

# 临床分离多重耐药鲍曼不动杆菌 和铜绿假单胞菌 I 类整合子与 ISCR1 研究

吴奎海, 伍启康, 李炜焯

(佛山市第一人民医院检验科, 广东 佛山 528000)

**【摘要】** 目的 了解临床分离多重耐药鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌 I 类整合子与插入序列共同区 1 (ISCR1) 的分布情况。方法 2010 年 1 月至 2013 年 12 月共收集我院 126 株多重耐药鲍曼不动杆菌和 89 株多重耐药铜绿假单胞菌, 采用 PCR 法扩增 I 类整合酶、I 类整合子基因盒、ISCR1、ISCR1 可变区。I 类整合基因盒和 ISCR1 可变区的 PCR 产物分别用 *Hinf* I、*Ras* I 进行酶切, 相同类型酶切图谱的 PCR 产物随机挑取一例进行测序, 测序结果在 GenBank 中用 BlastN 进行核酸序列同源性搜索。结果 在多重耐药鲍曼不动杆菌中, 检出 79 例 I 类整合酶, 67 例 I 类整合子基因盒阳性, 含有 6 种类型; 59 例 ISCR1 阳性, 其中 9 例 ISCR1 可变区阳性。在 89 株多重耐药铜绿中, 检出 41 例 I 类整合酶, 36 例 I 类整合子基因盒阳性, 含有 10 种类型; 9 例 ISCR1 阳性, 其中 4 例 ISCR1 可变区阳性。有 8 株鲍曼不动杆菌和 2 株铜绿假单胞菌同时携带 I 类整合子和 ISCR1 可变区结构。结论 在多重耐药铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌中, I 类整合子和 ISCR1 分布较广。

**【关键词】** 多重耐药; 鲍曼不动杆菌; 铜绿假单胞菌; 整合子; ISCR1

**【中图分类号】** R378 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)04-0594-04

**Study on class I integron and ISCR1 in clinical isolates of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.** WU Kui-hai, WU Qi-kang, LI Wei-xuan. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the distribution situation of class I integron and insertion sequence common region 1 (ISCR1) in clinical isolates of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. **Methods** A total of 126 strains of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and 89 strains of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in our hospital between January 2010 and December 2013 were collected. Class I integrase, class I integron gene cassette, ISCR1 and variable region of ISCR1 were amplified by PCR. PCR products of class I integron and variable region of ISCR1 were digested with *Hinf* I and *Ras* I, respectively. PCR products of different types of the restriction map were selected, sequenced, and then aligned with GenBank database using BlastN program. **Results** In 126 cases of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, there were class I integrase in 79 cases, class I integron gene cassette in 67 cases, which contained 6 different types. ISCR1s were detected positive in 59 cases, of which variable region of ISCR1 was positive in 9 cases. In 89 cases of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, there were class I integrase in 41 cases, class I integron gene cassette in 36 cases, which contained 10 different types. ISCR1 positive showed in 9 cases, of which variable region of ISCR1 was positive in 4 cases. Eight strains of *Acinetobacter baumannii* and two strains of *Pseudomonas aeruginosa* contained class I integrase and variable region of ISCR1, simultaneously. **Conclusion** Class I integron and ISCR1 are widespread in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*.

**【Key words】** Multidrug-resistant; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; Integron; Insertion sequence common region 1 (ISCR1)

近年来随着抗生素的滥用,多重耐药鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌的耐药给临床治疗带来严重挑战,整合子和插入序列共同区在耐药基因的水平转移中发挥重要作用。I 类整合子在临床上最常见,与多种耐药基因相关,可以捕获和表达多种耐药基因<sup>[1]</sup>。插入序列共同区 1 (insertion sequence common region 1, ISCR1) 是一种类似 IS-91 的转座元件,以滚环形式转座邻近的耐药基因,有不同类型的耐药基因可变区

(variable region)<sup>[2]</sup>。本文主要对临床分离的多重耐药鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌的 I 类整合子和 ISCR1 结构进行研究。

