

• 论 著 •

昆明地区多重耐药鲍曼不动杆菌耐药特征及同源性分析*

王 佳,曹向红,彭传梅,徐 益,储丹丹,陈秋芳,丁家伟[△]

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

摘 要:**目的** 研究昆明地区多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)耐药流行特征,通过分子流行病学调查明确菌株间亲缘关系,在丰富该地区当前 MDRAB 耐药数据的同时为临床制订合理有效的用药策略提供依据。**方法** 收集 2018 年 1 月至 2020 年 12 月昆明地区两家三级甲等医院(简称医院甲、医院乙)临床分离的非重复 MDRAB 菌株共 92 株,采用微量肉汤稀释法和纸片扩散法检测 MDRAB 对临床常用抗菌药物的敏感性,采用聚合酶链反应扩增 7 种 β -内酰胺酶耐药基因,同时对 92 株 MDRAB 进行分子分型,分析菌株同源性关系。**结果** 92 株 MDRAB 对所检测抗菌药物耐药程度均较高,其中医院甲对氨基糖苷类和喹诺酮类抗菌药物(除环丙沙星)耐药率普遍高于医院乙,而相对于医院乙检出的 MDRAB 对替加环素 14.3%的耐药率,医院甲尚未检测到耐药发生。耐药基因检测结果显示,两家医院检出率较高的是 OXA-23、TEM 和 ADC 基因,未检出 SHV、IMP、VIM、OXA-58 基因。测序及比对结果显示,92 株 MDRAB 包括 12 个序列型(ST),两家医院主要型别有所不同,医院甲以 ST208 型(58.0%)为主要型别,而医院乙以 ST368 型(31.0%)为主要型别。**结论** 临床分离鲍曼不动杆菌耐药现象严重,对各种类型抗菌药物普遍耐药,但对替加环素敏感性较好;携带多种 β -内酰胺酶相关基因是该地区 MDRAB 对 β -内酰胺类抗菌药物高耐药的重要原因之一;两家医院存在不同 ST 的 MDRAB 克隆传播。

关键词:鲍曼不动杆菌; 多重耐药; 耐药基因; 同源性
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.009 **中图法分类号:**R446.5
文章编号:1673-4130(2022)21-2596-06 **文献标志码:**A

Drug resistance and homology analysis of multi-drug resistant
Acinetobacter baumannii in Kunming*

WANG Jia, CAO Xianghong, PENG Chuanmei, XU Yi, CHU Dandan, CHEN Qiufang, DING Jiawei[△]
Department of Clinical Laboratory, Kunming Medical University Affiliated Yan'an Hospital/
Yunnan Cardiovascular Hospital, Kunming, Yunnan 650051, China

Abstract: Objective To study the epidemic characteristics of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) in Kunming, clarify the genetic relationship between strains through molecular epidemiological investigation, enrich the current MDRAB resistance data in this region, and provide a theoretical basis for clinical formulation of reasonable and effective drug use strategies. **Methods** From January 2018 to December 2020, a total of 92 non repetitive MDRAB strains were collected from two third grade first class hospitals in Kunming (hospital A and hospital B for short). The sensitivity of MDRAB to commonly used antibiotics was detected by microdilution method and disk diffusion method, and 7 kinds of β -lactamase resistance genes were amplified by polymerase chain reaction. At the same time, 92 strains of MDRAB were genotyped, and the homology of the strains was analyzed. **Results** A total of 92 strains of MDRAB were highly resistant to the detected antibiotics. Among them, the resistance rate of hospital A to aminoglycosides and quinolones (except for ciprofloxacin) was generally higher than that of hospital B. Compared with the 14.3% resistance rate of MDRAB detected in hospital B to tegacyclin, MDRAB detected in hospital A had not detected drug resistance. The results of drug resistance gene detection showed that OXA-23, TEM and ADC genes had high detection rates in the two hospitals, and SHV, IMP, VIM and OXA-58 genes were not detected. Sequencing and comparison results showed that 92 strains of MDRAB were divided into 12 sequence types (ST), the main types of

