

鲍曼不动杆菌对多黏菌素类抗菌药物耐药现状及机制研究进展

王宇航¹ 蔡芸^{2,*}

(1 解放军医学院, 北京 100853; 2 解放军总医院药物临床研究中心, 北京 100853)

摘要: 多黏菌素类抗菌药物是多重耐药鲍曼不动杆菌的最后防线, 但随着临床对多黏菌素类药物使用增多, 鲍曼不动杆菌对其耐药的报道也陆续出现, 相关耐药机制的研究成为热点。本文对近年来国内外鲍曼不动杆菌对多黏菌素类耐药报道以及耐药机制研究进行综述, 以期对临床合理应用多黏菌素类抗菌药物、保持其抗菌活性提供参考。

关键词: 鲍曼不动杆菌; 多黏菌素类; 耐药率; 耐药机制

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** A

Advances in research on the status and mechanism of *Acinetobacter baumannii* resistance to polymyxins

Wang Yu-hang¹ and Cai Yun²

(1 Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853; 2 Center of Medicine Clinical Research, PLA General Hospital, Beijing 100853)

Abstract Polymyxin antibiotics are the last line of defense for the multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. But due to the increasing use of polymyxins in clinical practice, reports of *Acinetobacter baumannii* resistance have also appeared. Research on drug resistance mechanisms has also become a hot topic. In this paper, the reports on the resistance of polymyxins in *Acinetobacter baumannii* and the mechanism of drug resistance in recent years are reviewed in order to provide reference for the clinical application of polymyxins and the maintenance of their antibacterial activity.

Key words *Acinetobacter baumannii*; Polymyxins; Drug resistance rate; Drug resistance mechanism

鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*, AB) 属于非发酵的革兰阴性菌, 广泛存在于自然环境以及人体皮肤、消化系统、泌尿系统等^[1]。有研究表明, 由于 AB 可形成生物膜, 使之能够抵抗干燥剂和消毒剂, 长期存活在医护人员的指尖、各种医疗器械的表面, 从而导致机体反复感染、互相传播^[2]。近年来, 由 AB 引起的院内感染逐渐增多, 特别是由于抗菌药物的大量使用, 多重耐药 (multidrug resistance, MDR)、广泛耐药 (extensive drug resistance, XDR) AB

检出率也不断增加, 成为临床的棘手问题^[3]。

多黏菌素类抗菌药物 (polymyxins) 是由多黏芽孢杆菌产生的一组有 A、B、C、D、E 等组分的环肽类抗生素^[4]。临床应用上市的产品主要是多黏菌素 B (polymyxin B, PMB) 和多黏菌素 E (colistin) 的硫酸盐和甲磺酸盐。Polymyxins 是浓度依赖性抗生素, 有一定的抗生素后效应, 其抗菌活性与浓度-时间曲线下面积和最低抑菌浓度的比例 (AUC/MIC) 相关^[5]。Polymyxins 的抗菌机制主要是其 Dab(L-R-

收稿日期: 2018-12-08

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 81573472 和 81770004); 十三五重大新药创制国家科技重大专项 (No. 2018ZX09201013)

作者简介: 王宇航, 男, 生于 1991 年, 硕士, 主要从事抗菌药物临床评价研究。E-mail: m18635661198@163.com

* 通讯作者, E-mail: caicai_hh@126.com

γ -diaminobutyric acid) 残基上游离的氨基发生质子化作用, 与存在于细菌外膜 (OM) 上脂多糖 (LPS) 的脂质 A 磷酸根阴离子发生静电吸引, 优先占据 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 的阳离子结合位点使外膜膨胀; 随后借助自促摄取机制 (self-promoted uptake mechanism) 穿过外膜, 与细菌胞浆膜中脂蛋白的游离磷酸根结合, 同时 polymyxins 的六七位疏水部分和 N- 脂肪酰基链插入到外膜层, 使相邻的脂质 A 的脂肪酰基链的堆积力减弱, 破坏细胞膜磷脂双分子层的物理完整性, 降低胞浆膜的表面张力, 增加其通透性, 导致胞浆膜失去屏障作用而使菌体内的嘌呤、嘧啶、核苷酸等外流, 细菌死亡^[6-7]。膜完整性的破坏会导致细菌对疏水性抗菌药物的敏感性提高 (如红霉素), 这为联合用药提供了理论依据^[8]。另有研究提示^[9]产生羟基自由基、抑制 II 型 NADH- 泛醌氧化还原酶^[10]等也是 polymyxins 对 AB 的杀菌作用机制。

