

文章编号 1006-8147(2020)05-0471-05

论著

碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌的临床特征及克隆变迁

孔海芳, 胡志东

(天津医科大学总医院医学检验科, 天津 300052)

摘要 目的:研究天津医科大学总医院碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(CRAB)的临床特征、耐药机制以及克隆变迁情况。方法:回顾性分析天津医科大学总医院2011年1月—2018年12月感染CRAB患者的临床资料;采用聚合酶链反应(PCR)检测CRAB的碳青霉烯酶基因;应用脉冲场凝胶电泳(PFGE)对CRAB进行分子流行病学分型。结果:该院CRAB对庆大霉素、环丙沙星、左氧氟沙星的耐药性较高,且97.5%的菌株 bla_{OXA-23} 基因阳性,未检测出 $bla_{OXA-24-like}$ 、 $bla_{OXA-58-like}$ 、 bla_{IMP} 、 bla_{VIM} 、 bla_{NDM} 、 bla_{SIM} 基因。PFGE将2011—2015年79株CRAB分成15个克隆型,以A克隆型和C克隆型为主,2011年CRAB呈散在流行,2012年以C克隆型为主,2013年A克隆型出现,并取代C克隆型成为2013—2015年主要的流行菌株。A克隆型对亚胺培南高度耐药($MIC_{50}=64\mu g/mL$),对美罗培南中度耐药($MIC_{50}=16\mu g/mL$),且与中央静脉插管相关($\chi^2=5.80, P=0.016$);C克隆型对亚胺培南中度耐药($MIC_{50}=16\mu g/mL$),对美罗培南低度耐药($MIC_{50}=8\mu g/mL$),且与三代头孢菌素的使用相关($\chi^2=4.65, P=0.031$)。结论: bla_{OXA-23} 基因是该院CRAB最主要的碳青霉烯酶基因,对亚胺培南和美罗培南高中度耐药的A克隆型是该院流行传播的主要克隆型。

关键词 鲍曼不动杆菌;碳青霉烯酶;脉冲场凝胶电泳;耐药

中图分类号 R446.5

文献标志码 A

Clinical characteristics and clonal dynamics of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections

KONG Hai-fang, HU Zhi-dong

(Clinical Laboratory, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract **Objective:** To determine the clinical characteristics, carbapenem-resistance genes, clonal dynamics of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in General Hospital of Tianjin Medical University. **Methods:** A total of 242 isolates of CRAB were identified during a period ranging from January 2011 to December 2018 in the General Hospital of Tianjin Medical University, and the clinical characteristics of infected patients were retrospectively analyzed. Polymerase chain reaction (PCR) was performed for detection of $bla_{OXA-51-like}$, $bla_{OXA-23-like}$, $bla_{OXA-24-like}$, $bla_{OXA-58-like}$, bla_{IMP} , bla_{VIM} , bla_{NDM} , bla_{SIM} genes in isolates; clonal dynamics of those isolates was determined using pulsed-field gel electrophoresis (PFGE). **Results:** A total of CRAB were highly resistant to gentamicin, ciprofloxacin and levofloxacin. Molecular analysis demonstrated that carbapenemase genes bla_{OXA-51} were presented in all 242 isolates, and 97.5% of isolates carried the bla_{OXA-23} gene, but $bla_{OXA-24-like}$, $bla_{OXA-58-like}$, bla_{IMP} , bla_{VIM} , bla_{NDM} , bla_{SIM} genes were completely absent in all isolates. Clones were detected by PFGE in 79 isolates and showed 15 different restriction patterns in 2011—2015. Of the 15 different clones obtained, 2 clones were classified as predominant clones which were named as clone A and clone C. The strains of CRAB were sporadic in 2011, clone C was detected in 2011 and remained present until the end of the study in 2015, which was the predominant clone in 2012. Clone A displaced clone C as the predominant clone from 2013 to 2015, which was first detected in 2013. Clone A was highly resistant to imipenem ($MIC_{50}=64\mu g/mL$) and moderately resistant to meropenem ($MIC_{50}=16\mu g/mL$), which was associated with CVCs ($\chi^2=5.80, P=0.016$). Clone C was moderately resistant to imipenem ($MIC_{50}=16\mu g/mL$) and lowly resistant to meropenem ($MIC_{50}=8\mu g/mL$), which was associated with previous use of third-generation cephalosporins ($\chi^2=4.65, P=0.031$). **Conclusion:** OXA-23 carbapenemase production is the major contributors to the high frequency of CRAB. At present, clone A with high and moderate resistance to imipenem and meropenem is disseminated in different wards, indicating that there is a longstanding infection control problem in our hospital.

