

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001541

厌氧菌感染耐药性及菌血症死亡危险因素分析

阮 婷, 张秀瑜, 王云英

(重庆医科大学附属第二医院检验科, 重庆 400010)

【摘要】目的:分析厌氧菌感染耐药性及菌血症死亡的危险因素。**方法:**收集本院 2012 年 1 月至 2017 年 7 月厌氧菌感染患者 239 例,按照是否为菌血症分为 2 组,其中菌血症组 105 例,非菌血症组 134 例。收集性别、年龄、感染类型、基础疾病、经验性抗生素治疗等临床资料,用卡方检验及多因素 logistic 回归分析厌氧菌菌血症死亡的危险因素。采用琼脂稀释法测定最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)值,PCR 方法扩增厌氧菌耐药基因(cepA, ermF, cifA, nim)。**结果:**239 例为厌氧菌感染患者,105 例为菌血症,134 例为非菌血症。亚胺培南、哌拉西林-他唑巴坦、甲硝唑的敏感率均大于 90.00%,其中 2 株亚胺培南耐药菌株均检测到 cifA 基因。105 例菌血症患者中死亡 21 例,占 20%。多因素 logistic 回归分析显示年龄($OR=1.080, 95\%CI=1.033\sim1.129, P=0.001$)和血液恶性肿瘤($OR=42.899, 95\%CI=3.206\sim574.038, P=0.005$)是死亡的独立危险因素。**结论:**亚胺培南、哌拉西林-他唑巴坦、甲硝唑对厌氧菌有较好的体外活性。厌氧菌感染死亡率高,高龄、血液恶性肿瘤提示预后差,应早期识别积极治疗。

【关键词】厌氧菌;临床特征;耐药性;死亡危险因素

【中图分类号】R378

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-12-04

Drug resistance of anaerobic infections and analysis of risk factors for mortality of anaerobic bacteremia

Ruan Ting, Zhang Xiuyu, Wang Yunying

(Department of Laboratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To analyze drug resistance of anaerobic infections and risk factors for mortality of anaerobic bacteremia. **Methods:** In this hospital, 239 patients with anaerobic infection were collected from January 2012 to July 2017, and were divided into two groups according to whether they were bacteremia, including 105 cases of bacteremia, and 134 cases of non-bacteremia. Sex, age, type of infection, underlying diseases, empirical antibiotic treatment and other clinical datas were collected. Risk factors for mortality of anaerobic bacteremia were analyzed by Chi-square test and multivariate logistic regression analysis. The minimal inhibitory concentrations (MICs) were determined by agar dilution method. Antibiotic resistance genes (cepA, ermF, cifA, nim) were amplified by PCR.

Results: A total of 239 patients with anaerobic infections were enrolled including 105 cases of bacteremia and 134 cases of non-bacteremia. The sensitive rates to imipenem, piperacillin-tazobactam and metronidazole were more than 90.00%. Among 105 patients with bacteremia, 21 died, accounting for 20%. Multivariate logistic regression analysis showed that age ($OR=1.080, 95\%CI=1.033$ to $1.129, P=0.001$) and hematological malignancy ($OR=42.899, 95\%CI=3.206$ to $574.038, P=0.005$) were independent risk factors for mortality. **Conclusion:** Imipenem, piperacillin-tazobactam and metronidazole have good *in vitro* activity against anaerobes. The mortality of anaerobic infections is high. Age and hematological malignancies suggest poor prognosis. Therefore, early identification and active treatment are necessary.

