

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2013.03.004

· 论 著 ·

耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染暴发的分子流行病学研究

孟小斌, 张国雄

(梅州市人民医院, 广东 梅州 514031)

【摘要】 **目的** 分析某院耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)的分子流行病学特征和耐药机制,为预防和控制医院感染提供依据。**方法** 对该院 2010 年 1 月—2012 年 5 月临床分离的 32 株 CRAB,采用随机扩增多态性 DNA 法进行基因分型,并进行流行病学分析;通过改良 Hodge 试验和 EDTA 协同试验对碳青霉烯酶进行表型分析;检测外排泵抑制剂羰基氰氯苯腙(CCCP)对美罗培南最低抑菌浓度(MIC)的影响,筛选外排泵表型阳性菌株。**结果** 32 株 CRAB 检测出 9 种基因型,其中以 A(10 株)、H(7 株)两种基因型为主,其次为 I 型(4 株),B 和 E 基因型各 3 株,其他基因型各有 1 或 2 株。2012 年 3—5 月分离 11 株 CRAB,10 株为 H(7 株)和 I(3 株)两种基因型,1 株为 A 型。21 株(65.63%)CRAB 检测到 OXA-23 特异性条带,且其在改良 Hodge 试验中均为阳性(包括 2012 年 3—5 月分离的 11 株 CRAB);除 1 株 CRAB 检测到 NDM-1 外,其余金属 β -内酰胺酶基因检测均为阴性;CRAB 在 CCCP 存在的条件下对美罗培南 MIC 仅有轻微改变,均为外排泵表型阴性。CRAB 主要分布在重症监护室(13 株)和神经外科(7 株)。**结论** 该院 2012 年 3—5 月间暴发了 CRAB 同一基因型克隆株的医院感染,鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物耐药的主要机制是表达 OXA-23;鲍曼不动杆菌对美罗培南耐药与外排泵无关,产 NDM-1 菌株已在该院出现。

【关键词】 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌;鲍曼不动杆菌;耐药机制;医院感染;抗药性;微生物;多重耐药;分子流行病学

【中图分类号】 R181.3⁺9 R378.99 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-9638(2013)03-0173-06

Molecular epidemiologic characterization of infection outbreaks caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

MENG Xiao-bin, ZHANG Guo-xiong (Meizhou People's Hospital, Meizhou 514031, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the epidemiologic characteristics and drug resistance mechanism of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) isolated from a hospital, so as to guide prevention and control of healthcare-associated infection(HAI). **Methods** A total of 32 CRAB strains isolated clinically from January 2010 to May 2012 were performed genotyping by randomly amplified polymorphic DNA fingerprinting, and epidemiological analysis was conducted; carbapenemase were screened by modified Hodge test and EDTA-disk synergy test. The effect of efflux pump inhibitor carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone (CCCP) on minimum inhibitory concentration of meropenem was detected, efflux pump positive strains were screened. **Results** 32 CRAB strains displayed 9 kinds of genotypes, type A, H, I, B, E, and other types were 10, 7, 4, 3, 3, and 1-2 isolates respectively. From March to May, 2012, 11 CRAB strains were isolated, type H, I, and A were 7, 3, and 1 isolates respectively. 21 (65.63%) CRAB strains expressed oxacillinase (OXA-23), and were positive in modified Hodge test (including 11 strains isolated in March-May, 2012); Except 1 isolate was detected New Delhi-Metallo-1 (NDM-1), all other strains were negative for metallo-lactamase test; the presence of CCCP slightly changed the MIC of meropenem to CRAB, all were negative for phenotype of efflux pump. CRAB strains were mainly isolated from patients in intensive care unit(13 isolates) and neurology department(7 isolates). **Conclusion** The outbreak of HAI of the clone with i-

【收稿日期】 2012-08-12

【基金项目】 梅州市科技计划项目(2011B65)

【作者简介】 孟小斌(1973-),男(汉族),广东省梅州市人,副主任药师,主要从事临床药理学微生物药学研究。

【通讯作者】 张国雄 E-mail: mzsrmmy@yahoo.cn

identical genotype occurred in this ICU between March and May, 2012. Carbapenem-resistance mechanism of *A. baumannii* can be attributed to the expression of OXA-23, and meropenem-resistance is not related to the efflux pump, CRAB strain expressing NDM-1 has been detected in this hospital.

