

尿路感染耐药大肠埃希菌 ESBL 基因型分布 的临床研究^{*}

胡淳¹ 劳一群¹ 曾娟¹ 叶晓蕾¹

[摘要] 目的:对从尿路感染(urinary tract infections, UTI)中分离出的非超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamase, ESBL)和产生 ESBL 的大肠杆菌菌株进行基因分型,并确定尿路致病性大肠杆菌(uropathogenic *Escherichia coli*, UPEC)菌株谱系。方法:从南京市第一医院的临床实验室收集来自 UTI 诊断患者尿液的 499 株大肠杆菌。分离株来自 2018 年 11 月—2022 年 3 月不同病房,包括泌尿科、肾脏科、ICU、内科、儿科的住院患者。使用氨苄西林抗性大肠杆菌分离株进行聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR),以研究 β -内酰胺酶基因。通过多重 PCR 检测对所有分离株进行多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)。结果:在 244 株(49%)分离株中发现了对氨苄西林、环丙沙星或甲氧苄啶-磺胺甲恶唑的耐药性;128 株(26%)分离株是多药耐药性(multidrug resistance, MDR),包括 34 株(7%)产 ESBL 菌株。在 >59 岁的受试者中分离 MDR 大肠杆菌和产 ESBL 大肠杆菌的概率较其他年龄组明显增加($P < 0.01$)。MLST 分析显示,耐药性分离株主要属于系统发育组 D 和 B2 的 ST。其中,CC69(75 株)最常见,所有分离株都包括在 ST69 中(75 株,100%)。其次是 CC131(48 株),包括 ST131(42 株,86%)、ST2279(4 株,8%)、ST2657(1 株,2%)和 ST1195(1 株,2%)。255 株易感菌株中,仅检出 2 株 ST69 和 3 株 ST131。在 34 株产生 ESBL 的分离株中,31 株(91%)含有 blaCTX-M 型基因;17 株(55%)含 blaCTX-M-15,9 株(29%)含 blaCTX-M-8。结论:从 UTI 中检测肠杆菌科细菌具有较高的 ESBL 发生率,并且对常用的抗生素的耐药性增加。耐药性的增加与属于 ST69 和 ST131 的 UPEC 分离株有关。

[关键词] 尿路感染;大肠埃希菌;超广谱 β -内酰胺酶;基因分型

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.10.011

[中图分类号] R691.3 **[文献标志码]** A

Clinical study on the distribution of ESBL genotypes in drug-resistant *escherichia coli* in urinary tract infection

HU Chun LAO Yiqun ZENG Juan YE Xiaolei

(Office of Infection Management, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, 210000, China)

Corresponding author: LAO Yiqun, E-mail: yangshanshan1972@163.com

Abstract Objective: Genotyping of non-extended-spectrum β -lactamase(ESBL) and ESBL-producing *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections(UTIs) and determination of uropathogenic *Escherichia coli*(UPEC) strain lineages. **Methods:** Four hundred and ninety-nine strains of *E. coli* from the urine of UTI-diagnosed patients were collected from the clinical laboratory of Nanjing First Hospital. The isolates were obtained from different wards of our hospital from November 2018 to March 2022, including inpatients in urology, nephrology, ICU, internal medicine, pediatrics. Polymerase chain reaction(PCR) was performed using ampicillin-resistant *E. coli* isolates to study the beta-lactamase gene. All isolates were subjected to multilocus sequence typing (MLST) by multiplex PCR assay. **Results:** Drug resistance to ampicillin, ciprofloxacin, or trimethoprim-sulfamethoxazole was found in 244 (49%) isolates; 128 (26%) isolates were multidrug resistant (MDR), including 34 (7%) ESBL-producing strains. The probability of isolation of MDR *E. coli* and ESBL-producing *E. coli* was significantly higher in subjects >59 years old than those in other age groups($P < 0.01$). MLST analysis showed that the drug-resistant isolates mainly belonged to STs of phylogeny D and B2. Among them, CC69($n=75$) was the most common, and all isolates were included in ST69($n=75$, 100%). CC131($n=48$), including ST131($n=42$, 86%), ST2279($n=4$, 8%), ST2657($n=1$, 2%), and ST1195($n=1$, 2%) followed. Among the 255 suscepti-

