

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20222763

· 论 著 ·

## 泛耐药鲍曼不动杆菌生物被膜相关基因及整合子与耐药性的关系

蔡 杨<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. 成都医学院药学院, 四川 成都 610500)

**[摘要]** **目的** 了解临床分离鲍曼不动杆菌(AB)的耐药状况,以及生物被膜相关基因和整合子的分布情况,探讨泛耐药鲍曼不动杆菌(XDR-AB)生物被膜相关基因及整合子与耐药性的关系。**方法** 2019—2020 年成都某医院临床标本分离的 59 株 AB,采用微量肉汤法检测 17 种抗菌药物对 AB 的最低抑菌浓度(MIC),聚合酶链反应(PCR)法扩增 17 个生物被膜相关基因及 I、II、III 类整合酶基因,同时对 I 类整合酶阳性菌株可变区进行扩增和测序。**结果** 59 株 AB 对米诺环素耐药率为 1.69%,对亚胺培南、美罗培南耐药率分别为 67.80%、71.19%,对其他抗菌药物的耐药率为 59.32%~84.75%。59 株 AB 中 XDR-AB 40 株(67.80%),多重耐药菌株(MDR-AB)5 株(8.47%),敏感菌株 14 株(23.73%)。59 株 AB 17 种生物被膜相关基因中,6 种生物被膜相关基因 *bfmR*、*bfmS*、*csuC*、*csuD*、*csuE*、*pgaD* 检出率为 100%,其他 11 种生物被膜相关基因检出率为 74.58%~98.31%。XDR-AB 4 种生物被膜相关基因 *abaI*、*epsA*、*pglC*、*ompA* 检出率分别为 100%、95.00%、87.50%、100%,高于敏感 AB 的 64.29%、7.14%、42.86%、50.00%(均  $P < 0.05$ )。 *intI-1* 整合酶基因检出率:AB 为 66.10%(39/59),XDR-AB 为 90.00%(36/40),敏感 AB 菌株未检出。39 株 I 类整合酶阳性菌株 38 株检测到 I 类整合子可变区,其中 XDR-AB 35 株,MDR-AB 3 株。**结论** AB 中 XDR-AB 检出率高,推测 XDR-AB 携带的生物被膜相关基因 *abaI*、*epsA*、*pglC*、*ompA* 及 I 类整合子与耐药性密切相关。

**[关键词]** 泛耐药鲍曼不动杆菌; 鲍曼不动杆菌; 生物被膜; 整合子; 耐药性

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2

## Relationship between extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* biofilm-related genes, integrons and drug resistance

CAI Yang<sup>1,2</sup>, LING Bao-dong<sup>1,2</sup> (1. Key Laboratory of Sichuan Province College for Structural Specific Small Molecule Drug Research, Chengdu 610500, China; 2. School of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the drug resistance of clinically isolated *Acinetobacter baumannii* (AB) and distribution of biofilm-related genes and integrons, explore the relationship between extensively drug-resistant AB (XDR-AB) biofilm-related genes, integrons and drug resistance. **Methods** Minimum inhibitory concentration (MIC) of 17 kinds of antimicrobial agents against 59 AB strains isolated from clinical specimens of a hospital in Chengdu from 2019 to 2020 were performed by micro-broth method, 17 biofilm-related genes and class I, II and III integrase genes were amplified by polymerase chain reaction (PCR), variable regions of class I integrase positive strains were amplified and sequenced. **Results** Resistance rate of 59 AB strains to minocycline was 1.69%, to imipenem and meropenem were 67.80% and 71.19% respectively, and to other antimicrobial agents were 59.32% - 84.75%. Among 59 AB strains, 40 strains (67.80%) were XDR-AB, 5 strains (8.47%) were multidrug-resistance AB (MDR-AB), and 14 strains (23.73%) were sensitive strains. Among 17 biofilm-related genes of 59 AB

[收稿日期] 2022-04-13

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81373454)

