

文章编号 1006-8147(2023)04-0427-05

论 著

## 下呼吸道感染鲍曼不动杆菌毒力基因携带情况及与预后的相关性分析

曹源,崔晓慧,梁歌宏,李洪钧,张欣蕊,王悦

(天津医科大学第二医院风湿免疫科,天津 300211)

**摘要** 目的:了解临床下呼吸道感染标本分离鲍曼不动杆菌的毒力基因与耐药性及预后的关系。方法:收集2021年6月—2022年9月天津医科大学第二医院住院患者下呼吸道感染标本分离的鲍曼不动杆菌219株,PCR扩增以下毒力基因:外膜蛋白A(*ompA*)、生物膜相关蛋白(*bap*)、血红素加氧酶(*hemO*)、群体感应系统组成基因 *abaI* 和 *abaR*。收集相关炎症指标、药敏结果和患者预后信息。结果:219株鲍曼不动杆菌毒力基因 *ompA*、*bap*、*hemO*、*abaI*、*abaR* 的总体携带率分别为83.11%、57.53%、47.49%、69.41%、64.84%。多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)毒力基因 *ompA*、*bap*、*abaI*、*abaR* 携带率高于非多重耐药鲍曼不动杆菌(NMDR-AB)( $\chi^2=27.186, 69.044, 53.067, 68.763$ , 均  $P<0.01$ ),而 *hemO* 的携带率与此相反( $\chi^2=5.366, P<0.05$ );Spearman 相关性分析显示,*ompA*、*bap*、*abaI*、*abaR* 的携带率与预后呈正相关( $r=0.197, 0.303, 0.294, 0.292$ , 均  $P<0.01$ ),且预后不良组菌株同时携带的毒力基因数量也更多。白细胞升高组 *bap* 和 *abaR* 的携带率更高( $\chi^2=6.517, 4.977$ , 均  $P<0.05$ )、C反应蛋白升高组 *ompA* 和 *abaR* 的携带率更高( $\chi^2=7.478, 6.405$ , 均  $P<0.05$ )、PCT升高组 *abaI* 的携带率更高( $\chi^2=5.082, P<0.05$ )。结论:下呼吸道感染标本来源鲍曼不动杆菌普遍携带多种毒力基因,多重耐药株的毒力基因携带率更高,毒力基因携带与患者预后有一定相关性。

**关键词** 鲍曼不动杆菌;下呼吸道感染;毒力基因;耐药性;预后

中图分类号 R563

文献标志码 A

### Virulence gene carrying of *Acinetobacter baumannii* in lower respiratory tract infection and its correlation with prognosis

CAO Yuan, CUI Xiao-hui, LIANG Ge-hong, LI Hong-jun, ZHANG XIN-rui, WANG Yue

(Department of Rheumatology and Immunology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

**Abstract Objective:** To investigate the relationship between virulence genes, drug resistance and prognosis of *Acinetobacter baumannii* isolated from clinical specimens of lower respiratory tract. **Methods:** A total of 219 strains of *Acinetobacter baumannii* isolated from lower respiratory tract samples of hospitalized patients at Tianjin Medical University Second Hospital from June 2021 to September 2022 were collected, and the following virulence genes were amplified by PCR: Outer membrane protein A (*ompA*), biofilm-associated protein (*bap*), Heme oxygenase (*hemO*), quorum sensing system component genes *abaI* and *abaR*. Relevant inflammatory indicators, drug sensitivity results and patient prognosis information were collected. **Results:** The overall carrying rates of virulence genes *ompA*, *bap*, *hemO*, *abaI* and *abaR* of 219 strains were 83.11%, 57.53%, 47.49%, 69.41% and 64.84%, respectively. The carrying rates of virulence genes *ompA*, *bap*, *abaI* and *abaR* in multidrug-resistant *Acinetobacter Baumannii* (MDR-AB) were higher than those in non-multidrug-resistant *Acinetobacter Baumannii* (NMDR-AB) ( $\chi^2=27.186, 69.044, 53.067, 68.763$ , all  $P<0.01$ ). The carrying rate of *hemO* was on the contrary ( $\chi^2=5.366, P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that the carrying rate of *ompA*, *bap*, *abaI* and *abaR* were positively correlated with the prognosis ( $r=0.197, 0.303, 0.294, 0.292$ , all  $P<0.01$ ), and the number of virulence genes carried by the strains in the poor prognosis group was also higher. The carrying rates of *bap* and *abaR* were higher in the increased WBC group ( $\chi^2=6.517, 4.977$ , both  $P<0.05$ ), the carrying rates of *ompA* and *abaR* were higher in the increased CRP group ( $\chi^2=7.478, 6.405, P<0.05$ ), and the carrying rates of *abaI* were higher in the increased PCT group ( $\chi^2=5.082, P<0.05$ ). **Conclusion:** *Acinetobacter baumannii* from lower respiratory tract specimens generally carries multiple virulence genes, and the multidrug-resistant strains have a higher virulence gene carrying rate, and virulence gene carrying has a certain correlation with the prognosis of patients.