^{*}基金项目:江苏省卫生健康委员会科研项目(No:2020KHSN145)

¹南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)感染管理办公室(南京,210000)

通信作者:劳一群, E-mail: yangshanshan1972@163.com

ble strains, only 2 ST69 strains and 3 ST131 strains were detected. Of the 34 ESBL-producing isolates, 31(91%) contained the blaCTX-M type gene; 17(55%) contained blaCTX-M-15, and 9(29%) contained blaCTX-M-8.

Conclusion: Enterobacteriaceae detected from UTI has a high incidence of ESBL and increased resistance to commonly used antibiotics. Increased resistance is associated with UPEC isolates belonging to ST69 and ST131.

Key words urinary tract infection; *Escherichia coli*; extended-spectrum beta-lactamase; genotyping

尿路感染(urinary tract infections, UTI)是最常见的感染之一,主要由大肠杆菌引起^[1]。通常,UTI使用不同类别的抗生素治疗,例如β-内酰胺类、β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂、碳青霉烯类和氟喹诺酮类^[2]。然而,世界范围内的最新数据显示,这些尿路病原体已对大多数常规药物产生耐药性,导致世界卫生组织最近启动的全球抗菌药物耐药性监测系统建立了对此类大肠杆菌感染的监测^[3]。大肠杆菌最有意义的分组包括克隆复合体(clonal complexes, CC)中的分离株和通过多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)定义的序列类型(sequence types, ST)^[4]。尿路致病性大肠杆菌(uropathogenic *Escherichia coli*, UPEC)菌株的 MLST 表明,ST131 是造成世界许多地区大部分 UTI 的最常见克隆,其次是 ST69 和 ST10,占 50%^[5]。在世界许多地区,由产超广谱β-内酰胺酶(extended-spectrum β-lactamase, ESBL)的 UPEC 引起的 UTI 发病率正在增加,这对公共卫生和临床提出了严峻的挑战^[6]。因此,本研究通过对从 UTI 中分离出的非 ESBL 和产生 ESBL 的大肠杆菌菌株进行基因分型,旨在确定 UPEC 菌株谱系,并为临床治疗药物的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 患者和细菌菌株

从南京市第一医院的临床实验室收集来自 UTI 诊断患者尿液的 499 株大肠杆菌。分离株来自 2018 年 11 月—2022 年 3 月不同病房,包括泌尿科、肾脏科、ICU、内科、儿科的住院患者。纳入标准:明确诊断为 UTI 的患者,尿液培养结果显示大肠杆菌阳性,尿细菌计数 $\geq 10^5$ /mL;白细胞计数 ≥ 10 个/视野。受试者分为 4 个年龄组:1 组(<18 岁,未成年人)、2 组(18~39 岁,青年人)、3 组(40~59 岁,中老年人)和 4 组(>59 岁,老年人)。将尿液样品接种到胱氨酸-乳糖-电解质-缺乏琼脂板上。细菌鉴定和抗菌药物敏感性测试由 VITEK®2 自动化系统(法国 bioMérieux 公司)进行。带有细菌计数 $\geq 10^5$ CFU/mL 的大肠杆菌分离物的平板被编码并在 MacConkey 琼脂板上在 37℃ 下培养 24 h。将具有相似特征(大小、颜色、形状、密度和干燥或黏液外观)的 2 个菌落转移到胰蛋白酶大豆琼脂平板上,并在 37℃ 下孵育 24 h。研究经本院伦理委员会批准同意(No: NK2018-328),所有患者均签署知情同意书。

