

· 实验室研究 ·

耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的传播和分子特征

魏星 沈定霞 闫中强 罗燕萍 曹敬荣

【摘要】目的 分析多个患者多种标本中分离的耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的传播及分子特征。**方法** 用 WHONET 5.4 软件分析耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌菌株的一般情况,结合患者病历复习,了解所分离菌株的传播和致病作用;利用脉冲场凝胶电泳(PFGE)分析基因型,采用多重 PCR 检测碳青霉烯酶基因,确定菌株的分子流行特征以及相互之间的亲缘关系。**结果** 从 13 例患者的 2 种或 2 种以上来源的标本中共获得耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌 29 株。PFGE 分型显示共有两种不同基因型,其中 A 型 22 株,来自 11 名患者;B 型 7 株,来自 4 名患者。PCR 扩增结果显示,除 1 株菌外,所有菌株均含有碳青霉烯酶基因 OXA-23;除 3 株菌外,均含有 I 类整合子基因。**结论** 所检测的耐碳青霉烯的鲍曼不动杆菌有 2 个基因型,以 A 型为主。绝大多数鲍曼不动杆菌含 OXA-23 型碳青霉烯酶基因和 I 类整合子基因。该菌很容易通过患者自身传播及相互传播,引起医院内耐药菌感染流行。

【关键词】 鲍曼不动杆菌;碳青霉烯类;医院感染

Transmission and molecular characteristics of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* WEI Xing, SHEN Ding-xia, YAN Zhong-qiang, LUO Yan-ping, CAO Jing-rong. Department of Microbiology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: SHEN Ding-xia, Email: shendx301@yahoo.com

【Abstract】Objective To study the mode of transmission and molecular characteristics of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. Strains were isolated from different parts of samples in various patients. **Methods** Clinical information of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates were stored and analyzed by WHONET 5.4 software. The transmission and pathogenesis of the strains were learned through case file review. Genotypes of isolates were identified by pulse-field gel electrophoresis (PFGE) and genes of carbapenemase were detected by multiple PCR, in order to find molecular characteristics and relatedness between strains. **Results** 29 strains of *Acinetobacter baumannii* resistant to carbapenem were isolated from 2 or more kinds of samples among 13 patients'. Two genotypes were identified by PFGE: genotype A was obtained from 22 isolates in 11 patients and genotype B was obtained from 7 isolates in 4 patients. PCR amplification showed that all strains possessed OXA-23 gene except 1, and all strains possessed Integrase gene I except 3. **Conclusion** There were 2 different genotypes from 29 strains of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with Genotype A as the main type. OXA-23 carbapenemase gene and integrase gene I were detected from most of the isolates. All the strains could be easily transmitted in the body of the patients and among patients, hence becoming the epidemic pathogen of iatrogenic infection.

【Key words】 *Acinetobacter baumannii*; Carbapenem; Nosocomial infections

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)是一种非发酵糖的革兰阴性杆菌,广泛分布于医院内环境中。近年来越来越多的文献显示^[1,2],鲍曼不动杆菌已成为医院内感染的重要病原菌,特别是在免疫力低下的患者中,可以引起严重的感染,如导管相关性败血症、肺炎、泌尿系统感染、脑膜炎等。随着碳青霉烯类抗生素的广泛使用,耐碳青霉烯的鲍曼

不动杆菌数量也在明显增加。由于碳青霉烯类抗生素是目前治疗鲍曼不动杆菌感染最理想的抗生素,一旦出现耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌大范围流行,将给患者和医院带来严重的后果。为了分析从同一患者不同类型标本中分离鲍曼不动杆菌的传播和分子流行特征,旨在了解鲍曼不动杆菌在患者自身体内传播和患者间传播特点,进行了如下研究。

材料与方 法

基金项目:军队“十一五”课题资助项目(06MA294)

作者单位:100853 北京,解放军总医院微生物科

通讯作者:沈定霞,Email:shendx301@yahoo.com

1. 材料:

(1)菌株来源:从解放军总医院微生物科药敏数

据库中选择出多个患者不同标本来源的耐碳青霉烯的鲍曼不动杆菌共 29 株(来自 5 个不同病区的 13 名患者)。所有菌株均使用法国生物梅里埃公司的 VETEK-II 仪器进行过鉴定。

