

OXA 型超广谱 β -内酰胺酶的研究进展

Advances in study on OXA-type extended-spectrum β -lactamases

刘晓一(LIU Xiao-yi) 综述 刘文恩(LIU Wen-en) 审校

(中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

(Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[关键词] 超广谱 β -内酰胺酶; OXA 型; 抗生素; 抗药性; 微生物

[中图分类号] R969.3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2010)06-0462-06

近年来,第三代头孢菌素和氨基糖苷类等氧亚氨基 β -内酰胺类抗生素被广泛用于临床抗感染治疗,使耐药形势日趋严重,而导致细菌对此类药物耐药的最主要原因是产生超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamases, ESBLs)。特别是 1983 年德国首次从臭鼻克雷伯菌发现产 ESBLs 株以来,产 ESBLs 的菌株在世界各地被广泛报道。最常见的质粒介导的 ESBLs 有:TEM 型、SHV 型、CTX-M 型。至今已报道了 91 种 OXA 型酶,命名为 OXA-1~89 及 AmpS 和 LCR-1。随着 OXA 型 ESBLs 的型别数量逐渐增多,对该酶的研究逐渐成为热点。

1 OXA 型 ESBLs 的简介

OXA 型 ESBLs 是从 20 世纪 80 年代后期才从丝氨酸 β -内酰胺酶中分离出来单独成为一类,其在分子分类上属于 D 类,功能分类上属于 2d 类 ESBLs。OXA 型 ESBLs 除耐氨基西林、头孢噻吩外,对其他头孢菌素的水解能力不一,但对苯唑西林、氯唑西林有很强的水解能力,因此命名为 OXA 型酶。OXA 型 ESBLs 有 OXA-10、OXA-2 和 OXA-1 三个基因来源,它们之间的同源性很低,为 20%~30%,其等电点(pI)在 5.5~8.1 之间。Bert 等^[1]阐述了 OXA 型 ESBLs 分为 5 组: I 组包括 OXA-5、OXA-7、OXA-10 及其衍生物(OXA-11、OXA-14、OXA-16、OXA-17),OXA-13 及其衍生物(OXA-19、OXA-28); II 组包括 OXA-2、OXA-3、OXA-15 和 OXA-20; III 组包括 OXA-1、OXA-4、OXA-30 和

OXA-31; IV 组是以 OXA-9 命名的; V 组只包括 1 个单一的酶 LCR-1。除此之外,OXA-18 不属于其中任何一组,因为 OXA-18 与其他的 OXA 型 ESBLs 同源性很低。

2 OXA 型 ESBLs 的特征及其结构与功能的关系

将 OXA 型 ESBLs 基因转入大肠埃希菌中,则对氧亚氨基 β -内酰胺类抗生素有弱水解能力;而将该基因转入铜绿假单胞菌中,则水解能力很强^[2]。与 TEM 和 SHV 型 ESBLs 不同,OXA 型 ESBLs 对苯唑西林、氯唑西林和甲氧西林高度水解,对头孢菌素类的水解能力低于青霉素类,其活性不完全被克拉维酸等酶抑制剂所抑制,但是在体外可以被 NaCl 强烈抑制^[3]。

OXA 型酶有不同的 β -内酰胺类抗生素耐药谱,大多数 OXA 型酶属于窄谱 β -内酰胺酶(OXA-1~7、OXA-9~11、OXA-13、OXA-20~22、LCR-1),它们赋予细菌对氨基组或脲基组青霉素类抗生素耐药;其他一些广谱的 β -内酰胺酶赋予细菌对头孢他啶、头孢噻肟和氨基糖苷类耐药,包括 OXA-10 及其衍生物(OXA-11、OXA-14、OXA-16、OXA-17),OXA-19、OXA-28 以及对克拉维酸敏感的 OXA-18 和 OXA-2 的唯一衍生物 OXA-15^[4]。2004 年,Poirel 等^[5]首次在肠杆菌科的肺炎克雷伯菌中发现了 OXA 型 ESBLs,该菌对包括碳青霉烯类在内的几乎所有 β -内酰胺类抗生素耐药,引起这种耐药的原因是产生了 OXA 型碳青霉烯酶。OXA 型碳青霉

