

# 基于全基因组序列的耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的耐药与毒力研究

刘鑫喆 滑明溪 王慧珠 杜鹏程 徐新民 熊号峰 李昂 陈晨

**【摘要】目的** 明确耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)临床主要流行株CC92克隆复合群(CC92)基因组中耐药基因和毒力基因的分布,并探讨CRAB耐药和毒力的分子特征。**方法** 本研究共纳入2019年1~7月自首都医科大学附属北京地坛医院检验科分离的33株CRAB分离株,行细菌全基因组测序研究。利用CLC Genomics Workbench v10.0软件对全基因组测序数据进行序列的质量修整后,开展序列拼接、组装与注释,并进行耐药基因与毒力基因研究,分析CC92克隆复合群CRAB基因组中携带的耐药基因和毒力基因的分布。**结果** 基因组测序数据分析表明,33株CRAB菌株中30株为CC92型克隆复合群(包括ST195、ST208、ST369和ST540),2株为ST229型,1株为国际上未报道新序列型别。以上CRAB中包括大量的耐药基因,包括大环内酯类、四环素和链霉素耐药基因在内的8~18个耐药基因,以及包括编码与侵袭和黏附等毒力功能相关的12种毒力基因。同时,本研究发现CC92克隆复合群,除携带碳青霉烯类耐药基因以外,还携带了其他非CC92克隆群不具备的耐药基因(如bla<sub>OXA-66</sub>和bla<sub>TEM-1b</sub>)和毒力基因(如bauA和bap基因)。此外,在CC92克隆复合群中可能存在大环内酯类耐药基因[msr(E)和mph(E)]、氨基糖苷类的耐药基因(armA)、链霉素耐药基因(strA、strB)与四环素耐药基因[tet(B)]的重组。**结论** CC92克隆复合群的CRAB基因组存在大量耐药基因和毒力基因,且存在耐药基因重组现象,迫切需要对CRAB进一步开展全基因组水平监测,为临床病原诊断和治疗提供必要的依据。

**【关键词】** 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌; 耐药; 毒力

**Whole-genome sequencing analysis on drug resistance and virulence genes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*** Liu Xinzhe, Hua Mingxi, Wang Huizhu, Du Pengcheng, Xu Xinmin, Xiong Haofeng, Li Ang, Chen Chen. Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Chen Chen, Email: chenchen1@ccmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To definite the distribution and molecular characteristics of drug resistance genes and virulence genes in clonal complex 92 (CC92) which was a major epidemic strain of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB). **Methods** Total of 33 strains of CRAB from different clinical samples during January to July, 2019 in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University were analyzed by whole genome sequencing analysis. The quality of the whole genome sequencing data were modified by CLC Genomics Workbench v10.0 software, then the sequence splicing, assembly and annotation were carried out, and the drug resistance genes and virulence genes were studied, and the distribution of the drug resistance genes and virulence genes carried by CRAB of the genome of the clone complex group were analyzed. **Results** The analysis of whole genome sequence of CRAB showed that among 33 strains of CRAB, 30 strains belonged to CC92, including ST195, ST208, ST369 and ST540. Two strains belonged to ST229, and the other one was identified as a new sequence type which had not been reported internationally. The analysis of the drug resistance genes showed the genome of these CRAB strains carried 8-18 drug resistance genes, covering carbapenem, macrolides, tetracycline, streptomycin resistance genes, etc and 12 kinds of virulence genes, which encoded adherence-related protein and invasion-related protein, etc. Meanwhile, the CC92

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.05.003

基金项目: 北京市医管局扬帆计划重点医学专业(No. ZYLY201802); 政府间国际科技创新合作重点转型(No. 2018YEF0192500)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所

通信作者: 陈晨, Email: chenchen1@ccmu.edu.cn

clone complex carried not only carbapenem resistance genes, but also other drug resistance genes (such as  $\text{bla}_{\text{OXA-66}}$  and  $\text{bla}_{\text{TEM-1D}}$ ) and virulence genes (such as  $\text{bauA}$  and  $\text{bap}$ ) which cannot be found in non-CC92 clone complex. In addition, potential genetic integrations in macrolides [ $\text{msr(E)}$  and  $\text{mph(E)}$ ], aminoglycoside ( $\text{armA}$ ), streptomycin ( $\text{strA}$ ,  $\text{strB}$ ) and tetracycline [ $\text{tet(B)}$ ] drug-resistance genes in CC92 genome were found. **Conclusions** CC92 carried a large number of drug-resistance genes and virulence genes, exhibited gene integration phenomenon which requires further investigation. An urgent need for clinical CRAB whole genomic surveillance should be carried out in order to provide the necessary basis for the diagnosis and treatment of clinical pathogens.

