

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20193929

· 论 著 ·

耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌对喹诺酮类耐药机制的研究

苏珊珊,张吉生,王 英,王 勇,王宇超,李慧玲,张晓丽

(佳木斯大学附属第一医院检验科,黑龙江 佳木斯 154007)

[摘 要] **目的** 研究质粒介导喹诺酮耐药(PMQR)基因在耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)中的流行情况及耐药机制。**方法** 收集 2015 年 3 月—2018 年 3 月某院临床分离的 CRE 菌株,VITEK 2 Compact 分析仪对其进行鉴定及药物敏感试验,采用聚合酶链反应(PCR)及测序确定 PMQR 基因 *qnrA*、*qnrB*、*qnrS*、*qepA*、*acc(6')* *Ib-cr* 携带情况,通过质粒接合试验验证 PMQR 基因的水平转移。**结果** 耐碳青霉烯类大肠埃希菌对喹诺酮类药物的耐药率达 100%,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌对喹诺酮类药物的耐药率为 15.56%~33.33%。*acc(6')* *Ib-cr* 基因检出率最高(87.72%),其次为 *qnrB*(77.19%)和 *qnrS*(17.54%),有 2 株菌携带 *qnrA* 基因(3.51%),未分离出 *qepA* 基因,菌株同时含有 2 种或 3 种 PMQR 基因(84.21%)。8 株接合成功的菌株均存在 PMQR 基因转入,但喹诺酮类药物对其最低抑菌浓度无明显改变。**结论** 虽然该院 CRE 质粒介导喹诺酮耐药基因检出率高,但对喹诺酮类药物仍存在一定敏感性。

[关 键 词] 喹诺酮耐药基因;肠杆菌科细菌;耐碳青霉烯类肠杆菌;耐药性

[中图分类号] R378.2

Mechanisms of quinolone resistance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

SU Shan-shan, ZHANG Ji-sheng, WANG Ying, WANG Yong, WANG Yu-chao, LI Hui-ling, ZHANG Xiao-li (Department of Laboratory Medicine, First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154007, China)

[Abstract] **Objective** To study the prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) genes in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) and its resistance mechanism. **Methods** Clinically isolated CRE strains in a hospital from March 2015 to March 2018 were collected, then identified and performed antimicrobial susceptibility test by VITEK 2 Compact analyzer, carriage of PMQR genes *qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *qepA* and *acc(6')* *Ib-cr* were determined by polymerase chain reaction (PCR) and sequencing, the horizontal transfer of PMQR genes were verified by plasmid conjugation test. **Results** Resistance rates of carbapenem-resistant *Escherichia coli* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* to quinolones were 100% and 15.56% - 33.33% respectively. Detection rate of *acc(6')* *Ib-cr* gene was the highest (87.72%), followed by *qnrB* (77.19%) and *qnrS* (17.54%), 2 strains(3.51%) carried *qnrA* gene, *qepA* gene was not isolated, 84.21% of strains harbored 2 or 3 PMQR genes. PMQR gene was transfected into all the 8 conjugated strains, but minimum inhibitory concentration value of quinolones didn't change significantly. **Conclusion** The detection rate of PMQR genes in CRE in this hospital is high, but there is a certain sensitivity to quinolones.

[Key words] quinolone resistance gene; Enterobacteriaceae; carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; drug resistance

[收稿日期] 2018-05-23

[基金项目] 黑龙江省自然科学基金(D201224);黑龙江省卫生计生委科研项目(2017-405);佳木斯大学学科交叉项目(12J201505)