[作者简介] 蔡杨(1995-),女(汉族),四川省德阳市人,硕士研究生,主要从事细菌耐药机制与抗菌药物合理应用研究。

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

strains, detection rates of 6 biofilm-related genes *bfmR*, *bfmS*, *csuC*, *csuD*, *csuE*, and *pgaD* were 100%, detection rates of the other 11 biofilm-related genes were 74.58%–98.31%. Detection rates of 4 biofilm-related genes *abaI*, *epsA*, *pglC*, and *ompA* in XDR-AB were 100%, 95.00%, 87.50% and 100% respectively, which were higher than those in sensitive AB strains (64.29%, 7.14%, 42.86% and 50.00%, all  $P < 0.05$ ). The detection rate of *intI-1* integrase gene of AB and XDR-AB were 66.10% (39/59) and 90.00% (36/40) respectively, and sensitive AB strain was not found. Among 39 class I integrase positive strains, 38 strains of class I integron variable region were detected, including 35 XDR-AB strains and 3 MDR-AB strains. **Conclusion** Detection rate of XDR-AB among AB is high, it is speculated that the biofilm-related genes *abaI*, *epsA*, *pglC*, *ompA* and class I integron carried by XDR-AB are closely related to drug resistance.

**[Key words]** extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*; *Acinetobacter baumannii*; biofilm; integron; drug resistance

泛耐药鲍曼不动杆菌(extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*, XDR-AB)具有极强的生物被膜形成能力和获得性耐药的特点,耐受抗菌药物、消毒剂、干燥环境等恶劣环境的能力很强<sup>[1]</sup>,临床检出率逐年呈上升趋势<sup>[2]</sup>,并且感染传播迅猛,被美国感染病协会列为全球 6 个严重的医院感染微生物之一<sup>[3]</sup>,已成为我国乃至国际上重要的“超级细菌”<sup>[4-5]</sup>。鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB)生物被膜形成过程复杂,受多基因、多机制共同调控<sup>[6]</sup>。相对于 AB 浮游菌,XDR-AB 在结构、基因表型和生化特性等方面发生明显改变,使其耐药性与致病性大幅度增强,导致持续感染与反复感染。整合子作为一类可移动元件,可携带多种耐药基因在物种间水平传播,是细菌多重耐药性产生的重要原因<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>表明,细菌存在的整合子有六类,仅 I、II、III 类整合子与耐药性有明确关系。本研究拟通过分析临床分离 AB 的耐药性,检测其生物被膜相关基因和整合子的携带与分布情况,重点探讨 XDR-AB 生物被膜相关基因及整合子与耐药性的关系,为临床防治 XDR-AB 感染提供参考依据。

## 1 材料与方法

1.1 菌株来源 2019—2020 年成都医学院第一附属医院临床标本分离的 AB 59 株,来自 6 个不同类型标本,痰标本占 64.41% (38 株),灌洗液标本占 18.64% (11 株),腹腔引流导管标本占 5.08% (3 株),血液标本占 1.69% (1 株),脑脊液标本、尿液标本、脓液标本各占 3.39% (各 2 株)。分离自 59 例患者,其中重症医学科患者 21 例 (35.59%),呼吸科重症监护病房 12 例 (20.34%),呼吸科 6 例 (10.17%),内科 5 例 (8.47%),外科 9 例 (15.25%),感染科

1 例 (1.69%),其他科室 5 例 (8.47%)。质控菌金黄色葡萄球菌 ATCC 29213、大肠埃希菌 ATCC 25922、鲍曼不动杆菌 ATCC 19606,均为本实验室留存。

1.2 仪器与试剂 恒温培养箱(上海一恒科技有限公司)、生物安全柜(Thermo Fisher Scientific)、酶标仪(SpectraMa190)、PCR 扩增仪器(ABI-Veriti)、96 孔细胞培养板(科兹莫生物科技有限公司)。PCR 引物(上海生工生物工程有限公司),PCR 产物测序(北京擎科生物科技有限公司)、2×Taq Master Mix (Dye Plus,南京诺唯赞生物科技股份有限公司)、DNA marker(大连宝生物公司)。

1.3 药敏试验 参照美国临床实验室标准化协会(CLSI 2020)标准,采用微量肉汤稀释法测定 59 株 AB 对碳青霉烯类、青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、喹诺酮类、四环素类和多粘菌素类等 17 种抗菌药物的最低抑菌浓度(MIC),并依据各种药物的药敏折点判定结果。

