

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.02.003

· 论 著 ·

江西地区鲍曼不动杆菌 *NDM-1* 及其他碳青霉烯酶基因检测研究陈 娇¹, 吴秀珍¹, 刘 康¹, 胡雪飞², 陈开森², 张黎明³, 陈 贺³

(1 江西卫生职业学院, 江西 南昌 330052; 2 南昌大学第一附属医院, 江西 南昌 330006; 3 南昌大学第二附属医院, 江西 南昌 330006)

[摘要] **目的** 了解江西地区耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB) *NDM-1* 及其他碳青霉烯酶基因携带情况, 为预防和控制医院感染提供实验室依据。**方法** 收集 2015 年 1 月—2016 年 6 月江西地区 3 所三级甲等医院临床标本分离的 CRAB 共 64 株, 采用 K-B 法测定其对常用抗菌药物的敏感性, 采用改良 Hodge 试验和 EDTA 协同试验筛查 CRAB 产碳青霉烯酶和金属酶的情况, 采用聚合酶链反应(PCR)检测碳青霉烯酶基因, 对产 *NDM-1* 的鲍曼不动杆菌进行接合试验。**结果** CRAB 对氨苄西林/舒巴坦、环丙沙星、庆大霉素、左氧氟沙星耐药率高达 95.31%、98.44%、90.63%、54.69%。CRAB 菌株改良 Hodge 试验阳性率为 76.56%, EDTA 协同试验阳性率为 96.88%。PCR 扩增结果显示, 87.50%(56 株)的 CRAB 携带 *OXA-23*、*VIM-1* 基因, 18.75%(12 株)携带 *SIM* 基因, 3.13%(2 株)携带 *OXA-24* 基因, 26.56%(17 株)携带 *NDM-1* 基因。携带 *NDM-1* 基因的 CRAB 均来自于南昌大学第一附属医院, 其中 64.70%(11/17)表现为泛耐药。接合试验结果显示, 携带 *NDM-1* 基因的菌株可将 *NDM-1* 基因传递给受体菌大肠埃希菌 J53, 使其获得对亚胺培南的耐药性。**结论** 该地区临床分离的 CRAB 耐药率高, 碳青霉烯酶基因以 *OXA-23*、*VIM-1* 基因型为主, 检出 *NDM-1* 基因阳性 CRAB, *NDM-1* 基因可能存在医院内的克隆传播, 应尽快采取有效措施预防和控制 *NDM-1* 基因阳性 CRAB 的传播。

[关键词] 鲍曼不动杆菌; 多重耐药菌; 碳青霉烯酶基因; 医院感染**[中图分类号]** R378.99 R446.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)02-0109-06***NDM-1* gene and other carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii* in Jiangxi area**CHEN Jiao¹, WU Xiu-zhen¹, LIU Kang¹, HU Xue-fei², CHEN Kai-sen², ZHANG Li-ming³, CHEN He³ (1 Jiangxi Health Vocational College, Nanchang 330052, China; 2 The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 3 The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective** To understand the carriage of *NDM-1* and other carbapenemases in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in Jiangxi area, and provide laboratory basis for the prevention and control of healthcare-associated infection (HAI). **Methods** Sixty-four strains of CRAB isolated from clinical specimens from 3 tertiary first-class hospitals in Jiangxi area from January 2015 to June 2016 were collected, susceptibility to commonly used antimicrobial agents were detected with Kirby-Bauer method. Carbapenemases and metalloenzyme in CRAB were screened with modified Hodge test and EDTA-disk synergy test respectively, carbapenemase gene was detected by polymerase chain reaction (PCR), *NDM-1*-producing *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) were performed conjugation test. **Results** The resistance rates of CRAB to ampicillin/sulbactam, ciprofloxacin, gentamicin, and levofloxacin were up to 95.31%, 98.44%, 90.63%, and 54.69% respectively. The positive rates of modified Hodge test and EDTA-disk synergy test were 76.56% and 96.88% respectively. PCR amplification result showed

[收稿日期] 2016-09-06

[基金项目] 江西省科技厅科技计划项目(20142BBG70021)

