

住院患儿耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的 耐药及生物膜特征分析

李云云¹ 刘厚昌² 王海平¹ 杜廷义¹ 蒋立¹

(1. 昆明市儿童医院/昆明医科大学附属儿童医院检验科, 云南昆明 650100;
2. 德宏州人民医院/昆明医科大学附属德宏医院检验科, 云南芒市 678400)

[摘要] **目的** 分析住院患儿临床分离的耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 的分布、耐药及生物膜特征, 为住院患儿 CRAB 感染的防治提供参考。**方法** 通过重复回文序列聚合酶链反应将 2019 年 1 月—2022 年 12 月分离的 48 株 CRAB 分为流行株及散发株, 比较这两类菌株耐药及生物膜表型及基因携带情况。**结果** 22 株流行株及 26 株散发株均表现为产 D 类碳青霉烯酶或产结合下调膜孔蛋白的广谱 β -内酰胺酶, 且均携带 *VIM*、*OXA-23*、*OXA-51* 基因。散发株生物膜形成能力强于流行株 ($P<0.05$)。流行株及散发株中均检出生物膜相关 *Bap*、*bfs*、*OmpA*、*CsuE*、*intI1* 基因, 其中 *intI1* 基因在流行株中的检出率高于散发株 ($P<0.05$)。**结论** CRAB 菌株在医院存在定植, 散发株有较强的生物膜形成能力, 具备在医院环境中形成新的克隆传播的可能。因此, 有必要持续监测 CRAB 的流行趋势, 预警流行株的分布, 以降低住院患儿感染 CRAB 的风险。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (4): 358-364]

[关键词] 鲍曼不动杆菌; 碳青霉烯酶; 生物膜; 儿童

Characteristics of drug resistance and biofilm formation in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in hospitalized children

LI Yun-Yun, LIU Hou-Chang, WANG Hai-Ping, DU Ting-Yi, JIANG Li. Clinical Laboratory, Kunming Children's Hospital/Affiliated Children's Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650100 (Jiang L, Email: 674415753@qq.com)

Abstract: Objective To study the distribution, drug resistance, and biofilm characteristics of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) isolated from hospitalized children, providing a reference for the prevention and treatment of CRAB infections in hospitalized children. **Methods** Forty-eight CRAB strains isolated from January 2019 to December 2022 were classified into epidemic and sporadic strains using repetitive extragenic palindromic sequence-based polymerase chain reaction. The drug resistance, biofilm phenotypes, and gene carriage of these two types of strains were compared. **Results** Both the 22 epidemic strains and the 26 sporadic strains were producers of Class D carbapenemases or extended-spectrum β -lactamases with downregulated outer membrane porins, harboring the *VIM*, *OXA-23*, and *OXA-51* genes. The biofilm formation capability of the sporadic strains was stronger than that of the epidemic strains ($P<0.05$). Genes related to biofilm formation, including *Bap*, *bfs*, *OmpA*, *CsuE*, and *intI1*, were detected in both epidemic and sporadic strains, with a higher detection rate of the *intI1* gene in epidemic strains ($P<0.05$). **Conclusions** CRAB strains are colonized in the hospital, with sporadic strains having a stronger ability to form biofilms, suggesting the potential for forming new clonal transmissions in the hospital. Continuous monitoring of the epidemic trends of CRAB and early warning of the distribution of epidemic strains are necessary to reduce the risk of CRAB infections in hospitalized children.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(4): 358-364]

Key words: *Acinetobacter baumannii*; Carbapenemase; Biofilm; Child

[收稿日期] 2023-09-12; [接受日期] 2024-01-12

[基金项目] 昆医联合专项-面上项目 (202301AY070001-172); 昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目 (2022-11-01-009); 昆明市卫生科技人才培养项目 [2022-SW (后备) -50]; 昆明市“春城计划”青年人才专项。

