

# 鲍曼不动杆菌耐药机制及治疗现状的研究

陈金莲, 刘泉波

(重庆医科大学附属儿童医院感染科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/

儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室/

儿童感染免疫重庆市重点实验室, 重庆 400014)

**摘要:**鲍曼不动杆菌是医院内重症感染常见的病原菌之一,其在临床上的病死率非常高。近年来世界各地多重耐药和泛耐药鲍曼不动杆菌的检出率都在不断升高,这对于临床治疗是一个艰巨的挑战。本文对鲍曼不动杆菌耐药机制及治疗现状作一综述,以期临床防治鲍曼不动杆菌感染以及抗生素的选用提供参考。

**关键词:**鲍曼不动杆菌;耐药机制;抗菌药物

**中图分类号:**R446.5

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2022.03.011

**文章编号:**1006-1959(2022)03-0045-04

## Study on Drug Resistance Mechanism and Treatment Status of Acinetobacter Baumannii

CHEN Jin-lian, LIU Quan-bo

(Department of Infection, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics/Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing 400014, China)

**Abstract:** Acinetobacter baumannii is one of the common pathogens of severe infection in hospitals, and its clinical fatality rate is very high. In recent years, the detection rate of multi-drug-resistant and pan-drug-resistant Acinetobacter baumannii has been increasing throughout the world, which is a difficult challenge for clinical treatment. This article summarizes the current research progress of the resistance and treatment of Acinetobacter baumannii, hoping to provide references for clinical prevention and treatment of Acinetobacter baumannii infection and the selection of antibiotics.

**Key words:** Acinetobacter baumannii; Drug resistance mechanism; Antibiotics

鲍曼不动杆菌 (Acinetobacter baumannii, Ab) 为不动杆菌属中最常见的一种革兰阴性杆菌,广泛存在于水、土壤、医院环境、人体皮肤、呼吸道、消化道和泌尿生殖道中,是引起医院内感染的重要致病菌<sup>[1]</sup>。当外界条件温和时,Ab 易大量繁殖并破坏宿主体内的正常菌群平衡,引起各种原发性或继发性感染<sup>[2,3]</sup>。近年来某些不合理的用药情况导致 Ab 的耐药率上升。据 2019 年 CHINET 中国细菌耐药监测网数据显示,非发酵革兰阴性杆菌在临床上的检出率为 23.8%,其中 Ab 所占的比例为 38.2%,排名第 1,主要来源于呼吸道、血液和泌尿道等标本;不动杆菌属对碳青霉烯类药物如美罗培南等的耐药率较前升高至 70%以上,对其他参与检测的抗菌药敏感性也多在 50%以上<sup>[4]</sup>。Ab 是致病性革兰氏阴性菌,具有先天存在的耐药基因介导产生先天耐药性,也容易被诱导产生新的耐药性,因而具有多种耐药机制<sup>[5-7]</sup>。本文对 Ab 耐药机制及治疗作一综述,以期临床防治 Ab 感染以及抗生素的选用提供参考。

### 1 耐药机制

Ab 的耐药基因可以通过质粒等可移动基因元

件作为桥梁彼此传播,从而创建抗生素耐药基因库,具有很高的遗传可塑性<sup>[8]</sup>。因此,Ab 对几乎所有的抗生素都可以产生耐药性,其耐药机制主要包括  $\beta$ -内酰胺酶的产生、主动外排泵机制的高效表达、外膜蛋白(outer membrane proteins, Omps)调控的细胞膜通透性改变、细菌靶向基因改变以及生物膜的形成等。