[收稿日期] 2008-03-22

[作者简介] 刘晓一(1983-),女(汉族),山西省阳泉市人,研究生,主要从事检验医学研究。

[通讯作者] 刘文恩 E-mail:liuwenen@hotmail.com

烯酶根据氨基酸序列的同源性分为 8 组, I 组包括 OXA-23、OXA-27 和 OXA-49, 它们之间有 2~5 个氨基酸的变化; II 组包括 OXA-24~26、OXA-40 和 OXA-72, 它们之间有 1~5 个氨基酸的改变; III 组包括 OXA-51 和 OXA-58; IV 组包括 OXA-64~66、OXA-68~71、OXA-75~78, 它们之间有 1~15 个氨基酸的改变; V 组包括 OXA-55 和 OXA-SHE (AY066004), 它们之间有 5 个氨基酸的改变; VI 组包括 OXA-48 和 OXA-54; VII 组是 OXA-50 来源; VIII 组是 OXA-60 来源^[6]。

很多 OXA 型 ESBLs 是由 OXA-10 经 1 个或数个氨基酸残基取代衍生而来, OXA-14、OXA-17 与 OXA-10 仅有 1 个氨基酸的改变, OXA-11 和 OXA-16 与 OXA-10 也只有 2 个氨基酸的改变, 而 OXA-13、OXA-19、OXA-28 与 OXA-10 有 9 个氨基酸的改变 (<http://www.lahey.org/studies/>)。在这些突变中, 主要是由于第 73 号位点的丝氨酸被天冬氨酸取代或者是 157 号位点的甘氨酸被天冬氨酸取代, 后者可能是介导高水平耐头孢他啶的原因。

在 OXA 型 ESBLs 家族中, 由于氨基酸取代所产生的 OXA 型 ESBLs 的活性位点, 与其作用的底物之间有着密切的关系。土耳其学者在研究耐头孢他啶铜绿假单胞菌时发现了 4 种 OXA-10 的衍生物: OXA-11、OXA-14、OXA-16、OXA-17。与 OXA-10 相比, 衍生酶水解广谱头孢菌素的能力有所提高。OXA-11、OXA-14 和 OXA-16 都有在 157 号位点的甘氨酸被天冬氨酸取代, 从而介导高耐头孢他啶^[7]。OXA-18 不同于 OXA-10, 它介导耐头孢他

啶和氨曲南, 但能被克拉维酸抑制。与大多数 OXA 型 ESBLs 赋予细菌对头孢他啶耐药不同, OXA-17 是 73 号位点的丝氨酸被天冬氨酸取代, 其赋予细菌对头孢噻肟和头孢曲松耐药, 对头孢他啶仅边缘耐药^[3]。与 OXA-2 相比, OXA-15 在 149 位点天冬氨酸被甘氨酸取代, 所以对头孢他啶、头孢吡肟、头孢曲松和氨曲南耐药性增强, 但对碳青霉烯类敏感。OXA-28 也属于 OXA-2 组, 它主要作用于头孢他啶, 对脲基组青霉素和头孢噻肟中度敏感, OXA-28 的活性可被克拉维酸中度抑制。

3 OXA 型 ESBLs 的流行病学情况

国外文献曾报道 OXA 型 ESBLs 主要存在于铜绿假单胞菌^[8]和鲍曼不动杆菌^[9]中, 而在肠杆菌科细菌中偶有发现^[10]。

OXA-5、OXA-10 及其他的衍生物 OXA-11^[11]、OXA-14、OXA-16^[12]、OXA-17^[13] 见于铜绿假单胞菌; OXA-7 见于大肠埃希菌^[14]; OXA-2 见于伤寒沙门菌和铜绿假单胞菌; OXA-3 见于伤寒沙门菌; OXA-1 在大肠埃希菌中的发生率为 1%~10%; OXA-4、OXA-30 和 OXA-31 由 OXA-1 点突变而来, OXA-4 可出现于大肠埃希菌、奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌; OXA-30 出现于费氏志贺菌^[10]; OXA-31 出现于铜绿假单胞菌^[15]; OXA-9 见于肺炎克雷伯菌; LCR-1 见于铜绿假单胞菌。OXA 型 ESBLs 家族成员报道文献来源及特性^[16]见表 1。

表 1 OXA 型 ESBLs 家族成员报道文献来源及特性^[16]