[作者简介] 苏珊珊(1992-),女(汉族),山东省昌邑县人,硕士研究生,主要从事细菌耐药机制研究。

[通信作者] 张晓丽 E-mail:jmszxl@163.com

大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌是耐碳青霉烯类肠杆菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)的主要分离菌株,引起较高的病死率并在全世界范围内流行,常对喹诺酮类药物表现出高度耐药性,已引起人们的关注^[1]。喹诺酮类药物自 20 世纪 60 年代进入临床后,常被用来治疗由肠道细菌引起的严重感染,广泛和不恰当的使用导致耐药株的产生^[2]。近年来,有关泛耐药肠杆菌对喹诺酮药物的耐药机制如降低药物对 DNA 回旋酶及拓扑异构酶Ⅳ的作用、外排泵上调和产生灭活酶等方面均有研究,而有关 CRE 对喹诺酮类药物耐药机制的研究还很少。故本研究探讨某院 CRE 对喹诺酮耐药基因的携带情况及耐药机制,为临床合理用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2015 年 3 月—2018 年 3 月住院患者分离出的非重复 CRE,筛选标准为对亚胺培南、美罗培南或厄他培南中至少一种药物耐药者或携带有碳青霉烯酶的菌株。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922。接合菌株为大肠埃希菌 J53AZR (叠氮钠耐药)。

1.2 药物敏感试验 采用 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪进行药敏试验,E-test 试纸条复核左氧氟沙星,亚胺培南的药敏结果(E-test 试纸条购自郑州安图生物公司),并用纸片扩散法复核厄他培南、美罗培南和环丙沙星的药敏结果(药敏纸片购自 OXOID 公司)。根据 2016 年美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准进行药敏折点的判定。

1.3 喹诺酮耐药基因检测 采取煮沸法提取菌株模板 DNA,PCR 法扩增 PMQR 基因 *qnrA*、*qnrB*、*qnrS*、*qepA*、*acc(6')* *Ib-cr*,引物参考文献[3]设计,由上海生工生物有限公司合成。总反应体系 25 μ L:Go Taq Master Mix 12.5 μ L,上、下游引物(10 μ mol/L)各 1 μ L,模板 DNA 1 μ L,ddH₂O 9.5 μ L。扩增条件:94℃预变性 5 min;94℃变性 30 s,55℃退火 30 s,72℃延伸 60 s,共循环 35 次;72℃延伸 10 min。扩增产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳后,用紫外凝胶成像与分析系统观察结果,目的

产物送上海生工生物有限公司测序,结果在 NCBI 网站上运用 BLAST 比对基因型。

1.4 其他耐药基因检测 碳青霉烯酶耐药基因:KPC、NDM、IMP; β -内酰胺酶耐药基因:SHV、CTX-M-15,检测方法参照文献[4]。

1.5 质粒接合试验 选取大肠埃希菌 J53AZR 为受体菌,分别挑取单个菌落配制成 0.5 麦氏单位的菌悬液,取 500 μ L 菌悬液加至 4 mL LB 肉汤培养基中混匀,放置摇床 35℃ 180 r/min,振摇 16 h。取 40 μ L J53AZR 和 160 μ L 供体菌于 EP 管中,高速离心 4 000 rpm 5min,去上清再加入 200 μ L LB 肉汤培养 18 h,接种在含有亚胺培南(1 mg/L)和叠氮钠(100 mg/L)的麦康凯培养基中培养 18 h,选取生长的菌落进行鉴定,通过药敏试验、PCR 检测耐药基因及测序确定接合菌耐药情况。

2 结果

2.1 菌株情况 2015 年 3 月—2018 年 3 月住院患者共分离出非重复的 CRE 57 株,其中肺炎克雷伯菌 45 株,大肠埃希菌 5 株,阴沟肠杆菌 7 株。

2.2 药敏试验结果 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)对喹诺酮类药物环丙沙星的耐药率为 33.33%,对左氧氟沙星的耐药率为 15.56%。耐碳青霉烯类大肠埃希菌(carbapenem-resistant *Escherichia coli*, CRECO)对喹诺酮类药物的耐药率为 100%,耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌(carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae*, CRECL)对喹诺酮类药物的耐药率为 57.14%。CRE 对 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、头孢菌素类、复方磺胺甲噁唑、碳青霉烯类抗生素的耐药率均达 71.43%以上,对氨基糖苷类药物庆大霉素和妥布霉素的耐药率在 71%以上,对阿米卡星的耐药率为 8.89%~40.00%。经左氧氟沙星 E-test 条和环丙沙星纸片扩散法复核,结果与 VITEK 2 Compact 的最低抑菌浓度(MIC)值一致。菌株耐药情况见表 1。