**Key words** *Acinetobacter baumannii*; lower respiratory tract infection; virulence gene; drug resistance; prognosis

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)是一种机会性病原体,会在危重和免疫功能低下的患者

中引起严重感染,它尤其存在于医疗保健环境中,可引起呼吸机相关性肺炎、败血症、皮肤和软组织感染、导管相关性感染等<sup>[1]</sup>。2017年世界卫生组织将碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌列入对人类健康构成最大威胁的细菌名单中<sup>[2]</sup>。2021 CHINET 细菌耐

基金项目 天津市科技计划项目(21KJXMR00100)

作者简介 曹源(1997-),女,硕士在读,研究方向:细菌耐药及致病机制;通信作者:王悦, E-mail: wangyue2y@tmu.edu.cn。

药监测网显示鲍曼不动杆菌占呼吸道来源标本分离细菌第2位,并且对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为65.6%、66.5%<sup>[3]</sup>,给临床治疗带来很大难题。

毒力因子是鲍曼不动杆菌在宿主体内定植与感染的过程中产生的许多特异性和非特异性蛋白类物质。这些毒力因子在细胞毒性、细胞黏附、生物被膜形成、细菌耐药性、血清抵抗以及与其他细菌的相互作用中发挥着关键作用<sup>[1,4-5]</sup>,因此毒力与感染及耐药的关系也引起了人们的重视。本研究收集2021年6月—2022年9月天津医科大学第二医院下呼吸道来源标本分离的鲍曼不动杆菌,检测部分毒力基因的携带情况,分析其与耐药性及预后的关系。

## 1 对象和方法

**1.1 研究对象** 收集2021年6月—2022年9月天津医科大学第二医院住院患者下呼吸道来源标本(痰液和支气管肺泡灌洗液)分离的鲍曼不动杆菌。采用Vitek-2 Compact全自动微生物分析仪进行菌株鉴定和药敏分析。纳入标准:(1)住院患者。(2)具有完整临床病例及影像学资料。(3)确诊为鲍曼不动杆菌肺炎患者,同一患者相同部位或不同部位多次培养出鲍曼不动杆菌,只取首次分离株作为研究对象。排除标准:(1)非住院患者。(2)临床病例资料缺失。(3)经临床证实为定植菌或者污染菌者。

参照以下标准区分定植与感染<sup>[6-7]</sup>:(1)具有细菌感染的一般表现:发热、白细胞(WBC)计数和(或)中性粒细胞比例升高、C反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)增高,有肺部感染的体征及影像学表现。(2)存在鲍曼不动杆菌感染的危险因素:长时间住院、入住重症监护室、机械通气、重大手术、侵入性操作、抗菌药物暴露以及严重基础疾病等。(3)2次以上呼吸道标本培养显示纯鲍曼不动杆菌生长或鲍曼不动杆菌优势生长且与临床表现相符。

**1.2 临床资料收集** 病例系统回顾性收集患者的临床资料,主要包括送检标本当日或者24 h内的炎症指标包括WBC、CRP、PCT,检测细菌耐药性并统计患者本次经治疗出院时的结局。根据药敏结果分为多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)组和非多重耐药鲍曼不动杆菌(NMDR-AB)组。MDR-AB的判断标准参照《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》<sup>[8]</sup>。经过治疗患者病情好转出院判定为预后好组,患者死亡或者因病情危重放弃治疗自动出院判定为预后不良组。