[Key words] carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; *Acinetobacter baumannii*; drug-resistance mechanism; healthcare-associated infection; drug resistance, microbial; multidrug resistance; molecular epidemiology

[Chin Infect Control, 2013, 12(3): 173-177, 181]

鲍曼不动杆菌广泛存在于医院和社区环境,是一类重要的条件致病菌,主要引起肺炎、尿道感染、伤口感染和菌血症,易于获得或形成耐药性,已成为全球和地区性健康的最大威胁之一。碳青霉烯类抗生素通常被认为是治疗革兰阴性菌严重感染的最后一道防线。随着广谱抗菌药物和免疫抑制剂的广泛使用,耐碳青霉烯类抗生素的鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)的分离比例逐年升高。2009 年和 2010 年,中国 CHINET 细菌耐药性监测结果^[1-2]显示,鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物的耐药率分别达到了 50% 和 60% 以上。CRAB 的出现降低了碳青霉烯类药物对鲍曼不动杆菌的有效性,CRAB 感染患者较碳青霉烯类敏感菌感染患者的住院时间长、死亡率高^[3]。鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物的耐药机制复杂,通常以产碳青霉烯类水解酶为主,也包括外膜蛋白缺失、外排泵表达上调等。不同地区的临床分离株在克隆的播散类型上,其耐药谱、基因型和耐药机制存在差别。因此,对鲍曼不动杆菌感染进行地区性监测,对于预防医院感染、促进临床合理用药具有积极的意义。本研究比较了近几年本院 CRAB 的临床分离变化情况,并对其流行病学特点及耐药机制进行初步分析,指导临床合理用药,减少耐药株的产生,为预防与控制医院感染提供临床依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 鲍曼不动杆菌分离自本院 2010 年 1 月—2012 年 5 月临床各标本,同一患者留取初次分离株。标本包括痰液、脓液、胸腔积液、腹腔积液、血液、尿液等。采用法国生物梅里埃公司 VITEK2 compact 分析仪对所有菌株进行系统鉴定。质控菌株包括大肠埃希菌 ATCC 25922 和铜绿假单胞菌 ATCC 27853,菌株均购自广东省微生物研究所。

1.2 试剂 药敏纸片包括氨苄西林/舒巴坦、氨曲南、环丙沙星、头孢替坦、头孢曲松、头孢他啶、头孢吡肟、庆大霉素、妥布霉素、左氧氟沙星、亚胺培南、

美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦、复方磺胺甲噁唑,均为英国 Oxoid 公司产品;美罗培南标准品为中国药品生物制品检定所提供,批号 130506200702;M-H 平板为广东江门凯林公司生产;基因组提取试剂盒购自上海生工生物工程技术有限公司;2×PCR plus mix 为天根公司产品;羧基氰氯苯胍(CCCP)为 Sigma 公司产品。

1.3 仪器 包括 VITEK2 compact 分析仪(法国生物梅里埃公司),PCR 扩增仪(美国 ABI 公司),凝胶成像仪(上海天能公司)。

1.4 方法

1.4.1 药敏试验 采用 K-B 法检测鲍曼不动杆菌对 14 种抗菌药物的敏感性,琼脂稀释法检测鲍曼不动杆菌对美罗培南的最低抑菌浓度(MIC)。实验方法及结果判断标准均参照美国临床实验室标准化研究所(CLSI)2010 年版标准。