[作者简介] 李云云, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 蒋立, 男, 副主任技师, 副教授。Email: 674415753@qq.com。

鲍曼不动杆菌是革兰氏阴性条件致病菌，可引起肺炎、烧伤和其他伤口感染^[1]。随着广谱抗菌药物的广泛使用，多重耐药鲍曼不动杆菌日趋增多^[2]。尤其是近年来，随着碳青霉烯类药物的大量使用，耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)逐渐增多。据中国抗菌药物监测网络发现，对亚胺培南和美罗培南耐药的鲍曼不动杆菌的检出率分别从2005年的31.0%、39.0%上升到2023年的78.6%、79.5%^[3]，使得临床面临无药可用的窘境。近年来，CRAB在患儿中的检出阳性率亦呈上升趋势，对儿童细菌感染的抗菌治疗带来了极大的困难^[4]。同时，临床分离的鲍曼不动杆菌菌株几乎都具有较强的生物膜形成能力，增强了细菌的耐药性和致病性，有利于菌株在医院环境中定植、播散及流行^[5-6]，给医院感染防控带来了极大的威胁。国外研究显示鲍曼不动杆菌流行株在耐药及生物膜形成上强于散发株，更容易在医院环境形成定植，加强对流行株的清除，是预防医院感染发生的重要手段^[7-8]。因此，本研究对昆明市儿童医院2019年1月—2022年12月住院患儿临床分离的CRAB菌株进行分子分型，比较流行株与散发株的分布范围、耐药及生物膜特征的差异，为住院患儿CRAB感染的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 菌株来源

收集2019年1月—2022年12月昆明市儿童医院临床各类标本分离的非重复住院患儿来源的CRAB菌株48株。

1.2 菌株鉴定及抗生素药敏试验

采用VITEK2Compact全自动微生物分析系统(法国梅里埃)对收集的菌株进行鉴定及药敏试验。药敏试验结果根据美国临床实验室标准化协会标准(<https://clsi.org/standards/>)进行判读。药敏试验检测质控菌株为大肠埃希菌ATCC25922。药敏试验结果显示亚胺培南或者美罗培南耐药则判断为CRAB。

1.3 菌株同源性分析

采用重复回文序列聚合酶链反应(repetitive extragenic palindromic sequence-based polymerase chain reaction, REP-PCR)进行菌株同源性分析。采用煮沸法制备DNA模板。PCR引物由北京擎科

生物科技有限公司(昆明)合成: REP1 (5'-IIIGCGCCGICATCAGGC-3') , REP2 (5'-ACGTCTTATCAGGCCTAC-3')^[9]。反应体系为25 μL, 包括 MasterMix (2×) 12.5 μL, Forward Primer (10 μM) 0.5 μL, Reverse Primer (10 μM) 0.5 μL, DNA模板2 μL, RNase-free ddH₂O 9.5 μL。使用PCR扩增仪(杭州安普生物)扩增的反应条件是: 94℃变性1 min, 40℃退火1 min, 65℃延伸8 min, 共30个循环; 65℃延伸16 min。使用2%的琼脂糖凝胶在DYY-6C型电泳仪(北京六一生物)中进行电泳, 恒定电压100 V, 电泳40 min后在凝胶成像仪(美国Bio-Rad)中成像保存。将其凝胶图像导入Bionumerics 8.0软件进行同源性分析, 48株菌株的系统发育亲缘关系采用相似性系数构建, 条带匹配率为1%, 耐受性差为1.5%, 采用非加权算术平均方法(unweighted pair group method with arithmetic average)进行聚类分析, 相似性系数100%为同源基因型, 同源基因型菌株数在10株及以上的为流行株, 同源基因型菌株数在10株以下的为散发株^[8]。