## 1 材料与方法

1.1 临床菌株 留取南方医科大学南方医院和佛山市第一人民医院微生物室 2010 年 1 月至 2013 年 12 月微生物室分离的 126 株多重耐药菌鲍曼不动杆菌和 89 株多重铜绿假单胞菌。多重耐药菌定义为对下

列五类抗菌药物中至少三类抗菌药物耐药的菌株<sup>[3-4]</sup>：头孢菌素、碳青霉烯类抗生素、含有β-内酰胺酶抑制剂的复合制剂、氟喹诺酮类抗菌药物、氨基糖苷类抗生素。Vitek2-compact 进行菌株属种鉴定和药敏试验,根据 CLSI 2015 的标准判断结果。质控菌株:金黄色葡萄球菌 ATCC25923、铜绿假单胞菌 ATCC27853、大肠埃希菌 ATCC25922。同一患者只取第一次分离株,纸片法-80℃冻存。

1.2 主要仪器和试剂 PCR 扩增仪器为德国 Eppendorf 公司,凝胶成像仪为 Bio-Rad 公司, TaqDNA 聚合酶, *Hinf* I 和 *Ras* I 限制性内切酶购自 TaKaRa 公司。

1.3 PCR 反应体系 I 类整合酶、I 类整合子基因盒、ISCR1、ISCR1 可变区引物序列参考文献<sup>[2,5]</sup>,具体见表 1。细菌 DNA 提取采用 TaKaRa 公司试剂盒 (Lysis Buffer for Microorganism to Direct PCR),于-20℃保存。PCR 反应体系为 20 μL, DNA 模板 1 μL, TaqDNA 聚合酶 1 U, 含 Mg<sup>2+</sup> 的 10×buffer 2 μL, dNTP 终浓度为 200 μmol/L, 上下游引物终浓度均为 0.2 μmol/L, 加入灭菌去离子水至 20 μL。

表 1 PCR 反应引物序列

基因	引物序列(5'-3')	产物长度(bp)
I 类整合酶	int1-F:GCATCCTCGGTTTTCTGG	457
	int1-F:GGTGTGGCG GGCTTCGTG	
I 类整合子基因盒	5-CS: GGCATCCAAGCAGCAAG	可变
	3-CS: AAGCAGACTTGACCTGA	
ISCR1	ISCR1-F:ATGGTTTCATGCGGGTT	475
	ISCR1-R:CTGAGGGTGTGAGCGAG	
ISCR1 可变区	VR-F: ATGGTTTCATGCGGGTT	可变
	VR-R: TTTGAAGTTCGACAGC	

1.4 I 类整合子基因盒和 ISCR1 可变区酶切及序列分析 对 I 类整合子基因盒和 ISCR1 可变区的 PCR 产物分别用 *Hinf* I 和 *Ras* I 进行酶切,初步判断是否携带相同的耐药基因。*Hinf* I 和 *Ras* I 反应体系为:PCR 产物 5 μL, 10×H Buffer 2 μL, *Hinf* I (10 U/μL) 或 *Ras* I (10 U/μL) 0.5 μL, 加入灭菌去离子水至 20 μL, 酶切产物在 1.2% 琼脂糖凝胶中电泳。不同类型酶切图谱的 PCR 产物随机挑取一例,送去华大基因科技公司测序,测序结果在 GenBank 数据库中用 BlastN 进行比对。

## 2 结果

2.1 I 类整合酶与 I 类整合子基因盒检测 126 株多重耐药鲍曼不动杆菌 I 类整合酶阳性率为 62.7% (79/126), 89 株多重耐药铜绿假单胞菌 I 类整合酶阳性率为 46.1% (41/89)。对 I 整合酶阳性菌株进一步检测 I 类整合子基因盒类型,鲍曼不动杆菌阳性率为 53.2% (67/126), 铜绿假单胞菌阳性率为 40.4% (36/89)。I 类整合酶阳性菌 PCR 扩增电泳见图 1。

2.2 ISCR1 及可变区检测 126 株多重耐药鲍曼不动杆菌 ISCR1 阳性率为 46.8% (59/126), 89 株多重耐药铜绿假单胞菌 ISCR1 阳性率为 16.9% (15/89)。对 ISCR1 阳性菌株进一步检测 ISCR1 可变区,鲍曼不动杆菌阳性率为 15.3% (9/59), 铜绿假单胞菌阳性率为 4.5% (4/89)。ISCR1 阳性菌 PCR 扩增电泳图见图 2。

