

鲍曼不动杆菌多重耐药性与外排泵及生物膜形成相关性研究

王佳¹⁾, 冯磊¹⁾, 郑玉磊²⁾, 袁勇¹⁾, 姚瑶¹⁾, 虎子单¹⁾,
申妮¹⁾, 余艳¹⁾, 丁家伟¹⁾

(1)昆明医科大学附属延安医院/云南心血管病医院检验科, 云南昆明 650051;

2)昆明市盘龙区人民医院检验科, 云南昆明 650201)

[摘要] **目的** 探讨临床感染性疾病所分离鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB)的生物膜基因、外排泵基因及生物膜形成能力与耐药性的相关性。**方法** 收集非重复鲍曼不动杆菌共 119 株(多重耐药鲍曼不动杆菌MDR-AB 菌株 74 株, 非多重耐药菌株 45 株), PCR 检测鲍曼不动杆菌外排泵基因(*adeB*、*adeJ*、*adeG*、*adeS* 和 *adeR*)和生物膜相关基因(*bap*、*ompA*、*csuA*、*csuB*、*csuC*、*csuD*、*csuE*、*abaI*、*bfmR*、*bfmS*), 应用 24 孔细胞培养板体外构建细菌生物膜, 通过结晶紫染色法定性观察所有菌株是否形成生物膜。**结果** 鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物均多数为耐药, 对替加环素、多粘菌素 B、米诺环素较为敏感; 生物膜相关基因的总检出率约 80% 左右, 多重耐药菌中 *bap*、*csuB*、*csuC*、*csuD* 基因检出率显著高于非多重耐药菌($P < 0.05$); 主动外排泵基因的检出率不到 70%, 其中 *adeB*、*adeJ*、*adeS* 和 *adeR* 基因在多重耐药菌中的检出率明显高于非多重耐药菌($P < 0.05$); 而 *adeG* 携带率相反。有 3 株多重耐药菌株及 5 株非多重耐药菌株未携带有上述外排泵相关基因, 所有菌株均未检出 *abeM* 基因; 95.80% 菌株可观察到生物膜的形成。**结论** 医院内检出的鲍曼不动杆菌多呈现出多重耐药特点, 多数具有较强的生物膜形成能力, 多重耐药菌生物膜基因和外排泵基因携带率更高, 可能参与调控形成其多重耐药性。

[关键词] 鲍曼不动杆菌; 多重耐药; 外排泵; 生物膜

[中图分类号] R372 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)12-0115-07

Study on the Correlation Between Multiple Drug Resistance of *Acinetobacter baumannii* with Efflux Pump and Biofilm Formation

WANG Jia¹⁾, FENG Lei¹⁾, ZHENG Yulei²⁾, YUAN Yong¹⁾, YAO Yao¹⁾, HU Zidan¹⁾,
SHEN Ni¹⁾, YU Yan¹⁾, DING Jiawei¹⁾

(1) Dept. of Clinical Laboratory, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650051; 2) Dept. of Clinical Laboratory, Panlong District People's Hospital, Kunming Yunnan 650201, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between biofilm gene, efflux pump gene, biofilm forming ability and drug resistance of *Acinetobacter baumannii* (AB) isolated from the patients of clinical infectious diseases. **Methods** A total of 119 non-repeating *Acinetobacter baumannii* isolates (74 MDR-AB strains and 45 non-multi-drug resistant strains) were collected. The effector pump genes (*adeB*, *adeJ*, *adeG*, *adeS* and *adeR*)

[收稿日期] 2024-11-01

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学基础研究联合专项(202201AY070001-187); 云南省科技厅-昆明医科大学基础研究联合专项(202201AY070001-182); 云南省心脏疾病临床医学中心研究项目(ZX2019-08-01)

[作者简介] 王佳(1982~), 女, 云南临沧人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事医学微生物检验研究工作。

