

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.11.002

· 论 著 ·

## 鲍曼不动杆菌 RND 主动外排泵的表达与耐药性的关系

陈 娇<sup>1</sup>, 刘 康<sup>1</sup>, 李剑平<sup>1</sup>, 吴秀珍<sup>1</sup>, 胡雪飞<sup>2</sup>, 陈开森<sup>2</sup>, 陈 贺<sup>3</sup>

(1 江西卫生职业学院, 江西 南昌 330052; 2 南昌大学第一附属医院, 江西 南昌 330006; 3 南昌大学第二附属医院, 江西 南昌 330006)

**[摘要]** **目的** 检测鲍曼不动杆菌耐药结节分化家族(RND)外排系统的分布,探索其表达与耐药性的关系。**方法**

对南昌大学第一附属医院临床标本分离的 59 株多重耐药鲍曼不动杆菌进行细菌的鉴定与药敏分析,采用 PCR 技术检测鲍曼不动杆菌中 RND 主动外排系统的分布情况,比较不同耐药表型的鲍曼不动杆菌间外排泵基因的表达情况,分析其表达量与耐药的关系,并对 RND 外排系统的扩增产物进行测序。**结果** 鲍曼不动杆菌对氨苄西林/舒巴坦、亚胺培南、庆大霉素、环丙沙星、左氧氟沙星耐药率高达 93.2%、94.9%、88.1%、96.6%、52.5%。59 株鲍曼不动杆菌经外排泵及整合子基因 PCR 扩增检测, *adeR*、*adeS*、*adeB*、*adeJ*、*adeG* 基因的携带率分别为 81.4%、91.5%、93.2%、100.0%、61.0%。不同菌株外排泵基因的表达均不相同,其中庆大霉素、亚胺培南、氨苄西林/舒巴坦耐药组与非耐药组鲍曼不动杆菌 *adeB*、*adeJ* 基因的表达量相比,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。 *adeABC* 外排泵的调控基因 *adeR*、*adeS* 的碱基序列未出现基因突变或插入序列。**结论** RND 外排系统在鲍曼不动杆菌中普遍存在,RND 外排系统中 *adeB*、*adeJ* 基因的表达水平升高与细菌对庆大霉素、亚胺培南、氨苄西林/舒巴坦的耐药性有关。

**[关键词]** 鲍曼不动杆菌;耐药性;RND 外排系统;*adeR*;*adeS*;*adeB*;*adeJ*;*adeG*

**[中图分类号]** R378 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)11-0951-07

## Relationship between expression and antimicrobial resistance of RND efflux pump of *Acinetobacter baumannii*

CHEN Jiao<sup>1</sup>, LIU Kang<sup>1</sup>, LI Jian-ping<sup>1</sup>, WU Xiu-zhen<sup>1</sup>, HU Xue-fei<sup>2</sup>, CHEN Kai-sen<sup>2</sup>, CHEN He<sup>3</sup> (1 Jiangxi Health Vocational College, Nanchang 330052, China; 2 The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 3 The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

**[Abstract]** **Objective** To detect the distribution of resistance-nodulation (RND) efflux pump system of *Acinetobacter baumannii* (AB), and explore the relationship between its' expression and antimicrobial resistance. **Methods** Fifty-nine strains of multidrug-resistant AB isolated from clinical specimens in The First Affiliated Hospital of Nanchang University were identified and performed antimicrobial susceptibility analysis, distribution of RND efflux system of AB was detected by polymerase chain reaction(PCR), expression of efflux pump genes in different drug-resistant phenotypes of AB was compared, relationship between the expression level and drug resistance was analyzed, amplified products of RND efflux system were sequenced. **Results** Resistance rates of AB to ampicillin/sulbactam, imipenem, gentamicin, ciprofloxacin, and levofloxacin were 93.2%, 94.9%, 88.1%, 96.6%, and 52.5% respectively. PCR detection results of efflux pump and integron genes of 59 AB strains revealed that the carrying rates of *adeR*, *adeS*, *adeB*, *adeJ*, and *adeG* genes were 81.4%, 91.5%, 93.2%, 100.0%, and 61.0% respectively. The expression of efflux pump genes in different strains was different, expression levels of *adeB* and *adeJ* genes among gentamicin, imipenem, ampicillin/sulbactam resistant AB group and non-resistant AB group were significantly dif-