1.4 PCR 扩增生物被膜相关基因及 I、II、III 类整合酶基因 挑取对数期单克隆菌落悬浮于 0.9% 生理盐水,重悬液作为模板。PCR 检测 17 种生物被膜相关基因(*bfmR*、*bfmS*、*csuA/B*、*csuA*、*csuB*、*csuC*、*csuD*、*csuE*、*abaI*、*epsA*、*pgaA*、*pgaB*、*pgaC*、*pgaD*、*pglC*、*bap*、*ompA*),以及整合酶基因(*intI-1*、*intI-2* 和 *intI-3*)。引物序列见表 1。扩增体系参数参考文献[9],并设空白对照。判断标准:依据 XDR-GNB 感染抗菌治疗专家共识,对多重耐药(multidrug resistance, MDR)定义为对在抗菌谱范围内的 3 类或 3 类以上抗菌药物不敏感;XDR 定义为 1~2 类抗菌药物(主要指多黏菌素类和替加环素)外,几乎对所有类别抗菌药物不敏感<sup>[10]</sup>。

表 1 基因引物序列及预期目的产物长度

Table 1 Gene primer sequences and expected target product length

| 引物               | 核酸序列(5'→3')                | 长度(bp) | 引物               | 核酸序列(5'→3')            | 长度(bp) |
|------------------|----------------------------|--------|------------------|------------------------|--------|
| <i>bfmR</i> -F   | ATGTTGCCGGGTGCAGAT         | 540    | <i>pglC</i> -F   | AGCAACCGACTTTTAGCCCC   | 773    |
| <i>bfmR</i> -R   | TTACAATCCATTGGTTTCTTTAACAA |        | <i>pglC</i> -R   | CATGCTGGTGTAAATGGCAGC  |        |
| <i>bfmS</i> -F   | TCGGCGGGTATTACCTTATTTAGCT  | 221    | <i>pgaA</i> -F   | AGTGCTGGAGCAAGGACAAA   | 358    |
| <i>bfmS</i> -R   | GCCTCAATCAAACGCTGAATATGGT  |        | <i>pgaA</i> -R   | AAGCCGATCAACTTCAGCGA   |        |
| <i>csuA/B</i> -F | CAGCAGCAACAGGTGGCAATA      | 167    | <i>pgaB</i> -F   | CATACTGCCCATCGCCATCT   | 856    |
| <i>csuA/B</i> -R | AAGGTTTGTACGTGCAGCATCA     |        | <i>pgaB</i> -R   | TCTGATTGGAAGCCCATTCGC  |        |
| <i>csuA</i> -F   | TCATGGGCTGCTTGACAAA        | 431    | <i>pgaC</i> -F   | GCTCACAAACGGCTAATGCAG  | 892    |
| <i>csuA</i> -R   | AATGCGGGTGAAATTGGTGC       |        | <i>pgaC</i> -R   | AGCTCCGCCTTATGATCAGC   |        |
| <i>csuB</i> -F   | ATGCAGCAGATCCTCAGCTC       | 365    | <i>pgaD</i> -F   | AGCGTACCTTTGGCCGTTTA   | 413    |
| <i>csuB</i> -R   | TGCCAGACGGTTTGTAGGTG       |        | <i>pgaD</i> -R   | GCTCACAAACGGCTAATGCAG  |        |
| <i>csuC</i> -F   | CAACTGCGGTTTGGCTTCAA       | 469    | <i>bap</i> -F    | CAGCAACGGTTGTAGGGGTA   | 224    |
| <i>csuC</i> -R   | CGCGCAAACCTTCTGACCATT      |        | <i>bap</i> -R    | AGCATCTGCCGAAGGATCTG   |        |
| <i>csuD</i> -F   | CTTCAACCGCTCTGTTCCGTCTG    | 349    | <i>ompA</i> -F   | GTAAAGGCGACGTAGACG     | 578    |
| <i>csuD</i> -R   | CGAATAGTAAGGCGTCACCGATGG   |        | <i>ompA</i> -R   | CCAGTGTTATCTGTGTGACC   |        |
| <i>csuE</i> -F   | TCTATTCTGTGCCCGCAGTC       | 205    | <i>intI-1</i> -F | TCCACGCATCGTCAGGC      | 280    |
| <i>csuE</i> -R   | TCAAGCTTGGAAGCAAACGC       |        | <i>intI-1</i> -R | CCTCCCGCACGATGATC      |        |
| <i>abaI</i> -F   | GCCAGACTACTACCCACCAC       | 159    | <i>intI-2</i> -F | GTAGCAAACGAGTGACGAAATG | 788    |
| <i>abaI</i> -R   | CACAGCCTGACTGCTAGAGG       |        | <i>intI-2</i> -R | CACGGATATGCGACAAAAGGT  |        |
| <i>epsA</i> -F   | AGCAAGTGGTTATCCAATCG       | 451    | <i>intI-3</i> -F | GCCTCCGGCAGCGACTTTCAG  | 978    |
| <i>epsA</i> -R   | ACCAGACTCACCCATTACAT       |        | <i>intI-3</i> -R | ACGGATCTGCCAAACCTGACT  |        |

