

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.18.005

某院重症监护病房多耐药鲍曼不动杆菌流行病学调查^{*}

郑 恬¹, 刘家云¹, 周 磊¹, 周 柯¹, 陈 潇¹, 白 露¹, 王美珠², 杨玉琪^{1△}

空军军医大学第一附属医院:1. 检验科;2. 疾病预防控制科, 陕西西安 710032

摘 要:目的 分析从某院重症监护病房(ICU)患者及其环境采集标本中分离的耐碳青霉烯类多重耐药(MDR)鲍曼不动杆菌的分子流行特点及其基因同源相关性,为医院感染原因调查及其防控提供实验室依据。**方法** 收集 2020 年 5 月至 2021 年 2 月某院神经内科 ICU 患者痰液标本及环境中连续分离出的 46 株鲍曼不动杆菌,其中 40 株分离自患者痰液标本,6 株分离自神经内科 ICU 环境采样标本。对菌株进行耐药表型检测,采用多位点序列分型(MLST)方法确定菌株基因类型,采用 BioNumerics 8.0 软件进行同源性分析。**结果** 经 MLST 分型,46 株鲍曼不动杆菌确定为 12 个 ST 基因型,其中 1 个为新发现的 ST 基因型(N1)。46 株鲍曼不动杆菌中,分离自神经内科 ICU 环境采样标本的 6 株为 3 个 ST 型别,分别是 ST469、ST195、ST381,这 3 个型别在患者标本中分别分离出了 10、8、1 株鲍曼不动杆菌,怀疑发生鲍曼不动杆菌的医院内感染。**结论** 神经内科 ICU 环境中分离的鲍曼不动杆菌与从患者痰液标本中分离出的菌株具有同源性,且有水平传播趋势。MLST 技术对明确医院感染传播路径及细菌感染路径有重要意义,有助于指导控制病原菌的传播。

关键词:重症监护病房; 鲍曼不动杆菌; 多位点序列分型; 同源性

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)18-2467-06

Epidemiological survey of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in ICU of a hospital^{*}

ZHENG Tian¹, LIU Jiayun¹, ZHOU Lei¹, ZHOU Ke¹, CHEN Xiao¹, BAI Lu¹,

WANG Meizhu², YANG Yuqi^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Disease Prevention and Control,

First Affiliated Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: Objective To analyze the molecular epidemiological characteristics and gene homologic correlation of carbapenem resistant multidrug resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* isolated from the samples in the patients and environment in intensive care unit (ICU) of a hospital. **Methods** A total of 46 strains of *Acinetobacter baumannii* were collected from sputum samples of the patients in ICU of neurologic department in a hospital from May 2020 to February 2021, including 40 strains from the sputum samples of the patients and 6 strains from the environmental samples of ICU of neurologic department. The drug resistance phenotype of the strains was detected, the genotypes of the strains were determined by multi locus sequence typing (MLST), and the homology was analyzed by BioNumerics 8.0 software. **Results** Forty-six strains of *Acinetobacter baumannii* were identified as 12 ST genotypes by MLST, in which 1 strain was newly found ST (N1) genotype. Among the 46 strains of *Acinetobacter baumannii*, 6 strains isolated from environmental samples in ICU of neurologic department were 3 ST types, which were ST469, ST195 and ST381, 10, 8 and 1 strains *Acinetobacter baumannii* of these types were respectively isolated from the samples of the patients, which were suspected as nosocomial infection of *Acinetobacter baumannii*. **Conclusion** *Acinetobacter baumannii* isolated from the neurological ICU environment has homology with that isolated from the patient's sputum sample, moreover there is the horizontal transmission tends. The MLST technique is of great significance to clarify the nosocomial infection transmission path and bacterial infection path, which helps to guide the control of the pathogenic bacterial transmission.

