

2011~2015年鲍曼不动杆菌 耐药相关基因及耐药性变迁研究*

谈 昀^{1a}, 刘 萍², 白永梅^{1b}

(1. 武警陕西省总队医院 a. 检验科; b. 血透中心, 西安 710054;
2. 武警四川总队成都医院检验科, 成都 610041)

摘要:目的 了解医院鲍曼不动杆菌耐药相关基因及耐药性变迁, 为临床合理使用抗菌药物提供依据。方法 回顾性分析武警陕西省总队医院 2011~2015 年从临床送检 11 521 份标本中分离、培养出 1 861 株鲍曼不动杆菌, 药敏试验采用 K-B 法, 抗菌药物最低抑菌浓度(MIC)根据美国 2014 版 CLSI 判定标准进行判定。结果 1 861 株鲍曼不动杆菌均能检测到耐药性基因 *gyrA*, *parC*, *OXA-51*, 其中对 *OXA-23*, *int I 1*, *TEM*, *aac(6')-I*, *aac(3')-I*, *ant(3)-I*, *ant(2)-I* 和 *Caro* 基因的检出率分别为 50.4%, 72.1%, 70.9%, 55.7%, 56.2%, 65.6%, 12.9% 和 89.9%, 而 *SHV*, *IMP*, *VIM* 等基因未检出。测序结果显示 *gyrA* 和 *parC* 基因有突变是导致喹诺酮类耐药的主要原因。鲍曼不动杆菌对常见抗生素耐药性是逐年递增趋势, 且 1 861 株鲍曼不动杆菌有 1 419 株表现为多重耐药, 所有菌均对多黏菌素敏感, 2015 年氨基糖苷类、喹诺酮类耐药率均为 65% 以上; 对亚胺培南、美罗培南和头孢哌酮/舒巴坦耐药率分别为 35.17%, 36.01% 和 42.40%。结论 鲍曼不动杆菌的检出率逐年上升, 耐药性及多重耐药性也逐年增强, 必须加强临床合理用药, 控制医院感染。

关键词: 鲍曼不动杆菌; 药敏试验; 耐药基因; 耐药性

中图分类号: R378; R446.5 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)01-053-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.01.015

Study on the Drug Resistance Related Genes and Drug Resistance of *Acinetobacter Baumannii* from 2011 to 2015

TAN Yun^{1a}, LIU Ping², BAI Yong-mei^{1b}

(1a. Department of Clinical Laboratory; 1b. Hemodialysis Center, Shaanxi Corps Hospital of Chinese Peoples' s Armed Police Forces, Xi'an 710054, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Chengdu Hospital of Sichuan Armed Police Corps, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of drug resistance related genes and drug resistance of *Acinetobacter Baumannii* in hospital, and provide evidence for rational use of antibiotics in clinic. **Methods** A retrospective analysis of Shaanxi Corps Hospital of Chinese Peoples' s Armed Police Forces from 2011 to 2015 from clinical samples of 11 521 specimens were isolated and cultured 1 861 strains of *Acinetobacter Baumannii*, drug susceptibility test by K-B method. The antimicrobial minimum inhibitory concentration (MIC) according to the 2014 edition of the CLSI judgment criteria of judgment. **Results** 1 861 strains of *Acinetobacter Baumannii* were detected drug resistance genes *gyrA*, *parC*, *OXA-51*, *OXA-23*, *int on the 1, I*, *TEM*, *AAC (6') -1*, *AAC (3') -1*, *ant (3) -1*, *ant (2) -1* and *Caro* gene detection rates were 50.4%, 72.1%, 70.9%, 55.7%, 56.2%, 65.6%, 12.9% and 89.9% respectively, and *SHV*, *IMP* and *VIM* genes were not detected. The sequencing results showed that *gyrA* and *parC* gene mutation was the main cause of quinolone resistance. The antibiotic resistance of *Acinetobacter Baumannii* was an increasing trend year by year, and 1 861 strains has 1 419 strains showed multiple drug resistance, all strains were sensitive to polymyxin. In 2015, quinolones aminoglycosides resistance rate was more than 65%. To imipenem, meropenem and Cefoperazone/sulbactam were 35.17%, 36.01% and 42.40%. **Conclusion** The detection rate of *Acinetobacter Baumannii* is increasing year by year, and the drug resistance and multi drug resistance is increasing year by year. It is necessary to strengthen the clinical rational drug use and control the hospital infection.

