威海市区 CTX-M 型具有头孢他啶水解活性的 ESBLs 基因型调查

王喜仁 赵淑堂 孙耀峰

作者单位:264200 威海市,威海市立医院检验科(王喜仁 孙耀峰)

264200 威海市,威海卫人民医院心血管内科(赵淑堂)

【摘要】 目的 调查威海市区具有头孢他啶(ceftazidime, CAZ)水解活性的头孢噻肟(cefotaxime, CTX)M 型产超光谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamases, ESBLs)基因型,了解其种类、比例、传播机制以及对 CAZ 的耐药特点,评估目前 CAZ 药敏折点对产 CTX-M 型 ESBLs 菌株的影响。方法 对威海市区 3 家医院 2012 年临床分离的产 ESBLs 的 120 株大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E.coli*)进行研究,采用特异性引物扩增 TEM、SHV、CTX-M 系列基因,测序后进行序列分析;挑选产生单一 ESBLs 基因型的菌株,采用琼脂稀释法测定其对 CTX、CAZ 的最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)值;接合实验了解具有 CAZ 活性的 CTX-M 型 ESBLs 编码基因所在质粒是否为接合性质粒,以及接合子的 MIC 范围。结果 120 株 ESBLs *E.coli* 中检出产生 blaCTX-M-55 的 *E.coli* 共 40 株(33.3%),产生 blaCTX-M-15 型者 26 株(21.7%),产生 blaCTX-M-101 及 blaCTX-M-123 型分别为 2 株(1.7%)和 3 株(2.5%),这四种基因型共占 71 株(59.2%)。基因序列分析表明,这四种基因在 725 位有 1 个碱基的差异(GAC→GGC),导致 240 位氨基酸由天冬氨酸变为甘氨酸。产单一基因型 blaCTX-M-15、55、101 和 123 的菌株共 55 株。药敏试验结果显示,上述 55 株 ESBLs 大肠埃希菌对 CTX 均耐药,对 CAZ 的 MIC 值范围为 8~128 $\mu\text{g}/\text{mL}$,耐药率为 74.5%(41/55)。接合实验发现,上述 4 种基因可以通过接合而传递耐药性。其接合子对 CAZ、CTX 的 MIC 值较亲本降低 1~8 倍,接合子对 CTX 均耐药,对 CAZ 的 MIC 值范围为 4~128 $\mu\text{g}/\text{mL}$,耐药率为 22.8%(8/35)。结论 威海市区大肠埃希菌产生的具有 CAZ 水解活性的 ESBLs 基因型主要为 blaCTX-M-55,其次为 blaCTX-M-15,blaCTX-M-101 和 blaCTX-M-123 较少。耐药基因所在的质粒为可接合性质粒,blaCTX-M-15、55、101、123 型 ESBLs 基本适合目前的 CLSI CAZ 折点,可直接向临床报告药敏结果。鉴于可水解 CAZ 的 CTX-M 型 ESBLs 在临床菌株中检出率较高,对于治疗表型敏感的 ESBLs 大肠埃希菌引起的感染应避免单独使用 CAZ。

【关键词】 头孢他啶;CTX-M-15;CTX-M-55;CTX-M-123;接合性质粒;大肠埃希菌

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2013.04.003

Research of CTX-M-type ceftazidime hydrolyzing ESBLs in Weihai

WANG Xi-ren¹, ZHAO Shu-tang², SUN Yao-feng¹. ¹Department of Clinical Laboratory, Weihai Municipalities Hospital, Weihai 264200, China ²Department of Cardiovascular Medicine, Weihaiwei People's Hospital, Weihai 264200, China

