

DOI:10.13350/j.cjpb.220923

• 临床研究 •

# 淋巴造血系统恶性肿瘤患者鲍曼不动杆菌耐药性分析\*

郝秀乔\*\*, 宋博宁, 冯蕾, 杨向丹, 牛秀然

(河北医科大学第四医院, 河北石家庄 050011)

**【摘要】** 目的 分析淋巴造血系统恶性肿瘤患者鲍曼不动杆菌耐药情况,为预防和治疗提供有力依据。方法 收集淋巴造血系统恶性肿瘤患者感染标本,全自动微生物鉴定系统进行初步鉴定。采用倍比稀释法检测鲍曼不动杆菌对临床常用药物的耐药性。PCR对鲍曼不动杆菌进行确认,对其碳青霉烯类和氨基糖苷类常见耐药基因进行检测。结果 34份样本经微生物鉴定分析仪初步鉴定为鲍曼不动杆菌,经16S rRNA检测并进行序列比对分析,31份样本菌株鉴定为鲍曼不动杆菌,4份样本菌株为醋酸钙不动杆菌。鲍曼不动杆菌对哌拉西林、头孢噻肟、头孢他啶、头孢吡肟、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、环丙沙星、加替沙星、复方新诺明、哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南、亚胺培南、替加环素、米诺环素和多粘菌素B耐药率为87.10%、77.42%、51.61%、48.39%、58.06%、61.29%、35.48%、48.39%、29.03%、54.84%、45.16%、41.94%、41.94%、32.26%、19.35%和0.00%。碳青霉烯类耐药基因检测结果显示 $bla_{TEM}$ 、 $bla_{IMP}$ 、 $bla_{OXA-23}$ 和 $bla_{OXA-51}$ 检出率分别为:48.39%、16.13%、9.68%和61.29%。氨基糖苷类耐药基因检测结果显示 $ant(3'')-I$ 、 $aac(3)-I$ 、 $aac(6')-Ib$ 和 $aph(3'')-I$ 检出率分别为:54.84%、35.48%、25.81%和19.35%。结论 鲍曼不动杆菌对多数抗生素具有较强耐药性,临床治疗时应重视药物的选择。

**【关键词】** 淋巴造血系统恶性肿瘤,鲍曼不动杆菌,病原学分析

**【中图分类号】** R378

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2022)09-1095-04

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Sep.;17(9): 1095-1098, 1102.]

## Pathogenic analysis of *Acinetobacter baumannii* infection in patients with lymphohematopoietic malignancies

HAO Xiu-qiao, SONG Bo-ning, FENG Lei, YANG Xiang-dan, NIU Xiu-ran (The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

**【Abstract】** **Objective** The etiological analysis of *Acinetobacter baumannii* infection in patients with lymphohematopoietic malignancies provides a strong basis for prevention and treatment. **Methods** The infection samples of patients with malignant tumors of lymphohematopoietic system were collected and preliminarily identified by automatic microbial identification system. Multiple dilution method was used to detect the resistance of *A. baumannii* to commonly used clinical drugs. *A. baumannii* was confirmed, and the common resistance genes of carbapenems and aminoglycosides were detected by PCR. **Results** 34 samples were preliminarily identified as *A. baumannii* by microbial identification analyzer. After 16S rRNA detection and sequence comparison analysis, 31 sample strains were *A. baumannii*, and 4 sample strains were *Acinetobacter calcium* acetate. The resistance rates of *A. baumannii* to piperacillin, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, gentamicin, tobramycin, amikacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, cotrimoxazole, piperacillin / tazobactam, meropenem, imipenem, tegacyclin, minocycline and polymyxin B were 87.10%, 77.42%, 51.61%, 48.39%, 58.06%, 61.29%, 35.48%, 48.39%, 29.03%, 54.84%, 45.16%, 41.94%, 41.94%, 32.26%, 19.35% and 0.00%. The detection results of carbapenem resistant genes showed that the detection rates of  $bla_{TEM}$ ,  $bla_{IMP}$ ,  $bla_{OXA-23}$  and  $bla_{OXA-51}$  were 48.39%, 16.13%, 9.68% and 61.29% respectively. The detection results of aminoglycoside resistance genes showed that the detection rates of  $ant(3'')-I$ ,  $aac(3)-I$ ,  $aac(6')-Ib$  and  $aph(3'')-I$  were 54.84%, 35.48%, 25.81% and 19.35% respectively. **Conclusion** *A. baumannii* has strong resistance to most antibiotics, so we should pay attention to the choice of drugs in clinical treatment.

