

泛耐药鲍曼不动杆菌LPS脂质A基因突变 介导多黏菌素耐药及治疗方案调整*

毛洪宾¹, 何明^{2△}, 和素娜³

1. 开封市人民医院 临床药学科 (开封 475000); 2. 河南大学第一附属医院 临床药学科 (开封 475001);
3. 河南科技大学医学院 (洛阳 471003)

【摘要】目的 探讨泛耐药鲍曼不动杆菌(XDRAB)脂多糖(LPS)脂质A生物合成基因 $lpx A$ 、 $lpx C$ 、 $lpx D$ 突变对多黏菌素耐药的意义,并筛选合适的联合治疗方案。**方法** 选择近两年患者呼吸道分泌物中的72株XDRAB为研究对象。根据XDRAB菌株对多黏菌素的最小抑菌浓度(MIC)分别将其纳入耐药组和敏感组;PCR扩增 $lpx A$ 、 $lpx C$ 、 $lpx D$ 基因序列,分析突变情况,比较耐药组和敏感组突变率;采用微量棋盘稀释法评价联合用药药效,分为多黏菌素+亚胺培南组、多黏菌素+美罗培南组、多黏菌素+头孢哌酮/舒巴坦组、多黏菌素+左氧氟沙星组、多黏菌素+磷霉素组。计算联合用药方案部分抑菌(FIC)指数,比较表现协同、相加、无关、拮抗作用的菌株百分比。**结果** 获得XDRAB菌株共72株,其中耐药组共21株,占29.17%,敏感组共51株,占70.83%;部分菌株存在 $lpx A$ 、 $lpx C$ 、 $lpx D$ 基因突变;耐药组基因突变率为90.48%,高于敏感组的11.76%,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合药敏实验结果显示,多黏菌素+亚胺培南组协同作用百分比高于多黏菌素+磷霉素组,无关作用百分比低于多黏菌素+磷霉素组($P<0.01$)。多黏菌素+亚胺培南组、多黏菌素+美罗培南组、多黏菌素+头孢哌酮/舒巴坦组、多黏菌素+左氧氟沙星组协同作用及无关作用百分比比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** XDRAB对多黏菌素存在耐药现象,与 $lpx A$ 、 $lpx C$ 、 $lpx D$ 突变有关,临床治疗推荐多黏菌素+亚胺培南等联合用药方案,以减少耐药菌二次感染。

【关键词】 泛耐药鲍曼不动杆菌 基因突变 多黏菌素 联合用药 耐药

Significance of Lipopolysaccharide Lipid A Gene Mutation of Extensively Drug-resistant *Acinetobacter baumannii* on Polymyxin Resistance and Its Influence on Treatment MAO Hong-bin¹, HE Ming^{2△}, HE Su-na³.

1. Department of Clinical Pharmacy, Kaifeng People's Hospital, Kaifeng 475000, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475001, China; 3. School of Medicine, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

△ Corresponding author, E-mail: kz_55y@163.com

【Abstract】 Objective To explore the significance of the resistance to polymyxin resistance of the extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* (XDRAB) lipopolysaccharide (LPS) $lpx A$, $lpx C$, $lpx D$ and to screen appropriate combination therapy. **Methods** In the past two years, 72 XDRAB in the secretions of our patients were selected as the research object. According to the minimum inhibitory concentration (MIC) of the XDRAB strain on polymyxin, they were included in the drug resistance group and the sensitive group. The gene sequences of strains $lpx A$, $lpx C$, $lpx D$ were compared with the standard strains to analyze gene mutations and compared the mutation rates in the drug resistant group and the sensitive group. The efficacy of the combination drugs was evaluated by microcheckerboard dilution method, including polymyxin+imipenem group, polymyxin+meropenem group, polymyxin+cefoperazone/sulbactam group, polymyxin+levofloxacin group, and polymyxin+fosfomycin group. Calculated the fractional inhibitory concentration (FIC) index of the combined medication regimen and compared the percentage of strains that exhibited synergistic, additive, irrelevant, and antagonistic effects. **Results** Twentyone were in the drug resistant group, accounting for 21 (29.17%), and 51 were in the sensitive group, accounting for 70.83%. Some strains had mutations in $lpx A$, $lpx C$, $lpx D$ genes. The mutation rate in the drug resistant group was 90.48%, which was significantly higher than 11.76% in the sensitive group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The combined drug sensitivity test showed, compared with the polymyxin+fosfomycin group, the mycotin+fosfomycin group had a higher percentage of strains with synergistic FIC index in the polymyxin+imipenem group, the difference was statistically significant ($P<0.01$). **Conclusion** XDRAB is resistant to polymyxin, which is related to mutations in LPS lipid A biosynthesis genes $lpx A$, $lpx C$, $lpx D$. Clinical treatment should adopt a combination of polymyxin+imipenem/meropenem and other drug combination to reduce the secondary infection of drug resistant bacteria.