**【Key words】** Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; Drug resistance; Virulence

鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 是院内感染非常重要的条件致病菌, 可以引起医院获得性肺炎、泌尿系感染、伤口感染、血流感染、脑膜炎、心内膜炎及关节炎等<sup>[1-3]</sup>。临床鲍曼不动杆菌感染者例数多且病死率高<sup>[4]</sup>。近年来, 由于临床抗菌药物的大量使用, 鲍曼不动杆菌的耐药问题日趋严重<sup>[5-6]</sup>。耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 已在临床快速蔓延, 成为我国鲍曼不动杆菌最为关注的重点问题<sup>[7]</sup>。据分子流行病学统计, CRAB主要集中于CC92克隆复合群 (clonal complex 92, CC92) 克隆复合群中的ST195、ST208和ST191等<sup>[8]</sup>。

临床开展的细菌耐药谱表型和细菌分子分型的研究, 尽管有助于了解鲍曼不动杆菌临床耐药表型和分子特征, 但无法准确的描述临床CRAB的耐药基因和毒力基因的分布, 也未建立起耐药基因、毒力基因与分子型别对应的关联。全基因组分析可更为全面的了解每个细菌的耐药和毒力基因的分布。为进一步明确CRAB菌株, 特别是CC92流行株的耐药基因以及毒力基因在菌株基因组中的分布, 本研究对首都医科大学附属北京地坛医院收集的33个CRAB菌株进行全基因组测序, 分析耐药基因和毒力基因在CC92克隆复合群中的分布, 提示CRAB的基因组具有更为广谱的耐药基因, 同时携带更多的毒力基因, 现报道如下。

## 材料与方法

### 一、细菌分离培养、鉴定与体外药敏试验

共纳入2019年1~7月自首都医科大学附属北京地坛医院检验科分离的33株CRAB分离株。按照《全国临床检验操作规程》(第4版)进行分离培养, 采用VITEK-compact II全自动微生物分析系统(生物梅里埃公司, 法国)进行细菌鉴定, 按

照2014年美国临床及实验室标准协会 (Clinical and Laboratory Standard Institute, CLSI) 推荐标准进行体外药敏试验<sup>[9]</sup>。

### 二、全基因组测序

将冻存的菌株接种于麦康凯平板 (OXOID公司, 英国), 于37 °C培养箱过夜培养, 挑取单菌落, 液体培养后, 开展全基因组测序的单细菌克隆, 放入1 ml脑心浸液肉汤 (OXOID公司, 英国) 中, 过夜培养。使用基因组DNA试剂盒 (QIAGEN, 美国), 提取细菌总DNA。构建2×125 bp的DNA文库, 采用Hiseq2500型Illumina高通量测序仪 (Illumina公司, 美国) 进行全基因组双末端测序。通过16S rDNA和基因组中16S rDNA, 再次确认为细菌单克隆样本。该样本的全基因组序列被用于后期基因组分析。

### 三、耐药和毒力基因的生物信息学分析

使用CLC Genomics Workbench v10.0软件 (QIAGEN, 希尔登, 德国), 对全基因组测序数据进行序列的质量修整 (QCs ≥ 20) 和序列组装拼接。组装后序列的N50长度 > 10 kb的基因组, 被纳入后续分析, 并在RAST网站 (rast.nmpdr.org) 进行注释。随后, 使用CGE服务器 (<https://cge.cbs.dtu.dk>) 和综合抗菌素耐药性数据库 (<https://card.mcmaster.ca/>) 对耐药基因进行分析; 通过毒力因子数据库 (<http://www.mgc.ac.cn/VFs/main.htm>) 数据库进行序列比对并鉴定毒力基因。

## 结 果

### 一、菌株基本信息和分子分型

自首都医科大学附属北京地坛医院收治的28例住院患者中分离非重复的33株鲍曼不动杆菌样本, 其中19株样本来自于痰样本, 来自于血液样本、肺泡灌洗液、胸水的分离株各3株, 来自于腹水样本2株, 分泌物、胆汁和尿液各1株。