Key words: intensive care unit; *Acinetobacter baumannii*; multilocus sequence typing; homology

鲍曼不动杆菌目前被定位为全球医疗设施环境 污染中最麻烦的病原体之一^[1]。同时,鲍曼不动杆菌

^{*} 基金项目:空军军医大学第一附属医院学科助推项目(XJZT19ML08)。

作者简介:郑恬,女,主管技师,主要从事临床微生物检验及自动化微生物快速鉴定研究。△ 通信作者,E-mail:379118695@qq.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220708.1825.003.html\(2022-07-12\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220708.1825.003.html(2022-07-12))

也是临床上常见的革兰阴性杆菌,是医院获得性感染的主要传染源,如呼吸道感染、败血症、泌尿道感染和伤口感染等^[2-4],对公众健康构成重大威胁。近年来,随着鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物耐药(CRAB)^[3-4],尤其是多重耐药性(MDR)^[5]的逐渐增加,引起临床广大医护人员的高度关切。重症监护病房(ICU)患者,由于病情严重且免疫力极为低下多伴多器官衰竭,故为鲍曼不动杆菌的主要易感人群^[6-7]。如何控制鲍曼不动杆菌的水平传播已成为控制医院感染的重点课题^[8]。所以,通过对鲍曼不动杆菌的流行病学特征研究及其菌株间的遗传同源性分析,探讨其在医院内的水平传播路径,对临床预防和控制医院感染具有指导意义。

本研究就某院 2020 年 5 月至 2021 年 2 月神经内科 ICU 患者和环境分离的 46 株鲍曼不动杆菌进行细菌鉴定及药敏试验,并采用多位点序列分型(MLST)确定菌株基因型别,采用 BioNumerics 8.0 软件进行同源相关性分析,探讨鲍曼不动杆菌在某院神经内科 ICU 的传播及流行状况,为临床合理使用抗菌药物、有效防控医院感染的发生提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 46 株鲍曼不动杆菌中,40 株分离自某院 2020 年 5 月至 2021 年 2 月神经内科 ICU 患者痰液标本(所有痰液标本均来自使用呼吸机的患者,吸痰留取),6 株分离自神经内科 ICU 环境采样标本。40 例患者年龄为 12~90 岁,男女性别比为 1.22 : 1.00(22/18)。

1.2 仪器与试剂 全自动细菌鉴定分析仪 VITEK 2 Compact、GN 革兰阴性菌鉴定卡片、AST GN09 革兰阴性菌药敏卡片、VITEK-MS、基质液及其靶板(法国 Biomérieux);Beckman DU800 核酸蛋白分析仪(美国 Beckman 公司);QIAamp DNA 纯化试剂盒(德国 Qiagen 公司);DNA 凝胶电泳系统(美国 Bio-Rad 公司);ABI 2720 聚合酶链反应(PCR)扩增仪(美国 ABI);药敏纸片(英国 Oxoid 公司);Mueller-Hinton 培养基(北京奥博星公司);电泳成像系统(上海复日公司)及 PCR 反应试剂(上海生工公司)。

1.3 方法

1.3.1 菌株分离鉴定 严格按照《全国临床检验操作规程》^[9]操作步骤进行常规培养、分离细菌,采用全自动细菌鉴定分析仪 VITEK 2 Compact 或 VITEK-MS 对细菌进行鉴定。

1.3.2 药敏试验 采用全自动细菌鉴定系统 VITEK 2 Compact 及其相配套的细菌鉴定卡片和药敏卡片进行药敏试验以及抗菌药物的最低抑菌浓度(MIC)检测,以 K-B 法作为补充试验。药敏结果依据美国和临床实验室标准化协会(CLSI)药敏试验 2019

年 M100-S29^[10]标准判断结果。

1.3.3 细菌 DNA 提取 以 QIAamp DNA 纯化试剂盒,对单菌落进行细菌 DNA 的抽提,并利用 Beckman DU800 核酸蛋白分析仪检测 DNA 纯度和浓度,确保 DNA 质量。

1.3.4 引物的设计与合成 选取鲍曼不动杆菌菌株的 7 个独立管家基因片段,即 *gltA*、*gyrB*、*gdhB*、*recA*、*cpn60*、*gpi* 及 *rpoD* 作为引物序列模板,并与上海生工公司共同设计、合成,详见表 1。

