

## 多重耐药鲍曼不动杆菌的聚类分析与病例调查

王敏<sup>1,2</sup>, 曹加<sup>1,2\*</sup>, 梅亚宁<sup>3</sup>, 欧宁<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院药学部, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>南京医科大学药学院, 江苏 南京 211166; <sup>3</sup>南京医科大学第一附属医院检验学部, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:了解多重耐药鲍曼不动杆菌(multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB)的同源性 & 流行病例,为控制医院感染及临床合理用药提供依据。方法:收集2012年6~12月临床分离的31株MDRAB,采用K-B纸片法检测12种抗菌药物敏感性,应用脉冲场凝胶电泳(pulsed field gel electrophoresis, PFGE)分析菌株的同源性。回顾性分析MDRAB样本病例。结果:药敏结果显示,31株MDRAB对9种抗菌药物100%耐药率,包括4类抗菌药物。PFGE结果表明,31株菌分为5个克隆,20株属于B克隆,占64.52%,为主要流行菌株型,分布于8个病区,主要集中在重症监护病房、胸心外科、老年重症监护病房等重症病区。患者平均年龄64岁,侵入性操作占97%。结论:MDRAB对临床常用抗菌药物耐药比较严重。可能与院内存在克隆传播及患者年龄大、侵入性诊疗操作、合并多种基础疾病等多种因素有关。

**[关键词]** 多重耐药鲍曼不动杆菌;脉冲场凝胶电泳;聚类分析;耐药性;病例调查

**[中图分类号]** R446.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)06-820-06

**doi:**10.7655/NYDXBNS20140628

## Cluster analysis and case survey of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

Wang Min<sup>1,2</sup>, Cao Jia<sup>1,2\*</sup>, Mei Yaning<sup>3</sup>, Ou Ning<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; <sup>2</sup>School of Pharmacy, NJMU, Nanjing 211166; <sup>3</sup>Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the homology and prevalent cases of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) so as to provide reference for the prevention of nosocomial infection and clinical reasonable application of antibiotics. **Methods:** A total of 31 MDRAB isolates between June 2012 and December 2012 were collected, the susceptibility test of 12 antimicrobial agents was determined by K-B method, and the homology analysis of the strains was determined by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE). Retrospective analysis of MDRAB sample cases was performed. **Results:** The antimicrobial susceptibility showed that the resistance rate of 31 MDRAB isolates to 9 antibiotics was 100%, including 4 kinds of antibacterial drugs. The results of PFGE demonstrated that 31 isolates were classified into 5 distinct genotypes, among those 20 isolates (accounting for 64.52%) of clone B were the predominant epidemic strains. The patients with MDRAB infection were distributed among 8 wards and mainly centralized in the intensive care unit, cardiothoracic surgery and geriatric intensive care unit. The average age of the patients was 64 years, and 97% of them had undergone invasive procedures. **Conclusion:** The MDRAB was seriously resistant to almost all clinically-used antibiotics. It may be closely related to a variety of factors, such as clonal spread, old age of patients, invasive treatment and patients with multiple underlying medical conditions.

**[Key words]** multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*; pulsed-field gel electrophoresis; cluster analysis; drug resistance; case survey

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(06): 820-825]

**[基金项目]** 江苏省卫生厅科研面上项目(H201305);2012年度医院诊疗新技术新项目(院发187号文);科技部科技重大专项“重大新药创制”(2011ZX09302-003-02);江苏高校优势学科建设工程资助项目(JX10231801)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: caojia163@163.com; Ouning2012@yahoo.com.cn

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)是一种非发酵的革兰阴性杆菌,广泛存在于自然界和医院环境中,是医院感染的重要条件致病菌<sup>[1]</sup>,可引起菌血症、肺炎、伤口感染等疾病<sup>[2]</sup>。由于鲍曼不动杆菌具有强大的获得耐药性和克隆传播能力<sup>[3]</sup>,多重耐药、泛耐药、全耐药鲍曼不动杆菌已在世界范围内流行<sup>[3-6]</sup>,成为全球抗感染领域的挑战,更是目前我国最重要的“超级细菌”<sup>[7]</sup>。

