

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2014.09.003

· 论 著 ·

## 临床分离大肠埃希菌耐药性分析及 I 型整合子研究

黄小荣, 刘配辰, 蔡瑞昭, 陈晓燕, 黄浩泉, 周俊宜

(中山大学中山医学院, 广东 广州 510080)

**[摘要]** **目的** 了解临床分离大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药状况; 研究整合子在大肠埃希菌中的分布情况, 探讨其与大肠埃希菌耐药性之间的相关性。**方法** 收集广东省 3 所医院 2010—2012 年分离的大肠埃希菌, 采用 K-B 纸片扩散法进行药敏试验; 聚合酶链反应(PCR)法扩增 3 类整合子整合酶基因和整合子可变区, 测序分析整合子所携带的耐药基因盒类型。**结果** 共收集 156 株大肠埃希菌, 其对青霉素类、头孢菌素类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类和磺胺类等的大多数抗菌药物的耐药率 > 50%; 耐药率 < 10% 的抗菌药物有头孢哌酮/舒巴坦(0)、亚胺培南(3.85%)、头孢替坦(4.35%)、厄他培南(7.69%)和哌拉西林/他唑巴坦(8.97%); I 类整合子的检出率为 57.69%(90/156), 多重耐药菌与非多重耐药菌的整合子检出率分别为 66.00%(66/100)和 64.71%(22/34), 两组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但分别与敏感菌株(9.09%, 2/22)相比, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。所检出的整合子可变区分为 9 种类型, 大部分都含有 *aadA* 和 *dfra* 耐药基因盒。**结论** 大肠埃希菌整体耐药情况严重; I 类整合子在临床分离大肠埃希菌中分布广泛, 并与大肠埃希菌的耐药性关系密切, 主要介导对氨基糖苷类、磺胺类、 $\beta$ -内酰胺类等多种抗菌药物的耐药性。

**[关键词]** 整合子; 大肠埃希菌; 耐药机制; 多重耐药; 抗药性; 微生物; 抗菌药物; 合理用药

**[中图分类号]** R378.2<sup>+</sup>1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2014)09-0524-06

## Antimicrobial resistance analysis on clinically isolated *Escherichia coli* and detection of class I integrons

HUANG Xiao-rong, LIU Pei-chen, CAI Rui-zhao, CHEN Xiao-yan, HUANG Hao-quan, ZHOU Jun-yi (Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**[Abstract]** **Objective** To study antimicrobial resistance of clinically isolated *Escherichia coli* (*E. coli*), the prevalence of integrons in *E. coli*, and relation of integron with antimicrobial resistance of *E. coli*. **Methods** *E. coli* isolated from three hospitals of Guangdong Province from 2010 to 2012 were collected, and antimicrobial susceptibility testing was performed by Kirby-Bauer method; integrons were detected by polymerase chain reaction (PCR), and gene cassette was analyzed by sequencing. **Results** A total of 156 *E. coli* isolates were collected, antimicrobial susceptibility testing showed that resistance rate of *E. coli* to most penicillins, cephalosporins, fluoroquinolones, aminoglycosides and sulfonamides were over 50%; the resistance rate to antimicrobials < 10% included cefoperazone/sulbactam(0), imipenem(3.85%), cefotetan(4.35%), ertapenem(7.69%) and piperacillin / tazobactam (8.97%); The positive rate of class I integron was 57.69%(90/156); the positive rate of class I integron in multidrug-resistant and non-multidrug-resistant *E. coli* was 66.00% (66/100) and 64.71% (22/34) respectively, the difference was not statistically different ( $P > 0.05$ ), but compared with sensitive *E. coli* (9.09%, 2/22), the difference was statistically different ( $P < 0.01$ ). There were nine types of integron-drug resistant gene cassettes in the variable regions, most of which contained *aadA* and *dfra*. **Conclusion** Antimicrobial resistance of *E. coli* is serious; high incidence

[收稿日期] 2013-12-10

[基金项目] 中山大学实验室开放基金(KF201244)

[作者简介] 黄小荣(1976-), 男(汉族), 广东省揭阳市人, 实验师, 主要从事细菌耐药分子流行病学和耐药机制以及实验教学管理研究。

[通信作者] 周俊宜 E-mail: zhoujy@mail.sysu.edu.cn

of class I integrons are widely found in *E. coli*, and is closely related with drug resistance of *E. coli*, class I integrons mainly mediated aminoglycosides, sulfonamides and beta-lactams resistance.