表 1 鲍曼不动杆菌 MLST 各管家基因名称、引物序列及片段长度

管家基因	引物(5'—3')	片段长度 (bp)
<i>gltA</i>	F: AATTTCAGTGGCACATTAGGTCCC	722
	R: GCAGAGATACCAGCAGAGATACACC	
<i>gyrB</i>	F: GAATGCTGGTGATCGTATCG	776
	R: ACGCTCAACGTTTCAGGATCT	
<i>gdhB</i>	F: GTTAACCGAACGTGCAACTG	717
	R: GCATAGGCATAACCACTGTC	
<i>recA</i>	F: CCTGAATCTTCTGGTAA AAC	425
	R: GTTTCTGGGCTGCCAAACATTAC	
<i>cpn60</i>	F: ACTAACGACATCGCAGGTGA	639
	R: CGCGATGTCTTGAAGCATTG	
<i>gpi</i>	F: GAAATTTCCGGAGCTCACAA	456
	R: TCAGGAGCAATACCCCACTC	
<i>rpoD</i>	F: ATCGAAATTACCAAACGAAGGTT	921
	R: ACGACAGACCCGTACGTATGTA	

1.3.5 PCR 反应与扩增条件 反应体系由 Premix Taq 12.5 μL、上下游引物(10.0 μmol/L)各 1.0 μL 和 DNA 模板 2.0 μL,加无菌蒸馏水 8.5 μL 至总体积 25.0 μL 配制而成。反应步骤:(1)预变性为 94 ℃,5 min;(2)变性为 95 ℃,1 min;(3)退火为 57 ℃,30 s;(4)延伸为 72 ℃,40 s;(5)30 个循环;(6)延伸 72 ℃,10 min。

1.3.6 扩增产物测序与比对 扩增后产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳并被确定为单一条带后,交由上海生工公司进行进一步双向测序,后对测序结果进行校正和拼接。

1.3.7 菌株 ST 型别确定 将拼接后的菌株基因序列与 MLST 数据库进行比对、分析,确定 7 个管家基因相对应的等位基因,从而获得菌株的 ST 型别。

1.3.8 鲍曼不动杆菌基因同源性分析

1.3.8.1 聚类树的构建 采用软件 BioNumerics 8.0 导入由菌株的 7 个等位基因编号组成的 profile 文件,以 UPGMA 构建聚类树。

1.3.8.2 最小生成树的构建 采用 Categorical 分类

法计算相似系数而绘制最小生成树。

1.4 统计学处理 采用 WHONET5.6 统计软件对数据进行分析处理。计数资料采用例数和百分率表示。

2 结 果

2.1 菌株耐药率分析结果 在 40 株分离自患者标本的鲍曼不动杆菌中,新发现的 1 株 ST 型(N1)对头孢哌酮/舒巴坦中介,对替加环素敏感,对其余 12 种抗菌药物均为耐药;1 株 ST1821 型对 14 种抗菌药物均敏感,其余 39 株均对亚胺培南和美罗培南耐药且为多重耐药菌株,占总数的 97.5%(39/40);进行药敏试验的 14 种抗菌药物中,替加环素的耐药率最低,为 5%(2/40),其次为复方磺胺甲噁唑(37.5%,15/40),左氧氟沙星和头孢哌酮/舒巴坦的耐药率分别为 42.5%(17/40)和 45.0%(18/40),对头孢菌素类的耐药率较高,均高达 97.5%(39/40)。40 株分离自患者的鲍曼不动杆菌对 14 种抗菌药物的耐药情况见表 2。

表 2 40 株分离自患者标本的鲍曼不动杆菌对抗菌药物的药敏结果

抗菌药物	耐药		中介		敏感	
	株数	耐药率 (%)	株数	中介率 (%)	株数	敏感率 (%)
头孢哌酮/舒巴坦	18	45.0	15	37.5	7	17.5
氨苄西林/舒巴坦	39	97.5	0	0.0	1	2.5
替加环素	2	5.0	0	0.0	38	95.0
头孢他啶	39	97.5	0	0.0	1	2.5
头孢曲松	39	97.5	0	0.0	1	2.5
头孢吡肟	39	97.5	0	0.0	1	2.5
亚胺培南	39	97.5	0	0.0	1	2.5
美罗培南	39	97.5	0	0.0	1	2.5
妥布霉素	39	97.5	0	0.0	1	2.5
庆大霉素	39	97.5	0	0.0	1	2.5
阿米卡星	37	92.5	1	2.5	2	5.0
环丙沙星	38	95.0	1	2.5	1	2.5
左氧氟沙星	17	42.5	22	55.0	1	2.5
复方磺胺甲噁唑	15	37.5	0	0.0	25	62.5