1.1  $\beta$ -内酰胺酶的产生 Ab 主要产生超广谱  $\beta$ -内酰胺酶、金属  $\beta$ -内酰胺酶、AmpC 型  $\beta$ -内酰胺酶、碳青霉烯水解酶这几种  $\beta$ -内酰胺酶。其中,碳青霉烯水解酶可以破坏美罗培南等抗菌药中的  $\beta$ -内酰胺环中的酰胺键,使其断裂而失去抗菌活性。临床中最常用的  $\beta$ -内酰胺酶分类方案是 Ambler 提出的基于氨基酸序列的分类方法,它将这些酶分为 A、B、C、D 共 4 个分子类别。B 类金属  $\beta$ -内酰胺酶和 D 类苯唑西林酶在 Ab 对碳青霉烯类抗菌药物耐药性的产生中起重要作用。B 类碳青霉烯酶的活性位点内含有金属离子,可以抵抗  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,但易受金属离子螯合剂的抑制,主要包括 NDM、IMP、VIM、SIM 等,故其又称为金属  $\beta$ -内酰胺酶。苯唑西林酶对甲氧西林、氯唑西林以及苯唑西林具有很强的水解作用,且可不受克拉维酸和乙二胺四乙酸的抑制。编码苯唑西林酶的基因是 blaOXA 等位基因,主要有天然的 blaOXA-5 基因和后天获得 blaOXA-23、blaOXA-24 和 blaOXA-58 等。研究发

作者简介:陈金莲(1996.6-),女,重庆人,硕士,住院医师,主要从事儿童感染性疾病的研究

通讯作者:刘泉波(1967.12-),女,重庆人,硕士,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事儿童感染及消化系统疾病的研究

现<sup>[9]</sup>, blaOXA-23 基因检出率最高, 其主要位于质粒和染色体上, 在不同分离菌株之间依赖整合子、转座子水平传播。目前报道了含有 blaOXA-23 基因的转座子主要有 Tn2006、Tn2007、Tn2008 和 Tn2009, 我国最常见的是 Tn2009 和质粒 PAZJ221。

**1.2 主动外排泵机制的高效表达** 抗生素的疗效取决于其在细胞内的浓度, 然而主动外排泵可以依赖质子动力势能将细菌中的抗生素排出细胞膜外, 从而使这些抗生素在细胞内无法维持最佳浓度, 达不到灭菌效果。细菌中广泛存在的质粒、整合子、插入序列、共同区等基因转移元件为编码外排泵的基因提供了媒介, 使其在细菌中水平传播, 因此细菌可以不断产生新的外排泵基因型。研究表明<sup>[10]</sup>, AdeABC、AdeFGH 和 AdeIJK 外排泵与细菌耐药有关, 其中 AdeABC 外排泵是被临床研究最早的外排系统, 也是产生耐药的最主要因素。AdeABC 属于耐药结节化细胞分化家族 (Resistance-nodulation-cell division, RND) 家族外排泵, 在几乎所有的 Ab 中都存在, 其主要包括 AdeB、AdeC 和 AdeA。AdeC 是 AdeABC 外排泵的最外层蛋白, 在外排过程中起重要作用。有研究发现<sup>[11]</sup>, 抑制 AdeC 能使细菌外排过程完全停止, 提高抗菌治疗的效果。

**1.3 Omps 调控的细胞膜通透性改变** Omps 镶嵌在外膜脂质双层内, 其起源于细胞表面, 并外膜囊一起传递。大部分外膜表面覆盖着一类具有高度选择性的通道蛋白, 被称之为膜孔蛋白, 这种膜孔蛋白聚合起来可以形成孔道。细菌外膜具有良好的通透性, 当编码此类通道蛋白的基因发生突变时会阻塞孔道, 使细菌外膜通透性下降, 导致药物不能正常进入细菌体内发挥作用<sup>[12]</sup>。有研究发现了一些与外膜相关的蛋白在 Ab 耐替加环素菌株中表达的证据<sup>[13]</sup>, 说明外膜通透性的变化与 Ab 耐替加环素的分子基础有关。目前在 Ab 中发现了不同类型的 Omps, 如 CarO、OmpA、OprD、OMPA, 这些孔蛋白不但与耐药性相关, 而且能作为水通道的介质, 通过活化半胱天冬酶诱导细胞凋亡, 调控结缔组织自噬, 在发病机制中发挥重要作用。