起初, 严重肾毒性和神经毒性使 polymyxins 的临床应用受到限制, 然而, 近年来 MDR 革兰阴性菌的泛滥, 而 polymyxins 对其仍有较高的敏感性, 重新成为临床治疗革兰阴性菌的重要选择。但随着 polymyxins 的临床应用的增加, AB 对 polymyxins 耐药报道也时有出现, 相关耐药机制的研究也成为热点。本文对近年来国内 AB 对 polymyxins 耐药报道以及耐药机制进行综述, 以期对临床合理应用 polymyxins, 保持其抗菌活性提供参考。

1 AB 对 polymyxins 耐药现状

1.1 国内耐药现状

总体而言, 我国大型耐药监测结果显示 AB 对 polymyxins 仍保持低耐药特点。CHINET 监测网 2011—2017 连续对国内主要地区 34 所医院细菌耐药性监测, 2011 和 2012 年不动杆菌属 (AB 占 80% 以上) 对 colistin 耐药率分别为 6.3%(监测总数 6723 株) 和 2.6%(8739 株), 随后两年的耐药率为 0, 之后未再报道耐药结果; 对 PMB 的耐药率始终保持在 2% 以下, 仅在 2016 年上升至 6.5%^[11-14]。但 MDR AB 对 PMB 耐药率报道并不一致。重医第一附属医院 2006—2009 年对 MDR AB 耐药监测发现其对 PMB 耐药达到 11.7%(178 株)^[15]。而河南驻马店市中心医院 2009—2013 年共 2356 株 XDR AB 结果显示对 PMB 耐药率均低于 2%, 与 CHINET 结果相似^[16]。

1.2 其他国家地区现状

其他国家地区 AB 对 polymyxins 也总体呈低耐药特点, 但某些地区 MDR AB 对 colistin 耐药率较高。

表 1 部分国家鲍曼不动杆菌对 colistin 耐药率

Tab. 1 Resistance rates of *Acinetobacter baumannii* to colistin in some countries

| 地区 | 来源 | 年份 | AB 株数量 | colistin 耐药率 /% |
|----|------------------------------|-----------|---------|-----------------|
| 亚洲 | Korea ^[24] | 2011 | 11671 | 1.9 |
| | Pakistan ^[25] | 2014 | 100 | 1 |
| | Pakistan ^[26] | 2016 | 50 | 3 |
| | India ^[27] | 2013 | 32(CR) | 53.1 |
| | India ^[28] | 2014 | 100(CR) | 10 |
| | Iran ^[29] | 2011 | 85 | 16 |
| | Iran ^[30] | 2015 | 28(MDR) | 35.7 |
| 美洲 | USA ^[31] | 2014 | 5477 | 1.2 |
| | USA ^[32] | 2015 | 21 | 4.7 |
| | Brazil ^[33] | 2010—2014 | 7446 | 1.4 |
| 非洲 | South Africa ^[34] | 2014 | 141 | 1 |
| | Egypt ^[35] | 2015 | 40(CR) | 5 |
| 欧洲 | Russia ^[36] | 2014 | 527 | 1.9 |
| | Poland ^[37] | 2013 | 129 | 0 |
| | Greece ^[38] | 2000—2015 | 6351 | 0~1.5 |

