

• 论 著 •

不同耐药性鲍曼不动杆菌耐药特征及常见耐药基因检测分析*

林雪霏^{1,2}, 蒋月婷³, 邓颖珊¹, 赖斯华¹, 寇晓霞¹, 吴爱武^{1△}

(1. 广州医科大学, 广东广州 510182; 2. 中山大学热带病防治研究教育部重点实验室, 广东广州 510080; 3. 广州医科大学附属第一医院检验科, 广东广州 510230)

摘要:目的 比较不同耐药性鲍曼不动杆菌耐药特征和耐药基因特点。方法 菌株经 VITEK2 Compact 全自动微生物分析系统进行鉴定和药敏分析, 应用 PCR 法检测常见耐药基因(TEM、PER、gyrA、parC、armA、adeB)和生物膜基因(AbaI、Csu E、Csu C、Csu D、Omp A、bla-PER1、surA1、Pld、paaE)。结果 共获得 110 株鲍曼不动杆菌菌株, 多重耐药菌(42 株)和泛耐药菌(43 株)中耐药率最低的均是替加环素, 分别为 11.9% 和 4.7%。耐药基因 TEM、armA、adeB 检出率在多重耐药菌和相对敏感菌间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。耐药基因 TEM 检出率在泛耐药菌和相对敏感菌间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。耐药基因 gyrA、armA、adeB 检出率在多重耐药菌和泛耐药菌间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。生物膜基因除 bla-PER1 基因外, 其余基因的检出率在所有菌株中均较高($> 65.0\%$), 而多重耐药菌和泛耐药菌的 paaE 基因检出率明显高于相对敏感菌, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 临床分离的鲍曼不动杆菌耐药性严重, 携带多种耐药基因是菌株产生耐药性的重要原因; paaE 生物膜基因的携带可能在菌株多重耐药和泛耐药中起一定作用。

关键词: 鲍曼不动杆菌; 多重耐药; 泛耐药; 耐药基因; 生物膜基因

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.22.019 **中图法分类号:** 446.5

文章编号: 1673-4130(2020)22-2765-05 **文献标识码:** A

Analysis of drug resistance characteristics and common drug resistance-related genes of *A. baumannii* with different drug resistance*

LIN Xuefei^{1,2}, JIANG Yueting³, DENG Yingshan¹, LAI Sihua¹, KOU Xiaoxia¹, WU Aiwu^{1△}

(1. Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510182, China; 2. Key Laboratory of Tropical Disease Control and Research, Ministry of Education, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510230, China)

Abstract: **Objective** To compare the drug resistance characteristics and drug resistance gene characteristics of *A. baumannii* with different drug resistance. **Methods** Biochemical identification and drug sensitivity were analysed in the strains by VITEK2 Compact. PCR method was used to detect common drug resistance genes (TEM, PER, gyrA, parC, armA, adeB) and biofilm genes (AbaI, Csu E, Csu C, Csu D, Omp A, bla-PER1, surA 1, Pld, paaE). **Results** A total of 110 *A. baumannii* strains were obtained. Tigarcycline was the least resistant among the multi-resistant strains (42 strains) and pan-resistant strains (43 strains), the resistance rates were 11.9% and 4.7% respectively. The differences of genes TEM, armA and adeB in multidrug-resistant strains and relatively sensitive strains were statistically significant ($P < 0.05$). There were significant differences on gene TEM between pan-resistant strains and relatively sensitive strains ($P < 0.05$). The genes gyrA, armA, and adeB were significantly different between multi-resistant strains and pan-resistant strains ($P < 0.05$). Except for bla-PER1 gene, the detection rates of other genes in biofilm were higher in all strains ($> 65.0\%$), while paaE gene detection rates of multi-resistant and pan-resistant strains were higher than those of relatively sensitive strains, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Clinically isolated *A. baumannii* is highly resistant, and carrying multiple resistance genes is an important rea-

* 基金项目: 中山大学热带病防治研究教育部重点实验室开放基金资助项目(2019kfkt08)。

作者简介: 林雪霏, 女, 在读硕士研究生, 主要从事临床微生物研究。△ 通信作者, E-mail: aiwuwu66@163.com。

本文引用格式: 林雪霏, 蒋月婷, 邓颖珊, 等. 不同耐药性鲍曼不动杆菌耐药特征及常见耐药基因检测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(22): 2765-2769.

son for the resistance of the strains, paaE biofilm genes might play a role in multidrug-resistant and pan-resistant bacteria.