2.2 PCR 扩增产物的鉴定结果 PCR 扩增后经电泳鉴定结果显示,46 株鲍曼不动杆菌均可扩增为 7 个管家基因的特异性产物,产物大小为 425~921 bp,电泳结果见图 1。

2.3 MLST 分型结果 由 7 个等位基因编号组成 profile 文件导入软件 BioNumerics 8.0,以 UPGMA 方法构建聚类树。46 株鲍曼不动杆菌菌株共被分为 12 个 ST 型,其中发现 1 株新的 ST 基因型(N1)。ST469 和 ST195 分别为 11 株和 9 株,占 23.91%和

19.57%;ST369 有 8 株,占 17.39%;ST381 有 5 株,占 10.87%;ST540 有 4 株,占 8.70%;ST208 有 3 株,占 6.52%;其余 ST 型别菌株数量较少。其中以 ST195 最为主要,ST208、ST540、ST369、ST136、ST436 均为 ST195 的单基因变异株,仅在 gpi 管家基因与 ST195 不同。46 株鲍曼不动杆菌 MLST 分型及构成比情况见表 3。

46 株鲍曼不动杆菌中,分离自神经内科 ICU 环境采样标本的 6 株为 3 个 ST 型别,分别是 ST469、ST195、ST381,其分别与 10、8、1 株分离自患者标本的鲍曼不动杆菌为同一型别,高度怀疑发生医院内鲍曼不动杆菌感染。

MLST 分型聚类树(图 2)结果显示,ST208、ST540、ST195、ST369、ST136 和 ST436 这 6 个 ST 型别同源相关性大于 85%,仅仅为管家基因 gpi 不同。而 ST381、ST469 和 ST938 这 3 个型别同源相关性为 70%左右,存在两个管家基因的不同,分别为 gpi 和 gyrB。而新 ST 型别 N1 与其他型别的同源相关性<10%。

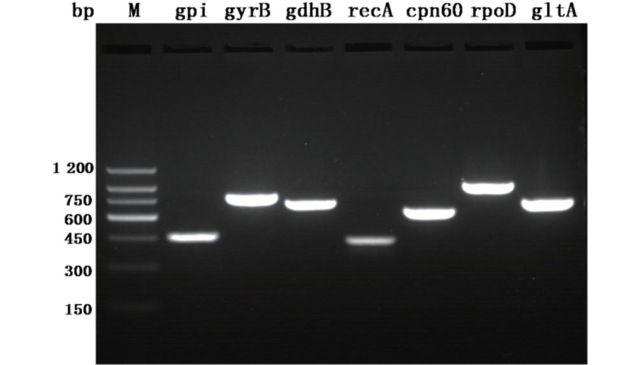


图 1 电泳结果图

表 3 46 株鲍曼不动杆菌 ST 型别及构成比

ST 基因型	等位基因谱 (gltA-gyrB-gdhB-recA-cpn60-gpi-rpoD)	株数	构成比 (%)
ST469	1-12-3-2-2-103-3	11	23.91
ST195	1-3-3-2-2-96-3	9	19.57
ST369	1-3-3-2-2-106-3	8	17.39
ST381	1-81-3-2-2-16-3	5	10.87
ST540	1-3-3-2-2-160-3	4	8.70
ST208	1-3-3-2-2-97-3	3	6.52
ST436	1-3-3-2-2-103-3	1	2.17
ST136	1-3-3-2-2-16-3	1	2.17
ST938	1-38-3-2-2-110-3	1	2.17
ST1821	1-46-100-12-36-211-6	1	2.17
ST1893	1-3-3-77-2-96-3	1	2.17
STN1	21-18-58-42-36-202-4	1	2.17