[Key words] integron; *Escherichia coli*; drug-resistance mechanism; multidrug-resistance; drug resistance, microbial; antimicrobial agent; rational drug use

[Chin Infect Control, 2014, 13(9): 524 - 529]

大肠埃希菌是临床分离率最高的革兰阴性致病菌。近年来,由于抗菌药物的滥用,大肠埃希菌的耐药性不断增强,给临床造成了严重威胁。整合子(integron)是一个与耐药基因水平传播有关的可移动基因元件<sup>[1]</sup>,携带位点特异性重组系统组分,可捕获并表达外来耐药基因盒(gene cassette),从而使细菌获得耐药性。整合子常存在于质粒和转座子上,能在不同细菌间转移,加强其研究对于耐药基因的传播控制具有重要意义。本研究收集广东省 3 所医院分离的 156 株非重复大肠埃希菌进行耐药性分析和整合子研究,旨在探讨整合子与大肠埃希菌耐药性的相关性及其流行情况。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

1.1.1 菌株来源 收集广东省中医院、中山大学第二附属医院、梅州市人民医院 2010—2012 年期间临床分离保存的非重复大肠埃希菌 156 株。所有菌株均以脱纤维绵羊血 - 80℃ 低温保存,临用前复苏。质控菌株大肠埃希菌 ATCC 25922、克隆菌株 DH5 $\alpha$  和阳性对照菌株由中山医学院分子医学实验

室保存。

1.1.2 试剂 OXOID 药敏纸片、M-H 培养基等购自广州迪景公司;Premix Ex Taq 和 PrimeSTAR<sup>®</sup> Max DNA Polymerase 购自 TaKaRa 公司;Hinf I 限制性内切酶购自上海生工生物工程技术有限公司。

### 1.2 实验方法

1.2.1 药敏试验 采用 K-B(Kirby-Bauer)纸片扩散法进行药敏试验,结果根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)药敏试验 2010 版标准进行判读。

1.2.2 细菌总 DNA 提取 参考文献[2]中方法,采用煮沸法提取细菌总 DNA,实验步骤如下:(1)从分离平板上挑取 3~5 个菌落,用接种环研磨溶解于盛有 200  $\mu$ L 灭菌 ddH<sub>2</sub>O 的 1.5 mL EP 管中,振荡混匀;(2)将装有菌液的 EP 管置于电磁炉上 100℃ 水浴煮沸 10 min;(3)12 000 r/min 以上离心 10 min,上清即为 DNA 提取液;(4)将 DNA 提取液分装数管后置于一 20℃ 保存。

1.2.3 引物设计与合成 参照文献[3-4],设计合成针对 3 类整合子整合酶编码基因的特异性引物以及整合子可变区的聚合酶链反应(PCR)引物(见表 1),并由上海生工生物工程技术有限公司合成。

表 1 3 类整合子整合酶及整合子耐药基因盒的引物序列

Table 1 Primers for detecting integron genes

Targeted gene	Primer	Sequence 5'—3'	Length(bp)	Reference
int11	int11-F	GCATCCTCGGTTTTCTGG	457	[3]
	int11-R	GGTGTGGCGGGCTTCGTG		
int12	int12-F	CACGGATATGCGACAAAAAGGT	789	[3]
	int12-R	GTAGCAAACGAGTGACGAAATG		
int13	int13-F	ATCTGCCAAACCTGACTG	922	[3]
	int13-R	CGAATGCCCAACAACACTC		
Variable regions of integron	CS-F	GGCATCCAAGCAGCAAG	Variable	[4]
	CS-R	AAGCAGACTTGACCTGA		