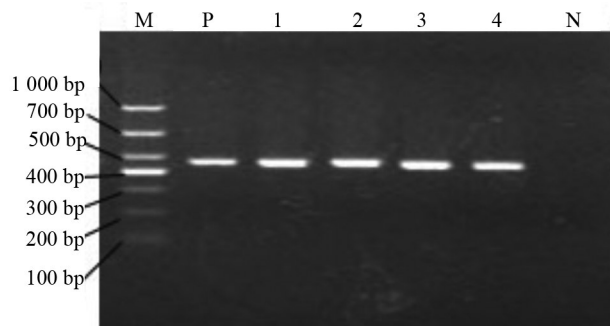


图 1 I 类整合酶电泳结果

注: M, 1 000 DL Marker; P, 阳性对照; N, 阴性对照; 1~4, 阳性株。

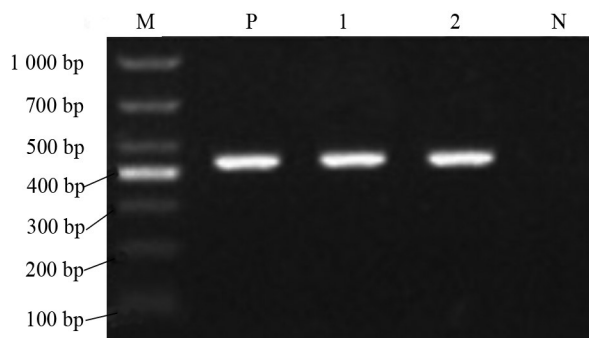


图 2 ISCR1 电泳结果

注: M, 1000DL Marker; P, 阳性对照; N, 阴性对照; 1~2, 阳性株。

2.3 I 类整合子基因盒结构 67 株 I 类整合子阳性鲍曼不动杆菌株,经酶切分析共含有 6 种基因盒; 36 株 I 类整合子阳性铜绿假单胞菌,经酶切分析共含有 10 种基因盒,具体的基因盒测序结果见表 2。

表 2 103 株多重耐药非发酵菌 I 类整合子基因盒种类

菌株	基因盒类型	株数
鲍曼不动杆菌	<i>aacA4+catB8+ aadA1</i>	59
	<i>catB3+aacA4</i>	3
	<i>dfrA15; aadB+aadA2<sup>+</sup></i>	3
	<i>aacC1+orfP+orfQ+ aadA1</i>	1
	<i>arr3+aacA4</i>	1
铜绿假单胞菌	<i>blaIMP-9+aacA4+ blaOXA-10+ aadA2</i>	16
	<i>aac(6')-II+aadA13+cmlA8+blaOXA-10</i>	6
	<i>aadB+blaPSE-1</i>	4
	<i>aacA4+blaIMP-9+ blaOXA-30+catB3</i>	3
	<i>dfrA15; aadB+aadA2<sup>+</sup></i>	2
	<i>aadB+aac(6')-II+pse-1</i>	2
	<i>aacA4+catB3+dfrA1</i>	1
	<i>dfrA12+orfF+aadA2</i>	1
	<i>aacA4+ aadA2</i>	1

注: \*含有两种基因盒。

2.4 ISCR1 可变区结构 在9株鲍曼不动杆菌 ISCR1 可变区阳性菌株中,5株含有 *qnrA1+ampR*,4株含有 *blaPER-1+GST+ABC transporter*;4株铜绿假单胞菌 ISCR1 可变区阳性菌株中均含有 *qnrA1+ampR*。

