

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.26.012

## 耐碳青霉烯类弗劳地枸橼酸杆菌耐药机制及治疗策略研究\*

向丹,张利军,周先玉,王云英<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第二医院检验科,重庆 400010)

**[摘要]** 目的 探索耐碳青霉烯类弗劳地枸橼酸杆菌耐药机制及治疗对策。方法 收集来自该院的 17 株耐碳青霉烯类弗劳地枸橼酸杆菌临床资料,采用 PCR 方法扩增碳青霉烯类耐药基因;采用琼脂稀释法和肉汤稀释棋盘法测磷霉素单药及联合用药最低抑菌浓度(MIC)值,计算部分抑菌浓度指数( $\Sigma$ FICI)。结果 8 株菌产 bla<sub>NDM-1</sub>,9 株菌产 bla<sub>IMP</sub>,bla<sub>KPC</sub>、bla<sub>OXA-48</sub>、bla<sub>SPM</sub> 均未检出;磷霉素联合亚胺培南协同作用和相加作用占 75.00%,其中协同作用高达 56.25%,磷霉素联合头孢哌酮/舒巴坦钠协同作用和相加作用占 50.00%。结论 磷霉素联合亚胺培南或头孢哌酮/舒巴坦钠体外有较好的抗菌活性,亚胺培南联合磷霉素效果可能更好。

**[关键词]**  $\beta$  内酰胺酶类;碳;柠檬酸杆菌,弗氏;碳青霉烯酶;弗劳地枸橼酸杆菌;联合药敏;耐药机制

**[中图分类号]** R446.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)26-3635-03

Study on drug resistance mechanism in carbapenem-resistant *Citrobacter freundii* and treatment strategies\*Xiang Dan, Zhang Lijun, Zhou Xianyu, Wang Yunying<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the drug resistance mechanisms of carbapenem-resistant *Citrobacter freundii* (*C. freundii*) and its treatment strategies. **Methods** Clinical data of 17 strains of carbapenem-resistant *C. freundii* from this hospital were collected. Carbapenemase resistant genes were amplified by polymerase chain reaction (PCR). The agar dilution method and the broth dilution method were used to determine the minimal inhibition concentration (MIC) of single antimicrobial drug and drug combination, the partial inhibitory concentration index ( $\Sigma$ FICI) was calculated. **Results** Eight strains were found to produce bla<sub>NDM-1</sub> and 9 strains produced bla<sub>IMP</sub>, bla<sub>KPC</sub>, bla<sub>SPM</sub> and bla<sub>OXA-48</sub> were not detected in the study. Furthermore, the synergistic effect and additive effect of fosfomycin combined imipenem accounted for 75.00%, in which, the synergistic effect was up to 56.25%. the synergistic effect and additive effect of fosfomycin and cefoperazone/sulbactam accounted for 50.00%. **Conclusion** Fosfomycin combined with imipenem or cefoperazone/sulbactam has good antibacterial activity in vitro, but imipenem combined with fosfomycin may have better effect.

**[Key words]** beta-lactamases; carbon; citrobacter, freundii; carbapenemase; *Citrobacter freundii* (*C. freundii*); combined chemosensitivity; resistance mechanisms

弗劳地枸橼酸杆菌为条件致病菌,当机体抵抗力下降时,可引起呼吸道、消化道、泌尿系统感染及败血症等<sup>[1]</sup>。随着临床碳青霉烯类抗菌药物的广泛应用,耐碳青霉烯类菌株的临床检出率逐年增加,多呈广泛耐药(XDR)或全耐药(PDR)的特征<sup>[2-4]</sup>。临床医生对多重耐药菌感染的治疗常感到棘手,探索针对此类细菌感染的新的治疗策略迫在眉睫<sup>[3]</sup>。本研究对耐碳青霉烯类弗劳地枸橼酸杆菌耐药情况及耐药机制进行分析,现报道如下。

