

单宁酸与亚胺培南联合对耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的抑菌及抗生物膜作用的实验研究

欧阳龙¹, 肖亚雄² (1. 宜宾市中医医院检验科, 四川宜宾 644600; 2. 宜宾市第一人民医院中心实验室, 四川宜宾 644600)

摘要:目的 探究单宁酸与亚胺培南联合应用对耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌(CRAB)的体外抑菌活性和抗生物膜作用,为单宁酸联合亚胺培南治疗CRAB感染提供理论依据。方法 收集宜宾市第一人民医院2022年5月~12月临床分离的30株非重复的CRAB菌株,通过微量肉汤稀释法检测单宁酸和亚胺培南对CRAB的最低抑菌浓度(MIC),根据联合抑菌浓度指数(FICI)评估药物联合作用效果。通过半定量黏附实验观察亚抑菌浓度药物对生物膜形成的影响。通过扫描电镜观察在药物作用下成熟生物膜微观形态的变化。通过逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测单宁酸和亚胺培南单用和联用后生物膜相关基因BaP, BfS, OmpA表达量的变化。结果 单宁酸和亚胺培南对30株CRAB菌株的MIC范围在32~256 μ g/ml之间,单宁酸联合亚胺培南FICI值在0.625~1之间,表现为相加作用。与对照组相比,单宁酸联合亚胺培南可以有效抑制生物膜的形成、破坏已成熟生物膜结构,联合用药后菌株生物膜相关基因BaP, BfS, OmpA呈低表达,差异具有统计学意义($t=26.32, 79.17, 29.22$, 均 $P<0.05$)。结论 对于CRAB,单宁酸与亚胺培南联用表现为相加作用。单宁酸联合亚胺培南的抗生物膜作用可能是通过抑制生物膜相关基因BaP, BfS, OmpA的表达而实现。

关键词: 单宁酸; 亚胺培南; 耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌; 最低抑菌浓度; 生物膜

中图分类号: R378; R446.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2025)06-171-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.06.031

Experimental Studies on the Bacteriostatic and Anti-Biofilm Effects of Tannic Acid Combination with Imipenem on Carbapenem-Resistant *Acinetobacter Baumannii*

OUYANG Long¹, XIAO Yaxiong² (1. Department of Clinical Laboratory, Yibin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Yibin 644600, China; 2. Department of Central laboratory, the First People's Hospital of Yibin, Sichuan Yibin 644600, China)

Abstract: Objective To investigate the in vitro bacterial inhibitory activity and biofilm effect of the combination of tannic acid and imipenem on carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB), and provide a theoretical basis for the treatment of CRAB infections with tannic acid in combination with imipenem. **Methods** Collected 30 non-duplicated CRAB strains from clinical isolates of the First People's Hospital of Yibin from May to December 2022. The minimal inhibitory concentration (MIC) of tannic acid and imipenem on CRAB was detected separately by micro broth dilution method, and the effect of drug combination was evaluated according to the fractional inhibitory concentration index (FICI). The effect of sub-inhibitory concentration of drugs on biofilm formation was observed by semi-quantitative adhesion assay. Changes in the microscopic morphology of mature biofilms under the effect of drugs were observed by scanning electron microscopy. Changes in the expression of biofilm-associated genes BaP, BfS, OmpA were detected by reverse transcription PCR (RT-PCR) after the administration of tannic acid and imipenem alone and in combination. **Results** The MICs of tannic acid and imipenem against 30 CRAB strains ranged from 32 to 256 μ g/ml, and the FICI values of tannic acid combined with imipenem ranged from 0.625 to 1, which showed additive effects. Compared with the control group, tannic acid combined with imipenem could effectively inhibit the formation of biofilm and destroy the structure of mature biofilm, and the biofilm-related genes of BaP, BfS, OmpA and were expressed at a low level in the strains, and the differences were statistically significant ($t=26.32, 79.17, 29.22$, all $P<0.05$). **Conclusion** For CRAB, tannic acid in combination with imipenem showed additive effects. The anti-biofilm effect of tannic acid in combination with imipenem may be realized by inhibiting the expression of biofilm-related genes BaP, BfS, OmpA.