注: CR: 碳青霉烯类耐药

2013 年一项 46 个国家 171 个医疗中心的研究显示^[17]: 美国、欧盟、环太平洋地区 AB(共 1332 株)、MDR AB(共 1070 株)、XDR AB(共 943 株)对 colistin 敏感率均在 95% 以上。表 1 显示了近年来部分国家 AB 对 colistin 的耐药情况。而 AB 对 PMB 的耐药率大部分低于 10%, 仅伊朗和美国部分年份分别达到了 16% 和 12.8%^[18-23]。

2 耐药机制

细菌对 polymyxins 的耐药性可以通过突变或适应而产生。前者是原发性的, 通常表现为低水平耐药。后者需要抗菌活性的持续存在, 常为高水平耐药^[39]。目前文献报道的 AB 对 polymyxins 耐药机制主要包括 PmrAB 两组份调节系统介导的 LPS 修饰、脂质 A 生物合成基因的突变或者缺失、外排泵系统的活化以及生物膜形成。

2.1 PmrAB 两组份调节系统介导的 LPS 修饰

LPS 是 polymyxins 最初作用靶点^[40]。双组分调节系统 PmrAB 的改变能引起 LPS 重构, 形成带负电荷少的脂质 A, 从而降低了 polymyxins 与 LPS 的结合能力^[41]。耐药的细菌突变体 *pmrA* 表达增加, 激活了 PmrA, 其又能调控 *pmrCAB* 启动子^[42]。*pmrA* 或 *pmrB* 的突变以及过表达能够导致磷酸乙醇胺 (pEtN) 增加到脂质 A 上, 脂质 A 随即出现七酰化。这主要与 *pmrAB* 基因上游编码 pEtN 转移酶基因的

pmrC 基因被激活有关^[43]。另外, *pmrB* 的激活突变导致 *NaxD* 过度表达, 介导具有带正电荷的氨基半乳糖 (GalN) 的 AB 脂质 A 的修饰^[39]。LPS 被修饰后其所带负电荷减少, 在低 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 和低 pH 值环境下, polymyxins 中带正电荷的侧链与脂多糖静电反应减少或无法进行静电反应, 从而导致细菌对 polymyxins 出现耐药。

2.2 脂质 A 生物合成、修饰相关基因的突变或者缺失

脂质 A 生物合成的基因 *lpxA*、*lpxC*、*lpxD* 突变能导致 AB 脂质 A 生物合成途径失活, 外膜蛋白产生变化, 对 polymyxins 的亲合力下降, 从而造成对 polymyxins 的高度耐药^[44]。*ISAbal25* 基因编码 H-NS 蛋白家族 (转录调控因子), 当 H-NS 蛋白被修饰或失活时, AB 表现出对 colistin 更强的抵抗力。H-NS 突变体 *eptA* 表达增加, *eptA* 能够编码 pEtN 转移酶, pEtN 转移酶的作用是将 pEtN 添加到脂质 A 上^[45]。

2.3 广谱外排泵系统的活化

外排泵能将有毒的底物, 包括抗生素、代谢物大量泵出, 从而调节细胞的内部环境。目前认为 RND 蛋白家族与非 RND 蛋白家族广泛存在于 AB 外排泵上, polymyxins 对 RND 家族中 AcrAB-TolC、AdeABC 以及非 RND 家族的 NorM 有很强的亲合力^[46]。有报道称暴露于 colistin 的菌株, AdeABC、AdeIJK、macAB-tolC 的表达发生了上调, 导致相应的外排泵增强^[47]。Lin 等^[48]发现 Emr 外排泵使 AB 对 colistin 产生耐药。

2.4 生物膜的形成

处于生物膜状态的细菌更能抵抗抗菌药物的杀菌效应, 表现出耐药性。生物膜可减少药物渗透, 吸附抗菌药物钝化酶, 使抗菌药物失效, 造成免疫逃逸效应, 使菌体逃脱机体免疫系统的识别。有报道显示, 处于生物膜状态的 AB 对于 colistin 的 MIC 是其游离态至少 8 倍^[49]。还有研究发现亚抑菌浓度 (1/2 MIC) 的 colistin 对 MDR AB 的生物膜形成具有一定的诱导作用^[50]。

