

DOI:10.13350/j.cjpb.240825

• 综述 •

鲍曼不动杆菌生物被膜形成与耐药机制研究进展*

王以琴,李杰,陈伶俐*

(湖南中医药大学,湖南长沙 410208)

【摘要】 鲍曼不动杆菌是临床上非常常见的耐药菌,其耐药性的形成和发展与其生物被膜关系密切。本文就鲍曼不动杆菌生物被膜的形成和生物被膜耐药机制展开综述,以期今后鲍曼不动杆菌生物被膜耐药机制的研究及细菌生物被膜耐药性防控方面提供参考和帮助。

【关键词】 鲍曼不动杆菌;生物被膜;耐药机制;综述

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)08-0985-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Aug.;19(8):985-989.]

Research progress on biofilm formation and drug resistance mechanism of *Acinetobacter baumannii*

WANG Yiqin, LI Jie, CHEN Lingli (Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, 410208, China)

【Abstract】 In the realm of clinical practice, *Acinetobacter baumannii* is a prevalent drug-resistant bacterium whose resistance is intricately linked to its biofilm formation and development. This article aims to examine the formation of *Acinetobacter baumannii* biofilm and its resistance mechanisms, offering insights and guidance for future research on the prevention and management of bacterial biofilm resistance.

【Keywords】 *Acinetobacter baumannii*; biofilm; drug resistance mechanism; review

***由细菌引起的感染性疾病是威胁人类生命健康的重大疾病之一,全世界每年死于细菌感染性疾病的人数约为2000万。临床上细菌感染性疾病常用抗生素作为治疗药物,由于长期大量不合理地使用抗生素,很多细菌产生了空前的耐药性,严重威胁着人类健康^[1]。世界卫生组织(WHO)2017年发布的一份迫切需要开发新的抗菌素的耐多药病原体清单,鲍曼不动杆菌被指定为“优先级状态”。医院烧伤病房和重症监护室(ICU)内鲍曼不动杆菌感染时常发生,其多重耐药性在临床上能够引起呼吸道和尿路感染、脑膜炎、心内膜炎、菌血症等多种感染^[2-3]。随着抗生素使用的增加,鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类和粘菌素^[4]等抗生素均表现出强耐药性。鲍曼不动杆菌产生耐药性的速度远远快于人类研发新药的速度,需要有效策略遏止细菌感染并延缓细菌耐药性产生。目前已知影响鲍曼不动杆菌耐药与生存最主要的几种因素是:药物灭活酶的产生^[5]、外膜通透性下降、外排泵机制高效表达^[6]、药物作用靶点改变及细菌生物被膜形成。

在我国,2014年至2021年的全国耐药细菌监测结果显示,鲍曼不动杆菌在革兰阴性菌的分离结果中位居前五^[7-9],其对于绝大多数的药物具有高达50%的耐药率。因此,鲍曼不动杆菌在我国的流行性及耐药性发展需引起极大重视。研究表明,细菌形成生物被膜后,耐药性明显增强^[10]。鲍曼不动杆菌通过形成生物被膜在医疗器械表面定居^[11],非生物表面生物被膜形成使得鲍曼不动杆菌对酸和干燥环境具有更高的抗性^[12];生物表面形成生物被膜可以促进细菌产生抗生素耐药性。因此,充分了解鲍曼不动杆菌生物被膜耐药性的形成机制,探索细菌生物被膜感染的有效防治策略并克服细菌耐药性的产生,是当前生物医学研究领域亟待解决的焦点问题。