【Key words】 anaerobe; clinical characteristics; antibiotic resistance; risk factors for mortality

厌氧菌是人体正常菌群的重要部分,在机体免疫力低下或菌群失调时,能够引起各个部位感染。由

于生长缓慢,多为混合性感染,且对抗生素的耐药率逐年增高,临床治疗厌氧菌感染的难度很大,其菌血症死亡率高达 15%~60%^[1-2]。目前国内很多地区没有开展厌氧菌培养,且厌氧菌不做常规药敏试验,临床医生主要采用经验性抗生素治疗,而及时有效的抗生素治疗能够降低患者的死亡率^[3]。因此,本研究对厌氧菌感染死亡的危险因素及耐药性进行分析,为其治疗提供科学依据。

作者介绍:阮 婷, Email: 709393652@qq.com,

研究方向:临床微生物。

通信作者:王云英, Email: yizhihang1118@sina.com。

基金项目:重庆市科委基础科学与前沿技术研究(一般)资助项目(编号:cstc2017jcyjAX0065)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180321.1618.046.html>

(2018-03-22)

1 材料与方法

1.1 菌株来源

收集本院从 2012 年 1 月至 2017 年 7 月临床住院患者的各类标本中分离出的厌氧菌 247 株,但由于菌种保存原因,仅复苏 55 株厌氧菌,其中血液来源 24 株,分泌物 22 株,脓液 5 株,腹水 3 株,胆汁 1 株。同一患者的多次分离株收集第 1 次菌株。

1.2 一般资料

收集本院 2012 年 1 月至 2017 年 7 月厌氧菌感染患者 239 例。纳入标准:明确为厌氧菌感染,菌血症患者符合血流感染诊断标准^[4]。排除标准:临床资料不完整及自动出院的病例。收集性别、年龄、感染类型、基础疾病、经验性抗生素治疗等临床资料。发生多次感染的患者,仅收集第 1 次感染资料。

1.3 仪器与试剂

主要试剂:血培养瓶(美国 BD 公司),布鲁氏菌血琼脂(重庆庞通医疗器械有限公司)。抗菌药物:青霉素、甲硝唑(西南药业股份有限公司),亚胺培南(美国默沙东公司),哌拉西林-他唑巴坦(齐鲁天和惠氏制药有限公司),克林霉素(辰欣药业股份有限公司)。PCR 相关试剂:引物、TaqDNA 聚合酶、DNA marker(大连 Takara 生物有限公司)。主要仪器:BacT/Alert 3D 血培养仪、基质辅助激光解吸飞行时间质谱仪、VITEK2-Compact 全自动细菌分析仪(法国生物梅里埃公司),PCR 仪、凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司),厌氧菌培养箱(英国 Ruskinn 公司)。

1.4 细菌鉴定与药敏试验

采用 VITEK2-Compact 全自动细菌分析仪及基质辅助激光解吸飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)对细菌进行鉴定。严格遵照美国临床实验室标准化协会(Clinical laboratory standard institution, CLSI)推荐的琼脂稀释法^[5]进行厌氧菌的药敏试验及结果判定。质控菌株为脆弱拟杆菌 ATCC 25285、大肠埃希菌 ATCC 25922、大肠埃希菌 ATCC 35218。

1.5 耐药基因检测

采用 PCR 对耐药菌株的耐药基因进行检测,用煮沸法提取细菌 DNA,扩增体系:上下游引物各 0.75 μ L, DNA 2.00 μ L, Takara rTaq DNA polymerase 12.50 μ L, 灭菌纯水 9.00 μ L, 总反应体积 25.00 μ L, 引物序列^[6-8]见表 1。PCR 扩增产物经 1.2% 琼脂糖凝胶电泳,紫外凝胶成像仪下观察结果。阳性扩增产物送由上海生工生物工程股份有限公司进行测序。测序结果在 GenBank 上进行比对(<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 进行统计学分析。计量资料先进行正态性检验,符合正态分布的数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验。计数资料采用卡方检验。危险因素分析采用多因素 logistic 回归分析。变量赋值性别为男=1,女=0;其余变量为是=1,否=0。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