[收稿日期] 2018-02-10

[基金项目] 江西省教育厅科技计划项目(GJJ151471)

[作者简介] 陈娇(1987-),女(汉族),江西省南昌市人,主管技师,主要从事微生物耐药机制的研究。

[通信作者] 陈娇 E-mail:jochenjin@163.com

ferent (all  $P < 0.05$ ). There was no mutation or insertion sequence in the base sequences of regulatory genes *adeR* and *adeS* of *adeABC* efflux pump. **Conclusion** RND efflux pump system is universally present in AB, the expression upregulation of *adeB* and *adeJ* genes in RND efflux pump system is related with antimicrobial resistance of bacteria to gentamicin, imipenem, and ampicillin-sulbactam.

[Key words] *Acinetobacter baumannii*; drug resistance; RND efflux pump; *adeR*; *adeS*; *adeB*; *adeJ*; *adeG*

[Chin J Infect Control, 2018, 17(11): 951 - 957]

鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*, AB) 是医院感染的常见病原菌之一, 广泛分布在医院环境中, 可引起严重的肺炎、尿路感染、血流感染等多种医院感染, 特别易引起免疫力低下重症患者的感染<sup>[1-3]</sup>。AB 对多种抗菌药物表现出耐药, 使其成为最具有挑战性的病原菌之一, Xie 等<sup>[4]</sup>报道, 在过去的 16 年(2006—2016 年) 经合组织国家 AB 的耐药性在快速增长; AB 由于多重耐药, 限制了抗感染治疗的选择, 使疾病更为严重<sup>[5]</sup>。因此, AB 感染已成为日益显著的公共健康问题<sup>[6]</sup>和全球医院感染的主要的威胁<sup>[7]</sup>。AB 的耐药机制非常复杂, 可由多种耐药机制介导, 如外膜蛋白表达改变, 造成抗菌药物通透障碍; 拓扑异构酶和 DNA 旋转酶的改变; 多种药物的外排泵过度表达; PBP<sub>s</sub> 改变; β-内酰胺酶的产生等<sup>[8]</sup>。主动外排泵机制是 AB 出现耐药的主要机制之一, 其可以将进入细菌内的药物排出, 导致细菌内药物浓度降低, 使抗菌药物不足以发挥抗菌作用而出现耐药。与 AB 耐药有关的外排系统主要有 ATP 结合盒式蛋白家族(ATP-binding cassette superfamily, ABC)、耐药结节分化家族(resistance-nodulation family, RND)、小多耐药家族(small multidrug resistance family, SMR)、多药与毒性化合物外排家族(multidrug and toxic compound extrusion family, MATE) 和主要易化因子超家族(major facilitator superfamily, MFS), 其中 RND 主动外排系统在革兰阴性菌中普遍存在, 并且有大量的研究报道<sup>[9]</sup>, AB 的多重耐药与 RND 基因过度表达密切相关。本文将探讨 AB 中 RND 主动外排系统的分布情况, 比较不同耐药表型的 AB 间外排泵基因的表达情况, 从而阐述其与细菌耐药性的关系。

## 1 材料与方法

1.1 菌株来源 59 株 AB 来自于南昌大学第一附属医院检验科临床送检的各种标本。ATCC 25922、ATCC 27853 菌株由江西省临床检验中心吴茂红

主任技师赠予, ATCC 19606 菌株购自 Microbiologics 公司。

1.2 细菌的鉴定与药敏试验 试验所用菌株采用 VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析仪进行细菌的鉴定与药敏分析, 质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922 和铜绿假单胞菌 ATCC 27853。药敏检测的抗菌药物包括氨苄西林/舒巴坦(SAM)、哌拉西林/他唑巴坦(TZP)、头孢他啶(CAZ)、头孢吡肟(FEP)、亚胺培南(IPM)、庆大霉素(GEN)、妥布霉素(TOB)、环丙沙星(CIP)、左氧氟沙星(LVX)、复方磺胺甲噁唑(SXT), 药敏结果的判断按美国临床实验室标准化协会(CLSI)2015 年版标准执行。由于鲍曼不动杆菌复合物包括 AB、不动杆菌基因种群 3、醋酸钙不动杆菌及 13TU, 四种细菌生化特点相似, 不能被 VITEK 2 分析仪区分, 而 *blaOXA-51* 基因为 AB 天然携带的基因, 因此利用 PCR 扩增待测菌 OXA-51 基因确定为 AB。