[作者简介] 陈娇(1987-), 女(汉族), 江西省南昌市人, 主管技师, 主要从事微生物耐药机制的研究。

[通信作者] 陈娇 E-mail: jochenjin@163.com

that 87.50% ($n = 56$) of CRAB carried *OXA-23* and *VIM-1* genes, 18.75% ($n = 12$) carried *SIM*, 3.13% ($n = 2$) carried *OXA-24*, and 26.56% ($n = 17$) carried *NDM-1*. CRAB carrying *NDM-1* gene were all from The First Affiliated Hospital of Nanchang University, 64.70% (11/17) of which were pandrug-resistant strains. Conjugation test result showed that *NDM-1*-producing strains could transfer *NDM-1* gene to recipient strain *Escherichia coli* J53, then acquired resistance to imipenem. **Conclusion** Antimicrobial resistance rates of clinically isolated CRAB in this area are high, *OXA-23* and *VIM-1* genes are the main carbapenemase genes, *NDM-1* gene positive CRAB is detected, and there may be a clonal spread of *NDM-1* gene in hospital, effective measures should be taken as soon as possible to prevent and control the spread of *NDM-1* positive CRAB.

[Key words] *Acinetobacter baumannii*; multidrug resistance; carbapenemase gene; healthcare-associated infection

[Chin J Infect Control, 2017, 16(2): 109-114]

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)是临床上常见的条件致病菌,广泛存在于自然界、医院环境及人体皮肤,可引起许多常见的医院感染,如血流感染、肺部感染、伤口感染、导管相关感染、尿路感染和菌血症等^[1]。二十世纪七十年代鲍曼不动杆菌对大多数抗菌药物仍较敏感,由于菌株本身具有快速获得对多种抗菌药物耐药的能力,现已成为全球医院感染的主要病原菌^[2]。耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)是指对碳青霉烯类抗生素耐药的鲍曼不动杆菌。在我国,CRAB的广泛流行给临床医生抗感染治疗带来严峻挑战^[3]。本研究收集了江西地区3所三级甲等医院的CRAB并对其耐药性、产金属酶的表型及产I型新德里金属 β -内酰胺酶(New Delhi metallo- β lactamase 1, *NDM-1*)等碳青霉烯酶基因表型进行分析,从而为临床抗感染治疗,预防和控制医院感染提供实验室依据。

1 对象与方法

1.1 菌株来源 收集2015年1月—2016年6月江西地区3所三级甲等医院检验科临床标本中分离的CRAB共64株,其中南昌大学第一附属医院55株,南昌大学第二附属医院5株和江西省人民医院4株,排除同一患者不同部位分离的同种菌株,留取初次分离菌株。改良Hodge试验的阴性对照和阳性对照菌株由温州医学院第一附属医院检验科张铁丽教授赠予,ATCC 25922菌株和ATCC 27853菌株由江西省临床检验中心吴茂红主任技师赠予,J53菌株由郑州大学肖伟强赠予。

1.2 细菌鉴定与药敏试验 采用K-B法检测鲍曼不动杆菌对常见抗菌药物的敏感性,同时采用琼脂

稀释法检测鲍曼不动杆菌对美罗培南的最低抑菌浓度(MIC),并利用VITEK 2全自动分析仪对细菌鉴定与药敏结果进行分析,药敏结果判读标准依据美国临床实验室标准化协会(CLSI)2014年版标准。质控菌株为大肠埃希菌ATCC 25922和铜绿假单胞菌ATCC 27853。由于鲍曼不动杆菌复合物包括鲍曼不动杆菌、不动杆菌基因种群3、醋酸钙不动杆菌及13TU,此四类菌种生化特点相似,VITEK 2分析仪不能将其区分,而 bla_{OXA-51} 基因为鲍曼不动杆菌天然携带的基因,因此我们利用PCR方法扩增菌株OXA-51基因,从而确定为鲍曼不动杆菌。

1.3 改良Hodge试验 根据CLSI推荐的方法进行操作,将0.5麦氏单位大肠埃希菌ATCC 25922均匀涂布于M-H平板,亚胺培南纸片贴于平板中央,待测菌株自药敏纸片边缘向平板外沿划线培养,37℃过夜培养后观察结果,亚胺培南抑菌圈内出现大肠埃希菌矢状生长者表明待测菌产碳青霉烯酶,分别设阴性和阳性对照。

1.4 EDTA协同试验 0.5麦氏单位的待检菌株涂布于M-H平板,贴两张亚胺培南纸片(10 μ g),向其中一张亚胺培南纸片上滴加0.5 mol/L EDTA 10 μ L,37℃过夜培养,若滴加EDTA的亚胺培南纸片与未滴加亚胺培南的纸片所产生的抑菌圈之差 ≥ 5 mm,则可判断该待测菌为金属酶阳性。