Key words: Acinetobacter baumannii; multidrug resistance; pan-drug resistance; resistance gene; biofilm gene

鲍曼不动杆菌是一种非发酵革兰阴性杆菌,是医院获得性感染的重要机会致病菌,可引起各种感染,包括呼吸机相关性肺炎、尿路感染、皮肤伤口感染、菌血症和脑膜炎等^[1-2]。随着广谱抗菌药物、激素、免疫抑制剂及各种侵入性治疗的广泛使用,近年来,多重耐药和泛耐药鲍曼不动杆菌在医院感染中的检出率不断增加,这类细菌的耐药特点、致病力等也成为临床研究热点。本研究通过对不同耐药性鲍曼不动杆菌的耐药和生物膜基因进行检测和分析,以期了解本地区该类细菌的耐药表型和耐药基因特点,为临床防控和抗感染治疗提供实验室基础。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 在广州医科大学附属第一医院微生物室菌种库收集 2016 年 1 月至 2018 年 12 月临床分离的鲍曼不动杆菌共 110 株。

1.2 仪器与试剂 VITEK2 Compact 全自动微生物分析系统购自法国生物梅里埃公司,PCR 仪购自美国 BIO-RAD 公司;G : BOX 凝胶成像系统购自信基国际贸易有限公司;双向电泳分析仪购自北京六一仪器厂;高压灭菌锅购自江阴滨江医疗设备有限公司;营养琼脂购自广州环凯微生物科技有限公司;PCR 反应试剂购自宝生物工程(大连)有限公司;电泳琼脂糖(Biowest)购自上海莼试生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 菌株鉴定和药敏试验 110 株收集菌株经 VITEK2 Compact 全自动微生物分析系统进行鉴定和药敏分析。随后再用 PCR 法检测鲍曼不动杆菌特有的分子标记 blaOXA-51-like 基因,进一步确认 110 株菌株均为鲍曼不动杆菌,其中多重耐药菌 42 株,泛耐药菌 43 株,相对敏感菌 25 株。多重耐药鲍曼不动杆菌定义为对 10 类抗菌药物中 3 类或者 3 类以上药物不敏感的鲍曼不动杆菌;泛耐药鲍曼不动杆菌定义为对 10 类抗菌药物中 8 类或者 8 类以上药物不敏感的鲍曼不动杆菌;其余菌株都归类为相对敏感鲍曼不动杆菌。

1.3.2 常见耐药基因和生物膜基因的检测 采用煮沸法提取细菌 DNA。25.0 μL 反应体系:预混液 12.5 μL,模板 2.0 μL,10.0 μmol/L 的上、下游引物各 1.0 μL,灭菌双蒸水补足体积。引物序列合成及扩增条件参考文献[3-7],引物序列见表 1、2。在各基因阳性的菌株中分别各取 1 株菌株,将其相应 PCR 扩增产物进行纯化并测序,测序结果提交到 GenBank 在线数据库,应用比对工具 BlastN 进行比对。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行

数据处理及统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 鲍曼不动杆菌常见耐药基因引物序列及产物长度