1.3 鲍曼不动杆菌 DNA 的制备 按照 Omega 公司细菌 DNA 提取试剂盒的操作步骤提取菌株 DNA。

1.4 PCR 扩增 PCR 引物由上海 Sangon 合成。具体引物序列及引物长度见表 1。

表 1 普通 PCR 的基因引物序列及产物大小

Table 1 Gene primer sequences and product size of general PCR

基因	引物序列(5' - 3')	产物长度(bp)
<i>adeB</i> -F	AAAGACTTCAAAGAGCGG	623
<i>adeB</i> -R	TCACGCATTGCTTCACCC	
<i>adeR</i> -F	ATGTTTGATCATTCTTTTCTTTTG	686
<i>adeR</i> -R	TTAATTAACATTTGAAATATG	
<i>adeS</i> -F	ATGAAAAGTAAAGTTAGGAATTAG-TAAG	1 074
<i>adeS</i> -R	TTAGTTATTCATAGAAATTTTATG	
<i>adeJ</i> -F	GGTCATTAATATCTTTGGC	222
<i>adeJ</i> -R	GGTACGAATACCGCTGTCA	
<i>adeG</i> -F	TTCATCTAGCCAAGCAGAAG	469
<i>adeG</i> -R	GTGTAGTGCCACTGGTTACT	

1.5 DNA 序列验证 所获基因的 DNA 序列均由上海 Sangon 测序后经 NCBI GenBank Blast 验证。

1.6 外排泵基因相对表达量的测定

1.6.1 试验菌株 从 59 株 AB 中挑取 8 株同时携带三种 RND 外排泵基因且耐药性具有一定差别的

菌株作为试验菌株,对其进行外排泵基因的相对表达量的测定,8 株 AB 试验菌株对抗菌药物的耐药结果见表 2。

表 2 8 株 AB 试验菌株对临床常见抗菌药物的敏感结果

Table 2 Antimicrobial susceptibility results of 8 strains of tested AB to clinical commonly used antimicrobial agents

菌株	SAM	TZP	CAZ	FEP	IPM	GEN	TOB	CIP	LVX	SXT
AB4	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
AB9	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R
AB27	S	S	R	R	S	S	S	R	I	R
AB54	S	S	R	R	I	R	R	R	R	R
AB78	R	R	R	R	R	R	S	R	I	R
AB79	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R
AB83	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
AB85	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R

R:耐药;I:中介;S:敏感

1.6.2 总 RNA 提取 按照 Omega 公司细菌 RNA 提取试剂盒的操作步骤提取菌株 RNA,使用核酸蛋白分析仪检测 RNA 的浓度,并取 RNA 进行电泳。

1.6.3 逆转录 (1)逆转录前需要去除残留 DNA;(2)冰上配制反转录反应液:采用 Transgen 公司的 cDNA 合成试剂盒合成 cDNA。

1.6.4 荧光定量 PCR(RT-PCR)扩增外排泵系统相关基因 荧光定量 PCR 反应体系为 20 μL,包括上、下游引物(引物序列见表 3)各 0.4 μL, cDNA 模板 2 μL, Mix 10 μL, Passive Reference 0.4 μL, 用 RNase-free H<sub>2</sub>O 补足体积。扩增条件为三步法,第一步 95℃ 30 s, 1 个循环;第二步 95℃ 5 s, 60℃ 30 s, 40 个循环。根据 2<sup>-ΔΔCt</sup> 的方法对数据进行处理, ΔCt = Ct 目的基因 - Ct 内参基因, ΔΔCt = ΔCt 耐药菌株 - ΔCt 标准菌株。