1.2.4 PCR 反应体系及条件 3 类整合子整合酶 PCR 反应体系:Premix Ex Taq<sup>®</sup>10  $\mu$ L,上下游引物各 0.5  $\mu$ L,DNA 模板 1  $\mu$ L,加水至 20  $\mu$ L;反应条件:94℃ 预变性 5 min,94℃ 30 s,55℃ 30 s,72℃ 40 s,35 个循环,72℃ 10 min。整合子可变区 PCR

反应体系:PrimeSTAR<sup>®</sup>Max Premix 25  $\mu$ L,上下游引物各 1  $\mu$ L,DNA 模板 1  $\mu$ L,加灭菌水至 50  $\mu$ L;反应条件:98℃ 10 s,55℃ 15 s,72℃ 35 s,35 个循环;1.2%琼脂糖凝胶电泳检测结果。

1.2.5 Hinf I 酶切鉴定 将同一大小的可变区

PCR 产物用限制性内切酶 *Hinf* I 进行酶切反应, 酶切体系如下: PCR 产物 10  $\mu$ L, 灭菌水 18  $\mu$ L, 10  $\times$  Buffer R 2  $\mu$ L, *Hinf* I 1  $\mu$ L, 轻轻混匀后 37 $^{\circ}$ C 孵育 2~3 h, 酶切产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳检测; DNA 酶切图谱属同一带型的 PCR 产物视为同一类型的耐药基因盒, 各取 1 例进行后续操作。

1.2.6 核酸序列分析 取酶切鉴定后的整合子可变区 PCR 产物进行纯化、回收和加 A 反应, 再与 pMD19T 载体连接并转化 *E. coli* DH5 $\alpha$ , 经蓝白斑筛选后送 1 mL 克隆菌液至上海生工生物工程技术有限公司进行测序。测序结果用 Chromas、DNASar 等软件进行序列拼接校正, 并进行 BLAST(<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>) 比对分析。

1.3 统计学分析 应用 Microsoft Excel 2010 对试验数据进行统计分析, 统计方法为  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

2.1 标本类型与科室分布 所收集的大肠埃希菌分布于 17 个科室, 分布较多的科室为外科(32.05%)、消化内科(19.23%)和肿瘤科(16.03%)。

2.2 大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药性 156 株大肠埃希菌对青霉素类、头孢菌素类、氟喹诺酮类、氨

基糖苷类和磺胺类等的大多数抗菌药物的耐药率在 50% 以上; 耐药率在 10% 以下的抗菌药物有头孢哌酮/舒巴坦(0)、亚胺培南(3.85%)、头孢替坦(4.35%)、厄他培南(7.69%)和哌拉西林/他唑巴坦(8.97%); 耐药率在 10%~50% 之间的抗菌药物有阿米卡星(15.38%)、头孢他啶(24.36%)、头孢吡肟(19.23%)、妥布霉素(21.74%)、氨曲南(43.59%)。见表 2。

156 株大肠埃希菌中, 对 3 类或 3 类以上抗菌药物不敏感的多重耐药菌(multi-drug resistance, MDR)<sup>[5]</sup> 占 64.10%(100/156), 非多重耐药菌占 21.79%(34/156), 而对所有测试药物全部敏感的菌株占 14.10%(22/156)。

2.3 PCR 扩增 3 类整合子结果及不同耐药模式检出率比较 共有 90 株大肠埃希菌成功扩增出 I 类整合酶基因(图 1), 阳性率为 57.69%(90/156); II、III 类整合酶 PCR 结果均为阴性。

在不同的耐药模式中, 多重耐药菌 I 类整合子的检出率最高, 为 66.00%(66/100); 其次是非多重耐药菌 64.71%(22/34); 敏感组检出率最低, 只有 9.09%(2/22)。多重耐药模式和非多重耐药模式的检出率与敏感菌相比, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 但多重耐药模式与非多重耐药模式之间的检出率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