**1.3 毒力基因检测** 采用煮沸法提取细菌基因组

DNA,PCR扩增鲍曼不动杆菌以下毒力基因。引物序列见表1,引物由上海生工生物公司合成。PCR反应体系25  $\mu$ L,其中TaKaRa premix Taq 12.5  $\mu$ L, ddH<sub>2</sub>O 8.5  $\mu$ L,正向引物1  $\mu$ L,反向引物1  $\mu$ L,DNA模板2  $\mu$ L。PCR反应条件如下:预变性94℃ 5min,然后变性94℃ 45 s,退火时间30 s(根据各引物退火温度),延伸72℃ 1 min,30个循环后,最后充分延伸72℃ 7 min。PCR产物用1.2%的琼脂糖凝胶电泳,Super Red核酸染色剂染色,在紫外灯下观察结果。

表1 毒力基因PCR扩增引物序列

Tab 1 Primers for PCR amplification of virulence gene

毒力基因	引物序列	产物大小(bp)	退火温度(℃)
<i>ompA</i>	5'-CGCTTCTGCTGCTGCTGAAT-3'	531	58
	5'-CGTGCAGTAGCGTTAGGCTA-3'		
<i>bap</i>	5'-CGTTTCCTGGGTCTGATGTATT-3'	942	60
	5'-GTTATGAAGGCTTCTTTAGTG-3'		
<i>hemO</i>	5'-TCGTGCGCGCTCAAAACAAGCA-3'	249	60
	5'-AGGCCGCTAAATTACGTGCAGC-3'		
<i>abaI</i>	5'-AAAGTTACCGCTACAGGG-3'	435	60
	5'-CACGATGGGCACGAAA-3'		
<i>abaR</i>	5'-TCCTCGGGTCCCAATA-3'	310	50
	5'-TAAATCTACCGCATCAA-3'		

**1.4 统计学处理** 采用SPSS 26.0软件进行数据处理与分析,计数资料以百分率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法,采用Spearman相关性分析毒力基因与预后的关系, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 药敏结果** 共收集符合标准的219株下呼吸道标本来源鲍曼不动杆菌。其中来自痰液标本182株,支气管肺泡灌洗液37株。219株鲍曼不动杆菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、左氧氟沙星、环丙沙星、庆大霉素、亚胺培南、美罗培南的耐药率均大于40%,对米诺环素、替加环素的耐药率较低,小于10%,未发现对多黏菌素B耐药菌株。药敏结果见表2。

**2.2 毒力基因扩增结果** 219株鲍曼不动杆菌中外膜蛋白A(outer membrane protein A, *ompA*)基因阳性182株,携带率为83.11%;生物膜相关蛋白(biofilm associated protein, *bap*)基因阳性126株,携带率为57.53%;血红素加氧酶(heme oxygenase, *hemO*)基因阳性104株,携带率为47.49%;鲍曼不动杆菌群体感应系统组成基因*abaI*阳性152株,携带率为69.41%;*abaR*阳性142株,携带率为64.84%。

**2.3 携带毒力基因与菌株耐药性的关系** 219株呼吸道标本来源的鲍曼不动杆菌临床株经药敏检测:

共有MDR-AB 97株,占比44.29%;NMDR-AB 122株,占比55.71%。采用 $\chi^2$ 检验比较分析发现MDR-AB组毒力基因 $ompA$ 、 $bap$ 、 $abaI$ 、 $abaR$ 的携带率高于NMDR-AB组菌株( $P<0.01$ ),而MDR-AB组毒力基因 $hemO$ 的携带率低于NMDR-AB组菌株( $P<0.05$ ),见表3。

表2 下呼吸道分离鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药情况  
[n(%)]

Tab 2 Resistance of *Acinetobacter baumannii* isolated from lower respiratory tract to common antibiotics[n(%)]