本文聚焦鲍曼不动杆菌生物被膜的形成、相关耐药机制的

产生及生物被膜造成的感染展开综述。鲍曼不动杆菌耐药性防控任重而道远,我们期望本文可以为鲍曼不动杆菌生物被膜的耐药机制研究与细菌生物被膜耐药性防控方面提供参考。

1 生物被膜的形成

与浮游细胞不同,细菌生物被膜是指细菌在生长过程中黏附于生物或非生物表面,产生胞外聚合物并包裹自身而形成的微生物细胞菌落。胞外聚合物由胞外多糖、细胞外DNA^[13](eDNA)、蛋白质、脂质和其他生物分子组成,是保护内部细菌的物理和化学屏障,有利于维持生物被膜内细菌代谢。细菌生物被膜形成通常经过初始附着、不可逆黏附、生物被膜成熟、细菌的脱落与再定植的阶段,其形成与群体感应、细菌属性^[14]及环境因素密切相关。此外,目前研究发现的影响鲍曼不动杆菌生物被膜形成的因素还包括菌毛合成系统、双组分系统、外膜蛋白A、生物被膜相关蛋白等。

2 生物被膜形成的调控机制

2.1 菌毛合成系统 菌毛是细菌附着于非生物和生物表面的关键因素,其黏附功能在细菌生物被膜形成起始阶段具有重要作用,抑制菌毛蛋白的表达会降低生物被膜形成^[15]。菌毛蛋白由菌毛合成系统的基因编码产生,并主要在BfmS/BfmR双组分调控系统的调控下共同发挥作用^[16]。菌毛的组装依赖于

* **【基金项目】** 湖南省自然科学基金项目(No. 2022JJ30430, 2023JJ30452);湖南省普通高等学校科技创新团队支持项目资助;湖南省中医药科研重点课题(No. C2023002);湖南省教育厅科学研究项目(No. 22A0278, 21A0231)。

** **【通讯作者】** 陈伶俐, E-mail: 28394325@qq.com

【作者简介】 王以琴(2000-),女,湖南邵阳人,在读硕士,主要从事病原微生物的耐药机制及干预研究。
E-mail: 2018124359@qq.com

分子伴侣引导合成系统: *csuA/B*、*csuA*、*csuB* 基因编码菌毛的亚单位结构; *csuE* 基因参与细菌菌毛形成、黏附和生物被膜形成; *csuC* 基因编码的伴侣蛋白可结合菌毛亚单位, 防止亚单位的水解; *csuD* 基因编码的引导分子是具有孔道的蛋白, 引导分子在细菌外膜形成孔道, 与伴侣蛋白协同组装菌毛^[17]。Chen等^[18]对鲍曼不动杆菌 ATCC17978 的 *CsuA/BABCDE* 菌毛 (*Csu* 菌毛) 进行研究, 证实鲍曼不动杆菌的 *Csu* 菌毛有助于生物被膜的形成和细菌对人上皮细胞的粘附。

2.2 群体感应系统(QS) 细菌生物被膜的形成通过 QS 进行调控, QS 是一种种内和种间密度依赖性基因调节, 受细胞外环境中 QS 信号分子或自诱导剂的释放和感知影响。鲍曼不动杆菌生物被膜的形成主要由 *AbaI/AbaR* 双组份系统介导^[19], 包含信号分子合成酶 (*AbaI*)、自诱导因子 N-酰基高丝氨酸内酯分子 (AHL) 以及转录调控蛋白 (*AbaR*)。AbaI 催化合成群体感应信号分子 AHL, AHL 触发信号通路来调节参与生物被膜形成。*abaI* 基因可调控细菌群体密度, 敲除此基因, 生物被膜形成显著减少^[20]。鲍曼不动杆菌分泌自诱导分子 AHL 进行信息交流, 引起聚集, 促进鲍曼不动杆菌从浮游状态向生物被膜转化。近期研究发现, 存在于 *abaI* 和 *abaR* 基因之间的 *abaM* 基因可控制鲍曼不动杆菌 AB5075 的 AHL 产生、表面运动性和生物被膜产生^[21]。