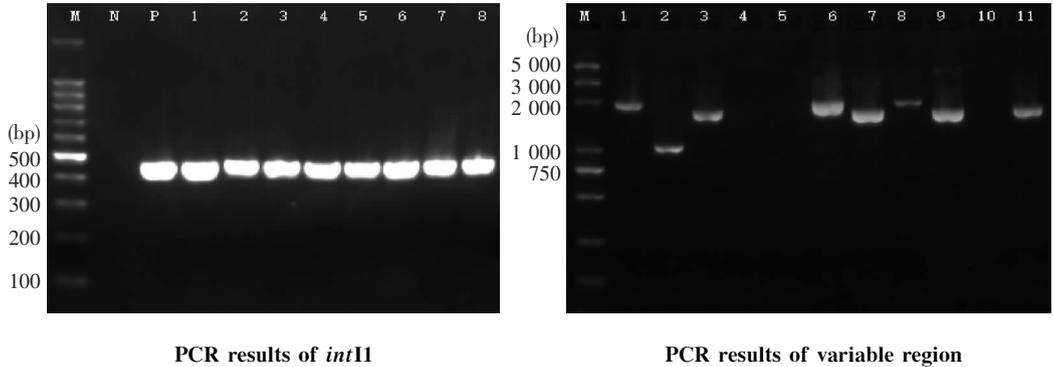
表 2 156 株大肠埃希菌对 21 种抗菌药物的耐药情况(%)

Table 2 Antimicrobial resistant rate of 156 *E. coli* to 21 kinds of antimicrobial agents(%)

Antimicrobial agent	Overall resistance rate	Positive integron(n=90)			Negative integron(n=66)			$\chi^2$	P
		Sensitive	Intermediate	Resistant	Sensitive	Intermediate	Resistant		
Ampicillin	91.30	3.45	0.00	96.55	17.65	0.00	82.35	8.97	0.004
Ampicillin/sulbactam	65.22	17.24	10.34	72.41	23.53	23.53	52.94	6.28	0.020
Piperacillin	62.50	11.76	0.00	88.24	56.25	6.25	37.50	44.18	<0.001
Piperacillin/tazobactam	8.97	75.56	11.11	13.33	93.94	3.03	3.03	4.95	0.026
Ciprofloxacin	56.41	40.00	2.22	57.78	45.45	0.00	54.55	0.16	0.688
Levofloxacin	58.97	37.78	0.00	62.22	45.45	0.00	54.55	0.93	0.336
Aztreonam	43.59	46.67	0.00	53.33	60.61	9.09	30.30	8.21	0.004
Cefotetan	4.35	93.10	0.00	6.90	100.00	0.00	0.00	3.11	0.055
Ceftriaxone	58.97	24.44	11.11	64.44	36.36	12.12	51.52	2.63	0.105
Cefazolin	78.26	20.69	0.00	79.31	23.53	0.00	76.47	0.08	0.696
Cefotaxime	78.26	20.69	0.00	79.31	23.53	0.00	76.47	0.08	0.696
Ceftazidime	24.36	48.89	20.00	31.11	78.79	6.06	15.15	5.26	0.022
Cefepime	19.23	71.11	4.44	24.44	78.79	9.09	12.12	3.72	0.054
Imipenem	3.85	93.33	2.22	4.44	93.94	3.03	3.03	0.00	0.650
Ertapenem	7.69	84.44	4.44	11.11	96.97	0.00	3.03	3.50	0.061
Tobramycin	21.74	31.0	37.93	31.03	58.82	35.29	5.88	14.84	<0.001
Amikacin	15.38	75.56	0.00	24.44	93.94	3.03	3.03	13.41	<0.001
Gentamycin	60.26	24.44	2.22	73.33	57.58	0.00	42.42	15.19	<0.001
Compound sulfamethoxazole	71.74	13.79	0.00	86.21	52.94	0.00	47.06	27.61	<0.001
Furadantin	2.17	96.55	0.00	3.45	76.47	23.53	0.00	0.89	0.18
Cefoperazone / sulbactam	0.00	96.55	3.45	0.00	82.35	17.65	0.00	-	-