33株CRAB均为多重耐药的鲍曼不动杆菌。除6株对阿莫西林、左旋氧氟沙星、复方磺胺、四环素、阿米卡星敏感或中介，其余27株对所监测的抗菌药物均表现为耐药。体外药敏试验结果详见表1。

对33株CRAB的分离株进行了全基因组测序，并根据鲍曼不动杆菌多位点序列分型方法（multilocus sequence typing, MLST）进行分子分型。分型结果显示，33株CRAB中30株菌株为CC92克隆复合群，包括ST540、ST369、ST208及ST195，非CC92克隆复合群3株，包括ST229和新ST。

二、CRAB的克隆型别

33株CRAB菌株中30株为国际流行的CC92型克隆复合群，2株为ST229型，1株为MLST新序列型别。

三、CRAB的耐药基因分析

对全基因组测序结果进行耐药基因分析，共检出18种耐药基因，涉及7类抗菌药物耐药表型（表2）。33株CRAB各自携带8~18个耐药基因（图1）。在测定的CRAB分离株的基因组中均包含bla<sub>OXA-23</sub>基因，提示bla<sub>OXA-23</sub>基因可能是碳青霉烯耐药性的决定基因之一。

30株CC92克隆群较非CC92克隆群相比携带更多的碳青霉烯耐药基因。其中，bla<sub>OXA-66</sub>基因在CC92分离株中可被检测到，该基因与碳青霉烯耐药相关。而在非CC229分离株中未检测到bla<sub>OXA-66</sub>

基因，而检测到bla<sub>PER-7</sub>基因和bla<sub>OXA-64</sub>基因。此外，CC92克隆复合群中还检测到bla<sub>TEM1D</sub>基因（图1），该基因同样存在新检测的序列群中，但不存在于ST229中。

CRAB基因组中存在多种耐药基因，共存于同一基因组岛，且存在整合现象。CRAB基因组中包括9个耐大环内脂类和氨基糖苷类的基因，其中包括7个氨基糖苷类耐药基因（aph3、aac3-Ia、aac3-Iia、ant3/aac-6、aadA1、AAR2、armA）和2个大环内酯类耐药基因mph（E）和msr（E）。在DT-AB055（CC229）和DT-AB077（CC92）基因组序列中，大环内酯类耐药基因mph（E）、msr（E）以及氨基糖苷类耐药基因armA位于不同的基因组区域，而在DT-AB083（CC92）为代表的其他CC92菌株中，这3个基因mph（E）、msr（E）和armA，位于同一个基因组岛中（图2A）。CRAB基因组携带了链霉素耐药基因（strA/strB）与四环素耐药基因（tetB）。在新检测到的序列型和CC229中，这两类耐药基因分别存在不同的基因组岛区域；而在部分CC92菌株（DT-Ab083为代表）中，本研究发现此两类耐药基因共同整合于含有Tn539316转座子的基因组区域中（图2B）。

四、CRAB的毒力基因分析

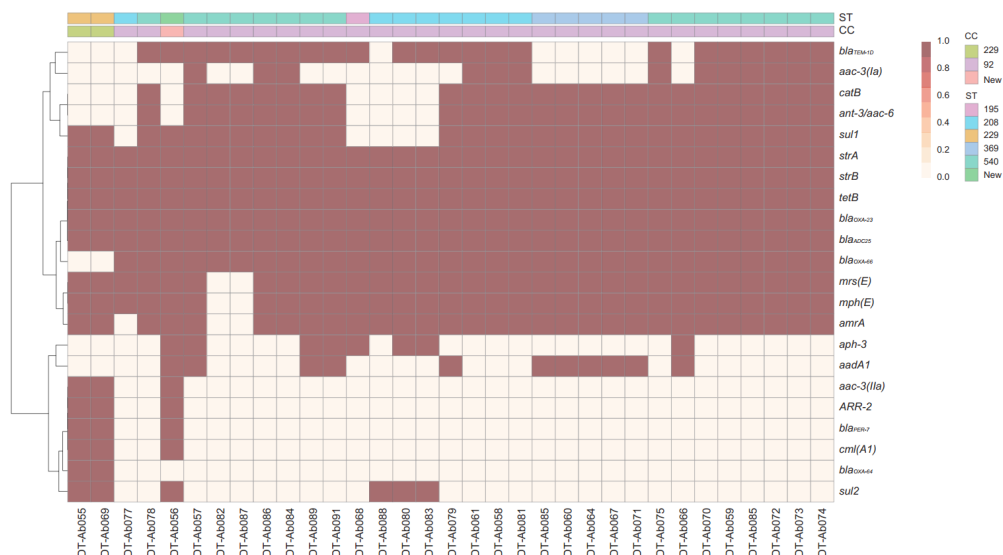
利用CRAB毒力基因的全基因组数据，检测了鲍曼不动杆菌常见的12种毒力基因，包括铁载体编码基因Acinetobactin、主动外排泵编码基因adeFGH、bfmR/S、荚膜多糖编码基因Capsule、CsuA/B/C/D家族，脂多糖编码基因lps、葡萄糖胺编码基因pnag、磷脂酶编码基因phospholipase、密集感应系统编码基因Quorum-sensing receptor、生物膜相关蛋白BAP编码基因bap、外膜蛋白A编码基因omp A、青霉素结合蛋白PBP编码基因pbpG（表3和图3）。