1.5 耐药基因检测 按照Omega公司细菌DNA提取试剂盒的操作步骤提取菌株DNA。运用聚合酶链反应(PCR)方法检测*NDM-1*等碳青霉烯酶基因,PCR引物和方法参考以下标注文献进行,具体引物序列及产物长度见表1。PCR引物由南京金斯瑞生物科技有限公司合成,PCR扩增所获基因DNA送南京金斯瑞生物科技有限公司进行测序,测序后经NCBI GenBank Blast比对验证。

表 1 鲍曼不动杆菌耐药基因引物序列及产物长度

Table 1 Primer sequence and product length of drug-resistant genes of *A. baumannii*

基因	引物序列(5'-3')	产物长度(bp)
AmblerA 组碳青霉烯酶基因		
KPC-F ^[4]	ATGTCACTGTATCGCCGTCT	785
KPC-R	TAGACGGCCAACACAATAGG	
SME-F ^[5]	AACGGCTTCATTTTGTTTAG	1 138
SME-R	GCTTCCGCAATAGTTTATCA	
GES-F ^[5]	GTTTTGCAATGTGCTCAACG	371
GES-R	TGCCATAGCAATAGGCGTAG	
AmblerB 组碳青霉烯酶基因		
NDM-F ^[6]	CGCAACACAGCCTGACTTTC	287
NDM-R	TCGTGATGAGCCATTCGCC	
NDM-up168 ^[6]	GAATGTCTGGCAGCACACTT	480
NDM-dw647	TTGGCCTTGCTGTCTTTGAT	
SPM1-F ^[5]	CCTACAATCTAACGGCGACC	650
SPM1-R	TCGCCGTGTCCAGGTATAAC	
GIM1-F ^[5]	AGAACCTTGACCGAACGCAG	748
GIM1-R	ACTCATGACTCCTCACGAGG	
SIM1-F ^[5]	TACAAGGGATTTCGGCATCG	571
SIM1-R	TAATGGCCTGTTCCCATGTG	
IMP1-F ^[7]	CATGGTTTTGGTGGTTCTTGT	448
IMP1-R	ATAATTTGGCGGACTTTGGC	
VIM1-F ^[7]	GATGGTGTGGTTCGCATA	390
VIM1-R	CGAATGCGCAGCACCAG	
VIM2-F ^[7]	ATGTTCAAACCTTTTGTAGTAAG	801
VIM2-R	CTACTCAACGACTGAGCG	
AmblerD 组碳青霉烯酶基因		
OXA-23-F ^[7]	GATGTGTCATAGTATTCGTCG	1 048
OXA-23-R	TCACAACAACATAAAAGCACTG	
OXA-24-F ^[7]	GGTTAGTTGGCCCCCTTAAA	249
OXA-24-R	AGTTGAGCGAAAAGGGGATT	
OXA-51-F ^[6]	TAATGCTTTGATCGGCCCTTG	351
OXA-51-R	TGGATTGCACTTCATCTTGG	
OXA-58-F ^[7]	AAGTATTGGGGCTTGTGCTG	599
OXA-58-R	CCCCTCTGCGCTCTACATAC	

1.6 接合试验 供体菌(携带 NDM-1 基因的鲍曼不动杆菌)和受体菌(叠氮钠耐药的大肠埃希菌 J53)分别接种于 2 mL LB 肉汤中 37℃ 振荡培养(220 r/min)6 h,分别将供体菌和受体菌浊度调整至 2 个麦氏单位,按照 1 : 1 比例混匀两种细菌,将混合菌接种至 1 mL LB 肉汤培养基中,37℃ 过夜培养。取 20 μL 混合菌液接种至 M-H 琼脂平板(含亚胺培南 2 μg/mL + 叠氮钠 100 μg/mL),同时取原始供体菌及受体菌各 20 μL 接种于同一双抗平板上作对照,37℃ 过夜培养。只有当对照菌在双抗平板上不生长而接合菌生长时,方能判断生长出来的接合子有意义,此时进一步对接合子进行生化鉴定,确定接合子为大肠埃希菌,再运用 PCR 方法确定接合子 NDM-1 基因阳性,即可判定接合成功,最后对接合成功的 NDM-1 质粒接合子使用 K-B 法进行药敏试验。

