

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.20.020

## 儿童感染碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌耐药性及耐药基因型分析

曹静平,景春梅<sup>△</sup>

[重庆医科大学附属儿童医院检验科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(重庆)/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 400014]

**[摘要]** **目的** 研究重庆地区儿童感染鲍曼不动杆菌耐药性及碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌(CRAB)耐药基因型分析。**方法** 收集 2015 年 1 月至 2017 年 12 月重庆医科大学附属儿童医院从患者分离的 1 324 株鲍曼不动杆菌,用 K-B 法检测抗生素的耐药性。回顾性分析 155 株碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌,从中随机选出 122 株复苏提取 DNA,PCR 扩增 B 类碳青霉烯酶基因 VIM2、SIM1;D 类碳青霉烯酶基因 blaOXA-23、blaOXA-24、blaOXA-51、blaOXA-58;扩增 blaOXA-23-like、blaOXA-51-like 上游 ISAbal 启动元件,所得阳性标本送公司测序,测序结果与 Gene bank 进行对比。**结果** 检出碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌 155 株(11.71%)呈现出多重耐药性,对多黏菌素(CL)、阿米卡星(AN)、环丙沙星(CIP)、左氧氟沙星(LEV)、四环素(TE)、复方新诺明(SXT)、氨苄西林/舒巴坦(SAM)、头孢他啶(CAZ)、头孢噻肟(CTX)、哌拉西林/他唑巴坦(TZP)敏感率分别为:98.71%、29.68%、29.03%、29.03%、25.16%、20.00%、13.55%、5.16%、4.52%、2.58%,对其余抗菌药物耐药率均为 100.00%。所有碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌的碳青霉烯酶基因 OXA-23、OXA-51、OXA-58 检出率分别为:78.69%、65.57%、9.80%,且以 OXA-23/OXA-51 类基因为主(57.38%),OXA-23/OXA-51(0.82%),OXA-51/OXA-58(0.82%),OXA-23/OXA-51/OXA-58 类基因(4.92%)。在 blaOXA-23-like、blaOXA-51-like 上游连接有 ISAbal 启动元件(88.50%),未检出 OXA-24、VIM2、SIM1 碳青霉烯酶基因。**结论** 重庆地区儿童流行对碳青霉烯类耐药的鲍曼不动杆菌产 OXA-23、OXA-51、OXA-58 型碳青霉烯酶,且以 OXA23/OXA51 类基因为主,在 blaOXA-23-like、blaOXA-51-like 上游连接有 ISAbal 启动元件。

**[关键词]** 鲍曼不动杆菌;碳青霉烯酶;金属酶;感染;儿童**[中图分类号]** R446.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)20-3503-04Analysis of drug resistance and drug resistance genotype of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in childrenCAO Jingping, JING Chunmei<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University/Child Development Disease Research, Ministry of Education Key Laboratory/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics/Chongqing Child Development Major Disease Diagnosis, Treatment and Prevention of International Science and Technology Cooperation Base, Chongqing 400014, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the drug resistance of *Acinetobacter baumannii* infection in children and drug-resistance genotypes of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in Chongqing area. **Methods** A total of 1 324 strains of *Acinetobacter baumannii* isolated from the children patients in the Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2015 to December 2017 were collected. Their drug resistance was detected by using the K-B method. The retrospective analysis was performed on 155 strains of carbapenem resistant *Acinetobacter bacillus*, 122 strains were randomly selected among them for conduct the recovery and DND extraction. The class  $\beta$ -carbapenemases gene VIM2 and SIM1 conducted the PCR amplification; in the class D carbapenemase enzyme gene blaOXA-23, blaOXA-24, blaOXA-51, blaOXA-58; blaOXA-23-like, blaOXA-51-like upstream ISAbal start component were amplified, the obtained positive specimens were sent to the company for conducting the sequencinthen the sequencing results were compared to the Gene bank. **Results** A total of 155 strains (11.71%) of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* were detected out, which showed multiple resistance, their sensitive rates to polymyxin (CL), amikacin (AN), ciprofloxacin (CIP), levofloxacin (LEV), tetracycline (TE), cotrimoxazole (SXT), ampicillin/sulbactam (SAM), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), piperacillin/tazobactam (TZP) were 98.71%, 29.68%, 29.03%,