【Abstract】 Objective To research the genotype, proportion, disseminative mechanism and ceftazidime (CAZ) resistance of CAZ hydrolyzing cefotaxime (CTX) M type extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) produced by *Escherichia coli* (*E.coli*) in Weihai. **Methods** 120 non-duplicate clinical isolates of ESBLs producing *E.coli* were studied, which collected from several hospitals in Weihai from January 2012 to June 2012. PCR analysis was used to amplify TEM, SHV, CTX genes, sequence analysis was performed to identify ESBLs genotype, disseminative mechanism was investigated by conjugation experiments. Minimal inhibitory concentration (MIC) was used to determine the sensitivity of antibiotics by agar dilution for strains and their transconjugants only producing a single ESBLs genotype. **Results** A total of 71 isolates produced CAZ hydrolyzing ESBLs in 120 strains ESBLs producing *E.coli*, including blaCTX-M-55, blaCTX-M-15, blaCTX-M-101 and blaCTX-M-123, the positive rate was 33.3%, 21.7%, 1.7% and 2.5% respectively. Sequence analysis indicated that GAC→GGC substitution of 725th caused aspartic acid to glycine in 240 th were occurred in the four ESBLs genes. There were 55 strains produced single blaCTX-M-15, 55, 101 and 123. They were all on drug resistant of CTX, and MIC of these strains against CAZ range from 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ to 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Conjugation test revealed that plasmids harbouring the resistance genes could be transmitted to receptor bacte-

ria. The MIC of transconjugants to CTX and CAZ were 1 to 8 fold lower than that of donor strains. These transconjugants were all on drug resistant of CTX. The range of MIC on CAZ was 4~128 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and drug resistance rate was 22.8% (8/35). **Conclusion** The most prevalent genotypes of CTX-M hydrolyzing CAZ in Weihai are blaCTX-M-55, followed by blaCTX-M-15, blaCTX-M-101 and blaCTX-M-123 accounted for fewer percentage of CTX-M CAZ hydrolyzing ESBLs. The plasmid harbouring CAZ resistant genes are conjugative plasmid. The four genotype of ESBLs are in accordance with current CAZ breakpoint, CAZ susceptibility result can be reported to clinicians. In view of the fact that CAZ hydrolyzing blaCTX-M can hydrolyze CAZ in clinical strains hold a higher proportion, it is better to avoid to use CAZ alone in clinical therapy.

【Key words】 Cefotaxime; CTX-M-55; CTX-M-15; CTX-M-123; Conjugative plasmid; *E.coli*

大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E.coli*)是临床上常见的病原菌,产超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamases, ESBLs)是其重要的耐药机制,其中头孢噻肟(cefotaxime, CTX)M型是我国目前流行的主要ESBLs基因型,因其水解CTX的能力强,故又称CTX酶。一般认为对头孢他啶(cefotaxidime, CAZ)水解活性弱是多数CTX-M型区别于TEM、SHV型的标志之一。但是近年来国内外发现了多种对CAZ水解活性较强的CTX-M型ESBLs,给临床抗菌治疗带来巨大的压力。我国*E.coli*对CAZ的耐药率升高幅度较大^[1],但具有CAZ水解活性的CTX-M型ESBLs的研究,除了对CTX-M-15的报道和研究^[2,3]较多以外,其他有CAZ水解活性的CTX-M型ESBLs *E.coli*的研究较少。为了解我市具有CAZ水解活性的CTX-M型ESBLs *E.coli*的种类、比例以及传播机制,为抗生素的合理使用提供实验依据,本文对2012年1月至2012年6月威海市3家医院收集到的120株ESBLs *E.coli*进行了基因分型,并对其种类、比例、传播机制及耐药特点进行研究。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 收集2012年1月至2012年6月威海市立医院、威海卫人民医院、威海市传染病医院门诊及住院部送检标本分离的经ESBLs表型确证实验检测为阳性的*E.coli* 120株(剔除同一患者相同部位分离的重复菌株)。所有菌株用API系统鉴定到种。质控菌株:阴性对照为*E.coli* 25922,阳性对照为*E.coli* 35218,PCR扩增以各型标准产酶株作阳性对照,接合实验受体菌为*E.coli* J53,均购自山东省临检中心。

1.2 仪器与试剂 PCR扩增仪为美国ABI2700型,电泳仪、水平电泳系统为美国Bio-Rad公司产品,凝胶成像系统为美国UVP公司产品,多点接种仪器为日本MIT-9型,高速低温台式离心机为德国Eppendorf公司产品。琼脂稀释法所需的药粉CTX为山东

罗欣制药公司产品,CAZ为葛兰素史可公司产品,MH培养基为Merieeux产品。质粒DNA提取试剂盒及PCR反应所用试剂为大连宝生物有限公司产品,引物由南京金斯瑞生物工程技术有限公司合成,测序由北京六合华大基因科技股份有限公司青岛测序部完成。

