

· 论 著 ·

鲍曼不动杆菌耐药性与外排泵基因、外膜孔蛋白基因的相关性研究*

陈荣忠¹, 杨子依², 向 蓉^{1△}

1. 南方医科大学附属小榄医院检验科, 广东中山 528415; 2. 邵阳学院医学检验学院, 湖南邵阳 422000

摘要:目的 探讨鲍曼不动杆菌的分子流行病学特征, 检测其外排泵基因及外膜孔蛋白基因的携带情况, 进一步研究外排泵及外膜孔蛋白与菌株耐药性的关系。方法 收集广东省中山市西北部区域的鲍曼不动杆菌临床分离株, 采用 PCR 技术扩增鲍曼不动杆菌的外排泵基因(ade B、ade R、ade S、ade J、abe M)以及外膜孔蛋白 carO 基因, 同时对其进行抗菌药物耐药性检测。结果 耐碳青霉烯类抗菌药物的鲍曼不动杆菌(CRABA)耐药性明显高于对碳青霉烯类抗菌药物敏感的鲍曼不动杆菌(CSABA), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中有 4 株 CRABA 菌株对替加环素耐药。CRABA 菌株中 ade B、ade R、ade S 以及 ade J 的检出率明显高于 CSABA 菌株, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); abe M 基因在 CRABA 与 CSABA 菌株中的检出率差异无统计学意义($P > 0.05$)。外膜孔蛋白 carO 基因在 CRABA 菌株中的检出率高于 CSABA 菌株, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 外膜孔蛋白以及外排泵系统是该地区 CRABA 的重要耐药机制之一, 其中 abe M 基因可能与 CRABA 菌株耐药性无关。

关键词: 外排泵基因; 外膜蛋白; 碳青霉烯酶; 鲍曼不动杆菌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.24.006

中图法分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2022)24-2969-06

文献标志码: A

Study on correlation between drug resistance of *Acinetobacter baumannii* with efflux pump gene and outer membrane porin gene*

CHEN Rongzhong¹, YANG Ziyi², XIANG Rong^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Xiaolan Hospital, Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong 528415, China; 2. College of Medical Laboratory, Shaoyang University, Shaoyang, Hunan 422000, China

Abstract: **Objective** To investigate the molecular epidemiological characteristics of *Acinetobacter baumannii*, to detect the carrying status of efflux pump gene and outer membrane porin gene, and to further study the relationship between the efflux pump and the outer membrane porin with the strain drug resistance. **Methods** The clinical isolated strains of *Acinetobacter baumannii* were collected from the northwest oregon of Zhongshan City, Guangdong Province. The efflux pump genes (ade B, ade R, ade S, ade J, abe M) and outer membrane porin carO gene of *Acinetobacter baumannii* were amplified by PCR technology, meanwhile their antimicrobial resistance was detected. **Results** The drug resistance of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRABA) was significantly higher than that of carbapenem-sensitive *Acinetobacter baumannii* (CSABA), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Among them, 4 CRABA strains were resistant to tigecycline. The detection rates of ade B, ade R, ade S and ade J in CRABA strains were significantly higher than those in CSABA strains, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the detection rates of Abe M gene between CRABA and CSABA strain ($P > 0.05$). The detection rate of outer membrane porin carO gene in CRABA strains was higher than that in CSABA strains, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The outer membrane porin and efflux pump system are one of the important drug resistance mechanisms of CRABA in this region, in which the abe M gene may not be related to the drug resistance of CRABA strains.

Key words: efflux pump gene; outer membrane protein; carbapenemase; *Acinetobacter baumannii*

鲍曼不动杆菌为革兰阴性球杆菌, 常存在于人体 的皮肤、口腔、呼吸道、胃肠道和泌尿道中, 在自然环

* 基金项目: 广东省中山市医学科研项目(2021J327)。

作者简介: 陈荣忠, 男, 主管技师, 主要从事细菌耐药机制方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 644701730@qq.com。

