

的 EB 病毒、单纯疱疹病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒及丙型肝炎病毒,其检测灵敏度比常规酶法高。

6.4 心脏疾病的特征标记物测定 心肌损伤常用的标记物有肌钙蛋白 T\肌红蛋白和肌酸激酶。临床上常用同工酶定量测定。Dutra 等^[8]运用心肌肌钙蛋白(cTnT)受体分子,制成了免疫传感器,可用于临床上早期检测心肌梗死。有文献报道同时检测了 cTnT、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌红蛋白,相关系数分别为 cTnT 0.953~0.982;CK-MB 0.835~0.999;肌红蛋白 0.776~0.992,方法具有很好的相关性,可用于检测临床标本。

6.5 其他物质的检测 CLIA 技术还可以对其他一些微量物质进行测定,如细菌、细胞因子、基因、维生素、叶酸、免疫球蛋白及酶等。Quan 等^[9]检测食物中的盐曲霉毒素 B₁。Li 等^[10]检测了 SARA 病中的核抗蛋白。Dasgupta 等^[11]检测血清中地高辛的含量。此方法很好的排除了检测过程中丹参的影响,体现了方法的特异性。

7 结 论

现已有全自动化学发光免疫分析仪应用于临床疾病的诊断和治疗中,不但对检测者无害,而且试剂稳定全自动分析,20 min 内就可以得出精确的结果。CLIA 将会成为常规实验诊断的重要手段,为临床提供重要的诊断依据。

进口 CLIA 自动化系统各型号已占领国内部分市场,主要用于大量常规标本的检测,全封闭式仪器需与其匹配的试剂盒使用。近年来,国外仪器商热点已转向开发型自动发光测量仪器的研制。国内在仪器制造和试剂盒的生产,和国外相比有一定的差异。自动化系统的研制为国外专利,现阶段国内厂家重点应放在现有自动测量仪器质量的提高上,完善数据处理功能,研制出高质量的试剂盒。这方面的工作目前国内已取得初步成果。展望未来,小型智能化 CLIA 仪器随着我国高新精密仪器制造业技术的进步,微型自动化 CLIA 系统的研制将取得进展,CLIA 检测技术的应用必将迎来新的曙光。

参考文献

[1] Karlsson SL, Indridason OS, Franzson L, et al. Algeniug orsakir afleidds kalkvakaohofs medal fullordinna a hofudborgars vaedinu Prevalence of secondary hyperparathyroidism(SHPT) and causal factors in adult population in Reykjavik area[J]. Laeknabladid,2005,91(2):161-169.

[2] Schmidt-Gayk H, Spanuth E, Kotting J, et al. Performance evaluation of automated assays for beta-CrossLaps, N-

MID-Osteocalcin and intact parathyroid hormone (BIO-ROSE Multicenter Study)[J]. Clin Chem Lab Med,2004, 42(1):90-95.

[3] Vutyavanich T, Piromlertamorn W, Sirirungsi W, et al. Frequency of Y chromosome and chromosomal abnormalities in infertile Thai men with oligozoospermia and azoospermia[J]. Asian J Androl,2007,(9):68-75.

[4] Mao YS,Zhang DC,Zhao XH,et al. Significance of CEA, SCC and Cyfra21-1 serum test in esophageal cancer [J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi,2003,25(5):457-460.

[5] Sakaida I,Kimura T,Yamasaki T,et al. Cytochrome c is a possible new marker for fulminant hepatitis in humans [J]. J Gastroenterol,2005,40(2):179-185.

[6] Shahin M,Raslan H. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes; prolactin,beta subunit of human chorionic gonadotropin, and alpha-fetoprotein [J]. Gynecol Obstet Invest, 2007, 63(4):195-199.

[7] Bowser CS,Kaye J,Leier TU,et al. Prevalence of viral and fnycobacterial co-infections in perinatally HIV-infected children [J]. Fetal Pediatr Pathol,2006,25(6):321-331.

[8] Dutra RF, Mendes RK, Lins-da-Silva V, et al. Surface plasmon resonance immunosensor for human cardiac troponin T based on self-assembled monolayer[J]. J Pharm Biomed Anal,2007,43(5): 1744-1750.