3 应对策略

由于 polymyxins 毒性较大, 针对其耐药的菌株所致感染不可能无限制提高临床应用剂量。因此, 除根据药敏选择相对敏感的药物外, 联合用药成为主要应对措施。最常见的是抗菌药物之间的联合应用。体外研究发现 colistin 与四环素类、喹诺酮类、

碳青霉烯类、替加环素以及某些酶抑制剂联用均能产生协同效应^[51-53]。一项最新发表的随机对照临床研究显示, 对于 colistin 耐药 AB 所致的肺部感染, colistin 与利福平联用能够获得更佳的微生物清除率, 但临床治愈率二者差别不大^[54]。2018 年一项网络荟萃分析全面比较了 MDR 和 XDR AB 感染患者各类抗菌药物联用治疗方案的有效性和安全性。研究发现 colistin 与舒巴坦的联合治疗在微生物治愈方面表现出优势, 其安全性与 colistin 单一疗法类似。尽管没有统计学差异, 但使用 colistin、舒巴坦和替加环素的三联疗法显示出了最高的临床治愈率^[55]。

4 结语

AB 的临床检出率逐年增高, 多重耐药情况也日趋严重, 多黏菌素类药物以其低耐药率被认为是对抗 MDR AB 的最后防线。但随着生产生活各方面多黏菌素类药物的广泛使用, 多黏菌素类耐药 AB 的出现需要引起警惕, 应合理使用抗菌药物的并密切监控耐药情况, 以防止这一最后防线的失效。目前, AB 针对多黏菌素类药物的耐药机制研究还相对较少, 进一步的深入研究对于克服其耐药性具有重要意义。

参考文献

- [1] 江乐, 张亦婷, 俞国峰, 等. 广泛耐药鲍曼不动杆菌 ICU 肺炎患者耐药性研究与治疗对策分析 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(10): 1199-1201.
- [2] Nait Chabane Y, Marti S, Rihouey C, et al. Characterisation of pellicles formed by *Acinetobacter baumannii* at the air-liquid interface[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e111660.
- [3] 汪复. 多重耐药铜绿假单胞菌与鲍曼不动杆菌严重感染的防治策略 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(3): 230-232.
- [4] Ainsworth Gc B A, Brownlee G. "Aerosporin" antibiotic produced by *Bacillus aerosporus* greer[J]. *Nature*, 1947, 4060: 263.
- [5] 陈冠容. 多黏菌素临床应用进展及应对超级细菌 [J]. 医药导报, 2011, 30(2): 135-140.
- [6] Velkov T, Thompson P E, Nation R L, et al. Structure-activity relationships of polymyxin antibiotics[J]. *J Med Chem*, 2010, 53: 1898-1916.
- [7] Clausell A, Garcia-Subirats M, Pujol M, et al. Gram-negative outer and inner membrane models: Insertion of cyclic cationic lipopeptides[J]. *J Phys Chem B*, 2007, 111(3): 551-563.
- [8] Landman D, Georgescu C, Martin D A, et al. Polymyxins Revisited[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21: 449-465.
- [9] 吕根法, 卫国, 郭毅斌, 等. 多黏菌素 B 拮抗内毒素的