境中分布广泛,可存在于医院各种环境中,近些年来已成为医院内感染的重要病原菌之一。鲍曼不动杆菌具有多种耐药机制,随着抗菌药物的广泛使用,导致鲍曼不动杆菌的检出率及耐药率居高不下,2020 年 CHINET 细菌耐药监测数据显示,鲍曼不动杆菌对美罗培南的耐药率为 73.4%^[1]。碳青霉烯酶的产生是耐碳青霉烯类抗菌药物的鲍曼不动杆菌(CRABA)的主要耐药机制,而主动外排泵系统的表达以及外膜孔道蛋白的丢失或突变也是其重要的耐药机制之一。本文通过分析鲍曼不动杆菌主动外排泵相关基因以及外膜孔蛋白 carO 基因的表达,进一步探讨 CRABA 菌株对碳青霉烯类抗菌药物的分子流行病学情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集广东省中山市西北部区域 2019 年 1 月至 2021 年 12 月临床分离的鲍曼不动杆菌共 152 株(剔除重复株,同一患者只留取首次分离株),其中 CRABA 86 株,对碳青霉烯类抗菌药物敏感的鲍曼不动杆菌(CSABA)有 66 株。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 主要仪器 VITEK-2 全自动微生物鉴定和药敏分析仪(法国生物梅里埃公司),凝胶成像仪(美国 Bio-rad 公司),2720Thermal Cycler PCR 扩增仪(美国 ABI 公司),DYY-2C 型水平电泳仪(北京六一仪器厂)。

1.2.2 主要试剂 哥伦比亚血平板、MH 琼脂平板购自广州市迪景微生物科技有限公司,替加环素药敏缓冲液购自珠海迪尔生物有限公司,外排泵基因及外膜孔蛋白 carO 基因引物(表 1)、DNA Marker、Premix 溶液等 PCR 实验相关试剂购自上海生工生物工程股份有限公司,质控菌株为大肠埃希菌(ATCC25922),铜绿假单胞菌(ATCC27853)均购自卫生部临床检验中心。

1.3 方法

1.3.1 收集 CRABA 菌株来源患者的临床资料 收集 CRABA 菌株来源患者的一般资料,包括性别、年龄,菌株来源科室、标本等。

1.3.2 药物敏感试验 严格按照 2020 年 CLSI-M100 第 30 版^[2]推荐的方法进行药敏试验,采用 VITEK-2 全自动微生物鉴定和药敏分析仪检测细菌的最低抑菌浓度(MIC),纸片扩散法(K-B 法)检测细菌的抑菌圈直径。对于替加环素 K-B 法的药敏折点,参照美国 FDA 的药敏标准进行判读^[3]。头孢哌酮/舒巴坦的药敏折点参照头孢哌酮的药敏标准进行判读^[4]。

1.3.3 基因检测 挑取新鲜菌落,采用加热煮沸法制备细菌 DNA 模板,PCR 扩增 6 种外排泵基因(ade B、ade R、ade S、ade J、abe M)和外膜孔蛋白 carO 基

因(外排泵基因反应参数:94 ℃ 预变性 5 min;94 ℃ 30 s,52 ℃ 50 s,72 ℃ 60 s 共 30 个循环;72 ℃ 7 min。carO 基因反应参数:94 ℃ 预变性 5 min;94 ℃ 60 s,54 ℃ 30 s,72 ℃ 60 s 共 30 个循环;72 ℃ 7 min),扩增产物经 2% 琼脂糖凝胶、120 V 电泳约 25 min,通过凝胶成像仪获取图像及进行分析。

1.3.4 基因测序 PCR 扩增产物送至上海生工生物工程股份有限公司进行纯化及测序,结果在 NCBI 上经 BALST 比对。

表 1 靶基因 PCR 扩增引物及产物长度

靶基因	扩增引物序列(5'—3')	扩增产物长度(bp)
adeB	F:TTA ACG ATA GCG TTG TAA CC	541
	R:TGA GCA GAC AAT GGA ATA GT	
adeR	F:ACT ACG ATA TTG GCG ACA TT	447
	R:GCG TCA GAT TAA GCA AGA TT	
adeS	F:TTG GTT AGC CAC TGT TAT CT	544
	R:AGT GGA CGT TAG GTC AAG TT	
adeJ	F:ATT GCA CCA CCA ACC GTA AC	463
	R:TAG CTG GAT CAA GCC AGA TA	
abeM	F:GTA GGT GTA GGC TTA TGG A	703
	R:GTA CCG AAG TGA CTG AAA T	
carO	F:ATG AAA GTA TTA CGT GTT TTA GTG	750
	R:TTA CCA GTA GAA GTT TAC ACC	