Keywords: *Acinetobacter Baumannii*; drug sensitivity test; drug resistance gene; drug resistance

鲍曼不动杆菌(Ab)是医院感染的重要病原菌。近年来的感染率在逐渐增多, 且其耐药性日益严重, 大于 3 类抗生素耐药的三重耐药性鲍曼不动

杆菌和对所有抗生素(除多黏菌素和替加环素的泛耐药菌素不断增多^[1,2])。根据中国 CHINE 细菌耐药性监测结果显示, 从 2011 年起, 鲍曼不动杆菌

* 基金项目: 武警部队后勤部科研基金项目(WJWSB2012-13)。

作者简介: 谈 昀(1972-), 女, 大学本科, 学士学位, 主要从事微生物及免疫研究, E-mail: chhhty@sina.com。

的检出率超过铜绿假单胞菌,位居非发酵菌检出率首位^[3],已引起临床和微生物研究的高度关注。本研究对2011~2015年医院分离出的鲍曼不动杆菌各耐药基因突变及耐药情况进行分析,为临床抗菌药物选择提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2011年1月~2015年12月住院患者的标本11 521例,其中2011年1 027例,2012年1 291例,2013年2 584例,2014年3 178例,2015年3 441例,标本类型包括痰液、血液、尿液、脑积液、分泌物、引流液、导管、脓液等。

1.2 试剂与仪器 采用法国生物梅里埃公司的VITFK-32全自动微生物鉴定仪及配套试剂进行培养、分离。美国Bio-Rad T 100 PCR仪,美国Bio-Rad Wide Mini Sub-Cell GT电泳仪,英国UVITEC FireReader凝胶成像系统,即用PCR扩增试剂盒、DNA Marker, loading buffer、低熔点琼脂糖、PCR产物纯化试剂盒、Hinf I内切酶均购于上海生工公司。

1.3 方法

1.3.1 病原菌的培养、分离和鉴定:患者采集到的标本,立即送检。将标本接种于琼脂培养基,37℃恒温培养36 h。细菌鉴定采用法国生物梅里埃公司的VITEK-32全自动微生物鉴定仪及相关试剂。细菌的培养和分离依据《全国临床检验操作规程》^[4],严格按相关规定进行操作。细菌鉴定排除同一患者同一部位相同菌株。质控菌株为大肠埃希菌ATCC25922和铜绿假单胞菌ATCC27853,均由国家卫计委临床检验中心提供。药敏试验采用K-B法判断,药敏纸片均为英国oxiod公司产品。

1.3.2 细胞DNA提取:挑取纯培养的单个菌落至EP管内(内置200 μl灭菌蒸馏水),配置成浓度约为2~3个麦氏单位的菌液,震荡混匀,煮沸10 min后立即4℃冷却,于低温离心机12 000 r/min离心5 min,吸取上清DNA模板,-20℃保存备用。

1.3.3 测序及分析:对随机选取部分gyrA和parC基因敏感株与耐药株进行测序分析,委托金城公司西安分公司完成。测序结果用Chromas软件读取,测序结果提交GenBank数据库比对分析。

1.3.4 耐药基因检测:聚合酶链(PCR)法检测14种基因,包括β-内酰胺类耐药相关基因(oxA-51, oxA-23, TEM, SHV, IMP, VIM),氨基糖苷类耐药基因[acc(6')-I, acc(3')-I, ant(3'')-I, ant(2'')-I],喹诺酮类耐药基因(gyrA, parC),整合酶

