

DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2024.04.06

· 临床研究 ·

# 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌联合药敏试验研究

苏爱美, 韦涌涛, 王东平(青岛市第八人民医院检验科, 山东青岛 266100)

**摘要:**目的 了解耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)的分布特征和耐药状况,评价以黏菌素(COL)为基础,分别与头孢哌酮/舒巴坦(SCF)、替加环素(TGC)、亚胺培南(IPM)、美罗培南(MEM)、阿米卡星(AK)和左氧氟沙星(LEV)联合的体外抗菌效果,为临床抗感染治疗提供参考。方法 收集 2022 年我院 75 株非重复分离的 CRAB 菌株,用 WHONET 5.6 软件分析其临床分布和耐药情况。从中筛选 25 株,采用微量肉汤稀释法测定各药物单独及联合时的最低抑菌浓度(MIC),用棋盘法抑菌试验计算部分抑菌浓度指数(FIC)判定联合效应。结果 2022 年我院共分离鲍曼不动杆菌 145 株,其中 CRAB 75 株,检出率 51.7%。CRAB 在 >70 岁老年患者中检出率最高(40.0%),主要来源于血液(41.3%)和痰液(37.3%)标本,ICU 是主要分离科室。75 株 CRAB 对 5 种抗菌药物哌拉西林(PRL)、哌拉西林/他唑巴坦(TZP)、头孢曲松(CRO)、IPM 和 MEM 均 100% 耐药;对 3 种药物氨苄西林/舒巴坦(SAM)、头孢吡肟(FEP)和复方磺胺甲噁唑(SXT)的耐药率均 >95%;对 LEV、SCF、AK、TGC 和 COL 的耐药率分别为 86.7%、82.7%、77.4%、2.4% 和 0.0%。25 株 CRAB 的联合药敏试验显示,COL 分别与 SCF 和 TGC 的协同率最高(92% 和 80%),协同率与相加率之和均为 100%;COL 与 IPM、MEM、AK、LEV 联合的协同率依次为 64%、72%、56% 和 48%,均无拮抗作用。结论 CRAB 呈高度耐药,老年和 ICU 患者是高危人群。COL 与 SCF 联合具有最佳协同作用,COL 与 LEV 联合效果最差,值得临床参考。

**关键词:**耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌;棋盘法;联合药敏试验;部分抑菌浓度指数

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

## Combination tests of drug sensitivity for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

SU Aimei, WEI Yongtao, WANG Dongping (Department of Clinical Laboratory, Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao 266100, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To analyze the distribution and drug resistance patterns of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB), and evaluate the antimicrobial effects *in vitro* of colistin (COL) combined with cefoperazone/sulbactam (SCF), tigecycline (TGC), imipenem (IPM), meropenem (MEM), amikacin (AK), and levofloxacin (LEV) against CRAB to provide guidance for anti-infective therapy. **Methods** A total of 75 non-duplicate CRAB strains isolated from clinical specimens in 2022 were collected. WHONET 5.6 software was used for retrospective analysis of their clinical distribution and resistance profiles. Among them, 25 strains were selected for combined antimicrobial susceptibility tests using broth microdilution to determine minimum inhibitory concentrations (MICs). The fractional inhibitory concentration (FIC) index was calculated based on checkerboard method to assess the combined effects. **Results** In 2022, a total of 145 *Acinetobacter baumannii* strains were isolated, including 75 CRAB (detection rate of 51.7%). CRAB was most prevalent in the patients over 70 years old (40.0%), mainly from blood (41.3%) and sputum (37.3%) specimens, and the intensive care unit was the top isolating department. All the 75 CRAB strains were resistant to piperacillin, piperacillin/tazobactam, ceftriaxone, IPM and MEM with resistance rates of 100%. The resistance rates for ampicillin/sulbactam, cefepime and trimethoprim/sulfamethoxazole were all exceeded 95%. The resistance rates were 86.7% for LEV, 82.7% for SCF, 77.4% for AK, 2.4% for TGC, and 0.0% for COL. The results of combined tests of 25 strains revealed the synergy rates of 92% and 80% for COL+SCF and COL+TGC respectively with sums of both synergy and additive rates of 100%. Synergy rates for COL combined with IPM, MEM, AK and LEV were 64%, 72%, 56% and 48% respectively. No antagonism was observed in any combination. **Conclusion** The drug resistance of CRAB exhibited high levels at our hospital, and the elderly and ICU patients were the major susceptible populations. Among all the combinations tests, COL+SCF showed optimal synergy while COL+LEV only had the lowest combined effect with the findings that warrants clinical consideration.