1.7 统计学处理 本实验中采用两独立样本 t 检验的方法进行统计分析(GraphPad Prism 5 软件), 当 P ≤ 0.5 认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 AB 临床分布及耐药性 临床分离的 59 株 AB 主要来自于新生儿重症监护病房(NICU, 15 株, 25.4%),其次来自于综合重症监护病房(ICU, 11 株, 18.6%)、神经外科(10 株, 16.9%),有 27.1%的 AB 来自于其他 ICU(烧伤外科 ICU 及急诊 ICU 各 5 株,呼吸内科 ICU 3 株,心胸外科 ICU 2 株,神经内科 ICU 1 株)。74.6%(44 株)的 AB 来自于痰,其次来自于血(5 株, 8.5%)。54.2%(32 株)的 AB 对 SAM、IPM、GEN、CIP、LVX 均耐药,AB 对常用抗菌药物的耐药情况见表 4。

表 3 荧光定量 PCR 的基因引物序列及产物大小

Table 3 Gene primer sequences and product size of real-time PCR

基因	引物序列(5' - 3')	产物长度(bp)
16SrRNA-F	CAGCTCGTGTCTGAGATGT	150
16SrRNA-R	CGTAAGGGCCATGATGACTT	
qadeB-F	ACAAGACCGCGCTAACTTAGGT	67
qadeB-R	TGCCATTGCCATAAGTTTCATCT	
qadeR-F	CGCTCTAGTGCATCGCTATC	313
qadeR-R	GCATTACGCATAGGTGCAGA	
qadeS-F	TCGCAAAGCGTTTTATTGTG	175
qadeS-R	GCATTTTTGACGGAAACCTC	
qadeJ-F	GGTCATTAATATCTTTGGC	222
qadeJ-R	GGTACGAATACCGCTGTCA	
qadeG-F	TTCATCTAGCCAAGCAGAAG	469
qadeG-R	GTGTAGTGCCACTGGTTACT	

表 4 59 株 AB 对常用抗菌药物的耐药情况

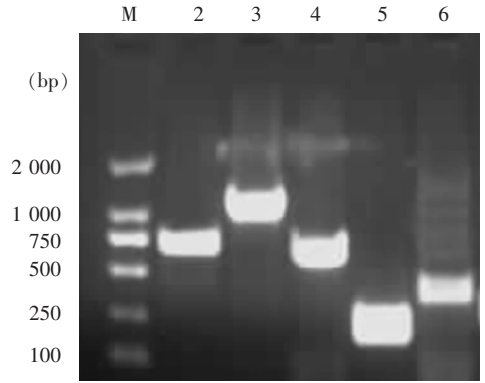
Table 4 Antimicrobial resistance of 59 strains of AB to commonly used antimicrobial agents

抗菌药物	耐药株数	耐药率(%)
SAM	55	93.2
TZP	53	89.8
CAZ	57	96.6
FEP	56	94.9
IPM	56	94.9
GEN	52	88.1
TOB	43	72.9
CIP	57	96.6
LVX	31	52.5
SXT	40	67.8

### 2.2 AB 主动外排泵基因及整合子的检测结果

59 株 AB 经外排泵及整合子基因 PCR 扩增检测,48 株(81.4%)携带 *adeR*,54 株(91.5%)携带 *adeS*,55 株(93.2%)携带 *adeB*,59 株(100%)携带 *adeJ*,36 株(61.0%)携带 *adeG*。AB 菌株外排泵基因 PCR 扩增电泳结果见图 1。

2.3 *adeR* 及 *adeS* 基因测序结果 对 *adeABC* 外排泵的调控基因 *adeR* 和 *adeS* 的碱基序列进行比对分析,AB 试验菌株与标准菌株 19606 的基因序列一致性达 100%,未出现基因突变或插入序列。AB 试验菌株 *adeR*、*adeS* 基因 PCR 产物部分测序结果见图 2-3。



注:1 泳道为 Marker;2—6 泳道分别为 AB 菌株 *adeR*、*adeS*、*adeB*、*adeJ*、*adeG* 基因阳性标本

图 1 AB 菌株外排泵基因 PCR 扩增产物电泳图  
Figure 1 Electrophoresis map of PCR amplified product of efflux pump genes of AB strains