1.2 细菌鉴定

使用 microflex 台式 MALDI-TOF 基质辅助激光解析飞行时间质谱仪(美国 Bruker Daltonics 公司)对细菌分离物进行质谱分析,以确认细菌菌种。大肠杆菌 ATCC25922 用于校准。通过 flex-Control 软件 v3.4 (Bruker Daltonics) 获得蛋白质质谱,并与 MALDI Biotyper v3.1 (Bruker Daltonics) 数据库进行比较。得分值为 2 000 或更高的确认大肠杆菌鉴定。然后将分离物储存在-20℃ 下含有 20% 甘油(v/v)的脱脂牛奶中。

1.3 ESBL 产生的抗菌敏感性和鉴定

根据美国临床和实验室标准协会(CLSI, 2018)的建议进行纸片扩散法药敏实验以测试药物敏感性^[7]。对所有分离物进行了敏感性测试:阿米卡星、阿莫西林-克拉维酸、氨苄西林、头孢噻吩、头孢呋辛、头孢吡肟、头孢曲松、环丙沙星、萘啶酸、诺氟沙星、庆大霉素、呋喃妥因、甲氧苄啶-磺胺甲恶唑和厄他培南。多药耐药性(multidrug resistance, MDR)定义为对 3 类或更多药物类别中的一种或多种抗生素不敏感。使用头孢他啶、头孢噻肟、头孢吡肟和氨曲南圆盘和阿莫西林-克拉维酸圆盘进行表型测试以确认 ESBL 产生(双扩散测试),2 个圆盘中心到中心距离为 2.5 cm。根据 CLSI 指南,结果被解释为耐药、中等或敏感。用于质量控制的菌株是大肠杆菌 ATCC 25922 和粪肠球菌 ATCC 29212。

1.4 β-内酰胺酶基因鉴定

使用氨苄西林抗性大肠杆菌分离株进行聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR),以研究β-内酰胺酶基因家族的存在:blaTEM、blaSHV、blaGES、blaCTX-M(CTX-M-1、CTX-M-2、CTX-M-9、CTX-M-8)和质粒氨苄西林 C 基因(blaMOX、blaACC、blaCMY1-11、blaLAT、blaDHA、blaMIR、blaFOX)。细菌培养物在 TSA 琼脂中于 37℃ 培养过夜,将 1 个菌落接种到 100 μL 无菌水中并煮沸 10 min,通过离心沉淀细胞碎片,收集上清液并储存在-20℃。扩增的 PCR 产物用 ExoSAP-IT(美国 USB 公司)纯化,产物使用 SeqMan Pro 7.1.0 版程序(美国 Lasergene-DNASTAR 公司)进行 DNA 序列的分析和组装。每个序列通过 BLAST 与 NCBI 数据库中的序列进行多次比对分析。

1.5 菌株分类^[8]

通过多重 PCR 检测鉴定为大肠杆菌的所有分离株的系统发育组,以检测系统发育组 A、B1、B2、

C、D、E、F 和大肠杆菌进化枝 I。D:ST1216,ST1670; B2:ST127、ST141、ST1560、ST1667、ST3361、ST372、ST4857、ST491、ST676、ST706、ST804、ST929; B1:ST1196、ST1431、ST224、ST2628、ST297、ST442; A:ST212、ST744、ST4566; F:ST117、ST1590、ST1810、ST747; 进化枝 I:ST747。根据 7 个管家基因(adk、fumC、gyrB、icd、mdh、purA 和 recA),所有对抗生素氨苄西林、甲氧苄啶-磺胺甲恶唑或环丙沙星中至少 1 种具有中等耐药性或耐药性的大肠杆菌分离株进行 MLST 分析。MLST PCR 扩增子在 DNA Sequencing Core Facility[贝克莱之光生命科技(上海)有限公司]进行测序。使用 Geneious® v. 9. 1. 3(新西兰 Biomatters 公司)分析序列,并与 MLST 网站中的参考序列进行比较。对于所有 7 个管家基因具有相同等位基因组的大肠杆菌分离株认为是相同的 ST,并包括在 1 个克隆组中。仅显示 7 个等位基因中的 1 个或 2 个差异的分离株被包含在属于同一 CC 的不同 ST 中。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。频率数据描述为绝对计数和百分比,多组间比较采用 Fisher 精确检验。以 P 值(双尾) <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分离株和受试者

