

鲍曼不动杆菌流行特征和耐药机制研究现状

李凯旋 综述, 郭瑞林[△] 审校

(陕西中医学院第二附属医院检验科, 陕西咸阳 712000)

关键词: 鲍曼不动杆菌; 多重耐药鲍曼不动杆菌; 流行特征; 耐药机制

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.01.044

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)01-0102-02

鲍曼不动杆菌是常见的非发酵革兰阴性杆菌之一, 普遍存在于自然界, 在人体皮肤和潮湿环境中容易生存, 由于其粘附能力极强, 可通过医务人员和病区工作人员的手及消毒不彻底的医疗器械引起院内传播。另外由于近年来抗菌药物的不合理应用及各种侵入性检查的增多, 使该菌在院内感染逐年增加。鲍曼不动杆菌在医院内暴发感染的上升趋势以及对各类抗菌药物敏感度的降低, 以及多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)的出现, 使之成为全球性的临床治疗难题和研究热点^[1]。本文就鲍曼不动杆菌的流行病学特点和耐药机制研究现状进行综述。

1 鲍曼不动杆菌的流行特征

近年来, 世界各地已有 MDRAB 流行的报告, 如亚洲、欧洲、北美、南美和西太平洋地区, 有的可能会导致整个城市、国家流行, 甚至广泛传播于不同国家之间, 已成为需要积极应对的公共卫生问题^[2]。随着鲍曼不动杆菌在中国临床分离比例的增加, 中国也进入该菌严重流行的国家行列。目前, 鲍曼不动杆菌院内引起暴发感染的报告在中国不同地区相继出现^[3]。薛炼等^[4]统计分析了从 2007 年到 2011 年医院感染鲍曼不动杆菌的监测资料, 发现 CR-AB 和 PDR-AB 的分离数量明显增加。Markogiannakis^[5] 报告在希腊一家医院的外科重症监护病房(ICU), 鲍曼不动杆菌检出比例相当高, 达到 20.3%。中国及周边少数国家也分离出具有同源性的产 OXA-23 型碳青霉烯酶的 MDRAB^[6]。克隆播散现象提示, 某些克隆的 MDRAB 因其显著的耐药性和极强的生存能力, 在自然界、医院环境及人体皮肤等适宜环境中易于生存, 造成广泛传播。

感染鲍曼不动杆菌的患者主要集中在 ICU、呼吸内科、烧(烫)感染科、神经外科, 其中感染最严重的是 ICU, 其原因可能与这些科室患者病情严重、长时间住院、侵入性操作频繁且持续时间长、使用各类广谱抗菌药物和免疫抑制剂导致机体抵抗力差等诸多因素有关^[7], 这些因素给鲍曼不动杆菌提供了适宜生存、增殖和播散的条件, 故容易发生感染。

2 鲍曼不动杆菌的耐药现状

观察鲍曼不动杆菌耐药性趋势发现, 耐药情况变得越来越复杂和严峻。2010 年卫生部 CHINET 监测细菌耐药性结果为: 该菌在医院感染的非发酵菌中占 35.5%。除多粘菌素和米诺环素敏感性较高外, 鲍曼不动杆菌对其他所测抗菌药物耐药率均在 50.0% 以上, 对碳青霉烯类耐药率高达 55.0%^[8]。林锦喜^[9] 研究鲍曼不动杆菌对 21 种抗菌药物耐药性得出结论为: MDRAB 对多粘菌素 B 敏感, 对头孢哌酮-舒巴坦耐药率较低, 达到 32%, 其余 19 种抗菌药物都在 60% 以上。国外研究也发现, 鲍曼不动杆菌对多粘菌素 E 几乎无耐药性^[10], 因而选择多粘菌素已成为治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染的最后一

道防线。但多粘菌素具有肾毒性和神经毒性, 使临床用药选择比较局限, 重新制定控制耐药鲍曼不动杆菌感染的方案应列入议程。

3 鲍曼不动杆菌耐药机制

鲍曼不动杆菌耐药机制十分复杂, 从药物耐药表型和基因结构特性的研究作为切入点, 得出该菌可以天然地完成基因重组^[11], 目前尚不确定鲍曼不动杆菌耐药性基因是细菌原有的还是后天获得的。随着对鲍曼不动杆菌耐药基因的深层次探究, 对鲍曼不动杆菌耐药基因的复杂性也有了进一步认识^[12]。目前发现鲍曼不动杆菌的耐药机制主要有以下几个方面。