* 基金项目:云南省昆明市卫生和计划生育委员会“十百千”项目[2017-sw(后备)-87];云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项
资金项目(202201AY070001-187)。

作者简介:王佳,女,副主任医师,主要从事医学微生物检验研究。 [△] 通信作者, E-mail:1124099288@qq.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221018.1738.004.html\(2022-10-19\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221018.1738.004.html(2022-10-19))

the two hospitals were different,ST208 (58.0%) was the dominant type in hospital A and ST368 (31.0%) was the dominant type in hospital B. **Conclusion** The drug resistance of *Acinetobacter baumannii* isolated from Kunming is serious,and it was generally resistant to various types of antibiotics,but it maintains good sensitivity to tegacyclin. Carrying multiple drug resistance genes is one of the important mechanisms of MDRAB resistance in this region. There are different types of MDRAB clonal transmission in the two hospitals.

Key words: *Acinetobacter baumannii*; multi-drug resistance; drug resistance gene; homology

鲍曼不动杆菌曾经被认为是毒力低、致病性弱的病原菌,20 世纪 70 年代以前,大多数抗菌药物对鲍曼不动杆菌治疗有效。近三十年来,临床上各类抗菌药物的滥用、有创治疗技术的开展、激素类药物和免疫功能抑制剂的广泛使用等都使鲍曼不动杆菌在临床上的检出率及耐药率与日俱增^[1-3]。据统计,全球每年约有 100 万人感染鲍曼不动杆菌,这些感染中有一半是由多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)引起的^[4]。MDRAB 对当今几乎所有常用的抗菌药物都表现出耐药,使得可选择的治疗抗菌药物有限,这已成为一个全球问题,并威胁到全世界的医疗保健系统^[5]。鲍曼不动杆菌不但耐药机制多样,而且存在严重的感染播散现象。对 MDRAB 进行基因分型,明确其同源性关系,有利于及时发现 MDRAB 的暴发流行,追寻传染源和明确传播途径,从而为医院感染控制提供有力的依据。鉴于此,本研究收集了昆明地区两家三甲医院 92 株非重复 MDRAB 进行了相关研究,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2018 年 1 月至 2020 年 12 月昆明医科大学附属延安医院(简称医院甲)、昆明市第一人民医院(简称医院乙)临床分离的非重复 MDRAB 菌株共 92 株,其中医院甲 50 株,医院乙 42 株。

1.2 仪器与试剂 微生物培养箱、VITEK2-Compact 全自动微生物鉴定仪及其配套试剂、抗菌药物纸片、恒温孵育器、离心机、电子天平、PCR 扩增仪、电泳仪、凝胶成像系统,以及 Oligo 公司的引物、Master Mix、核酸染料、DNA 标志物、琼脂糖凝胶、TAE 缓冲液。

1.3 细菌鉴定及药敏试验 菌株的分离、培养参照《全国临床检验操作规程(第 4 版)》进行。采用 VITEK2-Compact 全自动微生物分析仪进行细菌鉴定与药敏试验。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,其余抗菌药物药敏试验均采用微量肉汤稀释法检测最低抑菌浓度(MIC)。结果判定参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2018、2019、2020 年的标准。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,均购自国家卫生健康委员会临床检验中心。MDRAB 纳入标准为对 5 类抗假单胞菌抗菌药物(包括头孢菌素类、氨基糖苷类、喹诺酮类、含 β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂、碳青霉

烯类)中的 3 类或 3 类以上耐药者,收集菌株于-70℃温度条件下保存待用。

1.4 常见 β -内酰胺酶耐药基因检测

1.4.1 DNA 模板制备 采用煮沸法制备聚合酶链反应(PCR)模板。将经过 VITEK2-Compact 全自动微生物鉴定药敏分析系统鉴定后储存于-70℃低温冰箱的 MDRAB 转入血平板,经 18~24 h 培养后,挑取适量菌落到 300 μ L 蒸馏水中,充分振荡混匀,然后 100℃水浴 15 min,13 000 r/min 离心 5 min 后取上清液作为 DNA 模板,-20℃冰箱保存备用。

