

• 论 著 •

阴沟肠杆菌产 AmpC 酶和 ESBLs 的检测及耐药性分析^{*}

杨洪芬¹, 李 美^{1,3}, 刘 宝², 万 珊², 杨焕婕², 费 樱^{2,3△}

(1. 贵州省贵阳市第二人民医院检验科 550081; 2. 贵州医科大学附属医院微生物免疫科, 贵阳 550001;
3. 贵州医科大学医学检验学院, 贵阳 550004)

摘要:目的 明确阴沟肠杆菌产头孢菌素酶(AmpC 酶)和超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的情况, 分析细菌产酶与药物耐药间的关系, 指导临床合理用药。方法 非重复阴沟肠杆菌共 174 株采用 Microscan walkaway-40SI 全自动细菌鉴定与药敏分析仪进行细菌鉴定及药敏试验; 采用多底物协同拮抗法(MSSAT)检测 ESBLs 和 AmpC 酶。结果 174 株阴沟肠杆菌中, 单产 AmpC 酶 92 株(52.87%), 其中高诱导型 25 株, 部分去阻遏型 33 株, 完全去阻遏型 22 株; 同时产 AmpC 酶和 ESBLs 54 株(31.03%); 单产 ESBLs 1 株(0.57%); AmpC 酶和 ESBLs 均不产有 27 株(15.52%); 阴沟肠杆菌产酶株的耐药率明显高于不产酶株的耐药率($P < 0.05$), 同时产 AmpC 酶和 ESBLs 菌株的耐药率高于单产 AmpC 酶株的耐药率($P < 0.05$); 产 AmpC 酶和 ESBLs 菌株对头孢曲松、头孢噻肟、哌拉西林的耐药率均高于 92.0%, 对氨曲南耐药率高达 88.9%, 对阿米卡星耐药率较低(14.8%), 对亚胺培南耐药率为 0%。结论 阴沟肠杆菌以产 AmpC 酶为主, 单产 ESBLs 菌株少, 同时产 AmpC 酶和 ESBLs 的菌株对三代头孢菌素、单环类、青霉素类具有高度耐药性, 对碳青霉烯类药物敏感; 碳青霉烯类抗菌药物依然是治疗多重耐药阴沟肠杆菌感染的首选。

关键词:阴沟肠杆菌; 头孢菌素酶; 超广谱 β -内酰胺酶; 耐药性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.24.006

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2016)24-3400-04

Analysis of antibiotic resistance and detection of AmpC producing and ESBLs producing *E. cloacae*^{*}

YANG Hongfen¹, LI Mei^{1,3}, LIU Bao², WAN Shan², YANG Huanjie², FEI Ying^{2,3△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Guiyang Municipal Second People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550081, China;

2. Department of Microorganism and Immunology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang,

Guizhou 550001, China; 3 Institute of Clinical Laboratory, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

Abstract: Objective To determine the situation of *E. cloacae* for producing extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) and cephalosporinase (AmpC) and to analyze the relationship between bacterial enzyme production and drug resistance for guiding rational drug use in clinic. **Methods** A total of 174 strains of non-repetitive *E. cloacae* were performed the identification and drug susceptibility test by adopting the Microscan walkaway 40SI fully automatic bacterial identification and drug susceptibility analyzer; the multi-substrates synergy-antagonize test(MSSAT) was used for detecting ESBLs and AmpC. **Results** Among 174 strains of *E. cloacae*, 92 strains(52.87%) only produced AmpC, 25 strains produced highly inducible AmpC, 33 strains produced partially derepressed AmpCs and 22 strains produced completely derepressed AmpCs; 54 strains(31.03%) produced both AmpC and ESBLs; 1 strain (0.57%) only produced ESBLs; 27 strains(15.52%) did not produce AmpC and ESBLs. The drug resistance rate of enzyme producing *E. cloacae* strains was significantly higher than that of non-enzyme producing *E. cloacae* strains ($P < 0.05$). The resistance rate of both AmpC producing and ESBLs producing strains was significantly higher than that of only AmpC producing strains ($P < 0.05$). The resistance rates of *E. cloacae* producing both AmpC and ESBLs to ceftriaxone, cefotaxime and piperacillin were more than 92.0%, which to aztreonam was up to 88.9%, which to amikacin was relatively low(15.1%) and which to imipenem was 0%. **Conclusion** *E. cloacae* is dominated by AmpC producing, simply producing ESBLs strains is little. Both AmpCs and ESBLs producing *E. cloacae* strain shows high drug resistance to third generation cephalosporin, single ring antibiotics and penicillins, and sensitive to carbapenem drugs. Carbapenem antibacterial drugs are still the first choice for treating multi-drug resistant *E. cloacae* infection.