Key words *Acinetobacter baumannii*; Carbapenemases; pulsed field gel electrophoresis; resistance

鲍曼不动杆菌是院内感染的常见条件致病菌,当患者有严重基础疾病、免疫力低下或接受侵袭性操作时,可引起严重感染,如呼吸机相关性肺炎、菌血症、泌尿道感染、伤口感染以及继发的脑膜炎等^[1]。随着广谱抗菌药物的使用,鲍曼不动杆菌对临床常

见抗生素的耐药性不断增加,碳青霉烯类药物作为治疗鲍曼不动杆菌感染的最后一道防线,其耐药性也日趋严重,2018年CHINET细菌耐药监测报道,鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为73.2%和73.9%^[2]。近年来,碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)呈现多重耐药、泛耐药甚至全耐药传播,且

作者简介 孔海芳(1990-),女,初级检验技师,硕士,研究方向:临床检验诊断学;通信作者:胡志东, E-mail: huzhidong27@163.com。

以克隆传播的方式在医院之间或医院内进行传播,给公共卫生和临床抗感染治疗带来巨大挑战。笔者通过研究天津医科大学总医院 CRAB 的临床特征、耐药机制以及流行病学情况,旨在为临床 CRAB 的诊疗和预防提供有力的依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株来源 收集天津医科大学总医院 2011 年 1 月—2018 年 12 月无菌体液及下呼吸道标本[肺泡灌洗液和痰]中分离出 CRAB 242 株,同一患者仅选取首次培养阳性的菌株。临床分离标本有腹腔引流液、全血、分泌物、引流液、PICC 导管、胸腔积液、脑脊液、尿液、胆汁、痰、肺泡灌洗液。

1.1.2 仪器和试剂 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪(matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)和药敏卡 AST-GNI6(法国生物梅里埃公司),9700 型 PCR 仪(美国 Perkin Elmer 公司);限制性内切酶 XbaI 和 ApaI(大连宝生物制品有限公司),Easy Taq 酶、10×Buffer、dNTP、DNA Mark(北京全式金生物技术有限公司)。Tris、硼酸、EDTA、溴化乙锭(EB)、十二烷基肌氨酸钠、低熔点胶、蛋白酶 K、引物(上海生工生物工程股份有限公司);去氧胆酸、Brij 58(美国 Sigma 公司);PFGE 琼脂糖(美国 Bio-Rad 公司);琼脂糖(上海 Invitrogen 生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 菌株鉴定及药敏试验 采用 MALDI-TOF MS 对菌株进行鉴定,AST-GNI6 药敏卡做药敏,纸片扩散法检测头孢哌酮/舒巴坦,折点参考头孢哌酮,结果判读参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)2019 年标准^[3],替加环素参照美国食品药品监督管理局(FDA)判定折点^[4]。以大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853 作为药敏的质控菌株,所有操作严格按照操作规程进行。

1.2.2 碳青霉烯酶基因检测 采用多重 PCR 检测 D 类 OXA 型碳青霉烯酶(OXA-51-like、OXA-23-like、OXA-58-like、OXA-24-like),引物合成及扩增条件参照文献^[5];采用单一 PCR 检测 B 类金属 β -内酰胺酶(VIM、NDM、IMP、SIM),引物合成及扩增条件参照文献^[6]。

1.2.4 脉冲场凝胶电泳(PFGE) 参照文献^[7-8]提出的鲍曼不动杆菌 PFGE 方案进行试验,以 *Salmonella enterica* serotype Braenderup strain H9812 作为 PFGE 标准分子量。PFGE 图谱判读参照 Tenover 等^[9]提出的标准:PFGE 条带相差 ≥ 7 条为流行病学的不