1.4 碳青霉烯酶抑制剂增强试验

碳青霉烯酶抑制剂增强试验的操作按照《肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识(第二版)》^[10]。将培养18~24 h的CRAB菌悬液浓度调至0.5麦氏浊度, 在MH平板(郑州安图生物工程股份有限公司)上涂布菌液后取4张亚胺培南纸片(英国Oxoid)贴于平板上。第二张亚胺培南纸片滴加5 μL浓度为60 mg/mL的3-氨基苯硼酸溶液(终浓度300 μg/片), 第三张亚胺培南纸片滴加5 μL浓度0.2 mol/L的乙二胺四乙酸溶液(终浓度292 μg/片), 第四张亚胺培南纸片同时滴加5 μL 3-氨基苯硼酸溶液和5 μL 乙二胺四乙酸溶液; 将平板放置在含有5%二氧化碳的恒温培养箱中培养18~24 h后观察纸片抑菌圈直径, 根据细菌抑菌圈的不同确定菌株所产碳青霉烯酶的类型。

1.5 碳青霉烯酶基因及生物膜基因检测

PCR检测的耐药基因包括KPC、SIM、SPM、VIM、IMP、NDM、GIM、OXA-23、OXA-24、OXA-51、OXA-58, 生物膜形成相关基因包括ecpA、rmpA、WabG、LuxS、iutA、magA、fimA、fimH、mrkA、mrkD、mrkH、Bap、abaI、OmpA、CsuE、bfs、intI1。引物及反应体系参考文献[11]。使用1.2% (PCR产物≥500 bp) 或者2.0%

(PCR产物<500 bp)琼脂糖凝胶进行PCR产物测定,稳压模式100 V,电泳40 min,最后凝胶系统拍照保存。

1.6 结晶紫染色法生物膜形成能力定量分析

在96孔聚苯乙烯培养板(无锡耐思)中,每孔加入10 μ L细菌悬液和100 μ L无菌LB培养基,每株菌种设3个重复孔,置于35℃恒温箱中,培养24 h。每孔加入200 μ L无菌PBS清洗3次;加入100 μ L 99.5%甲醇固定20 min后吸出甲醇溶液,自然风干;在培养板中每孔加入100 μ L 1%结晶紫溶液(美国Sigma),室温下染色5 min,吸出培养孔中的结晶紫溶液,用无菌去离子水冲洗干净,放入35℃的恒温箱中烘干;每孔加入200 μ L的无水乙醇,放置在摇床上30 min充分溶解结晶紫;在570 nm波长下,用酶标仪(郑州安图)测定培养孔中培养液的光密度(OD)值,重复测量3次取平均值^[12]。以3个阴性对照孔的平均值 $\pm$ 3倍标准差($\bar{x} \pm 3\sigma$)为临界(OD_c)值,各孔的OD值大于OD_c值则判定为可形成生物膜。

1.7 统计学分析

采用SPSS 25.0统计软件进行统计学分析。采用P-P图和Shapiro-Wilk检验进行正态性检验。不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,采用Mann-Whitney *U*检验比较流行株与散发株生物膜形成能力;计数资料采用频数和百分率(%)表示,组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株分子分型

通过REP-PCR分子分型,检测的48株CRAB菌株共分出17种基因型,全部菌株相似系数在

37%到100%之间。其中22株属于N型基因型,确定为流行株。其余26株菌株分属A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、O、P和Q等16个基因型中,无一个基因型超过10株,确定为散发株(图1)。

2.2 CRAB流行株与散发株的分布情况

22株CRAB流行株与26株CRAB散发株的标本类型均以痰液为主,占比均达70%以上,各类型标本的分布在流行株与散发株之间差异无统计学意义($P>0.05$);标本主要来自儿科重症监护病房;流行株与散发株在各科室间的分布差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 碳青霉烯酶表型和基因型的检测

48株CRAB菌株碳青霉烯酶抑制剂增强试验均显示产D类碳青霉烯酶或产结合下调膜孔蛋白的超广谱 β -内酰胺酶。但基因检测均检出B类酶基因*VIM*及D类酶基因*OXA-23*、*OXA-51*,未检测到A类酶基因*KPC*、B类酶基因*SIM*、*SPM*、*NDM*、*GIM*及D类酶基因*OXA-24*、*OXA-58*,见表1。