2.4 整合子耐药基因盒 PCR 扩增结果 对 45 株 I 类整合子阳性菌株进行整合子可变区 PCR 扩增, 结果有 28 株成功扩增出可变区片段(图 1), 其中 1 500 bp 片段共有 10 株, 1 700 bp 片段 10 株, 1 000 bp 片

段 4 株, 2 000 bp 片段 1 株, >3 000 bp 片段 1 株, 另有 1 株同时扩增出 1 500 bp 和 2 000 bp 片段, 1 株同时扩增出 1 700 bp 和 1 000 bp 左右的片段。



PCR results of *intI1*

PCR results of variable region

M: DNA marker; N: Negative control; P: Positive control; 1—11: Specimens

图 1 *intI1* 和整合子可变区 PCR 扩增结果

Figure 1 PCR results of *intI1* and variable region

2.5 可变区 PCR 产物 *Hinf* I 酶切反应 将同一大小的可变区 PCR 产物用限制性内切酶 *Hinf* I 进行酶切反应, 经电泳和 DNA 图谱分析, 有 10 株 1 500 bp 产物、4 株 1 000 bp 产物分别属同一带型; 而 10 株 1 700 bp 片段产物则分为 5 种带型, 另外

1 株 3 500 bp 和 1 株 2 000 bp 片段产物呈现为独立带型, 共分为 9 种带型。

2.6 整合子耐药基因盒测序分析 经测序和 BLAST 比对分析, 9 种耐药基因盒结构见图 2。

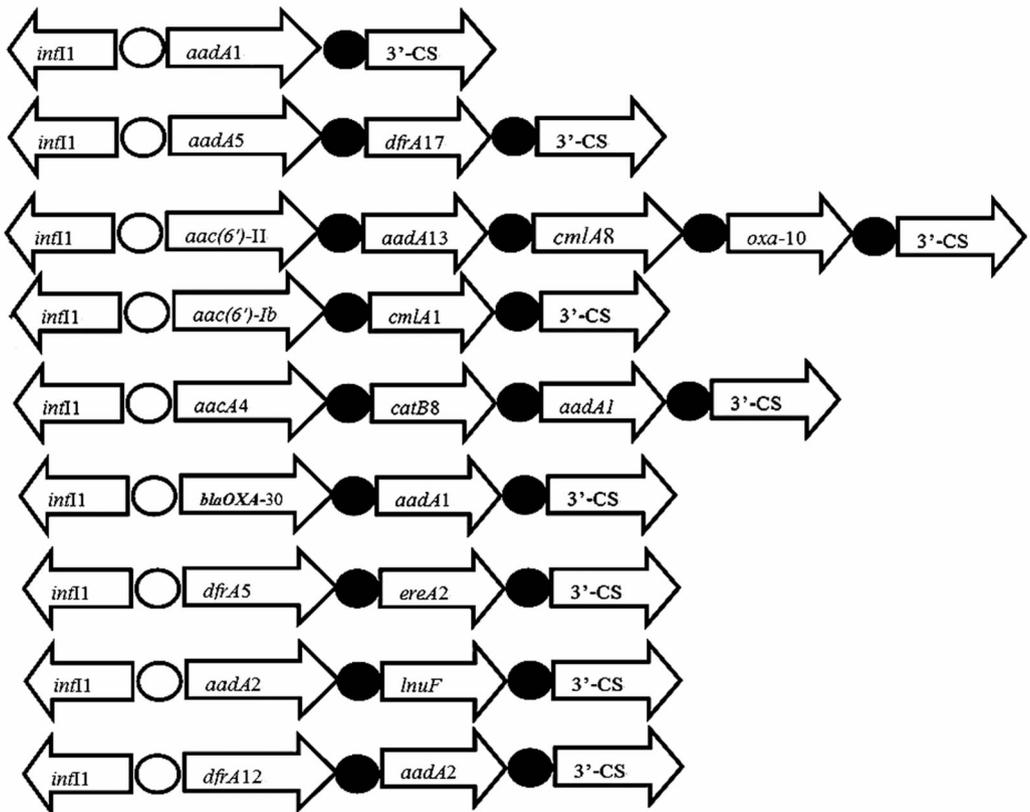


图 2 检出的整合子结构图

Figure 2 Gene structure of integrons

### 3 讨论

药敏结果显示,156 株大肠埃希菌对 21 种抗菌药物耐药严重。耐药率在 50% 以上的有头孢菌素类的头孢噻肟(78.26%)、头孢唑林(78.26%)和头孢曲松(58.97%),青霉素类的哌拉西林(62.50%),喹诺酮类的环丙沙星(56.41%)、左氧氟沙星(58.97%),氨基糖苷类的庆大霉素(60.26%)以及磺胺类的复方磺胺甲噁唑(71.74%)。这些抗菌药物的高耐药性可能与其临床使用率较高有关。而目前临床上治疗肠杆菌科细菌感染最常用的头孢菌素类药物,大部分已呈现较高的耐药性,只有头孢他啶(24.36%)、头孢吡肟(19.23%)以及头霉素类的头孢替坦(4.35%)耐药率较为稳定,这与 2011 年全国性的细菌耐药监测数据<sup>[6]</sup>相符,需引起关注。