1.3 实验方法

1.3.1 PCR扩增质粒DNA 采用试剂盒提取质粒。TEM、SHV、CTX型特异性引物根据已报道的ESBLs基因及相关文献^[4,5]设计。PCR扩增体系50 μl , 10 $\times$ buffer 5 μl , 2.5 mmol dNTP 4 μl , Taq酶 0.5 μl , 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 上下游引物各 2.5 μl , 稀释成1/10的模板 2 μl ,加PCR专用水补足50 μl 。PCR反应条件:94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性4 min,然后94 $^{\circ}\text{C}$ 变性30 s,退火30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸45 s,共33个循环,最后72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸10 min。PCR产物在含有1.2%的琼脂糖凝胶上电泳,0.5%EB染色,在凝胶成像系统上成像。引物序列及退火温度见表1。

1.3.2 PCR产物测序 全部PCR扩增阳性产物送北京六合华大基因科技股份有限公司青岛测序部进行双向测序,测序结果采用Blastn和Blastx软件在Genbank网上比对。

1.3.3 药敏试验 琼脂稀释法测定抗菌药物的MIC值。选取产生单一ESBLs基因型的菌株测定其对CTX、CAZ的最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)值,按CLSI2013药敏试验标准对药粉进行溶解、稀释,制备含不同浓度抗菌药物的MH平板,药敏结果按CLSI2013 M100-23标准判断(CAZ:MIC=8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 为中介, MIC $\geq$ 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 为耐药;CTX:MIC=2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 为中介, MIC $\geq$ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 为耐药)。

1.3.4 接合实验 选取携带单一blaCTX-M-15、55、101、123、14基因的*E.coli*作为供体菌,*E.coli* J53为受体菌,按文献^[6]方法进行液相接合实验。取100 μl 接合后的菌液涂布于含200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 叠氮钠和2

表 1 PCR 引物序列及退火温度

目的基因	引物序列	产物长度(bp)	Genbank 序列号	退火温度(°C)
SHV-1f	5'-GCTTATGCGTTATATTCGCC-3'	865	AF124984	55
SHV-1r	5'-TTAGCGTTGCCAGTGCTC-3'			
TEM-1f	5'-ATAAAATTCTTGAAGAC-3'	1075	AB282997	42
TEM-1r	5'-TTACCAATGCTTAATCA-3'			
CTX-M-1f	5'-CTTCCAGAATAAGGAATC-3'	908	JQ686201	48
CTX-M-1r	5'-CCGTTTCCGCTATTACAA-3'			
CTX-M-2f	5'-ACGCTACCCCTGCTATT-3'	830	AY750915	55
CTX-M-2r	5'-CAGAAACCGTGGGTTACGA-3'			
CTX-M-8f	5'-CAGGAGTTTGAGATGATGAG-3'	910	AF189721	55
CTX-M-8r	5'-GAGCGCTCCACATTTTTAG-3'			
CTX-M-9f	5'-AACACGGATTGACCCTATTG-3'	906	DQ304478	52
CTX-M-9r	5'-TTACAGCCCTTCGGCGAT-3'			

μg/mL CAZ 的 MH 平板筛选接合子,同时设置供受体细胞在药物选择性平板上的生长对照。35 °C 温室孵育 24 h 后挑取选择性平板上生长的单个菌落接种于血平板,35 °C 培养 16-18 h,挑取单个菌落,提取接合子质粒,用 PCR 方法验证 blaCTX-M-15、55、101、123 基因,再用琼脂稀释法测定接合子对 CTX、CAZ 的 MIC 值。

2 结果

2.1 PCR 及测序结果 120 株 ESBLs *E.coli* 中,检出因 240 位氨基酸由天冬氨酸变为甘氨酸而导致对 CAZ 水解活性增加的 CTX-M 基因型共 71 株 (59.2%),其中 CTX-M-55 型 40 株 (33.3%),CTX-M-15 型 26 株 (21.7%),CTX-M-101 及 CTX-M-123 型分别为 2 株 (1.7%) 和 3 株 (2.5%)。以上皆为 CTX-M-1 组的基因型,CTX-M-9 组为 CTX-M-14 型,占 42.5% (51/120),该型不具有 CAZ 水解活性。未检出因 Ω 环上 167 位脯氨酸发生突变引起 CAZ 水解活性增加的 CTX-M 基因型。TEM 型阳性扩增产物 41 份,测序结果经网上 blastx 比对,皆为 TEM-1 型,并非 ESBLs,SHV 型扩增产物为阴性。其中仅携带单一 ESBLs 基因型(包括 TEM-1,不包括同时产生 CTX-M-1 和 CTX-M-3 两组酶的菌株)具有 CAZ 水解活性的菌株数量为:CTX-M-15 型 22 株,CTX-M-55 型 28 株,CTX-M-101 型 2 株,CTX-M-123 型 3 株。CTX-M-15,55,101,123 型与 CTX-M-3 相比,共同的特点是在 725 位有 1 个碱基的差异(GAC→GGC),引起 240 位氨基酸由天冬氨酸变为甘氨酸(即 D→G),CTX-M-123 型与上述几种基因型同源性稍低,存在 16~18 个氨基酸的差异。CTX-M-15,55,101 型与 CTX-M-3 氨基酸位点的差异只