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据统计分析,应用 WHONET 5.6 软件对鲍曼不动杆菌的抗菌药物敏感性进行描述性分析,计数资料用百分率表示,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 CRABA 菌株来源患者的临床资料 86 株 CRABA 临床菌株来源患者的年龄为 7 d 至 99 岁,其中男性患者 56 例,女性患者 30 例,男女比例为 1.87 : 1。86 株 CRABA 菌株主要分布于重症监护室 48 株(55.8%),神经外科 11 株(12.8%),神经内科 8 株(9.3%),胸心外科 6 株(7.0%),呼吸内科 5 株(5.8%),内分泌科 2 株(2.3%),骨科、妇科、口腔科、感染科、手外科以及肿瘤科各 1 株。86 株 CRABA 菌株来源标本的类型以呼吸道标本为主,占 86.0%;其次为伤口分泌物,占 7.0%;血液标本占 3.5%;尿液标本占 2.3%;脓液标本占 1.2%。

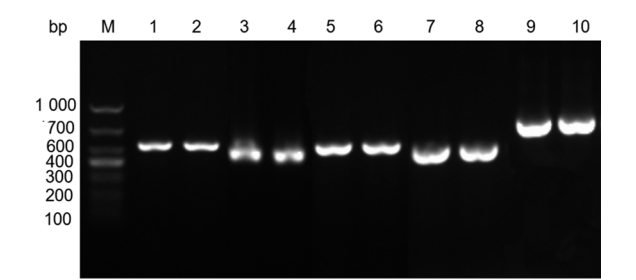
2.2 药物敏感试验 对 152 株鲍曼不动杆菌进行 14 种抗菌药物的体外敏感试验(表 2),其中 CRABA 对抗菌药物的耐药性明显高于 CSABA,差异具有统计学意义($P<0.05$)。其中有 4 株 CRABA 菌株对替加环素耐药,耐药率为 5.6%;CRABA 对头孢哌酮/舒

巴坦的耐药率为 24.4%，对米诺环素的耐药率为 58.0%，对其余抗菌药物的耐药率均高于 70%。

抗菌药物	CRABA(<i>n</i> =86)		CSABA(<i>n</i> =66)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
氨苄西林/舒巴坦	86	100.0	66	0.0
哌拉西林/他唑巴坦	86	89.5	66	0.0
头孢哌酮/舒巴坦	86	24.4	66	0.0
头孢他啶	86	100.0	66	1.5
头孢吡肟	86	88.4	66	1.5
亚胺培南	86	100.0	66	0.0
美洛培南	86	100.0	66	0.0
庆大霉素	86	75.6	66	1.5
妥布霉素	86	70.9	66	0.0
环丙沙星	86	100.0	66	3.0
左氧氟沙星	86	94.2	66	3.0
甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	86	83.7	66	0.0
米诺环素	69	58.0	54	1.9
替加环素	72	5.6	54	0.0

2.3 外排泵基因的检测 152 株鲍曼不动杆菌中,分别检出 ade B 122 株、ade R 104 株、ade S 114 株、ade J 138 株、abe M 146 株,并对扩增产物进行测序确认,见图 1。86 株 CRABA 菌株中 ade B(95.3%, 82/86)、ade R(80.2%, 69/86)、ade S(94.2%, 81/86)以及 ade J(96.5%, 83/86)的检出率明显高于 66 株 CSABA 菌株中 ade B(60.6%, 40/66)、ade R(53.0%, 35/66)、ade S(50.0%, 33/66)以及 ade J

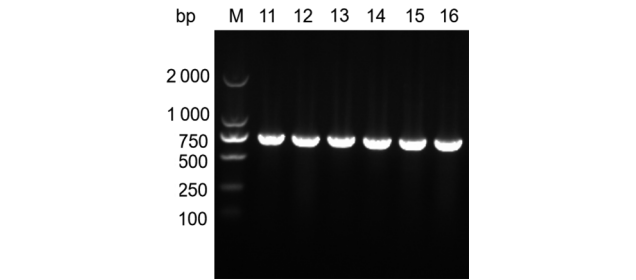
(83.3%, 55/66)的检出率,差异均有统计学意义($P<0.05$);abe M 基因在 CRABA 与 CSABA 菌株中的检出率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。



注:M 为 DNA Marker;1~2 为 ade B 外排泵基因(541 bp);3~4 为 ade R 外排泵基因(447 bp);5~6 为 ade S 外排泵基因(544 bp);7~8 为 ade J 外排泵基因(463 bp);9~10 为 abe M 外排泵基因(703 bp)。