[通信作者] 丁家伟, E-mail: 1124099288@qq.com

and biofilm-related genes (bap, ompA, csuA, csuB, csuC, csuD, csuE, abaI, bfmR, bfmS) were detected by PCR. Bacterial biofilm was constructed in vitro with 24-well cell culture plates, and the formation of biofilm was qualitatively observed by crystal violet staining. **Results** *Acinetobacter baumannii* was resistant to most of the commonly used antibiotics and sensitive to tigacycline, polymyxin B and minocycline. The overall detection rate of biofilm-related genes was about 80%, and the detection rates of bap, csuB, csuC and csuD genes in multi-drug resistant bacteria were significantly higher than those in non-multi-drug resistant bacteria ($P < 0.05$). The detection rate of active effector pump genes was less than 70%, and the detection rate of adeB, adeJ, adeS and adeR genes in multidrug-resistant bacteria was significantly higher than that in non-multidrug-resistant bacteria ($P < 0.05$). The adeG carrying rate was opposite. Three multidrug-resistant strains and five non-multidrug-resistant strains did not carry the above efflux pump related genes, and no *abeM* gene was detected in all strains. The formation of biofilm was observed in 95.80% of strains. **Conclusion** *Acinetobacter baumannii* in hospital is mostly multidrug-resistant strains, most of which have strong biofilm forming ability. Multidrug-resistant bacteria have higher biofilm gene and effluent-pump gene carrying rate, which may be involved in the regulation and formation of multidrug resistance.

[**Key words**] *Acinetobacter baumannii*; Multiple drug resistance; Efflux pump; Biofilm

多重耐药鲍曼不动杆菌的出现和持续存在是全球医疗机构共同面临的挑战,其严重感染所致的死亡率极高,尤其是ICU患者^[1]。2024年世界卫生组织(World health organization, WHO)发布最新细菌优先病原体预警清单简称“2024 WHO BPPL”,其中耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)被列为关键优先级,是全球5大病原体之一^[2]。

因此,本研究收集临床呼吸科肺部感染所分离的鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB),探讨AB及多重耐药鲍曼不动杆菌(Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB)之间生物膜形成差异,以及由外排泵及生物膜基因调控参与的耐药性,为今后MDRAB耐药防治,新药物的开发提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

119株鲍曼不动杆菌均源自昆明医科大学附属延安医院2023年5月至2023年11月临床呼吸科肺部感染患者送检的呼吸道培养标本,同病人同部位来源的样本视为重复样本,予以剔除,所有菌株均经MALDI-TOF-MS鉴定为鲍曼不动杆菌菌株。

1.2 仪器与试剂

二氧化碳培养箱、布鲁克质谱仪、VITEK2-Compact仪器、药敏实验试剂耗材,公司引物、Marker、琼脂糖、TAE缓冲液,恒温孵育器、离心机、核酸扩增仪、电泳仪、凝胶成像系统。

1.3 细菌鉴定及药敏试验

参照国家行业标准规范操作。采用VITEK2-Compact仪器进行药敏试验。其中,氨苄西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星、米诺环素、哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦的药敏试验采用纸片扩散法(Kirby-Bauer, K-B),其余均采用微量肉汤稀释法检测最低抑菌浓度法(Minimal inhibitory concentration, MIC)。结果判定参照美国临床与实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)当年的标准^[3]。3株质控菌株包括:大肠埃希菌(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)、金黄色葡萄球菌(ATCC25923)购自卫生部临检中心,MDRAB纳入标准即按定义标准纳入,收集菌株于-70℃温度条件下保存待用。

1.4 外排泵及生物膜基因检测

1.4.1 通过煮沸法,获得PCR模板 首先,把MDRAB复苏转种血平板,经过18-24h的培养。接着,从中选择单个菌株充分混匀到300μL的蒸馏水中。最后,通过煮沸法离心后而获得上清液作为DNA模板,并在-20℃的冰箱中加以储存。

1.4.2 PCR扩增反应体系 总体积50μL,包括MasterMix 25μL,上游引物1μL,下游引物1μL, DNA模板2μL,蒸馏水21μL。引物序列及产物长度见表1、表2,参照文献^[4-6],由北京博迈德基因技术有限公司合成。反应条件为:94℃预变性5min,94℃变性30s,55℃退火30s,72℃延伸60s,共30个循环,最后72℃延伸5min。