1.4.2 随机引物多态性 DNA(RAPD)分型 将单菌落过夜培养后,用试剂盒提取基因组 DNA,依据叶明亮等^[4]报道,采用随机引物 BB14(序列为 5'-ACCGTGGGTG-3')进行聚合酶链反应(PCR)。反应体系为:2×PCR plus mix 10 μL,10 μmol/L 随机引物 2 μL(终浓度为 1 μmol/L),模板 DNA 1 μL(100 ng),用水补至 20 μL;PCR 扩增条件为:95℃ 5 min;95℃ 30 s,36℃ 45 s,72℃ 2 min,共 40 个循环;最后 72℃ 延伸 10 min。

1.4.3 碳青霉烯酶表型检测 采用改良 Hodge 试验检测碳青霉烯酶^[5]:0.5 麦氏浊度单位大肠埃希菌 ATCC 25922 菌液均匀涂布 M-H 平板,将亚胺培南纸片贴于平板中央,将待测菌株自药敏纸片边缘向平板外沿划线培养,37℃ 过夜培养后观察结果,亚胺培南抑菌圈内出现大肠埃希菌矢状生长者表明待测菌产碳青霉烯酶。EDTA 协同试验检测金属 β-内酰胺酶:将待测菌以 0.5 麦氏浊度单位涂布于 M-H 平板,将 2 片亚胺培南和 1 张空白纸片放置于平板上,往其中一片亚胺培南和空白纸片上分别滴加 3 μL 10 mmol/L EDTA,37℃ 培养过夜,若滴加

EDTA 的亚胺培南纸片所产生的抑菌圈比不滴加 EDTA 的亚胺培南纸片所产生的抑菌圈直径 ≥ 5 mm, 则可判断该检测菌表达金属酶。

1.4.4 水解碳青霉烯类抗生素耐药基因的检测
根据 Ellington 等^[6] 的报道, 采用多重 PCR 方法

(multiplex PCR assay) 检测金属酶 VIM 家族、IMP 家族及 SPM、GIM 和 SIM 基因是否存在于待测菌中; 金属酶 NDM-1 的检测参照文献^[7] 进行; 根据 OXA-23 的特异性序列设计引物进行 PCR 检测。各基因引物序列见表 1。

表 1 碳青霉烯酶基因 PCR 引物序列及扩增片段长度

Table 1 PCR primer sequence and expected product size of carbapenemase

Enzyme	Gene	Primer sequence (5' - 3')	Fragment length(bp)
Oxacillinase	OXA-23	F: ACTTGCTATGTGGTTGCTTC R: TGGAAGCTGTGTATGTGCTA	555
Metalloenzyme	VIM family (VIM - 1, - 2, - 7)	F: GATGGTGTGGTTCGCATA R: CGAATGCGCAGCACCAG	390
	IMP family (IMP - 1, - 2, - 4, - 7, - 12)	F: GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC R: CCAAACYACTASGTTATCT	188
	GIM-1	F: TCGACACACCTTGGTCTGAA R: AACTTCCAACCTTGGCCATGC	477
	SPM-1	F: AAAATCTGGGTACGCAAACG R: ACATTATCCGCTGGAACAGG	271
	SIM-1	F: TACAAGGGATTCCGCATCG R: TAATGGCCTGTTCCCATGTG	570
	NDM-1	F: CTTCCAACGGTTTGATCGTC R: TAGTGCTCAGTGTCCGCATC	466

1.4.5 外排泵表型检测 依据刘宏博等^[8] 报道, 按照琼脂稀释法测定 MIC, 分别在加入和不加外排泵抑制剂 CCCP(10 μ g/mL) 的情况下, 检测观察待测菌对美罗培南 MIC 的变化。当 CCCP 存在的情况下 MIC 降低 >4 倍, 则判断为外排泵表型阳性。

表 2 32 株 CRAB 对抗菌药物的耐药率(%)

Table 2 Antimicrobial resistance rates of 32 CRAB isolates(%)

