

论著 • 临床研究

产 ESBL 及非产 ESBL 大肠埃希菌整合子分布差异与耐药性分析*

徐令清, 朱卓均, 汤英贤, 温伟洪, 李玉珍, 钟国权, 王 欢, 李介华[△]

(广州医科大学附属第六医院/清远市人民医院检验科, 广东清远 511518)

摘要:目的 通过研究 I、II、III 类整合子在临床分离的产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)与非产 ESBLs 大肠埃希菌中的分布情况, 分析其与细菌耐药性的关系。方法 收集并保存临床送检标本分离的产 ESBLs 大肠埃希菌 49 株, 非产 ESBLs 大肠埃希菌 40 株; 鉴定及药敏试验采用 BD phoenix100 全自动细菌鉴定仪; 整合子及可变区测定采用聚合酶链反应(PCR)扩增和琼脂糖凝胶电泳, 并对阳性菌株可变区进行测序分析并进行比对。结果 89 株大肠埃希菌中检测出 I 类整合子阳性菌株共 36 株; 其中, 产 ESBLs 菌株的检出率为 49.0%(24/49); 非产 ESBL 大肠埃希菌的检出率为 30%(12/40); 未检出 II 类及 III 类整合子。有 15 株成功扩增出可变区。检出 dfrA17、aadA5、aadA22、aadA2、dfrA12 共 5 种耐药基因盒, 与耐药表型有一定的相关性。结论 I 类整合子在 ESBLs 和非产 ESBLs 的大肠埃希菌中的分布存在较为明显的差异, 显示其与细菌的耐药性关系紧密, 应给予足够重视。

关键词: 大肠埃希菌; 整合子; 可变区; 超广谱 β -内酰胺酶; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.12.008

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2019)12-1439-05

文献标识码:A

Analysis of integron distribution and drug resistance of clinical isolates of ESBL-producing and non-ESBL-producing *Escherichia coli**

XU Lingqing, ZHU Zhuojun, TANG Yingxian, WEN Weihong, LI Yuzhen, ZHONG Guoquan, WANG Huan, LI Jiehua[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University/Qingyuan People's Hospital, Qingyuan, Guangdong 511518, China)

Abstract: **Objective** To study the distribution of class I, II and III integrons in extended spectrum beta-lactamases (ESBLs)-producing and non-ESBLs-producing isolates of *Escherichia coli* and its relationship with bacterial resistance. **Methods** 49 strains of ESBLs-producing *Escherichia coli* and 40 strains of non-ESBLs-producing *Escherichia coli* isolated from clinical samples were collected and preserved. Bacterial identification and susceptibility test were conducted by BD phoenix100 automatic bacterial identification instrument. Polymerase chain reaction (PCR) and agarose gel electrophoresis were used to detect the integrase gene and variable region, and the variable regions of positive strains were sequenced and compared. **Results** A total of 36 class I integron positive strains were detected in 89 strains of *Escherichia coli*. The detection rate of ESBLs-producing strains was 49.0%(24/49), and the detection rate of non-ESBLs-producing *Escherichia coli* was 30%(12/40). Class II and class III integrons were not detected. Variable regions in 15 strains were successfully amplified and analyzed. Five kinds of drug resistance gene cassettes, namely dfrA17, aadA5, aadA22, aadA2 and dfrA12, were detected, which were related to the resistant phenotype. **Conclusion** There is a significant difference in the distribution of class I integrons between ESBLs-producing and non-ESBLs-producing *Escherichia coli*, indicating that it is closely related to bacterial resistance and should be given sufficient attention.

Key words: *Escherichia coli*; integrons; variable area; extended spectrum beta-lactamases; drug resistance

* 基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(A2015226)。

作者简介: 徐令清, 男, 副主任技师, 主要从事微生物耐药机制研究。 [△] 通信作者, E-mail: jiehua158@126.com。

本文引用格式: 徐令清, 朱卓均, 汤英贤, 等. 产 ESBL 及非产 ESBL 大肠埃希菌整合子分布差异与耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(12): 1439-1443.

