

## · 论 著 ·

# 重庆市三大片区二级及以下医院检出的多重耐药菌 耐药基因型分布研究<sup>\*</sup>

王 凤, 梁 琼, 李嘉燕, 卢志云, 张建明, 涂干卿<sup>△</sup>

(重庆金域医学检验所科研组 400039)

**摘要:**目的 分析重庆市三大片区二级及以下医院临床标本中检出的多重耐药菌(MDRB)的常见耐药基因型分布,完善本地区细菌耐药监测网。方法 对检出的 7 206 株 MDRB 中,菌株数排前的 5 种菌,取重培养纯菌落,采用 PCR 技术及测序法,对其常见耐药基因型进行检测、比对分析。结果 不动杆菌以携带 TEM、SUL;GyrA 基因型为主,肺炎克雷伯菌以携带 SHV、GyrA 为主,大肠埃希菌以携带 TEM、CTX-M、SUL、GyrA、aac(3) II 为主,铜绿假单胞菌以携带 SUL、GyrA 为主,葡萄球菌以携带 GyrA、aac(6')-aph(2') 为主;5 种 MDRB 中多重表达 2 种或 4 种常见耐药基因型的菌株最为多见,其中大肠埃希菌的多重表达检出率最高,达 92.74%,葡萄球菌的多重表达检出率较低;各片区及各年检出 MDRB 所携带的常见耐药基因型的各检出率间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );5 种 MDRB 携带的 7 种常见耐药基因型测序结果与 NCBI Blastn 数据库中相对应细菌的基因序列进行比对,基本一致。**结论** 重庆市二级及以下医院检出的 MDRB 携带常见耐药基因型及分布,与重庆地区三甲医院和全国监测水平基本一致,应加强这类医院感染病原菌耐药监测,合理用药,以延缓本地区病原菌耐药的发展速度。

**关键词:**多重耐药菌; 耐药基因; 聚合酶链反应; 测序

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.07.002

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)07-0868-05

## Study on distribution of drug-resistant genotypes of multiple drug resistant bacteria in second class and below hospitals of three big areas<sup>\*</sup>

WANG Feng, LIANG Qiong, LI Jiayuan, LU Zhiyun, ZHANG Jianming, TU Ganqing<sup>△</sup>

(Scientific Research Group, KingMed Medical Institute, Chongqing 400039, China)

**Abstract: Objective** To analyze the distribution of common drug-resistance genotypes of multi-drug resistant bacteria (MDRB) in second class and below hospitals in 3 big areas of Chongqing City for perfecting the bacterial drug resistance surveillance network in local area. **Methods** In 7206 detected strains of MDRB, the re-cultured pure colonies of top five bacteria in the bacterial strains numer were taken and performed the common drug resistant genotyping detection and comparative analysis by PCR technique and sequencing. **Results** Acinetobacter spp. was dominated by the genotypes carrying TEM, SUL and GyrA genes, Klebsiella pneumoniae was dominated by the genotypes carrying SHV, GyrA genes, Escherichia coli was dominated by the genotypes carrying TEM, CTX-M, SUL, GyrA, aac (3) II genes, Pseudomonas aeruginosa was dominated by genotypes carrying SUL, GyrA genes, Staphylococcus was dominated by genotypes carrying GyrA, aac (6')-aph (2') genes; among the five strains of MDRB, the majority were the strains with multiple expression of two kinds or four kinds of common drug-resistance genes, in which the detection rate of Escherichia coli multiple expression was highest, reaching 92.74%, the detection rate of Staphylococcus multiple expression was lower. The detection rates of common drug resistant genotypes carried by MDRB had statistical difference among various areas and various years ( $P < 0.05$ ); in the comparison with the gene sequences of corresponding bacteria in NCBI Blastn database, the sequencing results of 7 common drug resistant genotypes carried by 5 kinds of MDRB were basically consistent. **Conclusion** The common drug-resistant genotypes carried by MDRB detected in the second class and below hospitals of Chongqing City and their distribution are basically consistent with the monitoring levels in the local tertiary hospitals and whole nation. Therefore the antibacterial surveillance of infection pathogenic bacteria should be strengthened in these hospitals, and medication should be rationally used so as to delay the development of pathogenic bacterial drug resistance in local area.