【Key words】 *Acinetobacter baumannii* Genetic mutation Polymyxin Drug combination
Drug resistant

* 河南省高等学校重点科研项目指导计划(No. 18B350002)资助

△ 通信作者, E-mail: kz_55y@163.com

鲍曼不动杆菌是常见的医院获得性感染病原菌,可感染人体多个组织,尤其给重症监护病房内免疫力低下的患者带来威胁。鲍曼不动杆菌的耐药表型特征使其对抗生素具有多重耐药性,甚至出现几乎对除多黏菌素之外的常用抗菌药都耐药的菌株,即泛耐药鲍曼不动杆菌(extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*, XDRAB),给临床治疗带来极大困难^[1]。多黏菌素是临床上抗XDRAB的主要药物,以细菌外膜上的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)为靶标,破坏外膜完整性,诱导细菌死亡。*lpx A*、*lpx C*、*lpx D*参与XDRAB的脂质A合成,其基因突变可导致LPS缺失,增加XDRAB对多黏菌素的耐药性,使XDRAB的抗感染治疗面临巨大挑战^[2]。本研究通过探讨临床分离样本中XDRAB的*lpx A*、*lpx C*、*lpx D*基因突变与多黏菌素耐药的关系,为临床治疗XDRAB感染提供基于多黏菌素联合用药的调整方案,供同行参考。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

收集2018年1月–2019年6月本院ICU住院患者痰液(患者生理盐水漱口后,咳出深部痰液,无菌杯收集),分离其中的XDRAB进行研究。本研究方案经医院伦理委员会审核批准(批准号:KFRM-LL-1801)。

1.2 细菌分离、鉴定^[3]

采用法国梅里埃VITEK 2 Compact全自动细菌鉴定及药敏分析系统对细菌进行鉴定分析,获得XDRAB菌株共72株。

1.3 标准菌株及主要药物

标准菌株为鲍曼不动杆菌ATCC19606(卫生部临床检验中心),多黏菌素E硫酸盐、亚胺培南、美罗培南、头孢哌酮/舒巴坦、左氧氟沙星、磷霉素(美国Sigma公司)。

1.4 方法

1.4.1 检测最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)及分组 采用E-test法,检测XDRAB对多黏菌素的MIC,以MIC ≥ 4 mg/L判定为多黏菌素耐药菌株,纳入耐药组,否则判定为多黏菌素敏感菌株,纳入敏感组^[4]。

1.4.2 检测基因突变 对XDRAB菌株*lpx A*、*lpx C*、*lpx D*基因进行PCR扩增,对DNA进行测序分析,将测序结果在美国国家生物技术信息中心(National Center of Biotechnology Information, NCBI)的BLAST程序进行同源比对分析。

1.4.3 筛选联合用药方案 采用微量棋盘稀释法评价联合用药药效,分为多黏菌素+亚胺培南组、多黏菌素+美罗培南组、多黏菌素+头孢哌酮/舒巴坦组、多黏菌素+左

氧氟沙星组、多黏菌素+磷霉素组,根据药物单独MIC值,以2倍MIC为最高浓度,依次选8个稀释浓度,两种药按1:1比例,浓度降梯度方向加入96孔板的行和列。培养24 h,计算部分抑菌(fractional inhibitory concentration, FIC)指数。FIC指数= MIC_{A药联合}/MIC_{A药单用}+MIC_{B药联合}/MIC_{B药单用}。式中A和B为上述分组方案里任意两种药物。FIC指数 ≤ 0.5 为协同作用, $0.5 < \text{FIC指数} \leq 1$ 为相加作用, $1 < \text{FIC指数} \leq 2$ 为无关作用, FIC指数 > 2 为拮抗作用,根据FIC指数计算表现相加、协同、无关及拮抗作用的菌株数占耐药组总菌株数的百分比,百分比越高,表示作用越强。比较各联合用药方案协同、相加、无关及拮抗作用效果,首选方案选择协同作用强、无关作用弱及无拮抗作用的联合方案。