(2) 抗生素:所使用的抗生素纸片包括头孢他啶(CAZ)、头孢噻肟(CTX)、头孢吡肟(FEP)、美洛培南(MEM)、亚胺培南(IPM)、左氧氟沙星(LVX)、环丙沙星(CIP)、阿米卡星(AMK)、多粘菌素 B(PB), 均购自 OXIDO 公司。

(3) 试剂和仪器:PCR 引物(上海生工生物工程服务有限公司合成);Taq 酶、10× buffer、dNTPs 和 MgCl₂ (Fermentas 公司产品);蛋白酶 K、Apa I 内切酶(New England 公司产品)、SeaKem Gold 胶、Bio-Rad Megabase 胶(北京元业伯乐公司提供)。DYY-10C 型电泳仪(北京六一仪器厂产品)、脉冲场电泳仪 CHEF-MAPPER XA 型(Bio-Rad 公司产品)、PE480 型 PCR 仪(PE 公司产品)、Tanon GIS-100013 成像系统、K10CD 干式恒温器(杭州蓝焰科技公司提供)。

2. 方法:

(1) 临床资料:详细查阅 13 名患者的病历资料,分析他们的原发疾病、诊疗经过、病程记录、疾病转归和各种检查结果,尤其是细菌培养的结果和使用抗生素治疗的过程记录。

(2) 脉冲场凝胶电泳(PFGE):取 M-H 培养基上生长 20 h 以上的单个菌落,加入细胞悬浮缓冲液(100 mmol/L Tris, 100 mmol/L EDTA, pH 值 8.0)中,配制成浓度为 3.5~4.5 个麦氏单位的菌悬液。将菌悬液和 1% SDS:TE-1% SeaKem Gold 胶溶液等体积混合,做成含细菌 DNA 的模具胶块。将模具胶块放在含 100 μg/ml 蛋白酶 K 的细胞裂解缓冲液(50 mmol/L Tris, 50 mmol/L EDTA, 1% 十二烷基肌氨酸钠, pH 值 8.0) 55℃ 水浴振荡 2~4 h,使细菌裂解,释放 DNA。弃去裂解液后先用超纯水洗 2 次,再用 TE 液(10 mmol/L Tris, 1 mmol/L EDTA, pH 值 8.0)洗 3 次,然后放入 4℃ TE 液中存贮或进行酶切。用含 30 U 的 200 μl Apa I 内切酶溶液在 25℃ 条件下对 DNA 进行酶切 2 h 左右。电泳使用 CHEF-MAPPER XA 型电泳仪,电泳缓冲液为 0.5× TBE,电泳条件为 14℃, 6 V/cm,线性变化 5~20 s,电泳 21 h。溴化乙锭(EB)染色,通过 Tanon GIS-100013 数码凝胶图像处理系统观察结果并拍照保存^[3]。条带完全相同者为相同基因型,相差 1~2 个

条带的为同一基因型的不同亚型,相差 3 条带为不同基因型。选择不同的字母如 A、B、C 等作为分型序号,下角用 1、2、3 表示不同亚型。

(3) DNA 模板的提取:采用煮沸法制备 DNA 模板。将在 MH 平板上培养过夜的细菌菌落悬浮于 2 ml 的 0.85% NaCl 中,使成 5 个麦氏单位,13 000 g 离心 2 min,沉淀重悬于 200 μl 的无菌双蒸水,并置 K10CD 干式恒温器煮 10 min 后,13 000 g 离心 10 min,取上清液保存于 -20℃ 备用。

(4) 多重 PCR 检测 OXA 酶基因(*bla*_{OXA-23-like}, *bla*_{OXA-24-like}, *bla*_{OXA-51-like}, *bla*_{OXA-58-like})和整合子基因(Int-1, Int-2):参照文献[4,5]设计引物,序列见表 1。PCR 反应体系:反应体积为 25 μl,其中 10× buffer 2.5 μl, MgCl₂ 1.5 mmol/L, dNTPs 0.2 mmol/L, Taq 酶 1 U,引物浓度 0.8 μmol/L, 2 μl DNA 模板。PCR 反应条件:94℃ 预变性 4 min;94℃ 变性 30 s,54℃ 退火 40 s,72℃ 延伸 50 s(35 个循环);72℃ 延伸 6 min;4℃ 保存。PCR 产物在 2.0% 含 EB 的琼脂糖凝胶中进行电泳后,紫外灯下显影、照相。