另外,大肠埃希菌对氟喹诺酮类药物的较高耐药率,已成为我国肠杆菌科细菌耐药性的一个显著特点<sup>[7]</sup>。大肠埃希菌呈现良好敏感性的抗菌药物主要有:头孢哌酮/舒巴坦(耐药率为 0)、亚胺培南(耐药率 3.85%)、厄他培南(耐药率 7.69%)、阿米卡星(耐药率 15.38%)、哌拉西林/他唑巴坦(耐药率 8.97%)、呋喃妥因(耐药率 2.17%)和头孢替坦(耐药率 4.35%)。

基因转移是临床上细菌耐药性播散最常见的机制<sup>[8-9]</sup>。耐药基因可以位于质粒上,也可以是移动性基因元件(如转座子、整合子、基因盒)的一部分,它们可以在同种或不同种细菌的质粒或染色体上进行传递和转移<sup>[10-13]</sup>,造成耐药菌株的暴发流行,给感染的防治带来严重威胁。

本研究中,大肠埃希菌 I 类整合子的检出率为 57.69%,这与国内李彬等<sup>[14]</sup>报道的 60.20%、刘衡川等<sup>[15]</sup>报道的 59.30% 相近。多重耐药菌组和非多重耐药菌组 I 类整合子的检出率分别为 66.00% 和 64.71%,两组间差异并无统计学意义( $P>0.05$ ),但两组分别与敏感菌组比较,差异均存在统计学意义( $P<0.01$ ),提示整合子与大肠埃希菌的耐药性密切相关。

结果显示,I 类整合子可变区大小在 1 000~3 500 bp 之间,其中 1 500 bp 左右的耐药基因盒最多,该耐药基因盒包含了 *aadA5* 和 *dfrA17* 两种耐药基因。介导氨基糖苷类药物耐药的 *aadA* 型基因盒和介导磺胺类药物耐药的 *dfrA* 型基因盒在 I 类整合子中出现最为频繁,9 种类型的耐药基因盒中共有 7 类包含了 *aadA* 型基因,3 类包含了 *dfrA* 型

基因,这两种基因盒是整合子介导的最常见的耐药基因,同文献报道<sup>[16]</sup>相符。

整合子阳性组和阴性组的耐药谱(表 2)显示,除了耐药率较低的碳青霉烯类、呋喃妥因、头孢哌酮/舒巴坦、头孢替坦和耐药性较高的氟喹诺酮类、头孢菌素类外,青霉素类、氨基糖苷类、磺胺类和  $\beta$ -内酰胺类及酶抑制剂复方药物差异均有统计学意义( $0.01<P<0.05$  或  $P<0.01$ ),推测可能与整合子携带了氨基糖苷类、磺胺类和  $\beta$ -内酰胺类的耐药基因有关。

当然,大肠埃希菌的耐药机制极其复杂,其多重耐药性是由多种耐药机制共同作用的结果。本次成功扩增出整合子可变区的菌株中,多重耐药菌占了 85.71%(24/28),这些多重耐药菌对氨基糖苷类、磺胺类以及青霉素类药物均呈较高的耐药率。虽然无法在耐药基因盒类型与耐药表型的关系上作进一步的深入分析,但可以肯定的是,整合子耐药基因盒是其耐药发生和传播的重要角色。