Keywords: tannic acid; imipenem; carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; minimal inhibitory

基金项目: 四川省医学科研课题计划(编号 S23039)。

作者简介: 欧阳龙(1988-), 男, 硕士, 副主任技师, 研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: 835366169@qq.com。

通讯作者: 肖亚雄(1981-), 男, 硕士, 主任技师, 研究方向: 细菌耐药机制研究, E-mail: 82609161@qq.com。

concentration; biofilm

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB)是一种广泛分布于临床的非发酵菌^[1]。近年来耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)分离率的不断增加^[2],同时绝大部分CRAB菌株均有生物膜形成能力^[3],导致CRAB耐药性及细菌毒力极大增强^[4]。目前并没有针对CRAB感染的“标准药物抗菌方案”,专家建议对于中重度CRAB感染,建议尽可能使用至少两种活性抗生素联合治疗^[5]。不少研究表明中药活性物质与临床常见抗生素联用能达到减量增效的作用^[6-7]。有研究显示单宁酸对临床常见分离菌株具有抗菌活性和抗生物膜作用^[8-9],可作为碳青霉烯酶抑制剂,恢复碳青霉烯类抗生素对耐碳青霉烯酶肠杆菌的抗菌活性^[10]。因此本研究将单宁酸和亚胺培南联合应用,探讨药物组合对CRAB临床分离菌株的抗菌和抗生物膜作用,为单宁酸联合亚胺培南运用于临床治疗CRAB生物膜相关感染提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集宜宾市第一人民医院2022年5月至12月临床分离的30株非重复的CRAB菌株。所有菌株经VITEK MS全自动微生物质谱检测系统鉴定为AB菌株,经VITEK 2 Compact全自动药敏分析仪鉴定为CRAB菌株。质控菌株为铜绿假单胞菌(ATCC27853)、大肠埃希菌(ATCC25922),购自广东环凯微生物科技有限公司。

1.2 仪器与试剂 NanoDrop2000c超微量分光光度计(赛默飞世尔科技有限公司); LightCycler480 II 荧光定量PCR扩增仪(罗氏Roche公司); HITACHI Regulus 8100扫描电子显微镜(株式会社日立制作所); 酶标仪(上海汇松生物技术有限公司); 单宁酸(西格玛奥德里奇贸易有限公司); 亚胺培南(上海阿拉丁生化科技股份有限公司); 结晶紫染色液、DEPC水、LB培养液、溶菌酶、细菌总RNA快速抽提试剂盒(生工生物工程股份有限公司); 三氯甲烷、无水乙醇(成都市科隆化学品有限公司); PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser, TB Green® Premix Ex Taq™ II (Tli RNaseH Plus)(宝日生物技术有限公司); 细胞爬片(上海晶安生物技术有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)测定: 30株CRAB菌株使用微量肉汤稀释法测定MIC值,将单宁酸原液及亚胺培南原液倍比稀释成一系列浓度的药物稀释液。加入终浓度为 5×10^5 CFU/ml的菌悬液,同时设置阴性与阳性对照。35℃恒温培养箱内培养20h后观察,无细菌生长且孔内澄清即为MIC。

1.3.2 微量肉汤稀释法-棋盘滴定法检测联合抑菌作用: 在无菌96孔板上,以A~H横排和1~8竖列构建棋盘滴定法布局,分别对单宁酸与亚胺培南进行8种稀释度(4 MIC ~ 1/32 MIC)的倍比稀释。将两种药物按50 μl每种剂量两两组合加入指定孔内,并添加100 μl浓度为 1×10^6 CFU/ml的菌悬液。同时设置阴性与阳性对照,35℃恒温培养箱内培养20h后观察,无细菌生长且孔内澄清即为联合MIC。联合抑菌浓度指数(fractional inhibitory concentration index, FICI)=甲药联合时MIC/甲药MIC + 乙药联合时MIC/乙药MIC,其中甲药为单宁酸,乙药为亚胺培南,参照文献[11]的标准判读结果: 当 $FICI \leq 0.5$ 为协同作用; $0.5 < FICI \leq 1.0$ 为相加作用; $1.0 < FICI \leq 2.0$ 为无关作用; $FICI > 2.0$ 则为拮抗作用。