基因(int I 1),外膜蛋白基因(CarO)。见表1。

表1 鲍曼不动杆菌的PCR引物序列、目的片段大小

引物名称	引物序列(5'-3')	退火温度(℃)	目的片段(bp)
Int I 1-F	CAG TGG ACA TAA GCC TGT TC	55	160
Int I 1-R	CCC GAG GCA TAG ACT GTA		
OXA-23-F	GAT GTG TCA TAG TAT TCG TCGT	52	1 058
OXA-23-R	TCA CAA CAA CTA AAA GCA CTGT		
OXA-51-F	TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG	55	353
OXA-51-R	TGG ATT GCA CAT CTT GG		
IMP-F	ACC GCA GCA GAG TCT TTG CC	55	587
IMP-R	ACA ACC AGT TTT GCC TTA CC		
VIM-F	AGT GGT GAG TAT CCG ACAG	52	261
VIM-R	ATG AAA GTG CGT GGA GAC		
TEM-F	TTC GTG TCG CCC TTA TTC	56	609
TEM-R	ACG CTC GTC GTT TGG TAT		
SHV-F	GGG TTA TTC TTA TTT GTC GC	54	863
SHV-R	TTA GCG TTG CCA GTG CTC		
aac(3)-I-F	TTA CGC AGC AGC AAC GAT GT	58	420
aac(3)-I-R	GTT CGC CTC ATG CTT GAG GA		
aac(6)-I-F	CAT GAC CTT GCG ATG CTC TA	58	490
aac(6)-I-R	GCT CGA ATG CCT GGC GTC TT		
ant(2'')-I-F	GCT CAC GCA ACT GGT CCA GA	58	719
ant(2'')-I-R	GGC ACG CAA GAC CTC AAC CT		
ant(3'')-I-F	TGA TTT GCT GGT TAC GGT GAC	56	284
ant(3'')-I-R	CGC TAT GTT CTC TTG CTT TTG		
gyrA-F	AAA TCT GCC CGT GTC GTT GGT	59	343
gyrA-R	GCC ATA CCT ACG GCG ATA CC		

1.4 统计学分析 数据统计采用WHO细菌耐药性监测中心推荐的WHONET5.6和SPSS18.0软件处理,趋势分析采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5年鲍曼不动杆菌检出率 从临床送检11 521份标本中共检出1 861株鲍曼不动杆菌,检出率为16.15%;2011~2015年历年检出率分别为14.22%(146/1027),8.13%(105/1 291),15.52%(401/2 584),16.3%(518/3 178),20.08%(691/344),呈逐年上升趋势。

2.2 药敏结果 2011~2015年鲍曼不动杆菌对常见抗生素耐药性是逐年递增趋势,且1 861株鲍曼不动杆菌有1 419株表现多重耐药,所有菌均对多黏菌素敏感,对氨基糖苷类、喹诺酮类耐药率均为75%以上;对亚胺培南、美罗培南、头孢哌酮/舒巴坦等的耐药趋势 χ^2 检验显示,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表2。

表 2 5 年鲍曼不动杆菌药敏结果 (%)

抗生素	2011 年 (n=146)		2012 年 (n=105)		2013 年 (n=401)		2014 年 (n=518)		2015 年 (n=691)		χ ² 值	P 值
	株数	耐药率	株数	耐药率	株数	耐药率	株数	耐药率	株数	耐药率		
氨曲南	91	87.5	131	89.7	363	90.52	485	93.63	674	97.54	2.25	>0.05
头孢他啶	59	56.73	88	60.27	257	64.08	365	70.46	546	79.02	15.98	<0.01
头孢噻肟	59	56.73	88	60.27	257	64.08	365	70.46	546	79.02	18.40	<0.01
头孢吡肟	60	57.69	91	62.32	264	65.83	375	72.39	547	79.16	21.85	<0.01
哌拉西林	70	67.31	103	70.53	308	76.81	413	79.73	558	80.75	5.41	>0.05
氨苄西林/舒巴坦	55	52.88	85	58.23	277	69.08	390	75.29	540	78.15	20.02	<0.01
哌拉西林/他唑巴坦	56	53.85	86	58.9	263	65.59	383	73.94	556	80.46	19.24	<0.01
头孢哌酮/舒巴坦	11	7.53	8	7.62	62	15.46	107	20.66	293	42.40	13.21	<0.01
多黏菌素	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>0.05
阿米卡星	29	27.88	50	34.25	166	41.4	272	52.51	449	64.68	20.78	<0.01
庆大霉素	64	61.54	100	68.49	284	70.82	390	75.29	558	80.75	3.16	>0.05
左氧氟沙星	69	66.35	99	67.81	289	72.07	380	73.36	530	76.70	3.57	>0.05
环丙沙星	68	65.38	100	68.47	288	71.82	393	75.87	557	80.61	5.46	>0.05
四环素	59	56.73	90	61.64	267	66.58	355	68.53	497	71.92	13.24	<0.01
复方新诺明	57	54.81	87	59.59	261	65.09	353	68.15	500	72.36	15.21	<0.01
亚胺培南	8	5.48	14	13.33	98	24.44	156	30.12	243	35.17	13.12	<0.01
美罗培南	5	3.42	12	11.43	99	24.69	150	28.96	387	36.01	12.95	<0.01

