

碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌临床分布及其耐药特征

张培金, 唐丽玲, 钱丽华, 李 燕, 吴 群, 蔡东珍, 张晓娟, 尹 慧

[摘要] **目的** 了解医院碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)分布情况及耐药特征,为临床有效防治CRKP提供参考。**方法** 收集2016年1月—2018年12月皖南医学院第一附属医院住院患者送检标本中分离的CRKP,对其进行菌株鉴定及药物敏感性分析,统计分析标本类型、科室分布及对抗菌药物耐药情况。**结果** 2016—2018年共收集非重复分离的CRKP 159株,检出率由2016年的12.20%下降至2018年的4.56%,呈逐年下降趋势($\chi^2_{\text{趋势}}=31.198, P=0.000$)。CRKP主要来自痰液标本(119株, 74.84%);检出率较高的前3个科室分别是神经外科(含神经外科ICU)、呼吸内科(含呼吸内科ICU)和ICU(含急诊ICU),分别为22.01%(35/159)、18.87%(30/159)和15.09%(24/159)。CRKP对青霉素类、头孢菌素类、喹诺酮类抗菌药物普遍耐药,耐药率均>80%;其中呼吸内科(含呼吸内科ICU)中CRKP耐药率较其余科室高(除复方新诺明和呋喃妥因外)。**结论** 我院CRKP检出率呈逐年下降趋势,CRKP防控措施发挥显著作用,但耐药情况依然严重,仍须予以持续高度关注。

[关键词] 肺炎克雷伯菌;碳青霉烯类;抗菌药物;耐药性;临床分布;药物敏感试验

[中国图书资料分类号] R446.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)02-0165-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.02.017

Clinical distribution and resistance characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

ZHANG Pei-jin, TANG Li-ling*, QIAN Li-hua, LI Yan, WU Qun, CAI Dong-zhen, ZHANG Xiao-juan, YIN Hui
Department of Infection Control Management, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

*Corresponding author, E-mail: yjsyjk2017@sina.com

[Abstract] **Objective** To understand the distribution and resistance characteristic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in hospital, and provide evidence for clinically efficient prevention and treatment of CRKP. **Methods** CRKP were isolated from the submitted specimens of inpatients in the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College from January 2016 to December 2018. The strain identification and drug susceptibility testing were conducted. The specimen types, department distribution and resistance to antimicrobial agents of CRKP strains were analyzed. **Results** Totally 159 CRKP strains by non-repeated isolation were collected from 2106 to 2018, the detection rate of CRKP decreased from 12.20% in 2016 to 4.56% in 2018, showing an annual downward trend ($\chi^2_{\text{trend}}=31.198, P=0.000$). Most CRKP strains were harvested from sputum ($n=119, 74.84\%$). The top 3 departments with a high detection rate were department of neurosurgery (including neurosurgery ICU; 22.01%, 35/159), department of respiratory medicine (including respiratory medicine ICU; 18.87%, 30/159) and ICU (including emergency ICU; 15.09%, 24/159). CRKP strains were generally resistant to antimicrobial agents, including penicillins, cephalosporins and quinolones, accounting for a resistance rate of > 80%. The resistance rates of CRKP in the department of respiratory medicine (including respiratory medicine ICU) were higher than those in other departments, except compound sulfamethoxazole and nitrofurantoin. **Conclusions** The detection rate of CRKP is annually decreasing. The prevention and control measure of CRKP play a significant role. However, CRKP still has severe resistance, which still deserves continuous close attention.

[Key words] *Klebsiella pneumoniae*; carbapenems; antimicrobial agents; drug resistance; clinical distribution; drug sensitivity test

肺炎克雷伯菌是引起医院感染最常见的肠杆菌科之一,在临床上可引起多部位感染,如血流、下呼吸道、泌尿道、手术部位等^[1-2]。碳青霉烯类抗菌药物是治疗多重耐药菌,尤其是产超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamase, ESBLs)革兰阴性肠杆菌的一线治疗药物。近年来,随着该类药物在临床上大量应用,国内外陆续出现关于碳青霉烯类耐药肠杆菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)的报道。临床上最常见

的是碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP),其检出率逐年增高,具有传播速度快、致死率高等特点,给抗感染治疗带来极大挑战^[3]。因此,为了解CRKP在医院流行状况及对抗菌药物的耐药特性,为皖南地区CRKP感染防治提供依据,现对2016—2018年我院CRKP检出率及常用抗菌药物敏感(药敏)性进行分析。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集皖南医学院第一附属医院2016年1月—2018年12月住院患者痰液、尿液、血液等标本中分离出的CRKP。菌株入选标准:①经药敏试验结果判定为CRKP(肺炎克雷伯菌对亚胺培南或厄他培南任一药物耐药);②住院患者同一