**1.4 细菌靶向基因改变** 细菌作用靶点经过修饰或靶位基因突变后, 药物与靶位相互作用的亲和力会下降, 从而发生耐药。比如, DNA 促旋酶是氟喹诺酮类药物作用于 Ab 的重要的靶点, 由 A、B 两种亚基组成, 当 gyrA 亚基发生突变时, 其与氟喹诺酮类药物之间的亲和力就会降低, 因此导致耐药。青霉素结合蛋白 (PBPs) 结构功能的改变以及表达的不足

也会导致亲和力降低而产生耐药, 如  $\beta$  内酰胺类抗菌药物, 就是因为 PBPs 发生改变, 导致抗菌药物与该蛋白的亲和力降低, 所以产生了耐药。

**1.5 生物膜的形成** Ab 易附着在生物和非生物表面, 并在其上形成生物膜<sup>[14]</sup>。生物膜是一种物理屏障, 是由细菌细胞群被自身产生的细胞外聚合物, 如多糖、蛋白质、核酸和脂类等物质包裹所形成的, 可以增强细菌对抗菌药物的抵抗力<sup>[15,16]</sup>。生物膜的形成使 Ab 对酸和干燥环境具有更高的抗性, 导致其在医院环境及医疗设备中更容易定植生长<sup>[17]</sup>。有研究表明<sup>[15]</sup>, 生物膜增加了 Ab 在相对湿度为 31% 环境中的生存时间, 有些分离株甚至可以存活将近 100 d。

## 2 治疗现状

**2.1  $\beta$ -内酰胺类抗生素的复合制剂**  $\beta$ -内酰胺类抗生素的复合制剂是一种  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂, 其中舒巴坦作为一种广谱酶抑制剂起到主要的抗感染作用, 它通过与 Ab 中的 PBP2 不可逆结合, 使细菌内多种  $\beta$ -内酰胺酶失去活性, 从而达到抑菌效果<sup>[18]</sup>。有研究表明<sup>[19]</sup>, 高剂量舒巴坦在治疗耐多药的 Ab 感染方面具有优势。临床通过应用舒巴坦、他唑巴坦和克拉维酸这 3 种药物治疗 Ab 感染, 但舒巴坦的治疗最为显著<sup>[5]</sup>。另有研究表明<sup>[20]</sup>, 高剂量舒巴坦与另一种单一抗菌剂如左氧氟沙星等联合使用, 相比其他方案具有更高的临床症状改善率和治愈率, 而在消除微生物和其他原因导致的继发性死亡率方面之间没有显著差异。

**2.2 多黏菌素类抗生素** 多黏菌素是一类对革兰阴性菌敏感性较高的广谱抗生素, 通过与磷脂酰胆碱的相互作用, 破坏细菌双层膜结构, 使细菌外层的通透性受到损坏, 致使细菌内的成分漏出, 从而抑制细菌的生长, 导致细菌死亡。有研究表明<sup>[21]</sup>, Ab 菌株对多黏菌素具有较高的敏感性, 是治疗 Ab 的最佳药物。黄靖宇等<sup>[22]</sup>研究表明, 对于严重的泛耐药 Ab 感染患者, 可以在多黏菌素的基础上联合用药, 该方案可获得明显的抗菌效应。但是多黏菌素易损伤肾功能及神经系统, 有研究表明<sup>[23]</sup>, 粘菌素与其他抗菌药物如左氧氟沙星、替加环素等联合使用可增加肾毒性发生风险, 使用时应谨慎。

**2.3 替加环素** 替加环素可结合于细胞核糖体 30S 亚单位, 使得肽链延长过程中断, 从而导致细菌停止生长, 达到超广谱的抗菌活性。替加环素作为一种蛋白合成抑制剂, 有望应用于治疗具有拮抗细菌外排泵能力的耐药菌感染, 但是其在血清含量较低, 不适用于治疗菌血症。在一项对 74 例 Ab 血流感染及耐