Key words: Enterobacter cloacae; AmpC; extended spectrum beta-lactamase; drug resistance

阴沟肠杆菌是医院感染常见的条件致病菌之一, 可引起呼吸道、伤口、血液系统、泌尿道等多部位感染^[1]。随着广谱抗菌药物的广泛使用, 细菌的耐药情况变得越来越严重。大多常见致病菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制产生 β -内酰胺酶, 而阴沟肠杆菌产头孢菌素酶(AmpC 酶)和超广谱 β -内酰胺

酶(ESBLs)是导致其对 β -内酰胺类抗菌药物耐药的重要原因之一^[2]。鉴于本地区对阴沟肠杆菌产 AmpC 酶和 ESBLs 检测状况的研究报道甚少, 本文选用明德松等^[3]建立的多底物协同拮抗法(MSSAT)检测贵阳市第二人民医院阴沟肠杆菌产 AmpC 酶和 ESBLs 的情况, 分析细菌产酶与耐药间的关系, 旨

* 基金项目: 贵州省贵阳市科技局基金资助项目(筑科合同[20151001]社 34 号)。

作者简介: 杨洪芬, 女, 主任技师, 主要从事病原生物学检测研究。 △ 通讯作者, E-mail: 645903661@qq.com。

在为临床控制感染及临床合理使用抗菌药物提供一定的理论参考依据,现具体报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2013 年 6 月至 2014 年 6 月临床检出的鉴定率达 98.0% 以上的阴沟肠杆菌共 174 株,去除同一病例同一部位标本的重复菌株。质控菌株:大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853 和肺炎克雷伯菌 ATCC700603(由贵州医科大学附属医院微生物免疫科保存)。

1.2 仪器与试剂 Microscan WalkAway-40 SI 全自动细菌鉴定与药敏分析仪(Siemens,德国);鉴定药敏复合检测板 NC50 (Siemens,德国);药敏纸片:头孢噻肟(CTX,30 μg/片)、头孢噻肟/克拉维酸(CTX/CA,30/10 μg/片)、头孢他啶(CAZ,30 μg/片)、头孢他啶/克拉维酸(CAZ/CA,30/10 μg/片)、头孢吡肟(FEP,30 μg/片)、亚胺培南(IPM,10 μg/片)和头孢西丁(FOX,30 μg/片),均购自英国 Oxoid 公司。

1.3 方法

1.3.1 阴沟肠杆菌耐药性分析 细菌分离、培养按照《全国临床检验操作规程》第 3 版要求进行^[4],采用 Microscan walk-away-40SI 全自动细菌鉴定与药敏分析仪和鉴定药敏复合检测板进行细菌鉴定及药敏试验,结果判读参照美国临床实验室标准化委员会 2013 版标准进行^[5],并得出药敏数据。

1.3.2 阴沟肠杆菌产 AmpC 酶和 ESBLs 表型检测及结果判读 参照明德松等^[3]建立的多底物协同拮抗法(MSSAT)进行检测及结果判读。

1.4 统计学处理 采用 WHONET5.6 软件和 SPSS17.0 软件进行统计分析,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 阴沟肠杆菌产不同表型 AmpC 酶和 ESBLs MSSAT 结果显示,174 株阴沟肠杆菌中,单产 ESBLs 1 株,单产 AmpC 酶 92 株,同时产 ESBLs 和 AmpC 酶 54 株,2 种酶均不产 27 株。见表 1。

