

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.09.052

鲍曼不动杆菌氨基糖苷类耐药机制研究进展*

沙代提古力·米吉提^{1,2}, 杨 丽²综述, 徐菲莉^{2△}审校

(1. 新疆医科大学第四临床医学院, 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学附属
中医医院临床检验中心, 乌鲁木齐 830000)

关键词: 鲍曼不动杆菌; 氨基糖苷类; 耐药机制
中图分类号: R446.5 **文献标志码:** A

文章编号: 1672-9455(2018)09-1366-03

鲍曼不动杆菌是革兰阴性杆菌中最常见的条件致病菌。鲍曼不动杆菌具有超强的适应能力, 为最常见的多重耐药菌之一^[1]。随着细菌适应性及变异能力的逐渐增强, 多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)及泛耐药鲍曼不动杆菌(XDR-AB)日益增多, 因此正确选择抗菌药物治疗鲍曼不动杆菌显得非常困难^[2]。氨基糖苷类抗菌药物是治疗鲍曼不动杆菌所致感染的常用抗菌药物, 但频繁地不合理使用导致其耐药性进行性加重, 且 CHINET 细菌耐药监测网数据显示, 其耐药率存在明显的地域差异。细菌对抗菌药物耐药通常由多方面的原因共同导致, 了解其耐药机制, 控制耐药菌株的传播, 正确使用抗菌药物对控制院内感染, 防治流行及爆发具有重要意义。本文就鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类抗菌药物的耐药机制综述如下。

1 鲍曼不动杆菌感染及耐药现状

鲍曼不动杆菌具有强大的耐药性和克隆传播能力, MDR-AB、XDR-AB 呈世界性流行。鲍曼不动杆菌可以长期寄生于医院内医疗设备、器械、纺织物表面及医护工作者的皮肤表面, 并可以定植于易感患者上皮细胞表面^[3-4], 其造成的感染类型包括院内获得性肺炎、机械通气相关肺炎、血流感染、术后和外伤后颅内感染、腹腔感染、泌尿系感染、皮肤软组织感染等^[5]。该细菌能够主动获取多种耐药基因, 可以发展成为 MDR-AB 和 XDR-AB, 很容易在重症医学科、神经外科等科室暴发流行, 已成为世界性难题^[6-7]。其中重症监护病房感染鲍曼不动杆菌患者以使用呼吸机的患者为主, 其次是术后及长时间住院治疗的患者^[8-9]。

由鲍曼不动杆菌引起的感染在全世界范围内不断增加^[8,10]。2015 年 CHINET 细菌耐药性监测结果显示, 我国 20 所医院鲍曼不动杆菌占临床分离革兰阴性菌的 15.25%, 仅次于大肠埃希菌与克雷伯菌属, 该菌对阿米卡星、头孢哌酮-舒巴坦、米诺环素的耐药率分别为 45.8%、38.1% 和 42.8%, 对多黏菌素的耐药率极低, 仅为 0.2%, 对其他测试药物的耐药率多在

50.0% 以上^[11]。鲍曼不动杆菌占不动杆菌属中的比例从 2012 年的 89.6% 上升至 2015 年的 93.4%, 其对氨基糖苷类抗菌药物的耐药率从 40.2% 上升至 45.8%, 亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从 56.8% 和 61.4% 上升至 62.0% 和 70.5%, XDR-AB 的检出率已从 17.6% 上升至 19.7%^[11-12]。观察鲍曼不动杆菌耐药性趋势发现, 其检出率在不断上升, 耐药情况变得越来越复杂和严峻。

2 鲍曼不动杆菌氨基糖苷类耐药机制

氨基糖苷类抗菌药物对革兰阴性菌有很好的杀菌作用, 是革兰阴性菌感染的常用药物^[13]。研究显示, 鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率与其使用强度呈显著正相关^[14], 而对氨基糖苷类的耐药率与使用强度无显著相关^[14-15]。因此, 经验用药时选择氨基糖苷类比选择碳青霉烯类更为合理。鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类抗菌药物耐药与产生糖苷类修饰酶, 产生 16SrRNA 甲基化酶, 外排泵过度表达有关^[16]。