**【Key words】** lymphohematopoietic malignancies; *Acinetobacter baumannii*; pathogenic analysis

\*\*\*淋巴造血系统恶性肿瘤的发生和发展多与免疫系统应答过程中淋巴细胞增殖分化的某种免疫细胞恶变有关<sup>[1]</sup>。近年来淋巴造血系统恶性肿瘤发病有逐年增长趋势,严重威胁人民健康,因而得到了医务工作者的重视。有报道显示它的发病率在恶性肿瘤居第六位,死亡率在青少年中居恶性肿瘤首位<sup>[2]</sup>。治疗淋巴

\* **【基金项目】** 河北省2020年度医学科学研究课题(No. 20201126)。

\*\* **【通讯作者(简介)】** 郝秀乔(1974-),女,河北石家庄人,本科,医师。主要从事淋巴造血系统恶性肿瘤诊疗工作。  
E-mail: off1457139@163.com

造血系统恶性肿瘤的主要治疗手段有造血干细胞移植、化疗药物和嵌合抗原受体 T 细胞治疗(CAR-T)。患者在疾病发生发展过程中自身免疫力加剧下降,在治疗过程中抗肿瘤会抑制骨髓,严重缺乏粒细胞,从而易造成患者免疫系统紊乱,因而患者易被病原菌入侵发生感染<sup>[3]</sup>。院内感染是淋巴造血系统恶性肿瘤患者的常见并发症,一旦发生感染将会造成患者病情加重。而侵入性操作治疗易造成黏膜损伤,菌株分泌物紧密粘连形成生物膜。一旦形成生物膜,病原菌更易定植,也加剧了病原菌耐药<sup>[4]</sup>。鲍曼不动杆菌广泛存在于自然界的一种革兰阴性非发酵菌,也是临床常见病原菌,它引起的感染占细菌总数(6.8%~7.7%),位居第五位,仅次于金黄色葡萄球菌(8.7%~9.6%)和铜绿假单胞菌(8.5%~9.1%)<sup>[5]</sup>。

本次研究通过对鲍曼不动杆菌 16S rRNA 的 PCR 扩增及序列比对,可以进一步区分鲍曼不动杆菌和其他不动杆菌,从而进一步分析淋巴造血系统恶性肿瘤患者感染鲍曼不动杆菌流行病学特点。

## 材料与方 法

### 1 研究对象

收集就诊的淋巴瘤患者临床资料,并初步诊断为鲍曼不动杆菌感染。疾病诊断标准依据《血液病诊断及疗效标准》和《医院感染诊断标准》。排除标准:(1)患者就诊前有其他疾病或病原菌感染;(2)入院前两周内使用过抗生素进行治疗;(3)档案资料不齐全。

### 2 仪器与试剂

MicroScan WalkAway-40 全自动微生物鉴定系统,德国西门子公司生产;麦氏比浊仪,法国梅里埃生产;M-H 琼脂及肉汤培养基,英国 OXOID 公司产品;ND-2000 微量紫外可见分光光度计,宝日生物技术(北京)(TaKaRa)有限公司生产;DNA 提取试剂盒,德国 QIAGEN 公司产品;Taq DNA 聚合酶,美国 Promega 公司产品;DNA Ladder Marker,美国 Gibco 公司产品。

