

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.01.001

· 论 著 ·

## 鲍曼不动杆菌生物被膜对抗菌药物耐药性的影响

蔺 飞<sup>1,2</sup>, 杜冰洁<sup>1,2</sup>, 高 灿<sup>1,2</sup>, 凌保东<sup>1,2</sup>

(1 成都医学院结构特异性小分子药物研究四川省高校重点实验室, 四川 成都 610500; 2 成都医学院科研中心, 四川 成都 610500)

**[摘要]** **目的** 了解临床分离的鲍曼不动杆菌生物被膜形成能力及生物被膜形成后对耐药性的影响。**方法** 收集临床分离的鲍曼不动杆菌 47 株, 采用结晶紫染色法测定鲍曼不动杆菌生物被膜的形成能力, 检测 12 种抗菌药物对形成生物被膜的菌株在浮游状态及生物被膜状态下的最低抑菌浓度 (MIC); 阳性菌株在不同培养条件 (振荡与静止)、不同材料 (玻璃试管和聚丙烯塑料离心管) 中生物被膜形成能力。**结果** 13 株 (27.66%) 临床菌株形成生物被膜。浮游状态下 13 株菌对检测抗菌药物的耐药率均 < 35%, 未出现对多粘菌素和替加环素耐药的菌株; 生物被膜状态下替加环素耐药率为 15.38%, 其余抗菌药物的耐药率均为 100%。13 株试验菌株, 在振荡条件下 ≥ 10 株菌形成的生物被膜菌吸光度高于静止培养条件下形成的生物被膜菌, ≥ 10 株菌在聚丙烯离心管中形成生物被膜菌吸光度高于玻璃试管中形成的生物被膜菌。**结论** 鲍曼不动杆菌形成生物被膜后对抗菌药物的耐药性发生巨大变化, 可能导致抗菌药物治疗感染的失败。

**[关键词]** 鲍曼不动杆菌; 生物被膜; 玻璃试管; 聚丙烯塑料; 替加环素; 多粘菌素; 耐药性

**[中图分类号]** R378.99 R446.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)01-0001-05

## Effect of *Acinetobacter baumannii* biofilm on antimicrobial resistance

LIN Fei<sup>1,2</sup>, DU Bing-jie<sup>1,2</sup>, GAO Can<sup>1,2</sup>, LING Bao-dong<sup>1,2</sup> (1 Sichuan Province College Key Laboratory of Structure-Specific Small Molecule Drugs, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China; 2 Center for Scientific Research, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

**[Abstract]** **Objective** To understand biofilm-forming ability of *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) in clinical isolates, and evaluate the effect of biofilm formation on antimicrobial resistance. **Methods** A total of 47 *A. baumannii* clinical isolates were collected, biofilm-forming ability was detected by crystal violet staining assay, the minimal inhibitory concentration (MIC) of 12 kinds of antimicrobial agents to biofilm-forming isolates were detected when the isolates were in planktonic or biofilm formatted condition; biofilm-forming ability of positive isolates at different culture condition (shaking or stable) and on different materials (glass tube or polypropylene plastic centrifugal tube) were detected. **Results** Thirteen isolates (27.66%) exhibited biofilm formation. In planktonic condition, antimicrobial resistance rates of these isolates were all < 35%, no isolates shown resistance to polymyxin and tigecycline, in biofilm formatted condition, resistance rates to tigecycline was 15.38%, resistance rates to the other antimicrobial agents were all 100%. Of 13 tested isolates, ≥ 10 isolates shown higher absorbance in the shaking condition than in the stable condition, ≥ 10 tested isolates shown higher absorbance in polypropylene plastic centrifugal tube than in the glass tube. **Conclusion** The resistance of *A. baumannii* to antimicrobial agents is greatly changed after the formation of biofilm, which may results in the failure of antimicrobial therapy for infection.