3. 药物敏感试验:按美国临床和实验室标准协会(CLSI)推荐的纸片扩散法进行药敏试验,将 CAZ 等 9 种抗生素贴于涂满待检细菌的 MH 琼脂平板上,35℃ 培养过夜后,观察并记录抑菌环的直径,根据 CLSI 2007 年的标准判断细菌对抗生素的敏感情况。

结 果

1. 临床资料:选取的 29 株耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌分离自 13 例患者,其标本来源及分离时间见表 2。其中,分离自外科重症监护室(SICU)12 株,消化科 6 株,老年心血管病研究所(心研所)病区 4 株,急诊科 4 株,心内科 3 株。3 号患者分离的鲍曼不动杆菌来自 5 种不同标本,其余 12 例分离的鲍曼不动杆菌都来自 2 种不同的标本,其中源于静脉血 8 株,痰 7 株,腹水 4 株,尿 3 株,导管 2 株,胆汁 2 株,穿刺液 2 株,气管吸出物 1 株。有 6 例患者因各种原因已经在住院期间死亡,3 例正在接受治疗,4 例已经治愈或好转出院。

2. PFGE 分型:29 株菌分为 2 种 PFGE 基因型,分别为 A 和 B 型,其中 A₁ 型 3 株, A₂ 型 19 株, B₁ 型 3 株, B₂ 型 2 株, B₃ 型 2 株。电泳结果见图 1,各菌株的基因型分类见表 2。

表1 多重 PCR 的引物序列

引物	序列 5' ~ 3'	基因	产物(bp)
OXA-51-likeF	TAATGCTTTGATCGGCCTTG	<i>bla</i> _{OXA-51-like}	353
OXA-51-likeR	TGCATTGCACTTTCATCTTGG		
OXA-23-likeF	GATCGGATTGGAGAACCAGA	<i>bla</i> _{OXA-23-like}	501
OXA-23-likeR	ATTTCTGACCGCATTTCCAT		
OXA-24-likeF	GGTTAGTTGGCCCCCTTAAA	<i>bla</i> _{OXA-24-like}	246
OXA-24-likeR	AGTTGAGCGAAAAGGGGATT		
OXA-58-likeF	AAGTATTGGGGCTTGTGCTG	<i>bla</i> _{OXA-58-like}	599
OXA-58-likeR	CCCCTCTGCGCTCTACATAC		
Int 1F	CAGTGGACATAAGCCTGTTC	I 类整合子基因	160
Int 1R	CCCGAGGCATAGACTGTA		
Int 2F	TTGCGAGTATCCATAACCTG	II 类整合子基因	288
Int 2R	TTACCTGCACTGGATTAAGC		

第二,多数患者体内细菌培养发现有多种病原菌,如白念珠菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌等,治疗时常常需要使用大剂量的广谱抗生素,这又可使耐药鲍曼不动杆菌成为优势菌,并导致严重的感染发生。例如从 8 名患者的静脉血中分离出耐碳青霉烯的鲍曼不动杆菌,说明这些患者都存在全身感染(败血症);而从他们不同部位的标本中都曾分离出多种细菌,虽然这些患者接受过多种抗生素治疗,但有 6 例死亡,1

例治愈出院,1 例目前仍在住院治疗。表明多耐药鲍曼不动杆菌一旦成为优势菌,会给患者的治疗和预后带来诸多困难。

第三,本研究中最早出现耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的标本以痰居多(6 例),表明耐药菌主要通过呼吸道传播,而这 6 名患者(2、4、7、10、11、12 号)的肺部影像资料也显示,均存在肺部炎症,病菌很可能从肺部血管或者通过气管插管这样的侵入性操作进入机体内其他部位如血液等,引起自身感染。如 2、4、7 号患者在痰中分离出耐药鲍曼不动杆菌后,很快也从静脉血中分离出相同基因型的耐药菌,而 10、11 和 12 号患者随后则在尿液标本中分离出相同基因型的耐药菌。1、5、6、8、9 号患者先从静脉血、腹水和穿刺液等无菌部位分离到了耐药鲍曼不动杆菌,然后也从不同部位的标本中分离出相同基因型的耐药菌,说明耐药菌通过血液传播或医疗操作扩散,造成患者自身不同部位甚至多个部位的感染。