57 株 CRE 中 94.74%的菌株含有碳青霉烯酶 KPC、NDM、IMP 中的一种或多种, β -内酰胺酶基因 SHV、CTX-M-15 检出率为 85.96%和 80.70%。

表 1 57 株 CRE 对常见抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	肺炎克雷伯菌(<i>n</i> = 45)			大肠埃希菌(<i>n</i> = 5)			阴沟肠杆菌(<i>n</i> = 7)		
	敏感	中介	耐药	敏感	中介	耐药	敏感	中介	耐药
哌拉西林/他唑巴坦	0.00	4.44	95.56	0.00	0.00	100.00	28.58	0.00	71.42
氨苄西林/舒巴坦	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
头孢他啶	2.22	0.00	97.78	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
头孢唑林	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
头孢曲松	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
氨基南	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
亚胺培南	0.00	4.44	95.56	0.00	0.00	100.00	0.00	14.29	85.71
环丙沙星	15.56	51.11	33.33	0.00	0.00	100.00	42.86	0.00	57.14
左氧氟沙星	82.22	2.22	15.56	0.00	0.00	100.00	42.86	0.00	57.14
阿米卡星	91.11	0.00	8.89	60.00	0.00	40.00	71.43	0.00	28.75
庆大霉素	6.67	0.00	93.33	20.00	0.00	80.00	14.29	0.00	85.71
妥布霉素	6.67	4.44	88.89	0.00	20.00	80.00	14.29	14.29	71.42
复方磺胺甲噁唑	15.56	0.00	84.44	0.00	0.00	100.00	28.58	0.00	71.42

2.3 耐药基因检测结果 57 株 CRE 中 91.23% 的菌株含有喹诺酮耐药基因,测序结果经 Blast 比对,其中 *acc*(6')*Ib-cr* 分离率最高,为 87.72%,其次为 *qnrB*,分离率为 77.19%,*qnrS* 分离率为 17.54%,共检出 2 株菌携带 *qnrA*,分离率为 3.51%,未分离

出 *qepA* 基因。共检出 84.21% 的菌株同时含有 2 种或 3 种喹诺酮基因。基因检出情况见表 2。CRKP、CRECO 和 CRECL 中耐药株及敏感株携带 PMQR 基因情况比较,差异无统计学意义,见表 3。阳性基因电泳图及测序结果见图 1~2。

表 2 57 株 CRE 的 PMQR 基因检出情况(%)

基因	肺炎克雷伯菌(<i>n</i> = 45)		大肠埃希菌(<i>n</i> = 5)		阴沟肠杆菌(<i>n</i> = 7)	
	阳性数	阳性率(%)	阳性数	阳性率(%)	阳性数	阳性率(%)
<i>qnrB</i>	1	2.22	0	0.00	0	0.00
<i>acc</i> (6') <i>Ib-cr</i>	2	4.44	0	0.00	0	0.00
<i>qnrS</i>	0	0.00	0	0.00	1	14.29
<i>qnrB</i> + <i>acc</i> (6') <i>Ib-cr</i>	34	75.56	0	0.00	3	42.85
<i>qnrA</i> + <i>acc</i> (6') <i>Ib-cr</i>	1	2.22	0	0.00	0	0.00
<i>qnrS</i> + <i>acc</i> (6') <i>Ib-cr</i>	2	4.44	1	20.00	1	14.29
<i>qnrA</i> + <i>qnrB</i> + <i>acc</i> (6') <i>Ib-cr</i>	1	2.22	0	0.00	0	0.00
<i>qnrB</i> + <i>qnrS</i> + <i>acc</i> (6') <i>Ib-cr</i>	2	4.44	1	20.00	2	28.57