**[Key words]** *Acinetobacter baumannii*; biofilm; glass tube; polypropylene plastic; tigecycline; polymyxin; drug resistance

[Chin J Infect Control, 2018, 17(1): 1-5]

[收稿日期] 2017-05-04

[基金项目] 国家自然科学基金委项目 (81373454)

[作者简介] 蔺飞 (1992-), 男 (汉族), 四川省泸州市人, 硕士研究生, 药师, 主要从事抗生素耐药机制研究。

[通信作者] 凌保东 E-mail: lingbaodong@cmc.edu.cn

细菌生物被膜是细菌的一种生活方式,是细菌菌群在自身分泌的多聚糖、蛋白质及核酸等组成基质的包裹下形成的,可使细菌具有极高的耐药性和免疫逃逸能力,是发生慢性持续性感染以及感染难以治愈的重要原因<sup>[1-4]</sup>。鲍曼不动杆菌是医院感染的重要条件致病菌,近年其耐药性不断上升,治疗该菌引起的感染成为了临床上一个难题。研究<sup>[5-6]</sup>表明,鲍曼不动杆菌可形成生物被膜,且形成的生物被膜与耐药性有一定的关系。生物被膜的形成使鲍曼不动杆菌可长期存在于医院环境,如医护人员的指尖、塑料、PVC、陶瓷、橡胶和不锈钢等材料的表面<sup>[1,7]</sup>,从而导致机体反复感染,最终导致耐药的发生<sup>[8]</sup>。生物被膜的存在也使得细菌能长时间抵抗干燥剂和消毒剂,造成各种与医疗相关感染的暴发<sup>[9-11]</sup>。目前,鲍曼不动杆菌生物被膜形成能力与耐药性之间的关系尚无定论<sup>[12-14]</sup>。本研究探讨鲍曼不动杆菌生物被膜的形成能力及形成生物被膜后对抗菌药物敏感性变化,研究生物被膜与耐药性的关系,为临床抗菌药物合理使用提供实验依据。

## 1 材料与方 法

1.1 菌株来源 2014—2015 年成都医学院附属第一医院住院患者临床标本分离的鲍曼不动杆菌 47 株,分别来自痰(42 株)、支气管肺泡灌洗液(4 株)、血(1 株)。标准菌株为鲍曼不动杆菌 ATCC 19606 和大肠埃希菌 DH-5 $\alpha$ 。

### 1.2 方 法

1.2.1 检测生物被膜的形成 参照文献<sup>[15]</sup>采用结晶紫染色法测定鲍曼不动杆菌生物被膜形成能力。在 96 孔板中加入 190  $\mu\text{L}$  胰酪大豆胨液体培养基(TSB)和 OD<sub>600</sub> 为 0.1 的鲍曼不动杆菌重悬液 10  $\mu\text{L}$ ,在 37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 24 h,去除培养基并用 200  $\mu\text{L}$  磷酸缓冲液(PBS)洗涤 3 遍,空气中干燥,0.1% 的结晶紫染色 15 min, PBS 洗涤 3 遍,空气中干燥 30 min,95% 乙醇溶解 15 min,测定在 570 nm 下的吸光度(OD<sub>570</sub>)。以鲍曼不动杆菌 ATCC 19606 作为阳性对照,大肠埃希菌 DH-5 $\alpha$  作为阴性对照,比较临床菌株与阳性对照的吸光度,大于阳性对照菌株的吸光度判定能够形成生物被膜,反之判定不能形成微弱的生物被膜<sup>[15-16]</sup>。

1.2.2 最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)的测定 参照美国临床实验室标准化

协会(CLSI)2016 年的标准采用微量肉汤稀释法测定浮游状态下鲍曼不动杆菌对头孢曲松、头孢噻肟、亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、庆大霉素、多西环素、米诺环素、替加环素、环丙沙星、左氧氟沙星、多粘菌素 E 的 MIC,以耐药(R),中介(I)和敏感(S)标记结果。其中替加环素的判断标准参考欧洲药敏试验委员会(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)标准<sup>[17]</sup>, MIC > 2  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$  为耐药, MIC  $\leq$  1  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$  为敏感。参照文献<sup>[18]</sup>测定鲍曼不动杆菌生物被膜状态下最低抑菌浓度。在 96 孔板中加入 190  $\mu\text{L}$  TSB 和 OD<sub>600</sub> 为 0.1 的鲍曼不动杆菌重悬液 10  $\mu\text{L}$ , 37  $^{\circ}\text{C}$  静止孵育 24 h,加入 200  $\mu\text{L}$  PBS,洗涤 3 次,再加入 Mueller-Hinton broth 培养基和抗菌药物的混合培养基,抗菌药物浓度为 0.5~1 024  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ,在 37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 20 h,记录结果。