3.1 通过化学修饰使抗菌药物失效 鲍曼不动杆菌产生的耐药酶主要有 β -内酰胺酶(BLA)及 16SrRNA 甲基化酶两种, 产生 BLA 是该菌最重要的耐药机制。Ambler 的分类规则将 BLA 种类划分为 A、B、C、D 4 个类别^[13]。研究发现, 鲍曼不动杆菌对亚胺培南的高度耐药与其体内并存的 A 类 BLA 的 TEM-1 和 OXA-23 基因相关^[14], B 类 IMP 基因型由金属 BLA 介导, 使碳青霉烯类抗菌药物耐药, 是对该菌抗菌治疗的新挑战^[15]。有学者称质粒介导的 C 类 Ampc 酶能有效地表达头孢类抗菌药物耐药性, 但中国目前尚未见到此类报道。D 类酶中的 OXA-51 等对碳青霉烯类抗菌药物有强大的水解活性^[16]。鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类抗菌药物的耐药机制中主要有 16SrRNA 甲基化酶参与反应, 该酶可使药物作用靶位 30S 核糖体甲基化, 从而导致药物结合亲和力下降, 使之对氨基糖苷类药物的高度耐药^[17]。

3.2 使药物作用靶位改变 由于各种酶的选择性结合靶点发生基因突变或者产生靶点保护而使药物对于细菌的作用降低, 产生耐药性。青霉素结合蛋白(PBPs)是 β -内酰胺类抗菌药物的专用结合蛋白, 当 PBPs 数量改变、亲和力降低或产生可诱导的 PBPs 时, 抗菌药物则不能与 PBPs 结合, 从而产生耐药。氟喹诺酮类抗菌药物耐药的主要机制是 MDRAB 靶位的改变, 尤其是喹诺酮类耐药决定区基因的突变, 其实质是 DNA 解旋酶基因 *gyrA* 和拓扑异构酶基因 *parC* 的突变而使 MDRAB 产生耐药^[18]。

3.3 细胞外膜通透性改变 细菌外膜通透性降低, 使药物的通透性降低或阻断。外膜孔蛋白的缺失、突变或减少, 药物分子通过外膜的能力大大降低, 使鲍曼不动杆菌出现多重耐药性。马德里学者研究发现, 外膜蛋白 OMPs 的缺失与 OXA-24 的产生可导致鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药^[19], 另外, 减少 Caro 膜蛋白也造成碳青霉烯类耐药^[20]。Caro 蛋白的离子通道没有发现亚胺培南特异结合位点, 故出现了 Caro 蛋白是一种非特异性的离子通道的提法。鲍曼不动杆菌对多粘菌素的耐药机制与脂多糖(LPS)改变有关, 一是 LPS 合成被阻断, 使

外膜蛋白发生变化,对多粘菌素抗菌药物的亲和力下降导致耐药^[21],二是由于 PmrB 产生突变,PmrAB 的表达增加,导致 LPS 的改变而使敏感性降低^[22]。

3.4 药物主动外排泵机制 在鲍曼不动杆菌耐药的范畴中,主动外排机制作用明显,几乎涉及了所有抗菌药物耐药性的形成,主动外排泵能使不同结构的多种抗菌药物同时耐药。鲍曼不动杆菌主动外排系统的过度表达,能够降低细胞内药物浓度并提高药物耐受性。目前知道的有 AdeABC、AdeIJK、AdeXYZ、AdeDE 和 AbeM 等主动外排系统^[23],研究最多是外排泵操纵子 AdeABC。有报告提出 AdeB 基因参与了替加环素耐药机制的形成。敏感基因发生突变或表达改变后,可引起 AdeABC 表达的过度增强,从而增强了主动外排功能,导致多种药物无法发挥作用。

3.5 整合子系统的形成 国外学者认为整合子是一种运动性的 DNA 分子,能够捕获外源游离基因片断,是细菌遗传和变异的天然克隆和表达系统^[24]。MDRAB 的出现,可能是在整合酶的作用下 AB 被整合了多种耐药性基因的结果,目前已成为研究鲍曼不动杆菌耐药性的新课题。

4 小 结

综上所述,由于鲍曼不动杆菌的黏附性和生存能力极强,在医院特定区域和人群的感染率逐年增加,给医院感染控制提出了严峻挑战。MDRAB 的耐药性极强,是由于多种耐药机制并存,耐药机制复杂,特别是整合子系统能够捕获外源游离基因片断,使鲍曼不动杆菌获得多种耐药基因。应加强院内感染控制,密切关注耐药菌的易感人群;严格执行临床用药规范,预防或者降低耐药菌株出现;提倡多部门联合,开展多重耐药菌株的流行病学调查以及耐药机制的探索,制定有效的抗菌药物治疗方案,以延缓和阻断鲍曼不动杆菌连续产生的耐药性^[25-27]。

参考文献

[1] Gould IM. The epidemiology of antibiotic resistance[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32, Supplement 1 (11): 2-9.

[2] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(3): 538-582.