### 3 方 法

**3.1 标本采集** 收集患者血液、痰液、粪便和咽拭子等标本并进行菌株培养,操作过程依据《全国临床检验操作规程》进行。

#### 3.2 菌株鉴定

**3.2.1 菌液制备** 取待试菌株复苏并接种于 MH 培养基中,涡旋混匀,37 °C 过夜培养。在培养基中取待测菌液接种于固体平板,并划线培养,得到单一菌落。取待测菌株单菌落于盛有无菌盐水的 EP 管中,并振荡混匀,采用麦氏比浊仪测定浊度并校对,使比浊值在 0.5~0.6 之间,于 20 min 内进行检测。

**3.2.2 初步鉴定** 采用 MicroScan WalkAway-40 全自动微生物鉴定系统完成初步鉴定,操作依据说明书。挑选鲍曼不动杆菌进行进一步鉴定。

**3.2.3 DNA 提取** 采用 DNA 提取试剂盒鲍曼不动杆菌 DNA,步骤:挑取饱满单菌落接种于肉汤,振荡混匀,37 °C 过夜培养。将培养液 12 000 r/min(离心半径 8.7 cm)离心 3 min,收集菌体,并移入新 EP 管。加入 200  $\mu$ l Buffer,37 °C 水浴 30 min。加入 10  $\mu$ l 蛋白质 K,振荡混匀,56 °C 水浴 3 h。加入 150  $\mu$ l 乙醇,振荡混匀。将混合液移入收集管,将收集管放入离心机 12 000 r/min 离心 1 min,弃废液。加入 Buffer 并洗涤,8 000 r/min 离心 1 min,弃废液。再次加入 Buffer 并洗涤,8 000 r/min 离心 1 min,弃废液。加入 Elusion buffer,静置 1 min,8 000 r/min 离心 1 min,洗脱 DNA。

**3.2.4 16S rRNA 检测** 引物设计参照 GenBank 和文献<sup>[6]</sup>进行设计。上游引物:5'-AGAGTTTGATCCTGGCTC-3';下游引物:5'-AGAGTTTGATCCTGGCTC-3' 和 5'-GGTTACCTTGTTACGACT-3'。反应体系:DNA 模板液 4  $\mu$ l,上游引物和下游引物各 2  $\mu$ l,Taq DNA 聚合酶 1.25  $\mu$ l,dNTPs 混合液 4  $\mu$ l,ddH<sub>2</sub>O 补足 25  $\mu$ l。反应条件:95 °C 预变性 3 min;95 °C 变性 50 s,52 °C 退火 40 s,72 °C 延伸 1 min,循环 40 次;72 °C 终延伸 8 min,4 °C 保存。产物经 1.2% 琼脂糖凝胶,120 V 电泳 35 min。采用紫外凝胶电泳成像仪观察并进行拍照。对扩增产物进行测序并与 NCBI 数据库进行 BLAST 比对分析。

**3.3 药敏试验** 采用倍比稀释法。菌液配置参照 3.2.1,将菌液校对至比浊值 0.5~0.6 之间,并将菌液稀释至浓度至约为  $5 \times 10^5$  CFU/ml。96 孔板中按照倍比稀释加入抗菌药物,将抗菌药物按照倍比稀释至 2~1 024  $\mu$ g,将菌液依次用移液枪接种至 96 孔板内。阳性对照,只加入菌液;阴性对照,只加入 MH。质控菌株:铜绿假单胞菌 ATCC27853,大肠埃希菌 ATCC25922。加样完毕于 37 °C 孵育 16~20 h,观察结果。结果判读:菌液变浑浊,则表明有细菌生长。无菌生长的孔中,最小浓度即为 MIC 值。检查质控菌株是否在 CLSI 规定范围内,阳性对照细菌是否正常生长,阴性对照是否变浑浊。

**3.4 耐药基因检测** DNA 提取同 3.2.3。根据对鲍曼不动杆菌的有关报道,对鲍曼不动杆菌的耐药机制进行研究,并参照文献<sup>[5~7]</sup>设计引物(表 1)。反应体系:DNA 模板液 4  $\mu$ l,Taq DNA 聚合酶 1.25  $\mu$ l,上游引物和下游引物各 2  $\mu$ l,10 $\times$ PCR buffer 2.5  $\mu$ l,

dNTPs 混合液 4  $\mu$ l,ddH<sub>2</sub>O 补足 25  $\mu$ l。反应条件:94 °C 预变性 5 min;95 °C 变性 50 s,退火温度,时