家族成员	参考文献	等电点	登录号
OXA-1	PNAS 84 (1987) 7378	7.4	J02967
OXA-2	Eur J Biochem 180 (1989) 309	7.7	X07260
OXA-3	AAC 39 (1995) 887	7.1	L07945
OXA-4	AAC 39 (1995) 887	7.5	-
OXA-5	Mol Microbiol 6 (1992) 1693	7.6	X58272
OXA-6	-	7.7	-
OXA-7	AAC 39 (1995) 1379	7.7	X75562
OXA-8	-	-	-
OXA-9	Plasmid 29 (1993) 31	6.9	M55547
OXA-10	AAC 32 (1988) 134	6.1	U37105
OXA-11	AAC 37 (1993) 1637	6.4	Z22590
OXA-12	AAC 38 (1994) 2078	8.6	U10251
OXA-13	Microbiology 144 (1998) 1021	8.0	U59183
OXA-14	AAC 39 (1995) 1881	6.2	L38523
OXA-15	AAC 41 (1997) 785	8.7	U63835
OXA-16	AAC 42 (1998) 3117	6.2	AF043100
OXA-17	AAC 43 (1999) 1362	6.1	AF060206

续表 1

家族成员	参考文献	等电点	登录号
OXA-18	AAC 41 (1997) 2188	5. 5	U85514
OXA-19	AAC 42 (1998) 3113	7. 6	AF043381
OXA-20	AAC 42 (1998) 2074	7. 4	AF024602
OXA-21	AAC 41 (1997) 2757	7. 0	Y10693
OXA-22	AAC 44 (2000) 2201	7. 0	AF064820
OXA-23	AAC 44 (2000) 196	6. 7	AJ132105
OXA-24	AAC 44 (2000) 1556	9. 0	AJ239129
OXA-25	AAC 45 (2001) 583	8. 0	AF201826
OXA-26	AAC 45 (2001) 583	7. 9	AF201827
OXA-27	AAC 45 (2001) 583	6. 8	AF201828
OXA-28	AAC 45 (2001) 447	8. 1	AF231133
OXA-29	AAC 45 (2001) 3509	≥9	AJ400619
OXA-30	AAC 44 (2000) 2034	7. 3	AF255921
OXA-31	AAC 45 (2001) 1615	7. 5	AF294653
OXA-32	AAC 46 (2002) 566	7. 7	AF315351
OXA-33	Assigned	-	AY008291
OXA-34	Assigned	-	AF350424
OXA-35	JAC 48 (2001) 717	8. 0	AF315786
OXA-36	Assigned AF300985	-	-
OXA-37	Microb Drug Res 8 (2002) 261	7. 4	AY007784
OXA-38	Assigned	-	-
OXA-39	Assigned	-	-
OXA-40	J Clin Microbiol 40 (2002) 4741 - 4743	8. 6	AF509241
OXA-41	Assigned	-	-
OXA-42	JAC 50 (2002) 445	-	AJ488302
OXA-43	JAC 50 (2002) 445	-	AJ488303
OXA-44	Assigned	-	-
OXA-45	AAC 47 (2003) 2859	-	AJ519683
OXA-46	Assigned	-	-
OXA-47	Assigned	-	-
OXA-48	Assigned	-	-
OXA-49	Assigned	-	AY288523
OXA-50	Assigned	-	-
OXA-51	Assigned	-	-
OXA-52	Assigned	-	-
OXA-53	Assigned	-	AY289608
OXA-54	Assigned	-	-
OXA-55	AAC 48 (2004) 1670 - 1675	-	AY343493
OXA-56	AAC 48 (2004) 1406 - 1409	-	AY445080
OXA-57	AAC 49 (2005) 1639 - 1641	-	AJ631966
OXA-58	AAC 49 (2005) 202 - 208	-	AY570763
OXA-59	AAC 49(2005)1639	-	AJ632249
OXA-60	AAC 48 (2004) 4217 - 4225	5. 1	AF525303
OXA-61	AAC 49 (2005) 2515 - 2518	-	AY587956
OXA-62	AAC 50(2006)1330	-	AY423074
OXA-63	-	-	AY619003
OXA-64	Clin Microbiol Infect 11 (2005) 326 - 329	-	AY750907
OXA-65	Clin Microbiol Infect 11 (2005) 326 - 329	-	AY750908
OXA-66	Clin Microbiol Infect 11 (2005) 326 - 329	-	AY750909
OXA-67	-	-	DQ491200
OXA-68	Clin Microbiol Infect 11 (2005)326 - 329	-	AY750910
OXA-69	Clin Microbiol Infect 11 (2005) 326 - 329	-	AY750911
OXA-70	Clin Microbiol Infect 11 (2005) 326 - 329	-	AY750912
OXA-71	Clin Microbiol Infect 11 (2005) 326 - 329	-	AY750913
OXA-72	-	-	AY739646
OXA-73	-	-	AY762325