## 1 材料与方

**1.1 材料** 收集本院 2013 年 3 月至 2016 年 1 月从临床标本中分离的 17 株亚胺培南耐药的弗劳地枸橼酸杆菌,采用改良 Hodge 试验和乙二胺四乙酸(EDTA)纸片增效法筛查试验菌株耐药表型。所有菌株均用 VITEK 2-Compact 全自动微生物分析系统进行细菌鉴定和药敏试验,结果按照 2015 版美国临床实验室标准化协会(CLSI)规则和标准<sup>[5]</sup>判定。质控菌株:大肠埃希菌 ATCC 25922,铜绿假单胞 ATCC 27853,大肠埃希

菌 ATCC 35218,肺炎克雷伯菌 ATCC 700603。

## 1.2 方法

**1.2.1 仪器与试剂** 哥伦比亚血平板、巧克力平板、麦康凯平板、血培养瓶、药敏 M-H 平板(法国生物梅里埃公司),药敏纸片(英国 Oxoid 公司),磷霉素(山西仟源医药集团股份有限公司),亚胺培南(美国默沙东公司),头孢哌酮/舒巴坦钠(SCF,美国辉瑞制药有限公司),6-磷酸葡萄糖(德国 Sigma 公司);血培养仪 Bact/Alert 3D、自动化鉴定仪 VITEK2-Compact(法国生物梅里埃公司),PCR 仪、凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司),PCR 相关试剂(大连 Takara 生物有限公司)。

**1.2.2 碳青霉烯类耐药基因检测** 采用 PCR 检测菌株耐药基因,煮沸法提取细菌 DNA,反应体系:总反应体积 25.00  $\mu$ L,DNA 2.00  $\mu$ L,引物各 0.75  $\mu$ L,Takara rTaq DNA polymerase 12.50  $\mu$ L,灭菌纯水 9.00  $\mu$ L;反应条件:95  $^{\circ}$ C 预变性 5 min,95  $^{\circ}$ C 变性 30 s,退火温度 55  $^{\circ}$ C 30 s,72  $^{\circ}$ C 1 min,30 个循环,72  $^{\circ}$ C 延伸 10 min,引物序列<sup>[4]</sup>及来源见表 1。PCR 扩增

产物经 1.2% 琼脂糖(含 goodview)电泳分离,凝胶成像系统成像观察结果。PCR 扩增产物送由上海生工生物工程股份有限公司合成测序,测序结果在 NCBI 上使用 BLAST 程序比对(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)。

表 1 耐药基因扩增引物序列

基因	序列(5'-3')	长度(bp)
KPC F	CGTCTAGTTCTGCTGTCTTG	798
KPC R	CTTGTCATCCTTGTTAGCGC	
NDM-1 F	GAGATTGCCGAGCGACTTG	324
NDM-1 R	TACCGCCTGGACCGATGAC	
IMP F	TTGACACTCCATTTACAG	139
IMP R	GATTGAGAATTAAGCCACTCT	
SPM F	CCCCACTACGAAAGCCACA	495
SPM R	TCCCAGCAACGAGCAACAA	
OXA-48 F	GCGTGGTTAAGGATGAACAC	438
OXA-48 R	CATCAAGTTCAACCAACCG	

F:上游序列;R:下游序列

### 1.2.3 磷霉素单药及联合用药最低抑菌浓度(MIC)值检测

**1.2.3.1 琼脂稀释法测单药 MIC 值** 磷霉素(在配制磷霉素的 M-H 琼脂时加入一定量的 6-磷酸葡萄糖,使其最终浓度为 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、亚胺培南、SCF 单药药敏试验采用琼脂稀释法检测,药物最低浓度无细菌生长者,即为该药物对受试菌的 MIC 值。

**1.2.3.2 肉汤稀释棋盘法测磷霉素联合用药 MIC 值** 根据琼脂稀释法测定 MIC 值确定药物联合测定的稀释度,以 MIC 值为中间点。使用 96 孔无菌微孔板,将配置好的每种抗菌药物最高从 4 倍 MIC 浓度开始用无菌 M-H 肉汤倍比稀释,取 7 个稀释浓度,各取 60  $\mu\text{L}$  分别排列在微孔板的行与列上,然后在无菌微孔板上加入 120  $\mu\text{L}$  配置好的菌液,使最终接种菌量为  $5 \times 10^5$  CFU/mL,混匀,37  $^{\circ}\text{C}$  过夜孵育培养,无菌生长的最低浓度为对应的 MIC 值。通过 FIC 指数计算公式,判断联合效果部分抑菌指数( $\Sigma\text{FICI}$ ),计算和判读标准: $\Sigma\text{FICI} = \text{联合时甲药的 MIC}/\text{甲药的 MIC} + \text{联合时乙药的 MIC}/\text{乙药的 MIC}$ 。 $\Sigma\text{FICI} \leq 0.5$  为协同作用, $>0.5 \sim <1.0$  为相加作用, $\geq 1.0 \sim <2.0$  为无关作用, $\geq 2.0$  为拮抗作用<sup>[6]</sup>。