整合子的功能在于转录和表达基因盒。基因盒的可移动性以及抗菌药物的选择性压力,可能是驱使细菌捕获外源基因盒的原因<sup>[17]</sup>,这种特性使细菌提高了对生存环境的适应能力和生存能力<sup>[18]</sup>。有研究<sup>[19]</sup>发现,在没有抗菌药物压力的自然环境中,整合子的检出率仅为 3%~6%,这说明了抗菌药物的滥用与整合子的广泛存在有关。因此,加强整合子的研究将有助于了解细菌耐药的发生机制以及耐药性的播散防控工作。

### [参考文献]

- [1] Stokes H W, Hall R M. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons [J]. *Mol Microbiol*, 1989, 3(12): 1669-1683.
- [2] Chu Y W, Afzal-Shah M, Houang E T, et al. IMP-4, a novel metallo-beta-lactamase from nosocomial *Acinetobacter spp.* collected in Hong Kong between 1994 and 1998 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(3): 710-714.
- [3] Shibata N, Doi Y, Yamane K Y, et al. PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron [J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(12): 5407-5413.
- [4] Lee K, Yum J H, Yong D, et al. Novel acquired metallo-beta-lactamase gene, bla(SIM-1), in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(11): 4485-4491.

- [5] 李春辉, 吴安华. MDR、XDR、PDR 多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(1): 62-64.
- [6] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测结果[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(5): 321-329.
- [7] 王明贵. 我国抗菌药应用与细菌耐药的现状与变迁[N]. 中国医学论坛报, 2013-06-20.
- [8] Depardieu F, Podgajen I, Leclercq R, et al. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(1): 79-114.
- [9] Hall R M, Collis C M. Antibiotic resistance in gram-negative bacteria; the role of gene cassettes and integrons[J]. Drug Resist Updat, 1998, 1(2): 109-119.
- [10] Hall R M. Mobile gene cassettes and integrons; moving antibiotic resistance genes in gram-negative bacteria[J]. Ciba Found Symp, 1997, 207: 192-202.
- [11] Liebert C A, Hall R M, Summer A O. Transposon Tn21, flag-ship of the floating genome[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 1999, 63(3): 507-522.
- [12] Skold O. Sulfonamide resistance; mechanisms and trends[J]. Drug Resist Updat, 2000, 3(3): 155-160.
- [13] Poirel L, Cattoir V, Soussy C J, et al. Novel Ambler class A  $\beta$ -lactamase LAP-1 and its association with the plasmid-mediated quinolone resistance determinant QnrS1 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(2): 631-637.
- [14] 李彬, 傅蓄, 黄心宏, 等. 整合子与多重耐药大肠埃希菌相关性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2010, 22(2): 135-137.
- [15] 刘衡川, 兰全学. 多重耐药大肠埃希菌中 I 类整合子的研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6(3): 189-192.
- [16] 李劲松, 钱菊娣, 项领, 等. 医院感染革兰阴性杆菌中整合子介导耐药及水平播散机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(12): 1651-1655.
- [17] Rowe-Magnus D A, Mazel D. Integrons; natural tools for bacterial genome evolution[J]. Curr Opin Microbiol, 2001, 4(5): 565-569.
- [18] Hall R M, Collis C M. Mobile gene cassettes and integrons in evolution[J]. Ann N Y Acad Sci, 1999, 870(1): 68-80.
- [19] 孙康德, 冯志磊, 倪语星, 等. 大肠埃希菌和克雷伯菌临床分离株中整合子介导的多重耐药性的相关性分析[J]. 检验医学, 2008, 23(1): 47-50.

(本文编辑:任旭芝)

· 信息 ·

## 请关注“感控小蜘蛛”

做快乐的感控织网人, 分享感染预防与控制资讯和国内外专业文献。敬请关注微信公众号(gkxzz2014)。