29.03%, 25.16%, 20.00%, 13.55%, 5.16%, 4.52%, 2.58% respectively, the resistance rate to the rest anti-bacterial drugs was 100%. The detection rates of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* carbapenemases gene OXA and-23, OXA and-51, OXA and-58 were 78.69%, 65.57% and 9.80% respectively, moreover -23/OXA-51 genes OXA (57.38%) were predominant, OXA-23/OXA-51 (0.82%), OXA-51/OXA-58 (0.82%), OXA-23/OXA-51/OXA-58 genes (4.92%). In BlaOXA-23-like, blaOXA-51-like upstream, the ISAbal start components (88.50%) were connected, the OXA and-24, VIM2, SIM1 carbapenemase genes were not detected. **Results Conclusion** Chongqing children prevalence was carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA and-23, OXA and-51, OXA and-58-type carbapenemases and mainly OXA23/OXA51 class gene, blaOXA -23-like, blaOXA-51-like upstream is connected by ISAbal start component.

**[Key words]** *Acinetobacter baumannii*; carbapenemases; metalloenzyme; infection; children

鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*, Ab) 是一种非发酵的革兰阴性杆菌, 广泛分布于水、土壤、人体皮肤及医院环境<sup>[1]</sup>, 常引起菌血症、肺炎、脑膜炎、尿道感染、皮肤和伤口感染<sup>[2]</sup>。随着碳青霉烯类药物的广泛使用, 出现了碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌 (CRAB), 给临床抗感染治疗带来了较大的困难, 对医院感染的控制提出了新的要求。已经证明耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌主要是产 D 类碳青霉烯酶<sup>[3]</sup>, 由 blaOXA-51-like, blaOXA-23-like, blaOXA-24-like, and blaOXA-58-like 基因编码。

## 1 材料与方法

**1.1 菌株来源** 1 324 株鲍曼不动杆菌收集自重庆医科大学附属儿童医院, 其中重症医学科 (ICU) 57 株, 新生儿病房 60 株, 烧伤整形病房 13 株, 呼吸病房 10 株, 共分离非重复的 CRAB 155 株, 其中来自痰液标本 136 株, 分泌物 14 株, 脓液 3 株, 灌洗液 1 株, 导管 1 株。所有菌株均使用 BD Phoenix 自动微生物系统进行鉴定。以大肠埃希菌 ATCC25922 及铜绿假单胞菌 ATCC27853 作为质控菌。

**1.2 仪器与试剂** 哥伦比亚血平板购自重庆庞通公司, 药敏纸片购自法国 BioMerieux 公司, Taq 酶、PCR 试剂购自大连宝生生物公司, PTC-100 型聚合酶链反应 (PCR) 仪购自美国 MJ-Research 公司, TG16W 微量高速离心机购自长沙湘仪离心机仪器有限公司, THZ-C 恒温振荡器购自江苏太仓市实验设备厂, DYY-2C 型电泳仪购自北京六一仪器厂。

**1.3 药物敏感性测试** 用 K-B 法进行药敏试验, 药敏结果按“美国临床实验室标准化委员会标准”判读。

**1.4 模板 DNA 的制备** 采用水煮法: 取保存的鲍曼不动杆菌接种至哥伦比亚血平板培养过夜, 接种环挑取数个菌落于 200  $\mu$ L, 煮沸 10 min, 14 000 r/min 离心 10 min, 用于 PCR 的模板 DNA 的终浓度为 50~100 ng/ $\mu$ L。

**1.5 PCR 扩增碳青霉烯酶基因** 根据 GenBank 数据库已收录的碳青霉烯酶基因序列信息, 设计扩增 OXA-23 基因, OXA-24 基因, OXA-51 基因, OXA-58 基因, VIM2 基因、SIM1 基因, blaOXA-23-like、blaOXA-24-like 上游 ISAbal 启动元件引物序列, 引

物由上海生工公司合成。PCR 反应条件参考文献<sup>[4-5]</sup>进行。PCR 反应体系为 12.5  $\mu$ L, 包括 10 $\times$ 缓冲液, 0.75  $\mu$ L MgCl<sub>2</sub>, 1  $\mu$ L dNTP, 0.25  $\mu$ L 引物, 1.25 U Taq 酶以及 1  $\mu$ L DNA 模板, 其余为双蒸水。PCR 反应条件为 94  $^{\circ}$ C 预变性 5 min; 94  $^{\circ}$ C 变性 30 s。退火温度 55  $^{\circ}$ C 持续 45 s, 72  $^{\circ}$ C 延伸 45 s, 共 30 个循环; 最后 72  $^{\circ}$ C 延伸 10 min。PCR 产物用 1.5% 的琼脂凝胶电泳 5 V/cm 共 50 min, 用溴乙锭染色后在紫外线下成像。引物序列见表 1。