2 结果

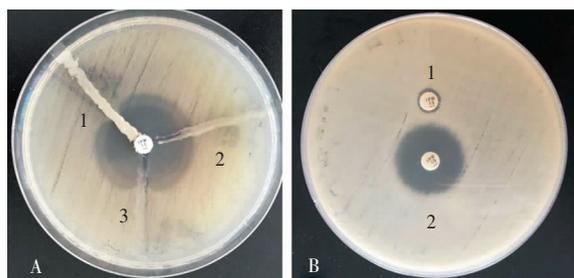
2.1 菌株临床分布及耐药性 64 株 CRAB 主要来自神经内科重症监护病房(NICU, 15 株, 23.44%),重症监护病房(ICU, 12 株, 18.75%),神经外科(9 株, 14.06%)和其他科室(28 株, 43.75%)。64 株 CRAB 中有 46 株(71.88%)来自于痰,5 株来自于血(7.81%)和 4 株来自于尿(6.25%)等。所有菌株均表现为多重耐药,耐药情况见表 2。

表 2 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

Table 2 Resistance rates of CRAB to commonly used antimicrobial agents (%)

抗菌药物	南昌大学第一附属医院 (n=55)	南昌大学第二附属医院 (n=5)	江西省人民医院 (n=4)	合计
氨苄西林/舒巴坦	96.36	100.00	75.00	95.31
哌拉西林/他唑巴坦	94.55	100.00	100.00	95.31
头孢他啶	98.18	100.00	100.00	98.44
亚胺培南	100.00	100.00	100.00	100.00
庆大霉素	89.09	100.00	100.00	90.63
妥布霉素	76.36	100.00	75.00	78.13
环丙沙星	98.18	100.00	100.00	98.44
左氧氟沙星	50.91	80.00	75.00	54.69

2.2 碳青霉烯酶和金属酶表型检测结果 64 株 CRAB 菌株改良 Hodge 试验阳性 49 株,阳性率为 76.56%;亚胺培南 EDTA 协同试验阳性 62 株,阳性率为 96.88%。见图 1。



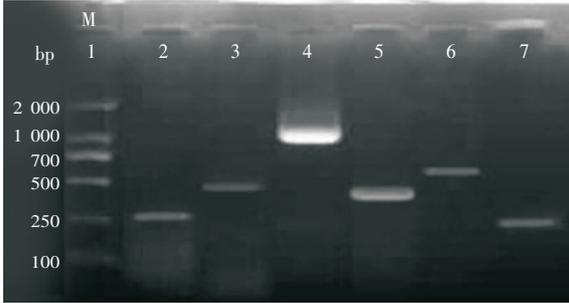
A 为改良 Hodge 试验,其中标注 1 为阳性对照,2 为阴性对照,3 为阳性结果;B 为 EDTA 协同试验,其中标注 1 为亚胺培南纸片,2 为亚胺培南 + EDTA

图 1 改良 Hodge 试验与 EDTA 协同试验结果

Figure 1 Results of modified Hodge test and EDTA-disk synergy test

2.3 耐药基因检测结果 64 株临床分离的 CRAB,87.50%(56 株)携带 OXA-23、VIM-1 基因,

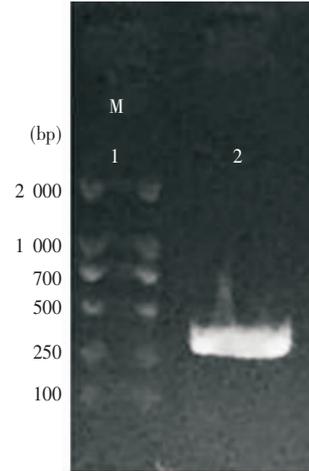
3. 13% (2 株) 携带 OXA-24 基因, 18. 75% (12 株) 携带 SIM 基因, 26. 56% (17 株) 携带 NDM-1 基因, 所有菌株检出 OXA-51 基因, 所有菌株均未检出 KPC、SME、GES、SPM、GIM、IMP1、VIM-2、OXA-58 基因。部分电泳和测序结果见图 2~4。