**Key words:** MDRB; drug resistance gene; PCR; sequencing

多重耐药菌(multi-drug resistant bacteria, MDRB)主要是指对临床使用的三类或三类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌。近年来,随着 $\beta$ -内酰胺酶类、喹诺酮类、氨基糖苷类等抗菌药物的广泛使用,MDRB 的检出率逐渐增高,临床抗菌治疗日趋困难,继而导致医疗费用上涨和患者病死率增加<sup>[1]</sup>。本研究通过对重庆市三大行政片区(渝西及主城、渝东北、渝东南)二级及以下 344 家医院临床送检的各类标本,培养分离出的病原

菌的分布及耐药情况进行分析部分结果已作前期报道。同时检测出 MDRB,并就其菌株数排在前的凝固酶阴性葡萄球菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌进行常见耐药基因型检测、分析,了解其分布情况,为完善重庆地区细菌耐药监测网提供资料。现将结果报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 菌株来源 选择本检验所微生物室 2013 年 1 月 1 日至

\* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会课题资助项目(2013-2-207)。

作者简介:王凤,女,硕士研究生,主要从事基因检测研究。 △ 通信作者,E-mail:947578425@qq.com。

2015 年 12 月 31 日,所接收重庆市三大行政区(渝西及主城区、渝东北、渝东南)二级及以下 344 家医院送检的各类临床标本 40 542 例,培养分离出病原菌 11 951 株,根据药敏试验结果,检出 MDRB 7 206 株。

**1.2 仪器与试剂** 黑马 9600 基因扩增仪(珠海黑马),核酸电泳仪(百乐科技),紫外凝胶电泳成像分析仪(美国 Bio-Rad),DNA 测序仪(ABI PRISM™),DNA 提取和 PCR 试剂(包括引物合成)及测序试剂(上海生工)。

**1.3 常见耐药基因型检测、比对** 从血培养平板上挑取纯培养菌落适量于 10 mL ddH<sub>2</sub>O 中,80 ℃水浴灭活 45 min,10 000 r/min 离心,后取沉积菌体,按 DNA 提取试剂盒操作制备 PCR 模板。根据本组 MDRB 的耐药和重庆使用抗菌药的情况,选定 TEM、SHV、CTX-M、SUL、GyrA、aac(3)-II、aac(6')-aph

(2')7 种常见耐药基因型进行检测,参考文献[2-5]设计基因 TEM、SHV、CTX-M、SUL 引物和 Genbank 公布的 GyrA, aac(3)-II, aac(6')-aph(2') 序列设计合成相应的引物,见表 1。根据不同引物建立不同 PCR 反应条件,预变性 93~94 ℃,2~3 min;变性 93~98 ℃,10~30 s;退火 55~58 ℃,30 s;延伸 68~72 ℃,30~60 s;循环数 34~35;终延伸 68~72 ℃,2~7 min。扩增产物用 1.2% 琼脂糖凝胶电泳,紫外凝胶成像仪分析结果,取阳性标本的 PCR 产物测序,测序结果与 NCBI Blastn 数据库检索比对。整个过程均带阳性和阴性对照一并操作。细菌药敏试验,ESBL 检测方法和质控菌株在前期研究中已介绍<sup>[6]</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件进行  $\chi^2$  检测。检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 PCR 引物序列

基因名称	引物序列(5'→3')	产物长度(bp)
TEM	P1:AGT GGG TTA CAT CGA ACT GGA P2:TCA TCC ATA GTT GCC TGA	670
SHV	P1:ATG CGT TAT ATT CGC CTG TG P2:TTA GCG TTG CCA GTG CTC GA	850
CTX-M	P1:ACG CTT TCC AAT GTG CAG TA P2:ACG TCA CCA ACT GCG CCC	420
SUL	P1:TAG CGA GGG CTT TAC CTA AGC P2:ATT CAG AAT GCC GAA CAC CG	300
GyrA	P1:GCC CGT GTC GTT GGB GAC GT P2:GCC ATA CCT ACG GCR ATM CC	343
aac(3)-II	P1:ACT GTG ATG GGA TAC GCG TC P2:CTCCGTACAGCGTTTCAGCTA	237
aac(6')-aph(2')	P1:CCA AGA GCA ATA AGG GCA TA P2:CAC TAT CAT AAC CAC TAC CG	220