同克隆。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(M)表示,采用 t 检验或秩和检验。计数资料用例(百分数)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。Whonet5.6 软件统计分析药敏结果。

2 结果

2.1 CRAB 感染的基本情况 242 株 CRAB 主要来源于下呼吸道标本,其次为尿液和血液;47.9%的患者来源于 ICU。感染 CRAB 患者男性 151 例,女性 91 例,平均年龄(60.7 ± 19.1)岁。分离菌株前患者住院时间平均为 18 d,患者入院时 APACH II 评分为(21.60 ± 9.90)分,分离菌株前 3 个月内使用碳青霉烯类抗生素患者占 53.3%(129/242),使用三代头孢菌素占 44.2%(107/242),1 个月内进行手术患者占 58.3%(141/242),进行机械通气患者占 81.0%(196/242),中央静脉插管患者占 52.9%(128/242),感染 CRAB 患者的死亡率为 26.4%(64/242)。

2.2 CRAB 药敏试验结果和碳青霉烯酶基因检测 所有菌株均为多重耐药菌。CRAB 对不同抗生素的耐药性如下:阿米卡星为 21.2%,庆大霉素为 74.9%,环丙沙星为 92.1%,左氧氟沙星为 54.1%,头孢哌酮/舒巴坦为 18.4%,替加环素为 5.5%,亚胺培南均耐药,未发现对多黏菌素耐药的菌株。

242 株 CRAB 均有 *bla*_{OXA-51} 基因,证实为鲍曼不动杆菌,97.5%的菌株携带 *bla*_{OXA-23} 基因,所有菌株未检测出 *bla*_{OXA-24-like}、*bla*_{OXA-58-like}、*bla*_{IMP}、*bla*_{VIM}、*bla*_{SIM}、*bla*_{NDM} 基因。

2.3 CRAB 克隆变迁 经 PFGE 分型表明 2011—2015 年 CRAB 的克隆型发生明显变迁,2016—2018 年 CRAB 菌株 85%以上均为 A 克隆型,现将 2011—2015 年 79 株 CRAB 进行分型。79 株 CRAB 分为 15 种(A~O)PFGE 克隆型(图 1),其中 A 和 C 是主要流行克隆型,A 型占 46.8%(37/79)、C 型占 25.3%(20/79)。5 年内克隆变迁情况见图 2。2011—2013 年 CRAB 总例数逐年增加,2014 年有所下降后,2015 年又迅速上升。2011 年 CRAB 菌株呈现散发;2012 年以 C 型为主占 77.8%(7/9);2013 年以 A 型和 C 型为主,A 型占 35.3%(6/17),C 型占 29.4%(5/17);2014 年以 A 型为主占 83.3%(10/12);2015 年以 A 型为主占 61.8%(21/34)。C 型一直贯穿 2011—2015 年,2012 年成为主要的克隆型,2013 年 A 型开始出现,并取代 C 型成为 2013—2015 年主要克隆型,且分离菌株数逐年增加,B 型主要出现在 2013 年,2015 年仅分离到 1 株。A 克隆型对亚胺培南高