Antimicrobial	Resistant	Sensitive
Polymyxin	3.13	96.87
Amikacin	68.75	31.25
Minocycline	50.00	50.00
Cefoperazone/sulbactam	68.75	31.25
Compound sulfamethoxazole	100.00	0.00
Tobramycin	90.62	9.38
Cefepime	90.62	9.38
Ampicillin/sulbactam	100.00	0.00
Ciprofloxacin	100.00	0.00
Levofloxacin	100.00	0.00
Piperacillin/tazobactam	87.50	12.50
Aztreonam	87.50	12.50
Ceftriaxone	100.00	0.00
Ceftazidime	100.00	0.00
Imipenem	100.00	0.00
Meropenem	100.00	0.00

2 结果

2.1 各年度 CRAB 检出情况和药敏结果 2010 年分离鲍曼不动杆菌 181 株, 其中 CRAB 4 株 (2.21%); 2011 年分离鲍曼不动杆菌 282 株, 其中 CRAB 11 株 (3.90%); 2012 年 1—5 月分离鲍曼不动杆菌 153 株, 其中 CRAB 17 株 (11.11%)。32 株 CRAB 的药敏结果见表 2。

2.2 CRAB 分子流行病学调查

2.2.1 32 株 CRAB 的 RAPD 分型 RAPD 分型标准: ≥ 1 条带型差异为一型。利用 BB14 作为随机引物, 对 32 株 CRAB 进行 PCR 扩增, 获得 9 种基因型(A—I)。见图 1。

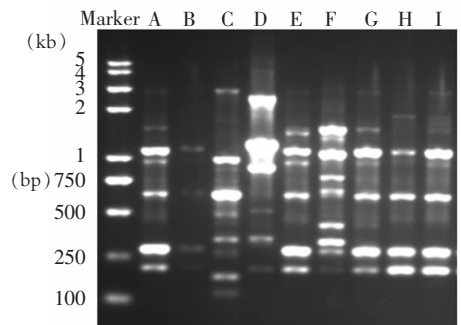


图 1 32 株 CRAB 的 RAPD 分型图谱

Figure 1 Nine genotypes of 32 CRAB clinical isolates based on RAPD assay

2.2.2 CRAB 基因型 32 株 CRAB 以 A(10 株)、H(7 株)两种基因型为主,其次为 I 型(4 株),B 和 E 基因型各 3 株,其他基因型各有 1 或 2 株。2012 年

3—5 月分离 CRAB 11 株,10 株为 H(7 株)和 I(3 株)两种基因型,1 株为 A 型。各基因型 CRAB 在科室的分布见表 3。

表 3 各基因型 CRAB 在科室的分布

Table 3 Distribution of CRAB isolates with different genotypes in different departments

Genotype	Year 2010		Year 2011		Year 2012	
	Department	No. of isolates	Department	No. of isolates	Department	No. of isolates
A	Intensive care unit	2	Emergency intensive care unit	2	Cardiologic medicine	1
			Respiratory diseases	1	Respiratory diseases	1
			Burn	1	Intensive care unit	1
			Neurology	1		
B	Neurosurgery	1	Intensive care unit	2		
C	Intensive care unit	1				
D			Dermatology	1		
E			Respiratory diseases	2	Burn	1
F					Nephrology	1
G					Neurosurgery	2
H					Intensive care unit	5
					Neurosurgery	2
I			Neurosurgery	1	Intensive care unit	2
					Neurosurgery	1

2.3 碳青霉烯酶表型检测 改良 Hodge 试验检测结果显示,32 株 CRAB 中,24 株(75.00%)呈现矢状生长;EDTA 协同试验中仅有 1 株菌对亚胺培南抗性逆转,见图 2。

验中均为阳性(包括 2012 年 3—5 月分离的 11 株 CRAB),见图 3。1 株 CRAB 检测到 *NDM-1*(见图 4),该菌株在 EDTA 协同试验阳性;CRAB 其余金属 β -内酰胺酶基因检测均为阴性。将 *NDM-1* 特异性引物扩增到的 PCR 产物送测序,结果为 *NDM-1* 序列。根据 NCBI 发表的 *NDM-1* 序列设计特异性引物扩增 *NDM-1* 序列全长,并将 PCR 产物测序结果与香港分离的大肠埃希菌 HK-01 质粒 pNDM-HK 携带的 *blaNDM-1* 基因进行 Blast 比对,同源率为 100%。

