

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-06-005

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

耐头孢菌素类鲍曼不动杆菌 ADC 基因同源性分析

蒋冬香,陈刚,贾丽娜,郑海青,高玲

(桂林医学院附属医院,桂林 541001)

摘要 **目的** 对头孢菌素类抗菌药物耐药的多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB) ADC 基因进行同源性分析。**方法** 用 VITEK 自动化细菌鉴定及药敏分析系统对临床送检的标本进行菌种鉴定及药物敏感性测试,对头孢菌素类抗菌药物耐药的 MDRAB 菌株进行 ADC 基因扩增并对其扩增后产物进行单向测序,对测得的序列与 GenBank 数据库进行比对并用 MEGA 5.0 软件进行同源性分析。**结果** 14 株 MDRAB 菌均检出有 ADC 基因,且位于染色体上,其序列与 GenBank 数据库中 ADC 基因序列高度相似,其中 12 株 MDRAB 菌携带的 ADC 基因有高度的同源性,存在克隆菌株水平传播的可能。**结论** MDRAB 对头孢菌素类抗菌药物的耐药与细菌携带 ADC 基因有直接的关系,克隆菌株的水平传播会引发医院感染,因此采取有效措施控制克隆耐药株的传播对于预防医院感染的发生有重要意义。

关键词: 头孢菌素;多重耐药;鲍曼不动杆菌;ADC 基因

中图分类号:R378

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2024)06-0033-07

Homology analysis of blaADC genes in cephalosporin-resistant *Acinetobacter baumannii*

JIANG Dongxiang, CHEN Gang, JIA Lina, ZHENG Haiqing, GAO Ling

(Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

Abstract **Objective** To analyze the homology of blaADC genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) strains resistant to cephalosporin antibiotics. **Methods** The bacterium isolated from clinical specimens was identified and antibiotic susceptibility testing was conducted by VITEK Auto Microbe System. The PCR amplification and unidirectional sequencing of blaADC gene amplification products were done. The Aligned sequences were compared with the GenBank database respectively and the homology was analyzed using MEGA 5.0 software in resistant to cephalosporin MDRAB strains. **Results** The blaADC genes were detected in all of 14 MDRAB strains and located on the bacterial chromosome, and their sequences were highly similar to those in the GenBank database. There was a high degree of homology among blaADC genes in the 12 MDRAB strains, indicating the possibility of

基金项目:广西壮族自治区卫计委计划项目(Z2015374)。

第一作者:蒋冬香,硕士,主任技师,研究方向为细菌耐药性机制,jdx9595@163.com。

horizontal transmission of cloned strains. **Conclusion** The resistance to cephalosporins in MDRAB strains is directly related to the blaADC gene carried by bacteria. Horizontal transmission of cloned strains can cause nosocomial infection, therefore, it is great significance for preventing nosocomial infection to take effective measures to control the spread of cloned resistant strains.

Keywords: cephalosporin; multi-drug resistant; *Acinetobacter baumannii*; ADC gene