表 1 耐药基因 PCR 引物序列

Tab.1 PCR primer sequences of the drug resistance genes

基因	序列(5'-3')	长度(bp)
cepA(F)	TTT CTG CTA TGT CCT GCC C	780
cepA(R)	ATC TTT CAC GAA GAC GGC	
cifA(F)	ATG GTA CCT TCC AAC GGG	353
cifA(R)	CAC GAT ATT GTC GGT CGC	
nim(F)	ATG TTC AGA GAA ATG CGG CGT AAG CG	458
nim(R)	GCT TCC TTG CCT GTC ATG TGC TC	
ermF(F)	CGG GTC AGC ACT TTA CTA TTG	466
ermF(R)	GGA CCT ACC TCA TAG ACA AG	

注:F 为上游引物;R 为下游引物

2 结果

2.1 患者临床资料

菌血症组以院内感染多见,主要来源于腹部;非菌血症组以院外感染多见,主要来源于皮肤软组织。肿瘤是厌氧菌感染患者常见的基础疾病,菌血症组占 35.3%,非菌血症组占 20.1%。最常见的经验性抗生素治疗在菌血症组和非菌血症组中分别为联合用药,占 41.0%,头孢菌素类抗生素,占 31.3%。239 例厌氧菌感染患者的临床资料见表 2。

表 2 厌氧菌感染患者的临床特征

Tab.2 Clinical characteristics of patients with anaerobic infections

一般情况		菌血症($n=105$)		非菌血症($n=134$)		合计($n=239$)
		数量	构成比(%)	数量	构成比(%)	
性别	男	57	54.3	60	44.8	117
	女	48	45.7	74	55.2	122
年龄(岁)		57.2 $\pm$ 18.3		48.4 $\pm$ 17.7		-
感染类型	院内	61	58.1	39	29.1	100
	院外	44	41.9	95	70.9	139
	单微生物感染	84	80.0	86	64.2	170
	多微生物感染	21	20.0	48	35.8	69
感染来源	腹部	56	53.3	20	14.9	76
	皮肤软组织	15	14.3	82	61.2	97
	肺部	8	7.6	1	0.7	9
	泌尿生殖道	9	8.5	25	18.7	34
	其他	17	16.2	6	4.5	23
基础疾病	高血压	20	19.0	11	8.2	31
	糖尿病	19	18.1	10	7.5	29
	心脏病	11	10.5	7	5.2	18
	肺部疾病	12	11.4	5	3.7	17
	慢性肝脏疾病	31	29.5	38	28.4	69
	肿瘤	37	35.3	27	20.1	64
经验性	β -内酰胺酶抑制剂组合	6	5.7	17	12.7	23
抗生素	碳青霉烯类	26	24.8	14	10.4	40
	头孢菌素类	14	13.3	42	31.3	56
	喹诺酮类	11	10.5	5	3.7	16
	硝基咪唑类	0	0.0	2	1.5	2
	联合用药	43	41.0	37	27.6	80
	硝基咪唑类联合用药	21	20.0	30	22.4	51
	其他	5	4.8	9	6.7	14
	未用	0	0.0	8	6.0	8

2.2 病原菌分布

菌血症组 107 株厌氧菌中,拟杆菌属最常见,占 49.5% (其中脆弱拟杆菌占 52.8%),其次为梭菌属,占 18.7%;非菌血症组 140 株厌氧菌中,拟杆菌属最常见,占 32.9% (其中脆弱拟杆菌占 63.0%),其次为消化链球菌属,占 30.0%,见表 3。

表 3 厌氧菌感染病原菌分布及构成比

Tab.3 Constituent ratio of pathogen distribution of anaerobic infections

菌属类型	菌血症 (n=107)		非菌血症 (n=140)	
	数量	构成比 (%)	数量	构成比 (%)
梭菌属	20	18.7	17	12.1
产气荚膜梭菌 ^a	8	7.5	9	6.4
梭杆菌属	7	6.5	2	1.4
拟杆菌属	53	49.5	46	32.9
普雷沃菌属	9	8.4	25	17.9
消化链球菌属	6	5.6	42	30.0
其他	12	11.2	8	5.7