大肠埃希菌是肠道内重要的正常菌群,当机体抵抗力低下或细菌侵入肠道外组织器官后,可引起相关疾病,如败血症、尿路感染、肺炎等^[1]。近年来,大肠埃希菌的耐药性逐步增加,超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)是其耐药的主要机制,ESBLs 存在多种基因型,各个国家和地区流行的种类各不相同^[1]。ESBLs 是一种水解青霉素、头孢菌素及单胺类的酶。ESBLs 阳性的菌株不仅对 β -内酰胺酶类抗菌药物耐药,且对其他抗菌药物耐药严重,给临床用药带来诸多不便^[2]。整合子作为一种可移动的基因元件,不仅可利用位点特异性重组系统在细菌之间传播,并且具有捕获耐药基因盒的功能^[3]。本文通过基因扩增和测序的方法研究整合子在产 ESBLs 和非产 ESBLs 的大肠埃希菌中的分布和整合子携带耐药基因盒的种类。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集本院从 2018 年 1 月至 2018 年 8 月临床标本分离出的大肠埃希菌 89 株,质控菌株为铜绿假单胞菌 ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC25923 以及大肠埃希菌 ATCC25922。89 株大肠埃希菌中产 ESBLs 菌株 49 株,非产 ESBLs 菌株 40 株。排除同一患者在一次住院期间同类型标本分离的同种菌株。其中尿液 43 株,伤口分泌物 9 株,血液 7 株,痰液、脓液、分泌物、引流液、胆汁等其他标本 30 株。

1.2 仪器与试剂 细菌鉴定以及药敏试验使用 BD phoenix100(美国 BD 公司)全自动细菌鉴定仪及其配套鉴定药敏卡;分离培养基采用哥伦比亚血琼脂平板(广州市迪景微生物科技有限公司);提取核酸时采用细菌 DNA 提取试剂盒(天根生化科技有限公司 TIANGEN);扩增、电泳仪器及结果分析使用 S1000TMPCR 扩增仪(美国 BIO-RAD 公司)、Power PacTMBasic 电泳仪(美国 BIO-RAD 公司)以及 Gel DoxTMXR⁺ 紫外凝胶成像系统(美国 BIO-RAD 公司),试剂选用天根科技有限公司(TIANGEN)生产的 Taq PCR MasterMix, GelRed 核酸染料以及 Marker

Ⅱ、Ⅲ DNA Ladder 成品;引物由英骏生物技术有限公司合成。

1.3 方法

1.3.1 细菌总 DNA 提取 临床分离菌株经无菌纯牛奶-80 ℃冷冻保存,于使用前复苏,使用哥伦比亚血平板分离过夜培养,挑取适量菌量加入无菌生理盐水中悬浮备用;按照 TIANGEN 公司细菌组 DNA 提取试剂盒说明书的步骤提取,将最后洗脱后的 DNA 产物至于 1.5 mL 规格的无菌 EP 管中,-80 ℃冷冻保存。

1.3.2 引物设计 参照参考文献[5-6],Ⅰ类、Ⅱ类、Ⅲ类整合子的整合酶基因和可变区所用的引物序列见表 1。

1.3.3 整合酶基因 PCR 检测 Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ类整合子 PCR 反应体系^[4]为:2×Taq PCR masterMix 12.5 μ L,其中包含有 Taq DNA 聚合酶、dNTPs、MgCl₂、反应缓冲液等,上下游引物各 0.5 μ L,DNA 模板 0.5 μ L(浓度统一稀释至 100 ng/ μ L),补充 ddH₂O 至 25 μ L;反应条件为:95 ℃预变性 5 min;94 ℃变性 30 s,62 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 1 min,26 个循环;72 ℃延伸 5 min。PCR 产物用琼脂糖凝胶电泳分析,以100~1 200 bp 的 Marker Ⅱ DNA Ladder 作为条带参照,电压为 80 V,取 5 μ L 产物点样在 1.2%的琼脂糖凝胶中电泳 60 min,使用 BIO-RAD 公司的凝胶成像系统分析并处理结果。

1.3.4 可变区 PCR 检测 整合子可变区 PCR 反应体系^[4]为:2×Taq PCR masterMix 25 μ L,上下游引物各 0.5 μ L,DNA 模板 1 μ L(浓度统一稀释至 100 ng/ μ L),补充 ddH₂O 至 50 μ L;反应条件为:94 ℃预变性 5 min;94 ℃变性 30 s,58 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 2 min,35 个循环;72 ℃延伸 7 min。PCR 产物用琼脂糖凝胶电泳分析,以 200~4 500 bp 的 Marker Ⅲ DNA Ladder 作为条带参照,电压为 80 V,取 5 μ L 产物点样在 1.2%的琼脂糖凝胶中电泳 60 min,使用 BIO-RAD 公司的凝胶成像系统分析并处理结果。