鲍曼不动杆菌(AB)是医院感染常见的条件致病菌,可引起获得性肺炎、菌血症、泌尿系感染、伤口感染等多种医源性感染,已成为医院感染主要病原菌之一^[1-2]。

AB可快速获得相关耐药性,近年来,随着广谱抗菌药物和免疫抑制剂的使用,多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)的感染不断增多。多重耐药菌是指对临床使用的三类或三类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌。有侵入性操作史、抗菌药物使用史、入住重症监护病房、意识障碍、有严重基础疾病等是患者发生MDRAB感染的独立危险因素,也就是说有使用过抗菌药物、留置导管、气管插管/切开、机械通气、住院时间长、有严重的基础疾病等患者容易发生MDRAB感染^[3-4]。随着MDRAB感染的发生,患者的死亡率也有所增加^[5-6],因此,防治MDRAB感染成了卫生领域关注的热点^[7-9]。MDRAB主要通过接触传播,可长时间存活于医院物体表面,耐药菌可通过受污染的媒介传播,耐药克隆株的水平传播可能导致菌株在医院内暴发流行引起更多的感染^[10-12],为临床抗感染治疗带来巨大困难。MDRAB携带的多种耐药基因是MDRAB菌株耐药的主要原因,其中 β -内酰胺酶耐药基因是在AB菌株中发现最多的一类。 β -内酰胺酶对 β -内酰胺类抗菌药物耐药,根据其水解对象不同可分为超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)、金属类 β -内酰胺酶(MBLs)、头孢菌素酶(AmpC)和青霉素酶(OXA)等4种。AmpC酶有ADC、DHA、ACT、MOX等多种基因型,产生AmpC酶的菌株具有青霉素和部分头孢霉素的抗性,但不被克拉维酸显著抑制。因此,耐药基因的检测可用于临床用药指导,耐药基因的同源性分析可用于流行病学调查。本文就MDRAB菌中AmpC酶ADC基因进行检测并作同源性分析,从分子生物学水平反映

是否存在克隆传播,为MDRAB感染的治疗及预防提供指导。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

按《临床检验操作规程》(第四版)^[13]对送检标本进行接种培养,(36±1)℃(18~24)h后用VITEK MS全自动快速微生物质谱检测系统鉴定,用VITEK 2 Compact全自动微生物分析系统做药物敏感性试验。留取头孢菌素类抗菌药物耐药的多重耐药鲍曼不动杆菌,排除1周内的重复菌株,-80℃冻存备用。本研究经桂林医学院附属医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 药敏试验质控菌

铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

1.3 仪器与试剂

1.3.1 仪器 VITEK MS全自动快速微生物质谱检测系统及VITEK 2 Compact全自动微生物分析系统(购自法国生物梅里埃)、Cobas Z 480 PCR扩增分析仪(购自罗氏诊断产品上海有限公司)、GBOX-HR全自动凝胶成像分析系统(购自美国基因有限公司)。

1.3.2 试剂 PCR扩增试剂盒、DNA Marker(100~1200 bp)、引物合成及测序等由生工生物工程(上海)股份有限公司提供。

1.4 菌株复苏接种

将-80℃冻存菌液融化后,转种于麦康凯平板上,(36±1)℃观察菌落生长情况(18~24)h取用。

1.5 引物设计与合成

参考相关文献^[14]合成引物,委托上海生工生物工程股份有限公司合成,OXA-51基因与ADC基因引物序列及扩增产物长度,结果如表1所示。

表 1 OXA-51 基因及 ADC 基因引物序列及扩增产物长度

基因名称	引物	产物长度/bp
OXA-51	P1:5'-TAATGCTTTGATCGGCCTTG-3'	353
	P2:5'-TGGATTGCACTTCATCTTGG-3'	
ADC	P1:5'-GGTATGGCY(T/C)GTGGGB(T/C/G)GTY(T/C)ATTG-3'	445
	P2:5'-CTAAGACTTGGTCGAAAGGT-3'	

1.6 DNA 模板制备

用 1 mL 0.9%的氯化钠注射液制成 0.5 个麦氏单位菌液,以 13 000 r/min 离心 2 min,弃上清后加 200 uL 无菌双蒸水,振荡混匀瞬时离心放干式恒温器 100 ℃ 加热 10 min,冷却后 13 000 r/min 离心 10 min,上清液即为 DNA 模板,待用,如尚未使用则放-20 ℃ 暂存。

1.7 DNA PCR 扩增

2 种靶基因 PCR 扩增体系总反应体积为 28.5 μL;5×PCR Buffer 10 μL,2 mmol/L dNTP Mix 5 μL,10 μmol/L 上下游引物各 3 μL,5 U/μL Taq 酶 0.5 μL,25 mmol/L MgCl₂ 5 μL,DNA 模板 2 μL。反应条件:94 ℃ 预变性 5 min;94 ℃ 变性 30 s,58 ℃ 退火 40 s,72 ℃ 延伸 60 s,35 个循环;最后 72 ℃ 延伸 10 min。扩增产物-20 ℃ 保存暂存备用。