注:a,8 例产气荚膜梭菌菌血症患者中有 6 例合并肿瘤;菌血症组和非菌血症组细菌构成比差异具有统计学意义, $\chi^2=37.869$, $P=0.000$

2.3 药敏结果

革兰阳性菌对青霉素、亚胺培南、哌拉西林-他唑巴坦、克林霉素、甲硝唑的敏感率分别为 79.2%、100%、100%、4.2%、95.8%;革兰阴性菌对青霉素、亚胺培南、哌拉西林-他唑巴坦、克林霉素、甲硝唑的敏感率分别为 6.5%、93.5%、93.5%、0%、100%,见表 4。

2.4 耐药菌株耐药基因检测结果

5 株青霉素耐药的革兰阳性菌株中有 1 株携带 cepA 基因;2 株亚胺培南耐药菌株均携带 cifA 基因;1 株甲硝唑耐药菌株未检测到 nim 基因;克林霉素耐药菌株 ermF 检出率是 25.7%,部分 PCR 扩增结果如图 1 所示。

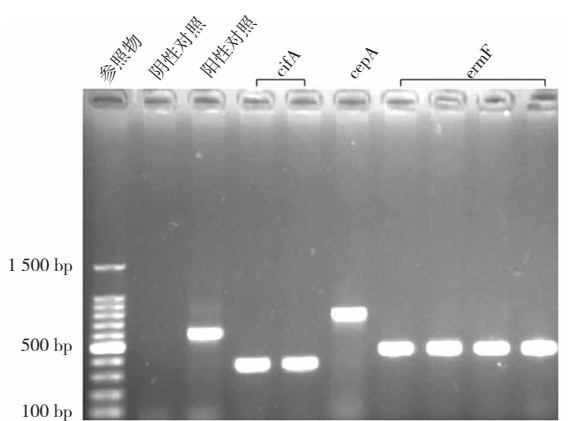


图 1 耐药基因 PCR 扩增产物电泳图

Fig.1 PCR products of resistance genes

2.5 菌血症患者死亡危险因素分析

死亡组 21 例患者和存活组 84 例患者的单因素分析结果显示,年龄、血液恶性肿瘤、梭菌属感染与厌氧菌感染的预后有关,进一步进行多因素分析,结果显示年龄和血液恶性肿瘤是死亡的独立危险因素,见表 5、表 6。

3 讨论

近年来,厌氧菌感染广泛存在于临床的各种感染中,有文献指出其对抗菌药物的耐药率逐年增加^[1],临床医师对厌氧菌感染的治疗越来越棘手。因此,对厌氧菌感染死亡的危险因素和耐药性研究十分重要。

本研究发现厌氧菌菌血症感染中,以院内感染多见,感染主要来源于腹部。而非菌血症厌氧菌感染主要是院外感染,其感染主要来自皮肤软组织。

表 4 4 种抗菌药物对 55 株临床厌氧菌的抗菌活性

Tab.4 Susceptibility of 55 clinical anaerobic isolates to 5 antimicrobial agents

菌属类别和抗生素	敏感率 (%)	中介率 (%)	耐药率 (%)	MIC (mg/L)		
				范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀
革兰阳性菌 (梭菌属 =14; 消化链球菌属 =10)						
PEN	79.2	0.0	20.8	0.064 ~ 32.000	0.125	8.000
IMP	100.0	0.0	0.0	0.064 ~ 4.000	0.125	1.000
PTA	100.0	0.0	0.0	0.064 ~ 32.000	0.064	16.000
CLI	4.2	0.0	95.8	1.000 ~ 256.000	256.000	256.000
MET	95.8	0.0	4.2	2.000 ~ 32.000	4.000	8.000
革兰阴性菌 (拟杆菌属 =21; 普雷沃菌属 =10)						
IMP	93.5	0.0	6.5	0.064 ~ 32.000	0.064	4.000
PTA	93.5	0.0	6.5	0.064 ~ 256.000	0.064	32.000
CLI	0.0	29.0	71.0	4.000 ~ 256.000	256.000	256.000
MET	100.0	0.0	0.0	0.064 ~ 8.000	8.000	8.000