**1.3 统计学处理** 主要采用统计学描述。

## 2 结果

**2.1 菌株临床资料** 17 株耐碳青霉烯类弗劳地枸橼酸杆菌菌株临床资料统计见表 2。

**2.2 耐药表型及耐药基因检测结果** 改良 Hodge 试验和 EDTA 纸片增效法筛查结果:17 株菌均显示阳性,检出率为 100%(17/17)。采用 PCR 方法对 17 株菌耐药基因进行检测,其中 8 株菌产  $\text{bla}_{\text{NDM-1}}$ ,检出率为 47.06%(8/17);9 株菌产  $\text{bla}_{\text{IMP}}$ ,检出率为 52.94%(9/17); $\text{bla}_{\text{KPC}}$ 、 $\text{bla}_{\text{OXA-48}}$ 、 $\text{bla}_{\text{SPM}}$  均未检出,见图 1。

**2.3 菌株耐药情况分析** 药敏结果按照 2015 版 CLSI 规则和标准<sup>[5]</sup>进行判定。其中菌株对哌拉西林/他唑巴坦、氨曲南、阿米卡星体外有较高的敏感度,敏感率分别是 58.82%、52.94%、47.06%;对妥布霉素、头孢吡肟体外敏感度较差,敏

感率均为 23.53%;对头孢他啶、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑、头孢噻肟则表现为全部耐药,见表 3。

表 2 17 株菌株临床资料统计

项目	菌株数[n(%)]	项目	菌株数[n(%)]
年龄(岁)		尿液	2(11.76)
<50	3(17.65)	分泌物	1(5.88)
51~<66	7(41.18)	静脉导管	5(29.41)
66~≤75	3(17.65)	科室分部	
>75	4(23.53)	血液科	6(35.29)
性别		老年科	4(23.53)
女	10(58.82)	三腺外科	2(11.76)
男	7(41.18)	肝胆科	2(11.76)
标本来源		骨科	1(5.88)
血液	8(47.06)	泌尿外科	1(5.88)
痰液	1(5.88)	胸心外科	1(5.88)

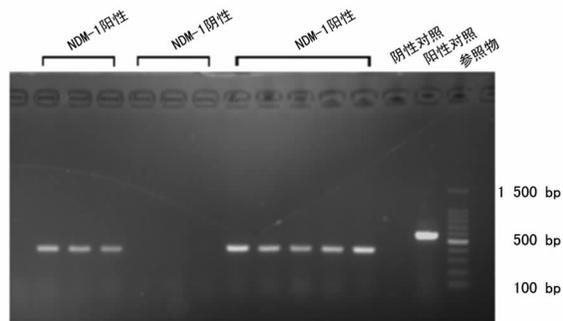


图 1  $\text{bla}_{\text{NDM-1}}$  耐药基因扩增电泳图

表 3 17 株耐碳青霉烯类弗劳地枸橼酸杆菌对常用药物的药敏结果

抗菌药物	耐药数(n)	耐药率(%)	敏感数(n)	敏感率(%)
哌拉西林/他唑巴坦	7	41.18	10	58.82
氨曲南	8	47.06	9	52.94
妥布霉素	13	76.47	4	23.53
阿米卡星	9	52.94	8	47.06
头孢他啶	17	100.00	0	0
环丙沙星	17	100.00	0	0
复方磺胺甲噁唑	17	100.00	0	0
头孢克肟	16	94.12	0	0
头孢吡肟	5	29.41	4	23.53
庆大霉素	16	94.12	1	5.88
左氧氟沙星	9	52.94	1	5.88
头孢噻肟	17	100.00	0	0