1.3.3 最低抑膜浓度(minimum biofilm inhibitory concentration, MBIC)测定: 选取前期实验生物膜强阳性菌株(编号AB-18)进行后续实验,将200 μl菌悬液加入无菌96孔板各孔中,并在35℃恒温培养箱内静置培养24h。培养结束后,弃去孔内液体培养液并用无菌PBS清洗3次,然后分别加入LB液体培养液稀释的单宁酸或亚胺培南药液(浓度倍比梯度为4 096 μg/ml ~ 32 μg/ml)各200 μl。35℃恒温培养箱内培养24h。观察培养结束后96孔板内的液体,未出现浑浊的药物浓度即为MBIC^[12]。采用微量肉汤稀释法-棋盘滴定法测定联合用药MBIC。

1.3.4 半定量黏附试验观察亚抑菌浓度单宁酸与亚胺培南对CRAB生物膜形成的影响: 取无菌96孔板,分别设立对照组和实验组,且每组设3个复孔。对照组A1加入100 μl菌悬液与100 μl LB液体培养液。实验组A2加入100 μl菌悬液与100 μl浓度为1/2 MIC的单宁酸。实验组A3加入100 μl菌悬液与100 μl浓度为1/2 MIC的亚胺培南,实验组A4除加入100 μl菌悬液外,分别加入终浓度为1/4 MIC的单宁酸和亚胺培南。将96孔板置于35℃恒温培养箱内静置培养24h。结束培养后取出96孔板,用移液器弃去孔内培养液,用无菌磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗3次,96孔板在室温下干燥,待完全干燥后,每孔加入200 μl结晶紫染色液,室温染色20min, PBS轻洗至不褪色,静置风干。风干后每孔加200 μl无水乙醇轻微摇动溶解结晶紫。将孔内液体吸出至另一无菌96孔板中并做好标记。将有色溶液在波长630nm处比色,读取吸光度值(A_{630nm})并记录。

1.3.5 扫描电镜观察单宁酸与亚胺培南对CRAB成熟生物膜的破坏作用: 参考文献[13]并改良,在细胞爬片上构建成熟生物膜模型。将细胞爬片放入无菌6孔板中,设对照组和实验组,对照组A1加入2ml

LB培养液,实验组A2加入2ml浓度为512 μg/ml单宁酸,实验组A3加入2ml浓度为256 μg/ml亚胺培南,实验组A4加入2ml终浓度为512 μg/ml单宁酸+256 μg/ml亚胺培南。35℃培养24h后弃去培养液,取出细胞爬片,无菌PBS漂洗3次。将细胞爬片置于2.5g/dl电镜专用戊二醛中固定,外送电镜公司。

1.3.6 单宁酸联合亚胺培南对CRAB生物膜相关基因的影响:如1.3.5制备样本,逆转录聚合酶链反应(reverse transcription PCR, RT-PCR)检测样本生物膜相关基因BaP, BfS, OmpA的表达,16s rRNA为内参基因。引物序列参照文献[14-16],引物序列和扩增产物大小见表1

基因	上游序列	下游序列	产物大小 (bp)
BaP	5'TTCTAGAATTTCATGGCAAATACAGTGGTCACTGTTGTA-3'	5'TCTATAAGCTTTTATGTCGGATCGTTCAGTGTACCA-3'	540
BfS	5'GCCGATATGAAAAATGATGCAAATATC-3'	5'GCCGCTCGAGTCATTCAAATCATATCGAG-3'	490
OmpA	5'GTAAAGCGGACGTAGACG-3'	5'CCAGTGTATCTGTGTGACC-3'	578
16s rRNA	5'CCTACCAAGCGGACGATCTGT-3'	5'AACGCTCGCACCTCTGTATT-3'	251

1.4 统计学分析 使用GraphPad Prism 9.0对数据进行统计学分析,符合正态分布的计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较行独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析,以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 单宁酸与亚胺培南单用及联合用药对CRAB菌株的抑菌作用 单宁酸对30株CRAB菌株的MIC范围在64~256 μg/ml之间,亚胺培南对30株CRAB菌株的MIC范围在32~256 μg/ml之间;单宁酸与亚胺培南联合后半数抑菌浓度MIC50和90%抑菌浓度MIC90均明显降低,见表2。单宁酸与亚胺培南联合后FICI值范围在0.625~1区间内,表现为相加作用。