间见表1,72℃延伸1 min,循环35次;72℃终延伸8 min,4℃保存。产物经1.2%琼脂糖凝胶,120 V电泳35 min。采用紫外凝胶电泳成像仪观察并进行拍照。

表1 PCR扩增引物序列  
Table 1 PCR amplification primer sequence

基因类型 Gene type	引物名称 Primer name	引物序列 Primer sequence	产物长度 (bp) Product length	退火温度, 时间 Annealing temperature
碳青霉烯酶	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	CGGTATTATCCCGTGTTC GTCGTTTGGTATGCGCTCA	1080	53℃ 1 min
	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	CCGCTGGGAAACGGAACATAC CCCGCAGATAAATCACCATCAA	286	53℃ 1 min
	<i>bla</i> <sub>IMP</sub>	TACCGCAGCAGACTCTTTG AACCAGTTTTGCCTTACCAT	360	53℃ 1 min
	<i>bla</i> <sub>VIM</sub>	ATTGGTCTATTTTGACCGCTC TGCTACTCAAGACTGAGCG	505	53℃ 1 min
	<i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	GATCGGATTGGAGAACCAG ATTCTGACCCATTTCAT	315	53℃ 1 min
	<i>bla</i> <sub>OXA-24</sub>	ACTTAGGTGAGGCAATGCA AAGGTAATCGGTTATGTG	286	53℃ 1 min
	<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub>	ACTTAGGTGAGGCAATGCA AAGGTAATCGGTTATGTG	353	55℃ 1 min
	<i>bla</i> <sub>OXA-58</sub>	ACTTAGGTGAGGCAATGCA AAGGTAATCGGTTATGTG	582	58℃ 1 min
	<i>ant</i> (2//)-Ia	GCTCAGCAACTGGTCCAGACA GGCAGCAAGACCTCAACCTCCT	719	58℃ 45 s
	<i>ant</i> (3//)-I	TGATTTGCTGGTTACGGTACT CGCTATGTCTCTTGCTTTTG	285	55℃ 1 min
氨基糖苷类 修饰酶	<i>aac</i> (3)-I	TTACGCAGCAACGATGT GTTGGCCTCATGTTGAGGACC	400	58℃ 45 s
	<i>aac</i> (3)-Ic	ACGCGGAAGGCAATAACGGAC TAACCTGAAGGCTCGAAGA	855	55℃ 1 min
	<i>aac</i> (6//)-Ib	GATGACCTTGGCATGCTCTAC GCTCGAATGCCTGGCGCTCT	490	58℃ 45 s
	<i>aac</i> (6//)-II	TTCATGTCCGAGCACCCC GACTCTTCGGCATCGCTCT	180	55℃ 1min
	<i>aph</i> (2//)-Ib	CTTGGACGCTGAGTATATGAGCAC GTTTGTAGCAATTCAGAAAGAC- CCTT	867	55℃ 1 min
	<i>aph</i> (3//)-Ib	ATGTGCCATATTCACCGGAAACG TCAGAAAACTCATCGAGCATCAA	816	55℃ 1 min

## 结果

### 1 临床资料

患者样本中有34份样本经微生物鉴定分析仪初步鉴定为鲍曼不动杆菌,经16S rRNA检测并进行序列比对分析,31份样本鉴定为鲍曼不动杆菌,4份鉴定为醋酸钙不动杆菌。鲍曼不动杆菌占91.18%,醋酸钙不动杆菌占8.82%。31例患者中18例60岁以上,住院时间22例住院时间大于15 d。