1.4.3 PCR产物分析 将其置入2%琼脂糖凝胶中,110V电泳30min后,置入凝胶成像系统扫描成像。若结果显示1个与预期产物大小相同的

表 1 鲍曼不动杆菌生物膜相关基因引物列表

Tab. 1 List of gene primers associated with *acinetobacter baumannii* biofilm

基因名称	引物	核酸序列(5'→3')	产物长度(bp)
<i>Bap</i>	F	GAGGGAAGCTTCTGCAAACTTTC	108
	R	CAGACGTATGACTGCATTGGT	
<i>ompA</i>	F	GAGTCGTATTGCACTTGCTAC	594
	R	GCAGGCTTCAAGTGACCACC	
<i>csuA</i>	F	GAGGGAAGATGATATTCAATCGTG	517
	R	CCCTTAGATATACGACTACCATCAT	
<i>csuB</i>	F	GCAGCAGATCCTCAGCTCAATTCA	354
	R	GTTTGTAGGTGTTGTAGCAGGC	
<i>csuC</i>	F	ATACGGGTAAGACCGATGC	466
	R	GTTTTAGTGCCGAAAAGACG	
<i>csuD</i>	F	GCTGATTTTATTGTCGGGTGGA	464
	R	GCCCTATACCAGACTGAGCGAC	
<i>csuE</i>	F	ACCAATGCTCAGACCGGAG	751
	R	CTTGTACCGTGACCGTATCTTG	
<i>abaI</i>	F	CCGCTACAGGGTATTTGTTGAA	428
	R	CACGATGGGCACGAAAACC	
<i>bfmR</i>	F	GAAGTTGGTGTAGAAACCGATG	557
	R	GGATTTTCAGGATCATCGCC	
<i>bfmS</i>	F	CATTAGTGAAGGAGTCGCTCG	990
	R	GGTGTACCCTGCTCTAGTTTT	

表 2 鲍曼不动杆菌外排泵相关基因引物列表

Tab. 2 List of gene primers associated with efflux pump of *acinetobacter baumannii*

引物名称	引物	序列(5'→3')	产物长度(bp)
<i>adeB</i>	F	TTAACGATAGCGTTGTAACC	541
	R	TGAGCAGACAATGGAATAGT	
<i>adeR</i>	F	ACTACGATATTGGCGACATT	447
	R	GCGTCAGATTAAGCAAGATT	
<i>adeS</i>	F	TTGGTTAGCCACTGTTATCT	544
	R	AGTGGACGTTAGGTCAAGTT	
<i>adeJ</i>	F	ATTGCACCACCAACCGTAAC	453
	R	TAGCTGGATCAAGCCAGATA	
<i>abeM</i>	F	GTAGGTGTAGGCTTATGGA	303
	R	GTACCGAAGTGACTGAAAT	
<i>adeG</i>	F	TTCATCTAGCCAAGCAGAAG	468
	R	GTGTAGTGCCACTGGTTACT	
<i>16S rRNA</i>	F	GGAGGAAGGTGGGGATGACG	241
	R	ATGGTGTGACGGGCGGTGTG	

条带, 则将其送至北京博迈德基因技术有限公司, 以便进一步的测序分析, 最终的测序数据将在 NCBI 的 Blast 上对比验证。

1.5 生物膜形成试验

1.5.1 生物膜试验

为了证实鲍曼不动杆菌生物膜形成能力, 采用 LB 肉汤作为培养基, 并将其

置于 24 孔细胞培养皿内培养 24 h, 随后, 我们使用 1% 的结晶紫来检测该菌的生物膜的形成能力, 因为其表面覆盖的是 1 层带有正电荷的染料, 可以根据着色情况以此判断能力强弱。

1.5.2 结果判读 以肉汤对照孔为阴性对照, 先肉眼观察爬片上结晶紫染色情况, 然后显微镜观察生物膜的形成情况, 以显微镜下无生物膜形成者判为阴性, 有生物膜形成者判为阳性。

1.6 统计学处理

使用 WHONET 5.6 软件进行结果处理; 采用 SPSS 24.0 统计分析数据, 计数资料组间比较采用 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 耐药情况

本院分离培养的 119 株 AB 对氨苄西林-舒巴坦、头孢吡肟、头孢他啶、亚胺培南、美罗培南、环丙沙星、左氧氟沙星耐药率偏高, 均在 60% 以上, 对四环素、替加环素和多粘菌素敏感性较好, 见表 3。

74 株 MDR 菌株对哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢曲松、头孢吡肟、环丙沙星、美罗培南的耐药率为 100%, 对氨苄西林/舒巴坦、阿米卡星、左氧氟沙星、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、复方新诺明的耐药率在 50% 以上, MDR 菌株与非 MDR 菌株对临床常用抗菌药物的耐药情况, 见图 1。