1.2.3 不同材料和培养条件下生物被膜的形成能力 在不同培养条件下测定临床分离鲍曼不动杆菌在不同材料上的生物被膜形成能力。在不同材料的试管(玻璃试管和聚丙烯塑料离心管)中分别加入 5 mL TSB 和 OD<sub>600</sub> 为 0.1 的鲍曼不动杆菌重悬液 50  $\mu\text{L}$ ,在不同条件(静止和振荡)下 37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 24 h,加入 5 mL PBS,洗涤 3 遍,空气中干燥,0.1% 的结晶紫染色 15 min, PBS 洗涤 3 遍,空气中干燥 30 min。条件如下:(1)聚丙烯塑料离心管,静止和振荡(200 r/mim);(2)玻璃试管,静止和振荡(200 r/mim)。加入 5 mL 95% 的乙醇溶解 15 min,取 200  $\mu\text{L}$  测定 570 nm 的吸光度 OD<sub>570</sub>。

## 2 结 果

2.1 生物被膜的形成 13 株临床菌株(占 27.66%)形成生物被膜,有 3 株为多重耐药菌,占 23.08%(3/13);34 株临床菌株(占 72.34%)未形成生物被膜。

2.2 浮游状态与生物被膜状态下 MIC 结果 浮游状态下和生物被膜状态下测定的 MIC 结果见表 1~2。浮游状态下 13 株菌对检测抗菌药物的耐药率均 < 35%,对阿米卡星的耐药率(7.69%)较低,未出现对多粘菌素 E 和替加环素耐药的菌株;生物被膜状态下对替加环素耐药率为 15.38%,中介率 30.77%,对多粘菌素 E 的耐药率为 100%,其余抗菌药物的耐药率均为 100%。见表 3。

表 1 抗菌药物对 13 株临床菌株浮游状态下的 MIC 结果( $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ )

Table 1 MICs of antimicrobial agents to 13 clinical isolates in planktonic condition( $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ )

抗菌药物	AB02	AB05	AB14	AB22	AB23	AB33	AB37	AB39	AB41	AB42	AB43	AB45	AB47
头孢曲松	32	256	16	256	16	256	16	16	32	32	64	32	8
头孢噻肟	8	256	4	256	4	256	4	16	16	8	16	8	4
亚胺培南	0.25	16	0.25	16	0.25	16	0.25	0.50	0.25	0.50	0.50	0.50	0.25
美罗培南	0.50	16	0.25	16	0.25	16	0.50	0.50	0.50	0.50	2	0.50	0.25
阿米卡星	4	128	2	4	2	4	2	4	2	2	2	4	2
庆大霉素	0.50	256	0.25	1	0.50	16	0.50	1	1	0.50	0.50	0.50	0.50
多西环素	0.50	16	0.50	16	1	16	0.50	1	0.50	0.50	1	0.50	0.50
米诺环素	0.50	32	0.25	32	0.25	32	0.25	0.50	0.50	0.50	0.50	0.25	0.25
替加环素	0.50	2	0.50	1	0.50	1	0.50	1	1	1	2	1	1
环丙沙星	0.50	64	0.50	32	0.50	64	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
左氧氟沙星	0.25	16	0.25	16	0.25	16	0.25	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.25
多粘菌素 E	2	1	0.50	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2

表 2 抗菌药物对 13 株临床菌株生物被膜状态下的 MIC 结果( $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ )

Table 2 MICs of antimicrobial agents to 13 clinical isolates in biofilm formatted condition( $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ )

抗菌药物	AB02	AB05	AB14	AB22	AB23	AB33	AB37	AB39	AB41	AB42	AB43	AB45	AB47
头孢曲松	256	1 024	1 024	1 024	1 024	1 024	1 024	1 024	1 024	1 024	1 024	1 024	1 024
头孢噻肟	64	1 024	256	1 024	512	1 024	256	256	256	256	256	256	512
亚胺培南	64	128	128	128	128	512	128	64	64	128	128	128	64
美罗培南	64	128	128	128	128	512	128	64	64	128	128	128	64
阿米卡星	1 024	1 024	1 024	1 024	512	1 024	1 024	1 024	1 024	1 024	1 024	1 024	1 024
庆大霉素	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256
多西环素	32	32	64	32	16	32	64	16	16	16	32	16	32
米诺环素	32	64	128	64	32	64	64	64	64	64	64	64	64
替加环素	1	2	4	1	0.50	2	4	1	0.50	1	2	1	2
环丙沙星	32	64	128	64	64	128	128	64	32	32	64	64	128
左氧氟沙星	16	32	32	32	32	32	128	16	16	16	32	32	64
多粘菌素 E	32	64	64	64	64	64	64	128	32	64	128	64	32