[9] Quan Y, Zhang Y, Wang S, et al. A rapid and sensitive chemiluminescence enzyme-linked immuunosorbent assay for the determination of fumonisin B1 in food samples [J]. Anal Chim Acta,2006,580(1):1-8.

[10] Li YH,Li J,Liu XE,et al. Detection of the nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus in serum; comparison with results of other viral markers [J]. J Virol Methods,2005,130(1-2):45-50.

[11] Dasgupta A,Kang E,Olsen M,et al. New enzyme-linked chemiluminescent immunosorbent digoxin assay is free from interference of Chinese medicine DanShen [J]. Ther Drug Monit,2006,28(6):775-778.

(收稿日期:2011-11-22)

革兰阴性杆菌 16S rRNA 甲基化酶耐药研究进展

何 龙¹综述,杨启文²审校(1.浙江省温州医学院附属温岭医院微生物实验室,浙江温岭 317500; 2.北京协和医院微生物实验室,北京 1007300)

【关键词】氨基糖苷类; 革兰阴性杆菌; 16S rRNA; 耐药

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.04.039 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)04-0456-04

氨基糖苷类抗生素通过作用于细菌核糖体 30S 亚基的 16S rRNA 高度保守的 A 位点,干扰细菌蛋白质的合成,从而

引起细菌死亡。氨基糖苷类抗生素具有杀菌作用,抗菌谱广,较长抗生素后效应等特点,而且还与其他抗菌药物有协同作

△ 通讯作者,E-mail:yangqiwen81@yahoo.com.cn.

用,目前是治疗革兰阴性、阳性菌感染的重要药物,尤其是耐药革兰阴性菌感染常用的联合治疗药物^[1]。随着临床广泛的应用,在抗生素的选择性压力下,氨基糖苷类耐药菌株不断被分离出来,近年来发现质粒介导的 16S rRNA 甲基化酶,该酶能够保护细菌的 30S 核糖体的 16S rRNA 不与氨基糖苷类药物结合,造成对包括阿贝卡星在内的所有氨基糖苷类药物耐药,且为高水平耐药,可在人和动物的致病菌间传播^[2]。本文对该酶所致的耐药机制、分类、基因背景及流行病学特征等方面进行以下报道。

1 16S rRNA 甲基化酶的发现

16S rRNA 原本是抗生素产生菌(如链霉菌属和小单胞菌属)为免于被自身产生的抗生素杀灭,在 S-腺苷甲硫氨酸协同下对 rRNA 的转录后甲基化,是一种自我保护机制,曾被认为没有临床意义^[3]。2002 年日本在对来自 1997 年 1 株铜绿假单胞菌分离中发现其对临床所使用的所有氨基糖苷类抗生素均高度耐药,包括阿米卡星和阿贝卡星,而介导这种耐药是一种 16S rRNA 甲基化酶 *rmtA*^[2],同时发现该酶编码的基因和超广谱 β 内酰胺酶 CTX-M-3 编码基因位于同一结合质粒上^[4]。此后,不断有新的 16S rRNA 甲基化酶被发现。