耐药基因	引物序列 (5'→3')	产物长度 (bp)
TEM	F:AGATCAGTTGGGTGCACGAG R:TGCTTAATCAGTGAGGCACC	750
PER	F:ATGAATGTCATTATAAAAGC R:AATTGCGCTTAGGGCAGAA	926
gyrA	F:GCCATACCTACGGCGATACC R:AAATCTGCCCGTGTCTGTTGGT	344
parC	F:AAAGTTGTCTTGCCATTCACT R:AAACCTGTTACAGCGCCGCAIT	327
armA	F:TTATTTCTGAAATCCACTAGTAATTA R:ATGGATAAGAATGATGTTGTTAAG	774
adeB	F:GTCTTTAAGTGTCGTAAAGCCAC R:TACCGTATTACCTTTGCCGGA	250

注:F 为上游引物;R 为下游引物。

表 2 鲍曼不动杆菌常见生物膜基因引物序列及产物长度

耐药基因	引物序列 (5'→3')	产物长度 (bp)
AbaI	F:GTACAGTCGACGTATTTGTTGAATATTTGGG R:CGTACGTCTAGAGTAATGAGTTGTTTTGCGCC	382
Csu E	F:ATGCATGTTTCTCTGGACTGATGTTGAC R:CGACTTGTACCGTGACCGTATCTTGATAAG	976
Csu C	F:ATGGTGATTTGTATGAACAA R:TCATGATGGATCCTCCATTT	834
Csu D	F:TTGTCGGGTGGATGTTTA R:TTGTGGCAATGGATAGGT	807
Omp A	F:CAATTGTTATCTCTGGAG R:ACCTTGAGTAGACAAACGA	966
bla-PER1	F:ATGAATGTCATTATAAAAGC R:AATTGCGCTTAGGGCAGAA	978
surA1	F:CAATTGGTAGCTGGCGATCA R:TTAGGCGGGACTCAGCTTTT	241
Pld	F:CCGTCAATTACCCAAGCTG R:CTGACGTACCTGACGGTTT	662
paaE	F:CTATTTAGCGTGTGTCGGG R:CCTTACAACGACAGGTGCGA	593

注:F 为上游引物;R 为下游引物。

2 结 果

2.1 不同耐药性菌株的构成比和药敏分析结果 110 株鲍曼不动杆菌中,相对敏感菌 25 株,占 22.7%(25/110),相对敏感菌对大部分测试药物敏感,这些菌株对头孢他啶、亚胺培南、美罗培南、头孢哌酮/舒巴坦和环丙沙星均敏感。而多重耐药菌 42 株,占 38.2%(42/110),多重耐药菌对测试的抗菌药物多表现为耐药,耐药率最低的是替加环素,为 11.9%,其余抗菌药物耐药率均大于 55.0%,对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 92.9%、95.2%,对头孢哌酮/舒巴坦耐药率为 95.2%。泛耐药菌 43 株,占 39.1%(43/110),泛耐药菌对抗菌药物高度耐药,耐药率最低的是替加环素,为 4.7%,对其余抗菌药物耐药率均大于 85.0%,对妥布霉素、头孢他啶、亚胺培南、美罗培南、氨曲南和环丙沙星均耐药。

2.2 常见耐药基因检测结果 在 110 株鲍曼不动杆菌中,耐药基因 TEM 和 adeB 具有较高检出率,分别为 64.5%、73.6%(均>50.0%),未检出耐药基因 parC。在 25 株相对敏感菌中,耐药基因 gyrA 和 adeB 检出率分别为 40.0%和 56.0%;在 42 株多重耐药菌和 43 株泛耐药菌中,耐药基因 TEM 和 adeB 具有较高检出率,多重耐药菌的检出率分别为 88.1%和 92.9%,泛耐药菌的检出率分别为 76.7%和 65.1%。见表 3。

表 3 不同耐药性鲍曼不动杆菌常见耐药基因的检出情况[n(%)]				
耐药基因	全部菌株 (n=110)	相对敏感菌 (n=25)	多重耐药菌 (n=42)	泛耐药菌 (n=43)
TEM	71(64.5)	1(4.0)	37(88.1)	33(76.7)
PER	3(2.7)	1(4.0)	2(4.8)	0(0.0)
gyrA	25(22.7)	10(40.0)	11(26.2)	4(9.3)
parC	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
armA	15(13.6)	0(0.0)	12(28.6)	3(7.0)
adeB	81(73.6)	14(56.0)	39(92.9)	28(65.1)

