

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.16.013

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190625.1118.017.html(2019-06-26)

## 铜绿假单胞菌整合子分布差异与耐药性的关系\*

徐令清,黄圳婷,汤英贤,李玉珍,温伟洪,陈凌娟,王欢,李介华<sup>△</sup>

(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** 通过调查临床分离的铜绿假单胞菌(PA)的耐药特征及整合子分布差异,并检测整合子中耐药基因盒信息,以探讨整合子携带与细菌耐药的关系。**方法** 收集临床分离的非重复 PA 共 68 株;采用 BD phoenix100 全自动细菌鉴定仪进行细菌鉴定和药敏试验;采用聚合酶链式反应(PCR)和琼脂糖凝胶电泳方法对 I 类、II 类和 III 类整合子及可变区进行检测,并对可变区阳性标本进行测序分析。**结果** 41 株碳青霉烯类敏感菌株 I 类、II 类和 III 类整合子均未检出;27 株碳青霉烯类耐药菌株 I 类整合子的检出率为 25.9%(7/27),未检出 II 类、III 类整合子;7 株 I 类整合子阳性菌株中有 6 株成功扩增出可变区,可变区扩增阳性率为 85.7%(6/7),其携带耐药基因盒包括 ant(2'')-I a, aadA1, aadA4, aadB, aadA2, aadA15, blaVIM-2, blaVIM-3, blaOXA-2, arr-6, qnrVC1, cmlA15 共 12 种,检出的耐药基因盒与耐药表型有较好的一致性。**结论** I 类整合子是介导 PA 耐药的重要因素之一,在耐药基因传播中可能起着关键作用。

**[关键词]** 铜绿假单胞菌;整合子类;可变区;药物耐受性**[中图分类号]** R446.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)16-2755-04**The relationship between the integrons distribution and drug resistance of Pseudomonas aeruginosa\***

XU Lingqing, HUANG Zhenting, TANG Yingxian, LI Yuzhen, WEN Weihong,

CHEN Lingjuan, WANG Huan, Li Jiehua<sup>△</sup>

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

**[Abstract]** **Objective** To investigate the drug resistance characteristics and the integrons distribution of Pseudomonas aeruginosa (PA), and detect the information of drug resistance gene cassettes in integrons to explore the relationship between integron carrying and bacterial resistance. **Methods** A total of 68 strains of PA were collected. BD phoenix100 automatic bacteria identification instrument was used for bacterial identification and drug susceptibility testing. The methods of PCR and agarose gel electrophoresis were used to detect integrons and its variable regions, and the variable regions were sequenced. **Results** No class I, II and III integrons were detected in 41 strains of carbapenem-sensitive strains; The detection rate of class I integrons of 27 strains of carbapenem-resistant strains was 25.9% (7/27), class II and class III integrons were not detected; 6 of the 7 strains of class I integron positive strains successfully amplified the variable region, and the positive rate of variable region amplification was 85.7% (6/7). The drug resistance gene cassettes carried by the 6 strains included ant(2'')-I a, aadA1, aadA4, aadB, aadA2, aadA15, blaVIM-2, blaVIM-3, blaOXA-2, arr-6, qnrVC1, and cmlA15, the drug resistance gene cassettes which were detected had a good consistency with the drug resistance phenotype. **Conclusion** The class I integron is one of the important factors mediating drug resistance of PA and it perhaps plays an important role in the spread of drug resistance gene, which should be paid sufficient attention.

**[Key words]** Pseudomonas aeruginosa; integrons; variable area; drug tolerance

铜绿假单胞菌(PA)具有内在广泛耐药属性,是临床上比较常见的条件致病菌。碳青霉烯类抗菌药物如亚胺培南等具有抗菌谱广、抗菌活性强等特点。有研究表明,亚胺培南显示出对 PA 良好的抗菌活

性,是治疗 PA 的首选药物<sup>[1]</sup>,但随着抗菌药物在临床上广泛应用,PA 耐药情况也日益严峻,尤其是耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA)<sup>[2]</sup>,给临床的防治工作带来很大困难。研究发现,整合子已成为细菌产生和传播

\* 基金项目:广东省医学科学技术研究基金(A2015226)。 作者简介:徐令清(1978-),副主任技师,博士,主要从事微生物耐药机制研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: jiehuai58@126.com。