随着抗菌药物的广泛使用,多重耐药鲍曼不动杆菌(multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB)的临床分离比例不断增加<sup>[4]</sup>,给临床感染治疗带来极大困难,与临床感染发病率和病死率增加相关<sup>[8]</sup>,严重威胁人类卫生健康。MDRAB 是指对 5 类抗菌药物包括抗假单胞菌头孢菌素、抗假单胞菌碳青霉烯类、含  $\beta$  内酰胺酶抑制剂的复合制剂、氟喹诺酮类、氨基糖苷类中至少 3 类抗菌药物耐药的菌株<sup>[7]</sup>。

近年来,MDRAB 导致的感染流行或医院内感染暴发已在世界各地广泛报道并已成为全球关注的公共卫生问题<sup>[9-13]</sup>。临床分离的耐药菌株的流行病学调查对于控制感染和临床治疗,进行菌株间的同源性分析,追溯传染源头、传染途径以及临床合理用药均有着重要意义。脉冲场凝胶电泳(pulsed field gel electrophoresis, PFGE)具有很高的特异性和分辨力,被誉为细菌基因分型技术的“金标准”,但设备仪器昂贵,操作复杂,所需时间长,一般实验室难以开展<sup>[14]</sup>。江苏地区医院采用此方法对 MDRAB 进行同源性研究报道较少。由于不同地区、不同医院流行的克隆型和菌株的耐药性及耐药基因各不相同,深入研究各地区医院流行菌株的耐药性和基因分型特征,对于预防和控制 MDRAB 感染的产生和传播至关重要。为此,本研究对收集的 31 株 MDRAB 进行药敏和同源性测定,并进行了病例分析,以期获得准确的流行信息,为医院控制感染的传播及临床合理用药提供依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 菌株来源

31 株 MDRAB 来源于南京医科大学第一附属医院 2012 年 6~12 月临床分离的不重复菌株。所有菌株经过法国生物梅里埃公司 Vitek 细菌鉴定系统鉴定。

#### 1.1.2 抗菌药物纸片及质控菌株

抗菌药物纸片均购自英国 Oxoid 公司。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853。PFGE 实验中 Marker 为国际标准株 H9812,由江苏省疾病预防控制中心微生物实验室提供。

#### 1.1.3 主要试剂

*Apa* I 限制性内切酶、*Xba* I 限制性内切酶(TakaRa 公司,日本),Seakem Gold agarose(Cambres 公司,瑞士)。

#### 1.1.4 主要仪器

脉冲场电泳仪(CHEF MAPPER, BIO-RAD 公司,美国)、HH-60 快速恒温数显水箱(常州国华电器有限公司)、DKZ-2 型电热恒温振荡水槽(上海精宏实验设备有限公司)、凝胶成像仪(BIO-RAD 公司,美国),均由江苏省疾病预防控制中心微生物实验室提供。

#### 1.1.5 病例分析

抽取 31 株 MDRAB 同源性测定样本的病历资料并进行分析。

## 1.2 方法

### 1.2.1 药敏试验

采用 K-B 纸片扩散法测定 MDRAB 对 12 种抗菌药物的敏感性,结果按照美国临床实验室标准化协会(clinical and laboratory standards institute, CLSI)标准(2011 版),判断敏感(S)、中介(I)、耐药(R)。

### 1.2.2 PFGE 试验

挑取纯化后的细菌于培养皿中,37℃培养过夜。刮取细菌于细胞悬浊液(cell suspension buffer, CSB)中,调整至规定浓度后加入蛋白酶 K、1% Seakem Gold agarose 混匀制成胶块,54℃水浴摇床中孵育 48 h。用纯水、TE 洗胶。配制酶切反应体系,于 37℃水浴中孵育至少 24 h。电泳,设置电泳参数:电压 6 V/cm,电泳温度 14℃,脉冲角 120°,电泳时间 17 h。电泳结束后,染色成像。采用 Bio Numerics V4.0 软件进行聚类分析,相似度  $\geq 80\%$  为同一基因型,代表同一克隆株; $< 80\%$  者为不同基因型,代表不同克隆株。