1.5 I类整合子耐药基因盒扩增 对I类整合酶阳性菌株的耐药基因盒进行扩增,序列如下:*intCS-F* 5'-GGCATCCAAGCAGCAAG-3',*intCS-R* 5'-AAGCAGACTTGACCTGA-3',基因盒为预计长度800~3 000 bp,高保真酶扩增。阳性菌株送测序,测序结果在NCBI进行对比分析。

1.6 统计学处理 应用SPSS 26.0进行统计学分析,基因检出阳性菌株和阴性菌株数量为计数资料,两组间比较采用Fisher's精确概率法,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 MIC 除对替加环素和多粘菌素敏感率为100%外,59株AB对米诺环素耐药率为1.69%,对碳青霉烯类的亚胺培南、美罗培南耐药率分别为

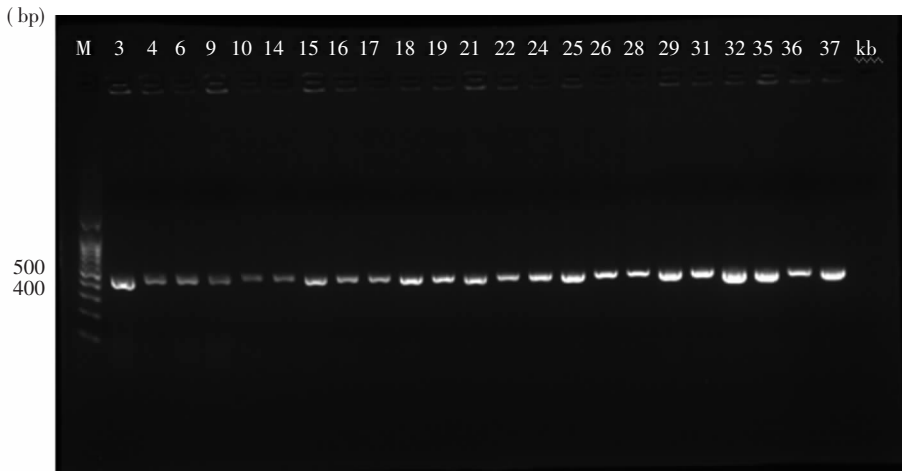
67.80%、71.19%,对头孢哌酮/舒巴坦耐药率为76.27%,对左氧氟沙星耐药率为59.32%,对哌拉西林、头孢他啶、头孢曲松、头孢噻肟、阿米卡星及其他抗菌药物的耐药率均大于76%。依据XDR-GNB感染抗菌治疗专家共识和CLSI 2020标准判定:XDR-AB 40株,占67.80%;多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)5株,占8.47%;敏感AB 14株,占23.73%。见表2。

2.2 AB生物被膜相关基因与整合酶基因扩增结果 59株AB均携带11种以上生物被膜相关基因,最多可携带17种生物被膜相关基因,其中6种基因*bfmR*、*bfmS*、*csuC*、*csuD*、*csuE*、*pgaD*检出率均为100%,*csuA/B*、*csuA*、*csuB*、*abaI*、*epsA*、*pgaA*、*pgaB*、*pgaC*、*pglC*、*bap*、*ompA*检出率分别为98.31%、98.31%、96.61%、91.53%、76.27%、74.58%、93.22%、94.92%、94.92%、98.31%、88.14%。见图1。

表 2 临床分离的 59 株鲍曼不动杆菌抗菌药物药敏试验结果

Table 2 Antimicrobial susceptibility testing results of 59 strains of clinically isolated *Acinetobacter baumannii*