临床分离的CC92菌株中可检测到所有12类毒力基因；而在分离的2株CC229克隆复合群中，未检测到Acinetobactin（bauA）、bap和omp A；在1株新ST中，则未检测到PNAG.pgaD、CAPSULE.pgi以及acinetobactin基因家族中的某些成员：Acinetobactin（ent）、Acinetobactin（bauB）、Acinetobactin（bauA）、Acinetobactin（basF）、Acinetobactin（basG）、Acinetobactin（basH）。结果表明，CC92菌株较临床其他菌株携带更多的毒力基因。

表1 33株鲍曼不动杆菌对抗菌药物的药敏试验（%）

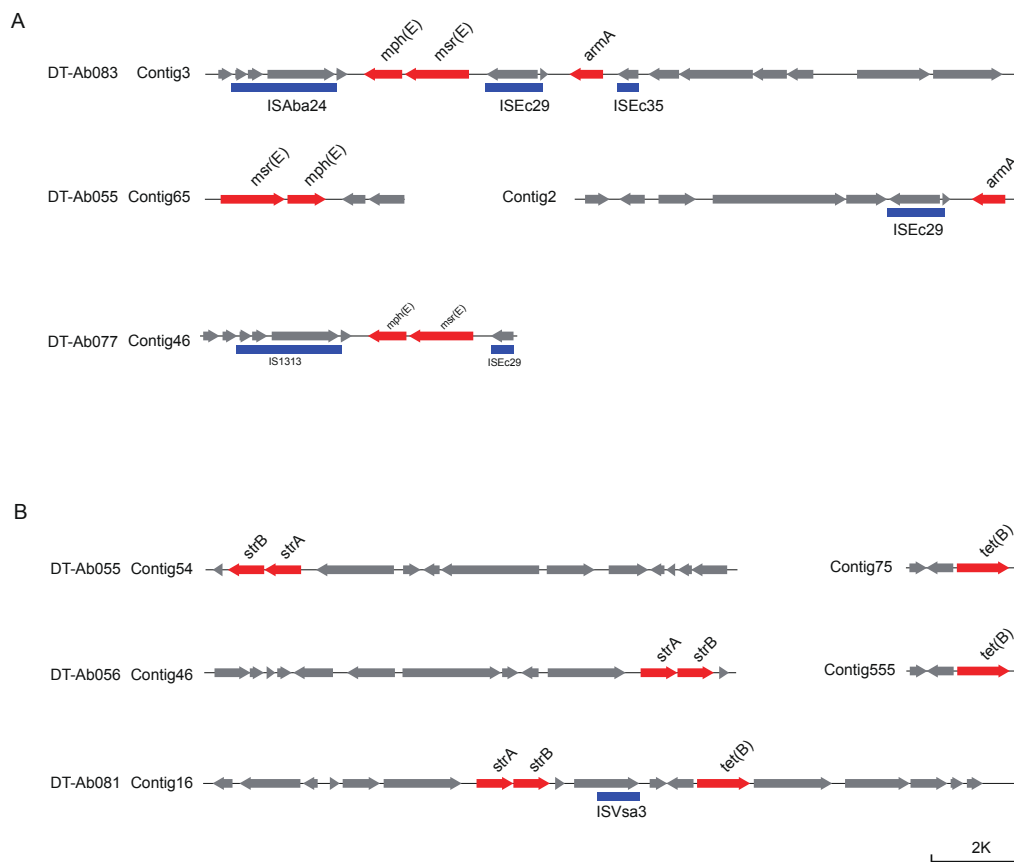
抗菌药物	R	I	S
氨苄西林	100.00	0.00	0.00
阿莫西林	93.94	0.00	6.06
哌拉西林	100.00	0.00	0.00
阿米卡星	90.91	6.06	3.03
氨基曲南	100.00	0.00	0.00
头孢他定	100.00	0.00	0.00
头孢噻肟	100.00	0.00	0.00
头孢唑林	100.00	0.00	0.00
头孢吡肟	100.00	0.00	0.00
美洛配能	100.00	0.00	0.00
亚胺培南	100.00	0.00	0.00
环丙沙星	100.00	0.00	0.00
左旋氧氟沙星	96.97	3.03	0.00
氨苄西林	100.00	0.00	0.00
哌拉西林	100.00	0.00	0.00
复方磺胺	93.94	3.03	3.03
四环素	96.97	0.00	3.03