### 2 药敏结果

鲍曼不动杆菌对哌拉西林、头孢噻肟、头孢他啶、庆大霉素、妥布霉素和复方新诺明耐药程度均超过50%,对加替沙星和米诺环素耐药率低于30%,未产

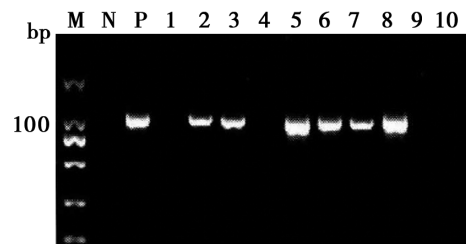
生对多粘菌素B耐药性。在药物敏感性上哌拉西林小于10%,头孢噻肟、庆大霉素和妥布霉素均小于40%。本研究中鲍曼不动杆菌对哌拉西林耐药程度87.10%,而哌拉西林/他唑巴坦45.16%,加入β-内酰胺酶抑制剂,使得哌拉西林对鲍曼不动杆菌敏感性提升(表2)。

表2 鲍曼不动杆菌对16种抗生素药敏情况  
Table 2 susceptibility of *A. baumannii* to 16 antibiotics

抗生素 Antibiotic	敏感 Sensitive		中介 Intermediary		耐药 Drug resistance	
	株数 Strains	百分比(%) Percentage	株数 Strains	百分比(%) Percentage	株数 Strains	百分比(%) Percentage
	哌拉西林	3	9.68	1	3.23	27
头孢噻肟	5	16.13	2	6.45	24	77.42
头孢他啶	13	41.94	2	6.45	16	51.61
头孢吡肟	15	48.39	1	3.23	15	48.39
庆大霉素	11	35.48	2	6.45	18	58.06
妥布霉素	11	35.48	1	3.23	19	61.29
阿米卡星	18	58.06	2	6.45	11	35.48
环丙沙星	16	51.61	0	0.00	15	48.39
加替沙星	21	67.74	1	3.23	9	29.03
复方新诺明	13	41.94	1	3.23	17	54.84
哌拉西林/ 他唑巴坦	15	48.39	2	6.45	14	45.16
美罗培南	18	58.06	0	0.00	13	41.94
亚胺培南	18	58.06	0	0.00	13	41.94
替加环素	17	54.84	4	12.90	10	32.26
米诺环素	24	77.42	1	3.23	6	19.35
多粘菌素B	31	100.00	0	0.00	0	0.00

### 3 碳青霉烯类耐药基因检测结果

31株鲍曼不动杆菌临床分离株中共检出4种碳青霉烯类耐药基因,分别为*bla*<sub>TEM</sub>,*bla*<sub>IMP</sub>,*bla*<sub>OXA-23</sub>和*bla*<sub>OXA-51</sub>。其中*bla*<sub>TEM</sub>检出15株,检出率48.39%;*bla*<sub>IMP</sub>检出5株,检出率16.13%;*bla*<sub>OXA-23</sub>检出3株,检出率9.68%;*bla*<sub>OXA-51</sub>检出19株,检出率61.29%。*bla*<sub>SHV</sub>,*bla*<sub>VIM</sub>,*bla*<sub>OXA-24</sub>和*bla*<sub>OXA-58</sub>等4种耐药基因未检出(图1和2)。



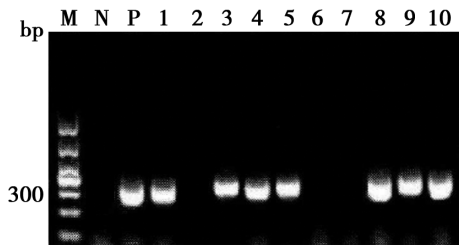
M DNA标记物 N 阴性对照 P 阳性对照 1~10 碳青霉烯耐药基因扩增产物

图1 *bla*<sub>TEM</sub>基因电泳图

M DNA maker N Negative control P Positive control 1-10 Carbapenem resistant gene amplification product

Fig. 1 Electrophoresis of *bla*<sub>TEM</sub> gene





M DNA 标记物 N 阴性对照 P 阳性对照 1~10 碳青霉烯耐药基因扩增产物

图 2 *bla*<sub>OXA-51</sub> 基因电泳图

M DNA maker N Negative control P Positive control 1-10 Carbapenem resistant gene amplification product