注:肺炎克雷伯菌中 2 株未检出,大肠埃希菌中 3 株未检出

表 3 57 株 CRE 中耐药株与敏感株 PMQR 基因检出情况

Table 3 Detection of PMQR genes in 57 CRE-resistant and susceptible strains

基因	肺炎克雷伯菌(n = 45)				大肠埃希菌(n = 5)		阴沟肠杆菌(n = 7)			
	耐药株 (n = 7)	阳性率 (%)	敏感株 (n = 38)	阳性率 (%)	耐药株 (n = 5)	阳性率 (%)	耐药株 (n = 4)	阳性率 (%)	敏感株 (n = 3)	阳性率 (%)
<i>qnrA</i>	0	0.00	2	5.26	0	0.00	0	0.00	0	0.00
<i>qnrB</i>	6	85.71	32	84.21	1	20.00	3	75.00	2	66.67
<i>qnrS</i>	1	14.29	3	7.89	2	40.00	3	75.00	1	33.33
<i>qepA</i>	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
<i>acc(6')Ib-cr</i>	7	100.00	35	92.11	2	40.00	3	75.00	3	100.00

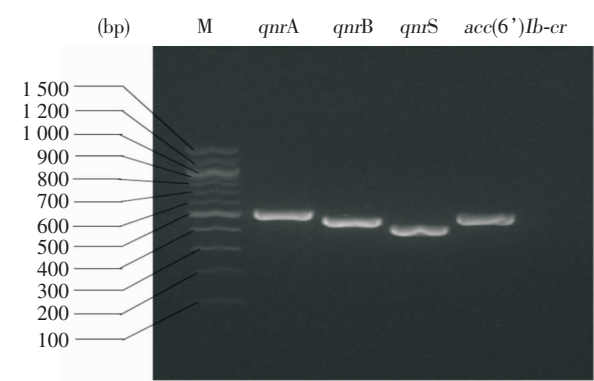


图 1 PMQR 阳性基因电泳图

Figure 1 Electrophoresis map of PMQR positive genes

2.4 接合试验结果 57 株 CRE 中有 9 株接合成功,其中肺炎克雷伯菌 6 株,大肠埃希菌 2 株,阴沟肠杆菌 1 株。除 1 株大肠埃希菌 *qnrB* 基因未转入,其余 PMQR 基因均成功转入 8 株接合子中,虽有 1 株接合子的左氧氟沙星 MIC 值发生改变,但 9 株接合子均对左氧氟沙星仍敏感。接合子 MIC 值见表 4。