表 5 厌氧菌菌血症患者死亡的单因素分析

Tab.5 Univariate analysis of risk factors for mortality in patients with anaerobic bacteremia

因素		<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wals</i>	<i>P</i> 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) 值
年龄 (岁)		70.7 ± 12.9	53.9 ± 17.9	4.031	0.000	—
性别	男/女	12/9	45/39	0.086	0.769	1.156 (0.440 ~ 3.032)
院内感染	是/否	15/6	46/38	1.917	0.166	2.065 (0.730 ~ 5.841)
ICU 治疗	是/否	3/18	5/79	1.658	0.200	2.633 (0.576 ~ 12.042)
多微生物感染	是/否	5/16	16/68	0.238	0.627	1.328 (0.424 ~ 4.163)
低蛋白血症	是/否	9/12	29/55	0.505	0.477	1.422 (0.537 ~ 3.768)
中重度贫血	是/否	10/11	28/56	1.485	0.223	1.818 (0.690 ~ 4.792)
高血压	是/否	7/14	13/71	3.474	0.064	2.731 (0.925 ~ 8.065)
糖尿病	是/否	5/16	14/70	0.578	0.449	1.563 (0.492 ~ 4.967)
心脏病	是/否	8/13	3/81	0.406	0.526	1.583 (0.382 ~ 6.569)
肺部疾病	是/否	3/18	9/75	0.212	0.647	1.389 (0.341 ~ 5.656)
肾脏疾病	是/否	1/20	3/81	0.065	0.800	1.350 (0.133 ~ 13.675)
慢性肝脏疾病	是/否	7/14	24/60	0.183	0.669	1.250 (0.449 ~ 3.478)
肿瘤	是/否	11/10	26/58	2.784	0.095	2.454 (0.927 ~ 6.495)
血液恶性肿瘤	是/否	5/16	1/83	15.953	0.000	25.938 (2.838 ~ 237.083)
分娩或流产	是/否	0/21	11/73	3.072	0.081	0.869 (0.800 ~ 0.944)
免疫抑制	是/否	4/17	5/79	3.676	0.055	3.718 (0.903 ~ 15.309)
腹部来源	是/否	12/9	48/36	0.647	0.421	1.500 (0.556 ~ 4.043)
皮肤软来源	是/否	3/18	12/72	0.000	1.000	1.000 (0.255 ~ 3.922)
呼吸道来源	是/否	3/18	5/79	1.658	0.200	2.633 (0.576 ~ 12.042)
拟杆菌属感染	是/否	8/13	45/39	1.610	0.205	0.533 (0.200 ~ 1.420)
梭菌属感染	是/否	8/13	12/72	6.176	0.013	3.692 (1.264 ~ 10.786)

注: 变量赋值情况, 性别: 男 =1, 女 =0; 其余变量: 是 =1, 否 =0

表 6 厌氧菌菌血症患者死亡的多因素分析

Tab.6 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for mortality in patients with anaerobic bacteremia

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wals</i>	<i>P</i> 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) 值
年龄 (岁)	0.077	0.023	11.374	0.001	1.080 (1.033 ~ 1.129)
血液恶性肿瘤	3.759	1.323	8.067	0.005	42.899 (3.206 ~ 574.038)
梭菌属感染	0.607	0.779	0.799	0.371	1.835 (0.485 ~ 6.947)