Fig. 2 Electrophoresis of *bla*<sub>OXA-51</sub> gene

#### 4 氨基糖苷类耐药基因检测结果

31 株鲍曼不动杆菌临床分离株中共检出 4 种氨基糖苷类耐药基因,分别为:*ant* (3<sup>//</sup>)-I、*aac* (3)-I、*aac* (6<sup>/</sup>)-Ib 和 *aph* (3<sup>/</sup>)-I,数量分别为:17、11、8 和 6 株,检出率分别为:54. 84%、35. 48%、25. 81% 和 19. 35%。本研究中未检出 *aac* (6<sup>/</sup>)-II、*ant* (2<sup>//</sup>)-Ia 和 *aac* (3)-IIc。

#### 讨论

淋巴造血系统恶性肿瘤易发展为全身疾病,可累及身体多器官。由于患者自身体质虚弱,治疗过程免疫系统受到抑制,一旦病菌侵入易发感染<sup>[8-9]</sup>。本次研究中 60 岁以上人员和长时间住院人员发生鲍曼不动杆菌感染较多,因而对于这部分人群制定合理的治疗和护理措施十分重要的。不同病原菌引起的感染在使用抗生素控制和治疗上存在一定差异。鲍曼不动杆菌属于不动杆菌属,不动杆菌属包含 30 多个菌种。研究显示不动杆菌属多数为环境分离株,与临床致病无关<sup>[10]</sup>。但是由于它们中部分的表型和遗传型与鲍曼不动杆菌相似,所以在使用微生物鉴定分析仪时鲍曼不动杆菌不易与其他不动杆菌区分,会导致一定误差。本次研究中 34 份样本微生物鉴定分析仪初步鉴定为鲍曼不动杆菌,16S rRNA 检测并进行序列比对分析,显示 31 份样本菌株为鲍曼不动杆菌,4 株为醋酸钙不动杆菌。醋酸钙不动杆菌与致病性无关,鲍曼不动杆菌是引起院内感染的机会致病菌,对临床常见药物产生耐药性是其院内环境中生存的优势<sup>[11]</sup>。

鲍曼不动杆菌的耐药性呈上升趋势,多重耐药株和泛耐药株的检出使得治疗难度增大。耐碳青霉烯类抗生素鲍曼不动杆菌对多数抗生素均有不同的耐受性,但对替加环素和多粘菌素类抗生素表现敏感<sup>[12]</sup>。本次研究中鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素美罗培南和亚胺培南耐药率为 41. 94%,这与全国细菌耐药监测网公布数据和国内一些研究结果相似<sup>[5,13]</sup>。本次

研究中鲍曼不动杆菌对哌拉西林、头孢噻肟、头孢他啶、庆大霉素、妥布霉素和复方新诺明耐药程度均超过 50%,对加替沙星和米诺环素耐药率低于 30%,未产生对多粘菌素 B 耐药性。

鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药机制中水解碳青霉烯类的 β-内酰胺酶是最为常见的。鲍曼不动杆菌碳青霉烯酶包括 Ambler 分子分类法中的三类酶。A 类酶的活性部分含丝氨酸残基,能够水解青霉素类抗生素,它可以被克拉维酸、他唑巴坦等 β-内酰胺酶抑制剂抑制;B 类酶为金属 β-内酰胺酶,可以水解除氨曲南外所有 β-内酰胺类抗生素,且不被 β-内酰胺酶抑制剂抑制,但被 EDTA 抑制;D 类酶为 OXA 型碳青霉烯酶,有丝氨酸活性位点<sup>[14]</sup>。OXA 型碳青霉烯酶可分为 OXA-23 型、OXA-24 型、OXA-51 型和 OXA-58 型。有研究显示 OXA-23 型碳青霉烯酶能够水解青霉素、亚胺培南和头孢菌素类抗生素,它不被 EDTA 及克拉维酸抑制。它水解亚胺培南能力比水解美罗培南和其他碳青霉烯类抗生素能力强,但它水解效率低。OXA-23 型碳青霉烯酶可以水解头孢噻肟,却不能水解头孢他啶<sup>[15]</sup>。