**Key words:** carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; checkerboard testing; combined antimicrobial susceptibility test; fractional inhibitory concentration index

作者简介:苏爱美,1979 年生,女,副主任技师,硕士,主要从事病原微生物研究。

通信作者:韦涌涛,主任技师,E-mail:Weiyongtao29901@163.com。

鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*, AB) 是一种革兰阴性、需氧性、非发酵乳糖且生命力顽强的细菌,常导致下呼吸道、血液、泌尿道和伤口等多种感染。2021 年中国细菌耐药监测网络 (CHINET) 监测结果显示,在 301 917 株受监测临床分离菌中,不动杆菌属占 8.6% (26 084 株),其中 84.2% 为 AB; 对亚胺培南 (IPM) 和美罗培南 (MEM) 的耐药率分别高达 71.5% 和 72.3%<sup>[1]</sup>。近年来,耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 的分离率不断上升,在全球范围内流行,被世界卫生组织列为急需新药研发应对的重要病原菌之一<sup>[2]</sup>。

本研究分析了 CRAB 菌株的分布及耐药性,评价了以黏菌素 (COL) 为基础,分别联合头孢哌酮/舒巴坦 (SCF)、替加环素 (TGC)、IPM、MEM、阿米卡星 (AK) 和左氧氟沙星 (LEV) 等 6 种抗菌药物的体外药敏试验结果,旨在寻找有效的抗菌组合,为临床精准治疗 CRAB 感染及院内感染预防控制提供实验室参考依据。

## 1 材料与方 法

**1.1 菌株来源及鉴定** 收集 2022 年青岛市第八人民医院从各类标本中分离获得的 75 株 CRAB 菌株,剔除重复分离的相同菌株后,最终筛选出 25 株对 1~2 种抗菌药物仅显示敏感的菌株纳入研究。所有菌株均通过 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定系统进行鉴定,确认为 CRAB 后置于脱脂牛奶中储存备用。

**1.2 主要仪器与试剂** VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定及药敏分析仪 (法国 Bio-Merieux 公司) 及其配套的 GN 卡和 AST-N335 卡,用于菌株鉴定和药敏试验。纸片扩散法 (K-B 法) 试剂: 药敏纸片、阳离子调节 MH 肉汤 (英国 Oxoid 公司)。血平板、MH 平板、麦康凯平板和 96 孔无菌培养板等均由济南百博生物技术公司提供。抗菌药物标准品: 黏菌素 COL、SCF、TGC、IPM、MEM、AK、LEV 标准品购自中国食品药品检定研究院。质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922 和铜绿假单胞菌 ATCC27853 购自山东省临床检验中心。

**1.3 最低抑菌浓度 (MIC) 测定** 参照美国临床和实验室标准协会 (CLSI) 2022 年 M100 第 32 版<sup>[3]</sup> 推荐的微量肉汤稀释法,测定 25 株 CRAB 对不同抗菌药物的 MIC 值。SCF 判断标准参照 CLSI 中头孢哌酮折点, COL 参考国内专家共识<sup>[4]</sup>, 替加环素按

美国食品药品监督管理局 (FDA) 推荐标准<sup>[5]</sup> 判读。

**1.4 肉汤微量稀释棋盘法** 根据 CLSI M100 规定,制备抗菌药物标准溶液: LEV 用 0.1 mol/L NaOH 溶解后再用无菌蒸馏水配至所需浓度; COL、SCF、TGC、IPM、MEM、AK 则直接用无菌蒸馏水溶解。药物测试浓度范围分别为 COL (0.06~64 μg/L)、TGC (0.125~128 μg/L)、IPM (0.5~512 μg/L)、MEM (0.5~512 μg/L)、AK (0.25~256 μg/L)、LEV (0.25~256 μg/L)、SCF (2:1, 0.5/0.25~512/256 μg/L)。