2.5 I 类整合子和 ISCR1 共存 有8株鲍曼不动杆菌和2株铜绿假单胞菌均含有 I 类整合子和 ISCR 可变区,耐药基因组合模式,见表3。

表3 I 类整合子和 ISCR1 共存携带的耐药基因种类

菌株	I 类整合子	ISCR1 可变区	株数
鲍曼不动杆菌	<i>catB3-aacA4</i>	<i>blaPER-1 + GST + ABC transporter</i>	3
	<i>dfrA15; aadB+aadA2</i>	<i>qnrA1+ampR</i>	3
	<i>aacA4+catB8+aadA1</i>	<i>qnrA1+ampR</i>	2
铜绿假单胞菌	<i>dfrA15; aadB+aadA2</i>	<i>qnrA1+ampR</i>	2

### 3 讨论

I 类整合子是介导革兰阴性杆菌的多重耐药的重要原因之一,在本研究中多重耐药鲍曼不动杆菌 I 类整合酶阳性率为 62.7%, 低于黄帆等<sup>[6]</sup>报道的 78.4%; 多重耐药铜绿假单胞菌的 I 类整合酶阳性率为 46.1%, 低于肖晓光等<sup>[7]</sup>报道的 56.1%。多重耐药鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌的 I 类整合子基因盒种类有所不同,但有的同一基因盒在两者均有分布,甚至有的单个耐药基因可以和不同的耐药基因形成组合,这些都反映了整合子能对基因盒进行捕获和剪切使其发生移动。在鲍曼不动杆菌的6种 I 类整合子基因盒类型菌株中,氨基糖苷类乙酰转移酶的基因有 *aacA4*、*aacC1*, 编码氨基糖苷类核苷转移酶基因有 *aadA1*、*aadB*、*aadA2*。*catB8*、*catB3* 编码氯霉素乙酰转移酶介导酶灭活机制,乙酰化后的氯霉素不能与核糖体结合从而形成耐药, *dfrA15* 编码二氢叶酸还原酶,对甲氧苄啶耐药。*arr-3* 编码利福平 ADP-核糖基转移酶,导致对利福平耐药。*aacA4+catB8+aadA1* 最为常见,与国内外文献报道一致,但不同地区耐药基因盒种类有所差异,Chen 等<sup>[8]</sup>对华东地区多重耐药鲍曼不动杆菌研究显示, *aacA4+catB8+aadA1* 和 *dfrXII+orfF+aadA2* 比率分别为 84.3%、15.6%。台湾地区报道的基因盒常见组合模式为 *aacA4+catB8+aadA1*、*aacC1+orfX+orfX+orfX+aadA1a*、*dfrXII+orfF+aadA2*<sup>[9]</sup>。在欧洲国家流行的基因盒模式为 *aacA4+catB8+aadA1*、*aacA4*、*aacC1+orfX+orfX+aadA1a*、*aacC1+orfX+orfX+orfX+aadA1a*<sup>[10]</sup>。

I 类整合子与铜绿假单胞菌对头孢类、单环β-内酰胺类、碳青霉烯类、氨基糖苷类和喹诺酮类抗菌药物的耐药有关,氨基糖苷类耐药基因检出 *aacA4*、*aac(6)-II*、*aadA2*、*aadA13*、*aadB* 等五种, *cmlA8* 属于特异性外排系统,通过主动泵出氯霉素使其在菌体内的含量明显减少。在36株 I 类整合子阳性株中, *blaIMP-9+aacA4+blaOXA-10+aadA2* 最常见,占了 44.4% (16/36)。黄小荣等<sup>[11]</sup>报道常见基因盒模式为 *blaPSE-1+*

*aadB*、*aac(6)-II+aadA13+cmlA8+blaOXA-10*, 在非洲地区流行 *aadA6+orfD*、*aadA13*<sup>[12]</sup>。52.8%(19/36)的基因盒含有 *blaIMP-9*, 编码金属β-内酰胺酶基因,能水解碳青霉烯类抗生素。Xiong 等<sup>[13]</sup>报道中国广州地区耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌携带的 *blaIMP-9* 基因,位于大约 450 kb 的 TncP-2 接合性质粒上可引起院内基因水平传播。有 69.4%(25/36)的 I 类整合子含有 D 类 β-内酰胺酶基因 *OXA-10*、*OXA-30*, 但未发现能水解碳青霉烯的 OXA 型酶。