表 3 13 株临床菌株形成生物被膜前后对检测抗菌药物的药敏结果(%)

Table 3 Antimicrobial susceptibility testing results of 13 clinical isolates before and after the formation of biofilm(%)

抗菌药物	浮游状态			生物被膜状态		
	R	I	S	R	I	S
对孢曲松	30.77	61.54	7.69	100.00	0.00	0.00
头孢噻肟	23.08	23.08	53.84	100.00	0.00	0.00
亚胺培南	23.08	0.00	76.92	100.00	0.00	0.00
美罗培南	23.08	0.00	76.92	100.00	0.00	0.00
阿米卡星	7.69	0.00	92.31	100.00	0.00	0.00
庆大霉素	15.38	0.00	84.62	100.00	0.00	0.00
多西环素	23.08	0.00	76.92	100.00	0.00	0.00
米诺环素	23.08	0.00	76.92	100.00	0.00	0.00
替加环素	0.00	15.38	84.62	15.38	30.77	53.85
环丙沙星	23.08	0.00	76.92	100.00	0.00	0.00
左氧氟沙星	23.08	0.00	76.92	100.00	0.00	0.00
多粘菌素 E	0.00	0.00	100.00	100.00	0.00	0.00

### 2.3 不同材料和培养条件下生物被膜的形成能力

静止条件下 12 株菌在聚丙烯离心管中形成生物被膜后测定 OD<sub>570</sub> 高于玻璃试管中的生物被膜菌, 振荡条件下 10 株菌在聚丙烯离心管中形成生物被膜后测定 OD<sub>570</sub> 高于玻璃试管中的菌液。在玻璃试管中 12 株菌在振荡条件下形成生物被膜菌测定 OD<sub>570</sub> 高于静止条件下形成生物被膜菌, 在聚丙烯离心管中 10 株菌在振荡条件下形成生物被膜菌吸光度高于静止条件下形成生物被膜菌的吸光度。见表 4。

### 3 讨论

鲍曼不动杆菌的耐药机制很多, 包括(1)产生抗菌药物水解酶;(2)激活外排泵系统;(3)修饰或减少

表 4 不同材料表面和培养条件下形成生物被膜菌的吸光度( $OD_{570}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Absorbance of biofilm formatted isolates on the surface of different materials and at different culture conditions( $OD_{570}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

菌株	玻璃试管		聚丙烯离心管	
	振荡	静止	振荡	静止
AB02	0.52 ± 0.01	0.19 ± 0.00	0.47 ± 0.00	0.48 ± 0.00
AB05	0.33 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.73 ± 0.00	0.77 ± 0.01
AB14	0.86 ± 0.01	0.74 ± 0.00	1.08 ± 0.01	0.63 ± 0.00
AB22	0.34 ± 0.00	0.23 ± 0.02	1.23 ± 0.00	0.84 ± 0.00
AB23	0.42 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.52 ± 0.00	0.66 ± 0.01
AB33	0.25 ± 0.00	0.31 ± 0.01	1.01 ± 0.01	0.64 ± 0.00
AB37	1.13 ± 0.01	0.49 ± 0.00	1.12 ± 0.00	0.85 ± 0.02
AB39	0.43 ± 0.00	0.33 ± 0.01	1.13 ± 0.01	0.68 ± 0.00
AB41	0.29 ± 0.02	0.21 ± 0.00	1.04 ± 0.00	0.70 ± 0.00
AB42	0.75 ± 0.00	0.04 ± 0.01	2.64 ± 0.01	0.91 ± 0.02
AB43	0.78 ± 0.00	0.61 ± 0.00	0.66 ± 0.00	0.65 ± 0.00
AB45	0.87 ± 0.01	0.27 ± 0.01	1.37 ± 0.01	0.84 ± 0.01
AB47	0.51 ± 0.00	0.20 ± 0.00	1.09 ± 0.00	0.58 ± 0.00