3. PCR 检测:有 3 株菌 I 类整合子(Int-1)基因阴性(1-1、1-2、3-4 号),1 株菌 OXA-23 基因阴性(10-2 号),其余均为 OXA-51、OXA-23 和 Int-1 基因阳性。

4. 药敏试验:除 3-5 号和 10-2 号对 IPM 敏感外,所有 29 株菌对 CAZ、CTX、FEP、LVX、AMK、CIP、MEM 全部耐药。PB 纸片有一定大小的抑菌环,但目前 CLSI 没有其相应的判读标准。

讨 论

经过对临床资料的调查分析发现:第一,分离的耐药菌多来自 SICU、消化科、心研所等科室,说明这些科室应该对多耐药鲍曼不动杆菌进行重点监测。这些科室的共同情况是患者较多,入院时病情严重,而住院周期较短,医务人员工作压力大,容易出现对人员、器械和环境的消毒措施不到位、不彻底的情况,加上抗生素选择的压力,使得多耐药鲍曼不动杆菌在上述科室内存在。

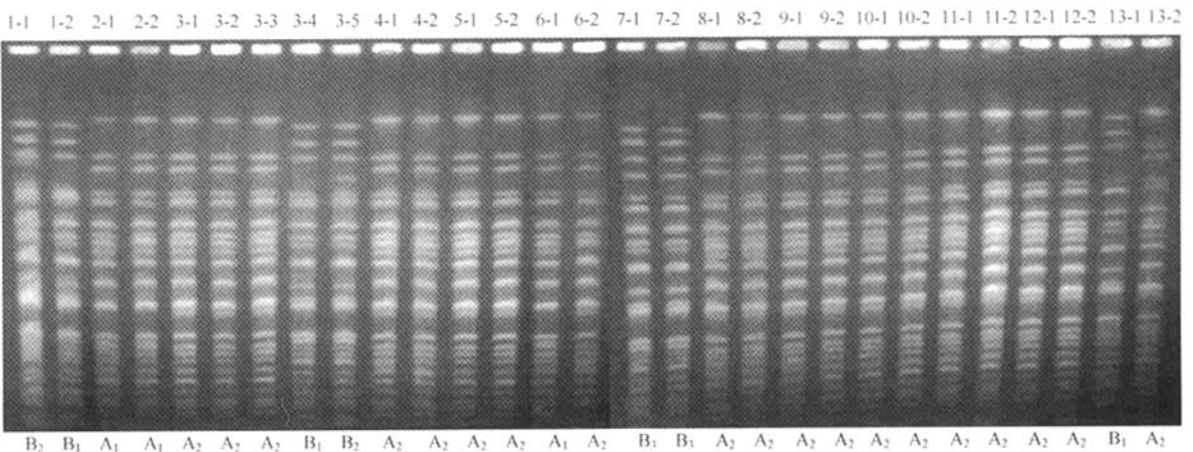


图1 29 株鲍曼不动杆菌 PFGE 分型

表2 29 株鲍曼不动杆菌的临床资料

患者编号	菌株编号	标本来源	分离时间	病区	疾病转归	OXA-23	Int-1	基因分型
1	1-1	静脉血	2006-08-03	SICU	死亡	+	-	B ₂
	1-2	穿刺液	2006-08-15	消化科		+	-	B ₁
2	2-1	痰	2007-03-14	心研所	死亡	+	+	A ₁
	2-2	静脉血	2007-03-19	心研所		+	+	A ₁
3	3-1	腹水	2007-01-30	SICU	死亡	+	+	A ₂
	3-2	静脉血	2007-01-30	SICU		+	+	A ₂
	3-3	导管	2007-02-04	SICU		+	+	A ₂
	3-4	腹水	2007-02-25	SICU		+	+	B ₁
	3-5	气管吸物	2007-02-25	SICU		+	-	B ₂
4	4-1	痰	2007-04-09	SICU	死亡	+	+	A ₂
	4-2	静脉血	2007-04-12	SICU		+	+	A ₂
5	5-1	穿刺液	2007-06-24	SICU	治疗中	+	+	A ₂
	5-2	静脉血	2007-06-29	SICU		+	+	A ₂
6	6-1	静脉血	2007-06-28	消化科	死亡	+	+	A ₁
	6-2	胆汁	2007-07-01	消化科		+	+	A ₂
7	7-1	痰	2007-05-05	急诊科	死亡	+	+	B ₃
	7-2	静脉血	2007-05-07	急诊科		+	+	B ₃
8	8-1	胆汁	2007-05-14	消化科	出院	+	+	A ₂
	8-2	静脉血	2007-05-14	消化科		+	+	A ₂
9	9-1	腹水	2007-04-12	急诊科	出院	+	+	A ₂
	9-2	痰	2007-04-19	急诊科		+	+	A ₂
10	10-1	痰	2007-03-29	心研所	治疗中	+	+	A ₂
	10-2	尿	2007-04-15	心研所		-	+	A ₂
11	11-1	痰	2007-03-31	心内科	出院	+	+	A ₂
	11-2	尿	2007-04-03	心内科		+	+	A ₂
12	12-1	痰	2007-03-30	心内科	出院	+	+	A ₂
	12-2	尿	2007-05-20	消化科		+	+	A ₂
13	13-1	导管	2007-05-03	SICU	治疗中	+	+	B ₁
	13-2	腹水	2007-05-08	SICU		+	+	A ₂