2.1 氨基糖苷类修饰酶耐药机制 鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类药物的耐药性主要是氨基糖苷类药物通过 N-乙酰化, O-核苷酸化和(或)O-磷酸化而失活的结果, 取决于具体药物的不同作用^[17]。氨基糖苷类修饰酶具有多种亚型, 并且分布范围也十分广泛。诸雪萍等^[18]检测了 15 种氨基糖苷类耐药基因, 发现 ant(3'')-I、aac(6')-I b、aac(3)-I、aph(3')-I 基因阳性率分别为 95%、90%、75%、65%, 未检出 aac(3)-II、aac(6)-II、ant(2'')-I、ant(4')-I 等基因。我国鲍曼不动杆菌氨基糖苷类修饰酶耐药基因主要以 aac(6)-I、aac(3)-I、ant(3'')-I、aph(3')-I、aac(6')-I b 为主, 比较少见的有 aac(3)-II、aac(6)-II、ant(4')-I 等, 我国不同地区分离出的细菌产生修饰酶基因型和检出率存在差异^[18-21]。伊朗有一项研究报道鲍曼不动杆菌携带 aac(3)-I a 基因与其对阿米卡星和妥布霉素耐药有关, aac(3)-II a 基因的存在和对卡那霉素的耐药性有关^[22]。王江元等^[23]的研究结果显示, 两

* 基金项目: 新疆医科大学科研创新基金项目(ZYY201616)。 △ 通信作者, E-mail: XFL6284@163.com。

种耐药基因同时存在时可明显提高鲍曼不动杆菌对阿米卡星和庆大霉素的耐药率。3 种修饰酶同时存在时,细菌对多种氨基糖苷类抗菌药物表现为耐药^[24]。以上研究说明近年来鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类耐药性逐渐增强与细菌携带的修饰酶由单一的修饰酶介导耐药转变为多种修饰酶共同耐药这一机制有关。氨基糖苷类修饰酶通常由质粒、染色体元件,如整合子、基因盒和转座子编码,质粒的转化或转导有利于耐药基因在不同细菌中的水平转移^[25]。修饰酶基因在质粒等媒介中的传递速度较快,可以产生更多的多重修饰酶。目前我国鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类耐药机制相关研究仅限于修饰酶基因检出率,大多数并没有进一步测序,更未曾报道相关修饰酶基因的突变。因此,耐药率日益增强的情况下,研究耐药菌株是否存在突变在进一步了解其耐药机制,控制感染中尤为重要。

2.2 16SrRNA 甲基化酶 16SrRNA 甲基化酶基因是近几年来报道比较多的一种耐药基因。16SrRNA 发生甲基化能够降低氨基糖苷类抗菌药物与 16SrRNA 的作用位点的亲和力,并且保护细菌核糖体导致细菌对抗菌药物耐药^[26]。目前发现的 16SrRNA 甲基化酶有 armA、rmtA、rmtB、rmtC、rmtD、rmtE、npmA。鲍曼不动杆菌甲基化酶相关研究显示,鲍曼不动杆菌中存在的甲基化酶基因只有 armA^[20,27]。张丽娟等^[27]报道,73 株 armA 基因阳性鲍曼不动杆菌中 MDR 菌株为 73 株(100.0%),广泛耐药菌株为 51 株(69.86%)。我国不同地区 armA 的检出率存在地域差异。董春忠等^[28]的研究结果显示,MDR-AB 中仅检测到 armA 甲基化酶,阳性率为 78.3%。诸雪萍等^[18]在 XDR-AB 中 armA 基因检出率高达 100.0%。我国 armA 基因在鲍曼不动杆菌中的检出率十分高,并且与多重耐药性有关。研究发现大多数 armA 基因阳性菌株对碳青霉烯类抗菌药物表现为耐药,这提示 16SrRNA 甲基化酶基因与 β -内酰胺酶基因之间可能存在连锁传播,彼此之间可以共同发挥多重耐药性,甚至泛耐药性。

2.3 外排泵耐药机制 外排泵系统是以转运为主要功能的一种蛋白质,一般位于细菌的细胞膜上。细菌存在外排泵时,细菌体内的有效药物浓度会减少而出现耐药,这是因为细菌体内的抗菌药物由外排泵主动泵出细菌体外。鲍曼不动杆菌存在多种外排泵基因,高度表达的外排泵基因对 MDR-AB 的耐药性起重要作用^[29]。外排泵系统的 5 个超家族中 RND 家族、MATE 家族与氨基糖苷类耐药鲍曼不动杆菌的耐药性有关。