耐药性的重要机制<sup>[3]</sup>。本研究对临床分离的 68 株 PA 中整合酶基因及可变区基因盒进行检测,以探讨整合子携带与细菌耐药的关系,现将结果报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 菌株来源** 收集本院 2017 年 1~12 月临床分离的非重复 PA 共 68 株。68 株 PA 科室分布存在差异,其中 ICU 23 株、脑科 12 株、呼吸内科 9 株、胃肠外科 8 株、肝胆外科 4 株、儿科 3 株、烧伤科 3 株,其余科室 6 株。其中整合子阳性 7 株,分布在呼吸内科 3 株、ICU 3 株和脑科 1 株。按 2016 年美国临床和实验室标准协会(CLSI)标准判断结果,最低抑菌浓度(MIC)≥8 μg/mL 判定为亚胺培南或美罗培南耐药,对二者之一耐药确定为 CRPA; MIC<8 μg/mL 为碳青霉烯类敏感。其中 CRPA 共 27 株,碳青霉烯类敏感 PA 有 41 株。其中,分离自痰液 43 株(63.24%),伤口分泌物 8 株(11.76%),中段尿 5 株(7.36%),胆汁 4 株(5.88%),引流液 2 株(2.94%),血液 2 株(2.94%),其他 4 株(5.88%)。质控菌株为铜绿假单胞菌 ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和大肠埃希菌 ATCC25922。整合子阳性对照菌株为肺炎克雷伯菌,通过上海生工生物有限公司测序确定后保留。

**1.2 仪器与试剂** 仪器:BD phoenix100 全自动细菌鉴定仪(美国 BD 公司);T100TM PCR 扩增仪、电泳仪、Gel Dox™ XR+凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司)。试剂:哥伦比亚血琼脂平板(广州迪景微生物科技有限公司);细菌组 DNA 提取试剂盒,2×Taq PCR MasterMix, Gel Red 核酸染料和 Marker I、III DNA Ladder(北京天根生化科技有限公司);引物(上海英俊生物技术有限公司合成)。

## 1.3 方法

**1.3.1 细菌总 DNA 提取** 按细菌组 DNA 提取试剂盒说明书提取总 DNA,使用核酸蛋白检测仪检测总 DNA 浓度和纯度,260 nm 和 280 nm 光密度(OD)比值(OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub>)为 1.7~1.9 时为合格,浓度调整为约 50 ng/μL,于-80 °C 保存。

**1.3.2 整合酶基因 PCR 检测** I、II、III 类整合子整合酶基因(分别为 Int 1、2、3)PCR 反应体系<sup>[4]</sup>为:2×Taq PCR MasterMix 12.5 μL,其中包含有 Taq DNA 聚合酶、dNTPs、MgCl<sub>2</sub>、反应缓冲液等,上、下游引物各 0.5 μL(10 ng/μL),DNA 模板 0.5 μL(模板浓度 10 ng/μL),补充 ddH<sub>2</sub>O 至 25.0 μL;反应条件为:95 °C 预变性 5 min;94 °C 变性 30 s,62 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 1 min,26 个循环;72 °C 延伸 5 min。取 5 μL 产物点样在 2% 琼脂糖凝胶中电泳 60 min,电压为 80 V,以 100~1 200 bp 的 Marker II DNA Ladder 作为参照,凝胶成像系统分析并处理结果。参照文献<sup>[4]</sup>,Int 1、2、3 及可变区所用的引物序列见表 1。

**1.3.3 可变区 PCR 检测** 整合子可变区 PCR 反应体系<sup>[5]</sup>为:2×Taq PCR MasterMix 25.0 μL,上、下游引物各 0.5 μL(10 ng/μL),DNA 模板 1.0 μL,补充 ddH<sub>2</sub>O 至 50.0 μL;反应条件为:94 °C 预变性 5 min;94 °C 变性 30 s,58 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 2 min,35 个循环;72 °C 延伸 7 min。取 5 μL 产物点样在 1.2% 琼脂糖凝胶中电泳 60 min,以 200~4 500 bp 的 Marker III DNA Ladder 作为参照,电压为 80 V,凝胶成像系统分析并处理结果。

**1.3.4 可变区测序分析** 可变区 PCR 产物由上海生工生物有限公司纯化和测序,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)进行比对分析,选择匹配度最高结果。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 IntI 1、2、3 分布** 68 株 PA 中共检出 IntI 1 7 株,检出率为 10.29%(7/68),未检出 IntI 2、3。检出 27 株 CRPA,其中 IntI 1 7 株,检出率为 25.9%(7/27);在碳青霉烯类敏感 PA 中未检出 I 类整合子整合酶基因。部分菌株整合子整合酶基因 PCR 结果见图 1。