1.4.2 PCR 扩增 反应体系总体积为 50 μ L,包括 Master Mix 25 μ L,上游引物 1 μ L,下游引物 1 μ L,DNA 模板 2 μ L,蒸馏水 21 μ L。引物序列及产物长度见表 1,参照文献[6-8]设计引物,由北京博迈德基因技术有限公司合成。反应条件:94℃预变性 5 min,然后 94℃变性 30 s,55℃退火 30 s,72℃延伸 60 s,共 30 个循环,最后 72℃延伸 5 min。

表 1 PCR 引物序列

基因名称	引物序列(5′—3′)	产物长度 (bp)
A 类 β-内酰胺酶基因		
SHV	F:GGTTATGCGTTATATTGCCC	865
	R:TTAGCGTTGCCAGTGCTC	
TEM	F:ATCAGCAATAAACACAGC	516
	R:CCCCGAAGAACGTTTTC	
B 类 β-内酰胺酶基因		
IMP	F:CTACCGCAGCAGAGTCTTTAC	587
	R:AACCAGTTTTGCCTTACCAT	
VIM	F:AGTGGTGAGTATCCGACAG	261
	R:ATGAAAGTGCGTGGAGAC	
C 类 β-内酰胺酶基因		
ADC	F:GGTATGGCYGTGGGBGTYATT	445
	R:CTAAGASTTGGTCRAARGGT	
D 类 β-内酰胺酶基因		
OXA-23	F:GATCGGATTGGAGAACCAGA	501
	R:ATTTCTGACCGCATTTCCAT	
OXA-58	F:AAGTATTGGGGCTTGCTG	599
	R: CCCCTCTGCGCTCTACATAC	

1.4.3 PCR 产物分析 扩增完产物经 2% 琼脂糖凝胶,110 V 电泳 30 min,放入凝胶成像系统扫描成像。电泳出现明亮的条带并且该条带与预期产物大小相

同者送北京博迈德基因技术有限公司进行测序,测序结果通过 NCBI 网站 Blast 比对分析。

1.5 菌株同源性分析

1.5.1 DNA 模板制备 采用煮沸法制备 PCR 模板,操作同 1.4.1。

1.5.2 PCR 扩增 反应体系:总体积 50 μ L,包括 Master Mix 25 μ L,上游引物 1 μ L,下游引物 1 μ L, DNA 模板 2 μ L,蒸馏水 21 μ L。管家基因引物参照鲍曼不动杆菌 MLST 数据库(<http://pubmlst.org/>

abauniannii/)牛津方案,扩增柠檬酸合酶(gltA)、DNA 促旋酶亚基 B(gyrB)、葡萄糖脱氢酶 B(gdhB)、同源重组因子(recA)、 60×10^3 伴侣蛋白(cpn60)、葡萄糖-6-磷酸异构酶(gpi)、RNA 聚合酶 σ 因子(rpoD) 7 个管家基因,引物名称及序列、产物长度、用途见表 2,由北京博迈德基因技术有限公司进行合成。反应条件:94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,然后 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s,55 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 60 s,共 30 个循环,最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。