抗菌药物	耐药	中介	敏感
哌拉西林/他唑巴坦	95(43.38)	6(2.74)	118(53.88)
头孢哌酮/舒巴坦	71(32.42)	20(9.13)	128(58.45)
头孢他啶	96(43.83)	3(1.37)	120(54.80)
头孢吡肟	71(32.42)	28(12.78)	120(54.80)
左氧氟沙星	90(41.10)	8(3.65)	121(55.25)
环丙沙星	100(45.66)	0(0)	119(54.34)
庆大霉素	90(41.10)	6(2.74)	123(56.16)
阿米卡星	86(39.27)	10(4.57)	123(56.16)
多西环素	87(39.73)	4(1.82)	128(58.45)
米诺环素	19(8.68)	23(10.50)	177(80.82)
亚胺培南	97(44.29)	0(0)	122(55.71)
美罗培南	96(43.84)	0(0)	123(56.16)
替加环素	2(0.91)	23(10.50)	194(88.59)
多黏菌素B	0(0)	0(0)	219(100)

2.4 携带毒力基因与预后的关系 219例鲍曼不动杆菌感染患者中预后好组共有151例, $ompA$ 、 $bap$ 、 $hemO$ 、 $abaI$ 、 $abaR$ 携带率分别为79.47%、51.66%、50.33%、63.58%、58.94%。预后不良组共有68例, $ompA$ 、 $bap$ 、 $hemO$ 、 $abaI$ 、 $abaR$ 携带率分别为91.18%、

70.59%、42.65%、82.35%、77.94%。*Spearman*相关性分析显示, $ompA$ 、 $bap$ 、 $abaI$ 、 $abaR$ 的携带率与预后呈正相关(均 $P<0.01$ ),见表4。

表3 MDR-AB组与NMDR-AB组毒力基因携带情况比较[n(%)]

Tab 3 Comparison of virulence genes in MDR-AB and NMDR-AB [n(%)]

毒力基因	MDR-AB(n=97)	NMDR-AB(n=122)	$\chi^2$	P
$ompA$	95(97.94)	87(71.31)	27.286	<0.001
$bap$	86(88.66)	40(32.79)	69.044	<0.001
$hemO$	38(39.18)	67(54.92)	5.366	0.021
$abaI$	92(94.85)	60(49.18)	53.067	<0.001
$abaR$	92(94.85)	50(40.98)	68.763	<0.001

表4 鲍曼不动杆菌毒力基因与预后的相关性

Tab 4 Correlation between *Acinetobacter baumannii* virulence genes and prognosis

毒力基因	r	P
$ompA$	0.197	0.003
$bap$	0.303	<0.001
$hemO$	-0.071	0.294
$abaI$	0.294	<0.001
$abaR$	0.292	<0.001

2.5 携带毒力基因与炎症指标的关系 收集患者的临床相关炎症指标包括WBC、CRP和PCT,采用 $\chi^2$ 检验比较分析发现,WBC升高组(WBC $>10\times10^9/L$ ) $bap$ 和 $abaR$ 的携带率更高;CRP升高组(CRP $>8\text{ mg/L}$ )毒力基因 $ompA$ 和 $abaR$ 的携带率更高;PCT升高组(PCT $>1\text{ ng/mL}$ )毒力基因 $abaI$ 的携带率更高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表5。

表5 鲍曼不动杆菌毒力基因携带与炎症指标的关系[n(%)]

Tab 5 Correlation analysis between *Acinetobacter baumannii* virulence gene and inflammatory markers[n(%)]

毒力基因	WBC $>10\times10^9/L$ (n=102)	WBC $\leq 10\times10^9/L$ (n=117)	$\chi^2/P$	PCT $>1\text{ ng/mL}$ (n=57)	PCT $\leq 1\text{ ng/mL}$ (n=162)	$\chi^2/P$	CRP $>8\text{ mg/L}$ (n=186)	CRP $\leq 8\text{ mg/L}$ (n=33)	$\chi^2/P$
$ompA$	89(87.25)	93(79.49)	2.342/0.126	49(85.96)	133(82.10)	0.449/0.503	160(86.02)	22(66.67)	7.478/0.006
$bap$	68(66.67)	58(49.57)	6.517/0.011	40(70.18)	90(55.56)	3.736/0.053	111(59.68)	15(45.45)	2.321/0.128
$hemO$	49(48.04)	56(47.86)	0.001/0.979	30(52.63)	75(46.30)	0.678/0.410	86(46.24)	19(57.58)	1.444/0.230
$abaI$	77(75.49)	75(64.10)	3.328/0.068	47(82.46)	108(66.67)	5.082/0.024	133(71.51)	19(57.58)	2.561/0.110
$abaR$	74(72.55)	68(58.12)	4.977/0.026	42(73.68)	103(63.58)	1.924/0.165	127(68.28)	15(45.45)	6.405/0.011