有 1~2 个位点,见表 2。

表 2 CTX-M-3 组 ESBLs 基因测序后核苷酸及氨基酸突变位点比较

标本号	基因型	氨基酸(核苷酸)突变位点*		
		240(725)位点	77(239)位点	123(377)位点
E20	CTX-M-3	D(A)	A(C)	S(g)
E30	CTX-M-15	G(G)	A(C)	S(g)
E32	CTX-M-55	G(G)	V(T)	S(g)
E23	CTX-M-101	G(G)	A(C)	I(t)
E35	CTX-M-123	G(G)	A(C)	S(g)

注:CTX-M-123 有多个位点与 CTX-M-3 不同,表中只比较了 3 个位点; *氨基酸位点计数根据 Ambler 的 A 类酶标准计数法;D:天冬氨酸,G:甘氨酸,A:丙氨酸 V:缬氨酸 S:丝氨酸 I:异亮氨酸

2.2 质粒接合实验结果 22 株单产 CTX-M-15 型、28 株单产 CTX-M-55 型及产生 CTX-M-101、123 型的菌株在含有 200 μg/mL 叠氮钠和 2 μg/mL 的 MH 平板上生长,受体菌及供体菌在筛选平板上不生长。提取质粒后经 PCR 证实质粒上携带有目的基因,所有菌株质粒接合实验成功。

2.3 琼脂稀释法测定单一 ESBLs 基因型菌株及接合子对 CTX、CAZ 的 MIC 值 如表 3 所示,药敏试验结果显示产单一 CTX-M-15 和 CTX-M-55 的菌株对 CAZ 的 MIC 值有相似的范围,都在 8~128 μg/mL 之间,产 CTX-M-101 及 CTX-M-123 的菌株较少,对 CAZ 的 MIC 值范围在 8~32 μg/mL 之间,按照 CLSI2013 M100-23CAZ 标准,都在中介和耐药范围,无敏感菌株。随机选取产生单一 CTX-M-14 型的菌株 15 株,CAZ 的 MIC 值都在 0.2~4 μg/mL,皆在敏感范围内。所有的菌株对 CTX 的 MIC 值均 ≥

32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。携带单一 CTX-M-55 基因型的菌株对 CAZ 耐药率为 64.3% (18/28), 中介 35.7% (10/28), MIC_{50} 为 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC_{90} 为 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 携带 CTX-M-15 的菌株对 CAZ 的耐药率为 86.4% (19/22), 中介为 13.6% (3/22), MIC_{50} 为 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC_{90} 值为 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。产生上述四种基因型的菌株对 CAZ 总的耐药率为 74.5% (41/55), 其余为中介结果。兼顾 MIC 值高低, 抽取产 CTX-M-15、55 型 ESBLs 菌株的接合子各 15 株及全部的 CTX-M-101、123 型菌株的接合子测定 CTX、CAZ 的 MIC 值, 接合子比亲本的 MIC 值约降低 1~8 倍。接合子对 CTX 皆耐药, CAZ 的 MIC 范围为 4~128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。接合子耐药率为 22.8% (8/35), 中介 68.6% (24/35), 敏感率为 8.6% (3/35)。