1.8 扩增产物特异性验证

以 DNA Marker(100~1 200 bp)为对照,在 1.2% 琼脂糖凝胶上样处(已加溴化乙锭)分别加入菌株的 OXA-51 基因扩增产物、ADC 基因扩增产物及 DNA Marker,经 100 V,10 min;80 V 30 min 电泳,再用 GBOX-HR 全自动凝胶成像分析仪对经电泳后的琼脂糖凝胶拍照。通过比较琼脂糖凝胶上 OXA-51 基因扩增产物、ADC 基因扩增产物与 DNA Marker 显像的条带位置,判断靶基因分子量大小及特异性。

1.9 扩增产物测序、比对及同源性分析

将按 1.7 方法加入 ADC 基因引物及细菌 DNA 模板进行 PCR 扩增的扩增产物委托上海生工生物工程股份有限公司进行纯化、测序。用经 Chromas 软件对测序峰进行碱基拼接所得的序列与 GenBank 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>)进行比对,并用 MEGA 5.0 软件构建基因分子进化树做同源性分析。

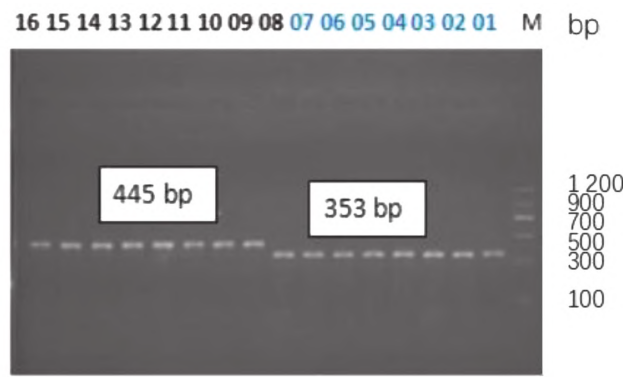
2 结果

2.1 冻存菌液复活转种

将经-80 ℃ 冻存的 20 份 MDRAB 菌液有 14 份菌液复活接种生长出菌落,另 6 份没有复活形成菌落(分别为第 3、4、17~20 份菌液)。

2.2 扩增产物电泳结果

对 14 株复种获得的 MDRAB 菌落进行 OXA-51 基因及 ADC 基因 PCR 扩增,扩增产物经电泳凝胶成像均显示有条带,经与 DNA Marker 比对,条带位置在 300~500 bp 之间。14 株 MDRAB 菌 OXA-51 基因及 ADC 基因全部有检出,OXA-51 基因产物位置略前于 ADC 基因产物,它们的片段分子量大小与相应目标片段分子量大小相符,结果如图 1 所示。



注: 01~07 为 OXA-51 基因产物(353 bp),08~16 为 ADC 基因产物(445 bp),M 为 DNA Marker(100~1 200 bp)。

图 1 blaADC 基因及 OXA-51 基因扩增产物电泳图

2.3 blaADC 基因测序

本研究采用单向测序,测序峰前面的极少部分峰形不明显或为杂峰,约有 40 个碱基;之后的测序峰清晰可辨,对应有 405 个碱基,测序峰图的引物序列位共出现 3 处重叠峰,依次为 A+G、C+A、A+G。基因产物部分测序峰及序列结果如图 2 所示。