注：R：耐药，I：中介，S：敏感



注: 深色为检测到该耐药基因, 浅色为未检测到耐药基因

图1 鲍曼不动杆菌分离株的耐药基因



注: mph (E)、msr (E)、armA、strA、strB、tet (B) 为耐药基因, ISAbA24、ISEc29、IS1313、ISVsa3为可能的重组区域, 未标记的为其他基因

图2 DT-AB083、DT-AB055、DT-AB077、DT-AB056、DT-AB081菌株中包含大环内酯类、氨基糖苷类、链霉素类和四环素耐药基因的基因组基因分布图

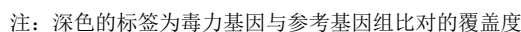


图3 CRAB鲍曼不动杆菌关键毒力基因在临床分离菌株中的分布

表3 鲍曼不动杆菌分离株的毒力基因

毒力基因	基因名称
Acinetobactin	Acinetobactin (entE)
	Acinetobactin (bauF)
	Acinetobactin (bauD)
	Acinetobactin (bauE)
	Acinetobactin (bauC)
	Acinetobactin (bauB)
	Acinetobactin (bauA)
	Acinetobactin (basJ)
	Acinetobactin (basI)
	Acinetobactin (basH)
	Acinetobactin (basG)
	Acinetobactin (basF)
	Acinetobactin (basD)
	Acinetobactin (basC)
	Acinetobactin (basB)
	Acinetobactin (basA)
	Acinetobactin (barB)
	<i>Acinetobactin</i> (barA)

续表 3

Capsule	ACICU-00071
	ACICU-00072
	ACICU-00073
	ACICU-00074
	ACICU-00075
	ACICU-00076
	ACICU-00077
	ACICU-00078
	ACICU-00079
	ACICU-00080
	ACICU-00081
	ACICU-00082
	ACICU-00083
	ACICU-00084
	ACICU-00085
	ACICU-00086
	ACICU-00087
	ACICU-00088
	ACICU-00089
	ACICU-00090
	ACICU-00091
Csu-filbriae	csuA
	csuB
	csuA/B
	csuC
	csuD
	csuE
LPS	lpxM
	lpxL
	lpxD
	lpxC
	lpxB
	lpxA
	lspD
PNAG	pgaD
	pgaC
	pgaB
	pgaA
Phospholipases	plcD
	plcD
Quorum-sensing system	Quorum-sensing system
BAP	bap
OmpA	ompA
pbpG	pbpG
Adefgh efflux pumps	adhH
	adhG
	adhF
BfmRS	bfmS
	bfmR

## 讨 论

既往临床常采用碳青霉烯类、米诺环素、阿米卡星以及多黏菌素类药物对鲍曼不动杆菌进行抗菌治疗,且表现为相对较低耐药性<sup>[11]</sup>。随着鲍曼不动杆菌的分离率日益增加,特别是CRAB的出现,使得临床最为广泛使用的碳青霉烯类药物无法有效控制鲍曼不动杆菌感染,为相关治疗增加了难度。本研究分析临床分离的CRAB菌的全基因组序列,描绘CRAB菌的耐药基因、毒力基因的基因组分布,为临床对CRAB的认知和后续临床治疗策略提供一定的依据。