3 讨论

近年来国内外报道了多种对 CAZ 水解活性较强的 CTX-M 型 ESBLs, 如 CTX-M-15、16、19、23、27、54、55 等, 其中以 CTX-M-15 在全球最常见, 播散范围最广^[7]。我国以湖南、广州报道较多^[2,3], 目前我省对 CAZ 有水解活性的 ESBLs 基因型研究较少。本文研究发现 CTX-M-15、55、101、123 型 ESBLs 是引起 *E.coli* 对 CAZ 不敏感的原因。与湖南、广东地区不同的是, 威海市区 *E.coli* CTX-M-55 的检出比例 (33.3%) 高于 CTX-M-15 (21.7%), 比 CTX-M-14 (42.5%) 稍低, 成为本地区的主流 ESBLs 类型。目前认为, 酶基因的第 167 位和 240 位氨基酸残基 (根据 Ambler A 类酶氨基酸位点计数表) 与 CAZ 水解活性密切相关^[8,9]。近年来的报道^[9,10] 认为, 当氨基酸的序列发生 D240G 改变时, 表现为高 CTX MIC 值、相对低的 CAZ MIC 值; 当氨基酸的序列发生 P167S 改变时, 表现为高 CAZ MIC 值、相对低的 CTX MIC 值。本文研究发现携带 CTX-M-15、55、101、123 基因的 240 位氨基酸序列发生 D→G 改变, 菌株对 CAZ 中

介或耐药, 接合子 MIC 值虽然降低, 但只有 8.1% (3/35) 的菌株 MIC 值为 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (在敏感范围), 其余皆 $\geq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$, 符合因 D240G 改变引起的 CAZ 耐药特征, 与产 CTX-M-14 的菌株相比, 表现出明显的 CAZ 水解能力。

本文研究中, CTX-M-15 型 ESBLs 菌株为 22 株, 其中只有 2 株对 CAZ 的 MIC 值为 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 株为 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 其余 $\leq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$, MIC_{50} 为 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC_{90} 为 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 与广州地区报道^[11] 的 86% 的菌株 MIC 值 $\geq 64 \mu\text{g}/\text{mL}$ 比较明显偏低。但接合子对 CAZ 的 MIC 值与 Zhuo 等^[12] 的报道相似, 可能与本文研究选择的菌株产生的酶种类比较单一有关。CTX-M-55 型 ESBLs 在我院 *E.coli* 的检出率较高 (33.3%), MIC 范围与 CTX-M-15 相近。目前, 对该酶的流行特征, 质粒特点, 水解特性研究也较少。值得关注的是, CTX-M-123 两端的氨基酸序列 (1~135 和 234~291) 与 CTX-M-15 相同, 但中间的 122~241 位氨基酸与 CTX-M-14 相同。但同样存在 D240G 的取代, 引起 CAZ 的 MIC 值升高^[13]。

根据国内针对 2010 年 CLSI 三代头孢菌素折点改变对我国 *E.coli*、肺炎克雷伯菌及奇异变形杆菌药物敏感性试验结果的评估^[14], CAZ 的敏感折点降低至 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, MIC 值为 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内仍有 98% 的产 ESBLs 菌株, 与不同地区基因型差异有关, CAZ 在我国的具体情况还有待进一步评估。根据对威海市区 3 家医院 ESBLs 的 *E.coli* 基因型研究, 发现 CTX-M-15、55、101、123 等有 CAZ 水解活性的基因型, 其中产单一基因型 blaCTX-M-15、55、101 和 123 的菌株共 55 株, 有 25.5% (14/55) 对 CAZ 中介, 74.5% (41/55) 耐药, 基本适合目前的 CLSI 折点。但接合子 CAZ MIC 值降低, 仍有 8.6% (3/35) 的菌株敏感及 68.6% (24/35) 的中介。而 CTX-M-14 型 ESBLs 对 CAZ 的水解能力较弱, 按

表 3 不同类型的 CTX-M 型 ESBLs 对 CAZ、CTX 的 MIC 值统计结果 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

基因型	抗菌药物	≥ 256	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5
CTX-M-15 (n=22)	CAZ	-	2	5	5	7	3	-	-	-	-
	CTX	10	6	4	2	-	-	-	-	-	-
CTX-M-55 (n=28)	CAZ	-	1	3	6	8	10	-	-	-	-
	CTX	10	9	6	3	-	-	-	-	-	-
CTX-M-101 (n=2)	CAZ	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
	CTX	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
CTX-M-123 (n=3)	CAZ	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-
	CTX	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-
CTX-M-14 (n=15)	CAZ	-	-	-	-	-	-	2	7	3	3
	CTX	2	6	5	2	-	-	-	-	-	-