1.5 观察指标

①耐药组和敏感组菌株数量及占总菌株数百分比;②两组菌株*lpx A*、*lpx C*、*lpx D*基因突变菌株百分比(突变菌株百分比= 基因突变菌株数/各组总菌株数 $\times 100\%$);③两组菌株基因的总突变率(总突变率= 各组突变菌株总数/各组总菌株数 $\times 100\%$);④联合用药表现为协同、相加、无关及拮抗作用的菌株数占耐药组总菌株的百分比。

1.6 统计学方法

计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,进一步两两比较检验水准 α' 需校准, $\alpha' = \alpha/k \times (k-1)/2$,其中 k 为组数, $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 耐药组和敏感组菌株数及占总菌株数百分比

耐药组菌株共21株,占总菌株数的29.17%;敏感组菌株共51株,占总菌株数的70.83%。

2.2 菌株基因突变率和突变位点

耐药组和敏感组*lpx A*、*lpx C*、*lpx D*基因均出现突变。耐药组突变19株(90.48%), *lpx A*、*lpx C*、*lpx D*分别突变5、5、9株;敏感组突变6株(11.76%), *lpx A*、*lpx C*、*lpx D*分别突变2、1、3株。见表1和图1。图2为菌株5的*lpx A*基因发生突变,敏感菌株5无突变,耐药菌株5的715位碱基发生改变,由谷氨酸GAA变为赖氨酸AAA。

耐药组*lpx A*、*lpx C*、*lpx D*突变率及总突变率均高于敏感组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 联合用药方案的效果分析

2.3.1 相加作用 各联合用药方案在相加作用上差异无统计学意义($P > 0.01$)。见表3。

2.3.2 拮抗作用 各组联合用药均无拮抗作用,菌株分

表 1 基因突变情况
Table 1 Gene mutations

Strain label	Gene	Mutation site
R1, R3	<i>lpx A</i>	421, 613
R5	<i>lpx C</i>	715
R6, R11, R12, R14	<i>lpx C</i>	87
R2, R4, R7	<i>lpx D</i>	116, 492
R8, R16	<i>lpx A</i>	108, 236-239, 387-391
R20, R21	<i>lpx D</i>	117
R10	<i>lpx A</i>	26, 785, 816
R15, R17, R9, R18	<i>lpx D</i>	62, 312
S25, S39	<i>lpx A</i>	103
S11	<i>lpx C</i>	33, 563
S16, S41, S46	<i>lpx D</i>	102

Resistant group includes R1, R2, R3...R21; Sensitive group includes S1, S2, S3...S51.

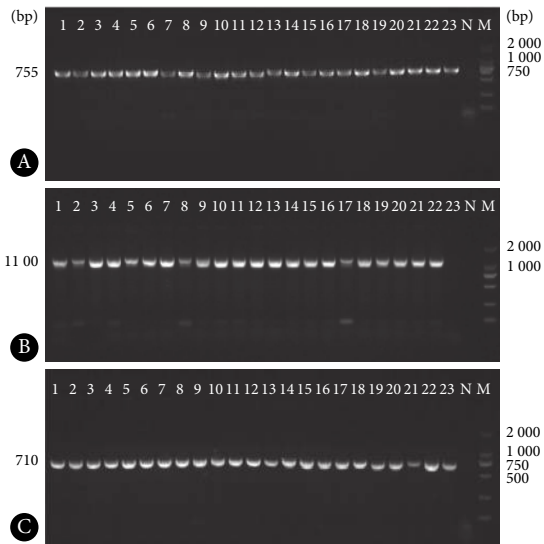


图 1 部分菌株*lpx A* (A)、*lpx C* (B)、*lpx D* (C) 扩增电泳图

Fig 1 Amplification electrophoresis of some strains of *lpx A* (A), *lpx C* (B), *lpx D* (C)