**2.4 琼脂稀释法和肉汤稀释棋盘法测磷霉素单药及联合用药的 MIC 值** 磷霉素与亚胺培南、SCF 单用及联合用药的 MIC 结果见表 4。磷霉素与亚胺培南联用, $\Sigma\text{FICI} \leq 0.5$  占 56.25%, $>0.5 \sim <1.0$  占 18.75%, $\geq 1.0 \sim <2.0$  占 25.00%;磷霉素与 SCF 联用, $\Sigma\text{FICI} \leq 0.5$  占 12.50%, $>0.5 \sim <1.0$  占 37.50%, $\geq 1.0 \sim <2.0$  占 50.00%,见表 5。

表 4 磷霉素与亚胺培南、SCF 单药与联用的体外抗菌活性

抗菌药物	单一用药( $\mu\text{g/mL}$ )			联合用药( $\mu\text{g/mL}$ )		
	MIC <sub>range</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>range</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
磷霉素+亚胺培南						
磷霉素	0.500~64.000	4	16	0.125~16.000	0.5	2
亚胺培南	1.000~128.000	8	32	0.250~64.000	2.0	16
磷霉素+SCF						
磷霉素	0.500~16.000	4	16	0.500~8.000	2.0	4
SCF	32.000~1 024.000	256	1 024	16.000~512.000	128.0	256

表 5 FICI 指数分布百分比 (%)

抗菌药制	$\Sigma\text{FICI}$			
	$\leq 0.5$	$>0.5 \sim <1.0$	$\geq 1.0 \sim <2.0$	$\geq 2.0$
磷霉素+亚胺培南	56.25	18.75	25.00	0
磷霉素+SCF	12.50	37.50	50.00	0

### 3 讨 论

碳青霉烯类抗菌药物被认为是治疗革兰阴性杆菌感染的最后一道防线,有报道指出肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的敏感度逐年下降<sup>[1,7]</sup>,且随着临床多重耐药菌的检出逐年增加<sup>[3,8]</sup>,新的抗菌药物研发过程缓慢,使耐碳青霉烯类细菌感染的治疗变得更加困难。因此,研究这些耐药菌的耐药机制和寻找更有效的治疗方法尤为重要。

本研究中,试验菌株分部在不同的科室,菌株标本主要来自血液和静脉导管,和弗劳地枸橼酸杆菌主要引起呼吸系统、泌尿系统感染结论不一致<sup>[7]</sup>,提示耐碳青霉烯类弗劳地枸橼酸杆菌感染的多样性,可引起多部位的感染。同一科室同一时期或不同时期多次检出该菌株,不排除该菌株长期持续存在于环境中或是菌株来自同一菌属的可能,本课题组将进一步对菌株的流行病学进行研究。

在中国有报道指出产 bla<sub>NDM-1</sub> 的菌株主要是鲍曼不动杆菌<sup>[9]</sup>,而国外则认为肺炎克雷伯菌是主要产 bla<sub>NDM-1</sub> 的菌株<sup>[10]</sup>。本研究采用 PCR 方法对菌株耐药基因进行检测,17 株菌株均产金属  $\beta$ -内酰胺酶,其中 8 株产 bla<sub>NDM-1</sub>,9 株产 bla<sub>IMP</sub>,不同于其他研究<sup>[9-10]</sup>,同时,本研究中所有菌株均产金属  $\beta$ -内酰胺酶,金属  $\beta$ -内酰胺酶能有效水解除氨曲南以外的几乎所有  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物,表 3 显示氨曲南耐药率为 47.06%,提示菌株在产碳青霉烯酶的同时可能合并其他耐药机制。

17 株菌对 2、3 代头孢菌素和磺胺类抗菌药物耐药率达到 100.00%,喹诺酮类耐药率高达 90.00% 以上,治疗时应该首先避免选用此类抗菌药物;氨基糖苷类抗菌药物中阿米卡星敏感率 47.06%,较其他氨基糖苷类抗菌药物敏感率高,这和其他研究一致<sup>[11]</sup>,但由于氨基糖苷类抗菌药物毒副作用大,不建议首选治疗。哌拉西林/他唑巴坦、氨曲南敏感率较高,但对 XDR 肠杆菌科细菌感染治疗的专家共识并不建议单独用药。目前,国外有研究指出磷霉素单用或联合使用其他药物,对于治疗耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌疗效显著<sup>[12-13]</sup>。磷霉素属于细菌繁殖期快速杀菌剂,抗菌谱广,对革兰阳性菌及革兰阴性菌均有杀灭作用,通过抑制细菌细胞壁的早期合成,破坏其完整