本次研究中 *bla*<sub>OXA-51</sub> 检出率最高,检出率为 61. 29%,这与国内其他研究一致<sup>[6]</sup>。由于碳青霉烯类抗生素抗菌谱广,一些临床医生将其用于治疗不明病原菌造成的严重感染,从而造成碳青霉烯类抗生素大量使用。OXA 型碳青霉烯酶的检出率高,应引起重视规范使用碳青霉烯类抗生素。氨基糖苷类是广谱类抗菌药物,它是治疗鲍曼不动杆菌感染的常用药物。它能够与 30S 核糖体亚单位 16S rRNA 的 A 区特异性相结合,抑制细菌的蛋白合成。鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类抗生素的耐药机制是氨基糖苷酶。氨基糖苷修饰酶目前已知有 50 多种,依据它的催化机制不同可分为:氨基糖苷类腺苷化酶(aminoglycoside nucleotidyltransferases, ANT),氨基糖苷类乙酰化酶(aminoglycoside acetyltransferases, AAC)和将其分为氨基糖苷类磷酸化酶(aminoglycoside phosphotransferases, APH)。本次研究中 *ant* (3<sup>//</sup>)-I 检出率最高,检出率为 54. 84%。鲍曼不动杆菌对临床常用药物耐受性日趋严重,给临床治疗带来了挑战,在治疗鲍曼不动杆菌感染时合理选择药物至关重要。

#### 【参考文献】

[1] 张欣,王洁,艾丽梅. 783 例淋巴瘤患者流行病学分析[J]. 现代预防医学,2013,40(20):3908-3912.  
[2] Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006 [J]. Pathol Int, 2008, 58(3): 174-182.

性因子水平,降低妊娠合并霉菌性阴道炎发生率的同时改善妊娠不良结局。本研究样本量不足,最终结果可能存在一定的偏倚,后续研究中将加大样本,纳入更多危险因素,为制定防控策略提供实验基础。

## 【参考文献】

- [1] 张婧芳,周月娇,王凯丽. 中药熏洗联合克霉唑乳膏治疗念珠菌性阴道炎疗效观察[J]. 检验医学与临床,2021,18(5):671-673.
- [2] 彭敏,罗琼,张玲. 克霉唑阴道片联合乳酸杆菌阴道胶囊对妊娠合并念珠菌性阴道炎患者的疗效[J]. 中国医师杂志,2020,22(6):871-874.
- [3] Li H,Dong M,Xie W,et al. Mixed vaginitis in the third trimester of pregnancy is associated with adverse pregnancy outcomes: a cross-sectional study[J]. Front Cell Infect Microbiol,2022,12(1):1-42.
- [4] Han Y,Ren QL. Does probiotics work for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis[J]. Curr Opin Pharmacol,2021,61(1):83-90.
- [5] Wang X,Zhao L,Fan C,et al. The role of IL-15 on vulvovaginal candidiasis in mice and related adverse pregnancy outcomes[J]. Microb Pathog,2022,166(1):1-13.
- [6] 樊尚荣,黎婷. 2015年美国疾病控制中心阴道感染诊断和治疗指南[J]. 中国全科医学,2015,18(25):3046-3049.
- [7] Papon N,Naglik JR. *Candida vaginitis*: the importance of mitochondria and type I interferon signalling[J]. Mucosal Immunol,2021,14(5):975-977.
- [8] 杨心茹,罗伟,邢丽枝,等. 妊娠期念珠菌性阴道炎与不良妊娠结局关系的研究进展[J]. 中国真菌学杂志,2019,14(5):313-315.
- [9] Tafazoli M,Gholami M,Mohebbi-Dehnavi Z,et al. Determining

the frequency of *Candida* species in women with *Candidal* vaginal infection frequency of *Candida* species in women with *Candida vaginal* infection[J]. J Educ Health Promot,2021,10(1):481-498.