N: Negative; M: Marker

布均为0。见表3。

2.3.3 协同作用 多黏菌素+亚胺培南组、多黏菌素+美

S5 GCGTGAACAAGATGCTCCTAAGAAATTTATAAAATATTAA TCATGCAAGGTGGCCTGC
R5 GCGTGAACAAGATGCTCCTAAGAAATTTATAAAATATTAA TCATGCAAGGTGGCCTGC
S5 CAATATTAGCCCGCATAATGGCTTTCACAGTTGAGGCTTTAATTGATGATAAAAAAGC
R5 CAATATTAGCCCGCATAATGGCTTTCACAGTTGAGGCTTTAATTGATGATAAAAAAGC
S5 GATTGATTTTGATCATCCTGCATTGGCAAAGAGTATCAGTCTGCAACCTTAACCTTTAC
R5 GATTGATTTTGATCATCCTGCATTGGCAAAGAGTATCAGTCTGCAACCTTAACCTTTAC
S5 TACTGAAACGTTTGTGTATGAGGTCAGTGAGGCACGAACCTTTGGTTTCGATTTTCTAC
R5 TACTGAAACGTTTGTGTATGAGGTCAGTGAGGCACGAACCTTTGGTTTCGATTTTCTAC
S5 CGAAGAAGGTAGATGATACGGGTGTGGTGAACGAAGAAGGTTTACGATTTGCCGATGAG
R5 CGAA~~A~~AAGGTAGATGATACGGGTGTGGTGAACGAAGAAGGTTTACGATTTGCCGATGAG
S5 TTGGTGATTGGATTGCAGT
R5 TTGGGGATTGGATTGCAGT

图 2 菌株5 *lpx A*产物测序结果对比

Fig 2 Comparison of sequencing results of strain 5 *lpx A*

R: Resistant group; S: Sensitive group.

罗培南组、多黏菌素+头孢哌酮/舒巴坦组、多黏菌素+左氧氟沙星组协同作用相当, 差异无统计学意义($P>0.05$), 仅多黏菌素+亚胺培南组协同作用强于多黏菌素+磷霉素组($P<0.01$)。见表3。

2.3.4 无关作用 多黏菌素+亚胺培南组、多黏菌素+美罗培南组、多黏菌素+头孢哌酮/舒巴坦组、多黏菌素+左氧氟沙星组无关作用相当, 差异无统计学意义($P>0.01$), 多黏菌素+磷霉素无关作用强于多黏菌素+亚胺培南组($P<0.01$)。见表3。

综上, 多黏菌素+亚胺培南组协同作用百分比高于多黏菌素+磷霉素组, 无关作用百分比低于多黏菌素+磷霉素组($P<0.01$)。多黏菌素+亚胺培南组、多黏菌素+美罗培南组、多黏菌素+头孢哌酮/舒巴坦组、多黏菌素+左氧氟沙星组协同作用及无关作用百分比比较, 差异无统计学意义($P>0.01$)。见表3。

3 讨论

广谱抗菌药的广泛使用, 使得鲍曼不动杆菌对多种抗菌药的敏感性不断降低^[5-6], 给临床治疗带来巨大困难。多黏菌素被认为是治疗XDRAB的最后一道防线, 近

表 2 两组间基因突变菌株的分布比较

Table 2 Distribution of gene mutation strains between two groups

Group	<i>n</i>	<i>lpx A</i> /strain (%)	<i>lpx C</i> /strain (%)	<i>lpx D</i> /strain (%)	Mutation in total/strain (%)
Resistance	21	5 (23.81)	5 (23.81)	9 (42.86)	19 (90.48)
Sensitive	51	2 (3.92)	1 (1.96)	3 (5.88)	6 (11.76)
χ^2		6.703	9.296	14.642	40.659
<i>P</i>		0.01	0.002	<0.001	<0.001

表 3 联合用药方案的协同、相加、无关及拮抗作用
Table 3 Synergistic, additive, irrelevant and antagonistic effects of combination

Group	Collaboration (FIC≤0.5)/strain (%)	Additive (0.5<FIC≤1)/ strain (%)	Irrelevant (1<FIC≤2)/ strain (%)	Antagonistic (FIC>2)/strain (%)
Polymyxin+imipenem	12/21 (57.14)	8/21 (38.10)	1/21 (4.76)	0
Polymyxin+meropenem	11/21 (52.38)	7/21 (33.33)	3/21 (14.29)	0
Polymyxin+cefoperazone/sulbactam	9/21 (42.86)	8/21 (38.10)	4/21 (19.04)	0
Polymyxin+levofloxacin	9/21 (42.86)	7/21 (33.33)	5/21 (23.81)	0
Polymyxin+fosfomycin	5/21 (23.81)*	7/21 (33.33)	9/21 (42.86)*	0
χ^2	6.217	0.104	8.249	—
P	<0.001	0.747	<0.001	—

*P<0.01, vs. polymyxin+imipenem group (calibration test level α' =0.01). FIC: Fractional inhibitory concentration.