## 2 结 果

**2.1 多重耐药菌的检出情况** 重庆市三大片区共检出 MDRB 7 206 株,检出率为 60.3%(7 206/11 951),检出株数前 6 种菌依次是:凝固酶阴性葡萄球菌,MDRB 检出率 85.6%;耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCoNS)检出率 83.2%;大肠埃希菌,MDRB 检出率 82.2%,ESBL+56.7%;金黄色葡萄球菌,MDRB 检出率 73.7%,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)34.0%;不动杆菌,MDRB 检出率 73.5%,ESBL+90.0%;肺炎克雷伯菌,MDRB 检出率 55.8%,ESBL+73.7%;铜绿假单胞菌,MDRB 检出率 31.5%,ESBL+83.3%。前 6 种菌株数合计占 MDRB 的 60.0% 以上。

**2.2 5 种 MDRB 携带常见耐药基因型的检出情况** MDRB 排在前 6 种菌中的凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌的检测结果归类为葡萄球菌组统计。5 种 MDRB 携带 7 种常见耐药基因型的检出情况,见表 2。表中显示,不动杆菌以携带 TEM、SUL、GyrA 基因型为主,检出率分别为 75.81%、37.1%、91.94%;肺炎克雷伯菌以携带 SHV、GyrA 基因型为主,检出率分别为 48.15%、88.89%;大肠埃希菌以携带 TEM、CTX-M、SUL、GyrA、aac(3)-II 基因型为主,检出率分别

为 61.45%、50.84%、65.36%、98.88%、58.10%;铜绿假单胞菌以携带 SUL、GyrA 基因型为主,检出率分别为 40.00%、100.00%;葡萄球菌以携带 GyrA、aac(6')-aph(2') 基因型为主,检出率分别为 98.17% 和 37.20%。

**2.3 5 种 MDRB 对 7 种常见耐药基因型多重表达情况** 见表 3。5 种 MDRB 中多重表达 2 种或 4 种常见耐药基因型的菌株最为多见,合计检出率 69.20%。其中又以大肠埃希菌的多重表达最明显,检出率高达 92.74%,而葡萄球菌的多重表达检出率仅 32.11%。

**2.4 5 种 MDRB 携带的常见耐药基因型在重庆市三大片区的检出情况** 按菌株来源不同的三大片区,分别编为 1 区(渝西及主城区)、2 区(渝东北)、3 区(渝东南)。各片区检出的 MDRB 携带 7 种常见耐药基因型的情况,见表 4。5 种 MDRB 携带有耐药基因 GyrA 的,在 3 个片区内检出率都很高,其次为携带 TEM 和 SUL 的。5 种 MDRB 携带有这 7 种耐药基因的,在第 1 区的检出率均较高,在第 3 区检出的 MDRB 中只有大肠杆菌和肺炎克雷伯菌携带 SHV、CTX、aac(3)-II 的检出率较高。重庆市各片区检出的 MDRB 所携带的常见耐药基因各检出比间差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 2 5 种 MDRB 携带 7 种常见耐药基因型的检出情况(%)

菌种名称	TEM	SHV	CTX-M	SUL	GyrA	aac(3)-II	aac(6')-aph(2')
不动杆菌	75.81	1.61	1.61	37.10	91.94	1.61	—
肺炎克雷伯菌	33.33	48.15	33.33	33.33	88.89	22.22	—
大肠埃希菌	61.45	6.15	50.84	65.36	98.88	58.10	—
铜绿假单胞菌	28.89	0.00	0.00	40.00	100.00	20.00	—
葡萄球菌	0.92	0.00	4.59	0.92	98.17	—	37.20

注:—表示此项无数据。

表 3 5 种 MDRB 对 7 种常见耐药基因型多重表达情况(%)

菌种名称	复合基因型数						
	0 基因	1 种基因	2 种基因	3 种基因	4 种基因	5 种基因	6 种基因
不动杆菌	6.45	9.68	53.23	29.03	1.61	0.00	0.00
肺炎克雷伯菌	7.41	22.22	14.81	18.52	33.33	3.70	0.00
大肠埃希菌	0.56	6.70	16.76	25.14	29.61	20.67	0.56
铜绿假单胞菌	0.00	55.56	17.78	8.89	17.78	0.00	0.00
葡萄球菌	0.00	67.89	28.44	3.67	0.00	0.00	0.00