- [10] Boyd Tressler A,Markwei M,Fortin C,et al. Risks for recurrent vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans *Candida* versus candida albicans[J]. J Womens Health (Larchmt),2021,30(11):1588-1596.
- [11] Venugopal D,Husain K,Mustafa SA,et al. Epidemiology, risk factors and antimicrobial profile of vulvovaginal candidiasis (VVC): A study among women in the central region of Saudi Arabia[J]. J Mycol Med,2021,31(2):1-13.
- [12] 路璐,鲍小强,丁宁,等. 乳酸菌阴道胶囊对念珠菌性阴道炎妊娠患者炎症细胞因子与分娩结局的影响[J]. 中国妇幼保健,2021,36(8):1820-1823.
- [13] 姚昔艳,王娅. 乳酸菌阴道胶囊联合硝酸咪康唑治疗妊娠期念珠菌性阴道炎的效果及对阴道微生态,免疫环境的影响[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(34):105-107.
- [14] Bender RA,Caliskan S,Onal B,et al. Treatment methods for vulvovaginal candidiasis in pregnancy[J]. J Mycol Med,2021,31(3):1-13.
- [15] Silva ALM,Silva ECO,Botelho RM,et al. Uvaol prevents Group B Streptococcus-induced trophoblast cells inflammation and possible endothelial dysfunction[J]. Front Physiol,2021,12(1):1-44.
- [16] 黄亚军,张艳彬,赵艳丽,等. 妊娠期生殖道 B 族链球菌感染患者阴道微生态,血清炎症因子变化及母婴结局调查[J]. 中国微生态学杂志,2020,32(4):455-460.

【收稿日期】 2022-05-23 【修回日期】 2022-08-10

(上接 1098 页)

- [3] Maude SL,Laetsch TW,Buechner J,et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med,2018,378(5):439-448.
- [4] Kishii K,Hamada M,Aoki K,et al. Differences in biofilm formation and transcription of biofilm-associated genes among *Acinetobacter baumannii* clinical strains belonging to the international clone II lineage[J]. J Infect Chemother,2020,26(7):693-698.
- [5] 全国细菌耐药监测网 2014-2019 年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志,2021,20(1):15-31.
- [6] 聂璐. 鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类和碳青霉烯类抗生素耐药分子特征研究[D]. 北京协和医学院,2013.
- [7] 陆水英. 多重耐药鲍曼不动杆菌流行病学研究及耐药基因检测[D]. 重庆医科大学,2012.
- [8] 卢灵锋. 多重耐药鲍曼不动杆菌耐药基因及分子流行病学研究[D]. 四川医科大学,2015.
- [9] Biigin YM,Castel R. MYC-positive diffuse large B-cell lymphoma in leukemic phase at presentation: a diagnostic and therapeutic challenge[J]. J Hematol,2021,10(2):80-82.
- [10] Peleg AY,Seifert H,Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: e-

mergence of a successful pathogen [J]. Clin Microbiol Rev,2008,21(3):538-582.

- [11] Aydemir H,Tuz HI,Piskin N,et al. Risk factors and clinical responses of pneumonia patients with colistin resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoacetisus [J]. World J Clin Cases,2019,7(10):1111-1121.
- [12] Tipton KA,Chin CY,Farokhyfar M,et al. Role of capsule in resistance to disinfectants, host Anti-microbials, and desiccation in *Acinetobacter baumannii* [J]. Antimicrob Agents Chemother,2018,62(12):1188-1190.
- [13] 王黎一,史利克,王悦. ICU 是多重耐药鲍曼不动杆菌下呼吸道感染的高危场所[J]. 中国感染控制杂志,2019,18(8):725-731.
- [14] 豆清娅. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的流行病学及耐药机制研究[D]. 中南大学,2014.
- [15] 刘丽琳. 不动杆菌属 OXA-23 及 OXA-24/40 型碳青霉烯酶传播机制研究[D]. 浙江大学,2015.

【收稿日期】 2022-04-16 【修回日期】 2022-07-01