2.2 鲍曼不动杆菌生物膜及外排泵相关基因检测结果

2.2.1 鲍曼不动杆菌生物膜相关基因结果 生物膜相关基因 PCR 扩增后, 对产物进行琼脂糖凝胶电泳, 119 株鲍曼不动杆菌有 1 株未检出生物膜基因, 生物膜相关基因 *bap*、*ompA*、*csuA*、*csuB*、*csuC*、*csuD*、*csuE*、*abaI*、*bfmS* 及 *bfmR* 的检出率分

表 3 119 株 AB 对临床常用抗菌药物的耐药情况

Tab. 3 Resistance of 119 strains of AB to commonly used antimicrobial drugs in clinical practice

药品名称	耐药菌株数	百分比%
氨苄西林/舒巴坦	76	63.9
米诺环素	9	7.6
阿米卡星	57	47.9
哌拉西林	93	78.2
哌拉西林/他唑巴坦	86	72.3
头孢曲松	77	64.7
头孢吡肟	76	63.9
亚胺培南	75	63.0
庆大霉素	51	42.9
妥布霉素	46	38.7
环丙沙星	78	65.5
左氧氟沙星	72	60.5
四环素	33	27.7
头孢他啶	77	64.7
美洛培南	80	67.2
头孢哌酮/舒巴坦	72	60.5
替加环素	2	1.7
多粘菌素 B	1	0.8

别为 81.51%、84.87%、70.59%、70.59%、90.76%、78.99%、68.07%、78.99%、87.39%、89.08%。*bap*、*csuB*、*csuC*、*csuD* 基因在 MDR 组的携带情况明显高于非 MDR 组 ($P < 0.05$), *ompA*、*csuA*、*csuE*、*abaI*、*bfmS* 及 *bfmR* 基因在 MDR 与非 MDR 组检出率无显著性差异。见图 2。

2.2.2 鲍曼不动杆菌外排泵相关基因 外排泵相关基因 *adeB*、*adeJ*、*adeS* 以及 *adeR* 经 PCR 扩增后, 扩增产物电泳结果, 见图 2, *adeG* 及 16s rRNA PCR 扩增产物电泳结果, 见图 3。119 株鲍曼不动杆菌有 8 株未检出任何外排泵相关基因, 其中非 MDR 菌株 5 株, MDR 菌株 3 株。119 株 AB 菌

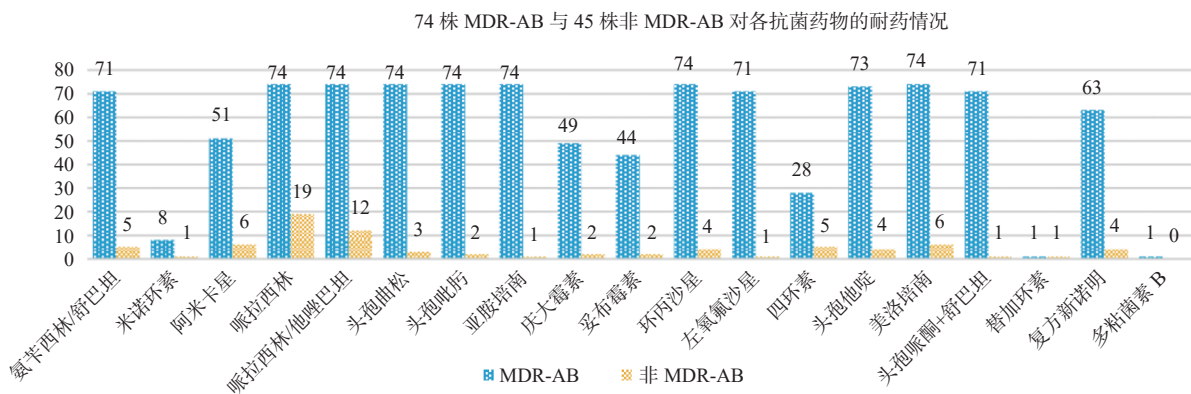


图 1 MDR-AB 与非 MDR-AB 对临床常用抗菌药物耐药情况

Fig. 1 Resistance of MDR-AB and non-MDR-AB to commonly used antimicrobial drugs in clinical practice