对比不同耐药性的鲍曼不动杆菌耐药基因的检出情况,多重耐药菌的 TEM、armA、adeB 耐药基因检出率比相对敏感菌高,差异有统计学意义($P<0.05$)。泛耐药菌的 TEM 耐药基因检出率比相对敏感菌高,差异有统计学意义($P<0.05$)。相对敏感菌株的 gyrA 耐药基因检出率比泛耐药菌株高,差异有统计学意义($P<0.05$)。多重耐药菌的 gyrA、armA、adeB 耐药基因检出率比泛耐药菌高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

携带 TEM 基因的 71 株菌株除对替加环素外,对其他抗菌药物的耐药率均大于 70.0%;携带 PER 基因的 3 株菌株除对复方磺胺甲噁唑、替加环素和左氧氟沙星外,对其他抗菌药物的耐药率均大于 60.0%;

携带 gyrA 基因的 25 株菌株除对妥布霉素、阿米卡星、复方磺胺甲噁唑和替加环素外,对其他抗菌药物的耐药率大于 50.0%;携带 armA 基因的 15 株菌株除对替加环素外,对其他抗菌药物的耐药率均大于 60.0%;携带 adeB 基因的 81 株菌株除对替加环素外,对其他抗菌药物的耐药率大于 60.0%。见表 4。

表 4 110 株携带不同耐药基因鲍曼不动杆菌的耐药率(%)

抗菌药物	TEM (n=71)	PER (n=3)	gyrA (n=25)	armA (n=15)	adeB (n=81)
氨基糖苷类					
妥布霉素	76.1	66.7	40.0	60.0	60.5
阿米卡星	78.9	66.7	36.0	86.7	66.7
头孢菌素类					
头孢他啶	95.8	66.7	60.0	100.0	79.0
头孢吡肟	94.4	66.7	60.0	100.0	79.0
叶酸代谢抑制剂					
复方磺胺甲噁唑	73.2	33.3	32.0	66.7	61.7
碳青霉烯类					
亚胺培南	94.4	66.7	60.0	100.0	80.3
美罗培南	95.8	66.7	60.0	100.0	80.3
单环 β-内酰胺类					
氨曲南	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
四环素类					
替加环素	9.9	33.3	0.0	6.7	6.2
青霉素+β-内酰胺类					
头孢哌酮/舒巴坦	94.4	66.7	60.0	100.0	77.8
氟喹诺酮类					
环丙沙星	97.2	66.7	60.0	100.0	81.5
左氧氟沙星	81.7	33.3	52.0	80.0	67.9

2.3 常见生物膜基因检测结果 在 110 株鲍曼不动杆菌生物膜基因检测结果中,除了 bla-PER1 基因以外,AbaI、Csu E、Csu C、Csu D、Omp A、surA1、Pld、paaE 基因的检出率均较高(>65.0%)。多重耐药菌和泛耐药菌的 paaE 生物膜基因检出率比相对敏感菌高,差异有统计学意义($P<0.05$)。多重耐药菌的 surA1 生物膜基因检出率比泛耐药菌高,差异有统计学意义 $P<0.05$)。见表 5。

表 5 不同生物膜基因在不同耐药性鲍曼不动杆菌中的检测结果[n(%)]

生物膜基因	全部菌株 (n=110)	相对敏感菌 (n=25)	多重耐药菌 (n=42)	泛耐药菌 (n=43)
AbaI	91(82.7)	18(72.0)	38(90.5)	35(81.4)
Csu E	76(69.1)	20(80.0)	31(73.8)	25(58.1)
Omp A	98(89.1)	24(96.0)	38(90.5)	36(83.7)
Csu D	89(80.9)	22(88.0)	34(81.0)	33(76.7)
Csu C	89(80.9)	22(88.0)	34(81.0)	33(76.7)
bla-PER1	1(0.9)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)
surA1	99(90.0)	24(96.0)	42(100.0) [#]	33(76.7)
Pld	106(96.4)	23(92.0)	41(97.6)	42(97.7)
paaE	98(89.1)	17(68.0)	39(92.9) [*]	42(97.7) [*]