1 泳道: Marker; 2—7 泳道分别为 NDM-1、NDM-up-dw、OXA-23、VIM-1、SIM、OXA-24 基因阳性

图 2 鲍曼不动杆菌碳青霉烯酶基因 PCR 扩增产物琼脂凝胶电泳图

Figure 2 Agarose gel electrophoresis map of PCR amplification products of *A. baumannii* carbapenemase genes



1 泳道为 Marker; 2 泳道为 OXA-51 基因阳性

图 3 鲍曼不动杆菌 OXA-51 基因 PCR 扩增产物琼脂凝胶电泳图

Figure 3 Agarose gel electrophoresis map of PCR amplification product of *A. baumannii* OXA-51 gene

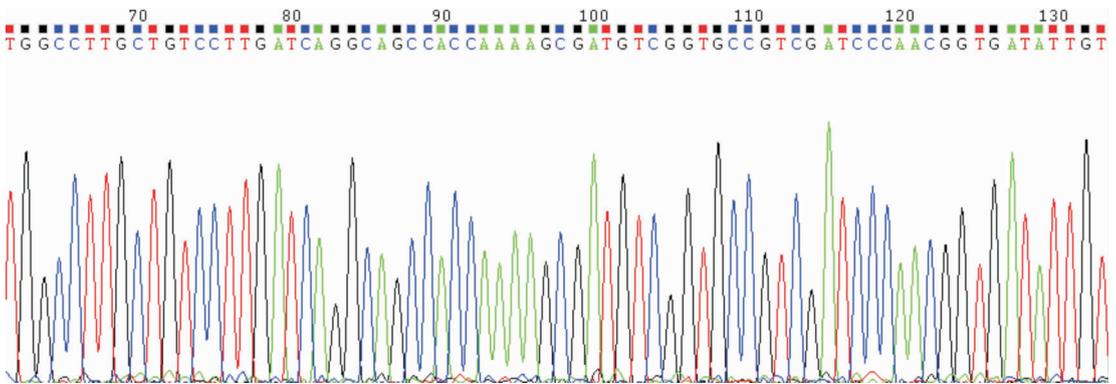


图 4 鲍曼不动杆菌 NDM-1 金属酶基因的部分测序图

Figure 4 Partial sequences of *A. baumannii* NDM-1 metalloenzyme

2. 4 NDM-1 基因的检测、测序及接合试验 NDM-1 阳性 CRAB 中 64. 71% (11/17) 表现为泛耐药, 同时多携带其他碳青霉烯酶基因。接合试验结果表明, 接合子带有与供体菌相同的 NDM-1 基因, 且同时获得对亚胺培南、头孢他啶、氨苄西林/舒巴

坦、哌拉西林/他唑巴坦、庆大霉素的耐药性并稳定传递, 接合子对环丙沙星、左氧氟沙星、妥布霉素敏感, 接合传递实验使得接合子的耐药性增加。携带 NDM-1 基因的 CRAB 均来自于南昌大学第一附属医院。见表 3。

表 3 17 株产 NDM-1 菌株的耐药谱及耐药基因携带情况

Table 3 Antimicrobial resistance profiles and resistance genes of 17 NDM-1-producing isolates

菌株编号	耐药谱							耐药基因携带情况			
	ABPC/SB	CIP	LVX	GM	TOB	IMP	MER	<i>bla</i> _{NDM-1}	<i>bla</i> _{OXA-23}	<i>bla</i> _{VIM-1}	<i>bla</i> _{SIM}
2	R	R	I	S	S	R	R	+	+	+	-
3	R	R	I	R	R	R	R	+	+	+	-
4、8、23、25、28、36	R	R	R	R	R	R	R	+	+	+	-
5	R	R	R	S	S	R	R	+	+	+	-
11、13	R	R	R	R	R	R	R	+	+	+	+
12	R	R	I	R	R	R	R	+	+	+	+
14、19、20	R	R	R	R	R	R	R	+	-	+	-
18	R	R	I	R	R	R	R	+	-	+	-
39	R	R	I	R	S	R	R	+	+	+	-

ABPC/SB: 氨苄西林/舒巴坦; CIP: 环丙沙星; LVX: 左氧氟沙星; GM: 庆大霉素; TOB: 妥布霉素; IMP: 亚胺培南; MER: 美罗培南