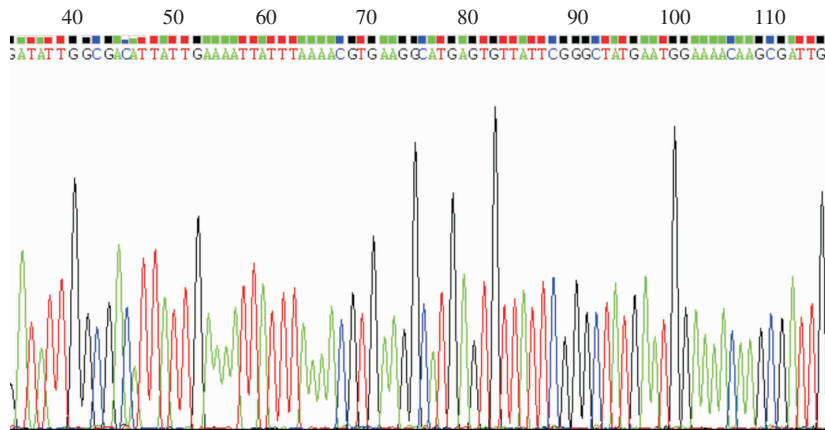


图 2 AB 试验菌株 *adeR* 基因 PCR 产物部分测序结果

Figure 2 Partial sequencing results of PCR product of *adeR* gene in tested AB strains

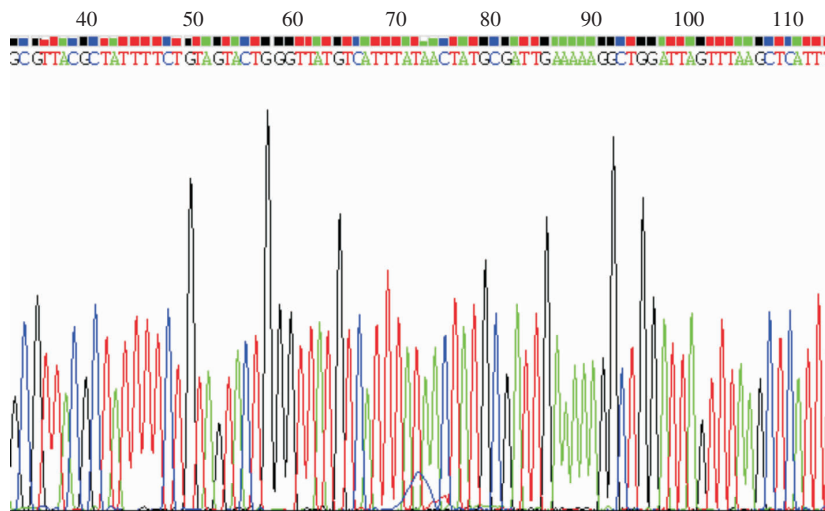


图 3 AB 试验菌株 *adeS* 基因 PCR 产物部分测序结果

Figure 3 Partial sequencing results of PCR product of *adeS* gene in tested AB strains

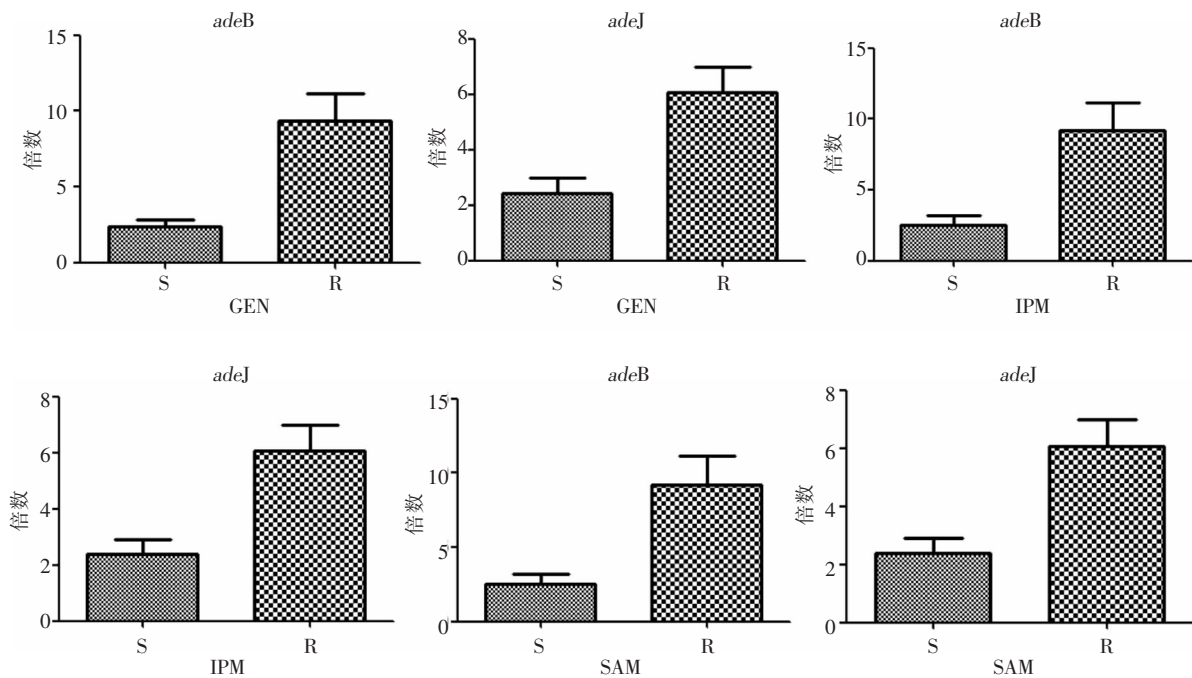
2.4 主动外排系统相关基因的表达水平 采用荧光定量 PCR 对 AB 试验菌株及标准菌株 19606 进行主动外排系统相关基因表达水平的检测,结果见表 5。