2.3 耐药基因检测结果 所有鲍曼不动杆菌均能检测到 OXA-51, gyrA, parC 基因, 对 OXA-23, int I 1, TEM, acc(6')-I, aac(3')-I, ant(3'')-I, ant(2'')-I, CarO 的检出率分别为 50.4%, 72.1%, 70.9%, 55.7%, 56.2%, 65.6%, 12.9% 和 89.9%, 未检出 SHV, IMP, VIM 等基因。

2.4 测序结果分析 见表 3。

表 3 鲍曼不动杆菌 gyrA 和 parC 基因的突变类型

突变类型	基因	碱基突变	氨基酸变异
1	gyrA	TCA→TTA	Ser→Leu(83)
2	gyrA	TGT→CGT	Cys→Arg(121)
3	parC	ATC→ATT	Ile(99)
4	parC	CGC→CGT	Arg(95)
5	parC	CTT→CTG	Leu(72)
6	parC	CTT→CCA/G	Pro(97, 109)
7	parC	GAA→GGA	Glu→Gly(84)
8	parC	GGT→GGA	Gly(101)
9	parC	TTA→CTA	Leu(98)
10	parC	TCG→TTG	Ser→Leu(80)
11	parC	TAC→TAT	Tyr(94)

测序结果经 BLAST 对比分析, gyrA 基因敏感株的核苷酸序列与 GenBank 登录号为 DQ270238 的核苷酸序列 99% 同源, 在编码 121 位氨基酸的基因突变。parC 基因敏感株的核苷酸序列与 GenBank 登录号为 X95819.1 核苷酸序列 99% 同源, 在编码 84 位氨基酸的基因位点有 GAA

(Glu)→GGA(Gly) 的点突变(此位点不是酶切位点), 在编码 80 位氨基酸的基因位点突变, TCG(Ser)→TTG(Leu), 同时伴有 109 位 CCT→CCA(Pro) 的无突变; 而核苷酸序列 97% 同源, 全部为无突变, 分别为 72 位 CTT→CTG(Leu), 94 位 TAC→TAT(Tyr), 95 位 CGC→CGT(Arg), 97 位 CCT→CCA/G(Pro), 98 位 TTA→CTA(Leu), 99 位 ATC→ATT(Ile), 101 位 GGT→GGA(Gly), 109 位 CCT→CCA(Pro)。gyrA 和 parC 基因的突变类型。

3 讨论 鲍曼不动杆菌(Ab) 主要引起呼吸道感染, 也可引发败血症、泌尿系感染、继发性脑膜炎等。Ab 在医院的环境中分布很广且可长期存活, 对 CCU 及 ICU 中的患者威胁很大, 也将此类感染称做 ICU 获得性感染。国内耐碳青霉烯类的鲍曼不动杆菌发展很快, 最近又出现对氨基糖苷类及喹诺酮类泛耐药的鲍曼不动杆菌, 应引起高度警惕^[5]。药物的作用靶点改变或受到保护; 外膜孔蛋白低表达或缺失细菌本身的外膜屏障; 药物的主动外排系统; 耐药基因元件的相互传播等。