2.3 双组分系统(TCS) 双组分系统为微生物信号转导系统, 有助于细菌感知和适应不断变化的环境^[22]。双组分系统中膜结合的传感器激酶能够识别来自环境的不同刺激, 并由反应调控蛋白来调节基因表达使细菌适应环境变化。在鲍曼不动杆菌中, 调节生物被膜形成的 TCS 包括 *BfmS/BfmR*、*AdeS/AdeR*、*GacS/GacA*、*A1S_2811*^[23]、*BaeS/BaeR* 等。*BfmS/BfmR* 双组分系统不仅能调控 *Csu* 菌毛形成, 还能调节鲍曼不动杆菌的应激反应^[16], 研究还发现 *BfmRS-AbaIR* QS 系统轴可调控鲍曼不动杆菌毒力相关基因的表达^[24]。Shu 等^[25]对参与乙醇代谢的 *EmaS/EmaR* 双组分系统研究表明, 这种新型的双组分系统的缺失也能引起细菌生物被膜的减少。

2.4 外膜蛋白 A(OmpA) 外膜蛋白 A 是鲍曼不动杆菌外膜蛋白中研究最为深入的毒力因子, 可调节鲍曼不动杆菌的黏附、侵袭和生物被膜形成, 在宿主的免疫反应中发挥着关键作用。OmpA 过表达是院内鲍曼不动杆菌感染肺炎、菌血症和死亡的危险因素^[26]。此外, OmpA 可增加促炎细胞因子的产生, 诱导肺上皮屏障功能障碍, 促进细菌易位^[27]。OmpA 可作为鲍曼不动杆菌感染的潜在治疗靶点, Na 等^[28]使用 OmpA 表达抑制剂在亚抑制浓度下抑制鲍曼不动杆菌 ATCC17978 中 OmpA 的表达和生物被膜的形成。

2.5 生物被膜相关蛋白(Bap) 生物被膜相关蛋白是一种高分子量蛋白, 对细胞间相互作用以及生物被膜的形成和成熟至关重要。Bap 最早由 Loehfelm 等^[29]在鲍曼不动杆菌 307-0294 中发现, Bap 的破坏导致生物被膜厚度和体积减少, 证实鲍曼不动杆菌菌株中存在 Bap 及其与强生物被膜形成存在联系。蔺飞等^[30]对临床收集的 47 株鲍曼不动杆菌生物被膜相关基因进行 PCR 检测, 生物被膜阳性菌株与阴性菌株中仅 *bap* 基因的检出率差异有统计学意义。Ranjbar 等^[31]的研究表明, 抗 Bap 的特异性免疫蛋白能够降低鲍曼不动杆菌的生物被膜形成能力, 保护小鼠免受鲍曼不动杆菌的侵袭。

3 生物被膜的耐药机制

生物被膜的形成可使细菌耐药性大幅增加。Shenkutic 等^[10]选用非多重耐药且具有强生物被膜形成能力的鲍曼不动杆菌, 研究几种常用抗生素对其杀灭和清除作用, 结果表明形成生物被膜的细菌耐药性大幅增强, 使用比浮游细菌高 1024 倍的亚胺培南和环丙沙星才能清除已形成的生物被膜。因此, 预防和控制细菌生物被膜形成, 耐药性是不容忽视的难题。以下是鲍曼不动杆菌生物被膜耐药性形成的几种潜在的机制。

3.1 生物被膜的渗透屏障作用 生物被膜的渗透性差是鲍曼不动杆菌耐药性形成的主要原因, 多数药物无法吸附并穿透胞外聚合物 (EPS) 进入生物被膜内部。EPS 由多糖、蛋白质、eDNA 和脂质组成, 可作为阻碍药物渗透的屏障。在生物被膜群落中, EPS 负责细胞间相互作用并保护细菌细胞免受恶劣环境的影响^[32]。EPS 通过限制扩散或相互作用延迟或阻止了抗菌剂、抗生素和其他杀菌剂渗透到生物被膜的深度^[33], 显著降低了杀菌活性, 使生物被膜形成后的细胞更难根除。因此, 与浮游细胞相比, EPS 主要有助于提高生物被膜的抗生素耐受性和耐药性^[34]。在 EPS 的作用下, 细菌接触的药物浓度降低使得药物无法有效杀灭细菌, 反而会促进细菌耐药性提高。