本研究通过 MALDI-TOF 确认 499 株大肠杆

菌分离株。患者年龄 1 岁 10 个月~91 岁(中位数:53 岁)。根据年龄组的受试者分布为:第 1 组 36 株(7%);第 2 组 121 株(24%);第 3 组 127 株(25%);第 4 组 215 株(44%),见图 1。

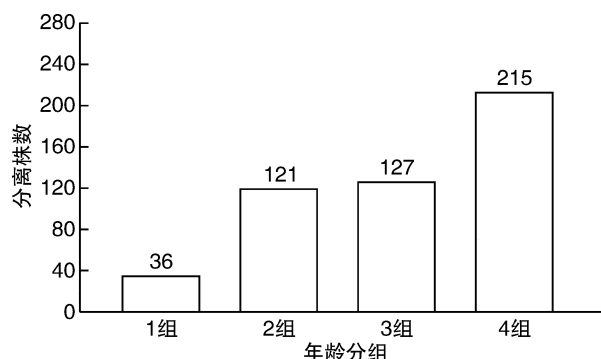


图 1 不同年龄组菌株分离数

2.2 抗菌药物耐药性

在 244 株(49%)分离株中发现了对氨苄西林、环丙沙星或甲氧苄啶-磺胺甲恶唑的耐药性;128 株(26%)分离株是 MDR,包括 34 株(7%)产 ESBL 菌株。与非 ESBL 分离株相比,ESBL 分离株对非 β -内酰胺类药物的耐药率明显更高。组 2~4 和组 1(参考类别)之间的进一步比较表明,在 >59 岁的受试者中分离 MDR 大肠杆菌和产 ESBL 大肠杆菌的概率较其他年龄组明显增加($P<0.05$)。见表 1。

表 1 499 株大肠杆菌中的抗生素耐药性按患者年龄分类

株(%)

抗生素	按年龄划分的耐药菌株				P 值
	<18 岁(36 株)	18~39 岁(121 株)	40~59 岁(127 株)	>59 岁(215 株)	
氨苄西林	16(44.44)	41(33.88)	47(37.01)	103(47.91)	0.007
头孢噻吩	5(13.89)	29(23.97)	43(33.86)	93(43.26)	<0.001
萘啶酸	4(11.11)	21(16.54)	30(23.62)	92(42.79)	<0.001
甲氧苄啶-磺胺甲恶唑	8(22.22)	22(18.18)	33(25.98)	85(39.53)	<0.001
环丙沙星	2(5.56)	10(8.26)	16(12.60)	70(32.56)	<0.001
诺氟沙星	3(8.33)	10(8.26)	18(14.17)	68(31.63)	<0.001
头孢呋辛	4(11.11)	13(10.74)	18(14.17)	54(25.12)	0.002
阿莫西林-克拉维酸	4(11.11)	7(5.79)	11(8.66)	37(17.21)	0.006
头孢曲松	1(2.78)	3(2.48)	7(5.51)	34(15.81)	<0.001
头孢吡肟	1(2.78)	4(3.31)	7(5.51)	32(14.88)	<0.001
庆大霉素	1(2.78)	3(2.48)	4(3.15)	26(12.09)	0.002
呋喃妥因	1(2.78)	10(8.26)	3(2.36)	13(6.05)	0.300
阿米卡星	1(2.78)	0(0)	2(1.57)	4(1.86)	0.250
MDR	5(13.89)	17(14.05)	27(21.26)	79(36.74)	<0.001
ESBL	0(0)	1(0.83)	3(2.36)	30(13.95)	0.001

2.3 系统发育分析

在 499 株大肠杆菌分离株中,B2(150 株,30%)和 D(116 株,23%)是主要组,其次是 A(63

株,13%)、F(61 株,12%)、B1(47 株,9%)、C(42 株,8%)、E(14 株,3%)和进化枝 I(6 株,1%)。在 244 株耐药分离株中,D(95 株,39%)是主要组,其