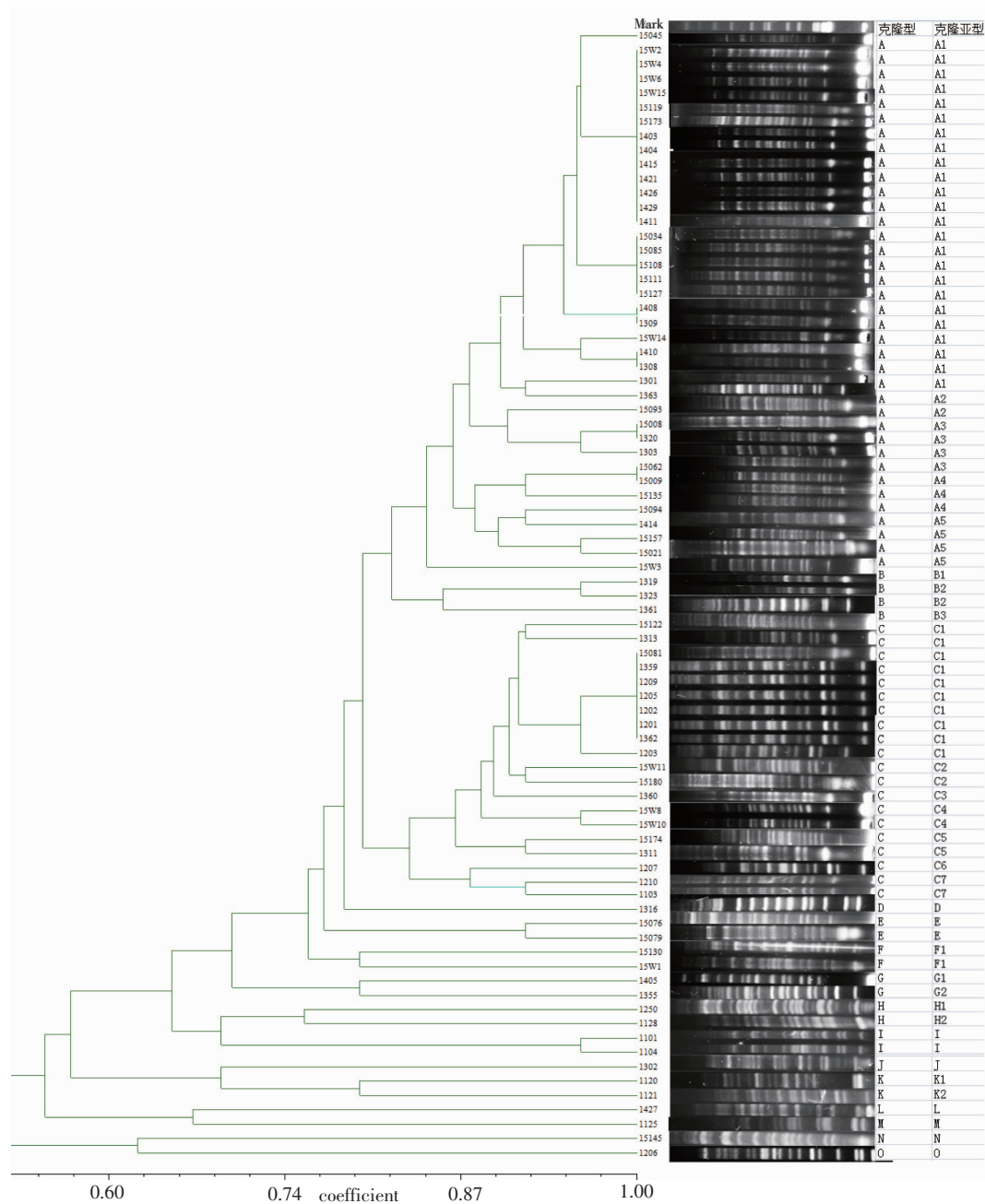


图 1 79 株 CRAB 感染菌株 PFGE 聚类分析树状图
Fig 1 Dendrogram of 79 *A.baumannii* nosocomial isolates analyzed by PFGE

度耐药($MIC_{50}=64\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90}=128\text{ }\mu\text{g/mL}$),对美罗培南中度耐药($MIC_{50}=16\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90}=64\text{ }\mu\text{g/mL}$),且与碳青霉烯类抗生素($\chi^2=5.80$, $P=0.016$)和中央静脉插管有关($\chi^2=5.80$, $P=0.016$);C 克隆型对亚胺培南中度耐药($MIC_{50}=16\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90}=64\text{ }\mu\text{g/mL}$),对美罗培南低度耐药($MIC_{50}=8\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90}=32\text{ }\mu\text{g/mL}$),且与三代头孢菌素的使用相关($\chi^2=4.65$, $P=0.031$),A 克隆型及 C 克隆型患者的死亡率分别为 12.7% (10/79)及 5.06%(4/79),差异无统计学意义($\chi^2=0.346$, $P>0.05$),见表 1。