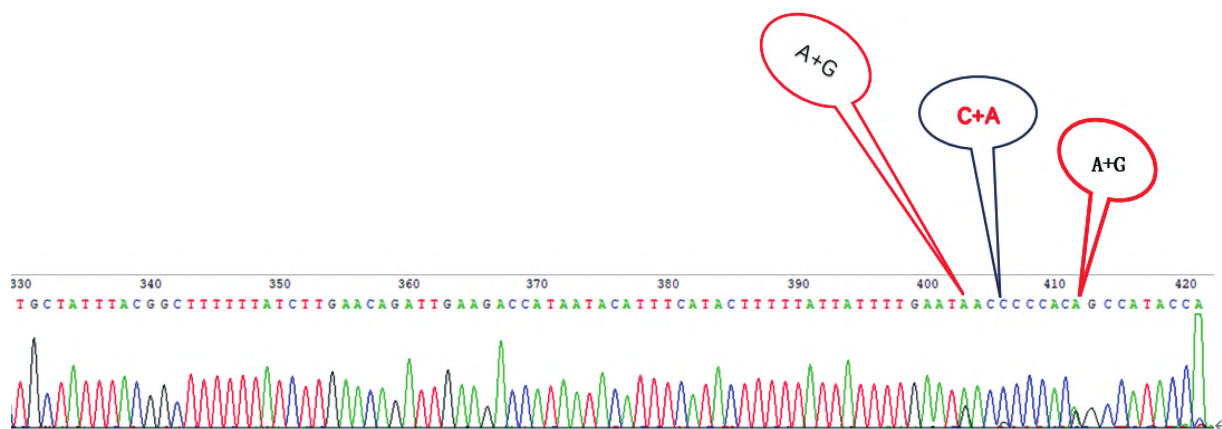


图 2 blaADC 基因 PCR 产物部分测序峰及结果图

2.4 序列比对

ADC 基因产物长度为 445 pb,剔除单向序列前面不太可信的约 40 个碱基(包括另 1 条引物序列碱基),另外的 405 个碱基均与 GenBank 数据库比对成

功,与鲍曼不动杆菌染色体上碱基序列及 ADC 基因碱基序列一致,表明 ADC 基因是存在于细菌染色体上,结果如图 3、图 4 所示。

Acinetobacter baumannii strain A. baumannii chromosome

Sequence ID: [CP163252.1](#) Length: 3848537 Number of Matches: 1

Range 1: 2244837 to 2245241 [GenBank](#) [Graphics](#) [▼ Next Match](#) [▲ Previous Match](#)

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
749 bits(405)	0.0	405/405(100%)	0/405(0%)	Plus/Plus
Query 1	AACTTTTCCAAATAAACCAATGCTTGGGTTTGAATATTGTCGATATTCACCGATTGAGTT	60		
Sbjct 2244837	AACTTTTCCAAATAAACCAATGCTTGGGTTTGAATATTGTCGATATTCACCGATTGAGTT	2244896		
Query 61	TTTAGGTTTCCAGTCTTTAAAAAATGTTAAACTTGCTGATCTGTTTTACTTCATCTGG	120		
Sbjct 2244897	TTTAGGTTTCCAGTCTTTAAAAAATGTTAAACTTGCTGATCTGTTTTACTTCATCTGG	2244956		
Query 121	AAATTGCAAGGCAAGGTTACCACTTGTATACGTCGCGAGTTGAAGTAAGTTAACTTGGTC	180		
Sbjct 2244957	AAATTGCAAGGCAAGGTTACCACTTGTATACGTCGCGAGTTGAAGTAAGTTAACTTGGTC	2245016		
Query 181	AATCGGTGTATTTTTTAGTTCTTTCCAATACTTACCAGGCGTATCGTCAAAAGAGATTTT	240		
Sbjct 2245017	AATCGGTGTATTTTTTAGTTCTTTCCAATACTTACCAGGCGTATCGTCAAAAGAGATTTT	2245076		
Query 241	TCCTTTATTTTTTGCATATCCACCTGCTGTCGCGGTAATAATTTACTGACAGAACCTAG	300		
Sbjct 2245077	TCCTTTATTTTTTGCATATCCACCTGCTGTCGCGGTAATAATTTACTGACAGAACCTAG	2245136		
Query 301	CTCAAAAATAGTACTGCTATTTACGGCTTTTTTATCTTGAACAGATTGAAGACCATAATA	360		
Sbjct 2245137	CTCAAAAATAGTACTGCTATTTACGGCTTTTTTATCTTGAACAGATTGAAGACCATAATA	2245196		
Query 361	CATTTTCATACTTTTTATTATTTTGAATAACACCCACAGCCATACC	405		
Sbjct 2245197	CATTTTCATACTTTTTATTATTTTGAATAACACCCACAGCCATACC	2245241		