2003 年, Galimand 等^[4]从泌尿系统分离的多重耐药肺炎克雷伯菌中发现 16S rRNA 甲基化酶 *armA*,该菌对 4,6-二取代脱氧链霉素类(其中包括卡拉霉素和庆大霉素)耐药,对安普霉素、巴龙霉素、链霉素敏感。同年, Yokoyama 等^[2]从铜绿假单胞菌 AR-2 中发现了 16S rRNA 甲基化酶 *rmtA*,该菌对庆大霉素组(庆大霉素、奈替米星、异帕米星、西索米星)、卡那霉素组(包括阿贝卡星、阿米卡星、地贝卡星、卡那霉素、妥布霉素)及新霉素高水平耐药[最小抑制浓度(minimum inhibitory concentration, MIC) > 1 024 mg/L],对链霉素敏感。2004 年, Cundliffe 等^[3]从黏质沙雷菌 S-95 中发现了 *rmtB*,该菌对庆大霉素组和卡那霉素组高水平耐药,对新霉素和潮霉素 B 敏感。2006 年, Wachino 等^[5]从奇异变形杆菌中发现 *rmtC*,该菌对庆大霉素组合卡拉霉素组高水平耐药(MIC > 1 024 mg/L),但对新霉素和链霉素敏感。2007 年 Dio 等^[6]从铜绿假单胞菌 PA0905 中分类出 *rmtD*,该菌对阿贝卡星、阿米卡星、妥布霉素、庆大霉素的 MIC 值均高于 256 mg/L,对安普霉素、新霉素和链霉素敏感。同年 Wachino 等^[5]在多重耐氨基糖苷类的大肠埃希菌 ARS3 中分离出 *NpmA*, J 介导卡拉霉素组、庆大霉素组、新霉素、核糖霉素、阿普霉素、壮观霉素耐药(MIC > 256 mg/L)。2010 年 Davis 等^[7]从牛分离出的耐庆大霉素和阿米卡星的大肠埃希菌中发现了 *rmtE*。至此,革兰阴性菌种发现 7 种甲基化酶基因分别为 *armA*、*rmtA*、*rmtB*、*rmtC*、*rmtD*、*npmA*。

2 16S rRNA 甲基化酶种类及介导的氨基糖苷类耐药机制

氨基糖苷类抗生素通过与原核生物 30S 核糖体亚基 16S rRNA 上 A 位点的一个高度保守基元结合,引起核糖体功能改变,使细菌蛋白在合成时错误转录并抑制移位。当前所知细菌对氨基糖苷类抗生素耐药机制主要有 3 种:(1)细菌外膜蛋白通透性改变或细胞内膜转运异常,使药物在体内的蓄积减少。(2)产生氨基糖苷类钝化酶包括氨基糖苷类乙酰转移酶、磷酸转移酶及核苷转移酶。(3)核糖体蛋白或 16S rRNA 突变,使药物作用靶位改变,药物进入细菌后不能有效地与核糖体结合而产生耐药。

16S rRNA 甲基化酶使细菌 30S 核糖体亚单位中 16S rRNA A 位点的某个或几个碱基甲基化,使氨基糖苷类抗生素

不能与其作用靶点结合,从而导致细菌耐药^[8]。根据核糖体的作用部位氨基糖苷类抗生素可分为 2 类:(1)与 A 位点结合的 4,6-二取代脱氧链霉素类(包括卡那霉素和庆大霉素)、4,5-二取代脱氧链霉素类(包括新霉素、巴龙霉素等)和其他类包括安普霉素等。(2)与非 A 点结合的链霉素和大观霉素。

ArmA 使 30S 核糖体的 16S rRNA 核酸 A 位点 G1405 上的 N-7 甲基化,而不是甲基化裸露的 16S rRNA, G1405 相当于抗生素产生菌 16S rRNA 甲基化酶 *Agr* 家族的 *GrmA* 修饰位点。G1405 上的 N-7 被甲基化后,破坏了 G1405 上的 N7 与 4,6-二取代脱氧链霉素的 3' 氨基形成的氢键,在空间上阻碍 G1405 和庆大霉素的结合,同时甲基化给 G1405 引入正电荷,不利于该类药物结合到活性作用位点^[9]。对 *rmtA*、*rmtB*、*rmtC*、*rmtD* 和 *rmtE* 的甲基化活性研究表明,它们的作用底物是 30S 核糖体,主要作用于 16S rRNA,但具体的作用位点尚不清楚,根据药敏试验结果推测,可能也是甲基化 16S rRNA 位点内的 G1405。

NpmA 甲基化 30S 核糖体的 16S rRNA 核酸 A1408 上的 N-1,而非 50S 核糖体及裸露的 16S rRNA^[5]。A1408 上的 N-1 被甲基化后,同时影响 4,6-二取代脱氧链霉素和 4,5-二取代脱氧链霉素的氢键结合,对多数氨基糖苷类抗生素产生耐药。这与氨基糖苷类修饰酶的耐药机制不同,修饰酶作用的底物具有特异性,不会引起泛氨基糖苷类耐药,且多为中等水平耐药。