### 1.2.3 样本病例分析

抽取 31 株 MDRAB 同源性测定的样本病历,对患者菌株来源、年龄、性别、基础疾病、侵入性操作等纳入统计资料。同时对不同克隆株也按上述分类统计。

## 2 结果

### 2.1 药敏实验结果

31株MDRAB对12种抗菌药物呈现出多重耐药,其中氨苄西林/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦、头孢噻肟、头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南、美洛培南、左旋氧氟沙星共计9种抗菌药物,包括了β-内酰胺酶抑制剂的复合制剂、头孢菌素、碳青霉烯及氟喹诺酮4类抗菌药物,其耐药率均为100%(除头孢哌酮/舒巴坦外)。对头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星和米诺环素耐药率分别为93.55%、

74.19%和77.42%(表1)。

2.2 PFGE 结果

克隆株的分型:PFGE结果显示,31株MDRAB总相似度≥75.3%,根据相似度≥80%为同一基因型,共存在5种克隆株,分别命名为A、B、C、D、E(图1)。其中4株属于A克隆占12.90%,20株属于B克隆占64.52%,3株属于C克隆占9.68%,2株属于D克隆占6.45%,2株属于E克隆占6.45%。

表1 31株MDRAB对12种抗菌药物的药敏结果

Table 1 The susceptibility test results of 31 MDRAB strains to 12 kinds of antibiotics

| 抗菌药物      | 菌株数 |    |    | 百分率(%) |       |        |
|-----------|-----|----|----|--------|-------|--------|
|           | 敏感  | 中介 | 耐药 | 敏感率    | 中敏率   | 耐药率    |
| 氨苄西林/舒巴坦  | 0   | 0  | 31 | 0      | 0     | 100.00 |
| 替卡西林/克拉维酸 | 0   | 0  | 31 | 0      | 0     | 100.00 |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 0   | 0  | 31 | 0      | 0     | 100.00 |
| 头孢哌酮/舒巴坦  | 0   | 2  | 29 | 0      | 6.45  | 93.55  |
| 头孢噻肟      | 0   | 0  | 31 | 0      | 0     | 100.00 |
| 头孢他啶      | 0   | 0  | 31 | 0      | 0     | 100.00 |
| 头孢吡肟      | 0   | 0  | 31 | 0      | 0     | 100.00 |
| 亚胺培南      | 0   | 0  | 31 | 0      | 0     | 100.00 |
| 美洛培南      | 0   | 0  | 31 | 0      | 0     | 100.00 |
| 阿米卡星      | 5   | 3  | 23 | 16.13  | 9.68  | 74.19  |
| 米诺环素      | 1   | 6  | 24 | 3.23   | 19.35 | 77.42  |
| 左旋氧氟沙星    | 0   | 0  | 31 | 0      | 0     | 100.00 |

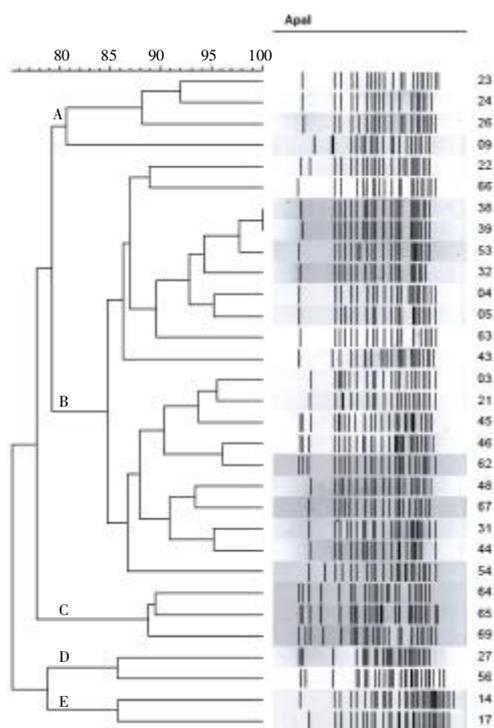


图1 MDRAB分离菌株的PFGE电泳图谱聚类分析图

Figure 1 Dendrogram of pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) cluster analysis of MDRAB isolates