图 1 鲍曼不动杆菌外排泵基因电泳图

2.4 外膜孔蛋白 carO 基因的检测 152 株鲍曼不动杆菌中,共检出 carO 基因 135 株,检出率为 88.8%,扩增产物进行测序确认,见图 2。其中 carO 基因在 CRABA 菌株的检出率(95.3%)明显高于 CSABA 菌株(80.3%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。



注:M 为 DNA Marker;11~16 为 carO 基因(750 bp)。

图 2 鲍曼不动杆菌外膜孔蛋白 carO 基因电泳图

表 3 CRABA 和 CSABA 菌株外膜孔蛋白 carO 基因及外排泵基因检出率比较[*n*(%)]

菌株	<i>n</i>	carO	ade B	ade R	ade S	ade J	abe M
CRABA	86	82(95.3)	82(95.3)	69(80.2)	81(94.2)	83(96.5)	85(98.8)
CSABA	66	53(80.3)	40(60.6)	35(53.0)	33(50.0)	55(83.3)	61(92.4)
χ^2		8.511	28.453	16.947	38.884	7.755	4.052
<i>P</i>		0.004	<0.001	<0.001	<0.001	0.009	0.086

3 讨论

鲍曼不动杆菌可引起呼吸机相关性肺炎和血流感染,具有很高的发病率及病死率,尤其是 CRABA 的出现和传播,给临床的抗感染治疗带来重大挑战。由于鲍曼不动杆菌是医院内感染的重要病原体,对其菌株进行流行病学以及相关耐药机制的研究十分重要。本研究对鲍曼不动杆菌的临床数据以及耐药性分析显示,鲍曼不动杆菌的分离株主要存在于重症监护室、神经外科以及神经内科,常见于长期卧床、有侵入性操作史和免疫功能低下的患者。CRABA 菌株对抗菌药物的耐药性明显高于 CSABA。其中 CRABA

菌株对替加环素的耐药率最低(5.6%),头孢哌酮/舒巴坦(24.4%)以及米诺环素(58.0%)次之,对其他抗菌药物的耐药率均高于 70%,该结果与 2020 年 CHINET 细菌耐药监测数据较一致^[1]。抗菌药物的持续过度使用导致鲍曼不动杆菌的耐药性增强,其原因可能是通过基因水平转移获得了各种抗菌药物抗性基因^[5]或其他因素^[6]导致,包括膜通透性降低、抗菌药物靶位的改变、水解酶的产生、外排泵的过度表达以及生物膜的形成等。在所有耐药机制的研究中,外排泵因其广泛的底物特异性和在不同细菌中的广泛分布而成为重要的耐药决定因素之一。

鲍曼不动杆菌的基因组富含药物主动外排泵基因,其外排泵对多种底物表现出特异性,例如抗菌药物、去污剂、杀菌剂以及染料等,除此以外还可排出具有不同生理功能的关键分子,其中最常见的是耐药结节分化家族,主要介导鲍曼不动杆菌的固有耐药以及获得性耐药。本研究表明 Ade ABC、Ade IJK、Abe M 外排泵及调控基因(ade R、ade S)广泛分布于临床鲍曼不动杆菌分离株中,CRABA 菌株各基因的检出率在 80%~98%,CSABA 菌株各基因的检出率在 50%~92%,与 BADWY 等^[7]研究结果相似。在 CRABA 菌株中 ade B 基因的检出率高达 95.3%,与 CSABA 菌株的检出率(60.6%)相比,差异有统计学意义($P<0.05$),表明 ade B 基因是 Ade ABC 外排泵产生耐药的主要因素^[8-9]。Ade ABC 外排泵的表达受上游双组分调控系统 Ade RS 控制,Ade RS 通过碱基的突变可引起 Ade ABC 外排泵的过度表达,本研究发现 CRABA 菌株中 ade R 及 ade S 基因的检出率明显高于 CSABA 菌株,进一步推测在 CRABA 菌株中 Ade RS 控制系统更容易引起 Ade ABC 外排泵的高表达,从而导致菌株耐药性的增高。Ade IJK 外排泵主要与 Ade ABC 外排泵组成复合体结构,对宿主细胞产生毒素作用,Ade J 外排泵与 Ade B 外排泵具有协同效果,Ade J 外排泵可利用四环素类抗菌药物的疏水特性进行识别,可能成为耐替加环素鲍曼不动杆菌的优势基因^[10-11]。本研究中 ade J 基因检出率在 CRABA 与 CSABA 菌株间差异有统计学意义($P<0.05$),其中 4 株对替加环素耐药的 CRABA 菌株均检出 ade J 和 ade B 基因。MATE 家族中的 Abe M 外排泵以 H^+ 驱动力作为主要能量,程建军等^[10]研究表明 abe M 基因的高表达与鲍曼不动杆菌的多重耐药密切相关,BRATU 等^[12]研究指出 abe M 基因对鲍曼不动杆菌菌株多重耐药性的参与较弱。本实验发现 abe M 基因检出率在 CRABA 菌株与 CSABA 菌株间差异无统计学意义($P>0.05$),可能与对碳青霉烯类抗菌药物的耐药无关,而 ade B、ade R、ade S 以及 ade J 基因的检出率在 CRABA 与 CSABA 菌株间差异有统计学意义($P<0.05$),提示本地区 CRABA 的耐药性与 AdeABC 及 Ade IJK 外排泵密切相关。