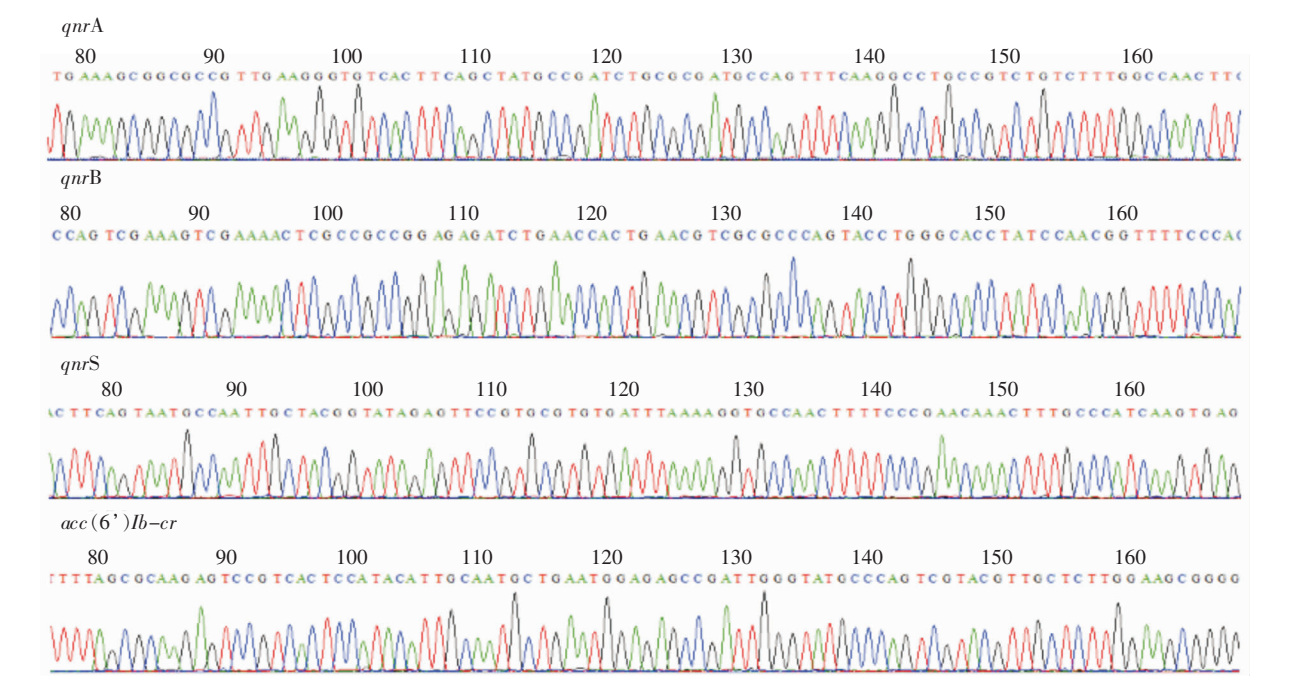


图 2 PMQR 阳性基因测序图

Figure 2 Sequencing map of PMQR positive genes

表 4 接合子耐药基因检出情况及抗菌药物 MIC 值(mg/L)

Table 4 Detection of resistance genes of transconjugants and MIC values of antimicrobial agents(mg/L)

分离株	耐药基因	哌拉西林/他唑巴坦	头孢他啶	亚胺培南	左氧氟沙星	阿米卡星
JKP9	KPC、 <i>qnrB</i> 、 <i>acc</i> (6') <i>Ib-cr</i>	≥128	4	≤0.25	≤0.12	≤2
JKP15	KPC、 <i>qnrB</i> 、 <i>acc</i> (6') <i>Ib-cr</i>	≥128	16	0.5	1	≤2
JKP18	KPC、 <i>qnrB</i> 、 <i>acc</i> (6') <i>Ib-cr</i>	64	≤0.12	0.5	≤0.12	≤2
JKP24	KPC、 <i>qnrB</i> 、 <i>acc</i> (6') <i>Ib-cr</i>	≤4	0.25	≤0.25	≤0.12	≤2
JKP28	KPC、 <i>qnrB</i> 、 <i>acc</i> (6') <i>Ib-cr</i>	≤4	16	0.5	≤0.12	≤2
JKP35	KPC、 <i>qnrB</i> 、 <i>acc</i> (6') <i>Ib-cr</i>	≥128	16	≤0.25	≤0.12	≤2
JECO19	NDM、 <i>qnrS</i> 、 <i>acc</i> (6') <i>Ib-cr</i>	≥128	≥64	8	≤0.12	≤2
JECO27	NDM	≥128	≥64	≥16	≤0.12	≤2
JECL38	NDM、 <i>qnrB</i> 、 <i>acc</i> (6') <i>Ib-cr</i>	≥128	≥64	≥16	≤0.12	≤2
J53	—	≤4	≤0.12	≤0.25	≤0.12	≤2

3 讨论

喹诺酮类药物为人工合成的抗菌药物,因其抗菌谱广、体内分布广、不良反应少被临床广泛应用于抗感染,其作用靶点为革兰阴性菌 DNA 回旋酶及拓扑异构酶Ⅳ,结合后形成“喹诺酮-酶-DNA”三元复合物,破坏细菌 DNA 结构抑制其复制^[5]。随着临床越来越多的应用该类药物,2016 年 CHINT 耐药监测数据显示,我国大肠埃希菌对喹诺酮类药物的耐药率为 52.9%,黑龙江省更高达 60.1%,故引起我们对喹诺酮耐药机制的研究^[6]。

1998 年美国在 1 例肺炎克雷伯菌中首次发现 PMQR 基因被命名为 *qnrA*,随后 *qnrB*、*qnrC*、*qnrS* 接连被报道^[7]。*qnr* 基因因其能够编码 Qnr 蛋白,保护细菌 DNA 促旋酶及拓扑异构酶介导耐药而引起人们的关注。喹诺酮耐药机制还包括 *acc*(6')*Ib-cr* 介导的灭活酶产生,*qepA* 介导的细菌外排泵上调以及 *gyrA* 和 *parC* 引起的外膜通透性的改变,通过使药物敏感性下降和难以进入细菌内部的共同作用导致细菌对喹诺酮类药物耐药^[8]。