3 16S rRNA 甲基化酶的传播机制

到目前为止发现的 16S rRNA 甲基化酶基因均位于质粒上,且对周围 DNA 结构分析显示,该类基因位于 I 类整合子或转座子中,这些结构与耐药基因的转移、传播有关。该类耐药基因可以通过质粒的结合转化进行传播和扩散。

2005 年 Gonzalez-zom B 等分离自西班牙腹泻猪的大肠埃希菌 MUR050,发现 *armA* 位于质粒 pMUR050 上,该质粒属于质粒 IncN 不相容群(分离自人的 *armA* 位于 IncL/M 质粒上)^[10]。*armA* 位于复合型转座子上,介导耐药基因在人和动物分离的肠杆菌间传播。质粒转化后,受体菌也对 4,6-二取代脱氧链霉素类耐药。该质粒上一组负责质粒复制、移动和结合的基因(如 *repA*、*oriT*、*tra* 家族),与来源鼠伤寒沙门菌的 Incn 群不相容性结合性质粒 R46 同源性 99%,表明类 R46 复制子是 *armA* 的载体。研究发现, *armA* 位于复合型转座子 Tn1548 上,上有为转座酶基因 *tnpU* 和有 *int I 1-ant3''9-qacE Δ I-sul1-orf513* 组成的 I 类整合子,下游包括转座酶基因 *tnpD*、大环内酯类磷酸转移酶基因 *mph*、大环内酯类外排泵基因 *mefE/mel*,两侧为两拷贝的插入序列 IS26。*armA* 复合型转座子在其他细菌中也存在。分离自波兰的弗氏枸橼酸杆菌 pCTX-M3 也存在类似的复合型转座子结构,其 *ant3''9* 上游还存在 *dhfrX II* 基因。分离自法国肺炎克雷伯菌的 *armA* 基因位于一个 80 kb 有广泛宿主接合性的 IncL/M 型质粒 piPl204 上,是复合型 *ant3''9* 上游还存在 *dhfrX II* 基因转座子 Tn1548 的一部分,为典型的转座子结构,也包含 I 类整合子,在基因的两侧也有两个拷贝的插入序列 IS26,能一起与 *blaTEM-1*、*blaCTX-M-3*、*aac3*、*ant3''9*、*sul1* 和 *dhfrX II* 等耐药基因转移给受体菌^[11]。大肠埃希菌也存在相同的遗传环境。最近报道分离自鸡大肠埃希菌 pHNE 的 *armA*,其上游和上述报道相同,下游为 IS26 和 *tnpD* 结构,表明 IS26 和转座酶都参与 *armA* 的移动传播^[8]。最近韩国 Kang 等报道 *armA* 位于多个结核性质粒上,如 IncL/M、IncFIAs、IncF、IncA/C、IncHI2,并且菌株对多种抗菌药物耐药。由多种不相容性群的结合性质粒介导 ar-

mA 在肠杆菌科细菌间传播可导致多重耐药的产生。刘河冰和李新生^[12]在产 16S rRNA 甲基化酶的鸡大肠埃希菌中检测到 AmpC 酶的 CMY-2 和 DHA-1 基因。韩国某学者在 armA 阳性的铜绿假单胞菌菌株中分离到携带 bla(IMP-1) 基因^[13]。Poirel 和 Schrenzel 等^[14]在分离产 NDM-1 酶的肠杆菌科细菌中检测到 armA 基因。Dio 等^[6]报道鲍曼不动杆菌 armA 基因其上游 orf513 编码转座酶基因 tnpD, armA 的遗传环境与肠杆菌科中复合型转座子 Tn1548 的遗传环境基本相同,表明 Tn1548 是革兰阴性菌不同种系间 armA 有效的移动载体。

铜绿假单胞菌 AR-2 的 rmtA 位于介导汞耐药的转座子 Tn5041 上,上游是转座酶基因类似序列(序列 1)和 tRNA 核糖转移酶基因 orfA,下游是类 Na⁺/H⁻ 反向转运基因序列(序列 2)。后来, Yamane 等^[15]发现在铜绿假单胞菌 AR 在 AR-11 中 rmtA 上游 orfA 被截断,由 IS6100 取代,下游序列仍为序列 2, rmtA 两端均有 orfQ-orfI 结构。