2.2 阴沟肠杆菌产酶株耐药情况 对产酶株与不产酶株耐药结果显示,产酶株的耐药率明显高于不产酶株的耐药率($P < 0.05$),同时产 AmpC 酶 + ESBLs 的阴沟肠杆菌耐药率明

显高于单产 AmpC 酶耐药率($P < 0.05$),见表 2。

表 1 174 株阴沟肠杆菌的产酶率

酶的类别	菌株数(n)	产酶率(%)
ESBLs 阳性	1	0.57
AmpC 酶阳性	92	52.87
高诱导型	25	14.37
部分去阻遏型	33	18.97
完全去阻遏型	22	12.64
ESBLs+AmpC 酶均阳性	54	31.03
ESBLs+高诱导型	9	5.17
ESBLs+部分去阻遏型	15	8.62
ESBLs+完全去阻遏型	30	17.24
ESBLs+AmpC 酶均阴性	27	15.52

表 2 174 株阴沟肠杆菌对 15 种抗菌药物的耐药率(%)

药物名称	阴沟肠杆菌 (n=174)	AmpC 酶阳性 (n=92)	AmpC 酶 + ESBLs 均 阳性(n=54)	AmpC 酶 阴性(n=27)
阿米卡星	5.2	1.1	14.8	0.0
氨曲南	40.8	20.7	88.9	11.1
头孢他啶	36.2	22.8	74.1	3.7
环丙沙星	20.1	9.8	44.4	3.7
头孢曲松	42.5	20.7	98.1	3.7
头孢噻肟	42.0	20.7	96.3	3.7
头孢吡肟	33.3	15.2	77.8	3.7
庆大霉素	23.0	10.9	53.7	0.0
亚胺培南	1.1	2.2	0.0	0.0
左氧氟沙星	12.1	3.3	31.5	3.7
哌拉西林	42.5	22.8	92.6	7.4
复方磺胺甲噁唑	32.8	16.3	74.1	3.7
替卡西林/克拉维酸	32.8	22.8	63.0	3.7
妥布霉素	21.3	9.8	50.0	0.0

表 3 阴沟肠杆菌不同表型产酶株对 15 种抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物名称	AmpC 酶阳性			AmpC 酶 + ESBLs 均阳性		
	高诱导型 (n=25)	部分去阻遏型 (n=33)	完全去阻遏型 (n=22)	ESBLs+高诱导型 (n=9)	ESBLs+部分去阻遏型 (n=15)	ESBLs+完全去阻遏型 (n=30)
阿米卡星	0.0	0.0	0.0	11.1	13.3	17.2
氨曲南	8.0	18.2	50.0	88.9	86.7	89.7
头孢他啶	12.0	15.2	59.1	77.8	53.3	82.8
环丙沙星	8.0	15.2	13.6	22.2	46.7	51.7
头孢曲松	4.0	21.2	54.5	100.0	100.0	96.6
头孢噻肟	4.0	21.2	54.5	100.0	100.0	93.1
头孢吡肟	4.0	12.1	45.5	55.6	100.0	75.9
庆大霉素	16.0	6.1	18.2	88.9	73.3	34.5

续表 3 阴沟肠杆菌不同表型产酶株对 15 种抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物名称	AmpC 酶阳性			AmpC 酶+ESBLs 均阳性		
	高诱导型 (n=25)	部分去阻遏型 (n=33)	完全去阻遏型 (n=22)	ESBLs+高诱导型 (n=9)	ESBLs+部分去阻遏型 (n=15)	ESBLs+完全去阻遏型 (n=30)
亚胺培南	0.0	0.0	4.5	0.0	0.0	0.0
左旋氧氟沙星	4.0	3.0	4.5	22.2	26.7	37.9
哌拉西林	12.0	21.2	54.5	88.9	100.0	89.7
复方磺胺甲噁唑	32.0	15.2	13.6	88.9	100.0	58.6
替卡西林/克拉维酸	16.0	15.2	59.1	77.8	40.0	69.0
妥布霉素	20.0	9.1	4.5	88.9	60.0	34.5