表 1 PCR 扩增引物

引物	序列(5'-3')	产物长度(bp)	参考
OXA23-F	GATCGGATTGGAGAACCAGA		
OXA23-R	ATTTCTGACCGCATTTCCAT	501	20
OXA24-F	GGTTAGTTGGCCCCCTTAAA		
OXA24-R	AGTTGAGCGAAAAGGGGATT	249	20
OXA51-F	TAATGCTTTGATCGGCCTTG		
OXA51-R	TGGATTGCACTTCATCTTGG	353	20
OXA58-F	AAGTATTGGGGCTTGTGCTG		
OXA51-R	CCCCTCTGCGCTCTACATAC	599	20
VIM2-F	ATGTTCAAACTTTTGAGTAAG		
VIM2-R	CTACTCAACGACTGAGCG	799	21
SIM1-F	TACAAGGGATTTCGGCATCG		
SIM1-R	TAATGGCCTGTTCCCATGTG	571	21
ISAbal-F	ATGCAGCGCTTCTTTGCGAGG		
ISAbal-R	AATGATTGGTGACAATGAAG	390	22

**1.6 PCR 产物的基因测序** 对 OXA-23 基因, OXA-51 基因, OXA-58 基因, ISAbal 基因的 PCR 纯化产物送华大基因公司直接进行基因测序, 所测序列与 GenBank 上已收录的基因序列进行比对以确定其基因型。

## 2 结果

**2.1 菌株临床资料** 1 324 株鲍曼不动杆菌检出碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌 155 株 (11.71%), 其中 ICU 57 株, 新生儿病房 60 株, 烧伤整形病房 13 株, 呼吸病房 10 株, 共分离非重复的 CRAB 155 株, 其中来自痰液标本 136 株, 分泌物 14 株, 脓液 3 株, 灌洗液 1

株,导管 1 株。感染 CRAb 患儿年龄分布情况:28 d 以内(新生儿)46 株,28 d 到 1 岁 72 株,1~2 岁 10 株,2 岁以上 27 株,见表 2。

**2.2 CRAb 耐药情况** 所有菌株除对多黏菌素敏感性最高,对阿米卡星、环丙沙星、左氧氟沙星、四环素(TE)、复方新诺明(SXT)、氨苄西林/舒巴坦保持一定敏感性外,对其他耐药率均已达 100%。CRAb 耐药情况见表 3。

表 2 155 株碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌科室分布情况(株)

科室分布	2015 年	2016 年	2017 年	总计
重症监护室	6	12	39	57
新生儿病房	3	49	8	60
烧伤整形病房	1	0	12	13
呼吸病房	2	2	6	10
其他	1	3	11	15
总计	13	66	76	155

表 3 155 株耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌药敏结果[n(%)]

抗生素	2015 年(n=13)		2016 年(n=66)		2017 年(n=76)		合计(n=155)	
	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感
AMC	13(100.00)	0	66(100.00)	0	76(100.00)	0	155(100.00)	0
SAM	11(84.62)	2(15.38)	64(97.00)	2(3.00)	59(77.63)	17(22.37)	134(86.45)	21(13.55)
TZP	13(100.00)	0	65(98.48)	1(1.52)	73(96.05)	3(3.95)	151(97.42)	4(2.58)
MEM	13(100.00)	0	66(100.00)	0	75(98.68)	1(1.32)	154(99.35)	1(0.65)
IMP	13(100.00)	0	66(100.00)	0	73(96.05)	3(3.95)	152(98.06)	3(1.94)
CIP	8(61.54)	5(38.46)	53(80.30)	13(19.70)	49(64.47)	27(35.53)	110(70.97)	45(29.03)
LEV	8(61.54)	5(38.46)	53(80.30)	13(19.70)	49(64.47)	27(35.53)	110(70.97)	45(29.03)
AM	13(100.00)	0	66(100.00)	0	76(100.00)	0	155(100.00)	0
KZ	13(100.00)	0	66(100.00)	0	76(100.00)	0	155(100.00)	0
ATM	13(100.00)	0	66(100.00)	0	76(100.00)	0	155(100.00)	0
CTX	13(100.00)	0	66(100.00)	0	69(90.79)	7(9.21)	148(95.48)	7(4.52)
FEP	13(100.00)	0	66(100.00)	0	76(100.00)	0	155(100.00)	0
CAZ	13(100.00)	0	66(100.00)	0	68(89.47)	8(10.53)	147(94.84)	8(5.16)
GM	13(100.00)	0	66(100.00)	0	76(100.00)	0	155(100.00)	0
AN	7(53.85)	6(46.15)	53(80.30)	13(19.70)	49(64.47)	27(35.53)	109(70.32)	46(29.68)
TE	8(61.54)	5(38.46)	57(86.36)	9(13.64)	51(67.11)	25(32.89)	116(74.84)	39(25.16)
SXT	9(69.23)	4(30.67)	57(86.36)	9(13.64)	58(76.32)	18(23.68)	124(80.00)	31(20.00)
PIP	13(100.00)	0	66(100.00)	0	76(100.00)	0	155(100.00)	0
C	13(100.00)	0	66(100.00)	0	76(100.00)	0	155(100.00)	0
CL	1(7.69)	12(92.31)	0	66(100.00)	1(1.32)	75(98.68)	2(1.29)	153(98.71)
mxf	13(100.00)	0	66(100.00)	0	76(100.00)	0	155(100.00)	0