日本分离的黏质沙雷菌 S-95 的 rmtB 基因位于大质粒 pKRC 上,通过电转化能将其转入受体菌中, rmtB 基因上游存在一个 Tn3 转座子序列,整个 Tn3 转座子包含 blaTEM-1 基因、转座酶基因 tnpA 和另一个转座酶基因 tnpR,在 Tn3 转座子的上游存在一个 IS26 的插入序列;在 rmtB 基因下游存在一个转座酶 tnpA 的 IS26 插入序列, rmtB 基因存在 2 个插入序列 IS26 之间,在转座酶 tnpA 基因的下游存在一个编码喹诺酮类药物外排泵的 qepA 基因。比利时分离的大肠埃希菌中 rmtB 基因位于 IncFI 型结合质粒上^[16]。韩国 Kang 等^[17]发现 rmtB 位于 IncF, IncA/C 和 Inc11-17 型接合质粒上。最近, Dio 等^[18]又发现, rmtB 基因可能会被包含 blaCTX-M 的质粒捕获而传播。另外我国从同一头猪分离的大肠埃希菌和阴沟肠杆菌同时检测出 rmtB 基因,提示该耐药基因可在不同菌种间存在水平传播^[19]。

奇异变形杆菌 ARS68 的 rmtC 位于含转座酶 tnpA 的 ISEcpI 类似元件的下游。目前,这个基因的转移机制还不明确。但 rmtC 上游的 ISEcpI 类似元件可能与该基因的转移有关,因为 ISEcpI 元件内 tnpA 下游的 CTX-M 型 β-内酰胺酶基因在体外通过转座进行转移;铜绿假单胞菌 PA0905 的 rmtD 上游为整合子 In163,两侧为 ISCR14 元件,下游为 tRNA 核糖转移酶基因和 Tn5564 部分结构。肺炎克雷伯菌 R2 中 rmtD 下游为 I 类整合子,两侧为 IS26^[20];目前 rmtE 只在牛源性大肠埃希菌中发现,尚在研究中;大肠埃希菌 ARS3 的 npmA 上游是 3 个开放读码框 orf3、orf4 及 orf5,下游为 orf7 和 orf8, 含拷贝 IS26 元件,形成转作单元^[5]。

携带 16S rRNA 甲基化酶基因的菌株质粒上有多种耐药基因的整合子,整合子定位于转座子上,易在不同菌株间快速传播,因此,整合子在多重耐药的传播流行中扮演着非常重要的角色。

4 16S rRNA 甲基化酶的检测

利用表型和基因型相结合的方式对介导氨基糖苷类高水平耐药的 16S rRNA 甲基化酶基因进行检测。阿贝卡星是半合成的地贝卡星的衍生物,对所有氨基糖苷类修饰酶都稳定,遇到革兰阴性杆菌对阿米卡星、妥布霉素、庆大霉素其中之一高水平耐药时,测定阿贝卡星的耐药性是一个简单、高效的筛选 16S rRNA 甲基化酶的方法。药敏试验结果在阿贝卡星周围没有抑菌圈或是革兰阴性杆菌对该药的 MIC ≥ 128 μg/mL,很容易早期测定 16S rRNA 甲基化酶介导的氨基糖苷类的耐药。利用 16S rRNA 甲基化酶基因特异性引物进行 PCR 扩

增,从基因水平进行测定来进一步确定细菌携带产的 16S rRNA 甲基化酶基因。

5 16S rRNA 甲基化酶的分布

目前质粒介导的 16S rRNA 甲基化酶呈全球性分布,已经先后从日本^[4]、法国^[2]、我国台湾^[21]、西班牙^[22]、我国大陆^[23]、韩国^[17]、比利时^[16]、澳大利亚^[24]、巴西^[6]和我国香港^[25]等国家或地区检测到。目前,16S rRNA 甲基化酶在不同国家、不同地区分布具有明显差异,北美洲主要以 armA 和 rmtB 为主,欧洲国家主要流行 armA,亚洲国家中日本、我国大陆、韩国、我国香港和台湾部分地区主要为 rmtB 和 armA,而巴西主要为 rmtB。