按照棋盘法原理和 CLSI M07 微量肉汤稀释法要求,将不同浓度的 2 种抗菌药物两两组合加入 96 孔板,每种药物 25 μL,再加入 10<sup>6</sup> CFU/mL 菌悬液 50 μL (新鲜菌落制备 0.5 麦氏浊度接种菌液,用 2 倍 MH 肉汤稀释 100 倍),微孔板最终接种浓度为 5×10<sup>5</sup> CFU/mL<sup>[6]</sup>。于 (35±2) °C 培养 18~20 h,记录单独用药 MIC 值 (MIC<sub>a 单药</sub> 和 MIC<sub>b 单药</sub>) 和联合用药时各自的 MIC 值 (MIC<sub>a 单药</sub> 和 MIC<sub>b 单药</sub>),计算部分抑菌浓度指数 (fractional inhibitory concentration index, FIC)<sup>[7]</sup> 评估联合效应:  $FIC = MIC_{a 联合} / MIC_{a 单药} + MIC_{b 联合} / MIC_{b 单药}$ 。FIC ≤ 0.5 为协同作用, 0.5 < FIC ≤ 1 为相加作用, 1 < FIC ≤ 2 为无关作用, FIC > 2 为拮抗作用。

**1.5 统计学分析** 采用 WHONET5.6 软件进行数据处理。计数资料采用构成比或率来表示。

## 2 结果

**2.1 CRAB 的临床分布** 2022 年在我院共分离 AB 145 株,其中 CRAB 75 株,检出率为 51.7%。CRAB 主要来源于血液 (31 株, 41.3%)、痰液 (28 株, 37.3%)、尿液 (8 株, 10.7%) 和胆汁 (4 株, 5.3%) 等标本。分离 CRAB 的主要科室是 ICU (45 株, 60.0%)、呼吸内科 (16 株, 21.3%) 和神经外科 (10 株, 13.3%) 等。

CRAB 在不同年龄组患者中的分布有所差异: >70 岁患者占 40.0%, 61~70 岁 22.7%, 51~60 岁 18.6%, 41~50 岁 8.0%, 19~30 岁 6.7%, 31~40 岁 2.3%, <18 岁 1.3%。总体上,CRAB 在老年患者中的构成比呈上升趋势。

**2.2 CRAB 对抗菌药物的耐药性** 对 PRL、TZP、CRO、IPM 和 MEM 5 种抗菌药物,75 株 CRAB 均 100% 耐药。对 SAM、FEP 和 SXT 3 种药物的耐药率均 >95%。对 LEV、SCF、AK 的耐药率分别为 86.7%、82.7% 和 77.4%, 对 TGC 和 COL 的耐药率分

别为 2.4% 和 0.0%。见表 1。

表 1 75 株 CRAB 对常用抗菌药物的耐药率 (%)

抗菌药物	株数(n)	耐药率 (%)
派拉西林(PRL)	75	100.0
头孢哌酮/舒巴坦(SCF)	62	82.7
氨苄西林/舒巴坦(SAM)	74	98.7
派拉西林/他唑巴坦(TZP)	75	100.0
头孢他啶(CAZ)	69	92.0
头孢曲松(CRO)	75	100.0
头孢吡肟(FEP)	72	96.0
阿米卡星(AK)	58	77.4
庆大霉素(CN)	67	89.3
妥布霉素(TOB)	67	89.3
环丙沙星(CIP)	71	94.7
左氧氟沙星(LEV)	65	86.7
复方磺胺甲噁唑(SXT)	73	97.3
米诺环素(MH)	68	90.7
替加环素(TGC)	6	2.4
黏菌素(COL)	0	0.0
亚胺培南(IPM)	75	100.0
美罗培南(MEM)	75	100.0

**2.3 25 株 CRAB 菌株对抗菌药物的 MIC 结果** 采用微量肉汤稀释法对筛选的 25 株 CRAB 进行联合药敏试验。结果显示,25 株菌株对 COL 的 MIC 值均  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ , 表现为敏感;对 SCF 的 MIC 值均  $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ , 为耐药。有 5 株对 TGC 的 MIC  $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ , 判定为耐药。所有菌株对 IPM 和 MEM 的 MIC 均  $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ , 表现为耐药。3 株菌对 AK 的 MIC  $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ , 为敏感;其余 22 株对 AK 的 MIC  $> 16 \mu\text{g/mL}$ , 为耐药。25 株 CRAB 对 LEV 的 MIC 值均  $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ , 均判读为耐药。见表 2。