| 抗菌药物类别             | 抗菌药物     | MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) |                   |                   | S(%)  | I(%)  | R(%)  |
|--------------------|----------|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------|-------|-------|
|                    |          | MIC 值范围                        | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |       |       |       |
| 青霉素类               | 哌拉西林     | 16~>1 024                      | >1 024            | >1 024            | 3.39  | 16.95 | 79.66 |
|                    | 氨苄西林     | 32~>1 024                      | 1 024             | >1 024            | 0     | 23.73 | 76.27 |
| 头孢菌素类              | 头孢噻肟     | 8~>256                         | 256               | 256               | 22.03 | 1.69  | 76.27 |
|                    | 头孢他啶     | 8~>256                         | 128               | 256               | 10.17 | 13.56 | 76.27 |
|                    | 头孢曲松     | 8~>1 024                       | 1 024             | 1 024             | 6.78  | 15.25 | 77.97 |
| $\beta$ -内酰胺抑制剂复合物 | 头孢哌酮/舒巴坦 | 2~128                          | 32                | 64                | 22.03 | 1.69  | 76.27 |
| 碳青霉烯类              | 美罗培南     | 4~64                           | 16                | 32                | 0     | 32.20 | 67.80 |
|                    | 亚胺培南     | 4~128                          | 32                | 64                | 0     | 28.81 | 71.19 |
| 氨基糖苷类              | 庆大霉素     | 4~>1 024                       | >1 024            | >1 024            | 20.34 | 3.39  | 76.27 |
|                    | 阿米卡星     | 8~>1 024                       | >1 024            | >1 024            | 23.73 | 0     | 76.27 |
| 四环素类               | 四环素      | 4~256                          | 256               | 256               | 20.34 | 0     | 79.66 |
|                    | 米诺环素     | 4~16                           | 4                 | 8                 | 69.49 | 28.81 | 1.69  |
| 氯霉素类               | 氯霉素      | 4~32                           | 32                | 32                | 3.39  | 20.34 | 76.27 |
| 甘氨酸环素类             | 替加环素     | 0.5~2                          | 1                 | 2                 | 100   | 0     | 0     |
| 氟喹诺酮类              | 环丙沙星     | 1~>256                         | 32                | 64                | 23.73 | 0     | 76.27 |
|                    | 左氧氟沙星    | 1~32                           | 8                 | 32                | 27.12 | 13.56 | 59.32 |
| 多粘菌素类              | 多粘菌素 B   | 1~2                            | 2                 | 2                 | 100   | 0     | 0     |



注: M 为 100 bp DNA Marker, kb 为阴性对照, 其他泳道为 *epsA* 阳性菌株。

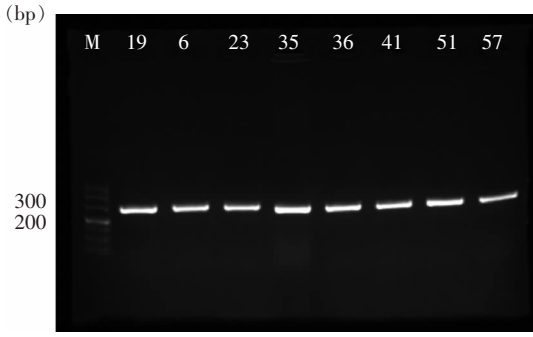
图 1 部分菌株生物被膜相关基因 *epsA* 扩增情况

Figure 1 Amplification of biofilm-related genes *epsA* in partial strains

扩增 *intI-1*、*intI-2*、*intI-3* 整合酶基因, 作为判定 I、II、III 类整合子的存在依据。59 株 AB 均未检测出 *intI-2* 和 *intI-3*; *intI-1* 检出率为 66.10% (39 株), 阳性菌株分别为 XDR-AB 36 株和 MDR-AB 3 株。见图 2。

2.3 XDR-AB 与敏感 AB 相关基因检出情况 59 株 AB 中 XDR-AB 占 67.80% (40 株), MDR-AB 占

8.47% (5 株), 敏感 AB 占 23.73% (14 株)。 *abaI*、*epsA*、*pglC*、*ompA* 4 种生物被膜相关基因检出率: XDR-AB 分别为 100%、95.00%、87.50%、100%, 高于敏感 AB 菌株的 64.29%、7.14%、42.86%、50.00% (均  $P < 0.05$ )。I 类整合基因阳性的 XDR-AB 36 株, 占 90.00%, 敏感 AB 未携带 I 类整合子 ( $P < 0.01$ )。见表 3。



注: M 为 500 bp DNA Marker, 其他泳道为 *intI-1* 阳性菌株。

图 2 部分菌株 *intI-1* 扩增情况

Figure 2 Amplification of *intI-1* of partial strains

2.4 I 类整合子可变区扩增及测序结果 对 39 株 I 类整合酶阳性菌株可变区进行扩增, 检测到可变区阳性菌株 38 株, 片段大小约 2 000 bp, 其中 XDR-AB 35 株, MDR-AB 3 株, 产物序列在 GenBank 进行同源性对比, 均携带耐药基因盒 (*aacA4*、*catB8* 和 *aadA1*)。见图 3。