3.2 生物被膜内部营养物质限制 生物被膜内部的细菌菌落分布在生物被膜的不同部位, 获得的营养物质和氧气含量不同^[35], 代谢状态也有差异。有研究表明, 生物被膜内部的氧气、营养物质、代谢产物浓度从表面到内部呈下降趋势^[36], 这样的条件导致生物被膜最外侧的细菌代谢较为活跃, 而内部细菌生长缓慢因而对药物的敏感性较低。部分抗菌药物可以杀灭最外侧的敏感性高的细菌, 而无法杀灭敏感性低的细菌^[37]。

3.3 生物被膜中基因表型改变 生物被膜形成时, 细菌由浮游状态转为固着状态, 环境变化会导致细菌的表型发生改变。鲍曼不动杆菌 ATCC17978 浮游细胞和生物被膜细胞的全转录组分析验证了不同状态下细菌基因表达存在差异。Rumbo-Feal 等^[38]研究表明, 生物被膜细胞与浮游细胞之间具有明显不同和特定的表达模式, 对比于浮游细胞, 生物被膜细胞有 1621 个基因过度表达, 而其中 55 个基因仅在生物被膜细胞内表达。这些差异表明了细菌在不同状态下氨基酸和脂肪酸代谢、动力、转录调节、主动运输、群体感应等过程发生了重要变化。生物被膜内的细菌对抗菌药物的敏感性远低于浮游细菌, 且鲍曼不动杆菌生物被膜内质粒的水平转移比浮游细菌更稳定^[39]。有利突变的快速积累会加快鲍曼不动杆菌耐药性的发展, 导致细菌耐药性的增加^[40]。

3.4 产生 QS 信号 在细菌生物被膜形成过程中, 细菌从浮游状态到成熟的组织化的动态菌落, QS 在其中发挥了非常重要的作用。鲍曼不动杆菌 QS 系统与生物被膜形成、细菌毒性、细菌表面运动等密切相关^[41]。QS 还有助于生物被膜菌落中有利突变的传播, 改善资源的获取, 并有助于抗生素耐受性。AHL 内酯酶 (MomL) 是一种群体猝灭酶, 可通过内酯水解催化 AHL 降解^[42]。Zhang 等^[43]研究表明, MomL 可减少鲍曼不动杆菌 LMG10531 生物被膜的形成并增加鲍曼不动杆菌对不同抗生素的敏感性。铜绿假单胞菌衍生的水解酶 PvdQ 可切割长链 AHL 降解信号分子, Vogel 等^[44]研究表明, PvdQ 可以减少鲍曼不动杆菌 ATCC 17978 和一些临床分离株在非生物

表面形成的生物被膜, PvdQ 介导的群体淬灭和庆大霉素的联合应用对细菌生物被膜的清除有协同作用。这些结果表明 QS 信号在细菌耐药性形成中发挥重要作用。

3.5 启动外排泵系统 鲍曼不动杆菌在生物被膜形成过程中外排泵相关基因表达上调。鲍曼不动杆菌 ATCC17978 全转录组分析结果显示, 与稳定期和指数期细胞相比, 生物被膜细胞 RND 外排基因 A1S_0009、A1S_0116、A1S_0538 及 MFS 外排基因 A1S_1316 上调, 此外, 有三个外排泵系统基因(A1S_1117、A1S_1751、A1S_1755) 仅在生物被膜细胞中表达^[38]。与鲍曼不动杆菌相关的 RND 外排泵有 AdeABC、AdeJJK 和 AdeFGH, Verma 等^[45]报道, 与野生株相比, 外排泵突变体生物被膜形成减少, 抑制 AdeABC 或 AdeFGH 外排泵可能会影响生物被膜相关分子, 影响 EPS 和膜内产生的有毒物质输出, 抑制生物被膜生长。外排泵通过多种机制在生物被膜的生长和成熟发挥作用, 可将抗菌药物泵出使得菌体内药物浓度下降^[46], 外排泵系统与生物被膜形成后细菌的耐药性密切相关。