表 4 122 株碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌基因型分布情况(株)

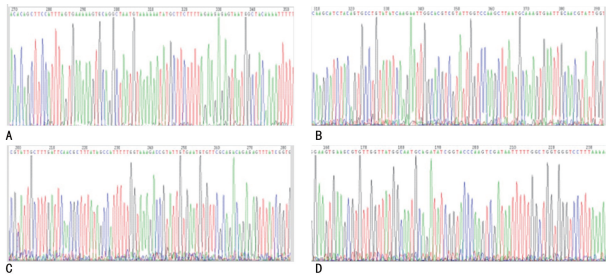
基因型别	2015 年(n=6)		2016 年(n=63)		2017 年(n=53)		总计(n=122)	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
OXA-23	4	2	52	11	40	13	96	26
OXA-24	0	6	0	63	0	53	0	122
OXA-51	2	4	42	21	36	17	80	42
OXA-58	0	6	7	56	5	48	12	110
VIM2	0	6	0	63	0	53	0	122
SIM1	0	6	0	63	0	53	0	122
ISAbal	4	2	57	6	47	6	108	14

**2.3 测序结果分析** 随机选取电泳结果阳性的菌株,PCR 产物测序,测序结果见图 1。

**2.4 电泳结果** 见图 2。

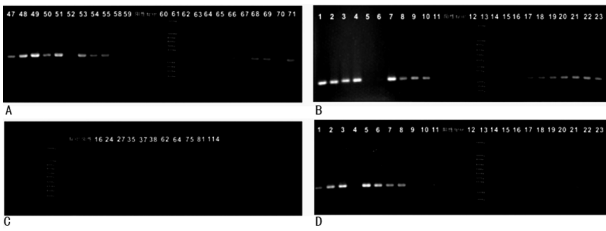
**2.5 碳青霉烯酶及金属酶的检测** B 类碳青霉烯酶基因 VIM2、SIM1;D 类碳青霉烯酶基因 blaOXA-23、blaOXA-24、blaOXA-51、blaOXA-58;扩增 blaOXA-