表 3 XDR-AB 与 AB 相关基因检出情况

Table 3 Detection results of XDR-AB-related genes and AB-related genes

| 基因            | XDR-AB(n=40, %) | AB(n=14, %) | P     | 基因            | XDR-AB(n=40, %) | AB(n=14, %) | P     |
|---------------|-----------------|-------------|-------|---------------|-----------------|-------------|-------|
| <i>bfmR</i>   | 40(100)         | 14(100)     | -     | <i>pgaA</i>   | 38(95.00)       | 12(85.71)   | 0.274 |
| <i>bfmS</i>   | 40(100)         | 14(100)     | -     | <i>pgaB</i>   | 38(95.00)       | 13(92.86)   | 0.602 |
| <i>csuA/B</i> | 40(100)         | 13(92.86)   | 0.259 | <i>pgaC</i>   | 37(92.50)       | 14(100)     | 0.398 |
| <i>csuA</i>   | 40(100)         | 13(92.86)   | 0.259 | <i>pgaD</i>   | 40(100)         | 14(100)     | -     |
| <i>csuB</i>   | 40(100)         | 12(85.71)   | 0.064 | <i>bap</i>    | 40(100)         | 13(92.86)   | 0.259 |
| <i>csuC</i>   | 40(100)         | 14(100)     | -     | <i>opmA</i>   | 40(100)         | 7(50.00)    | 0.001 |
| <i>csuD</i>   | 40(100)         | 14(100)     | -     | <i>gacS</i>   | 40(100)         | 14(100)     | -     |
| <i>csuE</i>   | 40(100)         | 14(100)     | -     | <i>intI-1</i> | 36(90.00)       | 0(0)        | 0.001 |
| <i>abaI</i>   | 40(100)         | 9(64.29)    | 0.001 | <i>intI-2</i> | 0(0)            | 0(0)        | -     |
| <i>epsA</i>   | 38(95.00)       | 1(7.14)     | 0.001 | <i>intI-3</i> | 0(0)            | 0(0)        | -     |
| <i>pglC</i>   | 35(87.50)       | 6(42.86)    | 0.005 |               |                 |             |       |

注: 采用 Fisher's 确切概率法; - 表示未行相关分析。

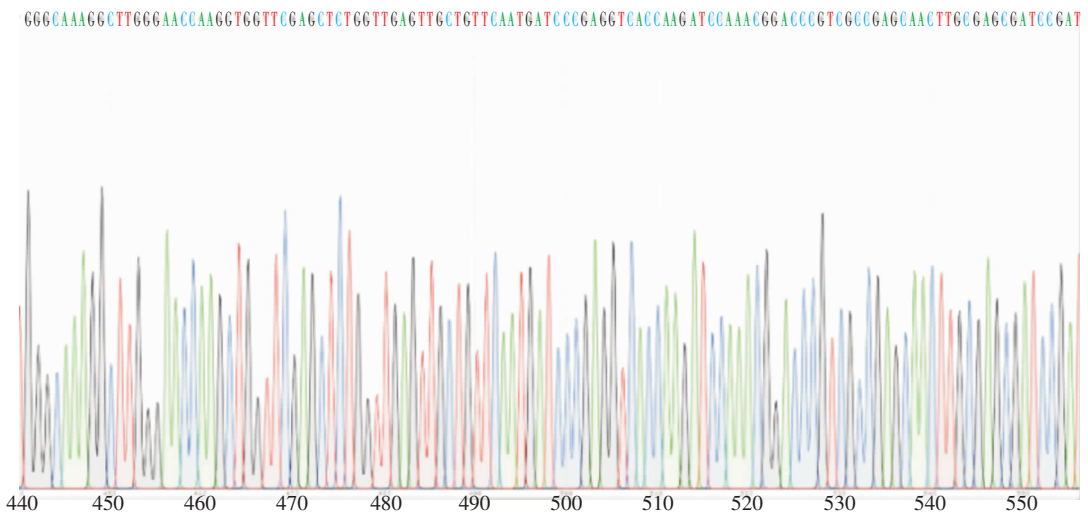


图 3 *intI* CS 区部分测序图片

Figure 3 Partial sequencing image of *intI* CS region

### 3 讨论

生物被膜的形成从菌毛的黏附、胞外多糖(EPS)的产生,以及从成熟到脱离,都涉及到特定基因的表达<sup>[11]</sup>。而整合子作为一种可移动的遗传元件,通过特异的重组位点捕获和整合单个或多个外源性基因,使不同耐药基因盒在细菌种内或种间进行传播,在 AB 耐药性的形成和传播中均具有重要的作用。