表2 单宁酸、亚胺培南单用和联用对CRAB菌株的MIC比较(μg/ml)

药物名称	单用		联用	
	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90
单宁酸	128	256	32	128
亚胺培南	128	256	64	128

2.2 最低抑菌浓度(MBIC)结果 单宁酸与亚胺培南单用对实验菌株的MBIC均为1 024 μg/ml,单宁酸与亚胺培南联用MBIC分别为512 μg/ml和256 μg/ml。

2.3 亚抑菌浓度抗生素对CRAB生物膜形成的影响 对照组 A_{630nm} 为0.346 2 ± 0.022 1, 1/4 MIC浓度单宁酸作用后 A_{630nm} 为0.257 6 ± 0.013 3,与对照组比较差异具有统计学意义($t=5.944, P<0.05$)。1/4 MIC浓度亚胺培南作用后 A_{630nm} 为0.316 3 ± 0.022 4,与对照组比较差异无统计学意义($t=1.644, P>0.05$),单宁酸与亚胺培南联合用药后 A_{630nm} 为0.216 2 ± 0.022 3,与对照组比较差异具有统计学意义($t=7.171, P<0.05$)。

表1,由生工生物工程股份有限公司合成。根据细菌总RNA提取试剂盒说明书,提取两组样本总RNA,使用超微量分光光度计检测RNA浓度,根据逆转录试剂盒说明书逆转录为互补DNA(complementary DNA, cDNA),按照TaKaRa PCR扩增试剂盒说明书,在罗氏PCR仪上进行RT-qPCR反应。总反应体系为20 μl,其中TB Green Premix Ex Taq II(Tli RNaseH Plus)(2X)10 μl,上下游引物各0.8 μl, cDNA模板2.0 μl,灭菌水6.4 μl。反应参数:第一步95℃预变性30s,第二步95℃变性5s,第三步60℃退火延伸30s,第二步到第三步重复40个循环。为减少实验误差,各样本重复三次。

引物序列

2.4 电镜扫描结果 见图1。生长对照组细菌之间黏附成簇状结构,菌体被生物膜覆盖(A1箭头处所示),细菌形态结构清楚。单宁酸处理后的细菌形态结构有明显变化,部分细菌菌体表面生物膜消失,出现毛刺(A2箭头处所示)。亚胺培南处理后的细菌形态没有发生明显变化,但是细菌之间的黏连减少,呈团块状(见A3)。药物联用组细菌形态有明显变化,细菌菌体表面生物膜明显消失,细菌菌体皱缩,细菌细胞壁有破洞(A4箭头处所示)。

2.5 RT-qPCR结果 见表3。荧光定量结果采用相对表达量 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (livak法)进行分析,结果显示联合用药A4组BaP, BfS, OmpA基因表达情况与对照组A1相比差异具有统计学意义(均P<0.05)。

3 讨论

已有研究证实生物膜形成是AB对抗生素耐药的主要原因^[17],也是引起医院感染^[18]的关键因素。本研究通过整合药物资源和提升抗菌效能的理念,探究了天然物质提取物单宁酸与抗生素亚胺培南联合应用对CRAB菌株的抑菌作用及其抗生物膜效应。本研究通过微量肉汤稀释法,精确测定了单宁酸和亚胺培南对CRAB菌株的MIC,结果显示单宁酸对CRAB的MIC50为128 μg/ml, MIC90为256 μg/ml,初步验证了单宁酸对CRAB具有一定的抑制效果。本研究中亚胺培南对CRAB的MIC最低为32 μg/ml,最高为256 μg/ml, MIC50为128 μg/ml, MIC90为256 μg/ml。与苏爱美等^[19]人报道的文献中亚胺培南对CRAB的MIC在8~256 μg/ml存在一定的差异,提示不同地区CRAB菌株的耐药性存在较大差异。将单宁酸和亚胺培南两者联用后,抑菌性能相较于单药治疗出现了显著增强,表现出相加作用。这一发现为今后针对CRAB耐药性难题提供了潜在的联合治疗策略方向。

此外课题组还发现在生物膜状态下, CRAB对单宁酸和亚胺培南的敏感度显著降低, 其抑制生长所需的药物浓度高达 $1\ 024\ \mu\text{g/ml}$ 。这一现象不仅印证了生物膜结构增