3 讨论

碳青霉烯类抗生素由于对 β-内酰胺酶高度稳定, 与青霉素结合蛋白亲和力强, 并能够有效渗透细菌外膜进入周质间隙, 从而具备抗菌谱广, 杀菌活性强的特点, 是目前抗菌活性最强, 杀菌速度最快的一类抗生素。碳青霉烯类抗生素对不动杆菌有较好的抗菌活性, 是治疗不动杆菌重症感染的首选药物。鲍曼不动杆菌一旦对碳青霉烯类抗生素耐药, 将给临床抗感染治疗带来严峻挑战^[8]。本研究中收集的 CRAB 主要来源于重症患者, 所有菌株均表现为多重耐药, 部分甚至出现泛耐药, 与全球报道的情况基本一致^[9], 可能与 CRAB 对碳青霉烯类抗生素的多种耐药机制可同时导致其对其他抗菌药物耐药有关^[7]。

鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药主要是由于产碳青霉烯酶、主动外排系统、膜孔蛋白的缺失和青霉素结合蛋白的改变等, 其中最主要的原因因为产碳青霉烯酶。碳青霉烯酶包括 Ambler 分类的 A、B 和 D 类, 国内报道较多的为 D 类的 OXA-23 和 B 类的 IMP 等。OXA-23 是全球流行最广泛的碳青霉烯酶, 且产 OXA-23 的鲍曼不动杆菌是引起医院感染暴发的主要病原菌^[10]。

本组 64 株 CRAB, 87.50% 携带 OXA-23、VIM-1 基因, 3.13% 携带 OXA-24 基因, 18.75% 携带 SIM 基因, 所有菌株均未检出 KPC、SME、GES、SPM、GIM、IMP1、VIM-2、OXA-58 基因。国内淮河以北地区鲍曼不动杆菌检出 IMP 和 VIM 基因^[11]; 国外报道, 多个地区鲍曼不动杆菌检出 IMP、VIM 及 SIM 基因^[12-14]; 之前研究显示, 本地区主要是携带 OXA-23 基因的鲍曼不动杆菌, 未发

现金属酶基因, 与此次研究结果差异较大。本研究结果发现 OXA-23 和 VIM-1 为江西地区 CRAB 的主要碳青霉烯酶基因。

NDM-1 基因在国内偶见报道, NDM-1 是科学家发现的一种新的超级耐药基因, 编码一种新的耐药酶, NDM-1 全称为“新德里金属 β-内酰胺酶 1”, 是一种高效酶, 能水解除氨曲南以外的所有 β-内酰胺类药物^[15], 因此, 携带 NDM-1 基因的细菌表现为广泛耐药, 携带 NDM-1 基因的主要菌种有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌及铜绿假单胞等^[16-19]。本研究 64 株 CRAB 中, 有 26.56% (17 株) 携带 NDM-1 基因, 国内浙江和广东等地也在 CRAB 中检出 NDM-1 基因^[6,20], 但在此之前, 本地区尚未有 CRAB 菌株中检出 NDM-1 基因的报道。携带 NDM-1 基因的 CRAB 均来自于南昌大学第一附属医院, 其中 64.71% (11/17) 的菌株表现为泛耐药, 其他菌株也为多重耐药菌, 可能与 NDM-1 基因的表达低有关。携带 NDM-1 基因的菌株多同时携带其他碳青霉烯酶基因, 与 Chatterjee 等^[21]的研究一致。根据耐药表型及携带耐药基因的情况, 将本组 NDM-1 基因阳性菌株分为 9 种类型, 其中菌株 4、8、23、25、28、36 号及菌株 14、19、20 号表型基本一致, 推测可能存在 NDM-1 基因医院内的克隆传播。

为探讨 NDM-1 基因的传播途径, 将携带 NDM-1 基因的 CRAB 作为供体菌, 叠氮钠耐药的大肠埃希菌 J53 作为受体菌进行接合试验, 在筛选平板上获得了携带 NDM-1 基因并对亚胺培南耐药的接合子。由此证实, NDM-1 基因可通过质粒在不同菌株间进行传递。以往研究中, 我们证实了质粒在多重耐药鲍曼不动杆菌医院感染的暴发中起着

非常关键的作用^[22]。

本研究中,改良 Hodge 试验阳性菌株 49 株,阳性率为 76.56%,与 PCR 扩增结果存在一定的出入,可能与 CRAB 碳青霉烯酶表达量低有关;ED-TA 协同试验阳性率为 96.88%,与 PCR 扩增结果基本一致,可见 EDTA 协同试验是较好的判断碳青霉烯酶基因携带的方法。