在鲍曼不动杆菌的外膜蛋白中,carO 是仅次于 OmpA 的第二丰富蛋白质,可通过抑制 NF- κ B 信号传导影响鲍曼不动杆菌在宿主细胞中的黏附和毒力^[13],同时 carO 蛋白参与了亚胺培南、鸟氨酸在鲍曼不动杆菌外膜中的选择性渗透^[14],因此当它发生丢失或突变时,与碳青霉烯类抗菌药物的获得性耐药存在一定联系^[15]。本研究发现,carO 基因的检出率在 CRABA 与 CSABA 菌株间差异有统计学意义($P<$

0.05),carO 基因在 CRABA 菌株中更容易检出。该结果与 ABBASI 等^[16]研究相符,但与潘红超等^[17]的研究不同,可能是由于多种 carO 多态性变体共存于对亚胺培南具有不同特异性的鲍曼不动杆菌种群中所引起,因此还需要对 carO 蛋白的 mRNA 做定量分析,有助于了解 carO 蛋白在不同鲍曼不动杆菌中的表达。

综上所述,鲍曼不动杆菌的耐药机制十分复杂,不同耐药机制之间交错联系,外膜孔蛋白以及外排泵系统是本地区 CRABA 的主要耐药机制之一,其中 abe M 基因可能与 CRABA 菌株耐药性无关。本研究的不足之处在于没有对外排泵基因及外膜孔蛋白基因的表达做定量分析,将在以后的研究中补充,以期进一步明确鲍曼不动杆菌的相关耐药机制。

参考文献

- [1] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2021,21(4):377-387.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S30[S]. Wayne,PA:CLSI,2020.
- [3] 王辉,俞云松,王明贵,等. 替加环素体外药敏试验操作规程专家共识[J]. 中华检验医学杂志,2013,36(7):584-587.
- [4] 耿荣华,陈素明,张树永,等. 北京地区 2 家医院临床分离革兰阴性菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药性特征研究[J]. 中国抗生素杂志,2022,47(4):412-417.
- [5] MUSSI M A,LIMANSKY A S,RELLING V,et al. Horizontal gene transfer and assortative recombination within the *Acinetobacter baumannii* clinical population provide genetic diversity at the single CarO gene,encoding a major outer membrane protein channel[J]. J Bacteriol,2011,193(18):4736-4748.
- [6] PRIVITA V,MONALISA T,VISHVANATH T. Efflux pumps in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Current status and challenges in the discovery of efflux pumps inhibitors[J]. Microb Pathog,2021,152:104766.
- [7] BADWY H M,ALADEL R H,ELKHOLY R M,et al. Role of AdeB gene in multidrug-resistance *Acinetobacter* [J]. Menoufia Med J,2020,33(1):205-209.
- [8] ABDI S N,GHOTASLOU R,ASGHARZADEH M,et al. AdeB efflux pump gene knockdown by Mrna mediated peptide nucleic acid in multidrug resistance *Acinetobacter baumannii*[J]. Microb Pathog,2020,139:103825-103842.
- [9] 周亚玲,阴晴,王中新. 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.
- [10] 程建军,Kesavan Dinesh Kumar,阴晴,等. 鲍曼不动杆菌分子特征及其在替加环素压力下外排泵表达的变化[J]. 医学研究生学报,2020,33(1):18-24. (下转第 2976 页)

综上所述,本研究基于临床常用的 3 项肝癌标志物(AFP、AFP-L3、PIVKA II),通过数据归一化和 LR 建模,可辅助临床进行 HCC 患者发生 MVI 的预测,对于 HCC 患者的精准施治和临床预后判断提供了全新手段。未来需要进一步多中心研究验证该模型的稳定性和有效性,并在实践中不断优化。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H F, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.