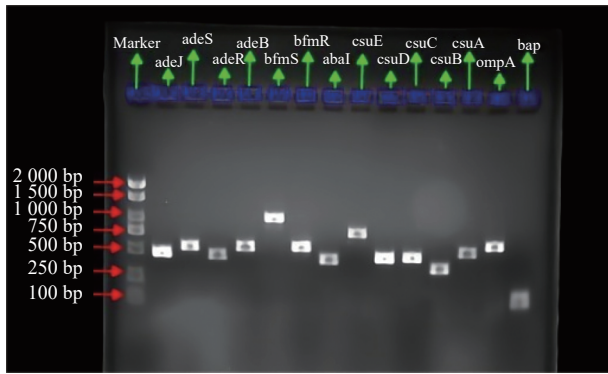


图 2 生物膜相关基因及部分外排泵基因 PCR 扩增电泳图
Fig. 2 PCR amplification electropherogram of biofilm-related genes and some efflux pump genes

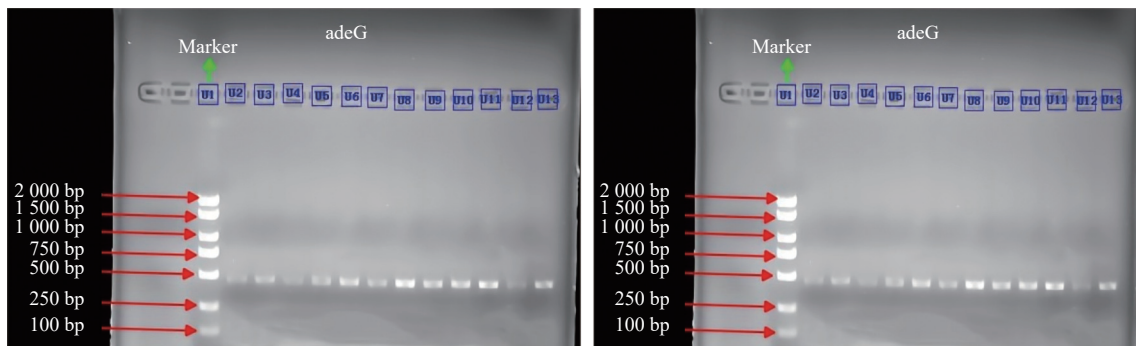


图 3 外排泵 *adeG* 基因 PCR 扩增电泳图和 *16s rRNA* 基因 PCR 扩增电泳图
Fig. 3 PCR amplification electropherogram of efflux pump *adeG* gene and *16s rRNA* gene

3 讨论

3.1 鲍曼不动杆菌耐药形势及药物选择难题

随着碳青霉烯类抗生素的广泛应用,越来越多的碳青霉烯类耐药的鲍曼不动杆菌在很多国家和地区呈现增加的趋势^[7]。据统计报道,全球感染鲍曼不动杆菌的人每年高达上百万以上^[8],在美国以南的美洲地区感染率高达 70%,相对于其他革兰氏阴性菌,鲍曼不动杆菌的多重耐药率超过常见的铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌耐药率 4 倍,其感染的死亡率在 ICU 尤为显著较高,可达 60%^[1]。CHINET 监测网数据报道:耐碳青霉烯类抗生素革兰阴性细菌检出率逐年增加,不动杆菌属的细菌耐药率及增长率排在第 1 位,临床分离出的鲍曼不动杆菌耐药现象日趋严重^[9]。本次研究分离的 74 株多 MDR-AB 中,耐药率偏高,多重耐药现象明显,从该研究结果来看,建议治疗鲍曼不动杆菌引起的感染不应常规使用第 3、4 代头孢菌素、碳青霉烯类、 β -内酰胺酶抑制剂类及喹诺酮类药物,似乎敏感性较好的替加环素、

株外排泵相关基因 *adeB*、*adeJ*、*adeG*、*adeS* 以及 *adeR* 的检出率分别为 65.55%、67.23%、42.02%、57.98% 和 75.63%。所有菌株均未检出 *abeM* 基因,其中 *adeB*、*adeJ*、*adeS* 以及 *adeR* 在 MDR 组的携带情况明显高于非 MDR 组 ($P < 0.05$)。