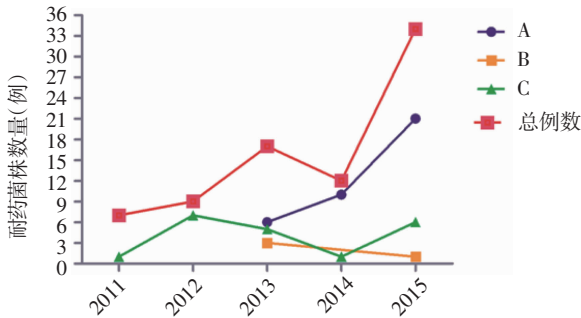


图 2 2011—2015 年 CRAB 菌株克隆变迁情况
Fig 2 Annul distribution of the isolates, major endemic pulsotypes, and trend line of CRAB from 2011 to 2015

表 1 2011—2015 年 CRAB 菌株主要流行菌株的临床特征

Tab 1 Characteristics of predominant clones of *Acinetobacter baumannii* from 2011 to 2015

PFGE (n)	菌株来源(n)	菌株分离 年份	科室来源(n)	亚胺培南 MIC ₅₀ (μg/mL)	美罗培南 MIC ₅₀ (μg/mL)	三代 头孢(n)	碳青霉烯类 抗生素(n)	中央静脉 插管(n)	死亡 人数(n)	OXA-23 (n)
A(37)	SP(13),BL(8) Ab(7),PICC(2) Se(1),O(6)	2013-2015	ICU(16) , S(14) ,IM(7)	64	16	16	25	25	10	37
B(4)	SP(3),Se(1)	2013,2015	ICU(2) ,S(1) IM(1)	32	16	0	1	2	2	4
C(20)	SP(5),BL(3) Ab(3), PICC(2) Se(3),Ur(1) CSF(2),O(1)	2011-2015	ICU(8), S(7) IM(5)	16	8	13	8	9	4	20

注:SP:下呼吸道标本;BL:血标本;Ab:腹腔引流液;Se:分泌物;CSF:脑脊液;Ur:尿液;O:其他;ICU:重症监护室;S:外科病房;IM:内科病房

3 讨论

CRAB 的出现和流行,给临床抗感染治疗带来极大困难,现已成为严重的公共卫生问题,由于 CRAB 具有快速获得和传播耐药性的能力,多重耐药、泛耐药甚至全耐药菌株在世界范围内流行^[10]。CRAB 在 ICU、神经外科病房极易流行,且病死率高,目前仍没有特效抗生素治疗,因此合理的流行病学监测和干预成为亟待解决的实际问题。报道称使用碳青霉烯类抗生素、入住 ICU、机械通气、气管插管等是 CRAB 感染的独立危险因素^[11-13]。本研究 47.9% 的患者入住 ICU,53.3% 的患者 3 个月内使用过碳青霉烯类抗生素,58.3% 的患者 1 个月内进行过手术,81.0% 的患者进行过机械通气,52.9% 的患者接受过中央静脉插管,患者死亡率为 26.4%,高于之前报道^[14],可能的原因是患者入住 ICU,多合并严重的基础疾病,接受中央静脉插管、留置导尿管、机械通气,广泛使用抗生素等加速患者的死亡。

碳青霉烯酶是 CRAB 的主要耐药机制,主要包括 B 类金属酶和 D 类苯唑西林酶,以 D 类酶最常见。OXA-51 是鲍曼不动杆菌天然染色体介导的 OXA 酶,正常情况下不表现水解碳青霉烯类抗生素的活性,其他 OXA 酶均为外源性获得,具有水解碳青霉烯类抗生素的活性,其中 OXA-23 在世界各大洲都有发现,是临床分离 CRAB 最主要的碳青霉烯酶^[15-17]。本研究 97.5% 的 CRAB 均携带 *bla*_{OXA-23} 基因,OXA-23 是医院 CRAB 最主要的碳青霉烯酶。吴海燕等^[18]发现产 OXA-23 型碳青霉烯酶的 CRAB 是山东省泰安市某院流行的主要克隆型。张吉生等^[19]同样发现中国佳木斯某医院 OXA-23 型碳青霉烯酶是 CRAB 主要的耐药机制。Liu 等^[20]发现质粒 pAZJ221 和转座子 Tn2009 与鲍曼不动杆菌 *bla*_{OXA-23} 基因广泛流行相关,这也是鲍曼不动杆菌 *bla*_{OXA-23} 基因在各地区水平传播的主要原因。