本研究利用全基因组测序技术对所分离的CRAB基因组分析,33株CRAB菌株中30株为国际上流行的CC92型克隆复合群,2株为ST229型,1株为新序列型别。测序结果发现至少3类与耐碳青霉烯类抗菌药物耐药相关的基因,包括ESBL基因(*bla*<sub>TEM</sub>和*bla*<sub>PER</sub>)<sup>[12]</sup>、碳青霉烯酶基因(*bla*<sub>OXA-23</sub>、*bla*<sub>OXA-64</sub>和*bla*<sub>OXA-66</sub>)<sup>[13-14]</sup>和AmpC酶基因(*bla*<sub>ADC25</sub>)<sup>[15]</sup>。其中,*bla*<sub>OXA-23</sub>和*bla*<sub>PER</sub>基因在既往研究中经推测是存在于质粒上的基因<sup>[16]</sup>,提示这些基因可能在细菌间发生水平转移。随着这些基因的转移,也将产生更多的多耐药菌。本研究所有CRAB均检测到编码苯唑西林酶OXA-23基因(*bla*<sub>OXA-23</sub>)的存在。该基因编码的OXA-23是苯唑西林的亚型之一,可水解碳青霉烯类抗菌药物,是鲍曼不动杆菌应对碳青霉烯类抗菌药物耐药的决定性基因<sup>[17]</sup>。另外,本研究在CRAB基因组中还检测到了其他的一系列耐药基因,如大环内脂类和氨基糖苷类的基因(*mphE*、*msrE*和*armA*),链霉素耐药基因与四环素耐药基因(*strA*、*strB*和*tetB*)等<sup>[18]</sup>。这些基因在CC92存在重组可能,可形成耐药谱更为广泛的CRAB超级耐药菌。一旦广谱CRAB耐药菌扩散,必将进一步增加临床对CRAB的诊疗难度,而且对我国乃至国际公共卫生安全产生巨大威胁<sup>[19]</sup>。

通过国际VFDB数据库进行序列比对,在CRAB中发现12种毒力基因。这些基因包括:①与侵袭相关的基因,如外膜蛋白A(*ompA*)和脂质A生物合成基因*lps*<sup>[20-24]</sup>;②与黏附相关的基因,如*Acinetobacter*<sup>[25]</sup>和*csuA/BABCDE*<sup>[21, 23]</sup>以及与生物膜相关的*bap*基因等<sup>[26-27]</sup>。CC92克隆型临床菌株携带了这几种基因,特别是其中ST208。以ST208为代表的CC92临床流行株,几乎携带了上述常见12种

毒力基因。而非CC92克隆株则不携带部分上述常见的毒力基因,如编码铁载体不动菌素转运所必须的蛋白的**bauA**基因<sup>[28]</sup>和铁载体的产生以及铁的获取相关的**Acinetobactin**<sup>[29]</sup>,还有与细菌黏附相关的**bap**基因等<sup>[30]</sup>。这些毒力基因可进一步增强CC92型克隆株的临床感染能力。

综上,通过对临床所分离的CRAB分离菌全基因组测序的研究发现,作为临床最常见的CRAB,CC92克隆株基因组中携带了包括碳青霉烯类耐药在内大量的耐药基因,并携带多种毒力基因,其耐药性及毒力均显著增强。本研究有助于临床更加有效和有针对性地对CRAB感染进行快速、精准的诊疗和控制。故迫切需要开展CRAB菌株耐药基因的携带情况进行全基因组筛查,进一步明确CRAB菌株的耐药和毒力基因的分布。