表 2 鲍曼不动杆菌管家基因引物序列

基因	引物名称	引物序列(5'—3')	产物长度(bp)	用途
gltA	Citrato F1	AAT TTA CAG TGG CAC ATT AGG TCC C	722	amp/seq
	Citrato R12	GCA GAG ATA CCA GCA GAG ATA CAC G		amp/seq
gyrB	gyrB_F	TGA AGG CGG CTT ATC TGA GT	594	amp/seq
	gyrB_R	GCT GGG TCT TTT TCC TGA CA		amp/seq
gdhB	GDHB 1F	GCT ACT TTT ATG CAA CAG AGC C	774	amp
	GDH SEC F	ACC ACA TGC TTT GTT ATG		seq
	GDHB 775R	GTT GAG TTG GCG TAT GTT GTG C		amp
	GDH SEC R	GTT GGC GTA TGT TGT GC		seq
recA	RA1	CCT GAA TCT TCY GGT AAA AC	425	amp/seq
	RA2	GTT TCT GGG CTG CCA AAC ATT AC		amp/seq
cpn60	cpn60_F	GGT GCT CAA CTT GTT CGT GA	640	amp/seq
	cpn60_R	CAC CGA AAC CAG GAG CTT TA		amp/seq
gpi	gpi_F	GAA ATT TCC GGA GCT CAC AA	456	amp/seq
	gpi_R	TCA GGA GCA ATA CCC CAC TC		amp/seq
rpoD	rpoD_F	ACC CGT GAA GGT GAA ATC AG	672	amp/seq
	rpoD_R	TTC AGC TGG AGC TTT AGC AAT		amp/seq

1.5.3 PCR 产物分析 扩增后的 PCR 产物送北京博迈德基因技术有限公司进行纯化并测序,将测序结果提交到鲍曼不动杆菌 MLST 数据库中,从而得到每个管家基因的等位基因编号,按照 gltA、gyrB、gdhB、recA、cpn60、gpi、rpoD 的排列顺序,将其编号输入数据库中,即能获得相应菌株的序列型(ST)。

1.6 统计学处理 采用 WHONET 5.6 软件及 Excel 表格对菌株信息进行分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 药敏试验结果 92 株 MDRAB 对所检测抗菌药物耐药程度均较高,对青霉素类、单环 β -内酰胺类、头孢菌素类和碳青霉烯类抗菌药物的耐药率高达 100.0%;在含 β -内酰胺酶抑制剂的复合药物中,医院甲、乙检出的 MDRAB 除对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率为 96.0%、90.5%外,对其余复合药物耐药率均为 100.0%;两家医院检出的 MDRAB 对妥布霉素、复方磺胺甲噁唑、阿米卡星、庆大霉素、左氧氟沙星的耐药率差异较为明显,医院甲检出的 MDRAB 对上述药物

耐药率均在 80.0%以上,而医院乙检出的 MDRAB 耐药率仅为 65.0%左右,甚至更低;两家医院检出的 MDRAB 对米诺环素耐药率差异尤为显著,医院甲耐药率达 62.0%,医院乙耐药率仅为 7.1%;与之相反的是医院甲检出的 MDRAB 对替加环素具有很高的敏感性,耐药率为 0,医院乙检出的 MDRAB 耐药率达到 14.3%。见表 3。

表 3 不同医院检出 MDRAB 对常见抗菌药物的耐药率比较(%)

抗菌药物	耐药率		χ^2	P
	医院甲	医院乙		
头孢哌酮/舒巴坦	96.0	90.5	1.142	0.406
庆大霉素	94.0	69.0	9.892	0.002
妥布霉素	86.0	64.3	5.915	0.026
阿米卡星	92.0	66.7	9.309	0.003
左氧氟沙星	92.0	50.0	20.347	<0.001
替加环素	0.0	14.3	7.641	0.007
米诺环素	62.0	7.1	29.483	<0.001
复方磺胺甲噁唑	88.0	69.0	5.003	0.038
氨苄西林	100.0	100.0	—	—
哌拉西林	100.0	100.0	—	—

续表 3 不同医院检出 MDRAW 对常见抗菌药物的耐药率比较 (%)

抗菌药物	耐药率		χ^2	P
	医院甲	医院乙		
阿莫西林/克拉维酸	100.0	100.0	—	—
氨苄西林/舒巴坦	100.0	100.0	—	—
哌拉西林/他唑巴坦	100.0	100.0	—	—
头孢唑啉	100.0	100.0	—	—
头孢曲松	100.0	100.0	—	—
头孢吡肟	100.0	100.0	—	—
氨曲南	100.0	100.0	—	—
厄他培南	100.0	100.0	—	—
亚胺培南	100.0	100.0	—	—
环丙沙星	100.0	100.0	—	—