2.4 CRAB流行株与散发株生物膜形成定量分析

48株CRAB均能形成生物膜,流行株与散发株形成生物膜能力的中位数(四分位数间距)分别为0.410(0.329, 0.488)、0.470(0.408, 0.630),二者比较差异有统计学意义($Z=-2.059$, $P=0.039$)。

2.5 CRAB流行株与散发株生物膜相关基因分析

生物膜相关基因检测结果显示48株CRAB菌株膜相关蛋白基因*Bap*、*bfs*和*OmpA*的检出率均为100%,菌毛系统基因*CsuE*的检出率为98%(47/48),I类整合子基因*intI1*的检出率为77%(37/48),其余生物膜相关基因未检测出。其中*intI1*基因在流行株的检出率显著高于散发株($P<0.01$)。见表1。

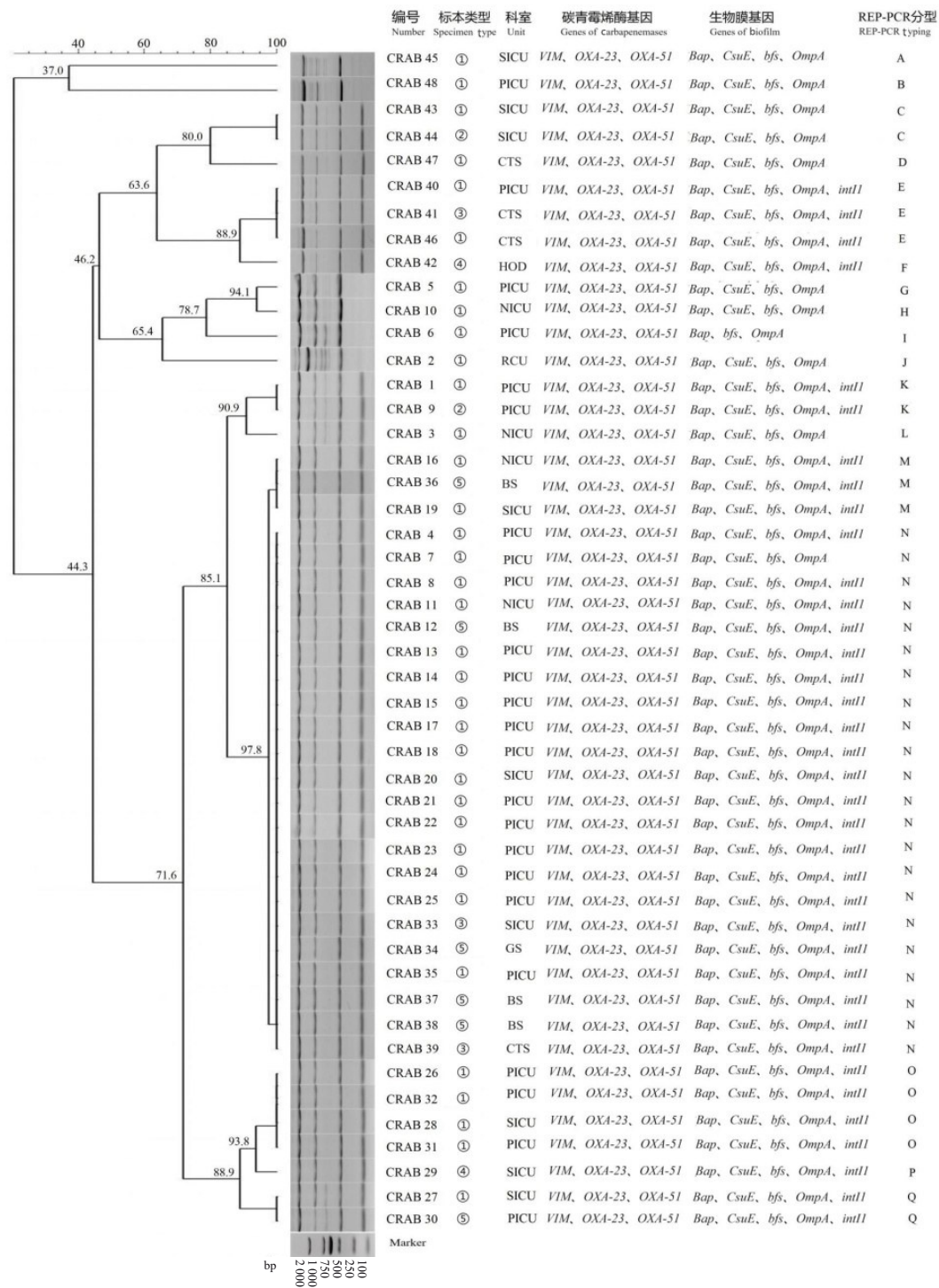


图1 48株CRAB菌株REP-PCR聚类图 根据聚类图,相似性系数为100%的为同源基因型,同源基因型菌株数在10株及以上的为流行株,图1中N型为CRAB的优势流行株。标本类型中,①为痰液,②为脑脊液,③为血液,④为粪便,⑤为分泌物。[CRAB]耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌;[REP-PCR]重复回文序列聚合酶链反应;[SICU]外科重症监护病房;[PICU]儿科重症监护病房;[CTS]心胸外科;[HOD]血液肿瘤科;[NICU]新生儿重症监护病房;[RCU]呼吸内科;[BS]烧伤外科。

表 1 CRAB 流行株和散发株菌株信息及基因分布

项目	流行株 (n=22)	散发株 (n=26)	合计 (n=48)	χ^2 值*	P值*
分离年份					
2019—2020	8(36)	7(27)	15(31)	4.958	0.084
2021	8(36)	4(15)	12(25)		
2022	6(27)	15(58)	21(44)		
标本类型					