2.3 生物膜形成实验

在 119 株试验菌株中有 114 株生物膜形成能力试验阳性,阳性率 95.80%;MDR 菌株中有 1 株未形成生物膜,阳性率为 98.65%(73/74);非 MDR 菌株中有 4 株未形成生物膜,阳性率为 91.11%(41/45)。MDR 菌株和非 MDR 菌株在生物膜形成能力方面无显著性差异。

米诺环素和多黏菌素可作为临床治疗 MDR-AB 感染性疾病的选择,然而在实际的临床治疗中,由于药物毒性、副作用及异质性耐药等问题,治疗疗效也不佳。

3.2 鲍曼不动杆菌生物膜基因携带与生物膜形成能力相关分析

鲍曼不动杆菌的长期感染和耐药性的重要因素之一是在生物和非生物表面上定居和形成生物膜的能力^[10]。生物膜内的细菌细胞具有高度的协调性,并进行表型转换,以产生 1 个能抵抗不利外部环境的群落^[11-12]。笔者在对 119 株 AB 研究中显示:95.8% 的 AB 菌株具有生物膜形成能力,AB 生物膜形成能力高于藺飞^[13]等的研究结果,而低于牛付轩^[14]的研究结果。本研究中生物膜相关基因以 *csuC* 检出率最高,为 90.76%,*csuE* 的检出率最低为 68.07%,生物膜相关各基因中,部分基因的携带情况与藺飞^[13],牛付轩^[14],谢思露^[15]的研究具有一定的相似性,同时也存在一定的差异,可能与所统计菌株的样本来源、地域差异性导致抗生素选择压力等因素有关。在对 MDR-AB 与非 MDR-AB 在生物膜基因携带情况

的比较发现: *bap*、*csuB*、*csuC*、*csuD* 在 MDR 菌株的携带情况明显高于非 MDR 菌株 ($P < 0.05$), 推测 AB 多重耐药与 *bap*、*csuB*、*csuC*、*csuD* 基因调控表达有关。经统计发现: 相关基因组合 *csuA/B/C*、*csuA/B/C/D*、*csuA/B/C/D/E* 及 *bfmR+bfmS* 组合在 MDR 与非 MDR 菌株间差异间无统计学差异 ($P > 0.05$); 而 *bap+abaI+ompA* 组合在 MDR 菌株的携带情况高于非 MDR 菌株 ($P < 0.05$), 这与不同生物膜相关基因所对应的功能作用相关, *csu* 基因家族及 *bfmR/S* 是介导及调控 AB 生物膜形成前期菌毛的产生和粘附作用, 参与的是生物膜形成早期细菌的定植和粘附; 而 *bap+abaI+ompA* 基因与生物膜的形成、发展成熟及解聚再定植有关。当然, 生物膜的形成过程极为复杂, 生物膜形成受到多个基因的表达调控的影响, 本课题研究未涉及的其余生物膜相关基因如: *pgaA/B/C/D*、*gacS*、*pglC* 等, 其在生物膜的形成以及对细菌的耐药性或许存在一定的影响。同时, 生物膜相关基因的表达与否, 表达量的多少也是影响生物膜形成的 1 个重要因素^[16]。

3.3 鲍曼不动杆菌外排泵介导耐药性分析

鲍曼不动杆菌由于体内外排泵的表达增强, 因此可以对庆大霉素、卡那霉素、氯霉素、红霉素、喹诺酮类等抗菌药物表现出多重耐药性^[17]。在本研究中, 我们主要研究了外排泵 RND 家族的外排 *adeB*、*adeG* 及 *adeJ* 基因和调控基因 *adeR* 及 *adeS*, 以及 MATE 家族基因 *abeM* 在两组 AB 菌株中的携带情况, 经统计分析发现, *adeB*、*adeJ* 基因和 *adeR*、*adeS* 基因在 MDR 组的携带情况明显高于非 MDR 组, 与周亚玲^[4] 等的结论相一致; *adeG* 基因在非 MDR 组检出情况高于 MDR 组。本研究的所有菌株均未检出 *abeM* 基因, 与 Wang L^[5] 的研究相一致。研究结果表明, 不同 AB 菌株常可携带多个外排泵基因, 外排泵基因 *adeB+adeG* 的组合在 MDR 菌株组的携带情况明显高于非 MDR 菌株组, 其余基因组合在两组间无显著性差异。同时, 笔者也注意到, 在 MDR 菌株中, 有 3 株菌株未携带任何的外排泵相关基因, 可能其对药物的外排作用主要由其他非 RND 家族外排泵所介导, 亦或是多重耐药的原因是外排泵以外的其他耐药机制作用引起, 具体原因尚需进一步实验进行验证。