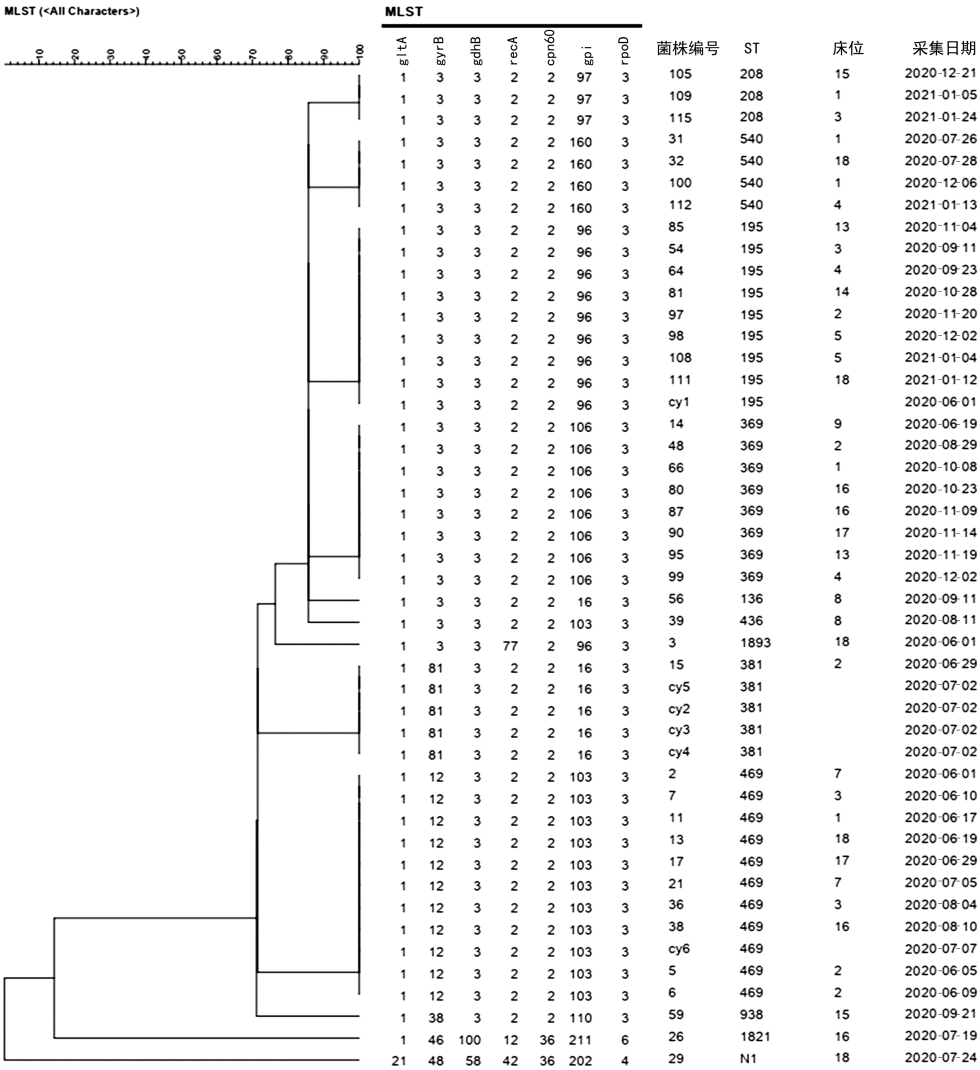


图 2 MLST 分型聚类树

2.4 最小生成树结果 经软件 BioNumerics 8.0 处理后绘制生成的最小生成树中,以圆圈数量表示序列型个数,以圆圈面积的大小表示菌株的多寡,每个圆圈分成的份数代表该 ST 型包含菌株的株数,圆圈边上的数字即为该 ST 型的名称,俩圆圈间的连线上的所示数字即为两个 ST 型间的位点数量差。本研究的 MLST 分型结果显示,在 46 株鲍曼不动杆菌的 12 个 ST 型别中,ST195 为各 ST 型共同的祖先(Found-

er),周围放射出 8 个单体组。从图 3 中可见 ST208、ST540、ST369、ST136 和 ST436 这 5 个 ST 型别与 ST195 的距离相同,亲缘关系比较近,仅 1 个位点 gpi 有所差异;ST381、ST469 和 ST938 这 3 个 ST 型别与 ST195 的距离相同,存在 gpi 和 gyrB 2 个位点的差异。而 ST1821 与 ST195 距离相对较远其亲缘关系差,且 6 个位点均不同。N1 为新型别,距离最远,尚待进一步追踪调查。