强了细菌对抗生素耐药性的普遍观点^[20], 同时也突显出目前临床常规抗生素剂量在面对产生生物膜细菌相关感染时往往难以有效穿透并达到治疗所需浓度的困境。

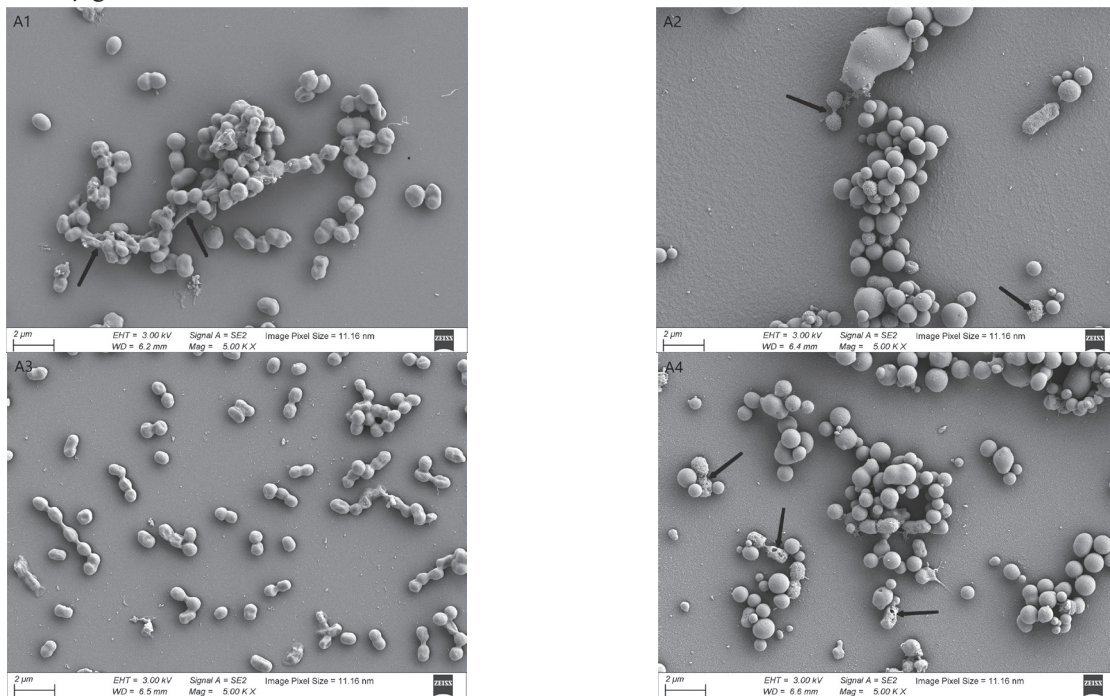


图1 扫描电镜观察生物膜微观结构的变化(5 000×)
不同组生物膜相关基因表达情况比较($n=3, \bar{x} \pm s$)

表3

项目	A1组	A2组	A3组	A4组	F	P
BaP	1	0.857 ± 0.006	$1.606 \pm 0.111^*$	0.416 ± 0.012	134.6	<0.0001
BfS	1	$0.399 \pm 0.019^*$	1.268 ± 0.080	0.201 ± 0.009	296.2	<0.0001
OmpA	1	0.979 ± 0.084	2.400 ± 0.620	0.508 ± 0.015	15.97	0.0029

注: *与A1组相比, $t=4.723, 43.99, 26.32, 79.17, 29.22$, 均 $P < 0.05$ 。

课题组选用亚抑菌浓度(1/4 MIC)的单宁酸和亚胺培南分别单用和联用作用于生物膜形成初期, 结果显示在生物膜形成初期亚抑菌浓度的单宁酸即可以抑制CRAB生物膜的形成, 而亚胺培南则无明显效果。两者的联合使用进一步提升了抑制效能, 使得生物膜量显著降低。这表明单宁酸可能还具有干扰细菌黏附或聚集的能力, 从而阻断生物膜形成的关键一步, 也提示了临床药物早期干预的重要性。为了深入探讨药物对已成熟生物膜的影响, 课题组构建了体外成熟生物膜模型, 并让MBIC浓度的单宁酸、亚胺培南单独及联合使用作用于该模型24h, 通过SEM观察药物对成熟生物膜的破坏作用。结果显示联合用药组相较于单一药物组表现出更强地破坏效应, 表现为联用组生物膜量显著减少, 且细菌形态发生显著改变, 细菌细胞壁出现明显的破损情况。这说明MBIC浓度的单宁酸和亚胺培南联用对成熟生物膜也有一定的破坏作用。为了进一步研究单宁酸联合亚胺培南的抗生物膜作用机制, 本研究选择了三种与生物膜密切相关的基因BaP, BfS, OmpA进行药物处理前后表达水平差异的研究, 研究结果表明与对照组比较,