性,有利于其他抗菌药物进入细菌体内,从而杀灭细菌<sup>[14]</sup>。本研究采用肉汤稀释棋盘法对磷霉素、磷霉素+亚胺培南、磷霉素+SCF 体外抗菌活性进行研究,结果显示:联合用药较单一用药时的 MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> 明显降低,磷霉素联合亚胺培南协同作用和相加作用占 75.00%,其中协同作用高达 56.25%,明显高于国内其他研究<sup>[15]</sup>,磷霉素联合 SCF 协同作用和相加作用占 50.00%,低于磷霉素联合亚胺培南。故治疗耐碳青霉烯类弗劳地枸橼酸杆菌的感染时,可以考虑使用亚胺培南或 SCF+磷霉素治疗,根据体外药敏试验结果亚胺培南+磷霉素可能效果更佳。

综上所述,本研究用磷霉素联合亚胺培南或 SCF 对耐碳青霉烯类弗劳地枸橼酸杆菌进行了体外药物敏感试验,试验结果显示磷霉素联合亚胺培南或 SCF 在体外均有较好的抗菌活性,特别是亚胺培南+磷霉素可能效果更好。在新型抗菌药物有限的前提下,磷霉素联合其他抗菌药物治疗耐药菌感染可能是临床抗感染治疗的一个新方向,但需要指出的是,到目前为止临床使用磷霉素联合其他抗菌药物抗感染治疗仍然缺乏临床研究,临床用药需谨慎。

### 参考文献

- [1] 李金,胡志东,汪复,等. 2005—2014 年 CHINET 变形杆菌属、沙雷菌属、枸橼酸杆菌属、摩根菌属及普罗威登菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(3):284-293.
- [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] Potter RF, D'Souza AW, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. Drug Resist Updat,2016(29):30-46.
- [4] Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. Emerg Infect Dis,2011,17(10):1791-1798.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [J]. Twenty-fourth Infor Suppl,2015,34(1):24
- [6] 周庭银. 临床微生物诊断与图解[M]. 3 版. 上海:上海科学技术出版社,2012:44-48.
- [7] Wang JT, Wu UI, Lauderdale TL, et al. Carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae in Taiwan[J]. (下转第 3640 页)

微波止血分离器的应用还可明显缩短手术时间和消融时间。研究表明,虽然联合组增加了微波止血器固化瘤体表面这一过程,延长了一部分时间,但将两组数据比较后发现,联合组手术时间和消融时间反而短于微波组。分析具体原因应该在于,联合组的瘤体表面预先使用微波止血分离器进行固化后,瘤体的外层已达到变性凝固的效果,且所形成的固化“外套”在消融时起到了一个类似的保温隔绝作用,使得瘤体内更易于达到高温完成对瘤体的凝固坏死处理。

此外,使用微波止血分离器并不会影响治疗效果。患者两组均采用微创的方式顺利完成手术,住院时间方面、肝功能指标及疼痛评分方面均无明显差异。可以看出,微波止血分离器对瘤体表面的预处理,并不会干扰对瘤体的消融效果。

综上所述,微波止血分离器在腹腔镜下肝血管瘤微波消融中对瘤体表面的预处理能够安全有效地规避出血风险,增加手术的安全性,同时可缩短手术时间和瘤体消融时间,且能保证手术疗效。为肝血管瘤提供了一种新的治疗策略,值得在临床实践中进一步研究和推广使用。

### 参考文献

- [1] 白浪,许仲平,龚建平. 肝血管瘤外科治疗进展[J]. 中国现代普通外科进展,2013,16(4):312-315.
- [2] 李雪松,夏锋. 肝血管瘤治疗选择[J]. 肝胆外科杂志,2015,23(1):7-9.
- [3] 黄登,郑树国,李建伟,等. 腹腔镜肝切除术治疗肝血管瘤 78 例临床分析[J]. 中国普外基础与临床杂志,2016,23(2):156-159.
- [4] 张磊,何亮,施申超,等. 多途径联合消融治疗肝血管瘤的体会[J]. 临床外科杂志,2016,24(8):596-598.
- [5] 吴珍宝,王苏丹,汪长青,等. 腹腔镜下微波消融治疗肝血管瘤的临床研究[J]. 中国普通外科杂志,2015,24(7):

996-1000.