**2.4 联合药敏试验结果** 对 25 株 CRAB, COL 分别与 SCF、TGC、IPM、MEM、AK 和 LEV 6 种抗菌药物两两联合进行药敏试验。结果显示, COL+SCF 和 COL+TGC 的协同作用率最高, 分别为 92% 和 80%, 两者的协同率与相加率之和均为 100%。COL 分别与 IPM、MEM、AK 和 LEV 联合时的协同率依次为 64%、72%、56% 和 48%, 协同率与相加率之和分别为 68%、72%、68% 和 56%。其中, 44% 的菌株对 COL+LEV 表现为无关作用, 为所有联合方案中比例最高。

除 COL+LEV 外, 其余联合方案的 MIC<sub>范围</sub>、MIC<sub>50</sub> 和 MIC<sub>90</sub> 值均低于各单药。如 COL 单药的 MIC<sub>范围</sub> 为 0.125 ~ 1  $\mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>50</sub> 为 0.5  $\mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>90</sub> 为 1  $\mu\text{g/mL}$ ; 与 SCF 联合后, 这些值分别降至 0.06 ~ 0.25  $\mu\text{g/mL}$ 、0.125  $\mu\text{g/mL}$  和 0.25  $\mu\text{g/mL}$ 。SCF 单药 MIC<sub>范围</sub> 64 ~ 256  $\mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>50</sub> 128  $\mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>90</sub> 256  $\mu\text{g/mL}$ ; 与 COL 联合后, 降为 16 ~ 128

$\mu\text{g/mL}$ 、32  $\mu\text{g/mL}$  和 64  $\mu\text{g/mL}$ 。COL 与其他抗菌药物联合亦呈现类似趋势。见表 3。

表 2 25 株 CRAB 对 7 种抗菌药物的 MIC 分布 ( $\mu\text{g/mL}$ )

编号	黏菌素 (COL)	替加环素 (TGC)	头孢哌酮/舒巴坦 (SCF)	亚胺培南 (IPM)	美罗培南 (MEM)	阿米卡星 (AK)	左氧氟沙星 (LEV)
1	1	0.5	128	32	32	128	64
2	0.5	0.5	64	64	32	64	32
3	0.5	1	64	32	16	64	32
4	1	0.25	256	16	16	64	8
5	0.25	0.5	128	128	128	128	8
6	1	1	64	32	64	128	64
7	1	1	128	32	32	128	32
8	0.5	8	64	64	64	128	16
9	0.25	8	256	64	64	64	16
10	0.5	0.5	128	64	32	128	16
11	0.5	1	64	16	8	64	8
12	1	1	128	32	32	64	8
13	1	0.5	64	32	16	128	64
14	0.125	8	64	64	64	4	32
15	0.125	16	256	64	128	1	32
16	1	8	128	256	256	16	32
17	1	2	256	128	64	128	16
18	0.06	0.5	64	16	8	128	16
19	0.5	0.125	128	8	16	64	8
20	0.125	0.125	128	8	8	128	32
21	0.125	0.5	256	16	16	256	16
22	0.125	1	128	32	64	64	16
23	0.5	0.5	256	32	32	64	32
24	0.06	1	64	16	8	128	16
25	1	1	128	16	16	64	32

### 3 讨论

随着有创诊疗技术及广谱抗菌药物的广泛应用, 多重耐药 (multidrug-resistance, MDR) 菌感染的患病率逐年上升。CRAB 是医院感染中最常见的 MDR 菌之一, 感染引起患者住院天数、临床治疗成本和死亡风险的增加, 造成严重危害。CRAB 为医院感染防控带来挑战, 已成为我国乃至世界上的超级细菌<sup>[8]</sup>。

本研究结果显示, CRAB 在我院主要分离自血液 (41.3%)、痰液 (37.3%)。CRAB 环境适应性强, 易在呼吸道、皮肤及泌尿生殖道等部位定植, 导致肺炎、软组织炎、菌血症等严重感染。检出 CRAB 最多的是 ICU 科室, 重症 ICU 患者免疫力低下、长期卧床、频繁实施有创操作且大量使用抗菌药物, 机体免疫屏障受到破坏, 易被 CRAB 感染。本研究还发现, CRAB 感染率随患者年龄升高而增加, >70 岁老年人检出率最高。高晶等<sup>[9]</sup>指出, 入住 ICU、年龄  $\geq 60$  岁、意识障碍、合并多种基础疾病、实施机