年来XDRAB对多黏菌素耐药现象已有报道^[7-8],使得临床抗感染治疗面临更大挑战。本研究通过药敏实验检测发现对多黏菌素耐药的XDRAB菌株占鲍曼不动杆菌总数的29.17%,证实了XDRAB菌株存在对多黏菌素耐药现象,探讨XDRAB对多黏菌素耐药机制,加强耐药监测,及时调整治疗方案,有利于临床控制感染和切断耐药菌传播。

LPS是革兰阴性菌细胞壁膜的主要成分,可阻止抗菌药进入细胞。多黏菌素可与细胞LPS结合,破坏细胞膜磷脂双层完整性,引起渗透失衡细胞死亡,LPS重构是引起多黏菌素耐药的主要机制之一^[9-10]。多黏菌素与细胞外膜LPS结合后,通过带正电荷的残基与LPS带负电荷的脂质A成分通过静电相互作用,导致外膜膨胀,诱导细胞死亡,脂质A的修饰可以减少或消除负电荷,从而与多黏菌素之间的静电相互作用^[11-12]。lpxA、lpxC、lpxD参与LPS疏水锚的合成,突变后引起脂质A生物合成途径失活,造成LPS缺失,使多黏菌素作用靶点减少,出现耐药菌株^[13]。本研究通过对多黏菌素耐药的XDRAB菌株进行基因测序对比,发现90.48%的耐药菌株存在lpxA、lpxC、lpxD基因突变情况,提示lpxA、lpxC、lpxD基因发生突变引起LPS重构,导致XDRAB菌株对多黏菌素产生耐药性。鲍曼不动杆菌lpxA、lpxC、lpxD基因发生突变及细胞外膜发生改变,可导致菌株对多黏菌素产生耐药性^[14-15]。刘恋^[16]通过基因测序发现,对多黏菌素耐药的菌株LPS编码基因lpxC存在氨基酸改变和同义突变。本研究耐药组lpxA、lpxC、lpxD基因突变菌株百分比及总突变率高于敏感株,提示导致XDRAB对多黏菌素耐药与lpxA、lpxC、lpxD基因发生突变有关。

由于XDRAB具有广泛耐药性,并出现对多黏菌素耐药现象,因此,临床上需要制定合理的治疗策略控制感染^[17]。临床研究显示,应用联合用药方案对XDRAB引起

的术后感染有良好的治疗效果^[18-19]。使用单一抗菌药治疗XDRAB极易引起耐药性,通过联合用药,可达到增强抗菌效果的作用。研究显示,联合用药对于抗XDRAB有协同作用,具有明显抗菌效果^[20-21]。本研究以多黏菌素为基础药,联合亚胺培南、美罗培南、头孢哌酮/舒巴坦及左氧氟沙星作用于XDRAB,均有良好协同作用,其中以多黏菌素联合亚胺培南FIC指数表现协同作用的菌株百分比最高,提示两者联合治疗XDRAB感染有良好效果,与美罗培南、头孢哌酮舒巴坦联合也有较好效果,与磷霉素联合多数菌株表现为无关作用。耐药菌株的出现,给临床抗感染治疗带来严重困难,在临床治疗过程中,应规范使用抗菌药物,加强耐药性监测,选择合适药物,改变治疗策略,合理联合用药,减少患者二次感染,有效利用抗菌药物,达到治疗效果。

综上所述,本研究通过探讨XDRAB对多黏菌素耐药的机制,针对XDRAB临床分离菌株进行以多黏菌素为主的联合药敏实验,旨在筛选出有效的联合用药方案,为临床制定合理的抗XDRAB感染方案提供参考。但本研究仍存在一定局限性,分离样本量较小,联合用药方案较少,下一步研究将扩大样本量,增加联合用药方案进行筛选。

参 考 文 献

[1]

CHAMIEH A, NAWFAL T D, BALLOUZ T, *et al.* Control and elimination of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(10): 1928–1931.

[2]

GARCÍA-QUINTANILLA M, PULIDO M R, MORENO-MARTÍNEZ P, *et al.* Activity of host antimicrobials against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* acquiring colistin resistance through loss of lipopolysaccharide. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(5): 2972–2975.