[3] 徐丽英,朱美珍,刘彩霞,等.多重耐药鲍曼不动杆菌医院感染的暴发和控制[J].浙江中西医结合杂志,2007,17(5):325-326.

[4] 薛炼,张亚茹,公衍文.2007~2011年鲍曼不动杆菌医院感染5年监测数据分析[J].国际检验医学杂志,2012,33(13):1650-1652.

[5] Markogiannakis H, Pachylaki N, Samara E, et al. Infections in a surgical intensive unit of a university hospital in Greece[J]. Int J Infect Dis, 2009, 13(2): 145-153.

[6] Mends RE, Bell JM, Turnidge JD, et al. Emergence and widespread dissemination of OXA-23, -24/40 and -58 carbapenemase among Acinetobacter spp in Asia-Pacific nations: report from the SENTRY Surveillance Program [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(1): 55-59.

[7] 廖祖松.鲍曼不动杆菌在ICU的耐药现状及药物选择[J].河北医学,2012,18(9):1315-1317.

[8] 李耘,吕媛,王珊.2010年度卫生部全国细菌耐药监测报告:非发酵革兰阴性杆菌耐药监测[J].中华医院感染学杂志,2011,21(24):5133-5137.

[9] 林锦喜,崔敏涛,张海英.多重耐药鲍曼不动杆菌对多粘菌素 B 与常用 20 种抗菌药物的耐药性研究[J].国际医药卫生导报,2013,

19(5):702-703.

[10] 王丹,许颖.鲍曼不动杆菌的分布特征及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(3):361-363.

[11] 王玮玮,王厚照.多重耐药鲍曼不动杆菌耐药机制研究进展[J].国际检验医学杂志,2011,32(21):2487-2489.

[12] Lin YC, Hsia KC, Chen YC, et al. Genetic basis of multidrug resistance in Acinetobacter clinical isolates in Taiwan[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(5): 2078-2084.

[13] Bush K, Fisher JF, Epidemiological E. Structural studies and Clinical Challenges of New β -Lactamases from Gram-Negative bacterial[J]. Annu Rev Microbiol, 2011, 65(1): 455-478.

[14] Ben RJ, Yang MC, Hsueh JC, et al. Molecular characterisation of multiple drug-resistant Acinetobacter Baumannii isolates in southern Taiwan[J]. Int J Antimicrob Agents Chemother, 2011, 38(5): 403-408.

[15] NCCLS. M100-S18 performance standards for Antimicrobial susceptibility testing, 18th information supplement, approved standards[S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2008.

[16] Amudhan SM, Sekar U, Arunagiri K, et al. OXA β -Lactamases mediated carbapenem resistance in acinetobacter baumannii [J]. Indian J Med Microbiol, 2011, 29(3): 269-274.

[17] 宋彩虹.鲍曼不动杆菌多重耐药机制研究进展[J].国际检验医学杂志,2012,33(15):1856-1858.

[18] 李依萍,李宜成.鲍曼不动杆菌的耐药机制[J].国际检验医学杂志,2013,34(7):840-843.

[19] NCCLS. M02-A10 performance standards for Antimicrobial susceptibility testing; approved standard[S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2008.

[20] Mussi M, limansky A, Relling V, et al. Horizontal gene transfer and assortative recombination within the acinetobacter baumannii clinical population provide genetic diversity at the single Caro gene, encoding a major outer membrane protein Channel[J]. J Bacteriol, 2011, 193(18): 4736-4748.

[21] Moffatt JH, Harper M, Adler B, et al. Insertion sequence ISA-ba11 is involved in colistin resistance and loss of lipopolysaccharide in Acinetobacter baumannii [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(6): 3022-3024.

[22] Arroyo LA, Herrera CM, Fernandez L, et al. The PmrCAB operon mediates polymyxin resistance in acinetobacter baumannii ATCC 17978 and clinical isolates through phosphoethanolamine modification lipid a[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(8): 3743-3751.

[23] 宋晓萍,刘萍萍,孙明娥,等.鲍曼不动杆菌耐药性监测与外排泵 adeB 基因表达水平检测[J].国际检验医学杂志,2011,32(12): 1297-1298.

[24] Fluit AC, Schmitz FJ. Class 1 integrons, gene cassettes, mobility and epidemiology[J]. J Clin Microbiol Infect Dis, 1999, 18(11): 761-770.

[25] 王厚照,张玲,尚碧莲,等.厦门地区泛耐药鲍氏不动杆菌临床分布与分子流行特征的研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(3):449-451.

[26] 王培升.ICU 鲍氏不动杆菌感染的危险因素及控制对策[J].医学信息:下旬刊,2011,24(5):25-26.

[27] 凌保东.鲍曼不动杆菌抗生素多重耐药性:耐药机制与感染治疗对策[J].中国抗生素杂志,2010,4(1):241-242.