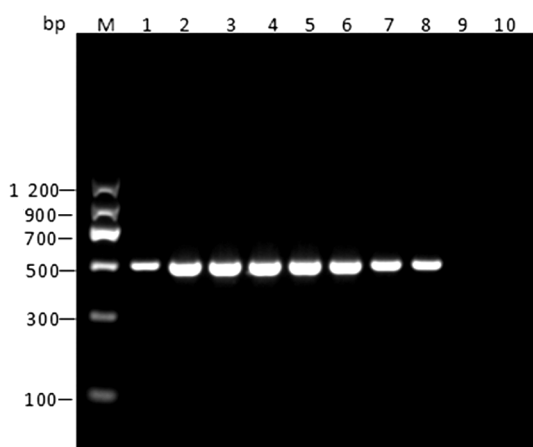
表 1 三类整合子中整合酶基因及可变区的引物序列

目的基因	方向	引物序列(5'-3')	长度(bp)
IntI 1	正向	GGTCAAGGATCTGGATTTCG	493
	反向	ACATGCGTGTAATCATCGTC	
IntI 2	正向	CACGGATATGCGACAAAAAGGT	789
	反向	GTAGCAAACGAGTGACGAAATG	
IntI 3	正向	AGTGGGTGGCGAATGAGTG	922
	反向	TGTTCTTGTATCGGCAGGTG	
Int-variable area	正向	GGCATCCAAGCAGCAAG	variable
	反向	AAGCAGACTTGACCTGA	

Int I 1、2、3 分别对应 I、II、III 类整合子中 5'-保守末端的整合酶基因,若其出现阳性表达,则代表对应整合子阳性

表 2 68 株 PA I 类整合子阳性和 I 类整合子阴性的耐药表型比较 (%)

抗菌药物	耐药率	I 类整合子阳性 (n=7)			I 类整合子阴性 (n=61)			P
		耐药率	中介率	敏感率	耐药率	中介率	敏感率	
亚胺培南/美罗培南	29.4	100	0	0	21.3	11.5	67.2	<0.05
头孢他啶	19.1	100	0	0	9.8	6.6	83.6	<0.05
环丙沙星	16.2	71.4	14.3	14.3	9.8	4.9	85.3	<0.05
头孢吡肟	19.1	71.4	0	28.6	13.1	1.6	85.3	<0.05
左氧氟沙星	17.6	71.4	14.3	14.3	11.5	9.8	78.7	<0.05
哌拉西林	13.2	71.4	0	28.6	6.6	9.8	83.6	<0.05
庆大霉素	10.3	57.1	0	42.9	4.9	0	95.1	<0.05
哌拉西林/他唑巴坦	10.3	57.1	14.3	28.6	4.9	16.4	78.7	<0.05
阿米卡星	7.4	57.1	0	42.9	1.6	0	98.4	<0.05
氨基糖苷类	20.6	42.9	0	57.1	18	6.6	75.4	>0.05
粘菌素	0	0	0	100	0	0	100	



M: Marker II DNA Ladder (100~1 200 bp); 1~7: IntI 1 基因阳性菌株; 8: 阳性对照; 9: IntI 1 基因阴性菌株; 10: 空白对照

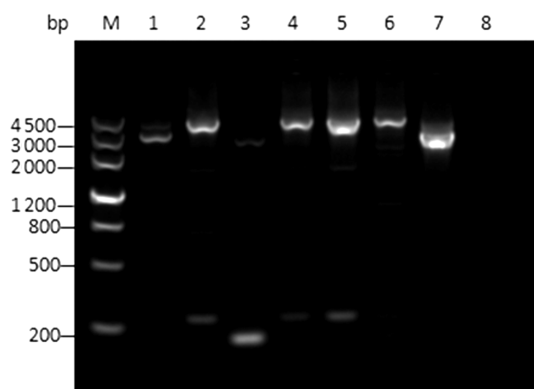
图 1 部分 I 类整合酶基因 PCR 扩增结果

**2.2 I 类整合子与各种抗菌药物耐药率的关系** I 类整合子阳性菌株对各类抗菌药物耐药率除粘菌素外均高于 I 类整合子阴性菌株,其差异除了氨基糖苷类外均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 2。I 类整合子阳性检出率与耐药性相对危险度 (RR) 分析见表 3。