有报道指出各类基础疾病是厌氧菌感染的危险因素^[9], 本研究发现厌氧菌感染患者常伴有基础疾病, 包括肿瘤、高血压、糖尿病等, 这可能是由于其降低患者免疫力、破坏了皮肤黏膜的正常屏障, 从而增加了感染概率。本研究中几乎所有患者均接受了经验性抗生素治疗, 在菌血症和非菌血症患者中最常见的分别为联合用药和使用头孢菌素类抗生素, 硝基咪唑类药物以联合用药为主。厌氧菌感染常表现为多种微生物的混合感染^[1], 可能是因为需氧菌能够消耗氧气为厌氧菌生长提供有利的条件, 本研究中 20% 的菌血症感染为混合感染, 非菌血症为 36%。因此, 临床医生考虑厌氧菌感染时, 建议选择联合用药或者选取同时覆盖需氧菌及厌氧菌的药物进行经验性治疗。

本研究发现厌氧菌感染菌血症和非菌血症之间菌属构成比具有差异性, 其中脆弱拟杆菌最常见, 与其他研究一致^[10], 这可能是由于脆弱拟杆菌是肠道正常定植细菌, 具有荚膜、脂多糖和多种酶等毒力, 且在厌氧菌中具有最高的抗生素抗性, 在人体免疫力低下等情况下易位成为机会致病菌^[11]。产气荚膜梭菌能够引起各种类型的感染, 主要包括气性坏疽、坏死性肠炎、食物中毒等, 但菌血症却非常少见^[12]。本研究中有 8 例产气荚膜梭菌菌血症患者, 其中 6 例合并肿瘤, 这是否说明产气荚膜梭菌菌血症与肿瘤具有相关性, 本课题组将进一步研究。

在本研究中, 厌氧菌对亚胺培南、哌拉西林-他唑巴坦、甲硝唑显示出较高的体外活性, 建议临床治疗时首先考虑这些药物。本研究中亚胺培南耐药

的菌株均检测到耐药基因 *cifA*, 而甲硝唑耐药菌株未检测到 *nim* 基因, 许多文献发现存在缺乏甲硝唑耐药基因但具有耐药表型的菌株, 提示可能存在其他的耐药机制^[13-14]。目前, 产 β -内酰胺酶是青霉素类药物在厌氧菌中最主要的耐药机制^[15]。 *cepA* 基因能够编码 β -内酰胺酶, 含 *cepA* 基因的厌氧菌能够水解除头孢西丁外大多数头孢菌素类及青霉素类药物^[15]。本研究中 5 株青霉素耐药的革兰阳性菌株中, 有 1 株检测到 *cep* 基因, 考虑在本地区携带 *cep* 基因不是其主要的耐药机制, 也有可能存在其他的耐药机制。文献指出 *erm* 基因编码的 23S rRNA 甲基化酶是克林霉素耐药的主要机制, 其中 *ermF* 广泛存在于专性厌氧菌^[14]。本研究克林霉素耐药率高, 而耐药菌株中 *ermF* 检出率仅为 25.7%, 考虑是否合并其他耐药机制, 需要进一步研究论证。厌氧菌耐药率及相关耐药基因的研究能够为了解本地区厌氧菌耐药现状、临床医生更合理地选用抗菌药物及新药的研发提供实验室依据。

有报道指出厌氧菌菌血症死亡率为 15%~60%^[2], 本研究中的死亡率为 20%, 这种死亡率的差异, 主要考虑计算的死亡率为粗死亡率。既往研究指出, 年龄、肿瘤、梭菌属感染、肝脏疾病等是厌氧菌感染的独立危险因素^[9-10]。本研究发现年龄和血液恶性肿瘤是死亡的独立危险因素, 可能是因为患者自身免疫力低下导致其不良的预后。因此, 针对这类患者, 临床医生应高度警惕, 及时采取有效措施进行治疗, 以改善患者的预后。