[3]

陆一丹, 张亚莉, 周浩, 等. 泛耐药鲍曼不动杆菌的体外联合药敏分

- 析. 南方医科大学学报, 2014, 34(11): 1697–1701.
- [4] DOYMAZ M Z, KARAASLAN E. Comparison of antibacterial activities of colistin B and colistin against multidrug resistant Gram negative bacteria. *Infect Dis (Lond)*, 2019, 51(9): 676–682.
- [5] MAHMOUDI H, SHOKOOHIZADEH L, ZARE FAHIM N, *et al*. Detection of adeABC efflux pump encoding genes and antimicrobial effect of mentha longifolia and menthol on MICs of imipenem and ciprofloxacin in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 92.
- [6] TREBOSC V, GARTENMANN S, TÖTZL M, *et al*. Dissecting colistin resistance mechanisms in extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *mBio*, 2019, 10(4): e01083-1019[2020-04-12]. <https://mbio.asm.org/content/10/4/e01083-19>. doi: 10.1128/mBio.01083-19.
- [7] PRESTWOOD J, CHANG D, MCGANN P, *et al*. Successful use of colistin monotherapy as outpatient parenteral antibiotic therapy for xdr acinetobacter hepatic abscesses. *Mil Med*, 2019, 184(3/4): e311–e313[2020-04-12]. <https://doi.org/10.1093/milmed/usy241>.
- [8] GIRARDELLO R, VISCONDE M, CAYÔ R, *et al*. Diversity of colistin resistance mechanisms among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017, 87(1): 37–44.
- [9] MANDLER M D, BAIDIN V, LEE J, *et al*. Novobiocin enhances polymyxin activity by stimulating lipopolysaccharide transport. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(22): 6749–6753.
- [10] KOLOMAZNIK M, LISKAYOVA G, KANJAKOVA N, *et al*. The perturbation of pulmonary surfactant by bacterial lipopolysaccharide and its reversal by polymyxin B: function and structure. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1964.
- [11] GARCÍA-QUINTANILLA M, CARRETERO-LEDESMA M, MORENO-MARTÍNEZ P, *et al*. Lipopolysaccharide loss produces partial colistin dependence and collateral sensitivity to azithromycin, rifampicin and vancomycin in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(6): 696–702.
- [12] HAN ML, VELKOV T, ZHU Y, *et al*. Polymyxin-induced lipid A deacylation in pseudomonas aeruginosa perturbs polymyxin penetration and confers high-level resistance. *ACS Chem Biol*, 2018, 13(1): 121–130.
- [13] NURTOP E, BAYINDIR BILMAN F, MENEKSE S, *et al*. Promoters of colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* infections. *Microb Drug Resist*, 2019, 25(7): 997–1002.
- [14] 张文利, JOAN-MIQUEL B, VIJAY P, 等. *lpxA/lpxC/lpxD* 基因突变致鲍曼不动杆菌耐多黏菌素作用机制. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15(6): 569–574.
- [15] LO SCIUTO A, CERVONI M, STEFANELLI R, *et al*. Effect of lipid A aminoarabinylation on pseudomonas aeruginosa colistin resistance and fitness. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55(5): 105957.
- [16] 刘恋. 多重耐药鲍曼不动杆菌对多黏菌素B的耐药机制研究. 泸州: 西南医科大学, 2018.
- [17] REBIC V, MASIC N, TESKEREDZIC S, *et al*. The importance of acinetobacter species in the hospital environment. *Med Arch*, 2018, 72(5): 325–329.
- [18] 张宇琼, 高晶晶, 陆文香, 等. 我院2014-2017年鲍曼不动杆菌的临床分布, 耐药性及耐药基因研究. *中国药房*, 2018, 29(6): 194–799.
- [19] LIU X, YIN H, WENG CX, *et al*. Low-frequency ultrasound enhances antimicrobial activity of colistin-vancomycin combination against pan-resistant biofilm of *Acinetobacter baumannii*. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(8): 1968–1975.
- [20] AKYÜZ S, PARLAK M, GÜDÜCÜOĞLU H. *In-vitro* activity of ceftiozane-tazobactam in combination with various antibiotics against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care patients. *Mikrobiyol Bul*, 2020, 54(1): 154–162.
- [21] 彭勤, 凌保东, 简飞, 等. 中药单体与抗菌药物联合应用对抗泛耐药鲍曼不动杆菌的作用研究. *中药药理与临床*, 2020, 36(2): 142–147.
- (2020-05-08收稿, 2020-12-07修回)
- 编辑 吕 熙