表 3 I 类整合子阳性检出率与耐药性 RR 分析

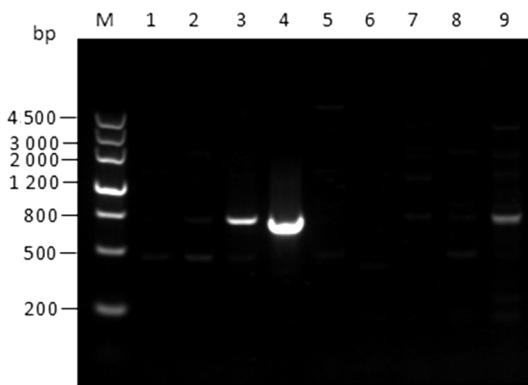
抗菌药物	RR	95%CI	P
亚胺培南/美罗培南			
头孢他啶			
环丙沙星	12.954 55	2.049 81~81.871 25	0.006 493
头孢吡肟	10.576 92	1.747 48~64.018 71	0.010 219
左氧氟沙星	11.666 67	1.892 04~71.938 97	0.008 125
哌拉西林	16.388 89	2.383 75~112.678 00	0.004 511
庆大霉素	11.619 05	1.748 09~77.228 50	0.011 117
哌拉西林/他唑巴坦	11.604 28	1.746 124~77.118 96	0.011 153
阿米卡星	16.800 00	1.407 98~200.458 00	0.025 504
氨基糖苷类	2.892 857	0.565 04~14.810 56	0.203 881
粘菌素			

**2.3 整合子可变区扩增结果** 7 株 I 类整合子阳性菌株经过 PCR 及电泳后,出现明显条带的有 6 株,其片段长度在 2 000~5 000 bp 之间,大小不等,见图 2;其余 20 株 CRPA 也进行了可变区扩增,显示有 3 株在 500~800 bp 处也出现条带。见图 3。



M: Marker III DNA Ladder (200~4 500 bp); 1、2、4~7: 整合子可变区阳性标本; 3: 可变区阴性标本; 8: 空白对照

图 2 7 株 I 类整合子阳性菌株可变区 PCR 结果



M: Marker III DNA Ladder (200~4 500 bp); 3、4、9: I 类整合子阴性 CRPA 可疑条带可变区

图 3 部分 CRPA 可变区 PCR 结果

**2.5 可变区基因盒测序结果** 7 株 I 类整合子阳性菌株可变区产物及 3 株出现可疑条带可变区 PCR 产物共 10 株的测序结果显示,7 株 I 类整合子阳性菌株可变区有 6 株测序成功,其携带基因盒类型如表 4 所

表 4 7 株 I 类整合子整合酶基因阳性菌株的耐药表型及可变区基因盒组合情况

菌株样本号	耐药表型	可变区大小(bp)	可变区基因盒组合
1	a,b,d,e,f	2 848	ant(2 <sup>''</sup> )- I a-blaVIM-2-ant(2 <sup>''</sup> )- I a-arr-6-qnrVC1-aadA1-blaOXA-2
2	a,b,c,d,e,f,g	4 008	aadB-aadA2-cmlA6-aadA15
3	a,b,c,d,e,f	—	—
4	a,c,d,e,g	4 004	aadB-aadA2-cmlA6-aadA15
5	a,b,c,d,e,f,g	4 004	aadB-aadA2-cmlA6-aadA15
6	a,b,d	3 869	blaVIM-3-aacA4-aadB-aacA4
7	a,b,c	2 828	ant(2 <sup>''</sup> )- I a-blaVIM-2-ant(2 <sup>''</sup> )- I a-arr-6-qnrVC1-aadA1-blaOXA-2

a:碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南);b:氨基糖苷类(阿米卡星、庆大霉素);c:喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星);d:头孢菌素类(头孢他啶、头孢吡肟);e:广谱青霉素(哌拉西林);f:青霉素/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合物(哌拉西林/他唑巴坦);g:单环内酰胺类(西氟南);—:未检出

示。共检出 12 种耐药基因:ant(2<sup>''</sup>)- I a,aadA1,aadA4,aadB,aadA2,aadA15,blaVIM-2,blaVIM-3,blaOXA-2,arr-6,qnrVC1 和 cmlA15。其余 3 株可疑条带检测出 4 种耐药基因盒,分别是 arr-2,cml45,blaOXA-10 和 aadA1。