4 生物被膜造成的感染和预防

4.1 生物被膜相关感染 鲍曼不动杆菌生物被膜深处细菌细胞的休眠、多重抗生素耐药机制、对不利环境的抵抗力在其环境生存中发挥重要作用, 从而导致生物被膜引起的亚急性或慢性感染难以根除。生物被膜相关感染主要分为两类: 一类是生物医学材料相关感染, 例如血管插管、机械通气的气体插管^[47]、人工瓣膜植入以及伤口引流管等相关感染; 还有一类为生物被膜病, 例如牙周炎^[48]、中耳炎、骨髓炎、慢性伤口感染等。生物被膜病往往反复发作难以治疗, 且致病菌主要来源于皮肤与周围环境。呼吸机相关肺炎和导管相关感染是与鲍曼不动杆菌生物被膜相关的常见感染^[49]。

4.2 生物被膜形成的预防 可在浮游细菌杀灭、生物被膜定植干扰与生物被膜基质破坏三个方面对生物被膜形成进行预防: ①浮游细菌的杀灭, 做好医疗器械消毒工作, 尽可能减少体内留置装置的使用, 针对体内细菌感染, 应选用足够剂量的细菌敏感的抗生素, 避免疾病转入慢性期形成生物被膜^[50]; ②生物被膜定植干扰, 主要是防止浮游细菌在医疗器械表面的定植, 银离子已被证实具有良好的抗菌作用^[51], 器械表面使用银离子等抗菌涂层是根除鲍曼不动杆菌生物被膜相关感染的不错选择; ③生物被膜基质破坏, 主要与体内感染相关, 一些抗生素可以破坏生物被膜的完整性, 增加膜的通透性而实现抗菌作用, 如大环内酯类抗生素^[52]。

5 总结与展望

鲍曼不动杆菌生物被膜受到菌毛合成系统、群体感应系统、双组分系统、外膜蛋白 A、生物被膜相关蛋白等多种因素调控, 而形成生物被膜的细菌可通过形成渗透屏障、限制营养物质、改变基因表型、产生 QS 信号、启动外排泵系统等方式促进细菌耐药性的发展。基于上述因素, 细菌生物被膜感染的治疗则更为复杂, 需要做好预防措施。鲍曼不动杆菌生物被膜形成及耐药机制的研究体现了生物被膜形成在鲍曼不动杆菌生存与耐药性发展中的重要性, 为我们认识生物被膜相关感染、探索生物被膜感染的防治提供了理论参考。然而, 关于生物被膜内部耐药机制还没有系统明确的解释, 需要进一步探索研究来验证。

近年来, 生物被膜感染防治领域已产生不少新的方法和见

解, 如疫苗研发、新型分子材料抗菌、光热治疗等。在合理预防鲍曼不动杆菌生物被膜感染的同时, 也要完善现有治疗方案, 发展新的治疗策略。生物被膜相关蛋白作为药物作用靶点在疫苗研发中已引起广泛关注, 疫苗作为鲍曼不动杆菌耐药性的长期解决方案值得我们期待, 这将为降低院内重症患者感染率带来希望。此外, 在对抗生物被膜感染的新型分子材料中, 纳米材料具有能够抑制细菌生物被膜形成、穿透生物被膜、控制药物释放等优点, 在药物输送和靶向治疗方面显示出巨大发展潜力。然而, 无论是控制生物被膜感染还是抑制细菌耐药性发展, 预防的作用都大于治疗, 我们应做好相应防护措施, 争取在源头上减少感染。