续表 1

家族成员	参考文献	等电点	登录号
OXA-74	Assigned	-	BX571966
OXA-75	AAC 49 (2005) 4174 - 4179	-	AY859529
OXA-76	AAC 49 (2005) 4174 - 4179	-	AY949203
OXA-77	AAC 49 (2005) 4174 - 4179	-	AY949202
OXA-78	-	-	AY862132
OXA-79	Clin Microbiol Infect 13 (2007) 1137 - 1138	-	EU019534
OXA-80	Clin Microbiol Infect 13 (2007) 1137 - 1138	-	EU019535
OXA-81	Assigned	-	-
OXA-82	Clin. Microbiol. Infect. 13 (2007) 1137 - 1138	-	EU019536
OXA-83	FEMS Microbiol Lett 258 (2006) 72 - 77	-	DQ309277
OXA-84	FEMS Microbiol Lett 258 (2006) 72 - 77	-	DQ309276
OXA-85	AAC 50 (2006) 2673 - 2679	-	AY227054
OXA-86	JAC 58 (2006) 537 - 542	-	DQ149247
OXA-87	JAC 58 (2006) 537 - 542	-	DQ348075
OXA-88	JAC 59 (2007) 627 - 632	-	DQ392963
OXA-89	JAC 28 (2006) 110 - 113	-	DQ445683
OXA-90	-	-	AM231719
OXA-91	JAC59(2007)627 - 632	-	DQ519083
OXA-92	Clin Microbiol Infect(2007)348 - 349	-	DQ335566
OXA-93	JAC59(2007)627 - 632	-	DQ519087
OXA-94	JAC59(2007)627 - 632	-	DQ519088
OXA-95	JAC59(2007)627 - 632	-	DQ519089
OXA-96	JAC59(2007)627 - 632	-	DQ519090
OXA-97	-	-	EF102240
OXA-98	Assigned	-	-
OXA-99	-	-	DQ888718
OXA-100	Assigned	-	-
OXA-101	-	-	AM412777
OXA-102	Assigned	-	-
OXA-103	Assigned	-	-
OXA-104	Clin Microbiol Infect 13(2007)1137 - 1138	-	EF581285
OXA-105	Assigned	-	-
OXA-106	Clin Microbiol Infect 13(2007)1137 - 1138	-	EF650032
OXA-107	Clin Microbiol Infect 13(2007)1137 - 1138	-	EF650033
OXA-108	Clin Microbiol Infect 13(2007)1137 - 1138	-	EF650034
OXA-109	Clin Microbiol Infect 13(2007)1137 - 1138	-	EF650035
OXA-110	Clin Microbiol Infect 13(2007)1137 - 1138	-	EF650036
OXA-111	Clin Microbiol Infect 13(2007)1137 - 1138	-	EF650037
OXA-112	Clin Microbiol Infect 13(2007)1137 - 1138	-	EF650038
OXA-113	JAC 60(2007)1174 - 1176	-	-
OXA-114	Assigned	-	-
OXA-115	-	-	EU029998
OXA-116	-	-	EU220744
OXA-117	-	-	EU220745
OXA-118	-	-	AF371964
OXA-119	-	-	AY139598
OXA-120	Assigned	-	-
OXA-121	Assigned	-	-
OXA-122	Assigned	-	-
OXA-123	Assigned	-	-
OXA-124	Assigned	-	-
OXA-125	Assigned	-	-
OXA-126	Assigned	-	-
OXA-127	Assigned	-	-

* 部分资料通过 GenBank 获得

OXA 型酶的许多新成员最初大都是在土耳其和法国发现的,是否产 OXA 型酶的菌株主要集中在 2 个国家还是本土的研究者主要钻研这方面的研究,还不是很清楚。北非报道了因铜绿假单胞菌产生的 OXA-18 引起医院感染的暴发流行^[17]。目前,缺乏 OXA 型 ESBLs 地理分布的资料。

4 OXA 型 ESBLs 的检测方法

4.1 表型检测

最经典的 ESBLs 表型确认试验为肉汤稀释法和纸片扩散法,二者是美国临床实验室标准化研究所(CLSI)推荐的检测 ESBLs 的标准方法,其主要原理是 ESBLs 水解第三代头孢菌素的活性可被酶抑制剂所抑制,适用于大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌和奇异变形杆菌。