表 4 重庆市三大片区 5 种 MDRB 携带常见耐药基因型检出情况(%)

菌种名称	TEM 检出率			SHV 检出率			CTX-M 检出率			SUL 检出率		
	1 区	2 区	3 区	1 区	2 区	3 区	1 区	2 区	3 区	1 区	2 区	3 区
不动杆菌	61.30	86.96	100.00	3.23	0.00	0.00	0.00	4.35	0.00	54.84	13.04	37.50
肺炎克雷伯菌	35.00	20.00	50.00	55.00	20.00	50.00	40.00	20.00	0.00	20.00	80.00	50.00
大肠埃希菌	59.09	64.44	66.67	8.18	0.00	8.33	40.00	80.00	45.83	66.36	60.00	70.83
铜绿假单胞菌	45.83	11.76	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	45.83	35.29	25.00
葡萄球菌	1.59	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.76	5.13	0.00	1.59	0.00	0.00

注:—表示此项无数据。

续表 4 重庆市三大片区 5 种 MDRB 携带常见耐药基因型检出情况(%)

菌种名称	GyrA 检出率			aac(3)-II 检出率			aac(6')-aph(2'') 检出率		
	1 区	2 区	3 区	1 区	2 区	3 区	1 区	2 区	3 区
不动杆菌	87.10	95.65	100.00	3.23	0.00	0.00	—	—	—
肺炎克雷伯菌	85.00	100.00	100.00	20.00	40.00	0.00	—	—	—
大肠埃希菌	98.18	100.00	100.00	54.55	53.33	83.33	—	—	—
铜绿假单胞菌	100.00	100.00	100.00	29.17	11.76	0.00	—	—	—
葡萄球菌	96.83	100.00	100.00	—	—	—	36.51	17.95	57.14

注:—表示此项无数据。

表 5 2013—2015 年间 5 种 MDRB 的常见耐药基因检出情况(%)

菌种名称	TEM 检出率			SHV 检出率			CTX-M 检出率			SUL 检出率		
	2013 年	2014 年	2015 年	2013 年	2014 年	2015 年	2013 年	2014 年	2015 年	2013 年	2014 年	2015 年
不动杆菌	66.67	83.33	75.00	0.00	5.56	0.00	0.00	0.00	3.13	33.33	55.56	28.13
肺炎克雷伯菌	0.00	42.86	35.29	33.33	57.14	47.06	33.33	42.86	29.41	100.00	28.57	23.53
大肠埃希菌	65.71	51.85	65.56	11.43	9.26	2.22	28.57	31.48	71.11	77.14	74.07	55.56
铜绿假单胞菌	50.00	22.22	28.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	66.67	33.33	38.10
葡萄球菌	3.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	9.09	3.57	0.00	0.00

注:—表示此项无数据。

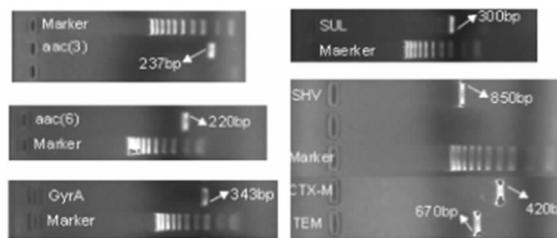
续表 5 2013—2015 年 5 种 MDRB 的常见耐药基因检出情况(%)

菌种名称	GyrA 检出率			aac(3)-II 检出率			aac(6')-aph(2'') 检出率		
	2013 年	2014 年	2015 年	2013 年	2014 年	2015 年	2013 年	2014 年	2015 年
不动杆菌	91.67	83.33	96.88	0.00	5.56	0.00	—	—	—
肺炎克雷伯菌	100.00	100.00	82.35	0.00	14.29	29.41	—	—	—
大肠埃希菌	100.00	96.30	100.00	62.86	61.11	54.44	—	—	—
铜绿假单胞菌	100.00	100.00	100.00	50.00	11.11	19.05	—	—	—
金黄色葡萄球菌	100.00	96.15	98.18	—	—	—	21.43	50.00	27.27

2.5 2013—2015 年 5 种 MDRB 携带的常见耐药基因型的检

出情况 2013—2015 年, GyrA 均为检出率最高的耐药基因

型, TEM 是 2014—2015 年间检出率位居第二位的耐药基因型, 2013 年检出率仅次于 Gyra 的耐药基因型为 SUL。详见表 5。2013—2015 年间各种 MDRB 携带常见耐药基因的各检出率间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。