次是 B2(87,36%)。在 255 株易感分离株中,63 株(25%)是 B2,21 株(8%)是 D。见图 2。

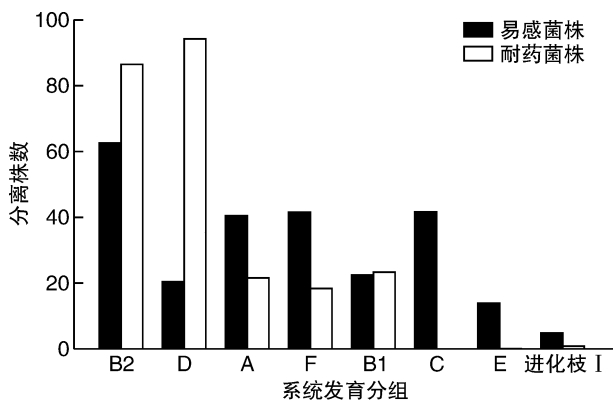


图 2 499 株大肠杆菌分离株在系统发育组中的分布

2.4 MLST 类型分布

对 244 株耐药的分离株进行 MLST,并确定了 21 株 CC、28 株 ST 和 28 株不同的单例(图 3)。耐药性分离株主要属于系统发育组 D 和 B2 的 ST。其中,CC69(75 株)最常见,所有分离株都包括在 ST69 中(75 株,100%),其次是 CC131(48 株),包括 ST131(42 株,88%)、ST2279(4 株,8%)、ST2657(1 株,2%)和 ST1195(1 株,2%)。C69 和 CC131 占 244 株耐药菌株中的 123 株(50%),与 CC10、CC73、CC405 和 CC648 一起占这些菌株的 65%(158 株)。255 株易感菌株中,仅检出 2 株 ST69 株和 3ST131。

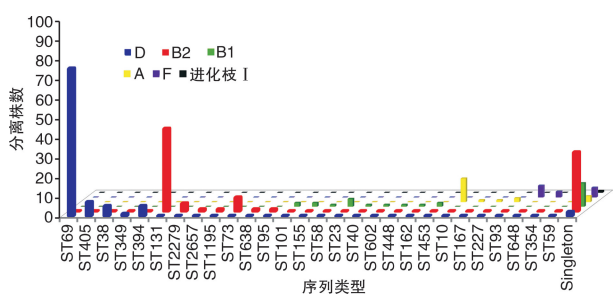


图 3 244 株对氨苄西林、甲氧苄啶-磺胺甲恶唑或环丙沙星耐药的大肠杆菌的序列类型分布

2.5 β -内酰胺酶基因检测

在所有 207 株(43%)氨苄西林耐药性分离株中筛选出 β -内酰胺酶基因。在 34 株产生 ESBL 的分离株中,31 株(91%)含有 blaCTX-M 型基因;17 株(55%)含 blaCTX-M-15,9 株(29%)含 blaCTX-M-8。42 株 ST131 分离株中有 9 株(21%)产生 ESBL,其中 6 株携带 blaCTX-M-15。在 3 株分离株中检测到 blaSHV-2 基因。在 173 株抗氨苄西林的分离株中,165 株(95%)携带 β -内酰胺酶基因。这些分离株中有 156 株(90%)具有