### 3 讨 论

PA 是临床上常见的条件致病菌。本研究收集的 PA 菌株中 ICU 检出率最高,为 33.8%,可能是由于 ICU 中多为高龄、免疫力低下、各种较严重急慢性病患者,以及住院时间长、侵入性操作多等危险因素导致感染率增加<sup>[6]</sup>,所以医院要对 ICU 加强消毒管理和监测。碳青霉烯类抗菌药物如亚胺培南等是临床上常用于治疗 PA 的强效物,有报道称近年来其耐药率逐年上升<sup>[7]</sup>。本研究中 CRPA 检出率为 39.7%(27/68),而且在这些耐药菌中对其他种类抗菌药物如青霉素类、头孢菌素类和喹诺酮类等也有较高的耐药性,可能与诱导耐药有关。

整合子是一类可以通过位点特异性重组方式捕获、剪切、整合外源性耐药基因的 DNA 元件<sup>[8]</sup>,其被认为是导致抗菌药物抗性、毒性和致病性产生及扩散的移动元件<sup>[9]</sup>。其基本组成包括 5'-保守末端、3'-保守末端及中间的可变区,可变区可在整合酶作用下插入一个或者多个耐药基因盒,使得细菌表现出相应耐药特征。根据 5'-保守末端中编码整合酶的 Int I 基因的不同,整合子目前可以分为 6 类,最常见的是 I、II、III 类整合子。

本研究发现,68 株 PA 中共检出 I 类整合子 7 株,检出率为 10.29%(7/68),未检出 II 类和 III 类,比文献报道略低<sup>[10-13]</sup>,可能存在地区或选取菌株的差异。其中 27 株 CRPA 中 I 类整合子阳性率(25.9%)比 41 株碳青霉烯类抗菌药物敏感菌株阳性率(0)高,I 类整合子阳性菌株对绝大多数抗菌药物耐药率均高于 I 类整合子阴性菌株,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。通过 RR 分析发现,I 类整合子阳性菌株除粘菌素外耐药高于阴性菌株,除氨基萘外差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。由此可知,整合子的携带对细

菌耐药起着重要作用,两者有着密切关系,因此在治疗中需要关注是否为整合子携带的致病菌感染。

目前在 I 类整合子阳性菌株可变区中发现的耐药基因盒众多,本研究在 6 株 I 类整合子阳性菌株的可变区中共检出 12 种耐药基因盒。其中 ant(2<sup>''</sup>)- I a,aadA1,aadA4,aadB,aadA2,和 aadA15 为编码氨基糖苷类药物的耐药基因<sup>[14]</sup>;blaOXA-2,blaVIM-3 和 blaVIM-2 为编码  $\beta$ -内酰胺类药物的耐药基因<sup>[15]</sup>;arr-6 与利福平药物耐药有关;qnrVC1 基因与喹诺酮类耐药有关;cmlA15 基因与氯霉素耐药有关<sup>[16]</sup>。通过分析可变区测序结果,耐药基因和耐药表型具有较好的一致性,但也有些菌株表达了耐药表型却未检出耐药基因盒,如 2、3、4 和 5 号菌株都对喹诺酮类耐药,却未检出相应的耐药基因盒,可能存在其他耐药机制。

综上所述,整合子的携带与细菌耐药性有着密切的联系,应加强监测和减少抗菌药物滥用。整合子的研究,对于了解细菌耐药的发生和传播机制具有重要作用。

### 参 考 文 献

- [1] 于魁魁,谢凯.铜绿假单胞菌耐药性监测及整合子分布[J].国际检验医学杂志,2015,36(24):3547-3549.
- [2] 卢雯君,李键,李情操.ICU 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌检出及同源性分析[J].浙江临床医学,2017,19(5):957-958.
- [3] 李情操,魏取好,卢雯君,等.整合子与细菌耐药相关性研究进展[J].检验医学,2016,31(4):324-328.
- [4] MACHADO E, RAFAEL C, BAQUERO F, et al. Integron content of Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing escherichia coli strains over 12 years in a single hospital in Madrid[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(5):1823-1829.
- [5] 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.
- [6] 王丹峰.ICU 感染常见原因与防控管理措施[J].中医药管理杂志,2017,25(23):117-119. (下转第 2763 页)

可知。目前 HP 感染与胃外的疾病的关系及机制被广泛地研究<sup>[13-15]</sup>, 尽管对于 DM 的发生与 HP 感染的机制仍不十分清楚, 但它们在 IR 和 DM 发病中的作用及其相互关系是值得关注的。