本研究测定的 MIC 结果显示,AB 对多粘菌素 B 和替加环素 100% 敏感,对青霉素类(哌拉西林、氨苄西林)、三代头孢菌素(头孢他啶、头孢曲松和头孢噻肟)的耐药率达 76.27%~84.75%,对氨基糖苷类(庆大霉素、阿米卡星)、氟喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星)的耐药率达 59.32%~76.27%,对碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南)和  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂(头孢哌酮/舒巴坦)的耐药率高达 67.80%~76.27%;AB 耐药情况十分严峻,泛耐药菌高达 67.80%。AB 对米诺环素耐药率(1.69%)低于其他抗菌药物,提示米诺环素在本地区可作为治疗 XDR-AB 感染的选用药物。但需要注意的是,37.50%(15/40)的 XDR-AB MIC 值处于中介范围(8  $\mu$ g/mL),建议治疗时需要在安全范围内加大剂量或者联合用药来提高疗效。

研究检测 59 株 AB 的 17 种生物被膜相关基因,31 株(52.54%)菌株 100% 检出,而且主要分布在 XDR-AB 和 MDR-AB(XDR-AB 29 株和 MDR-AB 2 株);6 种生物被膜相关基因 *bfmR*、*bfmS*、*csuC*、*csuD*、*csuE*、*pgaD* 在 59 株 AB 中检出率为 100%,其他 11 种生物被膜相关基因检出率为 74.58%~98.31%;检出率高于相关文献报道的检出结果<sup>[12]</sup>;而基因 *abaI*、*baP*、*ompA* 的检出率低于皇甫昱婵等<sup>[13]</sup>的检出结果。XDR-AB *abaI*、*epsA*、*pglC*、*ompA* 4 种生物被膜相关基因检出率分别为 100%、95.00%、87.50%、100%,在敏感 AB 分别为 64.29%、7.14%、42.86%、50.00%,XDR-AB 中的检出率均高于敏感 AB(均  $P < 0.05$ )。最新研究表明,*AbaI* 广泛分布于 AB 中,是表面相关运动必不可少的,且与耐药性、上皮细胞的侵袭力和毒力显著相关<sup>[14]</sup>。*abaI* 编码乙酰高丝氨酸内酯自诱导合成酶基因,介导群体感应系统感知信号分子并且引起大量细菌聚集参与生物被膜形成。*epsA* 编码 EPS, EPS 作为生物被膜中最重要的成分, EPS 基质的性

质和组成与细菌菌株、培养条件和生物膜成熟度有关<sup>[6]</sup>。*pglC* 编码 O-连接蛋白糖基化系统,与黏附到非生物表面的 EPS 和生物被膜的成熟有关。细菌中蛋白质糖基化的进化起源多样化,糖基化系统可作为细菌适应性耐高糖环境的策略<sup>[15]</sup>。*ompA* 编码外膜蛋白,外膜蛋白有助于上皮细胞和塑料表面生物被膜的形成,同时也是控制抗菌药物进入细菌体内的重要通道。外膜蛋白的改变可影响细胞膜的通透性,使渗透至细菌体内的抗菌药物减少,导致细菌耐药<sup>[16]</sup>。

细菌中整合子类型的地域差异性明显,在中国以 I 类整合子为主。不同地区 I 类整合酶基因携带率也有差异,本研究中在 59 株 AB I 类整合酶基因的检出率为 66.10%(39 株),且均为 XDR-AB 和 MDR-AB 菌株所携带。40 株 XDR-AB 中 I 类整合酶基因检出率为 90%(36 株),而在 14 株敏感 AB 中并未检测出 I 类整合子,推测 I 类整合子的存在与 XDR-AB 耐药性之间具有密切的关系<sup>[17-18]</sup>。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