【参考文献】

- [1] Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria[J]. Nature, 2018, 555(7698):623-628.
- [2] Gajic I, Jovicevic M, Milic M, et al. Clinical and molecular characteristics of OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* ST636 outbreak at a neonatal intensive care unit in Serbia[J]. J Hosp Infect, 2021, 112:54-60.
- [3] Qian Z, Zhang S, Li N, et al. Risk Factors for and Clinical Outcomes of Polymicrobial *Acinetobacter baumannii* Bloodstream Infections[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022:5122085.
- [4] Yoon EJ, Kim HS, Woo H, et al. Trajectory of genetic alterations associated with colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* during an in-hospital outbreak of infection[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 77(1):69-73.
- [5] Saleh NM, Saad SI, El-Sayed M, et al. Contribution of different mechanisms to aminoglycoside resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. Microb Pathog, 2023, 182:106255.
- [6] Salehi B, Ghalavand Z, Yadegar A, et al. Characteristics and diversity of mutations in regulatory genes of resistance-nodulation-cell division efflux pumps in association with drug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2021, 10(1):53.
- [7] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(4):377-387.
- [8] 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.
- [9] 全国细菌耐药监测网. 2014-2019 年不同等级医院细菌耐药监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(2):95-111.
- [10] Shenkutie AM, Yao MZ, Siu GK, et al. Biofilm-induced antibiotic resistance in clinical *Acinetobacter baumannii* isolates [J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(11):817.
- [11] Ababneh Q, Abulaila S, Jaradat Z. Isolation of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* from environmental surfaces inside intensive care units[J]. Am J Infect Control, 2022, 50(2):159-165.
- [12] Choudhary M, Shrivastava R, Vashist J. *Acinetobacter baumannii* biofilm formation: association with antimicrobial resistance and prolonged survival under desiccation [J]. Curr Microbiol, 2022, 79(12):361.
- [13] Secchi E, Savorana G, Vitale A, et al. The structural role of bacterial eDNA in the formation of biofilm streamers[J]. Proc

- Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(12):e2113723119.
- [14] Lin MF, Lin YY, Lan CY. Characterization of biofilm production in different strains of *Acinetobacter baumannii* and the effects of chemical compounds on biofilm formation[J]. PeerJ, 2020, 8: e9020.
- [15] de Freitas SB, Wozeak DR, Neto AS, et al. A hypothetical adhesin protein induces anti-biofilm antibodies against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Microb Pathog, 2021, 159:105112.
- [16] Palethorpe S, Farrow JM, Wells G, et al. *Acinetobacter baumannii* regulates its stress responses via the BfmRS two-component regulatory system [J]. J Bacteriol, 2022, 204(2): e0049421.
- [17] Pakharukova N, Tuittila M, Paavilainen S, et al. Structural basis for *Acinetobacter baumannii* biofilm formation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(21):5558-5563.
- [18] Chen CL, Dudek A, Liang YH, et al. d-mannose-sensitive pilus of *Acinetobacter baumannii* is linked to biofilm formation and adherence onto respiratory tract epithelial cells [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2022, 55(1):69-79.
- [19] Oh MH, Han K. AbaR is a LuxR type regulator essential for motility and the formation of biofilm and pellicle in *Acinetobacter baumannii* [J]. Genes Genomics, 2020, 42(11):1339-1346.
- [20] Xiong L, Yi F, Yu Q, et al. Transcriptomic analysis reveals the regulatory role of quorum sensing in the *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 via RNA-seq [J]. BMC Microbiol, 2022, 22(1):198.
- [21] Lopez-Martín M, Dubern JF, Alexander MR, et al. AbaM regulates quorum sensing, biofilm formation, and virulence in *Acinetobacter baumannii* [J]. J Bacteriol, 2021, 203(8):e00635-00620.
- [22] Rajput A, Seif Y, Choudhary KS, et al. Pangenome analytics reveal two-component systems as conserved targets in ESKAPEE pathogens [J]. mSystems, 2021, 6(1): e00981-00920.
- [23] Chen R, Lv R, Xiao L, et al. A1S_2811, a CheA/Y-like hybrid two-component regulator from *Acinetobacter baumannii* ATCC17978, is involved in surface motility and biofilm formation in this bacterium [J]. Microbiologyopen, 2017, 6(5): e00510.
- [24] Kim HJ, Kim NY, Ko SY, et al. Complementary regulation of BfmRS two-component and abair quorum sensing systems to express virulence-associated genes in *Acinetobacter baumannii* [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21):13136.
- [25] Shu HY, Huang YW, Tsai PY, et al. Role of EmaSR in ethanol metabolism by *Acinetobacter baumannii* [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20):12606.
- [26] Sanchez-Encinales V, Alvarez-Marin R, Pachon-Ibanez ME, et al. Overproduction of outer membrane protein A by *Acinetobacter baumannii* as a risk factor for nosocomial pneumonia, bacteremia, and mortality rate increase [J]. J Infect Dis, 2017, 215(6):966-974.
- [27] Zhang W, Zhou H, Jiang Y, et al. *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A induces pulmonary epithelial barrier dysfunction and bacterial translocation through the TLR2/IQGAP1 Axis [J]. Front Immunol, 2022, 13:927955.
- [28] Na SH, Jeon H, Oh MH, et al. Therapeutic effects of inhibitor of ompA expression against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22):12257.
- [29] Loehfelm TW, Luke NR, Campagnari AA. Identification and characterization of an *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein [J]. J Bacteriol, 2008, 190(3):1036-1044.
- [30] 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(02):129-132.
- [31] Ranjbar A, Rasooli I, Jahangiri A, et al. Specific egg yolk antibody raised to biofilm associated protein (Bap) is protective against murine pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* [J]. Sci Rep, 2022, 12(1):12576.
- [32] Granato ET, Smith W, Foster KR. Collective protection against the type VI secretion system in bacteria [J]. ISME J, 2023, 17(7):1052-1062.
- [33] Li Y, Wang H, Xu C, et al. Two strategies of stubborn biofouling strains surviving from NaClO membrane cleaning: EPS shielding and/or quorum sensing [J]. Sci Total Environ, 2022, 838(Pt 3):156421.
- [34] Zhang M, Hou J, Xia J, et al. Antibiotics can alter the bacterial extracellular polymeric substances and surface properties affecting the cotransport of bacteria and antibiotics in porous media [J]. J Hazard Mater, 2023, 461:132569.
- [35] Jin X, Marshall JS, Wargo MJ. Hybrid model of bacterial biofilm growth [J]. Bull Math Biol, 2020, 82(2):27.
- [36] Bravo P, Lung Ng S, MacGillivray KA, et al. Vertical growth dynamics of biofilms [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(11):e2214211120.
- [37] Kashyap S, Sharma P, Capalash N. Potential genes associated with survival of *Acinetobacter baumannii* under ciprofloxacin stress [J]. Microbes Infect, 2021, 23(9-10):104844.
- [38] Rumbo-Feal S, Gomez MJ, Gayoso C, et al. Whole transcriptome analysis of *Acinetobacter baumannii* assessed by RNA-sequencing reveals different mRNA expression profiles in biofilm compared to planktonic cells [J]. PLoS One, 2013, 8(8):e72968.
- [39] Metzger GA, Ridenhour BJ, France M, et al. Biofilms preserve the transmissibility of a multi-drug resistance plasmid [J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2022, 8(1):95.
- [40] Penesyan A, Nagy SS, Kjelleberg S, et al. Rapid microevolution of biofilm cells in response to antibiotics [J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2019, 5(1):34.
- [41] Sun X, Ni Z, Tang J, et al. The abaI/abaR quorum sensing system effects on pathogenicity in *Acinetobacter baumannii* [J]. Front Microbiol, 2021, 12:679241.
- [42] Tang K, Su Y, Brackman G, et al. MomL, a novel marine-derived N-acyl homoserine lactonase from *Muricauda olearia* [J]. Appl Environ Microbiol, 2015, 81(2):774-782.
- [43] Zhang Y, Brackman G, Coenye T. Pitfalls associated with evaluating enzymatic quorum quenching activity: the case of MomL and its effect on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* biofilms [J]. PeerJ, 2017, 5:e3251.
- [44] Vogel J, Jansen L, Setroikromo R, et al. Fighting *Acinetobacter baumannii* infections with the acylase PvdQ [J]. Microbes Infect, 2022, 24(4):104951.