注:与相对敏感菌比较,^{*} $P<0.05$;与泛耐药菌比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨 论

近年来,由于抗菌药物的滥用,鲍曼不动杆菌在国内外出现多重耐药,甚至泛耐药的报道不断增多。根据中国细菌耐药监测网(CHINET)对 2005—2017 年临床常见病原菌分离及耐药监测结果显示,不动杆菌属细菌耐药率及增长率均居首位,2017 年鲍曼不动杆菌对亚胺培南及美罗培南耐药率均已大于 60%,并且在多地区鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率大于 80%,最高可达 91.7%,已经呈现耐药暴发状态,导致临床治疗困难,感染病死率增加^[8]。世界卫生组织已将对碳青霉烯类耐药的鲍曼不动杆菌列入对人类健康构成最大威胁细菌的关键组中,从而优先研究和开发治疗鲍曼不动杆菌感染的方法^[9]。由于抗菌药物使用习惯的不同,同一种细菌在不同地区的耐药表现和耐药机制可能有差异,因此,实验室通过研究分析及时掌握本地区细菌的耐药特点和规律,对指导临床合理用药有重要意义。

本研究的 110 株鲍曼不动杆菌中,相对敏感菌只占 22.7%,而多重耐药菌和泛耐药菌分别占 38.2%和 39.1%,后两者合计占 77.3%,说明临床分离的鲍曼不动杆菌中绝大部分菌株都是耐药菌株。对 3 类不同耐药性的菌株进行药敏结果分析,其中 25 株相对敏感菌对绝大部分药物敏感。42 株多重耐药菌对多类抗菌药物高度耐药,除替加环素以外,对其余抗菌药物耐药率均大于 55.0%,其中对亚胺培南和美罗培南的耐药率均大于 90.0%。43 株泛耐药菌对绝大部分抗菌药物高度耐药,其中包括妥布霉素、头孢他啶、亚胺培南、美罗培南、氨曲南和环丙沙星。这些结果提示,对临床分离的鲍曼不动杆菌,其抗感染治疗方案的确定需慎重对待,必须综合分析实验室、临床科室等部门的信息再应用。

鲍曼不动杆菌耐药发生的机制复杂,包括:(1)产生一种或多种水解酶或钝化酶,如超广谱 β -内酰胺酶等,从而对 β -内酰胺类抗菌药物耐药;(2)抗菌药物作用靶位的改变,如产生 16S rRNA 甲基化酶导致对氨基糖苷类耐药;(3)细菌主动外排系统的过度表达,adeABC 是鲍曼不动杆菌中主要和特有的多重耐药外排泵,其中 adeB 起主要介导作用,主要介导对氨基糖苷类、氟喹诺酮类抗菌药物的耐药^[10-11]。由于基因支持着细菌的基本构造和性能,绝大部分情况下细菌的耐药表型均受基因控制,因此,本研究对收集的菌株进行了常见耐药基因的检测,以便了解本地区该类细菌常见耐药基因携带情况,结果显示,adeB 耐药基因的检出率最高,为 73.6%,提示本地区分离菌株的主动外排系统过度表达是其产生耐药性的原因之一。对不同耐药性鲍曼不动杆菌耐药基因检出结果进行比较,多重耐药菌的 TEM、armA、adeB 耐药基因检出率比相对敏感菌高;泛耐药菌的 TEM 耐药基因检出率同样比相对敏感菌高。以上结果提示,鲍曼不动杆