注：—为无数据。

2.2 耐药基因检测结果 92 株 MDRAW β -内酰胺酶耐药基因分布如下：88 株携带 OXA-23 基因，占 95.7% (88/92)；77 株携带 ADC 基因，占 83.7% (77/92)；70 株携带 TEM 基因，占 76.1% (70/92)；其余基因检测均为阴性。携带 ADC+OXA-23 基因的菌株占 81.5% (75/92)，携带 TEM+OXA-23 基因的占 73.9% (68/92)，携带 TEM+ADC 基因的占 60.8% (56/92)，携带 TEM+ADC+OXA-23 基因的占 59.8% (55/92)。见表 4。

表 4 92 株 MDRAW β -内酰胺酶耐药基因检测结果

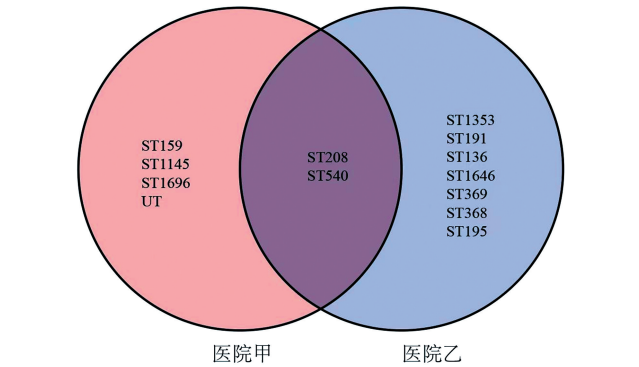
耐药基因	阳性株数 (n)		比例 (%)
	医院甲	医院乙	
TEM	47	23	76.1
OXA-23	47	41	95.7
ADC	39	38	83.7
TEM+ADC	37	19	60.8
TEM+OXA-23	46	22	73.9
TEM+ADC+OXA-23	36	19	59.8
ADC+OXA-23	37	38	81.5
SHV	0	0	0.0
IMP	0	0	0.0
VIM	0	0	0.0
OXA-58	0	0	0.0

2.3 同源性结果分析 将 92 株 MDRAW 各管家基因测序结果提交到鲍曼不动杆菌 MLST 数据库进行比对，共分为 12 个 ST，主要型别包括 ST208 型、ST368 型、ST1145 型、ST195 型和 ST191 型，检测到的其他分型还包括 ST540 型、ST159 型、ST369 型、ST1696 型、ST136 型、ST1646 型、ST1353 型。有 3 株细菌有新的等位基因位点，但鲍曼不动杆菌 MLST 数据库尚未匹配，见表 5。对两家医院 MDRAW 菌株

ST 型别进行对比分析，结果显示两家医院的优势型别各不相同：医院甲以 ST208 为主要型别，占 58.0% (29/50)；其次为 ST1145 型，占 24.0% (12/50)；再次为 ST159 型，占 6.0% (3/50)。医院乙以 ST368 为主要型别，占 31.0% (13/42)；其次为 ST195 型，占 21.4% (9/42)；再次为 ST208 型，占 19.0% (8/42)。两家医院存在共同型别为 ST208 和 ST540 型，其余型别均不同。见表 5、图 1。

表 5 MDRAW 多位点序列分型结果

ST 型	医院甲		医院乙		合计	
	株数 (n)	比例 (%)	株数 (n)	比例 (%)	总株数 (n)	比例 (%)
208	29	58.0	8	19.0	37	40.2
368	0	0.0	13	31.0	13	14.1
1145	12	24.0	0	0.0	12	13.0
195	0	0.0	9	21.4	9	9.8
191	0	0.0	5	11.9	5	5.4
540	2	4.0	2	4.8	4	4.3
159	3	6.0	0	0.0	3	3.3
未匹配	3	6.0	0	0.0	3	3.3
136	0	0.0	2	4.8	2	2.2
1696	1	2.0	0	0.0	1	1.1
369	0	0.0	1	2.4	1	1.1
1646	0	0.0	1	2.4	1	1.1
1353	0	0.0	1	2.4	1	1.1