不同菌种间分布具有明显差异。16S rRNA 甲基化酶最初发现于肠杆菌科细菌中^[4],大肠埃希菌携带的种类最多,包括 armA、rmtB、rmtE、npmA,以 rmtB 多见。肺炎克雷伯菌也已经检测到 armA、rmtB,以 armA 多见。铜绿假单胞菌已经检测到 armA、rmtB 和 rmtC,以 rmtB 为主。在鲍曼不动杆菌中 armA 是主要基因型,其次是 rmtA 基因。

6 我国目前报道 16S rRNA 甲基化酶的耐药率

在我国台湾 rmtB 基因在阿米卡星耐药大肠埃希菌中的检测率为 7.1%,肺炎克雷伯菌检出率为 9.4%; armA 基因在阿米卡星耐药大肠埃希菌中检出率为 42.9%,在肺炎克雷伯菌检出率为 30.2%^[21]。2007 年,潘韵峰和周华^[26]调查国内 6 个省市(北京、上海、重庆、沈阳、广州、浙江)25 家医院鲍曼不动杆菌菌株中,23 家检测到 armA 基因,阳性率达 47.7%。2010 年周颖杰和余慧^[27]调查上海地区阿米卡星和庆大霉素耐药药格兰阴性杆菌中 91.5% 被检测出 16S rRNA 甲基化酶基因。

综上所述,16S rRNA 甲基化酶基因介导对氨基糖苷类抗生素药物高水平耐药,在人和动物之间交叉耐药,且该系列编码基因有高度可移动性,可在医院水平和垂直传播,这将使越来越多的临床分离菌株产生对氨基糖苷类抗生素高水平耐药。目前,16S rRNA 甲基化酶基因的检出率很高,且在不同国家和地区检出率差异很大,在不同种的细菌中的检出率差异很大,因此有必要进行较大规模的流行病学调查,以明确各地区 16S rRNA 甲基化酶在氨基糖苷类抗生素耐药中的地位和作用,建立适合临床实验室针对产 16S rRNA 甲基化酶细菌的鉴定方法,从而指导临床选择合适的抗生素进行治疗。通过对 16S rRNA 甲基化酶基因同源性分析及基因环境的研究,可以揭示该系列基因的传播机制和途径,这将有助于加强医院内感染控制,积极探索防止策略以控制耐药过快的上升。

参考文献

- [1] Kotra LP, Haddad J, Mobashery S. Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(12): 3249-3256.
- [2] Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, et al. Acquisition of 16S rRNA methylases gene in Pseudomonas aeruginosa. Lancet, 2003, 362(9399): 1883-1893.
- [3] Cundliffe E. How antibiotic-producing organisms avoid suicide [J]. Annu Rev Microbiol, 1989, 43: 207-233.
- [4] Galimang M, Courvalin P, Lambert T. Plasmid-mediated high level resistance to aminoglycosides in Enterobacteriaceae due to 16S rRNA methylation [J]. Antimicrob Agents chemother, 2003, 47(8): 2565-2571.