blaTEM 型基因。另有 1 株携带 blaSHV-1,2 株携带 blaCMY-2。见表 2。

表 2 34 株产生 ESBL 和 173 株不产生 ESBL 的大肠杆菌分离株中的 β -内酰胺酶编码基因和序列类型

CC/ST(株)	β -内酰胺酶基因	株(%)
产生 ESBL 的大肠杆菌分离株		
131/131(9)	blaCTX-M-15	5(56)
	blaCTX-M-15+blaCMY-2	1(11)
	blaCTX-M-27+blaCMY-2	1(11)
	blaCTX-M-2	1(11)
	blaCTX-M-8	1(11)
648/648(5)	blaCTX-M-15+blaTEM-1	3(60)
	blaCTX-M-15	2(40)
405/405(3)	blaCTX-M-15+blaTEM-1	3(100)
155/155(2)	blaCTX-M-15+blaCMY-2	1(50)
	blaTEM-1+blaSHV-2	1(50)
38/38(2)	blaCTX-M-14(1);blaCTX-M-17(1)	1(50); 1(50)
73/73(1)	blaCTX-M-1	1
Singleton(12)	blaCTX-M-15 + blaTEM-1	2(17);
	(2);blaCTX-M-8+blaTEM-1	3(25)
	1(3)	5(42);
	blaCTX-M-8(5); blaSHV-2(2)	2(17)
不产生 ESBL 的大肠杆菌分离株		
69/69(62)	blaTEM	53(85)
131/131(27)	blaTEM	24(89)
131/2279(4);	blaTEM	5(100)
131/2657(1)		
131/1195(1)	blaTEM+blaCMY-2	1
10/10(10)	blaTEM	9(90)
10/227(1)	blaTEM	1
73/73(6)	blaTEM	6(100)
73/638(1)	blaSHV-1	1
648/648(1)	blaCMY-2	1
394/394(5)	blaTEM	5(100)
38/38(3)	blaTEM	3(100)
101/101(2)	blaTEM	2(100)
405/405 (4);	blaTEM	13(100)
168/93(2); 23/		
23(2); 59/59		
(2); 86/453(1);		
155/155 (1);		
349/564(1)		
Singleton(36)	blaTEM type	32(89)

3 讨论

本研究调查了 UTI 中耐药性 UPEC 的基因型,大部分分离株属于系统发育组 B2 和 D,表明它们具有尿路致病潜力。检测到对不同抗菌药物的耐药率很高,大部分超过 UTI 治疗经验处方可接

受的限度(即膀胱炎为 20%,肾盂肾炎为 10%)^[9]。对氨苄西林、甲氧苄啶-磺胺甲恶唑或环丙沙星耐药的分离株的分型表明,与 UTI 相关的克隆占优势。在最近描述为国际分布的 20 株 ExPEC 谱系中^[5],14 株(ST69、ST131、ST10、ST73、ST405、ST648、ST38、ST127、ST354、ST23、ST117、ST167、ST58、ST95)在本研究中发现,70%的 UPEC 分离株至少带有 3 种选定的抗性标志物(氨苄西林、甲氧苄啶-磺胺甲恶唑或环丙沙星)中的 1 种。

本研究发现更常见的是产生 ESBL 的分离物和菌株对广谱药物(如环丙沙星)具有抗性。在其他地区也报告了 UTI 门诊患者分离株对环丙沙星的耐药性的类似增加^[10-11],表明这种现象可能在我国普遍存在。环丙沙星是世界范围内治疗 UTI 最广泛使用的抗菌药物之一^[12]。因此,确定耐药性增加是否是由多种 UPEC 基因型引起的非常重要。此外,60 岁及以上受试者的耐药率较高,这可能是由于老年人更频繁地接触抗菌药物。

本研究中,33%的 ST69 分离株具有环丙沙星抗性,仅 ST69 就占有环丙沙星抗性 UPEC 菌株的 26%,并且 CC131 为第二常见的抗氨苄西林、甲氧苄啶-磺胺甲恶唑或环丙沙星基因型。据报道,CC131 在世界其他地区对氟喹诺酮类药物具有高频率的耐药性^[13-14]。在北加州大学社区,CC131 对氟喹诺酮类药物的耐药性从 1999—2000 年的 7 株分离株中的 0 株增加到 2016—2017 年的 12 株分离株中的 7 株(58%)^[15]。在本研究中的 34 株产生 ESBL 的 UPEC 菌株中,31 株(91%)携带 blaCTX-M 基因。最常见的基因型是 ST131(9, 21%),其中 6 株携带 blaCTX-M-15。此外,在总共 34 株产生 ESBL 的 UPEC 菌株中,17 株仅由 3 种基因型组成——ST131、ST648 和 ST405。