5种克隆株在病区的分布:5种克隆株分布在9个病区,按克隆株数排序:胸心外科>重症监护病房>老年重症监护病房>综合内科和神经外科>整形烧伤科、骨创伤、普外科重症监护病房和急诊监护。其中,每种分型克隆株在病区分布总数量分别是B型8个>A型3个>C、D和E型各2个。另外,9个病区分别存在不同克隆分型数目是胸心外科4种(A、B、C和E型)>重症监护病房3种(B、C和D型)>老年重症监护病房2种(A和B型)、综合内科2种(B和D型)和神经外科2种(B和E型)>整形烧伤科1种(A型)和骨创伤、普外科重症监护病房和急诊监护各1种(B型),见表2。

2.3 病例分析

将抽取的31例患者病例进行样本来源、性别、年龄、基础疾病等统计,并将样本检出时间和测定的5种克隆分型纳入统计。

患者年龄和克隆分型年龄分布:31株MDRAB中,患者平均年龄64.3岁,其中≥60岁占58.06%(平均年龄77岁,范围61~95岁);18~60岁占38.71%(平均年龄49岁,范围31~59岁);<18岁仅有1例占3.23%(平均年龄和范围均为16岁)。可见

表 2 5 种 MDRAB 克隆株在病区的分布

Table 2 The distribution of 5 types of MDRAB strains in the wards

| 病区        | 克隆株分型 |   |   |   |   | 总株数(分型数) |
|-----------|-------|---|---|---|---|----------|
|           | A     | B | C | D | E |          |
| 胸心外科      | 2     | 5 | 2 | 0 | 1 | 10(4)    |
| 重症监护病房    | 0     | 7 | 1 | 1 | 0 | 9(3)     |
| 老年重症监护病房  | 1     | 3 | 0 | 0 | 0 | 4(2)     |
| 综合内科      | 0     | 1 | 0 | 1 | 0 | 2(2)     |
| 神经外科      | 0     | 1 | 0 | 0 | 1 | 2(2)     |
| 整形烧伤      | 1     | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1)     |
| 骨创伤       | 0     | 1 | 0 | 0 | 0 | 1(1)     |
| 普外科重症监护病房 | 0     | 1 | 0 | 0 | 0 | 1(1)     |
| 急诊监护      | 0     | 1 | 0 | 0 | 0 | 1(1)     |
| 病区数       | 3     | 8 | 2 | 2 | 2 | -        |

感染患者老年人>中青年>青少年。按克隆株分类,平均年龄(年龄范围)B型 66 岁(31~95 岁)>D 型 65 岁(45~84 岁)>C 型 63 岁(48~79 岁)=E 型 63 岁>A 型 55 岁(16~84 岁)。

患者样本来源及克隆型的分布:31 株 MDRAB 中,患者样本主要来源为痰液 14 份占 45.16%;灌洗液 7 份占 22.58%;分泌物 5 份占 16.13%;血液 3 份占 9.68%;组织和导管各 1 份分别占 3.23%。A 型克隆株来源分泌物、血液和组织各为 2、1 和 1 份;B 型克隆株来源痰液、灌洗液、分泌物和血液各为 11、5、2 和 2 份;C 型株来源痰液和灌洗液各为 2 和 1 份;D 型株来源痰液和分泌物各 1 份;E 型株来源导管和灌洗液各 1 份。