注:WBC:白细胞;CRP:C反应蛋白;PCT:降钙素原

### 3 讨论

本次共收集下呼吸道标本来源的鲍曼不动杆菌219株,其中MDR-AB 97株,占比44.29%;219株鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率均大于40%,而对头孢哌酮/舒巴坦敏感率在50%以上,对替加环素和多黏菌素的敏感率分别达到近90%~100%,与近年CHINET报告结果一致。上述结果提示鲍曼不动杆菌的多重耐药问题仍应引起临

床高度重视,依据药敏结果合理选用抗菌药物是控制感染的最优决策。

随着鲍曼不动杆菌致病机制的研究进展,毒力基因日益引起研究者的关注。 $OmpA$ 首次于1974年在大肠杆菌中被鉴定为一种热修饰蛋白,并于1977年首次纯化<sup>[8]</sup>。 $OmpA$ 是鲍曼不动杆菌中最有特征性的外膜蛋白,在上皮细胞入侵、诱导宿主细胞凋亡、参与宿主免疫反应、血清抵抗及抗生素耐药性等方



面发挥作用<sup>[9-10]</sup>。*Bap* 是一种大分子细胞表面蛋白,参与细菌生物膜的成熟和维持,生物膜是指细菌黏附于接触表面,自身产生多糖、分泌蛋白及细胞外 DNA 等并将其自身包绕其中而形成的大量细菌聚集膜样物<sup>[11-12]</sup>,与菌株致病密切相关。*Hemo* 基因是新近发现的与鲍曼不动杆菌毒力相关的致病因素。鲍曼不动杆菌对铁的需求在 DNA 复制和新陈代谢等维持生命的过程中起着关键作用<sup>[13]</sup>。血红素是铁的最大储存库,*hemO* 即为与血红素利用有关的基因之一。Giardina 等<sup>[14]</sup>研究发现,具有 *hemO* 基因簇的超强毒力 LAC-4 菌株具有更强的生长优势。*AbaI* 和 *abaR* 两个基因构成鲍曼不动杆菌的群体感应系统,*abaI* 编码自身诱导合酶,*abaR* 是其同源受体<sup>[15]</sup>。群体感应系统是一种细胞间通讯系统,其在调节细菌毒力因子的表达、细菌的运动、生物膜的形成以及与宿主真核细胞的相互作用中起关键作用<sup>[15-16]</sup>。

本研究中毒力基因 PCR 结果显示,鲍曼不动杆菌携带多种毒力基因,219 株下呼吸道来源菌株毒力基因 *ompA*、*bap*、*abaI*、*abaR* 携带率分别为 83.11%、57.53%、69.41%和 64.84%,与以往研究结果基本一致<sup>[17-19]</sup>。Abdi 等<sup>[20]</sup>从 100 株尿路感染患者分离的鲍曼不动杆菌中 *hemO* 基因携带率为 95%。Porbaran 等<sup>[21]</sup>报道 72 株不同来源鲍曼不动杆菌 *hemO* 基因携带率为 23.6%,本研究携带率为 47.49%,目前国内尚未见有关于鲍曼不动杆菌 *hemO* 基因携带与表达情况的研究,基因携带率的差异可能与耐药情况及标本来源不同有关,仍需要大样本实验加以验证。

本研究发现,MDR-AB 组毒力基因 *ompA*、*bap*、*abaI*、*abaR* 的携带率高于 NMDR-AB 组菌株。Thummeepak 等<sup>[22]</sup>发现生物膜形成相关基因 *ompA*、*bap* 与鲍曼不动杆菌多重耐药相关。唐婕<sup>[23]</sup>研究表明,携带 *abaI* 和 *abaR* 基因与细菌耐药显著相关;本研究亦发现多重耐药菌株同时也携带多种毒力基因,与以往的研究结果基本一致。而 MDR-AB 组毒力基因 *hemO* 的携带率低于 NMDR-AB 组菌株。Kim 等<sup>[24]</sup>研究发现,一株对多黏菌素耐药的鲍曼不动杆菌缺失 *hemO* 基因。多重耐药鲍曼不动杆菌 *hemO* 基因的缺失究竟对细菌自身生存和致病力有何影响,仍需要进一步的实验加以证明。