表 1 3 类整合酶基因以及可变区引物序列

目的基因	引物名称	序列(5'→3')	长度(bp)
IntI 1	int 1-F	GGT CAA GGA TCT GGA TTT CG	493
	int 1-R	ACA TGC GTG TAA ATC ATC GTC	
IntI 2	int 2-F	CAC GGA TAT GCG ACA AAA AGG T	789
	int 2-R	GTA GCA AAC GAG TGA CGA AAT G	
IntI 3	int 3-F	AGT GGG TGG CGA ATG AGT G	922
	int 3-R	TGT TCT TGT ATC GGC AGG TG	
可变区	5'-CS	GGC ATC CAA GCA GCA AG	不定
	3'-CS	AAG CAG ACT TGA CCT GA	

1.3.5 可变区测序分析 可变区 PCR 检测后,电泳结果显示有明显条带的产物交由上海生物工程有限公司进行纯化和测序分析,测序图谱结果使用 Chromas 软件进行序列拼接校正,使用 BLAST(www.pubmed.com)进行序列比对分析,选择匹配度最高的结果。

1.4 统计学处理 药敏结果使用 SPSS18.0 进行统计分析,耐药率的比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

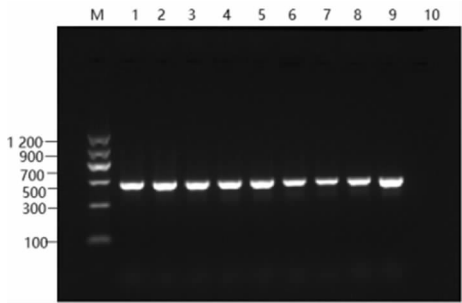
2.1 科室分布情况 49 株产 ESBLs 大肠埃希菌菌株中,送检自泌尿外科的有 8 株;其次是胃肠外科 7 株、肝胆外科 6 株以及重症监护室(ICU)和妇科各 5 株,其余科室散发存在;40 株非产 ESBLs 菌株中,泌尿外科 12 株,其次是肝胆外科 8 株,其他科室散发存在。

2.2 整合酶基因分布 89 株肺大肠埃希菌共检出 I 类整合子阳性菌株 36 株,检出率为 40.4%;其中产 ESBLs 菌株中占 49.0%(24/49),非产 ESBLs 菌株中占 30%(12/40);未检出 II 类和 III 类整合子。部分 I 类整合子阳性 PCR 电泳结果如图 1 所示。

2.3 I 类整合子与各种抗菌药物耐药率的关系 I 类整合子阳性的菌株对各类抗菌药物的耐药率除阿米卡星、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦和美罗培南之外均高过 I 类整合子阴性的菌株。见表 2。

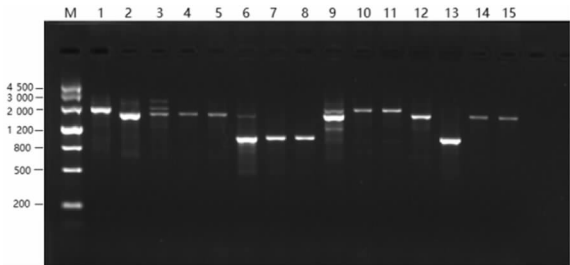
2.4 整合子可变区扩增结果 经过 PCR 扩增以及琼脂糖凝胶电泳后,出现明显条带的标本有 15 株,其

片段长度为 800~2 000 bp 之间,大小不等。见图 2。



注:Marker 为 100~1 200 bp;泳道 1~9 为 I 类整合酶基因阳性标本,对应的原始编号为 2、6、8、9、10、11、12、16、17;泳道 10 为空白对照