注：UT 为鲍曼不动杆菌 MLST 数据库尚未匹配 ST。

图 1 两家医院 MDRAW 的 ST 型分布

3 讨 论

MDRAW 由于其扩展的耐药基因组可逃避宿主的免疫效应，能够在生物膜中生长，在极端环境条件下生存，并以最小的代谢率转向潜在的生长形式，治疗可选择的抗菌药物有限等，使其成为耐药较严重的病原体之一^[6]。根据中国细菌耐药监测网公布的数据显示，中国常见革兰阴性菌对碳青霉烯类等抗菌药物耐药情况非常突出，而 MDRAW 表现更为明显^[7]。本研究分离的 92 株 MDRAW 中，对青霉素类、头孢菌素类及碳青霉烯类抗菌药物的耐药率高达 100.0%，对庆大霉素、妥布霉素、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁

唑、阿米卡星的耐药率均大于或等于 50.0%，仅对替加环素保持较高敏感率。虽然两家医院 MDRAB 均存在高耐药现象，但是对某些类别抗菌药物的耐药性不尽相同，如：医院甲检出的 MDRAB 对米诺环素耐药率达 62.0%，而医院乙检出的 MDRAB 耐药率仅为 7.1%；医院甲检出的 MDRAB 对替加环素具有很高的敏感性，耐药率为 0，医院乙检出的 MDRAB 耐药率达到 14.3%。推测上述耐药性差异是由于本地区不同医院常使用的抗菌药物存在差异所导致。

MDRAB 对不同抗菌药物的耐药性由不同的耐药机制介导：产生水解酶，膜通透性降低，外膜蛋白改变、缺失及主动外排系统过表达均可以导致细菌多重耐药。MDRAB 在内源性基因突变和高水平基因组可塑性的双重影响下，细菌菌体表面外排泵表达过度，能够排出如庆大霉素、卡那霉素、氯霉素、红霉素、喹诺酮类等抗菌药物，尤其是外排泵 RND 系统中的 AdeABC 泵，在 MDRAB 对氨基糖苷类药物的耐药机制中发挥重要作用，加之生物膜保护作用，抗菌药物无法进入鲍曼不动杆菌的菌体内，使得 MDRAB 逃避了抗菌药物的杀灭作用，继而对多种抗菌药物均耐药^[8]。目前，研究得较多、较透彻的是鲍曼不动杆菌对临床常用的 β -内酰胺类抗菌药物敏感性下降的机制。鲍曼不动杆菌的 β -内酰胺酶按照 Ambler 分类分为 A、B、C 和 D 4 种分子类型^[9]：A 类酶为超广谱 β -内酰胺酶 (ESBL)，主要包括 SHV、TEM、CTX-M、PER 和 GES 等型^[10-12]；B 类酶又称为金属 β -内酰胺酶 (MBL)，因其催化活性需要锌离子等金属离子而得名^[13]；C 类酶为头孢菌素酶 (AmpC 酶)，可由染色体和质粒介导，产此类酶鲍曼不动杆菌对头霉素类、单环类和第 1~3 代头孢菌素类抗菌药物耐药且不被 β -内酰胺酶抑制剂所抑制^[14]；D 类酶又叫苯唑西林酶 (OXA 酶)，属于弱的碳青霉烯类水解酶，但当其上游携带强启动子的 ISAba1 等可移动元件过度表达时，可导致产此类酶鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药。MDRAB 对碳青霉烯类抗菌药物耐药机制中，产生 β -内酰胺类水解酶为其最普遍的机制，为进一步分析两家医院 MDRAB 对碳青霉烯类抗菌药物的耐药机制，本研究选取 7 种常见 β -内酰胺酶耐药基因 (SHV、TEM、IMP、VIM、ADC、OXA-23、OXA-58) 进行检测，结果显示 OXA-23、ADC、TEM 基因为 MDRAB 主要携带的耐药基因，分别有 95.7%、83.7%、76.1% 的菌株检出，而 SHV、IMP、VIM、OXA-58 基因均未检出。本研究中，MDRAB 对青霉素类、头孢菌素类和碳青霉烯类抗菌药物均表现出极高的耐药率，与 TEM、ADC、OXA-23 基因的高检出率相符，表明 MDRAB 对 β -内酰胺类抗菌药物高耐药的产生与菌株携带 TEM、ADC、OXA-23 基因密切相关。医院甲携带耐药基因以 TEM、OXA-23 为主，而医院