注:引物为 5'-GGTATGGCY(T/C)GTGGB(G/T/C)GTY(T/C)ATTC -3'。

图 3 blaADC 基因测序结果与鲍曼不动杆菌染色体上基因序列比对图

Acinetobacter baumannii ARLG1900 blaADC gene for extended-spectrum class C beta-lactamase ADC-217, complete CDS

Sequence ID: [NG_066497.1](#) Length: 1338 Number of Matches: 1

Range 1: 237 to 641		GenBank	Graphics	▼ Next Match ▲ Previous Match	
Score	Expect	Identities	Gaps	Strand	
749 bits(405)	0.0	405/405(100%)	0/405(0%)	Plus/Minus	
Query 1	AACTTTTCCAAATAAACCAATGCTTGGGTTTGAATATTGTCGATATTACCGATTGAGTT	60			
Sbjct 641	AACTTTTCCAAATAAACCAATGCTTGGGTTTGAATATTGTCGATATTACCGATTGAGTT	582			
Query 61	TTTAGGTTTCCAGTCTTTAAAAAATGTTAAAACTGCTGATCTGTTTTACTTCATCTGG	120			
Sbjct 581	TTTAGGTTTCCAGTCTTTAAAAAATGTTAAAACTGCTGATCTGTTTTACTTCATCTGG	522			
Query 121	AAATTGCAAGGCAAGGTTACCACTTGTATACGTGCGAGTTGAAGTAAGTTAACTTGGTC	180			
Sbjct 521	AAATTGCAAGGCAAGGTTACCACTTGTATACGTGCGAGTTGAAGTAAGTTAACTTGGTC	462			
Query 181	AATCGGTGTATTTTTAGTCTTTTCCAATACTTACCAGGCGTATCGTCAAAACAGATTTT	240			
Sbjct 461	AATCGGTGTATTTTTAGTCTTTTCCAATACTTACCAGGCGTATCGTCAAAACAGATTTT	402			
Query 241	TCCTTTATTTTTTGCATATCCACCTGCTGTCGCGTAAATAATTTACTGACAGAACCTAG	300			
Sbjct 401	TCCTTTATTTTTTGCATATCCACCTGCTGTCGCGTAAATAATTTACTGACAGAACCTAG	342			
Query 301	CTCAAAAATAGTACTGCTATTTACGGCTTTTTTATCTTGAACAGATTGAAGACCATAATA	360			
Sbjct 341	CTCAAAAATAGTACTGCTATTTACGGCTTTTTTATCTTGAACAGATTGAAGACCATAATA	282			
Query 361	CATTTTCATACTTTTATTATTTTGAATAACACCCACAGCCATACC	405			
Sbjct 281	CATTTTCATACTTTTATTATTTTGAATAACACCCACAGCCATACC	237			

注:引物为 5'-GGTATGGCY (T/C) GTGGGB (G/T/C) GTY (T/C) ATT C -3'。

图 4 blaADC 基因测序结果与 NCBI 公布的 ADC 基因序列比对图

2.5 分子进化树

用 MEGA 5.0 邻接法对 ADC 基因单向测序中的 405 个碱基序列构建分子进化树,14 株 MDRAB 中存在至少 5 种 ADC 基因亚型,有 12 株菌的碱基序列高度一致,其中 10 株菌的碱基序列完全一致。只因是单向测序,没有获得 ADC 基因 445 pb 的全段基因序列,不能确定这 10 株菌是同一基因型,但也不排除存在克隆株水平传播的可能,结果如图 5 所示。