从测序结果看, gyrA 基因突变, 半胱氨酸被精氨酸所取代, 有可能为新的 gyrA 基因亚型, 有待进一步分析; parC 在编码 84 位氨基酸的基因位点有 GAA(Glu)→GGA(Gly) 的点突变, 此位点非 Hinf I 的酶切位点, 药敏结果显示, 此 parC 位点有义突变, 但 84 位常见的突变类型为 GAA(Glu)→AAA(Lys), 与其有所不同。parC 耐药株能发现

80位 TCG(Ser) → TTG(Leu)的突变,与蒋佩军等^[6,7]人报道一致。

国内资料表明,Ab约占临床分离的不动杆菌的70%以上。Ab对第三代和第四代头孢菌素的耐药率已达53.0%~79.9%。对四种氨基糖苷类(阿米卡星、庆大霉素、奈替米星、妥布霉素)和环丙沙星的耐药率达75%以上。我国目前的绝大多数菌株对亚胺培南、美罗培南、头孢哌酮/舒巴坦和多黏菌素B保持敏感,但在呼吸道感染的疗效中效果较差^[5]。

本研究结果显示,1861株鲍曼不动杆菌除对多黏菌素100%敏感外,对临床常用的一线抗鲍曼不动杆菌药物的耐药率也在逐年上升($P < 0.01$),亚胺培南和美罗培南的耐药率也逐年上升,与2014年中国CHINET细菌耐药性检测结果(36.8%和31.4%)显示大体一致。对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率相较2012年的监测数据(33.0%)有所提高^[8],对三、四代头孢、青霉素类和其他加酶抑制剂的抗生素耐药率均达到79%以上。鲍曼不动杆菌的固有基因是OXA-51基因,SHV,MP和VIM基因未检出,因此,OXA-23,TEM型基因有可能是导致1861株菌对碳青霉烯类与β-内酰胺类药物耐药的主要基因型^[9]。TEM型是产ES-BLs菌株中最为常见的基因型,主要作用于青霉素类、一、二、三代头孢,对四代头孢作用较差。

研究发现喹诺酮类耐药情况也不容乐观,导致喹诺酮类耐药的最主要原因是gyrA和parC基因点突变。耐药株一般拥有多种耐药机制,整合子可介导细菌多重耐药机制并能引起耐药基因的快速高效转移^[10],本组研究中,int I 1串联,既可在同种菌之间传播,也能在不同种属间传播,因此,应该加强整合子在耐药基因传播方面的重视。由此CarO的原始基因材料文献未提供,尚不能对其进行序列分析,有报道显示,CarO基因突变可能与耐药相关,有待进一步验证。导致氨基糖苷类耐药的机制主要是产氨基糖苷修饰酶和16srRNA甲基化酶,产氨基糖苷修饰酶的有3个大家族:磷酸转移酶(APHs)、乙酰基转移酶(AACs)和核苷转移酶(ANTs),可有效阻断抗生素与作用靶点的结合,从而导致耐药^[10]。临床常用的氨基糖苷类药物主要有阿米卡星和庆大霉素,本研究显示1861株鲍曼不动杆菌对阿米卡星耐药率逐年上升,差异有显著性($P < 0.01$)。四种氨基糖苷类耐药基因均能被检出,acc(6')-I, aac(3')-I, ant(3')-I, 和 ant(2'')-I,药敏对比 ant(2'')-I阳性株均为药物敏感株,由此可见 ant(2'')-I不是导致氨基糖苷类耐药的主要基因^[1]。

总之,鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药机制主要包括产碳青霉烯酶基因突变,并长期存活于医院环境,在现抗生素使用下迅速获得耐药性,容易导致多重耐药并会造成院内感染。临床常用的抗菌药物中,头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南仍然是首选药物,亚胺培南和美罗培南作为抗多重耐药鲍曼不动杆菌的最后一道防线,合理并谨慎的使用此类药物才能减缓对此类药物的耐药,目前临床常用的联合用药方案是联合使用头孢哌酮/舒巴坦与阿米卡星等。因此防治院内鲍曼不动杆菌感染的任务越来越迫切,加强对鲍曼不动杆菌的耐药性监测,研究其耐药基因的流行情况,对于防治鲍曼不动杆菌引起的医院内感染有非常重要而深远的意义。