图 1 部分 I 类整合酶基因 PCR 扩增结果



注:M 为 Marker;泳道 1~15 分别为 6、8、10、11、12、16、20、30、32、35、39、42、71、77、79 菌株;16 为空白对照

图 2 15 株阳性标本可变区 PCR 结果

2.5 基因盒测序结果 结合琼脂糖凝胶电泳条带分析,把 15 株可变区阳性菌株送去测序。测序结果显示,15 株可变区阳性的菌株全部检测出基因盒。其携带的基因盒类型如表 3 及图 3 所示,共检出 5 种耐药基因。

表 2 89 株大肠埃希菌 I 类整合子阳性菌株和 I 类整合子阴性菌株的耐药表型比较(%)

抗菌药物	耐药率	I 类整合子阳性(n=36)			I 类整合子阴性(n=53)			P
		耐药率	中介率	敏感率	耐药率	中介率	敏感率	
氨苄青霉素	86.5	97.2	0.0	2.8	79.2	0.0	20.8	<0.05
哌拉西林	83.1	97.2	0.0	2.8	73.6	3.8	22.6	<0.05
头孢唑啉	57.3	69.4	0.0	30.6	49.1	0.0	50.9	<0.05
头孢噻肟	53.9	66.7	0.0	33.3	45.3	1.9	52.8	<0.05
头孢吡肟	49.4	58.3	2.8	38.9	43.4	0.0	56.6	<0.05
氨曲南	41.6	58.3	2.8	38.9	30.2	9.4	60.4	<0.05
四环素	68.5	88.9	0.0	11.1	54.7	0.0	45.3	<0.05
头孢他啶	20.2	27.8	19.4	52.8	15.1	7.5	77.4	<0.05
庆大霉素	41.6	52.8	0.0	47.2	34.0	0.0	66.0	<0.05
氯霉素	33.7	55.6	0.0	44.4	18.9	0.0	81.1	<0.05
复方新诺明	60.7	94.4	0.0	5.6	37.7	0.0	62.3	<0.05
莫西沙星	41.6	50.0	2.8	47.2	35.8	0.0	60.4	<0.05
阿米卡星	0.0	0.0	0.0	100	0.0	0.0	100	—
亚胺培南	0.0	0.0	0.0	100	0.0	0.0	100	—

续表 2 89 株大肠埃希菌 I 类整合子阳性菌株和 I 类整合子阴性菌株的耐药表型比较 (%)

抗菌药物	耐药率	I 类整合子阳性(<i>n</i> =36)			I 类整合子阴性(<i>n</i> =53)			<i>P</i>
		耐药率	中介率	敏感率	耐药率	中介率	敏感率	
氨苄西林/舒巴坦	28.1	38.9	33.3	27.8	20.8	17.0	62.3	<0.05
哌拉西林/他唑巴坦	1.1	0.0	2.8	97.2	1.9	0.0	98.1	>0.05
阿莫西林/克拉维酸	7.9	11.1	22.2	66.7	5.7	17.0	77.4	<0.05
美罗培南	0.0	0.0	0.0	100	0.0	0.0	100	—
环丙沙星	46.1	58.3	2.8	28.9	37.7	3.8	58.5	<0.05
左氧氟沙星	44.9	55.6	2.8	41.7	37.7	1.9	60.4	<0.05

注：—表示无数据

表 3 耐药表型与可变区基因盒组合比较

样本号	耐药表型	可变区大小 (bp)	可变区基因盒组合
6	b,c,d,e,f,g,h,i	1 165	dfrA12,aadA2
8	b,c,d,e,f,g,h,i	1 171	dfrA17,aadA5
10	c,d,e,f,g,h	1 098	dfrA17,aadA5
11	b,d,e,f,g,h	1 120	dfrA17,aadA5
12	b,d,e,f,g,h	—	—
16	b,c,d,e,f,g,h,i	988	aadA22
20	b,c,d,e,f,g,h,i	991	aadA22
30	c,d,e,f,g,h,i	990	aadA22
32	c,d,e,f,g,h	1 120	dfrA17,aadA5
35	b,c,d,e,f,g	1 104	dfrA12,aadA2
39	c,d,e,f,g,i	1 074	dfrA12,aadA2
42	c,d,e,f,g,h,i	1 096	dfrA17,aadA5
71	b,e,f,h	989	aadA22
77	b,c,d,e,f,g,h,i	1 103	dfrA17,aadA5
79	e,f,g,h	1 078	dfrA17,aadA5