[基金项目] 安徽高校人文社会科学研究项目(SK2017A0217);皖南医学院中青年科研基金项目(WK2019F28);2019年皖医弋矶山医院管理与服务创新项目(CX2019007);芜湖市创新环境建设(软科学)项目(2020rxx4-1)
[作者单位] 241001 芜湖,皖南医学院第一附属医院感染管理科(张培金、唐丽玲、钱丽华、李燕、吴群、蔡东珍、张晓娟、尹慧)
[通信作者] 唐丽玲, E-mail: yjsyjk2017@sina.com

部位多次分离到的 CRKP, 以该患者首次检出的 CRKP 为准。排除标准: 同一患者相同部位非第一次检出的 CRKP。

1.2 细菌鉴定与药敏试验 微生物室采用 VITEK 2-Compact 细菌鉴定仪 (法国生物梅里埃公司) 进行菌株鉴定和药敏试验。根据美国临床实验室标准协会 2016—2018 年推荐的相关标准对肺炎克雷伯菌的药敏试验结果进行判定^[4]。以原卫生部临床中心提供的大肠埃希菌 ATCC 25922 和肺炎克雷伯菌 ATCC 700603 作为质控菌株。

1.3 统计学处理 所有数据分析均采用 SPSS 24.0 统计软件进行处理。计数资料采用频数和率 (%) 表示, 组间检出率和耐药率的比较采用 χ^2 或 Fisher 确切概率法, 以双侧 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2016—2018 年 CRKP 检出率情况 2016—2018 年共检出肺炎克雷伯菌 2332 株, 药敏试验结果显示, 共检出 CRKP 159 株, 检出率为 6.82%。各年度 CRKP 检出率呈逐年下降趋势, 差异有统计学意义 ($\chi^2_{趋势} = 31.198, P = 0.000$), 见表 1。

表 1 2016—2018 年 CRKP 检出率情况
Table 1 Detection rate of CRKP from 2016 to 2018

年份	肺炎克雷伯菌 (株)	CRKP (株)	检出率 (%)
2016	631	77	12.20
2017	779	40	5.13
2018	922	42	4.56

2.2 CRKP 科室分布及构成比 159 株 CRKP 中, 74.21% (118/159) 来自男性患者, 25.79% (41/159) 来自女性患者; 年龄范围为 23 ~ 99 岁, 其中 60 岁及以上患者占 62.26% (99/159); 主要分布于神经外科 (含神经外科 ICU) 22.01% (35/159)、呼吸内科 (含呼吸内科 ICU) 18.87% (30/159) 和 ICU (含急诊 ICU) 15.09% (24/159)。标本来源主要以痰液为主, 占 74.84% (119/159), 其他较常见的标本有尿液、血液、分泌物等, 见表 2。

表 2 CRKP 标本来源及构成比
Table 2 Source and constituent ratio of CRKP specimens

标本类型	CRKP (株)	构成比 (%)
痰液	119	74.84
尿液	12	7.55
血液	10	6.29
分泌物	7	4.40
脓液	3	1.89
腹水	2	1.26
其他	6	3.77
合计	159	100

2.3 CRKP 产 ESBLs 及对抗菌药物的耐药性情况 159 株 CRKP 中, ESBLs 阳性 74 株, 检出率为 46.54%。CRKP 对青霉素类、头孢菌素类、喹诺酮类抗菌药物普遍耐药, 耐药率均 $> 80\%$; 对复方新诺明、阿米卡星、庆大霉素和头孢替坦耐药率分别为 40.88%、61.01%、73.58% 和 74.21%。ESBLs 阴性的 CRKP 对厄他培南、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、庆大霉素、头孢替坦的耐药率均高于 ESBLs 阳性的 CRKP, 对复方新诺明的耐药率低于 ESBLs 阳性的 CRKP, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 3。

2.4 各科室 CRKP 对抗菌药物耐药率比较 除复方新诺明在神经外科 (含神经外科 ICU) 和 ICU (含急诊 ICU) 耐药率分别为 17.14% 和 29.17% 外, CRKP 对其余抗菌药物耐药率均 $> 40\%$, 且大部分 $> 80\%$ 。呋喃妥因、阿米卡星、妥布霉素、复方新诺明和庆大霉素在各科室间耐药率差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 其中呼吸内科 (含呼吸内科 ICU) 耐药率普遍较其余科室高 (除复方新诺明和呋喃妥因外), 见表 4。