而 OXA 型 ESBLs 主要在铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌,并且大多数 OXA 型酶的活性只能被克拉维酸轻度抑制,由于没有标准的检测方法,常规的实验室方法几乎检测不到 OXA 型 ESBLs(除 OXA-18^[18]、OXA-45^[19]和 OXA-53^[20]外)。OXA-18、OXA-45 和 OXA-53 可以被克拉维酸抑制,常规药敏试验中,头孢他啶和克拉维酸之间出现协同现象。但当同一菌株同时产多种 OXA 型酶时,如铜绿假单胞菌 Mus 就同时产 OXA-18 和 OXA-20^[21],会干扰本实验方案。

OXA 型酶属于 D 类酶,识别 D 类酶还缺乏简单方法。最近发现二苯基磷酸盐可有效地抑制 D 类酶,可望为 OXA 型酶的表型筛查提供一简单方法^[22]。

由于表型检测法不能准确鉴定出 OXA 型 ESBLs 型别。因此,分子生物学方法成为鉴定 OXA 型 ESBLs 基因型的主要方法。

4.2 基因型检测

4.2.1 聚合酶链反应(PCR)技术

自从 1985 年 Kary Mullis 发明了 PCR 技术以来,PCR 已成为分子生物学研究中使用最多、最广泛的手段之一。OXA 型 ESBLs 基因各亚型间同源性较低,根据其同源性可分为 5 组,然后分别设计引物:OXA group I、OXA group II、OXA group III、OXA group IV、OXA group V^[4]。也可以自行设计引物,然后加入底物、模板、酶等反应体系在特定条件下扩增。

4.2.2 PCR-限制性片段长度多态性(PCR-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)

PCR-RFLP 是根据突变序列是否位于限制性内

切酶的酶切位点内而设计的对 PCR 产物作限制性片段长度多态性分析的技术。基因突变导致基因组中限制性内切酶酶切位点变化,造成酶切片段数目和长度不同。PCR 扩增产物经限制性内切酶酶切,根据水解片段的大小和相应电泳位置将正常产物和突变产物分开。应用 PCR-RFLP 可以准确地将 OXA-7、OXA-10、OXA-11、OXA-14、OXA-16、OXA-17、OXA-13、OXA-19、OXA-28 基因区分开^[4]。但 PCR-RFLP 需要不同部位的基因突变导致酶切位点变化才能用于鉴别。

4.2.3 PCR-单链构象多态性分析(Single strand conformation polymorphism analysis of polymerase chain reaction products, PCR-SSCP)

PCR-SSCP 是基于 PCR 的以形成不同构象的等长 DNA 单链在中性聚丙烯酰胺凝胶中的电泳迁移率变化来检测基因组中单核苷酸变异的方法,可以鉴定 OXA 基因某一特定位置单一点突变。首先,PCR 扩增特定靶序列,然后将扩增产物变性为单链,进行非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳,最终将变异 DNA 和原始 DNA 区分开来。PCR-SSCP 需要特定的电泳条件。

4.2.4 连接酶链反应(ligase chain reaction, LCR)

LCR 是在连接酶反应的基础上,引入热稳定的连接酶而建立的类似 PCR 技术的新方法。LCR 应用 4 个与靶序列邻近互补的寡核苷酸引物,如果连接处有一个碱基错配,耐热连接酶则不能将其连接,因而不能进行扩增反应。

LCR 的优势在于它可以应用碱性磷酸酶催化底物反应产生颜色变化来鉴别基因片段内部变异,但此反应需大量的寡核苷酸引物。

4.2.5 序列测定

鉴定 ESBLs 的分子生物学方法中,基因序列分析是公认的标准方法。随着 DNA 测序技术的不断进步,测序费用平民化,而且一次测序的长度大为延长。由于 β -内酰胺酶基因全长仅有 1 000 bp 左右,目前已可方便地进行全长基因检测。

5 结束语

由于编码 OXA 型酶的基因常位于质粒和整合子中,具有很强的扩散能力,所以控制其流行播散刻不容缓。该酶最初主要发生于土耳其和法国,而近年来,随着对其研究的进展,我国已有发现 OXA 型 ESBLs 流行的报道,尤其在铜绿假单胞菌中有较高的发生率,因此重视铜绿假单胞菌感染的控制也显得尤为重要。

随着抗菌药物使用的增多,新基因型 ESBLs 在世界各地不断被发现,ESBLs 的分类也随之发生一定变化。各个国家、地区、医院流行的 ESBLs 基因型各不相同。了解本地区的 ESBLs 基因分型资料,对于该地区产 ESBLs 菌株感染的治疗有指导意义。