- 体外作用研究[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(14): 1252-1254.
- [10] Deris Z Z, Akter J, Sivanesan S. A secondary mode of action of polymyxins against Gram-negative bacteria involves the inhibition of NADH-quinone oxidoreductase activity[J]. *J Antibiot*, 2014, 67: 147-151.
- [11] Hu F P, Guo Y, Zhu D M, *et al.* Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005—2014[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22: 9-14.
- [12] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2015年CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6): 685-694.
- [13] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [14] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [15] 马玲, 袁喆. 2006—2009年鲍曼不动杆菌感染分布特征及耐药性变迁[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(11): 1737-1741.
- [16] 娄峻. 我院2009年—2013年鲍曼不动杆菌的变化趋势[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7(3): 153-157.
- [17] Flamm R K, Castanheira M, Streit J M, *et al.* Minocycline activity tested against *Acinetobacter baumannii* complex, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* species complex isolates from a global surveillance program (2013)[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2016, 85: 352-355.
- [18] Gales A C, Jones R N, Sader H S. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004)[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12(4): 315-321.
- [19] Tan T Y, Hsu L Y, Koh T H, *et al.* Antibiotic resistance in gram-negative bacilli: a Singapore perspective[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2008, 37: 819-825.
- [20] Zafari M, Feizabadi M M, Jafari S, *et al.* High prevalence of OXA-type carbapenemases among *Acinetobacter baumannii* strains in a teaching hospital of Tehran[J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2017, 64: 385-394.
- [21] Park Y K, Lee G H, Baek J Y, *et al.* A single clone of *Acinetobacter baumannii*, ST22, is responsible for high antimicrobial resistance rates of *Acinetobacter* spp. isolates that cause bacteremia and urinary tract infections in Korea[J]. *Microb Drug Resist*, 2010, 16: 143-149.
- [22] Razavi Nikoo H, Ardebili A, Mardaneh J. Systematic review of antimicrobial resistance of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates in Iran: An update[J]. *Microb Drug Resist*, 2017, 23: 744-756.
- [23] Zilberberg M D, Kollef M H, Shorr A F. Secular trends in *Acinetobacter baumannii* resistance in respiratory and blood stream specimens in the United States, 2003 to 2012: A survey study[J]. *J Hosp Med*, 2016, 11: 21-26.
- [24] Yong D, Shin H B, Kim Y K, *et al.* Increase in the prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter* isolates and ampicillin-resistant non-typhoidal *Salmonella* species in Korea: A KONSAR study conducted in 2011[J]. *Infect Chemother*, 2014, 46: 84-93.
- [25] Bashir T, Ahmed A. Colistin resistance among Gram-negative organisms; an evolving problem from tertiary care hospital, Pakistan 2014[J]. *Am J Microbiol*, 2016, 7(1): 29-31.
- [26] Qadeer A, Akhtar A, Ain Q U. Antibigram of medical intensive care unit at tertiary care hospital setting of pakistan[J]. *Cureus*, 2016, 8(9): 809.
- [27] Gupta M L K, Kamath A, *et al.* Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital: an evolving threat[J]. *J Hosp Infect*, 2016, 94(1): 72-73.
- [28] Muthusamy D. *In vitro* activities of polymyxins and rifampicin against carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* at a tertiary care hospital from South India[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(9): 15-18.
- [29] Alaei A, Aziemzadeh A, Bahador B. Antimicrobial resistance profiles and genetic elements involved in carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* isolates from a referral hospital in Southern Iran[J]. *J Glob Antimicrob Res*, 2016, 5: 75-79.
- [30] Bagheri-Nesami M, Rezai M S, Ahangarkani F, *et al.* Multidrug and co-resistance patterns of non-fermenting Gram-negative bacilli involved in ventilator-associated pneumonia carrying class 1 integron in the North of Iran[J]. *GERMS*, 2017, 7(3): 123-131.
- [31] Acastanheira M M R, Jones Rn. Update on *Acinetobacter* species: Mechanisms of antimicrobial resistance and contemporary *in vitro* activity of minocycline and other treatment options[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(6): 367-373.
- [32] El-Shazly S D A, Vali L, Bolaris M, Ibrahim As. Molecular epidemiology and characterization of multiple drug-resistant (MDR) clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 41: 42-49.
- [33] Rossi F, Girardello R, Cury A P, *et al.* Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of Sao Paulo, Brazil, over five years[J]. *Braz J Infect Dis*, 2017, 21: 98-101.
- [34] Lowe M, Ehlers M M, Ismail F, *et al.* *Acinetobacter baumannii*: Epidemiological and Beta-Lactamase data from two tertiary academic hospitals in Tshwane, South Africa[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9(1280): 1-9.
- [35] Abdulzahra A T, Khalil M A F, Elkhatab W F. First report of colistin resistance among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates recovered from hospitalized