3 讨 论

2007 年我国学者 Wei 等^[5] 首次报道分离出产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌, 之后相继在上海、江苏、安徽、福建等地区多家大型综合医院检出 CRKP, 目前该菌已成为我国医院感染的重要病原菌之一。据中国细菌耐药性监测网 (CHINET) 数据显示, 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率从 2005 年的 3% 上升到了 2017 年的 24%, 耐药率上升幅度高达 8 倍^[6]。因此, 了解特定区域 CRKP 耐药及分布情况, 对于该地区合理使用抗菌药物及规范抗感染治疗具有重要意义。

本研究结果显示, 2016—2018 年我院 CRKP 检出率呈逐年下降趋势, 与同期 CHINET 数据变化趋势并不一致, 究其原因可能与 2017 年接受等级医院复审, 医院感染管理工作及感控质量的提升, 抗菌药物临床应用管理工作加强密切相关。同时, 也间接地验证了强化医院感染防控措施可有效加强 CRKP 的防控。陈菲等^[7] 研究指出, 通过全面实施多重耐药菌管理综合干预措施 (制定制度、宣传与培训、督促落实防控措施等) 可明显降低 CRKP 检出率及医院感染发生率, 具体是何种干预措施发挥主要作用, 还是多种措施的协同效果尚须进一步研究。

肺炎克雷伯菌是引起肺部感染最常见的病原菌之一。本研究结果显示 74.84% (119/159) 的 CRKP 来自于痰液标本, 说明呼吸道可能是 CRKP 的主要来源, 与相关文献报道一致^[8-9]。本研究发

表 3 CRKP 产 ESBLs 及对抗菌药物的耐药性情况
Table 3 ESBLs production and resistance to antimicrobial agents of CRKP strains

抗菌药物	ESBLs 阳性		ESBLs 阴性		总耐药情况 (S/I/R) (株)	总耐药率 (%)	χ ² 值 *	P 值
	S/I/R (株)	耐药率 (%)	S/I/R (株)	耐药率 (%)				
氨曲南	4/4/66	89.19	4/0/81	95.29	8/4/147	92.45	2.113	0.146
头孢曲松	1/2/71	95.95	4/1/80	94.12	5/3/151	94.97	0.026	0.871
呋喃妥因	2/5/67	90.54	1/7/77	90.59	3/12/144	90.57	0.000	1.000
亚胺培南	6/0/68	91.89	2/0/83	97.65	8/0/151	94.97	1.670	0.196
厄他培南	14/0/13	48.15	4/0/48	92.31	18/0/61	77.22	12.269	0.000
头孢唑林	0/0/74	100	1/0/84	98.82	1/0/158	99.37	NA	1.000
阿米卡星	36/0/38	51.35	26/0/59	69.41	62/0/97	61.01	5.424	0.020
哌拉西林 / 他唑巴坦	15/13/46	62.16	5/0/80	94.12	20/13/126	79.25	24.561	0.000
环丙沙星	9/2/63	85.14	9/1/75	88.24	18/3/138	86.79	0.332	0.565
妥布霉素	17/6/51	68.92	17/0/68	80.00	34/6/119	74.84	2.580	0.108
复方新诺明	32/0/42	56.76	62/0/23	27.06	94/0/65	40.88	14.436	0.000
庆大霉素	24/1/49	66.22	16/1/68	80.00	40/2/117	73.58	3.867	0.049
头孢吡肟	8/5/61	82.43	6/6/73	85.88	14/11/134	84.28	0.355	0.551
氨苄西林 / 舒巴坦	0/1/73	98.65	1/3/81	95.29	1/4/154	96.86	0.568	0.451
氨苄西林	0/0/74	100	0/0/85	100	0/0/159	100	NA	NA
头孢替坦	24/4/46	62.16	13/0/72	84.71	37/4/118	74.21	10.506	0.001
左氧氟沙星	12/3/59	79.73	14/0/71	83.53	26/3/130	81.76	0.383	0.536

注：共 79 株 CRKP 进行了厄他培南药敏试验；S. 敏感；I. 中介；R. 耐药；NA. 不适用；*. ESBLs 阳性 CRKP 与 ESBLs 阴性 CRKP 耐药率的比较

表 4 各科室 CRKP 对抗菌药物耐药率比较 [株 (%)]
Table 4 Comparison of resistance rates to antimicrobial agents of CRKP strains from different departments[strains(%)]