患者性别分布:31 株 MDRAB 的感染者中,男 21 例,占 67.74%,平均年龄 70.8 岁。女 10 例,占 32.26%,平均年龄为 50.6 岁。

2012 年 6~12 月随机检出 31 株 MDRAB 时间段分布:11 月份占 48.39%>12 月份占 19.35%>10 月份占 16.13%>9 月份占 9.68%>7 月份和 6 月份均占 3.23%,其中第 4 季度检出率达 83.87%。另外,B 型株为主要耐药克隆株,11 月份占 55.00%>12 月份占 25.00%>10、9、7 和 6 月份各占 5.00%,其中第 4 季度检出率 85.00%(图 2);A 型株 9、10 和 11 月份各检出 50.00%、25.00%和 25.00%,第 4 季度检出率 50.00%;C 型株 11 和 12 月份检出占 66.67%和 33.33%;D 型株 10 和 11 月份检出各占 50.00%;E 型株均在 10 月份检出,检出率 100%。C、D 和 E 型株第 4 季度检出率均达 100%(图 3)。

患者感染的高危因素情况:31 株 MDRAB 病例中,接受过侵入性操作(包括气管插管、气管切开、深

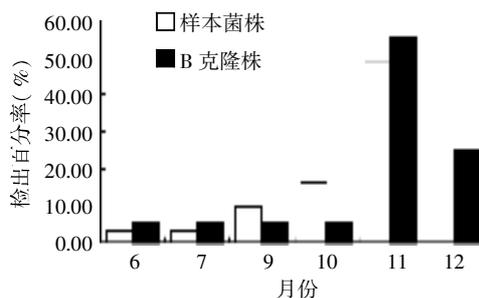


图 2 2012 年样本菌株和 B 克隆株检出百分率  
Figure 2 The detection rate of the sample isolates and the B clone strain

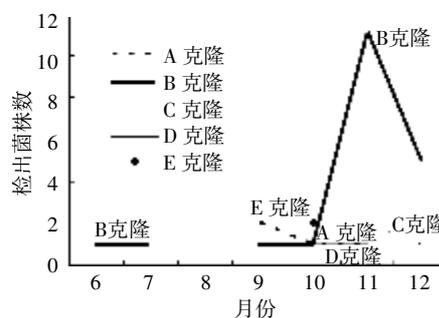


图 3 2012 年各克隆株的检出时间分布  
Figure 3 The distribution of the detection time of the clone strain

静脉穿刺、静脉置管、引流管、留置导尿管等)的患者 30 例占 97%。患高血压、糖尿病、脑梗塞等基础疾病 21 例占 68%。其中,20 例 B 型克隆株病例接受过侵入性操作的有 19 例,占 95%,仅 1 例未接受侵入性操作。

### 3 讨论

药敏实验结果表明,对 12 种临床常用抗菌药物,31 株 MDRAB 有 9 种全部耐药,包含 4 类抗菌药物,其中包括碳青霉烯类,而头孢哌酮/舒巴坦和米诺环素耐药率已超过 75%,仅阿米卡星耐药率为 74.19%,这些均表明 MDRAB 耐药严重,给临床抗感染治疗带来很大困难。根据相关报道,南京地区近年来抗菌药物用药频度显著增加<sup>[15]</sup>,临床使用大量抗菌药物所产生的选择性压力,可能也是 MDRAB 临床分离比例增加的一个因素。鲍曼不动杆菌耐药机制复杂,主要包括灭活酶的产生,膜孔蛋白的减少、缺失或突变,药物的主动外排机制,作用靶位改变<sup>[16]</sup>,可能携带整合子<sup>[17]</sup>和转座子等。因此,临床治疗 MDRAB 应结合药敏结果,必要时联合多黏菌素或替加环素抗感染治疗。

