (11): 1919-1929.
- [10] Kitchel B, Rasheed J K, Patel J B, et al. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53 (8): 3365-3370.
- [11] Gu D, Dong N, Zheng Z, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18 (1): 37-46.
- [12] 赵锦锦. 头孢他啶-阿维巴坦药品说明书 [J]. *国外医药抗生素分册*, 2019, 40 (2): 115-127.
- [13] Kazmierczak K M, Rabine S, Hackel M, et al. Multiyear, multinational survey of the incidence and global distribution of metallo- $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60 (2): 1067-1078.
- [14] Liu Y, Zhang H, Zhang X, et al. Characterization of an NDM-19-producing *Klebsiella pneumoniae* strain harboring 2 resistance plasmids from China [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 93 (4): 355-361.
- [15] Lauretti L, Riccio M L, Mazzariol A, et al. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43 (7): 1584-1590.
- [16] Peirano G, Lascols C, Hackel M, et al. Molecular epidemiology of enterobacteriaceae that produce VIMs and IMPs from the SMART surveillance program [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 78 (3): 277-281.
- [17] Nelson K, Hemarajata P, Sun D, et al. Resistance to ceftazidime-avibactam is due to transposition of KPC in a porin-deficient strain of *Klebsiella pneumoniae* with increased efflux activity [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (10): e00989-17.

## • 临床研究 •

# 盆底神经肌肉电刺激对中重度宫腔粘连分离术后预防再粘连的临床研究

福建省龙岩市第二医院 (龙岩 364000) 黄文蓉 解 斐 宋保志<sup>1</sup> 曾昭珍 林瑞莲 彭燦琼

**【摘 要】 目的** 分析盆底神经肌肉电刺激在预防中重度宫腔粘连分离术后再粘连的临床效果。**方法** 选取本院收治的中重度宫腔粘连分离术后患者 128 例,随机分为对照组和观察组各 64 例。对照组术后应用宫腔放置透明质酸钠凝胶、宫腔球囊联合大剂量雌激素等综合性治疗,观察组在对照组基础上给予盆底神经肌肉电刺激治疗。观察两组近期疗效、术后月

基金项目:福建省龙岩市科技计划项目 (2018LYF5016)

<sup>1</sup> 福建省立医院