药物单用组不同基因表达情况存在差异, 而药物联用组BaP, BfS, OmpA基因表达均显著下调。这一表型上的抑制作用与基因表达水平的变化可能意味着单宁酸联合亚胺培南可能是通过抑制生物膜相关基因的表达而干扰生物膜的结构和稳定性, 药物联用组和单用组之间基因表达情况不一致也值得我们关注, 具体相互作用机制还有待于后期深入研究。

综上所述, 通过研究展现了单宁酸对CRAB的抑制作用, 不仅能有效干预生物膜的形成, 还能破坏已形成的成熟生物膜。当与亚胺培南联用时, 其抗菌效果及对抗生物膜的能力显著提升。这一研究结果为CRAB生物膜相关感染的临床治疗提供了理论支持。然而, 本研究存在局限, 所有实验均在体外环境中完成, 尚未通过体内模型进行验证。此外, 研究仅探讨了单宁酸与亚胺培南的联合效应, 对于其他可能的联合治疗策略尚未涉及。未来的研究需在这些领域进行更深入的探索, 以验证本研究的发现, 并开发更多有效的治疗方案。

参考文献:

[1] 陈和莉, 程林, 熊丽蓉, 等. 重庆市4家三级甲等综合

- 医院2017年至2019年鲍曼不动杆菌检出及耐药情况分析[J]. 中国药业, 2022, 31(15): 28-32.
- CHEN H L, CHENG L, XIONG L R, et al. Detection and drug resistance of *Acinetobacter baumannii* of four grade III -A general hospitals in Chongqing from 2017 to 2019[J]. China Pharmaceuticals, 2022, 31(15): 28-32.
- [2] 李耘, 郑波, 薛峰, 等. 中国细菌耐药监测研究(CARST) 2021~2022年革兰氏阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(23): 3525-3544.
- LI Y, ZHENG B, XUE F, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms: results from China Antimicrobial Resistance Surveillance Trial (CARST) program, 2021~2022[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2023, 39(23): 3525-3544.
- [3] 孟千琳, 凌保东. 泛耐药鲍曼不动杆菌生物被膜形成能力与同源性分析[J]. 医药导报, 2022, 41(2): 244-247.
- MENG Q L, LING B D. Analysis of biofilm formation ability and homology of extensively drug-resistant acinetobacter baumannii[J]. Herald of Medicine, 2022, 41(2): 244-247.
- [4] 邓国英, 杨淑凤, 任峰, 等. 鲍曼不动杆菌碳青霉烯耐药性与生物膜形成及O-甘露糖蛋白相关性研究[J]. 微生物学杂志, 2020, 40(2): 44-48.
- DENG G Y, YANG S F, REN F, et al. Reciprocity in drug resistance and biofilm formation as well as O-mannoprotein in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Journal of Microbiology, 2020, 40(2): 44-48.
- [5] TAMMA P D, AITKEN S L, BONOMO R A, et al. Infectious diseases society of America guidance on the treatment of AmpC β -Lactamase-Producing enterobacteriales, Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Senotrophomonas maltophilia* infections[J]. Clinical infectious diseases, 2022, 74(12): 2089-2114.
- [6] 杜仲业. 黄芩苷联合利奈唑胺对金黄色葡萄球菌生物被膜干预作用的体内外研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- DU Z Y. Intervention of Baicalin combined with linezolid on *Staphylococcus aureus* biofilm in vitro and in vivo[D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2019.
- [7] 莫梓童. 黄绵马酸BB联合抗生素对表皮葡萄球菌生物被膜作用研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2021.
- MO Z T. Effect of flavaspicid acid BB combined with antibiotics on *Staphylococcus epidermidis* biofilm[D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2021.
- [8] 尉晓, 侯渊博, 周铁丽, 等. 单宁酸对临床菌株的抗菌活性及其对生物膜的影响[J]. 温州医科大学学报, 2015, 45(10): 709-712.
- WEI X, HOU Y B, ZHOU T L, et al. Antimicrobial activity of tannic acid and its effect on biofilms of clinical isolates[J]. Journal of Wenzhou Medical University, 2015, 45(10): 709-712.
- [9] 欧阳龙, 肖亚雄. 单宁酸与不同配比头孢哌酮钠/舒巴坦钠对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的体外抑菌作用研究[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(15): 104-107.
- OUYANG L, XIAO Y X. In vitro antibacterial roles of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by tannic acid and different cefoperazone sodium-to-sulbactam sodium ratios[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2023, 27(15): 104-107.