3.4 研究的局限性

本文通过对生物膜形成能力、外排泵和生物膜相关基因携带情况在 MDR 和非 MDR 菌株间的

差异性比较, 可以推测外排泵对 AB 菌株多重耐药性影响大于菌株生物膜形成作用, 预示着主动外排系统过表达是导致鲍曼不动杆菌多重耐药性的重要因素之一。但本研究缺乏对不同感染部位、不同治疗方案来源的菌株进行深入分析其耐药相关性, 因此在临床治疗策略的应用上存在局限性, 本研究将在后续工作中完善入组条件, 尽可能排除干扰因素对结果所带来的差异性影响, 从而更加明确阐明鲍曼不动杆菌在不同生存环境所导致的耐药性问题, 为临床治疗提供精准的治疗依据。

[参考文献]

- [1] Ning Dong, Yu Zeng, Yao Wang, et al. Distribution and spread of the mobilised RND efflux pump gene cluster *tmxCD-toprJ* in clinical Gram-negative bacteria: a molecular epidemiological study[J]. *Lancet Microbe*, 2022, 3(8): 46-56.
- [2] WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance[R], 2024, 17, May: 1-72
- [3] James, Lewis, PharmD, Brandi Limbago, Mathers, Dclinical, et. al. CLSI M100 [M] Laboratory standards institute, 2023.2(33): 1-358.
- [4] 周亚玲, 阴晴, 王中新, 等. 鲍曼不动杆菌碳青霉烯酶和 RND 外排泵相关耐药基因的研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(21): 2635-2639.
- [5] Wang L, Huang Y, Yin G, et al. Antimicrobial activities of asian ginseng, American ginseng, and notoginseng[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(6): 1226-1236.
- [6] 徐益, 王佳, 高辉, 朱雯梅, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌耐药性及耐药基因检测 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(8): 993-995.
- [7] Mariana Castanheira, Rodrigo Mendes, Ana Gales, et al. Global epidemiology and mechanisms of resistance of *acinetobacter baumannii-calcoaceticus*. *Complex Clinical Infectious Diseases* 2023, 5(1): S166 - S178.
- [8] Dan N, Yue H, Zhou C, et al. Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for *acinetobacter baumannii* infection[J]. *Journal of Biomedical Science*, 2020, 27(8): 1679-1702.

- [9] Alfonso Soler-Bistué. Restriction - methylation systems regulate transformation in *Acinetobacter baumannii*[J]. *Trends in Microbiology*, 2023, 31(9): 879-881.
- [10] Mariana Castanheira, Rodrigo Mendes, Ana Gales. Global epidemiology and mechanisms of resistance of *acinetobacter baumannii*-*calcoaceticus* complex[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2023, 76: 166-178.
- [11] Liu G, Qin M. Analysis of the distribution and antibiotic resistance of pathogens causing infections in hospitals from 2017 to 2019[J]. *Evid-based compl alt*, 2022, 9(16): 211-218.
- [12] 袁茂冉, 葛宏华, 马金鸣, 等. 鲍曼不动杆菌外排泵介导多药耐药性 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(11): 1295-1302.
- [13] 蔺飞, 袁明勇, 凌保东, 等. 鲍曼不动杆菌生物膜相关基因研究 [J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2021, 15(02): 129-132.
- [14] 牛付轩, 临床分离鲍曼不动杆菌生物膜形成能力与耐药性关系研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2019.
- [15] 谢思露, 临床鲍曼不动杆菌生物膜形成与耐药能力的相关性研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [16] Chyi-Liang Chen, Rajendra Prasad Janapatla, Anna Dudek, et al. Functional characterization and clinical implication of a novel epidemic carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* genetic markerInternational[J]. *Journal of Antimicrobial Agents*, 2023, 8(61) : 102-110.2020.
- [17] Li X, Song Y, Wang L, et al. A potential combination therapy of berberine hydrochloride with antibiotics against multidrug-resistant *acinetobacter baumannii*[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11(2): 12-20.