注：对 20 种抗菌药物进行分类，可以分为 9 类，其中 a 类为碳青酶稀类，亚胺培南、美罗培南；b 类为氨基糖苷类，庆大霉素、阿米卡星；c 类为喹诺酮类，环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星；d 类为头孢菌素类，头孢唑啉、头孢他啶、头孢噻肟、头孢吡肟；e 类为广谱青霉素类，氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林；f 类为 β-内酰胺类，氨基青霉素、氨基青霉素；g 为磺胺类，复方新诺明；h 为四环素类，四环素；i 为酰胺醇类，氯霉素；—表示无数据

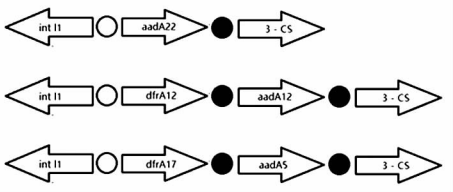


图 3 本次检出整合子结构图

3 讨 论

根据近年来中国细菌耐药监测网(CHINET)报告,大肠埃希菌是临床分离的最常见的病原体之一^[6]。近年来,临床大量使用 β-内酰胺类抗菌药物,导致产 ESBLs 大肠埃希菌逐渐增多。ESBLs 可由质

粒介导,通过接合、转化、转导、整合子等使耐药基因在同种属或不同种属间细菌进行传递,给临床治疗带来较大困难。

整合子广泛存在于革兰阴性菌中,其与细菌耐药性密切相关^[7]。因此本次研究对临床分离的产 ES-
BLs 及非产 ESBLs 的 89 株大肠埃希菌进行 I、II、III 类整合子、可变区分析,从而对本院 ESBLs 大肠埃希菌的耐药情况以及院内感染趋势提供相应的依据。通过 I、II、III 类整合子的检测发现, I 类整合子阳性共 36 株,检出率为 40.4%;其中产 ESBLs 大肠埃希菌的 I 类整合子阳性检出率为 49.0%,非产 ESBLs 大肠埃希菌的 I 类整合子阳性检出率为 30%;并未检出 II、III 类整合子;由此可见, I 类整合子在产 ESBLs 和非产 ESBLs 的大肠埃希菌中的分布差异较为明显。另外,本次实验还发现来自胃肠外科的 7 株产 ESBLs 菌株中,有 4 株检测出 I 类整合子阳性,检出率为 57.1%;另来自胃肠外科的 4 株非产 ESBLs 的菌株中,均未检测出 I 类整合子,与前者存在明显的差异。

通过统计分析,氨苄青霉素的耐药率为 100%,阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦耐药率较低,均在 10%以下,而本次实验所用到的 89 株大肠埃希菌,亚胺培南、美罗培南以及阿米卡星为全敏感,与相关文献报道基本一致^[7],提示临床可以根据患者感染情况按照限制级别选择用药;对四环素、环丙沙星、头孢唑啉、哌拉西林、头孢噻肟、氨基青霉素、复方新诺明和氯霉素等药物, I 类整合子阳性菌株的耐药率明显高于阴性菌株,这代表着其耐药机制与 I 类整合子存在紧密联系。

整合子是一种重要的耐药基因捕获及传播元件,可位于染色体、质粒或转座子上,携带一个或多个与抗菌药物和消毒剂抗性有关的基因盒的遗传单位;基本结构有 5'保守区(5'CS)、3'保守区(3'CS)、可变区(VR)3 个部分组成。可变区可同时插入一个或多个基因盒,基因盒是由重组位点 attC 和基因编码区组成,这些基因盒作为独立的功能单位可单独移动^[8-9]。

整合子可分为抗性整合子和超级整合子两大类。抗性整合子按整合酶 *intI* 序列同源性差别分成 6 类。国外研究表明,临床耐药菌中整合子普遍存在,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ类整合子与细菌耐药性相关^[10-12],其携带的耐药基因盒所编码的产物几乎能对抗临床上大多数抗菌药物,整合子阳性株对 β -内酰胺类、氨基糖苷类、喹诺酮类抗菌药物的耐药率高于整合子阴性菌株^[13-14]。