PFGE 研究结果聚类分析表明,2012 年 6~12 月

MDRAB 主要存在 5 种克隆型,分布在 9 个病区,但较集中于重症监护病房、胸心外科、老年重症监护病房等重症病区,主要以 B 型克隆株为主。结合病例调查可见:A 型克隆株 2 例胸心外科患者,检出时间相近,均为 9 月份。B 型克隆株,55%是在 11 月份检出,其中 7 例重症监护病房患者中 3 例于 11 月份检出,2 例于 12 月份检出,4 例胸心外科患者检出时间集中于 11 月份,且样本来源均为痰液,可能存在病区内和病区间的交叉耐药传播。

本研究可见感染患者平均年龄为老年(64.3 岁)。男性患者(67.74%)比例明显高于女性患者(32.26%),而且男性平均年龄(70.8 岁)远大于女性(50.6 岁),可见男性患者比例大于女性可能与男性患者多为老年高龄有关。另外,B 型克隆株为主要克隆株,其患者平均年龄较其他 4 种克隆型菌株的患者年龄大,为 66 岁,除 A 型克隆株外,其他克隆型的平均年龄均为老年。根据相关报道<sup>[18]</sup>,南京医科大学第一附属医院 2008~2011 年连续 4 年监测显示,老年医学科鲍曼不动杆菌的分离比率最高,而且每年都位居第一。由此可见,老年患者也是增加 MDRAB 感染的危险因素之一,这可能主要是由于老年人的总体器官功能、吸收营养物质和生理代谢功能都处于不断下降及衰退状态,免疫功能较年轻人低,且多合并不同程度的基础疾病,身体防御机能下降,更易罹患感染<sup>[19]</sup>。

据有关研究报道肾脏疾病及恶性肿瘤与鲍曼不动杆菌感染患者的病死率增加有关<sup>[20]</sup>。本研究中的 5 例死亡病例中,2 例有癌症病史,2 例有慢性肾功能不全病史。此外,鲍曼不动杆菌播散流行亦与临床侵入性操作有密切关系,本研究显示 97% 的患者在治疗过程中接受过侵入性治疗,包括气管切开、静脉置管、深静脉穿刺等。这些操作可能会破坏皮肤和黏膜屏障,免疫功能低下患者易获得感染。本研究同时还显示重症患者,尤其是重症监护病房住院患者占半数以上(51.61%)。因此,对上述这类患者,应加以防范并加强监测措施,严格消毒等控制感染传播。

鲍曼不动杆菌属条件致病菌,极易形成播散流行,与其可定植于人体皮肤、广泛存在于医院环境中的生物学特点有关。有研究表明,在医务人员手上采集到的鲍曼不动杆菌菌株与医疗污染物及院内感染患者体内采集到的菌株耐药表型一致,因此存在医务人员的手-污染物-患者的感染途径<sup>[21]</sup>。医务人员在平时工作中应强调手卫生及无菌操作,避免医源性传播。患者使用的呼吸机应严格消毒,定期取

样送检,避免患者之间交叉感染。鲍曼不动杆菌对一般消毒剂耐受性较强,有研究表明,鲍曼不动杆菌中的一些外排泵基因参与对消毒剂的耐受<sup>[22]</sup>。对消毒剂的耐受性增强,也是其生存力强,易致院内感染暴发的一大潜在因素。

综上所述,南京医科大学第一附属医院有 40 多个病区,而重症监护病区对临床常用抗生素耐药情况比较严重,与耐药菌的传播、患者高龄和重症及接受过侵入性操作<sup>[23]</sup>、消毒剂耐药、碳青霉烯类等抗菌药物使用<sup>[24]</sup>、多合并基础病等多种因素有关。细菌耐药具有地域特点,不同国家和地区、不同医院用药品种和习惯都不尽相同,对细菌耐药性的影响也不同。因此,通过这项同源性调查与病例分析,了解医院耐药的原因可能存在 MDRAB 科室间与科室内的交叉传播,应该更有助于明确目标,做好细菌耐药防治、监测工作以及合理用药,从而有效控制医院感染流行和耐药率的增加。