CRE 自发现以来的几十年间迅速在全球多个国家及地区广泛流行,因其仅对替加环素和多粘菌素敏感,临床几乎无药可用。细菌对碳青霉烯类抗生素耐药往往也表现对喹诺酮类药物耐药,有报道^[9]产 KPC-2 型 CRKP 对喹诺酮药物耐药主要为 *gyrA* 和 *parC* 基因发生突变。本研究 CRE 中 PMQR 的检出率为 91.23%,其中 *acc*(6')*Ib-cr* 基因为肠杆菌中携带率最高的基因,可能是导致对喹诺酮类耐药最主要的原因,与阮荣华等^[10]的报道一

致,其也可能导致了本研究中收集菌株对庆大霉素、妥布霉素的高水平耐药^[7]。有研究^[9]发现,CRE 对喹诺酮类药物耐药还可能是染色体介导的。其次为 *qnrB*(77.19%)、*qnrS*(17.54%)和 *qnrA*(3.51%)基因,其检出率分布与台湾报道的阴沟肠杆菌相似,但检出率均高于该报道^[11]。本试验未检出 *qepA* 基因,说明该院喹诺酮耐药机制与细菌外排泵的上调无直接相关性。共检出 84.21%的菌株同时含有 2 种或 3 种喹诺酮基因,说明该院 CRE 携带高水平的 PMQR 基因。

CRKP 中 *acc*(6')*Ib-cr* 检出率为 93.33%,*qnrB* 检出率为 84.44%,同时携带这两种基因的菌株为 82.22%,并且有 3 株菌同时携带 3 种 PMQR 基因。在 CRKP 中检出 2 株 *qnrA* 基因,但在大肠埃希菌和阴沟肠杆菌中未检出此基因,验证了 *qnrA* 易在肺炎克雷伯菌中携带的结论^[12]。该院 CRKP 对喹诺酮药物的非敏感率为 84.43%,对左氧氟沙星的非敏感率为 17.78%,此结果可能与 PMQR 基因仅赋予低水平的喹诺酮类药物耐药性有关^[2,13],由于 CRKP 还携带了 KPC、SHV、CTX-M-15 基因,可能使 PMQR 基因表达水平受影响。

CRECO 对喹诺酮药物的耐药性比 CRKP 及 CRECL 高,与报道^[14]结果相似。本研究发现,CRECO 均对喹诺酮药物耐药,但有 3 株菌并未检出 PMQR 基因,此现象也可能与其他耐药机制如染色体的突变导致喹诺酮药物高水平耐药相关。提示临床不应选用喹诺酮类药物治疗 CRECO 引起的感染。

7 株 CRECL 存在 6 株携带多种 PMQR 基因的现象,主要为 *qnrB*、*qnrS* 与 *acc*(6')*Ib-cr* 组合,对喹诺酮类药物的耐药性与 Peymani 等^[2]的报道一致。

研究发现许多产 ESBLs 的分离株对氨基糖苷类和氟喹诺酮类药物具有耐药性^[15],该院阴沟肠杆菌携带金属 β -内酰胺酶 NDM、IMP 并伴有 SHV、CTX-M-15 存在,多种耐药机制导致对喹诺酮类药物耐药。

本次试验共有 9 株菌接合成功,除 1 株大肠埃希菌 *qnrB* 基因未转入,另一株大肠埃希菌未携带 PMQR 基因,其余菌株 PMQR 基因均成功转入到接合子中,但接合子中对左氧氟沙星 MIC 值只有一株明显的改变,与其他研究结果有一定的差异^[7,16]。编码碳青霉烯酶的基因通常位于携带喹诺酮和氨基糖苷类耐药基因的大质粒上,所以在接合子中存在 PMQR 基因和碳青霉烯酶共同转移的情况,在对碳青霉烯类药物耐药性下降的情况下,可能存在 PMQR 基因,但是其并未表达,从而导致接合子耐药水平不变。在本研究中接合成功菌株并未表达出对喹诺酮药物的耐药现象,但是否存在应用喹诺酮类抗菌药物后引起喹诺酮类耐药基因高水平的表达从而导致耐药情况,需要进一步研究。另外 PMQR 基因的水平传播仍需要引起医院的重视,并采取相应控制措施。