23-like、blaOXA-51-like 上游 ISAbal 启动元件检出结果,见表 4。



A: blaOXA-23-like 基因; B: blaOXA-51-like 基因; C: blaOXA-58-like 基因; D: ISAbal 基因

图 1 测序结果



A: blaOXA-23-like 基因; B: blaOXA-51-like 基因; C: blaOXA-58-like 基因; D: ISAbal 基因

图 2 电泳结果

### 3 讨论

从 1985 年被发现至今,CRAB 的数量在世界范围内迅速增长,这表明鲍曼不动杆菌具有对选择性环境压力作出快速反应的能力<sup>[6]</sup>。本研究对 155 株儿童分离 CRAB 的药物敏感测试结果显示:与文献报道的成人医院分离的 CRAB 不同<sup>[7-12]</sup>,儿童分离菌株对阿米卡星、环丙沙星以及左氧氟沙星保持较高的敏感率,并且与国内其他省市儿童医院分离的 CRAB 不同<sup>[13]</sup>。本地区儿童分离菌株对四环素、复方新诺明及氨苄西林/舒巴坦保持较高的敏感率,这可能与儿童及成人选药类型的不同而造成的药物选择压力不同有关。不过,与成人分离菌株一致的是,这些菌株对庆大霉素、氨曲南、 $\beta$ -内酰胺酶类抗生素的敏感率均较低。鲍曼不动杆菌抵抗环境改变的主要方式是上调内源性耐药机制及获得外源性耐药基因<sup>[7]</sup>。尽管鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类的耐药机制与外膜蛋白的改变,外排泵的作用及青霉素结合蛋白亲和力的改变等非  $\beta$ -内酰胺酶类机制也有关,但大量研究表明,碳青霉烯酶的产生是导致鲍曼不动杆菌对此类抗生素耐药最主要的机制<sup>[6]</sup>。OXA 酶是鲍曼不动杆菌中最早被发现的碳青霉烯酶,它为质粒或染色体所编码,是引起全球范围内鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药的主要酶类。国内目前浙江、北京、广州、重庆等地区报道的 CRAB 产碳青霉烯酶类型均为 OXA-23 酶。本研究发现:与国内其他地区报道的结果相似,OXA-23 酶也是重庆地区鲍曼不动杆菌中最常见的碳青霉烯酶基因型,122 株 CRAB 中,78.69% 的细菌均产生

OXA-23 型碳青霉烯酶,除此之外,OXA-51、OXA-58 检出率分别为 65.57%、9.8%,并且 OXA23/OXA51 类基因占 57.38%、OXA-23/OXA-51/OXA-58 占 4.92%。在全球范围内,意大利首先于 2006 年 6 月报道在 CRAB 中发现产 OXA-58 型鲍曼不动杆菌<sup>[14]</sup>。同年 11 月比利时报道发现 18 株产 OXA-58 型鲍曼不动杆菌<sup>[15]</sup>,2011 年广州市发现 1 株 OXA-58 型鲍曼不动杆菌,因此本地区产 OXA-58 型 CRAB 的比例明显高于国内其他地区。本研究在 122 株耐药菌株中未检出 OXA-24、VIM2、SIM1 碳青霉烯酶基因,扩增出 OXA-51 型碳青霉烯酶 65.57%,在 blaOXA-23-like、blaOXA-24-like 上游连接有 ISAbal 启动元件(88.50%),OXA-51-like 基因天然存在于鲍曼不动杆菌染色体上。TURTON 等<sup>[16]</sup>报道,OXA-51-like 酶显示较弱碳青霉烯类水解活性,但是如果其上游存在 ISAbal 插入序列,该序列可为 OXA-51-like 提供启动子,促进其大量合成,导致细菌对碳青霉烯类耐药。

综上所述,本院儿童分离 CRAB 对阿米卡星、环丙沙星及左氧氟沙星的敏感率显著高于成人,并且对四环素、复方新诺明及氨苄西林/舒巴坦较国内其他省市儿童医院保持一定的敏感率。本地区流行的 CRAB 产 OXA-23、OXA-51、OXA-58 型碳青霉烯酶,且以 OXA23/OXA51 类基因为主,在 blaOXA-23-like、blaOXA-51-like 上游连接有 ISAbal 启动元件。SAbal 启动元件介导的 OXA-23/OXA-51 耐药基因的水平传播是导致本地区鲍曼不动杆菌碳青霉烯类耐药性传播的主要途径。

### 参考文献

- [1] DIJKSHOORN L, NEMEC A, SEIFERT H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5: 939-951.
- [2] CORBELLA X, MONTERO A, PUJOL M, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(11): 4086-4095.
- [3] POIREL L, NORDMANN P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12(9): 826-836.
- [4] TSAKRIS A, IKONOMIDIS A, POURNARAS S, et al. VIM-1 metallo-beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*[J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(6): 981-983.
- [5] VALENZUELA J K, THOMAS L, PARTRIDGE S R, et al. Horizontal gene transfer in a polyclonal outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(2): 453-460.
- [6] PELEG A Y, SEIFERT H, PATERSON D L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(3): 538-582. (下转第 3510 页)