痰液	16(73)	19(73)	35(73)	—	0.396 [#]
分泌物	4(18)	2(8)	6(13)		
血液	2(9)	1(4)	3(6)		
脑脊液	0(0)	2(8)	2(4)		
粪便	0(0)	2(8)	2(4)		
来源科室					
PICU	14(64)	10(38)	24(50)	—	0.212 [#]
SICU	2(9)	7(27)	9(19)		
NICU	1(5)	3(12)	4(8)		
心胸外科	1(5)	3(12)	4(8)		
普通外科	1(5)	0(0)	1(2)		
烧伤外科	3(14)	1(4)	4(8)		
呼吸内科	0(0)	1(4)	1(2)		
血液科	0(0)	1(4)	1(2)		
耐药基因					
<i>VIM</i>	22(100)	26(100)	48(100)	—	1.000 [#]
<i>OXA-23</i>	22(100)	26(100)	48(100)	—	1.000 [#]
<i>OXA-51</i>	22(100)	26(100)	48(100)	—	1.000 [#]
生物膜基因					
<i>Bap</i>	22(100)	26(100)	48(100)	—	1.000 [#]
<i>CsuE</i>	22(100)	25(96)	47(98)	—	1.000 [#]
<i>bfs</i>	22(100)	26(100)	48(100)	—	1.000 [#]
<i>OmpA</i>	22(100)	26(100)	48(100)	—	1.000 [#]
<i>intI1</i>	21(95)	16(62)	37(77)	—	0.006 [#]

注：*流行株与散发株数据比较的统计量。#采用 Fisher 确切概率法。[CRAB] 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌；[PICU] 儿科重症监护病房；[SICU] 外科重症监护病房；[NICU] 新生儿重症监护病房。