本实验结果表明,预后不良组毒力基因 *ompA*、*bap*、*hemo*、*abaI* 和 *abaR* 的携带率在 42%~91%。其中预后不良组菌株同时携带 3 个及以上毒力基因的比例为 88.24%,高于预后好组,其比例为 61.59%。预后不良组最常见的多重毒力基因携带类型为同时携带 *ompA*、*bap*、*abaI* 和 *abaR* 这 4 种毒力基因。

Bai 等<sup>[25]</sup>对造成不同临床结局的鲍曼不动杆菌基因组测序分析发现,更高死亡率的菌株携带更多的毒力基因。研究结果提示,在鲍曼不动杆菌感染后及时检测毒力基因,可能会对患者预后起到早期预警作用。本研究毒力基因与预后的 Spearman 相关性分析显示,*ompA*、*bap*、*abaI*、*abaR* 的携带率与预后呈正相关,差异有统计学意义;但相关系数 *r* 值略低,提示鲍曼不动杆菌致下呼吸道感染患者的预后可能与多种因素相关。国内外研究提示,长时间住院、重大创伤或烧伤、免疫抑制、高龄、存在合并症、侵入性手术以及留置导管或机械通气等均是鲍曼不动杆菌感染预后不良的相关因素<sup>[26-27]</sup>。

鲍曼不动杆菌携带多种毒力基因,不同的毒力基因通过各自的作用机制引起机体损伤和造成宿主感染<sup>[28]</sup>,如 *OmpA* 位于鲍曼不动杆菌的外膜上,与菌株入侵宿主上皮细胞密切相关;*Bap* 及 *AbaR* 均协助菌株聚集包绕形成生物被膜,在菌株的持续感染中起重要作用<sup>[9,11,15]</sup>。本研究也发现,*bap* 的携带率在 WBC 升高组更高,*ompA* 的携带率在 CRP 升高组更高,*abaR* 的携带率在 WBC 升高组和 CRP 升高组均更高,*abaI* 的携带率在 PCT 升高组更高。提示细菌入侵机体过程中引起的局部或全身的炎症与毒力基因可能有一定关联,当实验室检测到某些毒力基因阳性,推测临床患者可能会出现更严重的炎症和免疫应答,应引起临床医生的关注。

本研究发现,下呼吸道来源鲍曼不动杆菌普遍携带多种毒力基因,其中 *ompA*、*bap*、*abaI* 和 *abaR* 在多重耐药菌株中的携带率更高,且与预后有一定相关性,提醒临床医师应关注鲍曼不动杆菌相关毒力基因。本研究后续将扩大样本量及检测毒力基因的表达情况,进一步研究鲍曼不动杆菌毒力基因与致病性的关系。在鲍曼不动杆菌感染形势不断严峻情况下,通过对毒力基因作用机制的深入了解,有望发掘新的抗感染作用靶点,为临床鲍曼不动杆菌感染的防治提供帮助。

#### 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] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *pseudomonas aeruginosa* in health care facilities[R]. Geneva: WHO, 2017: 1-76.
- [3] 胡付品, 郭燕, 周德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521-530.
- [4] CHEN W. Host-pathogen interactions in *Acinetobacter baumannii*