为了更好的了解院内感染鲍曼不动杆菌流行病学和传播能力,许多分子分型技术得以引入,PFGE 分型方法重复性好、分辨率高、结果稳定,是细菌分子生物学分型技术的“金标准”^[21]。本研究共分离出 15 种克隆型,以 A 和 C 克隆型为主,2012 年以携带 *bla*_{OXA-23} 基因的 C 克隆型为主,这一克隆型对亚胺培南中度耐药(MIC₅₀=16 μg/mL),对美罗培南低度耐药(MIC₅₀=8 μg/mL),且这一克隆型与三代头孢菌株的使用有关;2013 年携带 *bla*_{OXA-23} 基因的 A 克隆型出现后成为主要的流行菌株,A 克隆型对亚胺培南高度耐药(MIC₅₀=64 μg/mL),对美罗培南中度耐药(MIC₅₀=16 μg/mL),这一克隆型与碳青霉烯类抗生素的使用、中央静脉插管相关。在本研究中,碳青霉烯类抗生素的使用不断增加,头孢菌素类抗生素的使用有所下降,这可能也是导致 C 克隆型向 A 克隆型转变的一个原因,同时说明广谱抗生素使用的选择压力,不但没有完全杀死鲍曼不动杆菌,反而使鲍曼不动杆菌持续存在且不断进化^[22]。吴伟元等^[23]研究深圳市 8 年 CRAB 的感染特征和克隆变迁情况,发现深圳市以携带 *bla*_{OXA-23-like} 基因的高耐药 CRAB 为主,并且 D 克隆型逐渐取代 A 克隆型和 C 克隆型成为主要的克隆株型。

从菌株的时间和空间分布上分析,ICU 是 CRAB 的主要分布区,ICU 患者往往合并多种基础疾病,常有侵入性操作,广泛使用抗生素等危险因素,易感染耐药菌株,也是各大医院分离 CRAB 较多的科室。A 和 C 克隆型在各个科室都存在,说明 CRAB 已经在各个科室传播,科室间存在交叉感染的可能性,这种传播可能是导致医院 CRAB 不断增加的原因之一,耐药克隆菌株的传播往往借助人工呼吸机等设施 and 医护人员的手进行传播,因此医护人员要勤洗手,严格遵守无菌操作和消毒规范,发现感染患者要及时隔离等。

目前在临床治疗过程中,鲍曼不动杆菌因其较高的耐药性,导致感染患者较高的致死率。因此在缺乏有效的、新的抗菌药物的情况下,临床医生应合理使用目前现有的抗生素治疗鲍曼不动杆菌的感染。中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识中指出,多重耐药鲍曼不动杆菌的治疗建议使用两药联合甚至三药联合治疗,主要包括以舒巴坦为基础的联合、以替加环素为基础的联合和以多黏菌素为基础的联合^[24]。本研究发现,医院鲍曼不动杆菌对头孢哌酮舒巴坦、替加环素以及多黏菌素的耐药性均较低,因此建议医院医生根据疾病程度和药敏结果合理选择抗生素,联合治疗,争取达到疗效最大、毒性最小的治疗效果,这将对减少耐药菌株的产生和控制 CRAB 的感染具有重要的意义。

综上所述,携带 *bla*_{OXA-23} 基因的 CRAB 高耐药 A 克隆型菌株在医院已经流行,应切实采取积极有效的措施,并对 CRAB 菌株进行持续流行病学研究,以预防和控制 CRAB 的进一步传播。

参考文献:

- [1] Karageorgopoulos D E, Falagas M E. Current control and treatment of multidrug-resistant acinetobacter baumannii infections[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(12): 751
- [2] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1
- [3] Standards CLSI. M100-S29 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-ninth informational supplement [S]. Wayne, PA: CLSI, 2019
- [4] 王辉, 俞云松, 王明贵, 等. 替加环素体外药敏试验操作规程专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(7): 584
- [5] Woodford N, Ellington M J, Coelho J M, et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in acinetobacter spp[J]. Int J Antimicrob Agents, 2006, 27(4): 351
- [6] Poirel L, Walsh T R, Cuvillier V, et al. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 70(1): 119
- [7] Durmaz R, Otlu B, Koksall F, et al. The optimization of a rapid pulsed-field gel electrophoresis protocol for the typing of acinetobacter baumannii, escherichia coli and klebsiella spp[J]. J Infect Dis, 2009, 62(5): 372
- [8] Deng M, Zhu M H, Li J J, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of tigecycline resistance in clinical isolates of acinetobacter baumannii from a Chinese university hospital[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(1): 297
- [9] Tenover F C, Arbeit R D, Goering R V, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing[J]. J Clin Microbiol, 1995, 33(9): 2233
- [10] Farahani A, Feizabadi M M, Norozi B, et al. Clonal evolution multi-drug resistant acinetobacter baumannii by pulsed-field gel electrophoresis[J]. Indian J Med Microbiol, 2015, 33(1): 87
- [11] Kim S Y, Cho S I, Bang J H. Risk factors associated with bloodstream infection among patients colonized by multidrug-resistant acinetobacter baumannii: a 7-year observational study in a general hospital[J]. Am J Infect Control, 2020, 48(5): 581s
- [12] Du X, Xu X, Yao J, et al. Predictors of mortality in patients infected with carbapenem-resistant acinetobacter baumannii: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Infect Control, 2019, 47(9): 1140
- [13] Tan X, Zhu S, Yan D, et al. Candida spp. airway colonization: a potential risk factor for acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia[J]. Med Mycol, 2016, 54(6): 557
- [14] Bocanegra-Ibariasa P, Pena-López C, Camacho-Ortiz A, et al. Genetic characterisation of drug resistance and clonal dynamics of acinetobacter baumannii in a hospital setting in Mexico[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(3): 309
- [15] Mathlouthi N, Ben L Y, Somai R, et al. Incidence of OXA-23 and OXA-58 carbapenemases coexpressed in clinical isolates of acinetobacter baumannii in tunisia[J]. Microb Drug Resist, 2018, 24(2): 136
- [16] Rolain J M, Loucif L, Al-Maslamani M, et al. Emergence of multidrug-resistant acinetobacter baumannii producing OXA-23 carbapenemase in Qatar[J]. New Microbes New Infect, 2016, 11: 47
- [17] Kanj S S, Tayyar R, Shehab M, et al. Increased blaOXA-23-like prevalence in acinetobacter baumannii at a tertiary care center in Lebanon (2007-2013)[J]. J Infect Dev Ctries, 2018, 12(4): 228
- [18] 吴海燕, 谭斌, 张志军, 等. 某院院内耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌分子流行病学研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2017, 11(2): 162
- [19] 张吉生, 赵永鑫, 王英, 等. 我院耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌基因型分析[J]. 中华全科医学, 2019, 17(1): 25
- [20] Liu L L, Ji S J, Ruan Z, et al. Dissemination of bla(OXA-23) in acinetobacter spp. in China: main roles of conjugative plasmid pAZJ221 and transposon Tn2009[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(4): 1998
- [21] Singh A, Goering R V, Simjee S, et al. Application of molecular techniques to the study of hospital infection[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(3): 512
- [22] Lim C L L, Chua A Q, Teo J Q M, et al. Importance of control groups when delineating antibiotic use as a risk factor for carbapenem resistance, extreme-drug resistance, and pan-drug resistance in acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2018, 76: 48
- [23] 吴伟元, 金晓菲, 吴诗品, 等. 深圳市人民医院近 8 年耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌感染特征及其克隆变迁[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(8): 585
- [24] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中国医药科学, 2012, 2(8): 3

(2020-02-05 收稿)