2.5 主动外排泵基因的表达与细菌耐药性的关系 按细菌对抗菌药物的耐药性将 AB 分为耐药组及非耐药组,采用两独立样本 *t* 检验的方法进行统计分析,GEN、IPM、SAM 耐药组与非耐药组 *adeB*、*adeJ* 基因的表达量相比,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 4。

表 5 AB 试验菌株主动外排泵基因的相对表达量

Table 5 Relative expression of efflux pump genes in tested AB strains

菌株	<i>adeS</i>	<i>adeR</i>	<i>adeB</i>	<i>adeJ</i>	<i>adeG</i>
19606	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
AB4	2.34	4.22	10.73	7.24	1.25
AB9	2.67	2.19	14.91	8.71	1.34
AB27	2.17	1.91	2.24	2.28	1.56
AB54	2.14	2.25	3.78	3.35	1.67
AB78	3.23	2.67	7.67	5.34	1.57
AB79	2.21	1.89	3.23	3.45	2.01
AB83	1.07	1.67	1.57	1.54	1.12
AB85	3.54	4.57	9.56	5.68	2.35



注:R 为耐药组,S 为敏感组

图 4 AB 主动外排泵基因的表达量与细菌耐药性的关系

Figure 4 Relationship of AB efflux pump genes expression and antimicrobial resistance

### 3 讨论

在不动杆菌属中,AB 是引起医院感染最重要的病原菌之一<sup>[10]</sup>,也是引起与机械通气相关肺炎的最常见细菌之一<sup>[11]</sup>,一旦扩散,极易造成暴发流行。本研究中 71.2% 的 AB 菌株来源于 ICU,74.6% 的 AB 菌株来源于痰标本。由于抗菌药物的不合理使用及医院感染管理控制措施的缺失或执行不到位,使得细菌的耐药性呈不断上升趋势,多重耐药 AB (multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDR-AB) 已成为医院感染的主要病原菌<sup>[7]</sup>,并在全

球播散。本文探讨的主动外排系统机制是 AB 主要耐药机制之一,科学家们通过利用外排泵抑制剂,如羧基氰氯苯胺等作用于 MDR-AB,从而改变 AB 的耐药表型来证明主动外排系统在 MDR-AB 中的作用,本文则通过 AB 不同的耐药表型与外排泵基因的不同表达,探索 AB 耐药性与主动外排系统之间的复杂关系。

RND 家族是不动杆菌属细菌最主要也是最早发现的外排泵系统,由于其外排底物的广泛性,外排泵的过度表达可使更多的抗菌药物被排出菌体外,从而引起多重耐药。RDN 外排泵一般由膜融合蛋白(MFP)、RND 转运蛋白、外膜蛋白(OMF)三部分