菌转变为多重耐药菌可能与其携带 TEM、armA、adeB 耐药基因有关,而成为泛耐药菌可能与其携带 TEM 耐药基因有关。鲍曼不动杆菌一旦对碳青霉烯类药物耐药,往往会对头孢菌素类、青霉素类、喹诺酮类等抗菌药物也耐药,表现为多重耐药,甚至泛耐药^[12]。本研究携带不同耐药基因菌株的耐药谱不完全相同,对大多数抗菌药物的耐药率超过 60.0%。在超广谱 β -内酰胺酶基因 TEM 和 PER 检出菌株中,除对替加环素外,携带基因 TEM 菌株对抗菌药物耐药率均比携带基因 PER 菌株耐药率高,提示携带 TEM 基因的菌株更容易导致对抗菌药物耐药。因此,临床医生应根据药敏结果合理用药,杜绝抗菌药物的滥用,防止耐药菌播散流行。

生物膜是构成细菌侵袭力的重要因子,其在细菌的黏附、感染、耐药性与耐药基因的传递、逃避宿主免疫反应等方面具有重要作用^[13]。生物膜形成是一个复杂的过程,需要许多因素协同作用,例如外膜蛋白 A(OmpA)、blaPER-1、CsuA/BABCDE 伴侣-菌丝菌毛组装系统,以及铁的吸收机制(铁螯合分子、BasD 和 BauA)^[14-15]。不同的生长条件会影响生物膜的形成,如温度、pH 值、营养成分和光照等。有研究表明,鲍曼不动杆菌在 28℃ 温度条件下比在 37℃ 温度条件下的生物膜形成能力强,慢生长的细菌并不会使其生物膜形成能力减弱^[16]。本研究结果显示,在决定鲍曼不动杆菌生物膜形成的因素中,除了 bla-PER1 基因以外,AbaI、Csu E、Csu C、Csu D、Omp A、surA1、Pld、paaE 基因的检出率均较高(>65.0%),表明大多数临床分离的鲍曼不动杆菌具有潜在生物膜形成能力。而多重耐药菌和泛耐药菌的 paaE 生物膜基因检出率比相对敏感菌高,差异有统计学意义($P<0.05$),说明菌株携带 paaE 生物膜基因可能与其多重耐药或者泛耐药有关。

4 结 论

临床分离的鲍曼不动杆菌中绝大多数菌株均具有不同程度耐药性,应引起临床医生重视,对这类细菌感染患者需根据药敏结果合理用药;本研究所有菌株中耐药基因 adeB 的检出率最高,提示本地区分离菌株的主动外排系统的过度表达是其产生耐药性的原因之一,多重耐药菌最常检出的耐药基因是 TEM、armA 和 adeB,泛耐药菌中最常检出的耐药基因是 TEM 和 adeB;临床分离的鲍曼不动杆菌可检出多种生物膜基因,具有潜在生物膜形成能力,生物膜基因 paaE 的携带可能在菌株多重耐药和泛耐药菌中起一定作用。

参考文献

- [1] HARDING C M, HENNON S W, FELDMAN M F. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence[J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(2):91-102.