抗菌药物	ICU(含急诊 ICU) (n=24)	神经外科 (含神经外科 ICU) (n=35)	呼吸内科 (含呼吸内科 ICU) (n=30)	其他科室 (n=70)	χ ² 值	P 值
氨曲南	23(95.83)	32(91.43)	29(96.67)	63(90.00)	2.017	0.569
头孢曲	22(91.67)	32(91.43)	29(96.67)	68(97.14)	2.246	0.523
呋喃妥因	24(100)	31(88.57)	30(100)	59(84.29)	13.601	0.004
亚胺培南	22(91.67)	35(100)	27(90.00)	67(95.71)	5.380	0.146
厄他培南	9(75.00)	17(80.95)	13(92.86)	22(68.75)	3.892	0.126
头孢唑林	24(100)	34(97.14)	30(100)	70(100)	3.050	0.384
阿米卡星	14(58.33)	24(68.57)	25(83.33)	34(48.57)	11.751	0.008
哌拉西林 / 他唑巴坦	19(79.17)	31(88.57)	25(83.33)	51(72.86)	3.893	0.273
环丙沙星	19(79.17)	31(88.57)	29(96.67)	59(84.29)	5.024	0.170
妥布霉素	15(62.50)	28(80.00)	28(93.33)	48(68.57)	9.346	0.025
复方新诺明	7(29.17)	6(17.14)	13(43.33)	39(55.71)	15.971	0.001
庆大霉素	14(58.33)	26(74.29)	28(93.33)	49(70.00)	9.363	0.025
头孢吡肟	17(70.83)	30(85.71)	27(90.00)	60(85.71)	3.743	0.291
氨苄西林 / 舒巴坦	23(95.83)	33(94.29)	29(96.67)	69(98.57)	1.538	0.673
氨苄西林	24(100)	35(100)	30(100)	70(100)	NA	NA
头孢替坦	14(58.33)	28(80.00)	22(73.33)	54(77.14)	4.101	0.251
左氧氟沙星	18(75.00)	31(88.57)	28(93.33)	53(75.71)	6.235	0.101

注：共 79 株 CRKP 进行了厄他培南药敏试验；NA. 不适用

现 62.26% (99/159) 的 CRKP 来自 60 岁及以上患者，可能与年龄大的患者基础疾病多及机体免疫力低等因素有关^[10-11]，临床上对此类患者应给予关注。长期住院、入住 ICU、伴有基础疾病、侵入性医疗操作及大量使用抗菌药物等均是导致 CRKP 感染的危险因素^[12-13]。本研究发现 CRKP 主要分布在神经外科 (含神经外科 ICU)、呼吸内科 (含呼吸内科 ICU) 和 ICU (含急诊 ICU)，这与入住上述科室的患者常同时存在 CRKP 感染的危险因素有关，间接说明神经外科 (含神经外科 ICU)、呼吸内科 (含呼吸内科 ICU) 和 ICU (含急诊 ICU) 是 CRKP 的高发科室。另外，44.03%

(70/159) 的 CRKP 来源于其他科室，提示 CRKP 在医院内的分布可能具有播散性，应采取分子流行病学研究方法对其同源性鉴定，以便实施针对性的防控措施控制院内传播。

呼吸内科 (含呼吸内科 ICU) 中检出 CRKP 的耐药率普遍较 ICU (含急诊 ICU)、神经外科 (含神经外科 ICU) 及其他科室高 (除复方新诺明和呋喃妥因外)，可能与该科室主要为呼吸道感染及气管切开 / 插管患者且通常须采用气管镜进行检查有关。同时，随着抗菌药物在相关科室暴露的增多也会导致耐药率的上升。有研究表明，严重的肺部感染也是感染 CRE 的危险因素^[14]，结合患

者临床表现,合格的痰液标本对于肺炎克雷伯菌引起的肺部感染的诊断具有较高的参考价值^[15]。

此外,本研究发现 ESBLs 阴性的 CRKP 对大部分抗菌药物的耐药率高于 ESBLs 阳性的 CRKP,与相关报道相似^[16]。原因可能是 CRE 耐药机制较为复杂,产碳青霉烯酶作为肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物最主要的耐药机制,CRKP 通常携带着多种耐药基因,在菌株可同时产头孢菌素酶、碳青霉烯酶及 ESBLs 的情况下,ESBLs 可显示阴性结果^[17]。阮永春等^[16]认为,大部分 ESBLs 阴性的 CRKP 由于产更多的 β -内酰胺酶,故对大部分抗菌药物保持较高的耐药率。