组成,其中 MFP 使细菌内外膜结合紧密,使结构稳定;RND 转运蛋白具有识别药物并将其主动转出细胞膜的功能;OMF 位于细胞外膜,具有孔道蛋白的作用,使药物排出菌体<sup>[9]</sup>。此三种蛋白通常由操纵子编码,其中 RND 转运蛋白的特征决定了底物的广泛性,常作为流行病学的检测指标。在 AB 中已发现与多重耐药相关的 RND 外排系统主要有 *adeABC*、*adeIJK*、*adeFGH*、*adeDE*、*adeXYZ*,其中对 *AdeDE*、*AdeXYZ* 研究较少,其表达及调控机制还未见报道。目前少有 AB 外排泵基因流行情况的报道,本文通过检测 RND 转运蛋白 *adeB*、*adeJ*、*adeG* 外排泵基因,分析 *adeABC*、*adeIJK*、*adeFGH* 外排泵在 AB 中的存在情况,研究发现 55 株(93.2%) AB 携带 *adeB* 基因,59 株(100%) AB 携带 *adeJ*,36 株(61.0%) AB 携带 *adeG*,可见 RND 外排系统在 AB 中普遍存在。López 等<sup>[12]</sup>报道,RND 主动外排系统在病原菌毒力因子的调节、排除细胞内代谢产物、调节细胞动态平衡和细胞间信号转导等方面均有一定的作用,此或许是 RND 在细菌中普遍存在的原因。

为更好地揭示 AB 耐药性与 RND 外排泵基因表达之间的关系,本研究从试验菌株中挑选了耐药表型不同的 AB,检测其不同外排泵基因的表达。从荧光定量 PCR 的结果分析来看,AB 耐药机制非常复杂,主动外排系统仅起到了部分作用,对一种抗菌药物耐药可与多种外排泵基因有关,但一种主动外排系统同时可以导致 AB 对多种抗菌药物出现 MIC 值升高或耐药。在本研究中经过统计学分析发现,GEN、IPM、SAM 耐药组与非耐药组 AB *adeB*、*adeJ* 基因的表达量相比,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),且耐药组均表现为多重耐药,其他抗菌药物耐药组及非耐药组 RND 外排泵基因的表达未发现具有统计学意义。Chang 等<sup>[13]</sup>报道,*adeABC* 外排泵的过度表达与氨基糖苷类、四环素类、氟喹诺酮类、替加环素等抗菌药物的耐药性有关,而 AB 对氨基糖苷类耐药与 *adeABC* 或 *abeM*(MATE)有关,对氟喹诺酮类耐药与 *adeABC*、*adeIJK*、*adeFGH*、*abeS*(SMR)、*abeM*(MATE)有关,对  $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药与 *adeABC*、*adeIJK* 有关<sup>[14]</sup>。

RND 外排泵中 *adeABC* 是由位于 *adeB* 基因上游的 *adeR* 与 *adeS* 基因分别编码的反应调节蛋白 *adeR* 和感应激酶 *adeS* 这两种蛋白组成调控系统控制的<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>表明,*adeRS* 的变异与 *adeABC* 的过度表达和耐药性有关。本研究中 *adeABC* 外排泵

的调控基因 *adeR* 和 *adeS* 的碱基序列与标准菌株 19606 的基因序列一致性达 100%,未出现基因突变或插入序列。可见本研究中的 AB 菌株 *adeABC* 外排泵的表达升高并不是由其调控基因 *adeR*、*adeS* 的基因突变或插入序列引起,可能存在其他机制。

总之,AB 的耐药机制非常复杂,其中 RND 外排系统在 MDR-AB 中普遍存在,RND 外排系统中 *adeB* 和 *adeJ* 基因的表达水平升高与细菌对 GEN、IPM、SAM 的耐药性有关,*adeABC* 外排泵的调控系统 *adeR*、*adeS* 基因未见突变或插入序列,其表达升高可能存在其他机制。