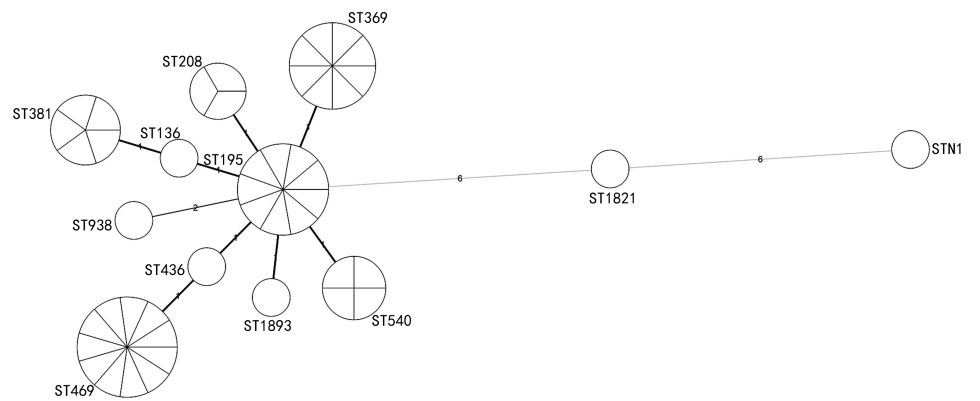


图 3 最小生成树

3 讨 论

鲍曼不动杆菌是引起医院感染暴发的最常见病原体之一^[11],在逐年医院感染的病原菌中名列前茅。近年来,在我国大多数医疗机构 CRAB 及其 MDR 菌株检出越来越普遍^[12-14],使得临床选择治疗药物范围明显减少,从而给临床感染治疗带来困难。因此,在临床实践中应加强对鲍曼不动杆菌在医院内水平传播的防控能力。

2020 年 5 月常规工作中,首次于神经内科 ICU 空气培养中分离出鲍曼不动杆菌(cy1 号菌株),同时在短时间内,从几例神经内科 ICU 患者呼吸道标本中培养出鲍曼不动杆菌,引起笔者的关注,而后便对神经内科 ICU 进行了持续的密切观察。结果发现,cy1 的型别为 ST195,即为笔者最开始分离出的 ST 型别,随后陆续从患者痰液标本中分离出 9 株 ST195 型别的鲍曼不动杆菌。怀疑最开始发生了空气传播,大多数神经内科 ICU 患者接受了气管切开术,鲍曼不动杆菌可能会从周围物体表面或空气中落下,易于附着在患者切开的伤口处或通过呼吸进入患者呼吸道。MLST 分型显示,26 株与 ST195 同源性大于 85% 的菌株,占比大于 50.0%,分析可能是因为患者用药之后,导致菌株产生一定的型别变异。

46 株鲍曼不动杆菌中,15 号患者的菌株型别为 ST381,与 15 号患者周围环境中分离的 cy2、cy3、cy4、cy5 号菌株的型别相同(cy2 分离自 15 号患者排痰仪管患者端,cy3 分离自 15 号患者床头柜,cy4 分离自 15 号患者气管切开处,cy5 分离自呼吸机塔吊台面),可以推测,该患者周围环境已经发生该型别鲍曼不动杆菌的水平传播。据文献报道,鲍曼不动杆菌主要是通过人传人而导致医院感染暴发,而医务人员或污染的诊疗环境是主要的媒介,同时由于鲍曼不动杆菌可以长时间存活在诊疗环境空气中或物体表面上,造成接触传播的发生,引起医院感染暴发^[15]。

本研究中,笔者采用 MLST 技术对引起神经内科 ICU 医院感染的鲍曼不动杆菌进行基因分型^[16],对扩增获得的 7 个管家基因,通过与数据库比对及测序分析,确定每个菌株的基因型别。研究数据显示,46 株鲍曼不动杆菌被分为 12 个 ST 型,其中 1 个为新发现的型别(N1)。ST469 和 ST195 分别分离出 11 株和 9 株,占 23.91% 和 19.57%;ST369 有 8 株,占 17.39%;ST381 有 5 株,占 10.87%;ST540 有 4 株,占 8.70%;ST208 有 3 株,占 6.52%;其余 ST 型别菌株数量较少。这与其他医院的情况有所不同,可能与地域和院内感染情况有关^[17]。同时,本研究发现,46 株鲍曼不动杆菌中,26 株(6 个 ST 型别)鲍曼不动杆菌仅在管家基因 *gpi* 上存在差异,占 56.52%。有文献报道,管家基因 *gpi* 在所有管家基因中最容易发生