- [6] Ziemiłowicz TJ, Wells SA, Lubner MA, et al. Microwave ablation of giant hepatic cavernous hemangiomas[J]. Cardiovasc Intervent Radiol,2014,37(5):1299-1305.
- [7] Tang XY, Wang Z, Wang T, et al. Efficacy, safety and feasibility of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for large hepatic hemangioma [J]. J Digest Dis, 2015,16(9):525-530.
- [8] 刘勇峰,梅乐园,袁泉,等. 微波消融与肝动脉栓塞治疗肝血管瘤的对照研究[J]. 中国普通外科杂志,2013,22(7):871-875.
- [9] 安东均,郑晓燕,张成. 358 例肝肿瘤微波消融并发症的临床分析[J]. 肝胆外科杂志,2015,23(1):24-26.
- [10] 胡清雯,陈夷. 微波消融治疗肝海绵状血管瘤致并发症分析及其防治[J]. 介入放射学杂志,2014,23(6):500-502.
- [11] 李晓景,宋军伟,张玉军,等. 减少微波消融治疗特殊部位肝肿瘤并发症的方法分析[J/CD]. 中华介入放射学电子杂志,2016,4(2):91-94.
- [12] 肖震宇,童兵,杨藩,等. 新型微波止血分离器在 40 例肝切除中的应用[J]. 临床外科杂志,2016,24(4):266-269.
- [13] 张亮,陈子贤,王毅超. 微波止血分离器在大腿软组织肉瘤(直径>10 cm)切除术中的应用效果[J]. 中国微创外科杂志,2016,16(2):147-150.
- [14] 肖震宇,万春,杨藩,等. 微波止血分离器在降低肝门板的肝癌切除术中的应用[J]. 腹部外科,2016,29(2):97-100.
- [15] 赵超尘,岑钧华,王晓明,等. 微波止血分离器在腹腔镜肝切除术中的应用[J]. 中国普通外科杂志,2015,24(1):84-87.

(收稿日期:2017-02-28 修回日期:2017-06-03)

(上接第 3637 页)

- PLoS One,2015,10(3):e0121668.
- [8] Aschbacher R, Gianì T, Corda D, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae during 2011–2012 in the Bolzano area (Northern Italy): increasing diversity in a low-endemicity setting [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013,77(4):354-356.
  - [9] Chen Y, Zhou Z, Jiang Y, et al. Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in China [J]. J Antimicrob Chemother,2011,66(6):1255-1259.
  - [10] Baraniak A, Izdebski R, Fiett J, et al. NDM-producing Enterobacteriaceae in Poland, 2012–2014: inter-regional outbreak of *Klebsiella pneumoniae* ST11 and sporadic cases[J]. J Antimicrob Chemother,2016,71(1):85-91.
  - [11] Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, et al. Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates[J]. J Antimicrob Chemother,2011,66(1):48-53.

- [12] Seija V, Medina Presentado JC, Bado I, et al. Sepsis caused by New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (bla<sub>NDM-1</sub>) and qnrD-producing *Morganella morganii*, treated successfully with fosfomicin and meropenem: case report and literature review[J]. Int J Infect Dis,2015(30):20-26.
- [13] Du XX, Wang JF, Fu Y, et al. Genetic characteristics of bla<sub>NDM-1</sub>-positive plasmid in *Citrobacter freundii* isolate separated from a clinical infectious patient[J]. J Med Microbiol,2013,62(Pt9):1332-1337.
- [14] Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin[J]. Inter J Infect Dis, 2011, 15(11): e732-739.
- [15] 钱学深,夏文颖,梅亚宁,等. 磷霉素联合亚胺培南对碳青霉烯类耐药肠杆菌细菌的体外抗菌活性研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(2):156-158.

(收稿日期:2017-02-24 修回日期:2017-06-21)