2.3 阴沟肠杆菌不同表型产酶株耐药情况 产不同表型 AmpC 酶的阴沟肠杆菌耐药率显示,完全去阻遏型的耐药率最高,其次是部分去阻遏型,高诱导型的耐药率最低;同时产 AmpC 酶及 ESBLs 菌株的高诱导型、部分去阻遏型、完全去阻遏型阴沟肠杆菌耐药率明显高于单产 AmpC 酶各型的耐药率。见表 3。

3 讨 论

近来研究发现,高产 AmpC 酶和 ESBLs 是阴沟肠杆菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制^[6]。因此,及时、正确地检测出产酶菌株具有重要的临床意义,至今尚无公认的关于阴沟肠杆菌产 ESBLs 和 AmpC 酶表型检测的确认方法。美国临床与实验室标准协会推荐的用于大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产 ESBLs 检测的双纸片确证法是检测阴沟肠杆菌产 ESBLs 借鉴最多的方法。目前,检测 AmpC 酶的方法有改良三维试验、头孢菌素初筛试验、等电聚焦及氯西林抑制试验等,而改良三维实验较为经典,且文献运用较多,但该方法操作繁琐,影响因素较多。MSSAT 能够一步检测出产 ESBLs、3 种类型(高诱导型、部分去阻遏型、完全去阻遏型)AmpC 酶及二者不同组合产酶情况,但对于 AmpC 酶存在的其他表型,此法也不能一步同时检测。本研究对产 AmpC 酶的不同表型结果显示,92 株单产 AmpC 酶中,有 12 株阴沟肠杆菌表型出现头孢西丁耐药、亚胺培南敏感,但亚胺培南与周边 5 种纸片并没有出现拮抗现象而产生内外缘半径差,故而不能分型,可能是阴沟肠杆菌中还存在其他类型的 AmpC 酶而本法不能检测出,有待科研工作者进一步发现更加全面的检测方法。由于本实验结果是通过量取内外缘半径差来判断产不同类型的 AmpC 酶,测量误差对实验影响大,对内外缘半径的测量要严格,相差 1 mm 则就可能被判定为不同表型。为了试验结果的准确性,最好选用游标卡尺进行测量。本研究实验过程中,同时选用直径为 90 mm 和 150 mm 的 M-H 琼脂平板检测菌株产 ESBLs 与 AmpC 酶表型情况,结果发现使用直径为 150 mm 的 M-H 琼脂平板比使用 90 mm 的 M-H 琼脂平板更易于结果的判断,减少了因测量误差所导致的分型错误,从而提高了试验的准确性。

本次研究结果显示,174 株阴沟肠杆菌中,单产 AmpC 酶占 52.87%,高于陆丹倩等^[7]报道的 12.35% 和赵德军等^[8]报道的 23.1%,低于杨月琳^[9]的 64.0%;同时产 ESBLs 与 AmpC 酶检出率为 31.03%,均高于以上地区的相应报道。对阴沟肠杆菌在不同地区、不同医院之间产 AmpC 酶和 ESBLs 存在着

的明显差异,可能与其感染情况、用药习惯、环境、医院感染及消毒隔离措施等诸多原因有关。

有研究学者将同一细菌所产生的 ESBLs 及质粒介导的 AmpC 酶称之为超广谱 β -内酰胺酶(SSBLs),其表现为对第三代头孢菌素、头霉素及酶抑制剂复合制剂均耐药^[10]。本研究对阴沟肠杆菌产酶株与耐药性分析发现,同时产 AmpC 酶和 ESBLs 菌株耐药率明显高于单产 AmpC 酶和不产酶株的耐药率($P<0.05$),同时产 AmpC 酶及 ESBLs 菌株对青霉素类的哌拉西林、三代头孢类药物头孢曲松和头孢噻肟、单环类抗菌药物氨曲南表现出高度耐药性,对四代头孢药物头孢吡肟的耐药率也高达 77.8%;对喹诺酮类与氨基糖苷类抗菌药物也有较高的耐药率;对阿米卡星较敏感,对亚胺培南敏感。而单产 AmpC 酶菌株与非产酶株耐药率之间差异无统计学意义($P>0.05$),表现为对三代头孢、氨曲南、哌拉西林等各类抗菌药物的耐药率均不高(<23%),对亚胺培南的耐药率均为 100.0%。AmpC 酶的强诱导剂是碳青霉烯类抗菌药物,但因其空间构象特殊,使其具有很强的抗菌活性,能在诱导产生足量 AmpC 酶之前快速杀灭细菌,且对 AmpC 酶高度稳定,所以是治疗产酶菌株感染的有效药物,可作为阴沟肠杆菌重症感染的首选抗菌药物,其次为阿米卡星,而喹诺酮类及氨基糖苷类抗菌药物对产 AmpC 酶和 ESBLs 的耐药状况各地报道不一,需根据当地药敏情况进行选择。