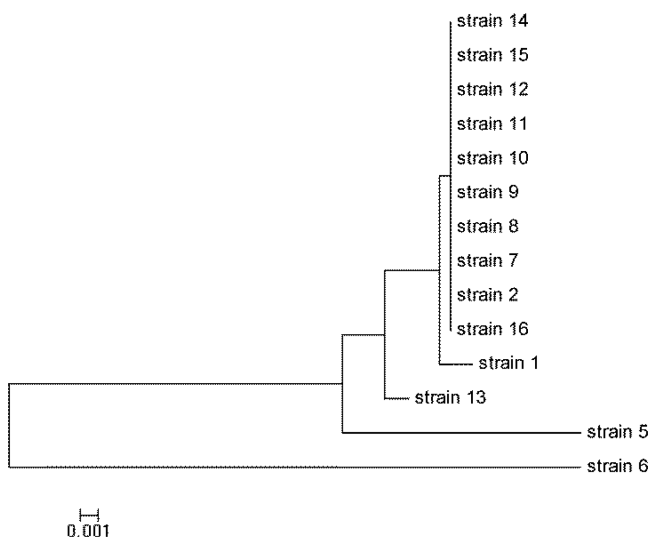


图 5 14 株目标菌基因分子进化树

3 讨论

鲍曼不动杆菌为医院常见的条件致病菌,为医院感染主要病原菌之一,其耐药机制复杂多样,包括产生 β -内酰胺酶、氨基糖苷类修饰酶以及 16S rRNA 甲基化修饰酶等、膜通透性发生改变、药物作用靶位改变、出现插入序列、适应性耐药、异质性耐药、生物被膜调控系统等多种耐药基因及毒力基因^[15-18],其中细菌携带的耐药基因导致的耐药是特异性的,产生 β -内酰胺酶是鲍曼不动杆菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制。

AmpC 酶是 β -内酰胺酶中的一类,由染色体或质粒介导,可优先水解头孢菌素,故又被称为头孢菌素酶,能水解青霉素类、第 1~3 代头孢菌素等多种 β -内酰胺类抗菌药物,不被克拉维酸显著抑制,有 ADC、DHA、ACT、MOX 等多种基因型,临床分离菌以 ADC 基因型为主^[19-20]。ADC 基因是 MDRAB 主要的耐药基因,其检出率高,甚至可高达 100%^[21-22]。本研究结果显示,14 株 MDRAB 均检出有 OXA-51 基因及 ADC 基因,OXA-51 基因是鲍曼不动杆菌的固有基因,表明所采用的研究菌株菌种无误;ADC 扩增产物单向测序所获得的 405 个碱基序列与 GenBank 数据库公布的鲍曼不动杆菌染色体上基因及 ADC

基因序列都比对成功,表明所涉 ADC 基因是由细菌染色体介导的。测序峰图末端出现 3 处重叠峰,依次体现在 403、406、412 的碱基位,分别有碱基峰 A+G、C+A、A+G,它们分别是 ADC 基因上游引物序列(5'-GGTATGGCY(T/C)GTGGGB(G/C/T)GTY(T/C)ATTC-3')中含有的混合碱基 Y(T+C)、B(G+T)、Y(T+C)的互补碱基。