参考文献:

- [1] 周梦兰,唐思,朱熙杰,等. 多药耐药鲍氏不动杆菌医院感染最新研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2016,26(10):2398-2400.
Zhou ML, Tang S, Zhu XJ, et al. Latest progress of study on nosocomial infection caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2016,26(10):2398-2400.
- [2] 王娟娟,邹清华. 鲍曼不动杆菌的耐药机制及其治疗药物[J]. 微生物学免疫学进展, 2015,43(6):70-75.
Wang ZJ, Zou QH. Drug resistance and treatment medicines for *Acinetobacter baumannii*[J]. Prog in Microbiol Immunol, 2015,43(6):70-75.
- [3] 唐吉斌,章文,胡志军,等. 2009~2011年铜陵地区鲍曼不动杆菌医院感染的临床分布及耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2012,27(6):61-63.
Tang JB, Zhang W, Hu ZJ, et al. Analysis of clinical distribution and drug resistance of *Acinetobacter baumannii* in nosocomial infection from 2009 to 2011 in Tongling[J]. J Mod Lab Med, 2012,27(6):61-63.
- [4] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[S]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2015.
Sang H, Wang YS, Shen ZY. National guide to clinical laboratory procedures[S]. 4th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [5] 周颖,徐曦巍,宋文琪. 2006年~2012年不动杆菌在儿科感染性疾病中的检出率与耐药变迁[J]. 现代检验医学杂志, 2013,28(2):141-144.
Zhou Y, Xu XW, Song WQ. *Acinetobacter baumannii* detected in pediatric infectious diseases and drug resistance from 2006 to 2012[J]. J Mod Lab Med, 2013,28(2):141-144.
- [6] 蒋佩军,许小敏,冯伟云,等. 耐药鲍曼不动杆菌喹诺酮类耐药基因研究[J]. 现代实用医学, 2014,26(6):756-757.

(上接 56 页)

- Jiang PJ, Xu XM, Feng WY, et al. Study on drug resistance of *Acinetobacter baumannii* fluoroquinolone resistance gene[J]. Modern Practical Medicine, 2014, 26(6):756-757.
- [7] 赵和平, 王冀邯, 蒋文艳, 等. 骨科医院多重耐药鲍曼不动杆菌耐药性与基因同源性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5):88-90.
- Zhao HP, Wang JH, Jiang WY, et al. Drug resistance and homology analysis of multi-drug resistance *Acinetobacter baumannii* in orthopaedic hospital[J]. J Mod Lab Med, 2016, 31(5):88-90.
- [8] 归巧娣, 苍金荣, 刘英, 等. 2010~2012 年鲍曼不动杆菌耐药监测结果分析[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(4):139-142.
- Gui QD, Cang JR, Liu Y, et al. Analysis of drug resistance of *Acinetobacter baumannii* from 2010 to 2012[J]. J Mod Lab Med, 2013, 28(4):139-142.
- [9] 余清, 罗君, 蒋维. 院内鲍曼不动杆菌耐药谱分析及相关 β -内酰胺酶基因分布情况调查[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6):60-63.
- Yu Q, Luo J, Jiang W. Study on the characteristic of drug resistance and β -lactamase genes in *Acinetobacter baumannii*[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(06):60-63.
- [10] 袁任逸, 胡燕. 广泛耐药鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类耐药机制的研究[J]. 大家健康, 2014, 8(14):6.
- Yuan RY, Hu Y. A study on the mechanism of resistance to amino glycosides in the wide range of drug resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. For all Health, 2014, 8(14):6.
- [11] 唐朝贵, 李前辉, 林涛. 氨基糖苷类修饰酶基因 *aac(2)-Ib* 型在耐药鲍曼不动杆菌中流行[J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(11):844-848.
- Tang CG, Li QH, Lin T. Spread of aminoglycoside modifying enzyme gene: *aac(2)-Ib* in drug-resistant *A. baumannii*[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2014, 39(11):844-848.

收稿日期:2016-09-22

修回日期:2016-11-28