### [参 考 文 献]

- [1] Koo H, Allan RN, Howlin RP, et al. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies[J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(12): 740-755.
- [2] Farajzadeh Sheikh A, Savari M, Abbasi Montazeri E, et al. Genotyping and molecular characterization of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates from a single hospital in Southwestern Iran[J]. Pathog Glob Health, 2020, 114(5): 251-261.
- [3] van Dessel H, Dijkshoorn L, van der Reijden T, et al. Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals[J]. Res Microbiol, 2004, 155(2): 105-112.
- [4] 周华, 周建英, 俞云松. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识解读[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(1): 26-29. Zhou H, Zhou JY, Yu YS. The interpretation of Chinese expert consensus for the diagnosis, treatment, prevention and control of *Acinetobacter baumannii* infection[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2016, 16(1): 26-29.
- [5] 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.
- [6] Grande R, Puca V, Muraro R. Antibiotic resistance and bacterial biofilm[J]. Expert Opin Ther Pat, 2020, 30(12): 897-900.
- [7] 林丽, 凌保东, 张翔, 等. 鲍曼不动杆菌 I 类整合子与多重耐

- 药相关性研究[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(1): 54-58.
- Lin L, Ling BD, Zhang X, et al. Study on the relationship between class I integron and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2010, 35(1): 54-58.
- [8] Escudero JA, Loot C, Nivina A, et al. The integron: adaptation on demand[J]. Microbiol Spectr, 2015, 3(2): MDNA3-0019-2014.
- [9] 蔺飞, 余彬, 袁明勇, 等. 鲍曼不动杆菌生物被膜形成与调控的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(12): 1176-1183.
- Lin F, Yu B, Yuan MY, et al. Research advances in *Acinetobacter baumannii* biofilm formation and regulation[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2019, 18(12): 1176-1183.
- [10] Chinese XDR Consensus Working Group, Guan X, He L, et al. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(Suppl 1): S15-S25.
- [11] Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life[J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(9): 563-575.
- [12] 蔺飞, 袁明勇, 凌保东. 鲍曼不动杆菌生物膜相关基因研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(2): 129-132.
- Lin F, Yuan MY, Ling BD. Biofilm formation related genes of *Acinetobacter baumannii*[J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases(Electronic Edition), 2021, 15(2): 129-132.
- [13] 皇甫昱婵, 刁文晶, 俞静, 等. 鲍曼不动杆菌生物被膜形成能力的研究[J]. 诊断学理论与实践, 2019, 18(5): 532-537.
- HuangFu YC, Diao WJ, Yu J, et al. Study on in vitro biofilm formation ability of *Acinetobacter baumannii* [J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2019, 18(5): 532-537.
- [14] Tang J, Chen Y, Wang XL, et al. Contribution of the AbaI/AbaR quorum sensing system to resistance and virulence of *Acinetobacter baumannii* clinical strains[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 4273-4281.
- [15] Lees-Miller RG, Iwashkiw JA, Scott NE, et al. A common pathway for O-linked protein-glycosylation and synthesis of capsule in *Acinetobacter baumannii*[J]. Mol Microbiol, 2013, 89(5): 816-830.
- [16] Thummeepak R, Kongthai P, Leungtongkam U, et al. Distribution of virulence genes involved in biofilm formation in multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates [J]. Int Microbiol, 2016, 19(2): 121-129.
- [17] 周亚玲, 陈红, 朱丽华, 等. 临床革兰阴性杆菌整合子携带情况及其与耐药性的相关性分析[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(1): 59-61.
- Zhou YL, Chen H, Zhu LH, et al. Analysis of integron carriage in clinical Gram-negative bacilli and its correlation with drug resistance[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2019, 37(1): 59-61.
- [18] 柏淑禹, 孙静. 老年病房耐亚胺培南鲍曼不动杆菌整合子及分子流行病学研究[J]. 实用老年医学, 2018, 32(11): 1013-1015.
- Bo SY, Sun J. Study on the integrons and molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* isolates resistant to imipenem in geriatric ward[J]. Practical Geriatrics, 2018, 32(11): 1013-1015.

(本文编辑:左双燕)

**本文引用格式:**蔡杨,凌保东. 泛耐药鲍曼不动杆菌生物被膜相关基因及整合子与耐药性的关系[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(7): 690-696. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20222763.

**Cite this article as:** CAI Yang, LING Bao-dong. Relationship between extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* biofilm-related genes, integrons and drug resistance[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(7): 690-696. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222763.