2.3.1 RND 家族 RND 外排泵主要由染色体编码,包括 AdeABC 外排泵、AdeDE 外排泵、AdeFGH 外排泵、AdeIJK 外排泵等。RND 外排泵是革兰阴性杆菌中最重要的主动外排系统,其外排底物广泛,过度表

达可使抗菌药物被排出细菌体外导致多重耐药。

AdeABC 外排泵: AdeABC 在蛋白结构上是由一个染色体编码的三联泵, AdeB 充当三联体最重要的运载体,在外排过程中, AdeB 的作用为摄取底物, AdeC 和 AdeA 经过协调使底物转运到细胞外。AdeABC 外排泵是导致鲍曼不动杆菌多重耐药的重要原因之一。许磊等^[30]的研究结果显示,鲍曼不动杆菌同时携带 adeA 基因、adeB 基因、adeC 基因的检出率为 44.55%,对卡那霉素的耐药率为 63.64%。卢灵锋等^[31]检测 68 株鲍曼不动杆菌中的 adeB 基因检出率为 83.8%,该基因阴性组和阳性组对阿米卡星的耐药率分别为 36.4%和 77.2%。目前我国 AdeABC 外排泵基因的检出率在升高,携带基因也逐渐呈多样性。VAJIHE 等^[22]的研究显示,adeB 水平升高与阿米卡星不敏感性存在显著相关,与其他氨基糖苷类药物耐药之间无显著相关。adeA、adeB、adeC 基因在鲍曼不动杆菌中分布广泛,AdeABC 的表达与氨基糖苷类耐药鲍曼不动杆菌的耐药性存在密切的关系,但是在国内具体药物耐药性与其表达之间的相关性研究略少,还需进一步深入研究。

2.3.2 MATE 家族 AbeM 是 MATE 家族外排泵, SU 等^[32]的研究结果显示,AbeM 外排底物有阿米卡星、庆大霉素、氟喹诺酮类、氯霉素类、甲氧苄啶等抗菌药物,可引起以上药物敏感性的降低。而最近 VAJIHE 等^[22]报道,87 株鲍曼不动杆菌中 20 株检出了 AbeM 基因,提示此基因表达与氨基糖苷类耐药无显著相关,但不能排除其表达与氨基糖苷类耐药方面发挥作用的可能性。因此,在鲍曼不动杆菌中 AbeM 基因是否对氨基糖苷类起耐药作用仍有待研究。

3 小 结

综上所述,鲍曼不动杆菌存在多种耐药机制,其对氨基糖苷类抗菌药物产生耐药更多的可能性是多重耐药机制并存发挥作用。临床中不断出现 XDR-AB,使抗菌药物治疗的难度进一步提高,提醒医护人员在临床上出现 MDR-AB 时,需要积极治疗、防治传播。16SrRNA 甲基化酶基因的表达与细菌多重耐药性存在相关性,而该基因有没有可能进一步导致泛耐药性值得进一步深入研究。在我国外排泵与氨基糖苷类耐药的研究甚少,有一定的研究空间。目前对于鲍曼不动杆菌这一类超级细菌,比较全面了解其耐药机制,及时检测耐药基因,防止耐药基因水平传播和耐药克隆菌株传播具有非常重要的作用。与此同时,应不断改善医院感染防控措施以有效阻遏耐药菌株传播,如手卫生、接触隔离、主动筛查环境表面消毒、去定植等,减少 MDR-AB 和 XDR-AB 菌株感染。

参考文献

- [1] WOODFORD N, TURTON J F, LIVERMORE D M. Multiresistant Gram-negative bacteria; the role of high-