乙携带耐药基因则以 OXA-23、ADC 为主，两家医院携带耐药基因的差异，有可能是导致两家医院分离的 MDRAB 耐药率不同的主要原因。从上述结果来看，医院甲对氨基糖苷类、喹诺酮类抗菌药物 (除环丙沙星) 耐药率相对医院乙总体偏高，推测是由于各医院的治疗手段、消毒措施、环境等各不相同，暴露的感染危险因素也不尽相同，致使细菌面临的选择性压力不同，导致菌株的耐药性出现差异。此外，医院甲的 MDRAB 是否具备其他耐药机制，如膜蛋白的改变及外排泵的过度表达等，值得以后的研究继续对其进行进一步探讨。

MDRAB 作为一种院内感染条件性致病菌，在其生存过程中，保持遗传性的同时不断发生变异，携带各种耐药基因的多重耐药和泛耐药菌株克隆传播是造成世界各地医院暴发流行的原因。本研究对选取的 92 株 MDRAB 进行同源性分析，结果显示 92 株 MDRAB 包括 ST208、ST368、ST1145、ST195、ST191、ST540、ST159、ST369、ST1696、ST136、ST1646、ST1353 型共 12 个型别，其中 ST208 型包含 37 株，占 40.2%，其次是 ST368 型，共检出 13 株，占 14.1%。分别对两家医院菌株进行同源性分析，发现两家医院的主要型别并不一致。医院甲以 ST208 型为主要型别，占 58.0%；医院乙则以 ST368 型为主要型别，占 31.0%，这说明两家医院在各自医院不同科室可能存在克隆传播现象，但是目前未发生明显的医院间 MDRAB 菌株克隆传播。虽然医院乙 ST208 型所占比例仅为 19.0%，不是该医院 MDRAB 菌株的主要型别，但仍然需要警惕未来同一地区不同医院间的 ST208 克隆株流行传播的可能。

参考文献

- [1] MANCILLA-ROJANO J, CASTRO-JAIMES S, OCHOA S A, et al. Whole-genome sequences of five acinetobacter baumannii strains from a child with leukemia M2 [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 132.
- [2] SHIRMOHAMMADLOU N, ZEIGHAMI H, HAGHI F, et al. Resistance pattern and distribution of carbapenemase and antiseptic resistance genes among multidrug-resistant Acinetobacter baumannii isolated from intensive care unit patients [J]. J Med Microbiol, 2018, 67(10): 1467-1473.
- [3] DAN N, YUE H, ZHOU C, et al. Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for Acinetobacter baumannii infection [J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1): 26.
- [4] CHRISTIAN M H, SETH W H, MARIO F F. Uncovering the mechanisms of Acinetobacter baumannii virulence [J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(2): 91-102.
- [5] LI X, SONG Y, WANG L, et al. A potential combination therapy of berberine hydrochloride with (下转第 2606 页)

Youden index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection[J]. *Biom J*, 2008, 50(3): 419-430.

[20] GUPTA D, LIS C G. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature[J]. *Nutr J*, 2010, 9: 69.