在本研究中只检测到Ⅰ类整合子,未检测到Ⅱ、Ⅲ类,整合子阳性菌株其耐药性显著高于整合子阴性菌株,与文献报道相符^[15-16]。89 株大肠埃希菌中扩增出可变区的有 15 株,共检出 5 种耐药基因盒。其中 *aadA22*、*aadA2*、*aadA5* 为编码氨基糖苷类药物的耐药基因^[15]; *dfrA12*、*dfrA17* 为编码磺胺类药物的耐药基因^[17],本次检测的耐药基因与耐药表型有一定关联却没有完全相符,可能还存在其它耐药机制,需进一步研究。

综上所述,Ⅰ类整合子的携带与细菌的耐药性有着密切的联系,其可变区所携带的基因盒具有多样性,与耐药机制有一定的对应关系。应加强研究,以更深入地了解细菌耐药的发生和传播,为医院感染的流行和传播及选用抗菌药物提供依据。

4 结 论

Ⅰ类整合子在 ESBLs 和非产 ESBLs 的大肠埃希菌中的分布存在较为明显的差异,且与耐药表型存在一定的相关性,显示其与细菌的耐药性关系紧密,应予以足够重视。

参考文献

- [1] 周杰,徐康立,张鲍虎,等.产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌耐药性及基因型分析[J].蚌埠医学院学报,2018,42(8):1060-1063.
- [2] 陈荔.基层医院大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌临床分布及耐药性分析[J].临床合理用药杂志,2018,11(25):159-160.
- [3] 蔡应木,陈淑贞,郑宇琼,等.产 ESBLs 肺炎克雷伯菌Ⅰ类整合子基因盒的研究[J].中国微生态学杂志,2009,21(2):169-170.
- [4] 黄娟,王欣,吴志毅,等.多重耐药铜绿假单胞菌Ⅰ类整合子-基因盒的检测与分析[J].微生物学免疫学进展,2017,45(5):21-24.
- [5] MACHADO E, RAFAEL C, BAQUERO F, et al. Integron content of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Produ-

- cing *escherichia coli* strains over 12 years in a single hospital in Madrid[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(5):1129-1823.
- [6] HALL R M, COLLIS C M. Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site-specific recombination [J]. Mol Microbiol, 1995, 15(4):593-600.
- [7] 李亚军,陈代杰,李继安.肺炎克雷伯菌中整合子的研究进展[J].中国抗菌药物杂志,2013,38(10):721-724.
- [8] FLUIT A C, SCHMITZ F J. Resistance integrons and super-integrons[J]. Clin Microbiol Infect. 2004, 10(4):272-288.
- [9] LIU C C, TANG C Y, CHANG K C, et al. A comparative study of class 1 integrons in *Acinetobacter baumannii* [J]. Gene, 2014, 544(1):75-82.
- [10] CORNAGLIA G, GIAMARELLOU H, ROSSOLINI G M. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? [J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(5):381-393.
- [11] RAMIREZ M S, MORALES A, VILACOPA E, et al. Class 2 integrons dissemination among multidrug resistance (MDR) clones of *Acinetobacter baumannii* [J]. Curr Microbiol, 2012, 64(3):290-293.
- [12] MARTINS N, PICAIO R C, ADAMS-SAPPER S, et al. Association of Class 1 and 2 Integrons with Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* International Clones and *Acinetobacter nosocomialis* isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(1):698-701.
- [13] 欧阳润泽,贺艳艳,徐海.细菌整合子中整合酶基因调控的研究进展[J].微生物学报,2015,55(10):1231-1237.
- [14] MARTINEZ-FREIJO P, FLUIT A C, SCHMITZ F J, et al. Class I integrons in Gram-negative isolates from different European hospital and association with decreased susceptibility to multiple antibiotic compounds [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(6):689-696.
- [15] 茅孝莹,许小敏,陈琳,等.大肠埃希菌临床连续分离株常见耐药元件检测与分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(21):4801-4804.
- [16] 蓝惠华,张玲,王玮玮,等.临床产 ESBLs 大肠埃希菌整合子检测及基因型分析[J].微生物学杂志,2017,37(5):71-76.
- [17] 秦声远,陈凤.产 ESBL 肺炎克雷伯菌的 β -内酰胺类与氨基糖苷类和磺胺类耐药元件分析[J].中华医院感染杂志,2017,27(21):4815-4819.

(收稿日期:2019-04-20 修回日期:2019-05-10)