注: 标记物从右至左分别为 100、200、300、400、500、600、700、800、900、1 000 bp。

图 1 携带 7 种基因型的对照菌株 PCR 产物凝胶电泳图

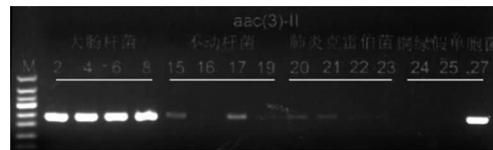


图 2 检出的 4 种阴性杆菌的 MDRB 携带 aac(3) 基因型 PCR 产物凝胶电泳图

**2.6** 5 种 MDRB 携带的 7 种常见耐药基因型 PCR 产物凝胶电泳图像 aac(3)-II, aac(6')-aph(2''), Gyra, SUL, SHV, CTX-M, TEM 基因型 PCR 产物凝胶电泳图, 见图 1~3。aac(3)-II 基因型在 237 bp 处显现出扩增条带, aac(6')-aph(2'') 基因型在 220 bp 处显现出扩增条带, Gyra 基因型在 343 bp

处显现出扩增条带, SUL 基因型在 300 bp 处显现出扩增条带, SHV 基因型在 850 bp 处显现出扩增条带, CTX-M 基因型在 420 bp 处显现出扩增条带, TEM 基因型在 670 bp 处显现出扩增条带。

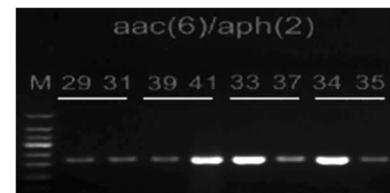


图 3 检出的葡萄球菌的 MDRB 携带 aac(6')-aph(2'') 基因型 PCR 产物凝胶电泳图

**2.7** 5 种 MDRB 携带的 7 种常见耐药基因型 PCR 产物序列比对结果 5 种 MDRB 携带的 7 种耐药基因检测结果为阳性的分别随机选取 PCR 产物测序, 并在 NCBI Blastn 数据库中检索相对应细菌携带该基因型的序列进行比对, 结果基本一致, 均显示为该基因型的可能性较高。例如: 检出的大肠杆菌携带 aac(3)-II 基因的 PCR 产物测序结果与 NCBI Blastn 数据库的大肠杆菌 aac(3)-II 基因 (Escherichia coli plasmid pC15-1a) 的序列进行比对, 见图 4。结果显示该 PCR 产物为 aac(3)-II 基因型的可能性较高; 检出的葡萄球菌携带 aac(6')-aph(2'') 基因的 PCR 产物测序结果与 NCBI Blastn 数据库的金黄色葡萄球菌 aac(6')-aph(2'') 基因 (Staphylococcus aureus TY825 plasmid pETB DNA) 的序列进行比对, 见图 5。结果显示该 PCR 产物为 aac(6')-aph(2'') 基因型的可能性较高。