综上所述,该院 CRE 携带高水平 PMQR 基因导致喹诺酮药物的低水平耐药,证实 PMQR 基因作用较弱,而其他耐药机制对其耐药的产生起到了关键作用。但 PMQR 基因的高携带率是个不容忽视的问题,在临床喹诺酮类药物大量使用,抗菌药物选择压力下,PMQR 基因表达可能增强,并通过质粒在细菌之间进行传播,导致喹诺酮类抗菌药物高水平耐药。医院应长期对 PMQR 基因流行情况进行监测,并指导临床医生遵循喹诺酮类抗菌药物使用适应证及专家共识,减少耐药菌的产生。

[参 考 文 献]

[1] Zheng B, Dai Y, Liu Y, et al. Molecular epidemiology and risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in eastern China [J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1061.

[2] Peymani A, Farivar TN, Najafipour R, et al. High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in *Enterobacter cloacae* isolated from hospitals of the Qazvin, Alborz, and Tehran provinces, Iran [J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2016, 49(3): 286–291.

[3] 吕月蒙. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分子特征、耐药机制及药物发现[D]. 北京:北京协和医学院, 2015.

[4] 宫雪, 王勇, 张吉生, 等. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌耐药机制及同源性分析[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(4): 270–273.

[5] 付启云, 郑绍同. 常见医院感染病原菌对喹诺酮类药物的耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(6): 457–460.

[6] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481–491.

[7] Yang HY, Nam YS, Lee HJ. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes among ciprofloxacin-nonsusceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood cultures in Korea [J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2014, 25(3): 163–169.

[8] 龙永艳, 吴葵, 傅松哲, 等. 质粒介导的喹诺酮耐药细菌的耐药机制[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(1): 122–126, 138.

[9] 黄支密, 夏守慧, 沈娟, 等. 携带 bla_(KPC-2)型碳青霉烯酶基因泛耐药肺炎克雷伯菌对喹诺酮类耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(8): 1684–1686.

[10] 阮荣华, 段达荣, 叶雅丽, 等. 门诊患者尿液分离大肠埃希菌喹诺酮类耐药机制研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(22): 3319–3320.

[11] Wu JJ, Ko WC, Tsai SH, et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants *QnrA*, *QnrB*, and *QnrS* among clinical isolates of *Enterobacter cloacae* in a Taiwanese hospital [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(4): 1223–1227.

[12] Kim HB, Park CH, Kim CJ, et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants over a 9-year period [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(2): 639–645.

[13] 兰芳俊, 吴娟, 何清雯, 等. 临床分离大肠埃希菌质粒介导喹诺酮耐药基因和 β 内酰胺酶基因检测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(3): 293–297.

[14] 何礼贤. 喹诺酮类抗菌药物的耐药现状、恰当评价和合理使用 [J]. 国外医药(抗生素分册), 2015, 36(6): 249–255.

[15] Garcia-Fulgueiras V, Bado I, Mota MI, et al. Extended-spectrum β -lactamases and plasmid-mediated quinolone resistance in enterobacterial clinical isolates in the paediatric hospital of Uruguay [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(8): 1725–1729.

[16] 毛小琴, 苑荣亮. 医院肠杆菌科细菌质粒介导喹诺酮耐药机制研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(12): 1140–1143, 1147.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式: 苏珊珊, 张吉生, 王英, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌对喹诺酮类耐药机制的研究[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(2): 99–104. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20193929.

Cite this article as: SU Shan-shan, ZHANG Ji-sheng, WANG Ying, et al. Mechanisms of quinolone resistance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(2): 99–104. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20193929.