- patients in Egypt[J]. *New Microbes New Infect*, 2018, 26: 53-58.
- [36] Sheck E A, Edelstein M V, Sukhorukova M V, *et al*. Epidemiology and genetic diversity of colistin nonsusceptible nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains from Russia for 2013-2014[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2017, 2017: 1839190. doi: 10.1155/2017/1839190.
- [37] Chmielarczyk A, Pobiega M, Ziółkowski G, *et al*. Severe infections caused by multidrug-resistant non-fermentative bacilli in southern Poland[J]. *Advan Clin Exper Med*, 2018, 27: 401-407.
- [38] Karampatakis T, Antachopoulos C, Tsakris A. Molecular epidemiology of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* in Greece: An extended review (2000-2015)[J]. *Future Microbiol*, 2017.
- [39] 袁喆, 张婷婷, 王纯睿. 多黏菌素 B 治疗多重耐药革兰阴性菌的新策略[J]. *西部医学*, 2017, 12(9): 801-815.
- [40] Cheah S E, Li J, Tsuji B T, *et al*. Colistin and polymyxin B dosage regimens against *Acinetobacter baumannii*: Differences in activity and the emergence of resistance[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 3921-3933.
- [41] Lee C R, Lee J H, Park M, *et al*. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 55.
- [42] Adams M D, Nickel G C, Bajaksouzian S, *et al*. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53: 7.
- [43] Moon D C, Choi C H, Lee J H, *et al*. *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein a modulates the biogenesis of outer membrane vesicles[J]. *J Microbiol*, 2012, 50: 155-160.
- [44] Jennifer H. Moffatt M H, Ben Adler, *et al*. Insertion sequence ISAbal1s involved in colistin resistance and loss of lipopolysaccharide in *Acinetobacter baumannii*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55: 3022-3024.
- [45] Deveson Lucas D, Crane B, Wright A, *et al*. Emergence of high-level colistin resistance in an *Acinetobacter baumannii* clinical isolate mediated by inactivation of the global regulator H-NS[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62: 44.
- [46] Verma P, Maurya P, Tiwari M, *et al*. In-silico interaction studies suggest RND efflux pump mediates polymyxin resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2017: 1-9.
- [47] Hua X, Liu L, Fang Y, *et al*. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* MDR-ZJ06 revealed by a multiomics approach[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 45.
- [48] Lin M F, Lin Y Y, Lan C Y. Contribution of EmrAB efflux pumps to colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Microbiol*, 2017, 55: 130-136.
- [49] Kim H A, Ryu S Y, Seo I, *et al*. Biofilm formation and colistin susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolated from Korean nosocomial samples[J]. *Microb Drug Resist*, 2015, 21: 6.
- [50] Sato Y, Unno Y, Ubagai T, *et al*. Sub-minimum inhibitory concentrations of colistin and polymyxin B promote *Acinetobacter baumannii* biofilm formation[J]. *PLoS One*, 2017, 13(3): 18.
- [51] Wei W, Yang H, Hu L, *et al*. Activity of levofloxacin in combination with colistin against *Acinetobacter baumannii*: In vitro and in a *Galleria mellonella* model[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50: 821-830.
- [52] Zhu W, Wang Y, Cao W, *et al*. In vitro evaluation of antimicrobial combinations against imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* of different MICs[J]. *J Infect Public Health*, 2018, 11: 856-860.
- [53] Lertsrisatit Y, Santimaleeworagun W, Thunyaharn S, *et al*. In vitro activity of colistin mono- and combination therapy against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*, mechanism of resistance, and clinical outcomes of patients infected with colistin-resistant *A. baumannii* at a Thai university hospital[J]. *Infect Drug Resist*, 2017, 10: 437-443.
- [54] Park H J, Cho J H, Kim H J, *et al*. Colistin monotherapy versus colistin and rifampin combination therapy in Pneumonia caused by colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: A randomized controlled trial[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018: 24.
- [55] 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: 22-32.