在 ISCR1 结构研究中发现 74 株 ISCR1 阳性仅 13 株可变区扩增阳性,可能是 ISCR1 携带的耐药基因下游不含有典型的 3'-CS 结构或片段过大,导致 PCR 扩增失败,也可能是不含有任何耐药基因。ISCR1 大都与 *qnr* 相关, *qnr* 属于质粒介导的喹诺酮类耐药基因,通常与 ESBL、氨基糖苷类基因和 AmpC 酶共存。在此 *qnrA1* 都与 *amp* 相连, *amp* 是对 *qnrA1* 的转录起调节作用,在 9 株菌均发现此耐药基因组合模式。 *qnrA1+ampR* 也在肠杆菌科细菌中发现,表明 ISCR1 携带 *qnrA1* 在不同属种细菌之间水平转移。此耐药 4 株鲍曼不动杆菌的 ISCR1 可变区含有三个阅读框 *PER-1+GST+ABC* 组合模式, *PER-1* 是 ESBLs 的一种,能水解头孢噻肟、头孢他啶、氨基糖苷,但对碳青霉烯类、头霉素等敏感,它的遗传环境与 Tn1213 有关<sup>[14]</sup>。GST 的功能是谷胱甘肽硫化转移酶, *ABC* 编码一个转运体基因<sup>[2]</sup>。本研究结果发现 76.9%(10/13)多重耐药非发酵菌株同时携带 I 类整合子和 ISCR1,可能形成复杂性 I 类整合子<sup>[15]</sup>,加快了多重耐药性的水平传播。

### 参考文献

- 李彦,赵喜红,徐泽智,等. 新型细菌耐药元件—整合子系统[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(1): 1-7.
- Wang F, Wu K, Sun J, et al. Novel ISCR1-linked resistance genes found in multidrug-resistant Gram-negative bacteria in southern China [J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 40(5): 404-408.
- 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): 76-84.
- 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1): 9-15.
- Wu K, Wang F, Sun J, et al. Class I integron gene cassettes in multidrug-resistant Gram-negative bacteria in southern China [J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 40(3): 264-267.
- 黄帆,袁海宁,覃金爱,等. 多重耐药鲍曼不动杆菌耐药性与整合子关系研究[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(12): 705-709.
- 肖晓光,李艳莲,孙国华,等. 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.
- Chen J, Li H, Yang J, et al. Prevalence and characterization of integrons in multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in eastern China: a multiple-hospital study [J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(8): 10093-10105.
- 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.
- Turton JF, Kaufmann ME, Glover J, et al. Detection and typing of integrons in epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* found in the United Kingdom [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(7): 3074-3082.

## 封闭抗体和抗心磷脂抗体与复发性流产的相关性研究

刘伟<sup>1,2</sup>, 农翠茜<sup>3</sup>, 马丽辉<sup>2,4</sup>,

(1. 三亚市妇幼保健院妇产科, 海南 三亚 572000;

2. 汕头大学医学院, 广东 汕头 515000;

3. 三亚市妇幼保健院检验科, 海南 三亚 572000;

4. 三亚市人民医院风湿免疫科, 海南 三亚 572000)

**【摘要】** 目的 探讨封闭抗体和抗心磷脂抗体与复发性流产的相关性, 寻找复发性流产的病因。方法 选取 2014 年 6 月至 2016 年 6 月三亚市妇幼保健院收治的 120 例有复发性流产史妇女为观察组, 120 例健康经产妇为对照组。采用 ELISA 法检测两组受检者的封闭抗体和抗心磷脂抗体, 采用  $\chi^2$  检验比较两组受检者中抗体的表达率; 采用诊断试验评价的灵敏度、特异度和受试者工作曲线(ROC)方法, 定量反映两种抗体表达对育龄期妇女复发性流产的预测情况。结果 观察组妇女的血清封闭抗体阴性率为 85.8%, 明显高于对照组的 30.0%, 差异有显著统计学意义( $P < 0.01$ ); 观察组妇女的血清抗心磷脂抗体阳性率为 19.2%, 高于对照组的 4.2%, 差异亦有显著统计学意义( $P < 0.01$ ); 观察组的血清封闭抗体阴性+抗心磷脂抗体阳性为 11 例, 占 9.17%, 高于对照组的 0.83%, 差异有显著统计学意义( $P < 0.01$ ); 经诊断试验评价, 血清封闭抗体阴性、抗心磷脂抗体阳性或两者联合对育龄期妇女复发性流产预测的灵敏度(85.8%、19.2%、9.2%)、特异度(70.0%、95.8%、99.2%)和 ROC 曲线下面积(0.779、0.575、0.542)有明显差异。结论 育龄期妇女的血清封闭抗体缺失或抗心磷脂抗体增高与复发性流产密切相关, 尤其是前者。在临床中应重视免疫抗体的检测及治疗, 减轻育龄期妇女因反复流产带来的心理、身体伤害及社会医疗负担。