孔蛋白；(4) 修饰药物靶标；(5) 形成生物被膜等<sup>[19-21]</sup>，常导致临床药物治疗的失败和耐药率的升高。临床治疗中对于敏感菌株仍可采用单一的抗菌药物治疗，包括  $\beta$ -内酰胺类、氨基糖苷类、喹诺酮类及四环素类等抗菌药物；但对多重耐药甚至泛耐药鲍曼不动杆菌常采用以多粘菌素、替加环素、舒巴坦制剂等为基础的联合抗菌方案<sup>[19-21]</sup>。本研究检测的 12 种抗菌药物是临床治疗选择的部分抗菌药物，测定鲍曼不动杆菌形成生物被膜前后的 MIC，结果显示，其耐药性的改变与生物被膜的形成有关，对临床治疗具有一定的意义。本实验存在不足，测定的药物未包括临床治疗鲍曼不动杆菌感染常用的抗菌药物头孢哌酮/舒巴坦钠等含酶抑制剂的复合抗菌药物。

生物被膜是细菌在生存过程中产生的一种特定生活方式，能够保护细菌免受有害物质或环境的影响，其产生受多种因素的影响，且对抗菌药物耐药的影响存在多种机制<sup>[22]</sup>。本研究发现，浮游状态下鲍曼不动杆菌耐药情况不严重，但形成生物被膜后对替加环素的耐药率达 15.38%，对多粘菌素的耐药率为 100%，其余检测的抗菌药物耐药率均为 100%，多粘菌素及替加环素耐药率发生变化明显，多粘菌素最高改变为 128 倍，MIC 值由 0.50  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$  变为 64  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ，虽浮游状态下是敏感的，但形成生物被膜后全部为耐药，可导致多粘菌素治疗鲍曼不动杆菌感染的失败，与 Kim 等<sup>[18]</sup>的研究结论一致。替加环素在被膜形成前的耐药率为 0，中介率为 15.38%，形成生物被膜后耐药率为 15.38%，中介

率为 30.77%，替加环素最高改变为 8 倍，MIC 值由 0.50  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$  变为 4  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ，虽根据 EUCAST 颁布的标准判断为耐药，但是替加环素的 MIC 值较低，所以替加环素仍可用于临床形成生物被膜的鲍曼不动杆菌感染的治疗。

生物被膜可导致细菌对抗菌药物具有耐受性，导致抗菌药物治疗感染的失败。不同菌株形成生物被膜前后 MIC 值的改变不一，AB05、AB22、AB33 3 株多重耐药菌株在生物被膜状态下与浮游状态下比较，除庆大霉素和阿米卡星外，MIC 的结果改变最小，可能此 3 株菌自身对抗菌药物具有耐药性，受形成生物被膜的影响较小。生物被膜形成能力对抗菌药物的敏感性具有明显影响，与 Kim 等<sup>[18]</sup>研究结果基本一致。比较浮游状态下与生物被膜状态下测定的 MIC，生物被膜与抗菌药物耐药性产生具有相关性，使得同样的药物效用降低，从而导致治疗失败。也有研究<sup>[9,15]</sup>认为，形成的生物被膜是临床分离鲍曼不动杆菌一种主要的毒理因子，其存在导致鲍曼不动杆菌难以被抗菌药物清除从而加重感染，与鲍曼不动杆菌的慢性感染有相关性，对患者的康复是一个严重的挑战。

生物被膜是细菌长时间存在于医院环境的一个原因<sup>[23]</sup>，鲍曼不动杆菌在不同材料上具有不同生物被膜形成能力，在聚丙烯塑料上生物被膜形成能力比在玻璃材料上强，且在振荡的条件下生物被膜形成能力比静止条件下强。聚丙烯塑料被广泛用于医疗环境中，导致鲍曼不动杆菌可在聚丙烯塑料制品表面长时间存在，并在医院环境中传播，可能是医院中感染暴发或者流行的一个原因。但有研究<sup>[23-24]</sup>显示，散在出现的鲍曼不动杆菌比引起感染暴流行的菌株具有更强的生物被膜形成能力，生物被膜不是鲍曼不动杆菌传播的主要原因。本研究数据显示，在形成生物被膜后，细菌对抗菌药物的敏感性远低于形成生物被膜前，提示在临床治疗鲍曼不动杆菌感染的过程中，需要注意该种细菌是否具有生物被膜的形成能力，如果可能形成生物被膜，可加大药物使用的浓度或联合用药。生物被膜与鲍曼不动杆菌的耐药性具有相关性，生物被膜的存在使得治疗过程中抗菌药物使用受到限制，治疗时需要注意生物被膜对感染治疗造成的不利影响。