- pancreatoduodenectomy[J]. *Surg Endos*, 1994, 8(5): 408-410.
- [2] GAGNER M, POMP A. Laparoscopic pancreatic resection: is it worthwhile? [J]. *J Gast Surg*, 1997, 1(1): 20-26.
- [3] 庄岩, 田孝东, 高红桥, 等. 腹腔镜胰十二指肠切除术的难点与争议[J/CD]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2018, 12(4): 271-274.
- [4] 金巍巍, 张人超, 牟一平, 等. 腹腔镜胰头十二指肠切除术手术流程优化[J/CD]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2014, 3(6): 34.
- [5] 朱峰, 秦仁义. 腹腔镜胰十二指肠切除术之我见[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2018, 23(6): 401-403.
- [6] SHUKLA P J, BARRETO S G, KULKAMI A, et al. Vascular anomalies encountered during pancreatoduodenectomy: do they influence outcomes? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(2): 186-193.
- [7] 张琳, 周庭永, 王剑华, 等. 胰腺钩突的横断面解剖与 CT 研究[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2008, 26(3): 287-290.
- [8] HACKERT T, WEMER J, WEITZ J, et al. Uncinate process first - a novel approach for pancreatic head resection[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2010, 395(8): 1161-1164.
- [9] 魏志刚, 魏宇轩, 霍天宇, 等. “G”形手术路径的腹腔镜胰十二指肠切除术 33 例临床疗效分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2018, 33(7): 575-577.
- [10] MASAHIKO H, SHIMADA K, YAMAMOTO E, et al. Pancreatectomy using the no-touch isolation technique followed by extensive intraoperative peritoneal lavage to prevent cancer cell dissemination: a pilot study[J]. *JOP*, 2005, 6(2): 143-151.
- [11] 杨雨, 吴宝强, 蔡辉华, 等. 保留幽门的胰十二指肠切除术与传统胰十二指肠切除术治疗胰腺疾病及壶腹周围癌的术后恢复情况对比分析[J]. *南京医科大学学报*, 2018, 38(10): 1435-1438.
- [12] YAN C, WU H S, CHEN X L, et al. Pylorus-preserving versus pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy for periampullary and pancreatic carcinoma: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90316.
- [13] MENA H, RAHUL G, DANNY Y. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: is subtotal stomach preserving better or pylorus preserving? [J]. *Gastrointest Surg*, 2015, 19(8): 1542-1552.
- [14] 洪德飞, 刘亚辉, 张宇华, 等. 腹腔镜胰十二指肠切除术中“洪氏一针法”胰管空肠吻合的临床应用[J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(2): 136-140.
- [15] 秦仁义, 马春阳, 王敏, 等. 腹腔镜胰十二指肠切除术胰肠吻合方式的选择[J]. *外科理论与实践*, 2017, 22(2): 106-109.
- [16] 张威, 王英超, 刘凯, 等. 双荷包缝合法胰肠吻合在完全腹腔镜胰十二指肠切除术中的应用体会[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(5): 921-924.

(收稿日期: 2019-02-10 修回日期: 2019-06-01)

(上接第 3506 页)

- [7] ZARRILLI R, GIANNOULI M, TOMASONE F, et al. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2009, 3(5): 335-341.
- [8] QUEENAN A M, BUSH K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20(3): 440-458.
- [9] ELLINGTON M J, KISTLER J, LIVERMORE D M, et al. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo-beta-lactamases[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(2): 321-322.
- [10] 王政, 刘丁, 陈萍, 等. 耐亚胺培南鲍曼不动杆菌的碳青霉烯酶基因型研究[J]. *重庆医学*, 2010, 39(24): 3357-3359.
- [11] 熊樱, 李小凤, 苏小燕, 等. 亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌的耐药性及耐药基因型分析[J]. *重庆医学*, 2011, 40(28): 2830-2832.
- [12] 张伟红, 叶惠芬, 杨银梅, 等. 耐亚胺培南鲍曼不动杆菌耐药表型和碳青霉烯酶基因型分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2011, 11(1): 45-48.
- [13] 胡瑛, 文飞球, 钟春梅, 等. 深圳儿童医院 2010 年常见病原菌分布及耐药性调查[J]. *儿科药学杂志*, 2011, 17(3): 43-46.
- [14] BERTINI A, GIORDANO A, VARESI P, et al. First report of the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-58 in *Acinetobacter baumannii* isolates in Italy[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(6): 2268-2269.
- [15] BOGAERTS P, NAAS T, WYBO I, et al. Outbreak of infection by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the carbapenemase OXA-58 in Belgium[J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(11): 4189-4192.
- [16] TURTON J F, WARD M E, WOODFORD N, et al. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2006, 258(1): 72-77.

(收稿日期: 2019-02-06 修回日期: 2019-05-27)