### 参 考 文 献

- [1] 张银维. 鲍曼不动杆菌血流感染临床特征和死亡危险因素研究[D]. 浙江大学. 2016.
- [2] 陈伯义, 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]. 中国医药科学, 2012, 2(8):13-18.
- [3] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(3):538-582.
- [4] Vijayakumar S, Mathur P, Kapil A, et al. Molecular characterization & epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* collected across India[J]. Indian J Med Res, 2019, 149(2):240-246.
- [5] 王金良. 密切注视鲍曼不动杆菌的耐药发展趋势[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(4):355-356.
- [6] Correa A, Del Campo R, Escandón-Vargas K, et al. Distinct genetic diversity of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from Colombian hospitals[J]. Microb Drug Resist, 2017, 24(1):48-54.
- [7] 杨均均, 黄文祥, 史芳静, 等. 耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌流行特征及耐药基因分析[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(5):343-347.
- [8] Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, et al. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges[J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(1):409-447.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fourth informational supplement[S]. CLSI document, approved standard M100-S24. Wayne (PA): The Institute; 2014.
- [10] Bartual SG, Seifert H, Hippler C, et al. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(9):4382-4390.
- [11] 凌保东. 鲍曼不动杆菌抗生素多重耐药性: 耐药机制与感染治疗对策[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(4):241-254.
- [12] Aly MM, Abu Alsoud NM, Elrobb MS, et al. High prevalence of the PER-1 gene among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Riyadh, Saudi Arabia[J]. Eur J Clin Microbiol, 2016, 35(11):1759-1766.
- [13] Biglari S, Hanafiah A, Mohd Puzi S, et al. Antimicrobial resistance mechanisms and genetic diversity of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from a teaching hospital in Malaysia[J]. Microb Drug Resist, 2017, 23(5):545-555.
- [14] Lee CR, Lee JH, Park KS, et al. Quantitative proteomic view associated with resistance to clinically important antibiotics in Gram-positive bacteria: a systematic review[J]. Front Microbiol, 2015, 6:828.
- [15] Liu Y, Liu X. Detection of AmpC  $\beta$ -lactamases in *Acinetobacter baumannii* in the Xuzhou region and analysis of drug resistance[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(3):933-936.
- [16] Corvec S, Poirel L, Naas T, et al. Genetics and expression of the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase gene blaOXA-23 in *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Ch, 2007, 51(4):1530-1533.
- [17] Nigro SJ, Hall RM. Structure and context of *Acinetobacter transposons* carrying the oxa23 carbapenemase gene[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(5):1135-1147.
- [18] Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. PLoS Genet, 2006, 2(1):62-72.
- [19] 姜旻, 孟现民, 赵赞. 浅析近十年我国鲍曼不动杆菌检出率和耐药性变化[J]. 世界临床药物, 2016, 37(4):254-257.
- [20] Smani Y, Fàbrega A, Roca I, et al. Role of OmpA in the multidrug resistance phenotype of *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Ch, 2014, 58(3):1806-1808.
- [21] 李志涛, 张扣兴. 鲍曼不动杆菌的致病力毒力因素[J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(8):566-570.
- [22] McConnell M J, Actis L, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models[J]. Fems Microbiol Rev, 2013, 37(2):130-155.
- [23] Vila-Farrés X, Ferrer-Navarro M, Callarisa AE, et al. Loss of LPS is involved in the virulence and resistance to colistin of colistin-resistant *Acinetobacter nosocomialis* mutants selected in vitro[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(11):2981-2986.
- [24] Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence[J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(2):91.
- [25] Ali HM, Salem MZM, El-Shikh MS, et al. Investigation of the virulence factors and molecular characterization of the clonal relations of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates[J]. J Aoac Int, 2017, 100(1):152-158.
- [26] Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7:55.
- [27] 马晓春, 代军, 徐磊, 等. 鲍曼不动杆菌生物膜形成机制研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(1):124-128.
- [28] Gaddy JA, Arivett BA, McConnell MJ, et al. Role of acinetobactin-mediated iron acquisition functions in the interaction of *Acinetobacter baumannii* strain ATCC 19606T with human lung epithelial cells, *Galleria mellonella* caterpillars, and mice[J]. Infect Immun, 2012, 80(3):1015-1024.
- [29] Penwell WF, Arivett BA, Actis LA. The *Acinetobacter baumannii* entA gene located outside the *Acinetobactin* cluster is critical for siderophore production, iron acquisition and virulence[J]. PLoS One, 2012, 7(5):e36493.
- [30] Parsek MR, Fuqua C. Biofilms 2003: Emerging themes and challenges in studies of surface-associated microbial life[J]. J Bacteriol, 2004, 186(14):4427-4440.

(收稿日期: 2019-11-06)

(本文编辑: 孙荣华)

刘鑫喆, 滑明溪, 王慧珠, 等. 基于全基因组序列的耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的耐药与毒力研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(5):367-373.