突变^[18]。本研究显示,管家基因 *gpi* 在区分各 ST 型别具有重要意义。

结合药敏试验和 MLST 分型结果,40 株分离自患者痰液标本的鲍曼不动杆菌中,39 株为 CRAB 的 MDR 菌株,占菌株总数的 97.5%。除 ST1821 以及新型别 STN1 以外,其余 10 种 ST 型别的同源性大于 70%,均为 CRAB,型别间具有一定相关性。新 ST 基因型 STN1 仅对替加环素敏感,而对头孢哌酮/舒巴坦中介,对其他 12 种抗菌药物耐药程度均较高,为究其原因,将对其作进一步的追踪与研究。环境标本 cy2、cy3、cy4、cy5 为 15 号患者周围的环境采样,且型别均为 ST381,耐药性除阿米卡星不一致(cy2、cy3、cy4、cy5 为敏感,15 号患者为耐药)外,其余均一致,患者对阿米卡星耐药原因可能是由于接受过阿米卡星的治疗所引起。

研究结果表明,ICU 的环境或工作人员也可能成为 ICU 内传染的传播来源。该院 ICU 鲍曼不动杆菌的感染以 ST496 和 ST195 基因型为主,且 ST195 为各 ST 型共同的祖先^[19-20]。MLST 分型结果显示,46 株鲍曼不动杆菌菌株间具有基因同源性,同属于一个克隆复合体,且呈现 ICU 内传播的趋势,发现新型别 STN1 距离最远,同源性最小。因此,加强临床医护人员的生物安全意识,加强所使用的医疗器械消毒、更换、管控,制订有效的预防和控制措施或预案,防止医院感染的暴发与流行。

综上所述,神经内科 ICU 环境中分离的鲍曼不动杆菌与患者分离株具同源相关性,且有水平传播趋势。MLST 技术对明确医院感染传播路径及细菌感染路径有重要意义,有助于指导控制病原菌的传播。

参考文献

- [1] MILANI E S, HASANI A, VARSCHOCHI M, et al. Biocide resistance in *Acinetobacter baumannii*: appraising the mechanisms[J]. J Hosp Infect, 2021(117):135-146.
- [2] MONEM S, FURMANEK-BLASZK B, LUPKOWSKA A, et al. Mechanisms protecting *Acinetobacter baumannii* against multiple stresses triggered by the host immune response, antibiotics and outside-host environment[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15):5498.
- [3] 刘建华,李锐,钱树坤,等. 86 株鲍曼不动杆菌碳青霉烯酶耐药基因分析及同源性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3):301-304.
- [4] THIRAPANMETHEE K, SRISIRI A T, HOUNGSAITONG J, et al. Prevalence of OXA-type β -lactamase genes among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Thailand[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(12):864.
- [5] WASFI R, RASSLAN F, HASSAN S S, et al. Co-existence of carbapenemase-encoding genes in *Acinetobacter*

baumannii from cancer patients[J]. Infect Dis Ther, 2021,10(1):291-305.

[6] 赵永鑫,王晓红,王英,等.耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌同源性及其生物膜形成能力分析[J].微生物学杂志,2019,39(4):65-70.

[7] 罗钰填,赵颖,洪澄英,等.重症 ICU 多重耐药鲍曼不动杆菌感染调查[J].安徽医药,2021,25(1):187-190.

[8] 汪洋,吴晓松,陈越英,等.某院 ICU 患者及环境分离鲍曼不动杆菌同源性分析[J].中国感染控制杂志,2019,18(6):556-560.

[9] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2015:99-100.

[10] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S29 [S]. Wayne,PA,USA; CLSI,2019.

[11] 徐益,高辉,王佳,等.重症监护病房耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌 6 种耐药基因检测[J].中国抗生素杂志,2021,46(1):72-75.

[12] 陆青兰,韦必晓,李皇,等.桂西地区耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌耐药情况和 β -内酰胺酶基因分型分析[J].检验医学与临床,2019,16(12):1665-1668.

[13] JIANG M J, CHEN X, LIU S, et al. Epidemiological analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in a tertiary hospital over a 12-year period in China [J]. Front Public Health, 2021,9:707435.