- [10] SOMBORO A M, OSEI SEKYERE J, AMOAKO D G, et al. In vitro potentiation of carbapenems with tannic acid against carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: exploring natural products as potential carbapenemase inhibitors[J]. Journal of Applied Microbiology, 2019, 126(2): 452-467.
- [11] 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.
- DING L, CHEN B Y, LI M, et al. Expert consensus on antimicrobial synergy testing and reporting of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2023, 23(1): 80-90.
- [12] 尚翔, 白会会, 刘朝晖. 两性霉素B对假丝酵母菌与乳杆菌生物膜作用的研究[J]. 中国医药导报, 2023, 20(16): 4-10.
- SHANG X, BAI H H, LIU Z H. Study on the effect of amphotericin B on the biofilm of *Candida* and *Lactobacillus*[J]. China Medical Herald, 2023, 20(16): 4-10.
- [13] 刘力娟, 马立艳, 孙伟, 等. 盐酸小檗碱对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌生物膜的作用[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(8): 589-594.
- LIU L J, MA L Y, SUN W, et al. Effects of berberine hydrochloride on biofilm of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2022, 40(8): 589-594.
- [14] 戚丽华. 鲍曼不动杆菌耐药特性及其与生物膜的相关性研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院, 2016.
- QI L H. Antibiotic resistance profile and its relationship with biofilm formation in *Acinetobacter Baumannii*[D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences, 2016.
- [15] YANG C H, SU P W, MOI S H, et al. Biofilm formation in acinetobacter baumannii: genotype-phenotype correlation[J]. Molecules, 2019, 24(10): 1849.
- [16] 郑杨. 黄芩素联合美罗培南对耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌体外抑菌作用及机制研究[D]. 贵州遵义: 遵义医科大学, 2021.
- ZHENG Y. Study on the Mechanism of antibacterial effect in vitro of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by the combination of baicalein and meropenem[D]. Guizhou Zunyi: Zunyi Medical University, 2021.
- [17] 潘蓓珍, 刘岩, 宿建胜, 等. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌生物膜形成与外排泵基因AdeABC表达的相关性研究[J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(8): 898-902.
- PAN B Z, LIU Y, SU J S, et al. Correlation between biofilm formation and efflux pump gene AdeABC expression in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2024, 49(8): 898-902.
- [18] 谈响, 刘萍, 白永梅. 2011~2015年鲍曼不动杆菌耐药相关基因及耐药性变迁研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 53-56, 60.
- TAN Y, LIU P, BAI Y M. Study on the drug resistance related genes and drug resistance of *Acinetobacter baumannii* from 2011 to 2015[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(1): 53-56, 60.
- [19] 苏爱美, 韦涌涛, 王东平. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌联合药敏试验研究[J]. 临床检验杂志, 2024, 42(4): 267-271.
- SU A M, WEI Y T, WANG D P. Combination tests of drug sensitivity for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2024, 42(4): 267-271.
- [20] 蔺飞, 杜冰洁, 高灿, 等. 鲍曼不动杆菌生物被膜对抗菌药物耐药性的影响[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(1): 1-5.
- LIN F, DU B J, GAO C, et al. Effect of *Acinetobacter baumannii* biofilm on antimicrobial resistance[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2018, 17(1): 1-5.

收稿日期: 2024-10-13

修回日期: 2024-12-02