MIC 值 $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 的敏感折点,产生该型 ESBLs 的菌株对 CAZ 敏感,CAZ 治疗可能适合部分产 CTX-M-14 型 ESBLs 的菌株。但对于在敏感范围内的 ESBLs 菌株使用 CAZ 临床治疗是否有效,目前研究较少。一项小鼠动物模型试验研究^[15]表明,相比 ESBLs 结果,MIC 值与临床治疗结局更为密切相关。相比 2010 年 CLSI M100-S20 标准,欧洲对肠杆菌科细菌的 CAZ 折点定为:敏感 $\leq 2 \mu\text{g/mL}$,耐药 $\geq 8 \mu\text{g/mL}$,本文研究的结果更适合欧洲的折点。

综上,鉴于可水解 CAZ 的 CTX-M 型 ESBLs 基因型在我市检出率较高,CAZ 面临着较高的选择性压力,且接合子 CAZ 的 MIC 值大部分在中介范围内,与敏感折点相近,因此不推荐单独使用 CAZ 治疗表型敏感的 ESBLs *E.coli* 引起的感染。

4 参考文献

- Xiao YH, Giske CG, Wei ZQ, et al. Epidemiology and characteristics of antimicrobial resistance in China. *Drug Resist Updat*, 2011, 14: 236-250.
- Liu W, Chen L, Li H, et al. Novel CTX-M beta-lactamase genotype distribution and spread into multiple species of Enterobacteriaceae in Changsha, Southern China. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63: 895-900.
- 卓超,黎晓强,李小燕,等. 广州地区携带 blaCTX-M-15 流行质粒的分子特征. *中华微生物和免疫学杂志*, 2011, 31: 113-118.
- 穆雪鸥,陈升汶,王沙燕,等. 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产 ESBLs 株的耐药性与基因检测. *中华感染与化疗杂志*, 2006, 6: 301-305.
- 蔡琰,范昕建,吕小菊,等. 肠杆菌科产 CTX-M 酶细菌耐药性与 β -内酰胺酶基因型的关系. *中国感染化疗杂志*, 2005, 2: 21-24.
- 王明贵,Tran JH, Jacoby GA, 等. 大肠埃希菌临床分离株对喹诺酮类抗菌药的质粒介导耐药. *中国感染与化疗杂志*, 2006, 6: 217-221.
- Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59: 165-174.
- Novais A, Cantón R, Coque TM, et al. Mutational Events in Cefotaxime Extended-Spectrum β -lactamases of the CTX-M-1 Cluster Involved in Ceftazidime Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52: 2377-2382.
- Bonnet R, Recule C, Baraduc R, et al. Effect of D240G substitution in a novel ESBL CTX-M-27. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52: 29-35.
- Novais A, Comas I, Baquero F, et al. Evolutionary trajectories of β -lactamase CTX-M-1 cluster enzymes predicting antibiotic resistance. *PLoS Pathog*, 2010, 22: e1000735.
- 黎肖强,卓超,苏丹虹,等. 广州地区具有头孢他啶水解活性的 CTX-M 型 ESBLs 的调查. *中国抗生素杂志*, 2010, 35: 383-387.
- Zhuo C, Li XQ, Zong ZY, et al. Epidemic Plasmid Carrying blaCTX-M-15 in *Klebsiella pneumoniae* in China. *PLoS One*, 2013, 8: e52222.
- He D, Partridge SR, Shen J, et al. CTX-M-123, a novel hybrid of the CTX-M-1 and CTX-M-9 Group β -lactamases recovered from *Escherichia coli* isolates in China. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57: 4068-4071.
- 刘文静,杨启文,徐英春,等. 2010 年 CLSI 三代头孢菌素折点改变对我国大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌及奇异变形杆菌药物敏感性结果解释的评估. *中华检验医学杂志*, 2010, 33: 942-947.
- Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*, 2001, 39: 2206-2212.

(收稿日期:2013-11-06)

(本文编辑:李霖)

致谢

《实用检验医师杂志》编辑部全体工作人员衷心感谢以下编委/专家对本刊出版的大力支持!(姓名以拼音为序)

丛玉隆	段 荣	冯笑梅	敬 华	李会强	李健开
廖 璞	秦 莉	任建平	宋秀宇	陶庆春	王鸿利
王丽萍	魏路清	张会英	张 曼	张时民	张 展
赵克斌	邹学森				