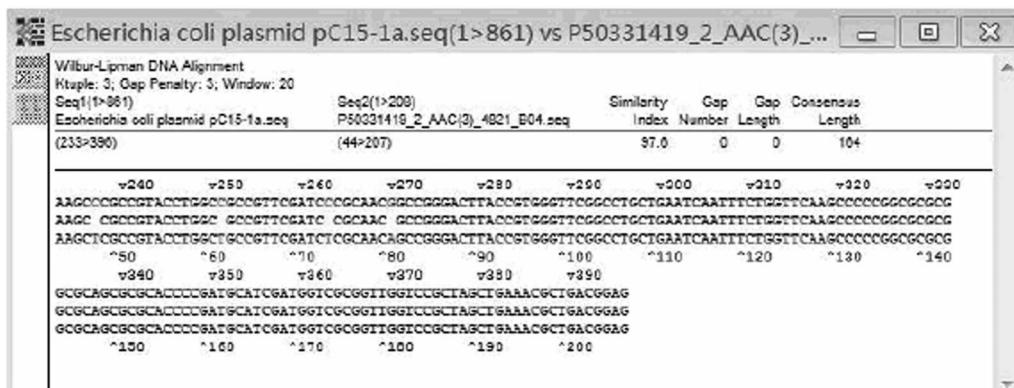


图 4 大肠杆菌携带的 aac(3)-II 基因与 NCBI Blastn 比对结果

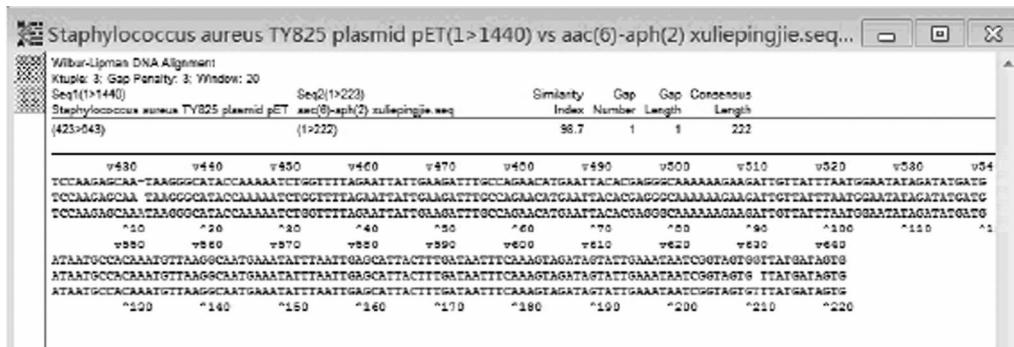


图 5 葡萄球菌携带 aac(6')-aph(2'') 基因与 NCBI Blastn 比对结果

### 3 讨论

病原菌的耐药基因型种类较多, 因使用抗菌药物的种类和

数量不同, 不同国家、地区、医院流行的耐药基因型及检出率也各不相同。以 ESBLs 类耐药基因型为例, 文献报道多见的, 中

国是 TEM 和 CTX-M, 韩国及加拿大是 SHV, 意大利是 SHV 和 CTX-M。本研究根据本组 MDRB 中菌种检出情况及 ESBL 检出率均在 56.00% 以上, 选定 TEM、SHV、CTX-M、SUL、GyrA、aac(3)-II、aac(6')-aph(2'') 等 7 种耐药基因型对检出的 5 种 MDRB 进行检测、分析。GyrA 基因是位于染色体上的编码 DNA 旋转酶, 所有细菌中均有此基因, 但该基因在第 83 位和 87 位氨基酸易突变(也是导致对氟喹诺酮类抗菌素耐药的原因), 为利于适合本组 5 种 MDRB 的检测, 笔者注意了引物的设计合成和 PCR 条件的控制, 结果检出率均在 88.00% 以上, 随机选取阳性结果的 PCR 产物测序与 NCBI Blastn 数据库中检索相对应细菌的 GyrA 基因序列比对, 均基本相似。其他几种基因型的测序结果与 NCBI Blastn 数据库中检索相对应细菌的该基因序列比对, 也均为基本一致。

本研究结果中, 重庆地区三大片区二级及以下医院, 在 2013—2015 年, 检出 7 206 株 MDRB, 检出率高达 60.30%, 远高于文献报道数据<sup>[7]</sup>。其中检出株数排在前的为凝固酶阴性葡萄球菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等 6 种, 合计占 60.00% 以上。其中凝固酶阴性葡萄球菌的 MDRB 检出率(85.6%)是本组中最高的, 比大肠埃希菌高出 3.4%, 这与有的报道大肠埃希菌是最高的<sup>[8]</sup>, 有所不同, 也与部分三甲医院报道的在革兰阳性球菌中, 以金黄色葡萄球菌的检出率最高<sup>[9]</sup>, 不一致。其 MRSA 检出率为 34.0%, 也高于本地区部分三甲医院报道的数据<sup>[10]</sup>, 但低于 2013 年全国革兰阳性球菌耐药监测数据<sup>[11]</sup> (MRSA, 39.7%); 在检出的 5 种 MDRB 中的阴性杆菌, 主要携带 GyrA、SUL 基因型外, 携带 TEM 型的也较多, 这与本地报道<sup>[12]</sup>基本一致, 大肠埃希菌 TEM 基因的检出率 61.45%, 与国内其他地区相关报道(60.78%)<sup>[13]</sup>很接近; 不动杆菌 aac(3)-II 基因型的检出率很低, 仅为 1.61%, 近似文献<sup>[14]</sup>数据(2.50%); 金黄色葡萄球菌 aac(6')-aph(2'') 基因的检出率为 37.20%, 比有的报道<sup>[15]</sup>低得较多。