用 14 株菌的 ADC 基因扩增产物单向测序获得的 405 个碱基序列进行建树分析,结果显示,14 株菌中至少存在 5 种 ADC 基因亚型,有 12 株菌的 ADC 基因碱基序列高度一致,其中 10 株菌的序列完全一致。只因是单向测序,没能获取包括另一段引物序列的其余 40 个碱基的全段序列,故不能确定这 10 株菌携带的是同一 ADC 基因亚型,但也不排除存在克隆菌株的可能。如若需获得全段可信的碱基序列,可以进行双向测序后再进行序列拼接。有研究^[23]表明,ADC 基因容易发生变异形成新的亚型,ADC 酶的 148 残基会影响 AB 对头孢地洛的敏感性,也就是说当其编码基因突变时其对药物的水解能力会发生变化,导致对抗菌药物的耐药性发生改变。ADC 基因表达程度有可能是把双刃剑,有研究^[24]表明,当细菌 ADC-7 基因过度表达时,编码碳酸酐酶的 CanB 远端 3'端的插入会导致生存能力显著丧失,也就是碳酸酐酶活性的降低影响到细胞的生理变化而变得致命。因此,碳酸酐酶抑制剂可能作为治疗 AB 感染的新方法,有望开启治疗 MDRAB 的新思路。

4 结论

MDRAB 是医院获得性感染的重要病原菌,可引起肺炎尤其是呼吸机相关性肺炎、菌血症、脑膜炎、胸/腹膜炎及各种导管感染等,在痰液、支气灌洗液、血液、血液导管尖、引流液及分泌物等标本中均有检出,且多发生于危重患者^[20-21,25]。MDRAB 携带的多种耐药基因导致细菌严重耐药,患者一旦发生 MDRAB 感染,不仅加重病情、影响预后,而且还延长住院时间、增加患者住院费用。患者高龄、住院时间长、基础疾病严重、低白蛋白血症、感染前入住 ICU 病床、各种侵入性操作、抗菌药物的使用等发生医院

获得性细菌感染的危险因素^[4,6,20],而治疗中的抗菌药物的不合理使用(药物选择不当、用量/用法不当等)及使用强度与细菌产生耐药有一定的相关性^[26-27]。因此,在临床诊疗过程中,应通过加强有关医务人员日常培训、强化防控意识、强化接触隔离、合理规范使用抗菌药物并加强监测抗菌药物的使用、规范行使各种侵入性操作、关注易发感染的高危人群等多种防控措施的实施以预防发生耐药菌株尤其是耐药克隆菌株的医院感染。

参考文献

- [1] EL MEKES A, ZAHLANE K, AIT SAID L, et al. The clinical and epidemiological risk factors of infections due to multi-drug resistant bacteria in an adult intensive care unit of university hospital center in Marrakesh-Morocco[J]. J Infect Public Health, 2020, 13(4): 637-643.
- [2] TOMCZYK S, ZANICHELLI V, GRAYSON M L, et al. Control of carbapenem-resistant enterobacteriaceae, acinetobacter baumannii, and pseudomonas aeruginosa in health-care facilities: a systematic review and reanalysis of quasi-experimental studies[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(5): 873-884.
- [3] 葛冉冉,林秀芳.鲍曼不动杆菌医院感染危险因素分析[J]. 中国医药科学, 2021, 11(16): 170-172.
- [4] 李杨智,谢连进,曹证福,等.鲍曼不动杆菌致 VAP 的药敏试验结果及危险因素探究[J]. 中国实用医药, 2023, 18(9): 93-96.
- [5] 安春荣,任建伟,朱光发.碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌感染的临床特征与耐药性分析[J]. 心肺血管病杂志, 2024, 43(1): 35-40.
- [6] 李元贵,杨燕文,杨笑.神经重症监护病房患者多重耐药鲍曼不动杆菌感染的预后危险因素分析[J]. 宁夏医学杂志, 2023, 45(10): 950-952.
- [7] INGTI B, UPADHYAY S, HAZARIKA M, et al. Distribution of carbapenem resistant Acinetobacter baumannii with bla_{ADC-30} and induction of ADC-30 in response to beta-lactam antibiotics[J]. Res Microbiol, 2020, 171(3/4): 128-133.
- [8] TAMMA P D, AITKEN S L, BONOMO R A, et al. Infectious diseases society of America guidance on the treatment of AmpC β -lactamase-producing enterobacterales, carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii, and stenotroph-