阴沟肠杆菌是产生 AmpC 酶的典型细菌^[11]。抗菌药物诱导调节是染色体介导 AmpC 酶基因表达的一种经典模式。例如,在缺乏 β -内酰胺类抗菌药物(如头孢西丁、亚胺培南等)诱导时,许多革兰阴性杆菌只产生少量的 AmpC 酶,但在 β -内酰胺类抗菌药物存在时,AmpC 酶的产量明显增加,其表型为产高诱导型 AmpC 酶。AmpC 酶的诱导表达是由染色体上的 amp 复合操纵子调控的,其包括上游的调节基因 ampR、ampG、ampD、ampE 和结构基因 ampC。当调节基因 ampD 发生突变时,其编码产生的 AmpD 蛋白的功能部分或全部丧失,致使 AmpC 酶表达部分或完全去阻遏效应,使得细菌持续高产 AmpC 酶,对应的 AmpC 酶表型分别为部分去阻遏型(非诱导型)和完全去阻遏型。本次研究对阴沟肠杆菌不同表型产酶株的耐药情况分析发现,单产 AmpC 酶的不同表型对 15 种抗菌药物的耐药率基本是高诱导型最低,其次是部分去阻遏型,完全去阻遏型的耐药率最高(均不超过 60%),这可能是由于诱导型 AmpC 酶产酶率低,故其耐药率低;而同时产 ESBLs 及 AmpC 酶 3 种表型菌株对 15 种抗菌药物(下转第 3405 页)

HBV-DNA 的检测对象,因为:(1)乳酪容易吸附在微量吸嘴内壁及外壁,使得其存在加样不准确的可能,从而影响检测结果的准确性和重复性;(2)吸取乳酪时难免会混入部分乳清,使得检测结果并不能完全代表乳酪中 HBV-DNA 的载量情况。本文建议将混匀乳汁作为乳汁中 HBV-DNA 检测对象基于以下考虑:(1)方法简单,无需离心或者自然沉淀的过程;(2)将乳汁成分可能对 HBV-DNA 检测的影响均匀分摊,使其检测结果与真值间的差异不会过大;(3)尽量使 HBV-DNA 在乳汁中分布均匀,从而使得检测结果更能代表乳汁中 HBV-DNA 载量的真实情况;(4)加样准确,不易因加样误差而影响检测结果。

乳汁标本中 HBV-DNA 定量检测方法的标准化还有许多问题需要解决。本次研究的结果仅能反映出乳汁中不同成分 HBV-DNA 检测结果间的差异,由于缺乏专用的乳汁 HBV-DNA 检测质控品,使得对于检测出的不同乳汁部分中 HBV-DNA 结果的准确性缺乏判断依据。同时,由于本次研究中 HBV-DNA 阳性乳汁例数较少,乳汁中不同成分 HBV-DNA 检测结果的差异仍需要通过更多标本的检测、更完善的试验设计来探讨和研究。

参考文献

- [1] 张静,黄晨艳.553 例产妇血清、乳汁、唾液中乙型肝炎病毒-DNA 载量的检测及相关性研究[J].实用妇产科杂志,2012,28(4):294-297.
- [2] 何佳英,张迎华,张永乐,等.乙型肝炎病毒感染产妇乳汁

(上接第 3402 页)

胺培南除外)的耐药率均明显高于单产 AmpC 酶的 3 种表型菌株的耐药率($P < 0.05$),提示阴沟肠杆菌在产 ESBLs 的同时存在产 AmpC 酶的话,会使细菌对抗菌药物的耐药性明显提高。