2.5 外排泵抑制剂 CCCP 对碳青霉烯类抗生素抗菌活性的影响 32 株 CRAB 加入外排泵抑制剂 CCCP,未出现明显的美罗培南 MIC 降低,为外排泵表型阴性。

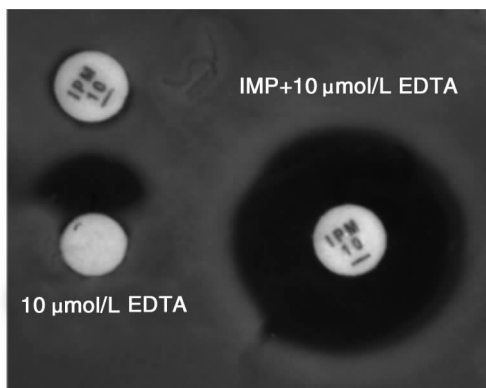
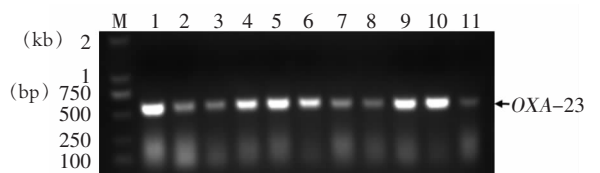


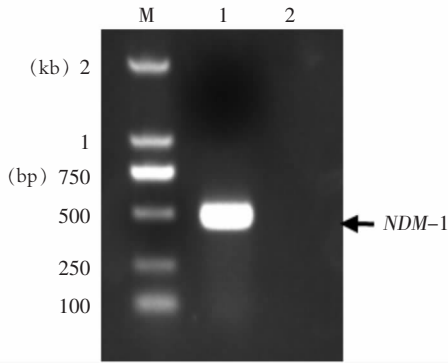
图 2 金属 β -内酰胺酶阳性的 EDTA 协同试验结果
Figure 2 EDTA-disk synergy test result of positive metallo- β -lactamase

2.4 碳青霉烯酶基因检测 采用 PCR 法检测主要编码碳青霉烯酶的基因,包括鲍曼不动杆菌中最为常见的苯唑西林酶 *OXA-23* 和金属 β -内酰胺酶 *VIM*、*IMP*、*GIM-1*、*SPM-1*、*SIM-1* 和 *NDM-1*。32 株 CRAB 中,21 株(65.63%)检测到 *OXA-23* 特异性条带,且 21 株 *OXA-23* 表达菌在改良 Hodge 试



M: Marker DL2000; 1—11: CRAB strains isolated from March to May, 2012

图 3 *OXA-23* 特异性引物 PCR 扩增 CRAB 电泳图
Figure 3 PCR assay for the gene encoding *OXA-23* in CRAB isolates



M: Marker DL2000; 1: Positive strains of *NDM-1* amplification; 2: Negative strains of *NDM-1* amplification

图 4 *NDM-1* 特异性引物 PCR 扩增 CRAB 电泳图

Figure 4 PCR assay for the gene encoding *NDM-1* in CRAB isolates

3 讨论

近年本院 CRAB 临床分离率为 2%~11%，远低于国内平均水平 50%~60%^[1-2]，说明 CRAB 感染存在明显的地区性差异。但是，本院 CRAB 临床分离率表现出逐年上升趋势，尤其是多重耐药株向泛耐药株的快速进化，2010 年约 50% 的亚胺培南耐药菌表现为多重耐药，2012 年则均为泛耐药，说明耐药形式严峻。32 株 CRAB 标本来源以痰为主，主要分离自 ICU 和呼吸科，与已有的文献报道^[9-10]一致，说明鲍曼不动杆菌在呼吸道易定植，难清除。因而，提醒 ICU 和呼吸科医护人员在为患者进行诊疗操作过程中，一定要加强医院感染相关环节的控制，减少鲍曼不动杆菌医院感染的发生。