#### [参考文献]

- [1] Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, et al. *Acinetobacter baumannii*: An emerging opportunistic pathogen[J]. Virulence, 2012, 3(3): 243-250
- [2] Runnegar N, Sidjabat H, Goh HM, et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a single institution over a 10-year period[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(11): 4051-4056
- [3] Perez F, Hujer AM, Hujer KM, et al. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(10): 3471-3484
- [4] El-Ageery SM, Abo-Shadi MA, Alghaithy AA, et al. Epidemiological investigation of nosocomial infection with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012, 16(13): 1834-1839
- [5] Ho PL, Ho AY, Chow KH, et al. Epidemiology and clonality of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* from a healthcare region in Hong Kong[J]. J Hosp Infect, 2010, 74(4): 358-364
- [6] Doi Y, Husain S, Potoski BA, et al. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(6): 980-982
- [7] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85
- [8] D'Arezzo S, Capone A, Petrosillo N, et al. Epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* related to European clonal types I and II in Rome (Italy)[J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15(4): 347-357

- [9] Xia Y, Lu C, Zhao J, et al. A bronchofiberscopy-associated outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit in Beijing, China [J]. BMC Infect Dis, 2012, 12:335
- [10] McGrath EJ, Chopra T, Abdel-Haq N, et al. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a neonatal intensive care unit: investigation and control [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011, 32(1): 34-41
- [11] D'Arezzo S, Principe L, Capone A, et al. Changing carbapenemase gene pattern in an epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* lineage causing multiple outbreaks in central Italy [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(1): 54-61
- [12] Barnaud G, Zihoune N, Ricard JD, et al. Two sequential outbreaks caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing OXA-58 or OXA-72 oxacillinase in an intensive care unit in France [J]. J Hosp Infect, 2010, 76(4): 358-360
- [13] Culebras E, González-Romo F, Head J, et al. Outbreak of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-66 in a Spanish hospital: epidemiology and study of patient movements [J]. Microb Drug Resist, 2010, 16(4): 309-315
- [14] 叶蕊, 石丽媛, 王鹏, 等. 脉冲场凝胶电泳技术简介及其在细菌分子分型中的应用 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2013, 24(2): 182-185
- [15] 丁一, 欧宁, 曹加, 等. 南京地区 19 家综合性医院鲍曼不动杆菌抗感染药物用药趋势分析 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 33(6): 806-811
- [16] Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(1): 71-93
- [17] Lin MF, Liou ML, Tu CC, et al. Molecular epidemiology of integron-associated antimicrobial gene cassettes in the clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from northern Taiwan [J]. Ann Lab Med, 2013, 33(4): 242-247
- [18] 蒋秀园, 王珏, 徐婷, 等. 2008~2011 年鲍曼不动杆菌科室分布和耐药性变迁分析 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 33(5): 665-668
- [19] 黄一灵, 夏文颖, 蒋叶, 等. 2011 年南京医科大学第一附属医院老年科感染病原菌分布及耐药性分析 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 33(7): 975-979
- [20] Chiang DH, Wang CC, Kuo HY, et al. Risk factors for mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection with genotypic species identification [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2008, 41(5): 397-402
- [21] Kong BH, Hanifah YA, Yusof MY, et al. Antimicrobial susceptibility profiling and genomic diversity of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from a teaching hospital in Malaysia [J]. Jpn J Infect Dis, 2011, 64(4): 337-340
- [22] Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* [J]. PLoS Genet, 2006, 2(1): e7
- [23] Park SY, Choo JW, Kwon SH, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with *Acinetobacter baumannii* Bacteremia [J]. Infect Chemother, 2013, 45(3): 325-330
- [24] Cao J, Song W, Gu B, et al. Correlation between carbapenem consumption and antimicrobial resistance rates of *Acinetobacter baumannii* in a university-affiliated hospital in China [J]. J Clin Pharmacol, 2013, 53(1): 96-102

[收稿日期] 2014-01-20