#### [参考文献]

[1] Kaliterna V, Goic-Barisic I. The ability of biofilm formation in

- clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* belonging to two different European clones causing outbreaks in the Split University Hospital, Croatia[J]. J Chemother, 2013, 25(1): 60 - 62.
- [2] Gilbert P, Allison DG, McBain AJ. Biofilms in vitro and in vivo: do singular mechanisms imply cross-resistance? [J]. J Appl Microbiol, 2002, 92(Suppl): 98S - 110S.
- [3] Gaddy JA, Actis LA. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation[J]. Future Microbiol, 2009, 4(3): 273 - 278.
- [4] Abdallah M, Benoliel C, Drider D, et al. Biofilm formation and persistence on abiotic surfaces in the context of food and medical environments[J]. Arch Microbiol, 2014, 196(7): 453 - 472.
- [5] 赖其伟, 黄丽芳. 鲍曼不动杆菌生物被膜与耐药性的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(2): 153 - 154.
- [6] 黄远祥. 鲍曼不动杆菌生物膜耐药机制及研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(2C): 173 - 175.
- [7] Tomaras AP, Dorsey CW, Edelmann RE, et al. Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system[J]. Microbiology, 2003, 149 (Pt 12): 3473 - 3484.
- [8] 陈刚, 蒋冬香. 鲍曼不动杆菌耐药机制研究进展[J]. 华夏医学, 2016, 29(2): 197 - 201.
- [9] Longo F, Vuotto C, Donelli G. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*[J]. New Microbiol, 2014, 37(2): 119 - 127.
- [10] Da Silva G, Dijkshoorn L, van der Reijden T, et al. Identification of widespread, closely related *Acinetobacter baumannii* isolates in Portugal as a subgroup of European clone II[J]. Clin Microbiol Infect, 2007, 13(2): 190 - 195.
- [11] Bridier A, Briandet R, Thomas V, et al. Resistance of bacterial biofilms to disinfectants: a review[J]. Biofouling, 2011, 27(9): 1017 - 1032.
- [12] 黄妙毅, 刘安. 鲍曼不动杆菌生物膜形成能力与耐药性相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(10): 1373 - 1374.
- [13] 刘原, 柯蕊, 杨妮, 等. 呼吸道分离鲍曼不动杆菌生物被膜形成能力与耐药性关系的研究[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(8): 1243 - 1246.
- [14] 王政, 刘丁, 黄冬梅, 等. 鲍曼不动杆菌临床分离株生物被膜形成能力与耐药性的研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(6): 405 - 407.
- [15] Sanchez CJ Jr, Mende K, Beckius ML, et al. Biofilm formation by clinical isolates and the implications in chronic infections[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 47.
- [16] Rao RS, Karthika RU, Singh SP, et al. Correlation between biofilm production and multiple drug resistance in imipenem resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. Indian J Med Microbiol, 2008, 26(4): 333 - 337.
- [17] Kahlmeter G, Brown DF, Goldstein FW, et al. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Technical Notes on antimicrobial susceptibility testing [J]. Clin Microbiol Infect, 2006, 12(6): 501 - 503.
- [18] Kim HA, Ryu SY, Seo I, et al. Biofilm formation and colistin susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolated from Korean nosocomial samples[J]. Microb Drug Resist, 2015, 21(4): 452 - 457.
- [19] Lin MF, Lan CY. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: from bench to bedside[J]. World J Clin Cases, 2014, 2(12): 787 - 814.
- [20] Kim UJ, Kim HK, An JH, et al. Update on the epidemiology, treatment, and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections[J]. Chonnam Med J, 2014, 50(2): 37 - 44.
- [21] 王娣娟, 邹清华. 鲍曼不动杆菌的耐药机制及其治疗药物[J]. 微生物学免疫学进展, 2015, 43(6): 70 - 75.
- [22] 鲁海强, 刘达恩. 鲍氏不动杆菌生物膜的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(23): 5428 - 5430.
- [23] Badave GK, Kulkarni D. Biofilm producing multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: an emerging challenge[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(1): DC08 - 10.
- [24] Hu Y, He L, Tao X, et al. Biofilm may not be necessary for the epidemic spread of *Acinetobacter baumannii*[J]. Sci Rep, 2016, 6: 32066.

(本文编辑: 豆清娅、左双燕)