- infection; recent advances and future challenges[J]. *Future Microbiol*, 2020, 15: 841–845.
- [5] MORRIS F C, DEXTER C, KOSTOULIAS X, et al. The mechanisms of disease caused by *Acinetobacter baumannii*[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1601.
- [6] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2012(2): 76–85.
- [7] 孙康, 潘蕾, 金发光. 多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎治疗进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(6): 582–587.
- [8] FOULDS J, CHAI T J. Defeat of colicin tolerance in *Escherichia coli ompA* mutants: evidence for interaction between colicin L–JF246 and the cytoplasmic membrane[J]. *J Bacteriol*, 1978, 133(1): 158–164.
- [9] TIKU V, KOFOED E M, YAN D, et al. Outer membrane vesicles containing OmpA induce mitochondrial fragmentation to promote pathogenesis of *Acinetobacter baumannii*[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 618.
- [10] NIE D, HU Y, CHEN Z, et al. Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for *Acinetobacter baumannii* infection [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 26.
- [11] MUHAMMAD M H, IDRIS A L, FAN X, et al. Beyond risk: bacterial biofilms and their regulating approaches[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 928.
- [12] BROSSARD K A, CAMPAGNARI A A. The *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein plays a role in adherence to human epithelial cells[J]. *Infect Immun*, 2012, 80(1): 228–233.
- [13] BATEMAN T J, SHAH M, HO T P, et al. A Slam-dependent hemophore contributes to heme acquisition in the bacterial pathogen *Acinetobacter baumannii*[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6270.
- [14] GIARDINA B J, SHAHZAD S, HUANG W, et al. Heme uptake and utilization by hypervirulent *Acinetobacter baumannii* LAC-4 is dependent on a canonical heme oxygenase (abHemO)[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 672: 108066.
- [15] SAIPRIYA K, SWATHI C H, RATNAKAR K S, et al. Quorum-sensing system in *Acinetobacter baumannii*: a potential target for new drug development[J]. *J Appl Microbiol*, 2020, 128(1): 15–27.
- [16] STACY D M, WELSH M A, RATHER P N, et al. Attenuation of quorum sensing in the pathogen *Acinetobacter baumannii* using non-native N-Acyl homoserine lactones[J]. *ACS Chem Biol*, 2012, 7(10): 1719–1728.
- [17] KONGTHAI P, THUMMEPAK R, LEUNGTONGKAM U, et al. Insight into molecular epidemiology, antimicrobial resistance, and virulence genes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Thailand[J]. *Microb Drug Resist*, 2021, 27(3): 350–359.
- [18] YANG C H, SU P W, MOI S H, et al. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: genotype–phenotype correlation [J]. *Molecules*, 2019, 24(10): 1849.
- [19] MELLMAN I. Dendritic cells: master regulators of the immune response[J]. *Cancer Immunol Res*, 2013, 1(3): 145–149.
- [20] ABDI H A, HORMOZI B, NAJIMI M, et al. High prevalence of iron acquisition genes among *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients with urinary tract infections in southeast of Iran [J]. *Avicenna J Clin Microbiol Infect*, 2015, 2(4): 30656–30656.
- [21] PORBARAN M, TAHMASEBI H, ARABESTANI M. A Comprehensive study of the relationship between the production of  $\beta$ -lactamase enzymes and iron/siderophore uptake regulatory genes in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. *Int J Microbiol*, 2021, 2021: 5565537.
- [22] THUMMEPAK R, KONGTHAI P, LEUNGTONGKAM U, et al. Distribution of virulence genes involved in biofilm formation in multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates [J]. *Int Microbiol*, 2016, 19(2): 121–129.
- [23] 唐婕. 鲍曼不动杆菌临床株耐药、毒力特征及其与 Abal/AbaR 群体感应系统相关性研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2019.
- [24] KIM M, PARK J, PARK W. Genomic and phenotypic analyses of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* NCCP 16007 isolated from a patient with a urinary tract infection[J]. *Virulence*, 2021, 12(1): 150–164.
- [25] BAI B, EALES B M, HUANG W, et al. Clinical and genomic analysis of virulence-related genes in bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii*[J]. *Virulence*, 2022, 13(1): 1920–1927.
- [26] WONG D, NIELSEN T B, BONOMO R A, et al. Clinical and pathophysiological overview of acinetobacter infections: a century of challenges[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2017, 30(1): 409–447.
- [27] GAO Y, LIN H, XU Y, et al. Prognostic risk factors of carbapenem-resistant gram-negative bacteria bloodstream infection in immunosuppressed patients: a 7-year retrospective cohort study [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 6451–6462.
- [28] LAW S K K, TAN H S. The role of quorum sensing, biofilm formation, and iron acquisition as key virulence mechanisms in *Acinetobacter baumannii* and the corresponding anti-virulence strategies[J]. *Microbiol Res*, 2022, 260: 127032.

(2023-03-08 收稿)