对本研究中 32 株 CRAB 进行 RAPD 分型发现，存在 9 种基因型，流行株以 A 型和 H 型为主。流行病学调查表明，近几年一直存在 A 型菌，主要分离自呼吸科标本；共有 7 株 H 型，集中出现在 2012 年 3—5 月，该时间段还分离到 3 株 I 型菌；2012 年 3—5 月分离的 11 株 CRAB 全部为碳青霉烯酶基因 *OXA-23* 阳性。表明本院 2012 年 3—5 月间暴发了 CRAB 医院感染；分析表明，最初在 ICU 暴发流行，其后播散至其他科室。当发现暴发流行后，立即启动感染管理与控制紧急措施^[11]，随后 2 个月的监测表明感染被有效控制。

鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物的耐药机制复杂，通常以产生碳青霉烯类水解酶为主，或合并细菌膜主动外排泵过度表达、PBPs 对碳青霉烯类的亲和

力降低、外膜通透性降低等。碳青霉烯酶主要包括 Ambler 分类中的 A、B、D 类酶，最为常见的是 D 类酶中的 *OXA-23* 和 B 类酶中的 *IMP*、*VIM* 等金属酶。本研究 32 株 CRAB 中，有 21 株检测到了 *OXA-23*，说明 *OXA-23* 是本地区鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药的重要机制，阳性率与其他地区的文献报道^[12]相近。很大程度上，CRAB 的出现归因于 *OXA* 类型碳青霉烯酶基因能够有效地水平扩散至鲍曼不动杆菌，表达 *OXA-23* 的菌株通常会对碳青霉烯类药物有很强的抗性。

目前获得性金属酶主要是在铜绿假单胞菌和不动杆菌属的临床分离株中检出，可分为 6 类：含有多种变异体的 *VIM* 和 *IMP* 家族，仅含有单个成员的 *SPM*、*GIM* 和 *SIM*，以及 2009 年初次报道的新德里金属 β -内酰胺酶 1 (*NDM-1*)^[13]。本研究 32 株 CRAB 菌中仅 1 株 *NDM-1* 阳性，其他各类金属酶检测均为阴性。*NDM-1* 是一种新的超级耐药基因，编码产物能水解几乎所有的 β -内酰胺类抗生素，尤其对碳青霉烯类有很强的水解活性，且具有很强的水平传递能力，因而其鉴定引起了广泛关注。目前国内有关 *NDM-1* 的报道并不多，已有的报道包括：Chen 等^[14]从 18 个省 11 298 株临床革兰阴性杆菌中检测到 4 株 *NDM-1* 阳性菌，全部为鲍曼不动杆菌；Fu 等^[15]从全国 726 株非鲍曼不动杆菌属中鉴定出 9 株 *NDM-1* 阳性菌，分别属于 7 个不同的不动杆菌亚种，来源于 6 个不同的省份。鉴于 *NDM-1* 菌株在本院出现，我们加强了对它的监测和管理，防止形成蔓延趋势，以免对本院的感染预防和控制造成严重影响。

[参考文献]

- [1] 张小江,徐英春,俞云松,等. 2009 年中国 CHINET 鲍曼不动杆菌细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(6): 441-446.
- [2] 习慧明,徐英春,朱德妹,等. 2010 年中国 CHINET 鲍曼不动杆菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(2): 98-104.
- [3] Sheng W H, Liao C H, Lauderdale T L, et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(9): 764-769.
- [4] 叶明亮,吴海寰,侯小琦,等. 鲍曼不动杆菌随机扩增多态性 DNA 法基因分型[J]. 临床检验杂志, 2005, 23(3): 198-199.