产 ESBLs 细菌的耐药问题是当前全球重要的医院内耐药问题之一,且易在医院内发生传播和流行,因此有必要对其进行深入研究。如完善分类方法;发现快速、准确的检测手段;加强病房、患者的管理;合理使用抗菌药物等,相信人类在与疾病的斗争中一定能取得胜利。

[参考文献]

- [1] Bert F, Branger C, Lambert-Zechovsky N. Identification of PSE and OXA β -lactamase genes in *Pseudomonas aeruginosa* using PCR - restriction fragment length polymorphism [J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 50(1): 11 - 18.
- [2] 周伟琳, 俞云松, 马亦林. 超广谱 β 内酰胺酶的分类 [J]. 中国抗感染化疗杂志, 2002, 12(4): 245 - 248.
- [3] Naas T, Nordmann P. OXA-type beta-lactamases [J]. Curr Pharm Des, 1999, 5(11): 865 - 879.
- [4] Poirel L, Gerome P, De Champs C, et al. Integron-located oxa-32 gene cassette encoding an extended-spectrum variant of OXA-2 lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(2): 566 - 569.
- [5] Poirel L, Heritier C, Tolun V, et al. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsilla pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(1): 15 - 22.
- [6] Jan W R, Niels H. OXA-type carbapenemases [J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(3): 373 - 383.
- [7] Danel F, Hall L M, Livermore D M. Laboratory mutants of OXA-10 β -lactamase giving ceftazidime resistance in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Antimicrob Chemother, 1999, 43(3): 339 - 344.
- [8] Weldhagen G, Poirel L, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(8): 2385 - 2392.
- [9] Boo T W, Walsh F, Crowley B. First report of OXA-23 carbapenemase in clinical isolates of *Acinetobacter* species in the Irish Republic [J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(5): 1101 - 1102.
- [10] Siu L K, Lo J Y, Yuen K Y, et al. β -lactamases in *Shigella flexneri* isolates from Hong Kong and Shanghai and a Novel OXA-1-like β -lactamase, OXA-30 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(8): 2034 - 2038.
- [11] Hall L M, Livermore D M, Gur D, et al. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1993, 37(8): 1637 - 1644.
- [12] Danel F, Hall L M, Gur D, et al. OXA-16, a further extended-spectrum variant of OXA-10 β -lactamase, from two *Pseudomonas aeruginosa* isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(12): 3117 - 3122.
- [13] Danel F, Hall L M, Gur D, et al. OXA-17, a further extended-spectrum variant of OXA-10 β -lactamase, isolated from *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(6): 1362 - 1366.
- [14] Scoulica E, Aransay A, Tselentis Y. Molecular characterization of the OXA-7 β -lactamase gene [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(6): 1379 - 1382.
- [15] Aubert D, Poirel L, Chevalier J, et al. Oxacillinase-mediated resistance to cefepime and susceptibility to ceftazidime in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(6): 1615 - 1620.
- [16] Shah A A, Hasan F, Ahmed S, et al. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of gram-negative bacilli producing extended-spectrum β -lactamases [J]. Res Microbiol, 2004, 155(6): 409 - 421.
- [17] Kalai B S, Achour W, Abbassi M S, et al. Nosocomial outbreak of OXA-18-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Tunisia [J]. Clin Microbiol Infect, 2007, 13(8): 794 - 800.
- [18] Philippon L N, Naas T, Bouthors A T, et al. OXA-18, a class D clavulanic-inhibited extended-spectrum β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41(10): 2188 - 2195.
- [19] 王金良. 新型细菌 β -内酰胺酶的发现与研究进展 [J]. 医学检验与临床, 2007, 18(3): 1 - 3.
- [20] Mulvey M R, Boyd D A, Baker L, et al. Characterization of a *Salmonella enterica* serovar agona strain harbouring a class 1 integron containing novel OXA-type β -lactamase (blaOXA-53) and 6'-N-aminoglycoside acetyltransferase genes [aac(6)-I30] [J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 54(2): 354 - 359.
- [21] 蒋晓飞, 洪秀华, 倪语星. OXA 型 β -内酰胺酶 [J]. 国外医药抗生素分册, 2003, 24(5): 232 - 236.
- [22] Adediran S A, Nukaga M, Baurin S. Inhibition of class D-lactamases by acyl phosphates and phosphonates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(10): 4410 - 4412.