综上所述,产 AmpC 酶和 ESBLs 的阴沟肠杆菌存在的多重耐药问题给临床抗感染治疗及控制耐药菌株的产生带来极大困难,及时、准确地检测阴沟肠杆菌产 AmpC 酶和 ESBLs 情况可以了解其耐药机制,对临床抗感染治疗有重要意义。当前检测 AmpC 酶的方法多种多样,但还没有一种国际公认的标准方法,有待广大的科研人员研究出一种简单、快速而准确的检测方法。

参考文献

- [1] 刘琪,杨山虹,孙各琴,等.阴沟肠杆菌医院感染分布及耐药性分析[J].中国病原生物学杂志,2012,7(2):149-151.
- [2] 王凤霞,宿振国.阴沟肠杆菌对临床常用抗菌药物耐药机制的研究进展[J].国际流行病学传染病学杂志,2013,40(2):133-135.
- [3] 明德松,吴一波,谢尊金.多底物协同一拮抗法同时检测超广谱 β -内酰胺酶和 AmpC β -内酰胺酶[J].中国感染控制杂志,2003,2(4):286-288.
- [4] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3 版.南京:东南大学出版社,2006:357-360.

中乙型肝炎病毒 DNA 载量对母乳喂养的指导意义 [J].中华预防医学杂志,2011,45(11):1004-1006.

- [3] 李文郎,刘卫东,吴爱成,等.不同 HBV 感染模式产妇血清及乳汁 HBV-DNA 检测结果分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(4):400-401.
- [4] 彭其才,许成芳,滕奔琦,等.产妇血清 HBV-DNA 含量对乳汁和新生儿血清 HBV-DNA 浓度的影响[J].中山大学学报(医学科学版),2010,31(5):729-731.
- [5] 龙波,吕微,魏秀丽.125 例乙肝病毒携带产妇乳汁 HBV-DNA 与血清 HBV-DNA 水平的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(4):495-496.
- [6] 张文萍,石荷英,李彩彬等.探讨携带乙型肝炎病毒产妇母乳喂养安全性检测评价指标[J].中华实验和临床病毒学杂志,2013,27(3):202-203.
- [7] 汪东剑,张晓云,江丁.乳汁成分对乙型肝炎病毒 DNA 检测的影响[J].海南医学,2013,24(16):2409-2411.
- [8] 李金明.实时荧光 PCR 技术[M].北京:人民军医出版社,2011:68-70.
- [9] 李国玉,陈勇.乳汁前处理对乙型肝炎病毒 DNA 检测结果的影响[J].国际检验医学杂志,2011,32(7):802-803.
- [10] 温旺荣,苏芳.乳汁处理方法对检测 HBV DNA 结果的影响[J].临床检验杂志,2007,25(1):31.

(收稿日期:2016-09-05 修回日期:2016-10-24)

- [5] 中华医学会.抗菌药物敏感性试验执行标准[J].中华检验医学杂志,2013,33(1):21-23.
- [6] Jeong HS, Bae IK, Shin JH, et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance and its association with extended-spectrum beta-lactamase and AmpC beta-lactamase in Enterobacteriaceae [J]. Korean J Lab Med, 2011, 31(4):257-264.
- [7] 陆丹倩,顾向明,邓冲,等.阴沟肠杆菌高产 AmpC 酶和 ESBLs 的检测及其多重耐药研究[J].国际检验医学杂志,2013,34(7):870-872.
- [8] 赵德军,胡昭宇,武静,等.产 AmpC 酶及 ESBLs 阴沟肠杆菌的检测及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(10):1118-1119.
- [9] 杨月琳.产 AmpC 酶阴沟肠杆菌的检测[J].中国实验诊断学,2008,12(7):933-935.
- [10] Tenover FC, Mohammed MJ, Gorton TS, et al. Detection and reporting of organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: survey of laboratories in Connecticut[J]. J Clin Microbiol, 1999, 37(12):4065-4070.
- [11] 王玉春. β -内酰胺类抗生素诱使阴沟肠杆菌产生 β -内酰胺酶的研究[J].华夏医学,2010,23(1):96-98.

(收稿日期:2016-09-01 修回日期:2016-10-20)