- omonas maltophilia infections[J]. Clin Infect Dis, 2022, 74(12): 2089–2114.
- [9] CHEN Y, LI F T, ZHU M, et al. Outcome and factors of patients with nosocomial meningitis by multi-drug-resistant gram-negative bacteria in a tertiary hospital in China: a retrospective study[J]. Br J Neurosurg, 2020, 34(3): 324–328.
- [10] EZE E C, EL ZOWALATY M E, FALGENHAUER L, et al. Genome sequence of a carbapenemase-encoding *Acinetobacter baumannii* isolate of the sequence type 231 isolated from hospital wastewater in South Africa[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2022, 29: 150–154.
- [11] 彭寒玲, 张志勤, 苏春妹. 儿童重症监护病房疑似暴发鲍氏不动杆菌感染的调查及干预[J]. 中华急危重症护理杂志, 2023, 4(2): 163–166.
- [12] CHAKRAVARTY B. Genetic mechanisms of antibiotic resistance and virulence in *Acinetobacter baumannii*: background, challenges and future prospects[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(5): 4037–4046.
- [13] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 28–42.
- [14] 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.
- [15] 姜梅杰, 朱刚, 王薇, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌相关耐药基因的研究[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(6): 791–795.
- [16] 陈维增, 曾松芳, 韩安棣. 重症监护病房耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌耐药机制及同源性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(5): 571–574.
- [17] 杨玮, 张思琴, 陈福红, 等. 1株 LpsB 突变致多黏菌素 B 耐药鲍曼不动杆菌的全基因组测序分析[J]. 临床检验杂志, 2023, 41(2): 111–116.
- [18] POTRON A, BOUR M, TRIPONNEY P, et al. Sequential emergence of colistin and rifampicin resistance in an OXA-72- producing outbreak strain of *Acinetobacter baumannii*[J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 53(5): 669–673.
- [19] 郑琳, 张帮林, 李萌, 等. 广泛耐药鲍曼不动杆菌 β -内酰胺酶耐药基因分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(12): 1499–1502.
- [20] 吴迪, 魏铭, 曾韡, 等. ICU 呼吸机相关性肺炎患者耐碳青霉烯类鲍氏不动杆菌感染的危险因素及其耐药基因[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(1): 23–27.
- [21] 周鹏鹏, 陈娜, 朱柯惠, 等. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌耐药基因检测及同源性[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(6): 526–532.
- [22] 章志勇, 李营, 姜健阁, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌耐药基因组测序与同源性分析[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(11): 849–852.
- [23] GAILLOT S, TORTEY A L, KIENER S, et al. Residue 148 of ADC enzyme affects cefiderocol susceptibility in *Acinetobacter baumannii*[J]. Int J Antimicrob Agents, 2024, 63(6): 107188.
- [24] COLQUHOUN J M, FAROKHYFAR M, ANDERSON A C, et al. Collateral changes in cell physiology associated with ADC-7 β -lactamase expression in *Acinetobacter baumannii*[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(3): e0464622.
- [25] 宋晓超, 乔美珍, 张骏骥, 等. 2020—2022 年苏州市区域性医院感染监测平台呼吸机相关性肺炎监测报告[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(22): 3433–3438.
- [26] 黄华, 揭广娴, 吴春怡. 碳青霉烯类抗菌药物临床使用情况调查及其合理性分析[J]. 华夏医学, 2023, 36(2): 56–60.
- [27] 马莹, 李旺, 陈瑶, 等. 某院鲍氏不动杆菌耐药性与抗菌药物使用强度相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(5): 648–652.
- [收稿日期: 2024-09-23]
- [责任编辑: 王慧瑾 英文编辑: 李佳睿]