- [2] WEINER L M, WEBB A K, LIMBAGO B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections; summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2011 – 2014 [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2016, 37(11): 1288-1301.
- [3] XU X M, FAN Y F, FENG W Y, et al. Antibiotic resistance determinants of a group of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in China [J]. J Antibiot (Tokyo), 2014, 67(6): 439-444.
- [4] BATRA P, SURBHI K, GOVINDASWAMY A, et al. Antibiotic resistance profile and co-production of extended spectrum beta lactamases and AmpC in *Acinetobacter* spp. in a level 1 trauma center from India [J]. J Lab Physicians, 2019, 11(2): 128-132.
- [5] LIU C, CHANG Y W, XU Y, et al. Distribution of virulence-associated genes and antimicrobial susceptibility in clinical *Acinetobacter baumannii* isolates [J]. Oncotarget, 2018, 9(31): 21663-21673.
- [6] 申丽婷. 鲍曼不动杆菌耐药性及生物膜相关基因的检测分析[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [7] LIU H, WU Y Q, CHEN L P, et al. Biofilm-related genes: analyses in multi-antibiotic resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from mainland China [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 1801-1807.
- [8] 郑少微, 李萍, 张正良, 等. 2005—2017 年中国 CHINET 常见革兰阴性菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的监测结果 [J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(1): 40-44.
- [9] World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities [S]. Geneva, Switzerland: WHO, 2017.
- [10] LEE C R, LEE J H, PARK M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 55-62.
- [11] 穆鹏, 胡方芳, 袁军, 等. 鲍曼不动杆菌抗菌药物耐药机制研究进展 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(8): 47-50.
- [12] 卢赞, 尹利民, 伏改芬, 等. 1 938 株血流感染病原菌分布与耐药特征分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(10): 1354-1357.
- [13] QI L, LI H, ZHANG C F, et al. Relationship between antibiotic resistance, biofilm formation, and biofilm-specific resistance in *Acinetobacter baumannii* [J]. Front Microbiol, 2016, 7: 483-490.
- [14] BARDBARI A M, ARABESTANI M R, KARAMI M, et al. Correlation between ability of biofilm formation with their responsible genes and MDR patterns in clinical and environmental *Acinetobacter baumannii* isolates [J]. Microb Pathog, 2017, 108: 122-128.
- [15] JENNIFER A G, BROCK A A, MICHAEL J M, et al. Role of acinetobactin-mediated iron acquisition functions in the interaction of *Acinetobacter baumannii* strain ATCC 19606T with human lung epithelial cells, *Galleria mellonella* caterpillars, and mice [J]. Infect Immun, 2012, 80(3): 1015-1024.
- [16] SILVA P M, CHONGP, FERNANDO D M, et al. Effect of incubation temperature on antibiotic resistance and virulence factors of *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 [J]. Antimicrob Agents Ch, 2017, 62(1): e01514-e01517.

(收稿日期: 2019-12-19 修回日期: 2020-05-16)

(上接第 2764 页)

- 行为小鼠血清 TPO 和 ANG 的变化 [J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(8): 654-656.
- [8] 黄敏芳, 刘纪猛, 刘灵江, 等. 文拉法辛和艾司西酞普兰治疗抑郁症的效果及对心率变异性及自主神经功能的影响比较 [J]. 中国医药导报, 2018, 3(16): 5678-5679.
- [9] PSYCHOGIOS M N, BEHME D, SCHREGEL K, et al. One-stop management of acute stroke patients; minimizing door-to-reperfusion times [J]. Stroke, 2017, 48(11): 3152-3155.
- [10] ZHANG X Y, LI Y X, LIU D L, et al. The effectiveness of acupuncture therapy in patients with post-stroke depression: an updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 20(8): 9876-9879.
- [11] 谢珊珊, 田珊, 杨颖颖. 交感神经皮肤反应在糖尿病性周围神经病诊断中的应用 [J]. 中国实用医刊, 2018, 45(22): 32-33.
- [12] 郇铮铮, 丛文杰, 郑晓露, 等. 脑卒中后抑郁患者交感神经皮肤反应与血浆多巴胺、5-羟色胺及 HAMD 评分的相关性分析 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(3): 384-387.
- [13] PEISKER T, KOZNAR B, STETKAROVA I, et al. Acute stroke therapy: a review [J]. Trends Cardiovasc Med, 2017, 27(1): 59-66.
- [14] VILLA R F, FERRARI F, MORETTI A. Post-stroke depression: mechanisms and pharmacological treatment [J]. Pharmacol Ther, 2017, 2(3): 908-910.
- [15] 窦静波, 庞红燕, 李云芳, 等. COPD 合并焦虑、抑郁的血清生物标志物研究 [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(12): 926-932.
- [16] 吴红霞, 韩天明, 欧小凡, 等. 血清 Th 细胞因子在脑卒中后抑郁患者血清中的表达水平分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(17): 892-894.

(收稿日期: 2020-03-11 修回日期: 2020-07-12)