综上所述,为减少艾滋病患者的医院感染风险,可采取如下措施:尽早开始有效的抗病毒治疗;尽早采集各相关感染部位的标本进行病原体培养和药敏测定,合理使用抗菌药物;缩短住院时间;做好呼吸道和肠道感染的隔离工作;在进行侵袭性操作时,认真落实医务人员的标准预防措施,做好手卫生,严格执行无菌操作,将有助于降低艾滋病患者医院感染率,保障患者住院安全,提高其生存质量和延长存活时间。

由于本研究为回顾性的临床研究,收集的病例时间段长达 10 年,随着时间和技术的进步,临床诊断水平和病原体检测方法可能存在不统一的问题,因此有必要进一步开展前瞻性的队列研究,使用统一标准的诊断和病原体检测方法对艾滋病住院患者的医院感染状况进行系统地监测。

[参考文献]

[1] Pandie M, Van der Plas H, Maatens G, *et al.* The role of the

infectious diseases unit at Groote Schuur Hospital in addressing South Africa's greatest burden of disease[J]. *S Afr Med J*, 2012, 102(6):528-531.

- [2] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南[J]. *中华传染病杂志*, 2006, 24(2):133-144.
- [3] Lopez A D, Mathers C D. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002—2003[J]. *Ann Trop Med Parasitol*, 2006, 100(5-6):481-499.
- [4] 武迎宏, 郭沈. 93 所医院感染死亡病例的调查分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(20):4251-4253.
- [5] 黄丽芬, 唐小平, 蔡卫平, 等. 广东地区 762 例住院人类免疫缺陷病毒患者机会性感染分析[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(8):653-656.
- [6] 吴安华, 任南, 文细毛, 等. 159 所医院医院感染现患率调查结果与分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2005, 4(1):12-17.
- [7] 曾邦伟, 战榕, 吴小燕, 等. 福建省医院感染横断面调查结果趋势分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(6):1098-1100.
- [8] 黄丽芬, 唐小平, 蔡卫平, 等. 广东地区 345 例 HIV/AIDS 患者死亡原因分析[J]. *中华实验与临床病毒学杂志*, 2013, 27(1):57-60.

(上接第 177 页)

- [5] 张晓兵, 刘星, 龚雅利, 等. 碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌分子流行病学及耐药机制的研究[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(5):502-505.
- [6] Ellington M J, Kistler J, Livermore D L, *et al.* Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo-beta-lactamases[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(2):321-322.
- [7] Islam M A, Talukdar P K, Hoque A, *et al.* Emergence of multidrug-resistant NDM-1-producing gram-negative bacteria in Bangladesh[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(10):2593-2600.
- [8] 刘宏博, 陈愉, 李胜岐. 泵抑制剂对鲍曼不动杆菌诱导突变株氟喹诺酮敏感性的影响[J]. *中国抗生素杂志*, 2008, 33(9):544-546.
- [9] 李玉强, 万忠林. 我院 1999 年 1 月—2011 年 9 月鲍曼不动杆菌的分布及耐药性分析[J]. *中国药房*, 2012, 23(6):529-530.
- [10] 毛璞, 单靖岚, 叶丹, 等. ICU 多重耐药鲍曼不动杆菌医院感染的同源性分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2010, 9(1):6-14.

- [11] 钱嫣蓉, 糜琛蓉, 杨昆, 等. 2010 年 APIC 消除医疗机构内多重耐药鲍曼不动杆菌传播的指南(节译)[J]. *中国感染控制杂志*, 2011, 10(5):398-400.
- [12] 吴先华, 付方俊, 汪勇军. 鲍氏不动杆菌的耐药性分析及 β -内酰胺耐药基因的初步研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(3):425-427.
- [13] Yong D, Toleman M A, Giske C G, *et al.* Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(12):5046-5054.
- [14] Chen Y, Zhou Z, Jiang Y, *et al.* Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in China[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(6):1255-1259.
- [15] Fu Y, Du X, Ji J, *et al.* Epidemiological characteristics and genetic structure of blaNDM-1 in non-baumannii *Acinetobacter* spp. in China[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(9):2114-2122.