第四,从 3 号和 13 号患者分离的耐药菌具有 2 个基因型,病历显示他们曾转入 SICU 病区治疗。转科前可能已经感染原科室内存在的细菌,进入 SICU 后,又感染上由其他科室病例带入 SICU 的不同基因型别的细菌。如果消毒隔离不彻底,他们又可将这些耐药菌传给后来的患者。转科频繁是此次调查的 13 名患者临床病历的一个共同特点,除 2 名急诊科患者外,其余 11 名都有 2 次以上转科治疗的经历,且有 7 名患者曾在 SICU 内进行治疗。这样频繁转科,很容易引起不同病例间耐药菌的传播。本研究发现 A 基因型的耐药菌占绝大多数(76%),说明 PFGE 基因型 A 是此次分离的耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的主导基因型。

根据 Tenover 等^[6]推荐的判读标准:相差 7 条带以上可认为相互之间无亲缘关系。本研究中 29 株鲍曼不动杆菌虽然具有两种不同的基因型,但 B 型与 A 型的电泳条带差异未超过 7 条。因此具有 B 型与 A 型基因的耐药菌株可能存在一定程度的亲

缘关系。至于其差异是由于突变还是其他原因所致,尚有待证实。为证实感染源是否来自其他医院,将协和医院流行的 P 克隆株进行对比,两者电泳条带差距多于 7 条,证明其相互之间无亲缘关系。

整合子及 OXA 类碳青霉烯酶在鲍曼不动杆菌的多重耐药机制方面发挥重要的作用^[7,8]。编码 OXA 类碳青霉烯酶的 *bla*_{OXA-23-like}, *bla*_{OXA-24-like}, *bla*_{OXA-58-like} 基因是获得性的,而 *bla*_{OXA-51-like} 基因存在于大多数的鲍曼不动杆菌中,属于鲍曼不动杆菌的固有基因^[8]。本研究的 29 株鲍曼不动杆菌都携带有 *bla*_{OXA-51-like} 基因,28 株鲍曼不动杆菌携带有 *bla*_{OXA-23-like} 基因,与国内学者报道的耐碳青霉烯类的鲍曼不动杆菌以产 OXA-23 型碳青霉烯酶为主相一致^[9-11]。整合子可以作为多耐药鲍曼不动杆菌流行菌株的一种标记物,可为多耐药鲍曼不动杆菌的流行病学调查提供有价值的信息。本文 26 株耐药菌检测出含有 I 类整合酶基因,未发现 II 类整合酶基因,说明多耐药鲍曼不动杆菌的整合子以 I 类为主;

也有文献报道^[5,7],在不动杆菌中发现有 II 类整合子,但比较稀少。

本文 29 株耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的药敏试验结果显示,对多种抗生素同时耐药,目前尚缺乏有效的抗生素进行耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌感染治疗,多粘菌素类虽然对其有一定的抑制作用,但毒性较高。

参 考 文 献

[1] Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME, et al. Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and Southeast England. *J Clin Microbiol*, 2006, 44:3623-3627.
 [2] Valenzuela JK, Lee Thomas, Partridge SR, et al. Horizontal gene transfer in a polyclonal outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*, 2007, 45:453-460.
 [3] Harald S, Lucilla D, Raffaella B, et al. Standardization and interlaboratory reproducibility assessment of pulsed-field gel electrophoresis-generated fingerprints of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*, 2005, 43:4328-4335.
 [4] Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, et al. Multiplex PCR for

genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 27:351-353.
 [5] Koeleman JGM, Stoof J, van der Bijl MW, et al. Identification of epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* by integrase gene PCR. *J Clin Microbiol*, 2001, 41:3542-3547.
 [6] Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol*, 1995, 33:2233-2239.
 [7] 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 Clin Microbiol*, 2005, 43:3074-3082.
 [8] Susan B, Sebastian A. OXA β -lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. *J Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 57:1-3.
 [9] 王辉,孙宏莉,廖康,等.北京和广州地区四家医院不动杆菌碳青霉烯酶基因型研究. *中华检验医学杂志*, 2005, 28:636-641.
 [10] 应春妹,汪雅萍,李菁菁,等.产 OXA-23 型碳青霉烯水解酶鲍曼不动杆菌基因研究. *检验医学*, 2004, 19:483-486.
 [11] 杜小幸,周华,俞云松,等.亚安培南耐药鲍曼不动杆菌同源性及碳青霉烯酶研究. *中国感染与化疗杂志*, 2006, 6:231-235.
 (收稿日期:2007-12-06)
 (本文编辑:张林东)

· 疾病控制 ·

桂林市家禽饲养者 H5N1 型禽流感抗体血清流行病学调查

陈森洲 李国坚 戴支凯 冯梅 徐亚娟 王险峰

目前认为,多种家禽和野禽都可成为禽流感的传染源,而人类作为传染源的证据尚少有确切报道^[1]。人能否成为禽流感传染源的可能还有待证实^[2],为此我们进行了本次调查。

1. 对象与方法:调查对象为从事服务业的人群(如零售服务员、餐厅服务员及旅馆服务员等)83 人及桂林市某饲养场从事家禽(鸡和鸭)饲养 2 年以上的人员 56 人。抽取禽类饲养人员静脉血,离心取血清置冰箱待测。同时取服务行业中人群的静脉血,离心取血清。H5N1 型流感病毒抗体检测试剂盒由北京万泰生物药业有限公司生产(批号:20070402),在有效期内使用。主要检测仪器为 Elx800 酶标比色计及 Elx50 酶标洗板机(均为 BIO-TEK 公司产品)。酶联免疫法按试剂盒使用说明书操作。采用 PEMS 3.1 统计软件进行 χ^2 检验。

2. 结果与分析:一般来说,家禽不是禽流感的初级宿主,目前认为禽流感在家禽和野禽之间传播的途径有两条:一是候鸟、野生水禽的迁徙,如初秋季节迁徙来的鸟群会将流感病毒引入了家禽群中;二是人为生物安全因素^[3]。湖北省高致病性禽流感发生的疫情有一个特点,就是疫点在人畜混

处的农村^[4]。我们分别对桂林市禽类饲养人员及服务行业人员进行了调查,结果表明人群 H5N1 的 IgG 总阳性率为 11.51%,其中家禽类饲养者血清 IgG 阳性率为 1.78%,服务行业人员为 18.09%,两者比较差异有统计学意义, $P < 0.05$ (表 1)。结果提示,人群的隐性感染对禽类发生流感可能会起一定的作用,加强对人类流感的防治,特别是禽类接触人员等高危人群流感的预防,也是禽类流感预防的重要环节之一。

表 1 桂林市家禽饲养者与服务行业人员血清 H5N1 抗体阳性率比较

组 别	IgG	
	阳性人数	阳性率(%)
禽类饲养 (n = 56)	1	1.78
服务行业 (n = 83)	15	18.09
χ^2 值	8.7080	
P 值	0.0032	

参 考 文 献

基金项目:广西自然科学基金资助项目(0640188)
 作者单位:541004 桂林医学院微生物与免疫学教研室(陈森洲、徐亚娟、王险峰),传染病学教研室(李国坚),药理学教研室(戴支凯、冯梅)

通讯作者:李国坚, Email: liguojianjy@yahoo.com.cn

[1] 苏彬,王火.人类感染 H5N1 型禽流感流行病学特征. *武警医学*, 2006, 17(1):58-59.
 [2] 方松,张宝萍.禽流感的流行病学分析. *中国国境卫生检疫杂志*, 2004, 27(1):64-67.
 [3] 陈学芬,翟成凯.禽流感病毒跨种属感染及变异的分子流行病学研究. *国际流行病学传染病学杂志*, 2006, 33(2):90-92.
 [4] 熊贤涛.对禽流感的反思及养殖业工厂化的探讨. *湖北畜牧兽医*, 2006, 4:6-8.

(收稿日期:2007-08-17)
 (本文编辑:张林东)