**【关键词】** 封闭抗体; 抗心磷脂抗体; 复发性流产

**【中图分类号】** R714.21 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)04-0597-03

**Relationship between blocking antibodies and anti-cardiolipin antibodies in recurrent spontaneous abortion.** LIU Wei<sup>1,2</sup>, NONG Cui-hui<sup>3</sup>, MA Li-hui<sup>2,4</sup>. 1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Maternal and Child Health Care Hospital of Sanya, Sanya 572000, Hainan, CHINA; 2. Shantou University Medical College, Shantou 515000, Guangdong, CHINA; 3. Department of Clinical Laboratory, Maternal and Child Health Care Hospital of Sanya, Sanya 572000, Hainan, CHINA; 4. Department of Rheumatology, Sanya Municipal People's Hospital, Sanya 572000, Hainan, CHINA

**【Abstract】** **Objective** To investigate the relationship between blocking antibodies and anti-cardiolipin antibody in recurrent spontaneous abortion, and find the causes of recurrent spontaneous abortion. **Methods** From June 2014 to June 2016, 120 women with recurrent spontaneous abortion history were selected as the study group, and 120 healthy non-pregnant parous women were recruited as the control group, who were given blocking antibody detection and anti-cardiolipin antibody detection by ELISA method. The negative rate of blocking antibodies and positive rate of anti-cardiolipin antibody were compared by the chi-square test, and sensitivity, specificity and receiver operator characteristic curve (ROC) were used to calculate and compare the prediction ability of the two antibodies for recurrent spontaneous abortion. **Results** Blocking antibody negative rate of the study group were significantly higher than that in the control group (85.8% vs 30.0%,  $P < 0.001$ ). Anti-cardiolipin antibody positive rate of the study group were significantly higher than that in the control group (19.2% vs 4.2%,  $P < 0.001$ ). The rate of blocking antibody negative and anticardiolipin antibody positive in the study group was 9.17% (11 cases), which was significantly higher than 0.83% in the control group ( $P = 0.003$ ). According to diagnostic test evaluating, the sensitivity (85.8% vs 19.2% vs 9.2%), specificity (70.0% vs 95.8% vs 99.2%) and area under the curve (0.779 vs 0.575 vs 0.542) showed significant difference among blocking anti-

通讯作者: 马丽辉。E-mail: marymlh@sina.com

\*\*\*\*\*

- [11] 黄小荣, 梁天文, 刘配辰, 等. 多重耐药铜绿假单胞菌同源性分析及 I 型整合子研究[J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(10): 764-768.
- [12] Odumosu BT, Adeniyi BA, Chandra R. Analysis of integrons and associated gene cassettes in clinical isolates of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Southwest Nigeria [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2013, 12(29): 1-7.
- [13] Xiong J, Hynes MF, Ye H, et al. bla(IMP-9) and its association with large plasmids carried by *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the People's Republic of China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006,

50(1): 355-358.

- [14] Bae IK, Jang SJ, Kim J, et al. Interspecies dissemination of the bla gene encoding PER-1 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(3): 1305-1307.
- [15] Cheng C, Sun J, Zheng F, et al. New structures simultaneously harboring class 1 integron and ISCR1-linked resistance genes in multi-drug-resistant Gram-negative bacteria [J]. BMC Microbiol, 2016, 21(6): 1-7.

(收稿日期: 2016-08-21)