- [45] Verma P, Tiwari M, Tiwari V. Potentiate the activity of current antibiotics by naringin dihydrochalcone targeting the AdeABC efflux pump of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 217:592-605.
- [46] Sawant AR, Pagal S, Amar AK, et al. Coexistence of blaNDM-1, blaOXA-51, blaOXA-23, and armA in conjunction with novel mutations detected in RND efflux pump regulators in tigecycline resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. Pathog Dis, 2022, 80(1):ftac020.
- [47] Dargahi Z, Hamad AA, Sheikh AF, et al. The biofilm formation and antibiotic resistance of bacterial profile from endotracheal tube of patients admitted to intensive care unit in southwest of Iran[J]. PLoS One, 2022, 17(11):e0277329.
- [48] Zhang C, Yang Z, Hou B. Diverse bacterial profile in extraradicular biofilms and periradicular lesions associated with persistent apical periodontitis[J]. Int Endod J, 2021, 54(9):1425-1433.
- [49] Khoshnood S, Sadeghifard N, Mahdian N, et al. Antimicrobial resistance and biofilm formation capacity among *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients with burns and ventilator-associated pneumonia[J]. J Clin Lab Anal, 2023, 37(1):e24814.
- [50] Shenkutie AM, Zhang J, Yao M, et al. Effects of sub-minimum inhibitory concentrations of imipenem and colistin on expression of biofilm-specific antibiotic resistance and virulence genes in *Acinetobacter baumannii* Sequence Type 1894[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20):12705.
- [51] Rezania N, Rahmati P, Noorbakhsh F, et al. Investigation the effects of silver nanoparticles and gold nanoparticles on expression of bap and csu genes in biofilm formation of *Acinetobacter baumannii*[J]. Iran J Microbiol, 2022, 14(4):510-517.
- [52] Yamabe K, Arakawa Y, Shoji M, et al. Direct anti-biofilm effects of macrolides on *Acinetobacter baumannii*; comprehensive and comparative demonstration by a simple assay using microtiter plate combined with peg-lid[J]. Biomed Res, 2020, 41(6):259-268.

【收稿日期】 2024-03-04 【修回日期】 2024-05-30

(上接 984 页)

- [55] Hazan R, Engelberg-Kulka H. *Escherichia coli* mazEF-mediated cell death as a defense mechanism that inhibits the spread of phage P1 [J]. Mol Genet Genom MGG, 2004, 272(2):227-234.
- [56] Olwal CO, Ang'ienda PO, Onyango DM, et al. Susceptibility patterns and the role of extracellular DNA in *Staphylococcus epidermidis* biofilm resistance to physico-chemical stress exposure [J]. BMC Microbiology, 2018, 18(1).
- [57] Hsu CY, Lin MH, Chen CC, et al. Vancomycin promotes the bacterial autolysis, release of extracellular DNA, and biofilm formation in vancomycin-non-susceptible *Staphylococcus aureus* [J]. FEMS Immun Med Microb, 2011, 63(2):236-247.
- [58] Kaplan JB, Izano EA, Gopal P, et al. Low levels of beta-lactam antibiotics induce extracellular DNA release and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* [J]. mBio, 2012, 3(4):e00198-00112.
- [59] Swem LR, Swem DL, O'Loughlin CT, et al. A quorum-sensing antagonist targets both membrane-bound and cytoplasmic receptors and controls bacterial pathogenicity [J]. Molecular Cell, 2009, 35(2):143-153.

【收稿日期】 2024-01-14 【修回日期】 2024-04-01