3 讨论

本研究 REP-PCR 同源性分析结果显示，N 型为我院儿童感染 CRAB 的流行基因型，在不同年份及不同科室中均有检出。从分子流行病学角度，提示了该类菌株在我院环境中存在长期定植，并可能在这些科室之间存在交叉传播。儿童院内获得性 CRAB 感染的危险因素包括长时间住院^[13]、接受机械通气或气管切开术等侵袭性操作等^[14-15]。因此，为控制 N 型菌株在我院的进一步扩散、传播，有必要严格落实流行株检出区域医护人员手卫生及病区消毒，尤其在患儿跨病区转运时，应

对患儿进行主动筛查及隔离。

本研究发现 CRAB 流行株与散发株表型均显示产 D 类碳青霉烯酶或产结合下调膜孔蛋白的广谱 β -内酰胺酶，基因型显示均携带 B 类酶基因 VIM 及 D 类酶基因 OXA-23、OXA-51 型。目前 OXA-23 型、OXA-51 型或 VIM 型碳青霉烯酶基因分布在国内重庆^[16]、江苏^[17]、上海^[18]等地区的患儿分离的 CRAB 菌株中均有检出报道。研究显示 OXA-23、OXA-51 型是 CRAB 携带最多的耐药基因^[19]。产生 OXA-23 的碳青霉烯酶多为质粒介导的，很容易在不同菌株间横向传播。OXA-23 的酶动力学分析表明，编码 OXA-23 的菌株中，相关酶有助于对替卡

西林、阿莫西林、亚胺培南和美罗培南产生耐药性^[20]，特别是OXA-23的存在与亚胺培南的耐药性完全相关^[21]。OXA-51基因是鲍曼不动杆菌的固有基因，携带ISAbal-OXA-51-like的质粒可提供高水平的碳青霉烯耐药性^[22]。然而，目前针对CRAB感染并没有明确的“标准抗菌药物方案”，对CRAB敏感的氨基糖苷类和喹诺酮类药物在儿童中的使用因其可能有的不良反应而受到限制。因此，针对CRAB感染患儿的治疗，有待进一步探索。

本研究还发现我院CRAB流行株、散发株均能形成生物膜，且散发株生物膜形成能力强于流行株，原因可能是CRAB散发株为了与外界极端环境进行生存抵抗，而更容易形成生物膜^[23]。本研究还发现，生物膜形成相关基因Bap、bfs和OmpA在我院CRAB流行株、散发株中100%分布，CsuE也广泛分布于其中，只有整合子基因intI1检出率在流行株与散发株之间存在差异（流行株中的检出率高于散发株）。据研究报道，由于Bap、OmpA、CsuE基因在生物膜形成和成熟过程中起着重要作用，所以普遍存在于鲍曼不动杆菌中^[24-26]。随着鲍曼不动杆菌生物膜形成能力的增强，I类整合子基因intI1的检出率逐渐升高^[27]。本研究intI1基因在我院儿童CRAB流行株中的高检出率与生物膜形成能力弱于散发株的结果存在矛盾，可能是生物膜形成具有异质性特性，与一些未知的黏附因子有关，与某些克隆型无关^[28]。当鲍曼不动杆菌形成生物膜时，不仅会对大多数抗生素药物耐药^[29]，还会使其更易在医院环境中定植^[6]，给患儿和医院带来巨大的负担。因此，有必要持续监测CRAB的流行趋势，尽早切断传染源，避免产生生物膜的CRAB流行克隆株在医院内传播。

由于目前对CRAB产D类酶表型的确认实验较为繁琐，故本研究未对其产D类酶表型进行验证，在今后的研究中有待开发相关便捷的检测方法。其次，由于本研究对生物膜形成的检测是在聚苯乙烯培养板中进行，与真实环境可能存在差异，下一步有待定量分析其不同材料表面的形成效果，以充分评价其环境生存能力。