械通气、长期使用敏感抗菌药物等是 CRAB 患者病死的危险因素。因此,严格管控抗菌药物使用、改

善患者营养状态等措施有助于降低 CRAB 感染风险和病死率。

表 3 COL 与其他 6 种抗菌药物联合对 25 株 CRAB 的药敏试验协同结果

抗菌药物	单用			联用			FIC[株(%)]			
	MIC <sub>范围</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>范围</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	FIC≤0.5	0.5<FIC≤1	1<FIC≤2	FIC>2
COL+SCF							23(92)	2(8)	0	0
COL	0.125~1	0.5	1	0.06~0.25	0.125	0.25				
SCF	64~256	128	256	16~128	32	64				
COL+TGC							20(80)	5(20)	0	0
COL	0.125~1	0.5	1	0.06~0.5	0.125	0.25				
TGC	0.25~8	1	8	0.125~4	0.25	2				
COL+IPM							16(64)	1(4)	8(32)	0
COL	0.125~1	0.5	1	0.06~0.5	0.12	0.5				
IPM	8~256	32	128	8~128	8	64				
COL+MEM							18(72)	0	7(28)	0
COL	0.125~1	0.5	1	0.06~0.5	0.12	0.5				
MEM	8~256	32	128	8~128	8	64				
COL+AK							14(56)	3(12)	8(32)	0
COL	0.125~1	0.5	1	0.125~0.5	0.25	0.5				
AK	1~256	64	128	1~128	32	64				
COL+LEV							12(48)	2(8)	11(44)	0
COL	0.125~1	0.5	1	0.125~1	0.5	0.5				
LEV	8~64	16	64	8~64	16	32				

碳青霉烯类药物曾作为治疗 AB 感染的首选,但由于过度和不合理使用,CRAB 的检出率逐年上升,特别是在重症患者中<sup>[10]</sup>。CRAB 主要耐药机制包括产碳青霉烯酶(OXA-23、OXA-24 或 OXA-51 型酶)、外膜蛋白缺失或改变、主动外排泵过度表达、生物膜形成及药物作用位点改变等<sup>[11]</sup>。本研究发现,CRAB 对许多常用抗菌药物如 PRL、TZP、CRO、IPM、MEM 等均 100% 耐药,对 SAM、FEP、SXT 耐药率也超过 95%,对 LEV、SCF、AK 耐药率分别超过 75%,仅对 TGC 和 COL 耐药率较低,为 2.4%、0。

在 CRAB 高度耐药的背景下,联合用药成为一种有效的治疗方式,可减少药物剂量及毒副作用,延缓耐药性出现。目前较常用的是多黏菌素类与 TGC 或其他药物联合<sup>[12]</sup>。作为多黏菌素 B 的替代品,COL 具有较好的安全性,能破坏细菌膜结构,与其他药物联用可产生协同效应,适合治疗 MDR-AB 感染<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,COL+SCF 和 COL+TGC 的协同率最高,分别为 92% 和 80%,两种联合方案的协同率与相加率之和均为 100%,可作为临床优先选择。COL 分别与 IPM、MEM、AK、LEV 联合的协同率为 64%、72%、56%、48%,无任何拮抗作用。COL+SCF 和 COL+TGC 的 MIC<sub>50/90</sub> 值均为单药的 1/4,表明联合后抗菌活性可增加 4 倍<sup>[14]</sup>。与单用 COL 相比,COL+TGC 联合治疗肾毒性更低<sup>[15]</sup>。

COL 与其他药物联用亦呈现类似的抗菌活性增强趋势。SCF 本身对 CRAB 仍有一定活性,尤其是舒巴坦加大剂量后<sup>[16]</sup>,以 SCF 为基础联合其他敏感药物,为 CRAB 治疗提供更多选择<sup>[14]</sup>。临床还需结合感染部位、病情及患者状况选择最优联合方案。对于中重度 CRAB 感染,建议至少联合 2 种有效药物治疗,直至临床获得改善<sup>[17]</sup>。