总之,本地区 CRAB 对碳青霉烯类抗生素耐药的主要碳青霉烯酶基因型为 OXA-23 和 VIM-1,部分菌株中检出 NDM-1 基因。临床应加强对 CRAB 的监测,同时加强对抗菌药物使用的管理,积极预防和控制医院内 CRAB 的播散。

[参 考 文 献]

- [1] Chiu CH, Lee HY, Tseng LY, et al. Mechanisms of resistance to ciprofloxacin, ampicillin/sulbactam and imipenem in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(4): 382-386.
- [2] Marie MA, Krishnappa LG, Alzahrani AJ, et al. A prospective evaluation of synergistic effect of sulbactam and tazobactam combination with meropenem or colistin against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2015, 14, 15(4): 24-29.
- [3] Xu A, Zheng B, Xu YC, et al. National epidemiology of carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria isolated from blood samples in China in 2013[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 (Suppl 1): S1-S8.
- [4] Ogbolu DO, Webber MA. High-level and novel mechanisms of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria from tertiary hospitals in Nigeria[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 43 (5): 412-417.
- [5] Huang LY, Lu PL, Chen TL, et al. Molecular characterization of beta-lactamase genes and their genetic structures in *Acinetobacter* genospecies 3 isolates in Taiwan[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(6): 2699-2703.
- [6] Chen Y, Zhou ZH, Jiang Y. Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in China[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(6): 1255-1259.
- [7] Khorsi K, Messai Y, Hamidi M, et al. High prevalence of multidrug-resistance in *Acinetobacter baumannii* and dissemination of carbapenemase-encoding genes blaOXA-23-like, blaOXA-24-like and blaNDM-1 in Algiers hospitals[J]. Asian Pac J Trop Med, 2015, 8(6): 438-446.
- [8] Chang KC, Kuo HY, Tang CY, et al. Transcriptome profiling in imipenem-selected *Acinetobacter baumannii* [J]. BMC Genomics, 2014, 15: 815.
- [9] Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, et al. The emerging NDM carbapenemases[J]. Trend Microbiol, 2011, 19(12): 588-595.
- [10] Mugnier PD, Poirel L, Naas T, et al. Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii* [J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(1): 35-40.
- [11] 明德松, 许钰颖, 邓勇. 我国鲍曼不动杆菌耐碳青霉烯类药物机制的 Meta 分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2013, 8(4): 358-360.
- [12] Sung JY, Kwon KC, Park JW, et al. Dissemination of IMP-1 and OXA type β -lactamase in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Korean J Lab Med, 2008, 28(1): 16-23.
- [13] El-Ageery SM, Al-Hazmi SS. Microbiological and molecular detection of VIM-1 metallo beta lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18 (7): 965-970.
- [14] Lee K, Yum JH, Yong D. Novel acquired metallo- β -lactamase gene, bla(SIM-1), in a class I integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 49(11): 4485-4491.
- [15] Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(12): 5046-5054.
- [16] Decousser J, Jansen C, Nordmann P, et al. Outbreak of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in France, January to May 2013 [J]. Euro Surveill, 2013, 18(31), pii: 20547.
- [17] Green DA, Srinivas N, Watz N, et al. A pediatric case of New Delhi metallo-beta-lactamase(NDM-1)-producing Enterobacteriaceae in the United States [J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32 (11): 1291-1294.
- [18] Yoo JS, Kim HM, Koo HS, et al. Nosocomial transmission of NDM-1-producing *Escherichia coli* ST101 in a Korean hospital [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(9): 2170-2172.
- [19] Hishinuma A, Yoshida A, Suzuki H, et al. Complete sequencing of an IncFII NDM-1 plasmid in *Klebsiella pneumoniae* shows structural features shared with other multidrug resistance plasmids [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68 (10): 2415-2417.
- [20] Huang YM, Zhong LL, Zhang XF, et al. NDM-1-producing *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, and *Acinetobacter baumannii* identified from a single patient in China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(8): 5073-5077.
- [21] Chatterjee S, Datta S, Roy S, et al. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter spp.* causing neonatal sepsis; focus on NDM-1 and its linkage to ISAb125 [J]. Front Microbiol, 2016, 7: 1126.
- [22] 陈娇, 刘康, 吴秀珍, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌质粒上 I 类整合子基因的研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(8): 625-628.