综上所述, 亚胺培南、哌拉西林-他唑巴坦、甲硝唑对厌氧菌仍有较高的活性, 可作为首选的临床经验性用药。克林霉素的耐药率高, 不推荐作为一线用药。厌氧菌感染多为混合性感染, 因此选用广谱抗生素和联合用药是非常必要的。本研究发现年龄和血液恶性肿瘤是死亡的独立危险因素, 临床医生应根据本地区耐药状况, 并结合患者病情, 积极进行针对性治疗, 以改善患者的预后。值得指出的是, 不同地区和不同医院厌氧菌的耐药谱不同, 需根据本地区和本实验室的药敏谱选择用药。

参 考 文 献

[1] Boyanova L, Kolarov R, Mitov I. Antimicrobial resistance and the management of anaerobic infections[J]. Expert Review of Anti-infective

Therapy, 2007, 5(4): 685-701.

[2] De Keukeleire S, Wybo I, Naessens A, et al. Anaerobic bacteraemia: a 10-year retrospective epidemiological survey[J]. Anaerobe, 2016, 39: 54-59.

[3] Kim J, Lee Y, Park Y, et al. Anaerobic bacteremia; impact of inappropriate therapy on mortality[J]. Infection and Chemotherapy, 2016, 48(2): 91-98.

[4] Horan TC, Andrus ML, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting[J]. Am J Infect Control, 2008, 36(5): 309-332.

[5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Twenty-sixth informational supplement, 2016, M100S, 26th Edition.

[6] Gutacker M, Valsangiacomo C, Piffaretti J. Identification of two genetic groups in *Bacteroides fragilis* by *mpl* locus enzyme electrophoresis; distribution of antibiotic resistance (*cfiA*, *cepA*) and enterotoxin (*bft*) encoding genes[J]. Microbiology, 2000, 146(5): 1241-1254.

[7] Trinh S, Reyssat G. Detection by PCR of the *nim* genes encoding 5-nitroimidazole resistance in *Bacteroides* spp[J]. J Clin Microbiol, 1996, 34(9): 2078-2084.

[8] Chung WO, Werckenthin C, Schwarz S, et al. Host range of the *ermF* rRNA methylase gene in bacteria of human and animal origin[J]. J Antimicrob Chemother, 1999, 43(1): 5-14.

[9] Ngo JT, Parkins MD, Gregson DB, et al. Population-based assessment of the incidence, risk factors, and outcomes of anaerobic bloodstream infections[J]. Infection, 2013, 41(1): 41-48.

[10] Park Y, Choi JY, Yong D, et al. Clinical features and prognostic factors of anaerobic infections: a 7-year retrospective study[J]. Korean J Intern Med, 2009, 24(1): 13-18.

[11] Wexler HM. *Bacteroides*: the good, the bad, and the nitty-gritty[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(4): 593-621.

[12] Fujita H, Nishimura S, Kurosawa S, et al. Clinical and epidemiological features of *Clostridium perfringens* bacteremia: a review of 18 cases over 8 year-period in a tertiary care center in metropolitan Tokyo Area in Japan[J]. Intern Med, 2010, 49(22): 2433-2437.

[13] 何俊霖, 俞立英, 陈嘉臻. 牙周脓肿专性厌氧菌的分离及其对抗生素耐药性的研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2012, 47(12): 719-724.

[14] Schaumann R, Petzold S, Fille M, et al. Inducible metronidazole resistance in *nim*-positive and *nim*-negative *Bacteroides fragilis* group strains after several passages metronidazole containing columbia agar plates[J]. Infection, 2005, 33(5-6): 368-372.

[15] Eitel Z, Soki J, Urban E, et al. The prevalence of antibiotic resistance genes in *Bacteroides fragilis* group strains isolated in different European countries[J]. Anaerobe, 2013, 21: 43-49.

[16] Roberts MC. Acquired tetracycline and/or macrolide-lincosamides-streptogramin resistance in anaerobes[J]. Anaerobe, 2003, 9(2): 63-69.

(责任编辑: 冉明会)