#### [参考文献]

- [1] Ulu-Kilic A, Gundogdu A, Cevahir F, et al. An outbreak of bloodstream infection due to extensively resistant *Acinetobacter baumannii* among neonates [J]. Am J Infect Control, 2018, 46(2): 154-158.
- [2] Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen [J]. Pathog Dis, 2014, 71(3): 292-301.
- [3] Richmond GE, Chua KL, Piddock LJ. Efflux in *Acinetobacter baumannii* can be determined by measuring accumulation of H33342 (bis-benzamide) [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(7): 1594-1600.
- [4] Xie R, Zhang XD, Zhao Q, et al. Analysis of global prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries [J]. Emerg Microbes Infect, 2018, 14, 7(1): 31.
- [5] Al-Gethamy MM, Faidah HS, Adetunji HA, et al. Risk factors associated with multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections at a tertiary care hospital in Makkah, Saudi Arabia - a matched case-control study [J]. J Int Med Res, 2017, 45(3): 1181-1189.
- [6] Chen CH, Lin LC, Chang YJ, et al. Infection control programs and antibiotic control programs to limit transmission of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections: evolution of old problems and new challenges for institutes [J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(8): 8871-8882.
- [7] Anunnatsiri S, Tonsawan P. Risk factors and clinical outcomes of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia at a university hospital in Thailand [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2011, 42(3): 693-703.
- [8] Salehi B, Goudarzi H, Nikmanesh B, et al. Emergence and characterization of nosocomial multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Tehran, Iran [J]. J Infect Chemother, 2018, 24(7): 515-523.
- [9] Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. [J]. Antimicrob Agents Che-

mother, 2011, 55(3): 947-953.

[10] Lin MF, Lan CY. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside[J]. World J Clin Cases, 2014, 16, 2(12): 787-814.

[11] Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009 - 2010[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2013, 34(1): 1-14.

[12] López M, Blasco L, Gato E et al. Response to bile salts in clinical strains of *Acinetobacter baumannii* lacking the AdeABC efflux pump: virulence associated with quorum sensing[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 143.

[13] Chang TY, Huang BJ, Sun JR, et al. AdeR protein regulates adeABC expression by binding to a direct-repeat motif in the

intercistronic spacer[J]. Microbiol Res, 2016, 183: 60-67.

[14] Roca I, Espinal P, Vila-Farrés X. The *Acinetobacter baumannii* oxymoron: commensal hospital dweller turned pan-drug-resistant menace[J]. Front Microbiol, 2012, 23, 3: 148.

[15] Wen Y, Ouyang Z, Yu Y, et al. Mechanistic insight into how multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* response regulator AdeR recognizes an intercistronic region[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(16): 9773-9787.

[16] Yoon EJ, Courvalin P, Grillot-Courvalin C. RND-type efflux pumps in multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*: major role for AdeABC overexpression and AdeRS mutations[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(7): 2989-2995.

(本文编辑:文细毛)

· 信息 ·

## 《中国感染控制杂志》征订征稿启事

《中国感染控制杂志》(月刊,ISSN 1671-9638;CN 43-1390/R;邮发代号 42-203)是国家教育部主管,中南大学(湘雅医院)主办的国内外公开发行的国家级感染性疾病专业学术期刊。本刊为中国科技论文统计源与核心期刊,北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》期刊,并被《美国化学文摘》(CA)、《俄罗斯文摘》杂志(AJ)、《世界卫生组织西太平洋地区医学索引》(WPRIM)、《中国生物医学文献数据库》(CBM)、《中国期刊全文数据库》(CNKI)、《万方—数字化期刊群》及《中文生物医学期刊文献数据库》(CMCC)等国内外重要检索机构收录。

本刊以感染预防控制为主,涵盖临床医学、临床流行病学、临床微生物学、医院感染监测与控制等,主要刊载感染疾病学理论、实践、科研、教学和管理最新成果和经验;栏目包括专家论坛、论著、经验交流、病例报告、综述、译文、国内外学术动态等。欢迎各相关专业医务人员及疾病预防与控制人员订阅(15元/期,全年180元)、赐稿(网址:www.zggrkz.com)。

本刊承诺,投至本刊的国家级基金项目或高质量研究论文经审稿通过,在收稿2~4个月内刊登;省级基金项目审稿通过,在收稿4~6个月内刊登。稿件一经刊用,编辑部将致薄酬并赠送第一作者《中国感染控制杂志》12期。

编辑部地址:湖南省长沙市湘雅路87号 中国感染控制杂志社(编辑部) 邮编:410008

网址:www.zggrkz.com;www.cjicp.com

E-mail:zggrkz2002@vip.sina.com

电话(传真):0731-84327658

中国感染控制杂志编辑部