综上所述，本研究显示，我院CRAB流行株在住院患儿中占有较高比例，提示存在医院定植，有引起院内感染的风险。流行株与散发株在产碳青霉烯酶的表型及携带的相关基因上均不存在明显差异，而散发株有较强的生物膜形成能力，具备在医院环境中形成新的克隆传播的可能。因此，

持续监测CRAB的流行趋势，规范患儿用药，加强病区内患儿的隔离，对医院环境进行及时清洁、消毒，有利于预防CRAB感染的发生。

作者贡献声明：李云云负责实验研究、论文构思、论文撰写、统计分析；刘厚昌、王海平、杜廷义负责技术指导；蒋立负责课题研究设计、研究指导、经费支持、论文审阅。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen[J]. Pathog Dis, 2014, 71(3): 292-301. PMID: 24376225. DOI: 10.1111/2049-632X.12125.
- [2] 付盼, 王传清, 俞蕙, 等. 中国儿童细菌耐药监测组2021年儿童细菌耐药监测[J]. 中国循证儿科杂志, 2022, 17(5): 355-362. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2022.05.006.
- [3] CHINET 中国细菌耐药监测网. 鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药变迁[EB/OL]. [2023-09-03]. <http://www.chinets.com/Data/GermYear>.
- [4] 许彩芳, 许巍. 儿童鲍曼不动杆菌感染及抗生素选择现状研究进展[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(10): 771-776. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2019.10.011.
- [5] Aliramezani A, Douraghi M, Hajihasani A, et al. Clonal relatedness and biofilm formation of OXA-23-producing carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from hospital environment[J]. Microb Pathog, 2016, 99: 204-208. PMID: 27569533. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.08.034.
- [6] Roy S, Chowdhury G, Mukhopadhyay AK, et al. Convergence of biofilm formation and antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infection[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 793615. PMID: 35402433. PMCID: PMC8987773. DOI: 10.3389/fmed.2022.793615.
- [7] Koeleman JG, van der Bijl MW, Stoof J, et al. Antibiotic resistance is a major risk factor for epidemic behavior of *Acinetobacter baumannii*[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2001, 22(5): 284-288. PMID: 11428438. DOI: 10.1086/501901.
- [8] Luo TL, Rickard AH, Srinivasan U, et al. Association of bla_{OXA-23} and bap with the persistence of *Acinetobacter baumannii* within a major healthcare system[J]. Front Microbiol, 2015, 6: 182. PMID: 25814985. PMCID: PMC4357298. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00182.
- [9] Vila J, Marcos MA, Jimenez de Anta MT. A comparative study of different PCR-based DNA fingerprinting techniques for typing of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex[J]. J Med Microbiol, 1996, 44(6): 482-489. PMID: 8636966. DOI: 10.1099/00222615-44-6-482.
- [10] 喻华, 徐雪松, 李敏, 等. 肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识（第二版）[J]. 中国感染与化疗