[14] 周鹏鹏,陈娜,朱柯蕙,等.耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌耐药基因检测及同源性[J].中国感染控制杂志,2020,19(6):526-532.

[15] NOCERA F P, ATTILI A R, DE MARTINO L. *Acinetobacter baumannii*: its clinical significance in human and veterinary medicine[J]. Pathogens, 2021,10(2):127.

[16] 汤全珍,陆坚.鲍曼不动杆菌基因分型技术的研究进展[J].微生物与感染,2018,13(2):107-113.

[17] 豆清娅,邹明祥,李军,等.耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌转座子基因检测及同源性分析[J].中国抗生素杂志,2017,42(11):1007-1012.

[18] XU L, DENG S, WEN W, et al. Molecular typing, and integron and associated gene cassette analyses in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical samples [J]. Exp Ther Med, 2020,20(3):1943-1952.

[19] ZHOU Y, WU X, ZHANG X, et al. Genetic characterization of ST195 and ST365 carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* harboring blaOXA-23 in Guangzhou, China [J]. Microb Drug Resist, 2015,21(4):386-390.

[20] MLYNARCIK P, DOLEJSKA M, VAGNEROVA I, et al. Insights into the resistome and phylogenomics of a ST195 multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolate from the czech republic [J]. Life (Basel), 2021,11(10):1079.

(收稿日期:2021-12-27 修回日期:2022-06-30)

(上接第 2466 页)

pulmonary disease and chronic heart failure; a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. J Am Med Dir Assoc, 2017,18(5):451. e1-451. e11.

[11] 麻灿灿,冉献贵,刘斌.两种量表对稳定期慢阻肺病人认知功能的评价及分析其影响因素[J].临床肺科杂志,2018,23(12):2174-2178.

[12] 崔紫阳,王红阳,王昊辰,等.不同程度肺气肿表型慢阻肺患者血清同型半胱氨酸,趋化因子配体 2 水平与认知功能障碍的关系[J].中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(1):15-19.

[13] 梁梅兰,吴美景,王微,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清 8-iso-PGF₂ α , HIF-1 α , NGAL, caspase-3 水平与肺功能及认知功能障碍的关系研究[J].现代生物医学进展,2021,21(8):1593-1596.

[14] 郭陶陶,王晶晶,袁文杏,等.慢性阻塞性肺疾病伴认知障碍患者同型半胱氨酸,8-羟基脱氧鸟苷酸,血清淀粉样蛋白 A 水平变化及其与认知功能的相关性研究[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(1):49-53.

[15] 戈艳蕾,刘聪辉,张嘉宾,等.慢性阻塞性肺疾病伴或不伴低氧血症患者外周血 MCP-1、SAA 蛋白及 mRNA 水平与认知功能损伤关系探讨[J].中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(4):327-330.

[16] 范林清,孙艳宇,邓余杰,等.25-羟维生素 D 水平与老年高血压患者轻度认知功能障碍的相关性[J].广东医学,2021,42(8):969-973.

[17] 单娜,孙凡,赵丽.血清 25-羟维生素 D、维生素 B12 及同型半胱氨酸水平与老年急性缺血性脑卒中患者认知功能障碍及复发的相关性分析[J].川北医学院学报,2021,36(3):347-351.

[18] 杨洋,拱忠影,姚扬,等.帕金森病患者血清 25-羟维生素 D、同型半胱氨酸水平与认知功能障碍的关系[J].临床神经病学杂志,2020,33(6):407-410.

[19] 马舒玉,张慧敏,李静静,等.维生素 D 对睡眠剥夺小鼠认知功能的影响及其作用机制研究[J].国际麻醉学与复苏杂志,2021,42(6):561-567.

[20] 陈青岩,宫平,刘震,等.Saa3 缺失改善阿尔茨海默病模型小鼠认知功能障碍和 Tau 蛋白病理进展[J].中国药科大学学报,2021,52(5):586-595.

[21] 刘贵安,时晶.帕金森病患者血清 25-羟维生素 D、Hcy 水平与认知功能障碍的关系[J].河北医学,2019,25(2):201-205.

(收稿日期:2022-01-11 修回日期:2022-06-30)