- [5] Wachino J, Shibayama K, Kurokawa H, et al. Novel plasmid-mediated 16S rRNA mlA1408 methyltransferase, NpmA, found in clinically isolated E coli strain resistant to structurally diverse aminoglycosides[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(12):4401-4409.
- [6] Doi Y, Oliveria Garcia D, Adams J, et al. Coproduction of novel 16S rRNA methylase RmtD and metallo-β-lactamase SPM-1 in a panresistant P. aeruginosa isolate from Brazil[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(3):852-856.
- [7] Davis MA, Baker KN, Orfe LH, et al. Discovery of a gene conferring multiple-aminoglycoside resistance in Escherichia coli [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(6):2666-2669.
- [8] Yoshizawa S, Fourmy D, Puglisi JD. Structural origins gentamicin antibiotic action[J]. EMBO J, 1998, 17(22):6437-6388.
- [9] Liou GF, Yoshizawa S, Courvalin P, et al. Aminoglycoside resistance by ArmA-methylase in S. marcescens conferring high-level resistance to aminoglycosides[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(2):491-496.
- [10] Gonzalez-zorn B, Catalan A, Escudero JA, et al. Genetic basis for dissemination of armA[J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(3):583-585.
- [11] Galimand M, Sabtcheva S, Courvalin P, et al. Worldwide disseminated armA aminoglycoside resistance methylase gene is borne by composite transposon Tn1458[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(7):2949-2953.
- [12] 刘河冰, 李新生. 鸡源大肠埃希菌 AmpC 型 β-内酰胺酶的分子检测[J]. 中国畜牧兽医 2009, 18(3):636-639.
- [13] Gurung M, Moon DC. Emergence of 16S rRNA methylase gene armA and cocarriage of bla(IMP-1) in Pseudomonas aeruginosa isolates from South Korea. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 68(4):468-470.
- [14] Poirel L, Schrenzel J. Molecular analysis of NDM-1-producing enterobacterial isolates from Geneva, Switzerland [J]. Antimicrob Chemother, 2011, 66(8):1730-1733.
- [15] Yamane K, Aoi Y, Yokoyama K, et al. Genetic environments of the RmtA gene in Pseudomonas aeruginosa clinical isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(6):2068-2074.
- [16] Bogaerts P, Galimand M, Bauraing C, et al. Emergence of armA and rmtB aminoglycoside resistance 16S rRNA methylase in Belgium [J]. Antimicrob Chemother, 2007, 59(3):459-464.
- [17] Kang HY, Kim KY, Kim J, et al. Distribution of conjugative-plasmid-mediated 16S rRNA methylase genes among amikacin resistant Enterobacteriaceae isolates collected in 1995 to 1998 and 2001 to 2006 at a university hospital in South Korea and identification of conjugative plasmids mediating dissemination of 16S rRNA methylase [J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(2):700-706.
- [18] Dio Y, Haduch JM, Paterson DL. Escherichia coli isolate coproducing 16S rRNA methylase and CTX-M type extended-spectrum β-lactamase isolated from an outpatient in the United States [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(3):1204-1205.
- [19] Chen L, Chen ZL, Liu JH, et al. Emergence of rmtB methylase-producing Escherichia coli and Enterobacter cloacae isolates from pigs in China [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(5):880-885.
- [20] Dio Y, Adams, Haduch JM, Paterson DL. Genetic environment of 16S rRNA methylase gene rmtD [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(6):2270-2272.
- [21] Yan JJ, Wu JJ, Ko WC, et al. Plasmid-mediated 16S rRNA methylases conferring high-level aminoglycoside resistance in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates from two Taiwanese hospitals [J]. Antimicrob Chemother, 2004, 54(6):1007-1012.
- [22] Gonzalez-zorn B, Teshager T, Casas M, et al. armA and aminoglycoside resistance in Escherichia coli [J]. Emerg Infect Dis, 2005, 11(6):954-956.
- [23] Yu YS, Zhou H, Yang Q, et al. Widespread occurrence of imipenem resistance Acinetobacter baumannii isolates in China [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60(2):454-455.
- [24] Poirel L, Lagrutta E. Emergence of metallo-β-lactamase NDM-1 producing multidrug resistant Escherichia coli in Australia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(11):4914-4916.
- [25] Pak Leung Ho. Complete Sequencing of pNDM-HK Encoding NDM-1 Carbapenemase from a Multidrug-resistant Escherichia coli Strain isolated in HongKong [J]. Plos One, 2011, 6(3):1798-1799.
- [26] 潘韵峰, 周华. 16S rRNA 甲基化酶基因在鲍曼不动杆菌中的分布 [J]. 中华传染病杂志, 2007, 25(20):593-596.
- [27] 周颖杰, 余慧. 16S rRNA 甲基化酶在氨基糖苷类抗生素耐药革兰阴性菌中的分布 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(5):363-367.

(收稿日期:2011-11-22)

肝移植术后胆道并发症的病因与诊治

章光锋 综述, 李德卫 审校(重庆医科大学附属第一医院肝胆外科 400016)

【关键词】 肝移植; 胆道并发症; 病因; 诊治

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.04.040 文献标志码:B 文章编号:1672-9455(2012)04-0459-04

自第 1 例肝移植手术成功以来, 历经 40 余年发展, 肝移植已成为治疗终末期肝病的有效手段。胆道并发症是肝移植术