- risk clones in the dissemination of antibiotic resistance[J]. FEMS Microbiol Rev, 2011, 35(5): 736-755.
- [2] BECEIRO A, FERNANDEZ N, FERNÁNDEZ N, et al. Biological cost of different mechanisms of colistin resistance and their impact on virulence in *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Ch, 2014, 58(1): 518-526.
- [3] GADDY J A, ACTIS L A. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation[J]. Future Microbiol, 2009, 4(3): 273-278.
- [4] JACOBS A C, BLANCHARD C E, CATHERMAN S C, et al. Anribo-nuclease T2 family protein modulates *Acinetobacter baumannii* abiotic surface colonization[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85729.
- [5] 陈伯义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中国医药科学, 2012, 2(8): 3-8.
- [6] JANAHIRAMAN S, AZIZ M N, HOO F K, et al. Resistance patterns of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in an ICU of tertiary care hospital, Malaysia[J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(6): 1383-1388.
- [7] LEMOS E V, DE LA HOZ F P, EINARSON T R, et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection; systematic review and meta-analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(5): 416-423.
- [8] ANTUNES L C, VISCA P, TOWNER K J. *Acinetobacter baumannii*; evolution of a global pathogen[J]. Pathog Dis, 2014, 71(3): 292-301.
- [9] CHAARI A, MNIF B, BAHLOUL M, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors[J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(12): e1225-e1228.
- [10] SPELLBERG B, BONOMO R A. The deadly impact of extreme drug resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. Crit Care Med, 2014, 42(5): 1289-1291.
- [11] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2015 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6): 685-694.
- [12] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 321-330.
- [13] SOLOMENNYI A, GONCHAROV A, ZUEVA L. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* belonging to the international clonal lineage I in a Russian burn intensive care unit[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(5): 525-528.
- [14] 肖淑珍, 徐桂婷, 方洁, 等. 鲍曼不动杆菌耐药性与抗菌药物使用情况的相关性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(6): 446-449.
- [15] 郭桐宇, 段宝京, 李泽, 等. 抗菌药物使用与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性分析[J]. 中国抗菌药物杂志, 2016, 41(9): 710-717.
- [16] YAN R B, YUAN M, WU Y F, et al. Rational design and synthesis of potent aminoglycoside antibiotics against resistant bacterial strains[J]. Bioorgani Med Chem, 2011(19): 30-40.
- [17] RAMIREZ M S, TOLMASKY M E. Aminoglycoside modifying enzymes[J]. Drug Resist Updat, 2010, 13(6): 151-171.
- [18] 诸雪萍, 金法祥, 孙小军, 等. 泛耐药鲍氏不动杆菌氨基糖苷类耐药相关基因研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(23): 5187-5189.
- [19] 李荣群, 余道军, 项国谦, 等. 鲍曼不动杆菌耐药表型与基因型相关性[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(10): 1539-1541.
- [20] 杨丽华, 陆利君, 吴毅凌, 等. 20 株鲍氏不动杆菌获得性耐药元件检测与菌株亲缘关系研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(2): 259-262.
- [21] 刘正祥, 鲁洪男, 李晓玲, 等. 泛耐药鲍曼不动杆菌新疆分离株氨基糖苷类药物耐药机制研究[J]. 西北国防医学杂志, 2015, 36(1): 20-22.
- [22] VAJIHE S, ALKA H, MOHAMMAD A R, et al. Comprehensive study to investigate the role of various aminoglycoside resistance mechanisms in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. J Infect Chemother, 2017, 23(2): 74-79.
- [23] 王江元, 卢念红, 王子浔, 等. 多重 PCR 检测鲍曼不动杆菌 6 种耐药基因及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(12): 1779-1782.
- [24] 刘振如, 凌保东. 鲍曼不动杆菌 16SrRNA 甲基化酶与氨基糖苷修饰酶基因检测研究[J]. 中国抗菌药物杂志, 2012, 37(5): 338-342.
- [25] XU Z B, XU X Y, QI D, et al. Effect of aminoglycosides on the pathogenic characteristics of microbiology[J]. Microb Pathog, 2017, 113: 357-364.
- [26] 刘振如, 凌保东. 多重耐药鲍曼不动杆菌 16SrRNA 甲基化酶研究进展[J]. 中国抗菌药物杂志, 2011, 36(10): 727-732.
- [27] 张丽娟, 郝邯生, 毕玲. 天津地区鲍曼不动杆菌 16SrRNA 甲基化酶基因的检测与耐药性分析[J]. 天津医药, 2012, 40(5): 456-459.
- [28] 董春忠, 孙霞, 郑媛媛, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌中 16SrRNA 甲基化酶基因的检测及耐药分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(5): 618-621.
- [29] ZHOU H, ZHANG T, YU D, et al. Genomic analysis of the multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* strain MDR-ZJ06 widely spread in China[J]. Antimicrob Agents Ch, 2011, 55: 4506-4512.
- [30] 许磊, 裴莉佩, 王广芬, 等. 鲍曼不动杆菌外排泵基因与菌株多药耐药关系的研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(7): 685-688.
- [31] 卢灵锋, 李光荣, 向成玉, 等. 鲍曼不动杆菌 *adeB* 基因检测及外排泵抑制剂对其药物敏感性的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(11): 1520-1522.
- [32] SU X Z, CHEN J, MIZUSHIMA T, et al. AbeM, an H⁺-coupled *Acinetobacter baumannii* multidrug efflux pump belonging to the MATE family of transporters[J]. Antimicrob Agents Ch, 2005, 49(10): 4362-4364.