目前,治疗 CRKP 感染的药物有限,主要有替加环素、多粘菌素、磷霉素和部分氨基糖苷类药物。研究表明,针对轻中度 CRKP 感染,多采用单药治疗,而对于复杂的重度感染,多药联合治疗才能提高生存率^[18]。Ni 等^[19]的 Meta 分析结果显示,与其他抗菌药物相比较,单独使用替加环素治疗 CRE 感染并不能降低患者病死率,高剂量替加环素的联合治疗方案对患者生存获益更高。另一项纳入 22 篇文献的 Meta 分析也得到了类似结论,与包括多粘菌素 E 的多药联合治疗相比较,单独使用多粘菌素 E 治疗 CRE 感染的病死率更高^[20]。

本研究不足之处在于数据仅来源于皖南地区一家三级教学医院,因每家医院科室设置、诊疗水平、病种结构、医院感染防控管理等不尽相同,CRKP 流行特点与当地其他医院之间存在一定差异,了解该地区 CRKP 流行情况须纳入更多其他医院的标本进行研究。另外,由于我院微生物室所采用的检测仪器为全自动微生物分析仪,前期的药敏试验未完全覆盖厄他培南,同时也缺少一些对 CRKP 治疗有效的抗菌药物,如多粘菌素、替加环素等,导致药敏试验数据不充分,为临床治疗提供的参考价值可能受到一定影响。

综上所述,我院 CRKP 检出率呈逐年下降趋势,菌株主要分布在神经外科(含神经外科 ICU)、呼吸内科(含呼吸内科 ICU)和 ICU(含急诊 ICU),耐药情况较为严重,需上述科室给予高度关注。同时,微生物室和临床应加强对 CRKP 的实时监测,充分了解其流行病学和耐药特征,根据药敏结果和患者临床症状,合理使用抗菌药物,以降低 CRKP 的院内感染和播散。

【参考文献】

- [1] Chang EK, Kao KL, Tsai MS, et al. Occult *Klebsiella pneumoniae* bacteremia at emergency department: a single center experience[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2015, 48(6):684-691.
- [2] Arnaud I, Maugat S, Jarlier V, et al. Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* infections in France, 2009 to 2013 [J]. Euro Surveill, 2015, 20(36). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.36.30014.
- [3] 林迪,孙长贵.碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的研究进展[J]. 传染病信息, 2017, 30(5):257-261, 271.
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 28th ed. CLSI supplement M100 [S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
- [5] Wei ZQ, Du XX, Yu YS, et al. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 51(2):763-765.
- [6] 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.
- [7] 陈菲,臧少云,冯文婷.某综合医院严格实施多重耐药菌管理综合干预措施 1 年效果观察 [J]. 传染病信息, 2018, 31(2):161-164, 188.
- [8] 徐红云,刘春林,陈弟,等.2010-2016 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌临床分布及其耐药特征 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(8):688-692.
- [9] 蒋子豪,赵永新,苏兵,等.耐碳青霉烯类克雷伯菌耐药性分析 [J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(11):1057-1061.
- [10] 李爽,郭小兵,王若,等.河南省某医院耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌的临床分布及耐药谱 [J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(1):14-19.
- [11] 万玉香,刘云,李亚周,等.耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的分布与耐药性分析 [J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(7):716-720.
- [12] Liu P, Li X, Luo M, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis [J]. Microb Drug Resist, 2018, 24(2):190-198.
- [13] 唐丽玲,张培金,钱丽华,等.我国碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染危险因素 Meta 分析 [J]. 中国消毒学杂志, 2019, 36(3):199-202, 205.
- [14] Shilo S, Assous MV, Lachish T, et al. Risk factors for bacteriuria with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its impact on mortality: a case-control study [J]. Infection, 2013, 41(2):503-509.
- [15] 覃金球,丘岳,郭世辉,等.肺炎克雷伯菌的分布及耐药性分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(3):269-272.
- [16] 阮永春,周宜庆,于丽侠,等.碳青霉烯类抗生素耐药肺炎克雷伯菌的分布及耐药性分析 [J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(10):789-793.
- [17] Hu L, Zhong Q, Shang Y, et al. The prevalence of carbapenemase genes and plasmid-mediated quinolone resistance determinants in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* from five teaching hospitals in central China [J]. Epidemiol Infect, 2014, 142(9):1972-1977.
- [18] Tumbarello M, Losito AR, Giamarellou H. Optimizing therapy in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections [J]. Curr Opin Infect Dis, 2018, 31(6):566-577.
- [19] Ni W, Han Y, Liu J, et al. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(11):e3126. DOI: 10.1097/MD.0000000000003126.
- [20] Zusman O, Altunin S, Koppel F, et al. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(1):29-39.

(2019-08-04 收稿 2021-01-22 修回)

(本文编辑 揣征然)