[2] XIE L, XIA R, ZHUANG G. Cost-effectiveness of antiviral treatment after resection in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients with compensated cirrhosis[J]. Hepatology, 2018, 68(4): 1476-1486.

[3] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. JNCC, 2022, 2(1): 1-9.

[4] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南: 2019 年版 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961.

[5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南: 2022 年版 [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(4): 367-388.

[6] ZHAO J, GREENE C M, GRAY S G, et al. Long noncoding RNAs in liver cancer: what we know in 2014 [J]. Expert Opin Ther Targets, 2014, 18(10): 1207-1218.

[7] ROAYAIE S, BLUME I N, THUNG S N, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2009, 137(3): 850-855.

[8] 丛文铭, 步宏, 陈杰, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指

南: 2015 版 [J]. 临床与实验病理杂志, 2015, 31(3): 241-246.

[9] 黄晨军, 孙小娟, 童林, 等. 基于肝癌三联检的原发性肝细胞癌微血管侵犯的术前预测研究 [J]. 现代免疫学, 2020, 40(2): 115-120.

[10] 季君, 顾星, 高致远, 等. 凝集素捕获微量离心柱法检测甲胎蛋白异质体在原发性肝癌中的应用评价 [J]. 检验医学, 2011, 26(4): 256-259.

[11] JOHNSON P J, PIRRIE S J, COX T F, et al. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(1): 144-153.

[12] BERHANE S, TOYODA H, TADA T, et al. Role of the GALAD and BALAD-2 serologic models in diagnosis of hepatocellular carcinoma and prediction of survival in patients [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14: 875-886.

[13] HUANG C, FANG M, XIAO X, et al. Validation of the GALAD model for early diagnosis and monitoring of hepatocellular carcinoma in Chinese multicenter study [J]. Liver Int, 2022, 42(1): 210-223.

[14] 黄晨军, 高春芳. 注重肝病标志物及其模型算法应用: 实践与展望 [J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(6): 457-461.

[15] ZHOU J, YU L, GAO X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(36): 4781-4788.

[16] 童林, 高致远, 黄晨军, 等. GALAD 模型在原发性肝细胞癌诊断及微血管侵犯预测中的作用 [J]. 中华检验杂志, 2019, 42(12): 1037-1041.

(收稿日期: 2022-05-11 修回日期: 2022-10-17)

(上接第 2972 页)

[11] MORGAN CHRISTOPHER E, ZHANG Z M, BONO-MO ROBERT A, et al. An analysis of the novel fluorocycline TP-6076 bound to both the ribosome and multidrug efflux pump AdeJ from *Acinetobacter baumannii* [J]. mBio, 2022, 13(1): e0373221.

[12] BRATU S, LANDMAN D, MARTIN D A, et al. Correlation of antimicrobial resistance with beta-lactamases, the OmpA-like porin, and efflux pumps in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* endemic to New York City [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(9): 2999-3005.

[13] ZHANG L, LIANG W, XU S G, et al. CarO promotes adhesion and colonization of *Acinetobacter baumannii* through inhibiting NF- κ B pathways [J]. Int J Clin Exp Med, 2019, 12: 2518-2524.

[14] ZHU L J, CHEN X Y, HOU P F. Mutation of CarO participates in drug resistance in imipenem-resistant *Acine-*

tobacter baumannii [J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(8): e22976.

[15] 高春艳, 侯盼飞. 膜孔蛋白改变在鲍曼不动杆菌对亚胺培南耐药中的作用 [J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(10): 1135-1138.

[16] ABBASI E, GOUDARZI H, HASHEMI A, et al. Decreased CarO gene expression and OXA-type carbapenemases among extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from burn patients in Tehran, Iran [J/OL]. Acta Microbiol Immunol Hung, [2022-04-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31706000/>.

[17] 潘红超, 商安全, 张康见, 等. 亚胺培南耐药的鲍氏不动杆菌 OXA、AdeABC、CarO 基因及生物膜的研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(20): 4572-4575.

(收稿日期: 2022-04-20 修回日期: 2022-10-15)