[21] WU N, CHEN G, HU H, et al. Low pretherapeutic serum albumin as a risk factor for poor outcome in esophageal squamous cell carcinomas[J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(3): 481-485.

[22] MCMILLAN D C, WATSON W S, O' GORMAN P, et al. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss[J]. *Nutr Cancer*, 2001, 39(2): 210-213.

[23] MEYER E J, NENKE M A, RANKIN W, et al. Corticosteroid-binding globulin: a review of basic and clinical advances[J]. *Horm Metab Res*, 2016, 48(6): 359-371.

[24] AZAB B, KEDIA S, SHAH N, et al. The value of the pre-treatment albumin/globulin ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2013, 28(12): 1629-1636.

[25] XIAO S, FENG F, LIU N, et al. Preoperative albumin level is superior to albumin-globulin ratio as a predicting indicator in gastric cancer patients who underwent curative resection [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9931-9938.

[26] ZHANG C C, ZHANG C W, XING H, et al. Preoperative inversed albumin-to-globulin ratio predicts worse oncologic prognosis following curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 9929-9939.

[27] LU P, MA Y, WEI S, et al. A low albumin-to-globulin ratio predicts a poor prognosis in patients with metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 621592.

[28] MIURA N, MORI K, LAUKHTINA E, et al. Prognostic value of the preoperative albumin-globulin ratio in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy: results from a large multicenter international collaboration[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2021, 51(7): 1149-1157.

[29] ATSUMI Y, KAWAHARA S, KAKUTA S, et al. Low preoperative albumin-to-globulin ratio is a marker of poor prognosis in patients with esophageal cancer[J]. *In Vivo*, 2021, 35(6): 3555-3561.

[30] DENG J, ZHANG P, SUN Y, et al. Prognostic and clinicopathological significance of platelet to lymphocyte ratio in esophageal cancer: a meta-analysis[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(3): 1522-1531.

[31] YANG Y, XU H, ZHOU L, et al. Platelet to lymphocyte ratio is a predictive marker of prognosis and therapeutic effect of postoperative chemotherapy in non-metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 479: 160-165.

[32] FENG J F, HUANG Y, CHEN Q X. Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 58.

(收稿日期: 2022-03-21 修回日期: 2022-06-25)

(上接第 2600 页)

antibiotics against multidrug-resistant acinetobacter baumannii[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 660431

[6] WILLYARD C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats[J]. *Nature*, 2017, 543(7643): 15.

[7] 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.

[8] AMBROSI C, SCRIBANO D, ALEANDRI M, et al. Acinetobacter baumannii virulence traits: a comparative study of a novel sequence type with other italian endemic international clones[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1977.

[9] REZA R, ABBAS F. Study of genetic diversity, biofilm formation, and detection of Carbapenemase, MBL, ESBL, and tetracycline resistance genes in multidrug-resistant Acinetobacter baumannii isolated from burn wound infections in Iran[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8: 172.

[10] MARZIEH S, AMIR S M, ABAS B, et al. Prevalence of ESBL and MBL encoding genes in Acinetobacter baumannii strains isolated from patients of intensive care units (ICU)[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2015, 22(4): 424-429.

[11] ALY M M, ALSAUD N A, ELROBH M S, et al. High prevalence of the PER-1 gene among carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in Riyadh, Saudi Arabia[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(11): 1759-1766.

[12] NAZLI Z A, LAURENT P, RESAT S O, et al. GES-type and OXA-23 carbapenemase-producing Acinetobacter baumannii in Turkey[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(4): 1145-1146.

[13] JEON J H, LEE J H, LEE J J, et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 9654-9692.

[14] VIJAYASHREE P J, SMILINE G A S, PARAMASIVAM A. An insight into the emergence of Acinetobacter baumannii as an oro-dental pathogen and its drug resistance gene profile-an in silico approach[J]. *Heliyon*, 2018, 4(12): e01051.

(收稿日期: 2022-02-12 修回日期: 2022-06-28)