- 杂志, 2022, 22(4): 463-474.
DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.04.014.
- [11] Abouelfetouh A, Torky AS, Aboulmagd E. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Egypt[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2019, 8: 185. PMID: 31832185. PMCID: PMC6868752. DOI: 10.1186/s13756-019-0611-6.
- [12] Stepanović S, Vuković D, Hola V, et al. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci[J]. APMIS, 2007, 115(8): 891-899. PMID: 17696944. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_630.x.
- [13] 陈金莲, 刘泉波. 某儿童医院鲍曼不动杆菌的临床来源特点及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(5): 573-578. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8689.2023.05.013.
- [14] Ziegler KM, Haywood JD, Sontag MK, et al. Application of the new centers for disease control and prevention surveillance criteria for ventilator-associated events to a cohort of ICU patients identifies different patients compared with the previous definition and physician diagnosis[J]. Crit Care Med, 2019, 47(7): e547-e554. PMID: 30985451. PMCID: PMC7089756. DOI: 10.1097/CCM.00000000000003766.
- [15] 葛艳玲, 单庆文, 邱悦, 等. 儿童侵袭性鲍曼不动杆菌感染的危险因素和耐药模式分析[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(8): 762-768. PMID: 35922185. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220502-00404.
- [16] 曹静平, 景春梅. 儿童感染碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌耐药性及耐药基因型分析[J]. 重庆医学, 2019, 48(20): 3503-3506. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.20.020.
- [17] Zhu Y, Zhang X, Wang Y, et al. Insight into carbapenem resistance and virulence of *Acinetobacter baumannii* from a children's medical centre in eastern China[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2022, 21(1): 47. PMID: 36335338. PMCID: PMC9637306. DOI: 10.1186/s12941-022-00536-0.
- [18] Wang X, Du Z, Huang W, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ST208 producing OXA-23-like carbapenemase in a children's hospital in Shanghai, China[J]. Microb Drug Resist, 2021, 27(6): 816-822. PMID: 33185494. DOI: 10.1089/mdr.2019.0232.
- [19] 宋志伟, 俞莲花, 蔡艳群, 等. 耐碳青霉烯类鲍氏不动杆菌的耐药基因检测及流行病学分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(2): 255-258. DOI: 10.11816/cn.ni.2017-162713.
- [20] Héritier C, Poirel L, Lambert T, et al. Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(8): 3198-3202. PMID: 16048925. PMCID: PMC1196226. DOI: 10.1128/AAC.49.8.3198-3202.2005.
- [21] 范学财, 郭朝阳, 郭宇航, 等. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 OXA-23-like 基因的克隆和表达[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(3): 1331-1336. DOI: 10.13417/j.gab.039.001331.
- [22] Lee YT, Kuo SC, Chiang MC, et al. Emergence of carbapenem-resistant non-*baumannii* species of *Acinetobacter* harboring a *bla_{OXA-51}*-like gene that is intrinsic to *A. baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(2): 1124-1127. PMID: 22083478. PMCID: PMC3264228. DOI: 10.1128/AAC.00622-11.
- [23] Yin W, Wang Y, Liu L, et al. Biofilms: the microbial "protective clothing" in extreme environments[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3423. PMID: 31336824. PMCID: PMC6679078. DOI: 10.3390/ijms20143423.
- [24] 魏兰芬, 潘协商, 张磊, 等. 建立鲍曼不动杆菌生物膜合成相关基因信息分析及 PCR 检测方法[J]. 中国消毒学杂志, 2011, 28(4): 414-417.
- [25] Goh HM, Beatson SA, Totsika M, et al. Molecular analysis of the *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein[J]. Appl Environ Microbiol, 2013, 79(21): 6535-6543. PMID: 23956398. PMCID: PMC3811493. DOI: 10.1128/AEM.01402-13.
- [26] Khoshnood S, Savari M, Abbasi Montazeri E, et al. Survey on genetic diversity, biofilm formation, and detection of colistin resistance genes in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 1547-1558. PMID: 32547124. PMCID: PMC7266307. DOI: 10.2147/IDR.S253440.
- [27] 韩欣欣, 李庆淑, 申丽婷, 等. 鲍曼不动杆菌生物膜形成能力与生物膜相关基因及耐药性之间的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(9): 639-643. PMID: 25230865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.007.
- [28] Kishii K, Hamada M, Aoki K, et al. Differences in biofilm formation and transcription of biofilm-associated genes among *Acinetobacter baumannii* clinical strains belonging to the international clone II lineage[J]. J Infect Chemother, 2020, 26(7): 693-698. PMID: 32249162. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.02.017.
- [29] Al-Shamiri MM, Zhang S, Mi P, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of *Acinetobacter baumannii* enrolled in the relationship among antibiotic resistance, biofilm formation and motility[J]. Microb Pathog, 2021, 155: 104922. PMID: 33932545. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104922.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)