本研究发现从 UTI 中检测到的肠杆菌科细菌具有较高的 ESBL 发生率,并且对常用的抗生素的耐药性增加。耐药性的增加与属于 ST69 和 ST131 的 UPEC 分离株有关,后一种基因型占 ESBL 生产者患病率增加的近三分之一。这些发现提示临床需根据产生 ESBL 的大肠杆菌分离株中的 β -内酰胺酶编码基因和 ST 和药敏试验结果合理使用抗菌药物,以严格防控住院患者尿路感染发生。未来的研究有必要确定促使这些耐药 UPEC 基因型传播的因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 孔娜娜,张培燕,杨德平,等.上海周浦地区 2016 年至 2020 年尿路感染病原体分布情况及耐药性检测[J].诊断学理论与实践,2021,20(1):93-97.
[2] 黄晶晶,叶颖子,俞蕙,等.上海地区单中心 0 至 14 岁儿童尿路感染的病原菌分布及耐药分析[J].中华传染病杂志,2022,40(2):71-78.

[3] Nabadda S, Kakooza F, Kiggundu R, et al. Implementation of the World Health Organization global antimicrobial resistance surveillance system in Uganda, 2015-2020: mixed-methods study using national surveillance data[J]. JMIR Public Health Surveill, 2021, 7(10): e29954.
[4] 何卓琳,唐敏嘉,蒲万霞.大肠杆菌分子分型方法研究进展[J].中国草食动物科学,2021,41(5):57-60.
[5] Manges AR, Geum HM, Guo A, et al. Global extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) lineages[J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 32(3): e00135-18.
[6] Matinfar S, Ahmadi M, Sisakht AM, et al. Phylogenetic and antibiotics resistance in extended-spectrum β -lactamase (ESBL) uropathogenic *Escherichia coli*: an update review[J]. Gene Rep, 2021, 23: 101168.
[7] 张韶华,葛藤,金萍,等.南京市哨点医院 96 株沙门菌血清分型及药敏试验结果分析[J].医学动物防制, 2022, 38(3): 221-225.
[8] Tayh G, Al Laham N, Fhoula I, et al. Frequency and Antibiotics Resistance of Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBLs) Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Patients in Gaza Strip, Palestine[J]. J Med Microbiol, 2021, 9(3): 133-141.
[9] Kang CI, Kim J, Park DW, et al. Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections[J]. Infect Chemother, 2018, 50(1): 67-100.
[10] 陈中举,田磊,杨为民,等.2016—2018 年泌尿外科患者尿路感染病原菌分布及耐药性分析[J].临床泌尿外科杂志,2020,35(2):103-107,111.
[11] 张钻兵,李美珍,邱琳.某院 2018 年—2019 年泌尿系结石患者尿路感染病原菌的分布及其耐药性分析[J].抗感染药学,2021,18(7):1018-1021.
[12] van Driel AA, Notermans DW, Meima A, et al. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolated from uncomplicated UTI in general practice patients over a 10-year period[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(11): 2151-2158.
[13] Flament-Simon SC, Nicolas-Chanoine MH, García V, et al. Clonal structure, virulence factor-encoding genes and antibiotic resistance of *Escherichia coli*, causing urinary tract infections and other extraintestinal infections in humans in Spain and France during 2016[J]. Antibiotics, 2020, 9(4): 161.
[14] Nascimento JAS, Santos FF, Santos-Neto JF, et al. Molecular epidemiology and presence of hybrid pathogenic *Escherichia coli* among isolates from community-acquired urinary tract infection[J]. Microorganisms, 2022, 10(2): 302.
[15] Yamaji R, Rubin, Thys E, et al. Persistent pandemic lineages of uropathogenic *Escherichia coli* in a college community from 1999 to 2017[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(4): e01834-17.

(收稿日期:2024-04-22)