5 种 MDRB 中, 69.20% 的菌株同时携带 2 种及 2 种以上的耐药基因型, 这与文献<sup>[16]</sup>的研究结果吻合。其原因可能是一个耐药质粒上有多个耐药基因, 如 CTX-M 与 RmtB 基因位于一个耐药质粒, 可通过质粒水平转移的方式共同转移; 或者细菌可携带不同耐药基因型的多个质粒, 使基因组合呈多样化。这些都可构成检测呈现多重表达。

本研究结果显示, 在重庆地区的 1 片区(渝西与主城)检出的 5 种 MDRB, 7 种耐药基因型均有携带检出, 这可能与该片区(特别是主城)经济较为发达, 医院密度大, 送检标本较多增加了检出的概率有关, 其他两片区送检标本相对较少, 但携带这 7 种耐药基因型的检出率还并不低, 如携带 GyrA 基因型的检出率均高于 1 片区, 反映出与该地区的基层医院细菌监测力量不足、完善地区细菌耐药监测网次后、临床过度用药(过高档次, 过长疗程, 不必要的用药)未能有效克服等问题有关。

综上所述, 重庆市三大片区二级及以下医院 MDRB 的检出率较高, 携带多种常见耐药基因型的菌株检出率也较高, 反映出重庆区细菌耐药形势比较严峻, 这与基层医院细菌耐药监测力量薄弱, 临床医生多凭经验用药有关, 应引起高度重视, 加强这类医院感染病原菌耐药监测力量, 完善本地区耐药监测

网, 采取有效的防治措施, 合理使用抗菌药物, 减缓本地区病原菌耐药的发展速度。

## 参考文献

- [1] 罗义敏. 基层综合医院多重耐药菌分布现状[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(4):272-273.
- [2] 肖飚, 曹何, 余显书. 肠杆菌科产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶菌株的耐药性及基因型分析[J]. 重庆医科大学学报, 2004, 29(6):781-783.
- [3] 赵晓丽, 胡大春, 杨辉, 等. 产 ESBLs 大肠埃希菌磺胺耐药基因 SUL 的检测与分析[J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(12):138-139.
- [4] 章敏, 都莉, 谢忆虹, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和溶血葡萄球菌耐药基因的检测[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(22):3014-3016.
- [5] 寇新明, 潘靖, 吴金英, 等. 大肠埃希菌耐药性及耐药基因检测[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(22):3014-3016.
- [6] 梁琼, 欧阳小峰, 何文燕, 等. 重庆市三大片区二级及以下医院感染病原菌分布及耐药监测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(3):311-315.
- [7] 蒋毅, 朱良苗, 郑虎, 等. 2014 年度渝东北部分片区细菌耐药性监测报告[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(9):1190-1194.
- [8] 张静萍, 朱婉, 褚云卓, 等. 连续 6 年凝固酶阴性葡萄球菌的耐药性监测[J]. 中华医院感染杂志, 2009, 19(11):1410-1412.
- [9] 黎敏, 邱喜辽, 王俊霖, 等. 4 925 株医院感染细菌分布及耐药性分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(24):3360-3362.
- [10] 黎七绮, 牛司强. 2014 年重庆医科大学附属第一医院细菌耐药性监测[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(13):1755-1759.
- [11] 郭宇, 王辉, 赵春江, 等. 2013 年中国革兰阳性球菌多重耐药监测研究[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(6):373-381.
- [12] 彭亮, 陈姬明, 肖柯玲. 产 ESBLs 尿路感染大肠埃希菌的耐药基因型分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(21):2791-2792.
- [13] 岳欣, 田文君, 王鹏, 等. 产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药及 TEM 与 SHV 基因型分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(14):3125-3128.
- [14] 卢珍, 王晓磊, 余道军. 鲍曼不动杆菌耐药表型与基因型分析[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(9):1029-1033.
- [15] 吴霞. 儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染临床及分子学特征研究[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [16] 杨永清. 兰州地区临床分离大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌产 ESBLs 的基因型及耐药性研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2015.

(收稿日期: 2016-09-12 修回日期: 2016-12-23)