本研究主要探讨了以 COL 为基础与 6 种其他抗菌药物的联合用药效果,但尚未涉及以 TGC 为基础与其他药物的联合方案,且未对菌株进行同源分析,后续将继续补充更多联合方案的研究。联合药敏试验可用于分析不同药物间的协同抗菌活性。本研究采用的肉汤微量稀释棋盘法虽为标准参考方法,但操作繁琐,常规实验室可操作性差。相对而言,操作简便的 K-B 法或许是实验室一种可选的定性观察联合作用的方法<sup>[18]</sup>,但仅能大致判断是否存在联合效应。目前国际上尚无专门的联合药敏试验质量控制要求。建议参照 CLSI 文件<sup>[3]</sup>中对稀释法或纸片扩散法的质控要求,规范联合药敏试验的操作步骤、材料、试剂和质控菌株。同时还需要采用时间-杀菌曲线等动态监测方法,进一步观察“协同”和“相加”作用,为临床合理使用抗菌药物提供依据。总之,本研究结果为 CRAB 感染的联合治疗提供了一定的实验室参考数据,但仍需更多的基础研究和临床前瞻性研究来验证和完善。

#### 4 参考文献

- [1] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521-530.
- [2] Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally[J]. Curr Opin Infect Dis, 2019, 32(6): 609-616.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. performance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S32 [S]. Wayne, PA: CLSI, 2022.
- [4] 杨启文, 马筱玲, 胡付品, 等. 多黏菌素药物敏感性检测及临床解读专家共识[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(5): 559-570.
- [5] U.S. Food and Drug Administration. FDA-identified interpretive criteria [EB/OL]. [2022-02-01]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/TGCecyline-injection-products>.
- [6] 陆国平, 唐浩, 夏兆新, 等. 11 种联合方案对耐碳青霉烯类肠杆菌的体外联合药敏试验[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(3): 287-294.
- [7] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [8] Moubareck CA, Halat DH. Insights into *Acinetobacter baumannii*: a review of microbiological, virulence, and resistance traits in a threatening nosocomial pathogen[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(3): 119.
- [9] 高晶. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌医院感染患者临床特点及死亡风险预测模型构建[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(2): 181-188.
- [10] Zou J, Kou SH, Xie RQ, et al. Non-walled spherical *Acinetobacter baumannii* is an important type of persister upon  $\beta$ -lactam antibiotic treatment[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 1149-1159.
- [11] Niu TS, Guo LH, Luo QX, et al. *Wza* gene knockout decreases *Acinetobacter baumannii* virulence and affects Wzy-dependent capsular polysaccharide synthesis[J]. Virulence, 2020, 11(1): 1-13.
- [12] 赵玉杰, 秦玲, 吴巧萍, 等. 多黏菌素 B 异质性耐药鲍曼不动杆菌的体外联合药敏研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(4): 397-400.
- [13] 何思勉, 刘智超, 杨洁, 等. 黏菌素与其他药物联用治疗多药耐药鲍曼不动杆菌感染的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(8): 491-497.
- [14] 胡永煜, 吴湜, 郑永贵, 等. 头孢哌酮-舒巴坦联合多黏菌素 E 等 6 种抗菌药物对碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌体外抗菌作用研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(2): 189-193.
- [15] Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, et al. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(1): 22-32.
- [16] Wang LL, Chen YC, Han RR, et al. Sulbactam enhances *in vitro* activity of  $\beta$ -lactam antibiotics against *Acinetobacter baumannii*[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 3971-3977.
- [17] 肖园园, 谭彩霞, 李春辉, 等. 美国感染病学会关于产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶肠杆菌目细菌(ESBL-E)、耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)、难治性耐药铜绿假单胞菌(DTR-PA)、产 AmpC  $\beta$ -内酰胺酶肠杆菌目细菌(AmpC-E)、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)和嗜麦芽窄食单胞菌的抗感染治疗指引(2022 版)摘要[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(12): 1267-1276.
- [18] 丁丽, 陈佰义, 李敏, 等. 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌联合药敏试验及报告专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(1): 80-90.

(收稿日期:2023-05-15)

(本文编辑:王海燕)