## 参考文献

- [1] HE C, YANG Z, LU N H. Helicobacter pylori infection and diabetes: Is it a myth or fact? [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(16): 4607-4617.
- [2] YANG G H, WU J S, YC Y. Gastric helicobacter pylori infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29 (10): 1794-1799.
- [3] HSIEH M C, WANG S S, HSIEH Y T, et al. Helicobacter pylori infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes[J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43(9): 949-956.
- [4] SIMON L, TORNÓCZKY J, TÓTH M, et al. The significance of Campylobacter pylori infection in gastroenterologic and diabetic practice[J]. Orv Hetil, 1989, 130(25): 1325-1329.
- [5] JEON C Y, HAAN M N, CHENG C, et al. Helicobacter pylori infection is associated with an increased rate of diabetes[J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 520-525.
- [6] SMITH S I, JOLAIYA T, ONYEKWEREK C, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection among dyspeptic patients with and without type 2 diabetes mellitus in South-West and South-South regions of Nigeria[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2019, 65(1): 36-41.
- [7] HUANG J. Analysis of the Relationship between helicobacter pylori infection and diabetic gastroparesis[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(22): 2680-2685.
- [8] KOUNTOURAS J, POLYZOS SA, DOULBERIS M, et

al. Potential impact of Helicobacter pylori-related metabolic syndrome on upper and lower gastrointestinal tract oncogenesis[J]. Metabolism, 2018, 87(19): 18-24.

- [9] GUNJI T, MATSUHASHI N, SATO H, et al. Helicobacter pylori infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population[J]. Helicobacter, 2009, 14(5): 144-150.
- [10] SHOELSON S E, LEE J, GOLDFINE A B. Inflammation and insulin resistance[J]. J Clin Invest, 2006, 116(7): 1793-1801.
- [11] CHANG Y P, CHIU G F, KUO F C, et al. Eradication of Helicobacter pylori is associated with the progression of dementia: a population-based study[J]. Gastroenterol Res Pract, 2013, 2013: 175729.
- [12] MARINO M C, DE OLIVEIRA C A, ROCHA A M, et al. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency[J]. Gut, 2007, 56(4): 469-474.
- [13] GONI E, FRANCESCHI F. Helicobacter pylori and extragastric diseases[J]. Helicobacter, 2016, 21 Suppl 1: 45-48.
- [14] DOULBERIS M, KOTRONIS G, THOMANN R, et al. Review: impact of helicobacter pylori on Alzheimer's disease: what do we know so far? [J]. Helicobacter, 2018, 23: e12454.
- [15] HUANG H K, WANG J H, LEI W Y, et al. Helicobacter pylori infection is associated with an increased risk of Parkinson's disease: a population-based retrospective cohort study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 47: 26-31.

(收稿日期: 2019-03-02 修回日期: 2019-04-16)

(上接第 2758 页)

- [7] 林广城, 聂署萍, 谭燕清, 等. 2013—2015 年铜绿假单胞菌下呼吸道感染的耐药性分析及变迁[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(15): 2157-2159.
- [8] 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.
- [9] CHEN D Q, JIANG Y T, FENG D H, et al. Integron mediated bacterial resistance and virulence on clinical pathogens[J]. Microb Pathog, 2018, 114: 453-457.
- [10] 吴长生, 伍严安, 余菲菲, 等. 铜绿假单胞菌整合子及其基因盒与耐药性的相关性研究[J]. 福建医科大学学报, 2011, 45(5): 355-358.
- [11] 肖晓光, 李艳莲, 孙国华. 铜绿假单胞菌整合子系统与多重耐药关系的探讨[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(6): 966-969.
- [12] 苏维奇, 朱元祺, 李杰. 亚胺培南耐药铜绿假单胞菌的整

合子检测及其与多重耐药相关性的研究[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(1): 31-33.

- [13] 张伦军, 丁晓琳, 张强, 万诚诚. 铜绿假单胞菌整合子检测与耐药性相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(23): 3490-3493
- [14] 唐慧琴, 陈定强, 吴爱武. 亚胺培南耐药铜绿假单胞菌 I 类整合子检测[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(9): 1494-1497.
- [15] 秦声远, 陈凤. 产 ESBL 肺炎克雷伯菌的  $\beta$ -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.
- [16] 马增煌, 邹义春, 汪宏良, 等. 多重耐药铜绿假单胞菌对氯霉素与四环素耐药相关基因研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(2): 135-138.

(收稿日期: 2019-03-15 修回日期: 2019-05-16)