药性分析的研究中发现<sup>[24]</sup>,泛耐药菌占 55.4%,药敏试验提示对替加环素和阿米卡星敏感率超过 90.0%,但对其他抗生素的敏感率均低 40.0%。由此可见,替加环素仍然对 Ab 保持着较高的敏感性。但是替加环素单独频繁的使用可能会进一步提高 Ab 的耐药率,因此替加环素也可联合用药。有研究从细菌清除率的角度分析替加环素和其他抗生素合用,结果发现联合舒巴坦制剂治疗耐多药的 Ab 感染的抗菌疗效显著,细菌清除率较单一用药更高<sup>[25]</sup>。

**2.4 抗菌肽** 抗菌肽是未来对抗不动杆菌最有希望的抗菌药物之一,由生物体自然产生的,最早在昆虫中发现。抗菌肽可以作为先天免疫的一部分保护宿主抵抗病原体,它携带正电荷,能与携带负电荷的细菌细胞膜结合,破坏细菌细胞膜结构,使细胞内容物外泄。目前发现的抗菌肽包括人类、鳄鱼、青蛙、蜜蜂等多种生物抗菌肽。其中,人类抗菌肽即 LL-37,是抗菌肽家族中被研究最多的成员。该抗菌肽含有 37 个氨基酸,呈  $\alpha$  螺旋结构。作为先天免疫的一部分,LL-37 由多种细胞产生,其抗菌作用的主要机制是与脂多糖相互作用<sup>[26]</sup>。除抗菌特性外,其还有具有其他特性,如调节炎症反应、趋化、中和脂多糖及伤口闭合等<sup>[27,28]</sup>。

### 3 总结

目前临床上治疗 Ab 的抗生素主要包括碳青霉烯类、多粘菌素、舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、替加环素、氨基糖苷类等。由于 Ab 耐药基因相互之间的迅速传播,基于多粘菌素、替加环素与其他药物的联合治疗方案成为碳青霉烯耐药的 Ab 感染的治疗首选。但几乎所有的抗生素对碳青霉烯耐药的 Ab 的敏感性都在逐渐降低,而细菌耐药性的发展较于新型抗菌药的研究通常要更加迅速。因而,必须加强对 Ab 的流行病学及耐药性监测,掌握 Ab 的流行病学特征和耐药性及其变迁的动态趋势,对指导临床医生合理使用抗生素、防止和延缓细菌耐药性的产生和预防院内感染的发生具有十分重要的意义。

### 参考文献:

[1] Geisinger E, Huo W, Hernandez-Bird J, et al. *Acinetobacter baumannii*: Envelope Determinants That Control Drug Resistance, Virulence, and Surface Variability[J]. *Annu Rev Microbiol*, 2019, 73(1): 481-506.

[2] Khazaal SS, Al-Kadmy IMS, Aziz SN. Mechanism of pathogenesis in multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care unit[J]. *J Gene Reports*, 2020, 18(3): 100557.

[3] 王玉巧, 王萍, 何琼, 等. 某医院 ICU 鲍曼不动杆菌感染的耐药性及抗菌药物使用临床研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2020, 42(8):

742-744.

[4] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(3): 233-243.

[5] Chakravarty B. Genetic mechanisms of antibiotic resistance and virulence in *Acinetobacter baumannii*: background, challenges and future prospects[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(5): 4037-4046.

[6] Skariyachan S, Taskeen N, Ganta M, et al. Recent perspectives on the virulent factors and treatment options for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2019, 45(3): 315-333.

[7] Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017(7): 55.

[8] Wareth G, Brandt C, Sprague LD, et al. *Acinetobacter baumannii* Spatio-Temporal Distribution of in Germany - A Comprehensive Systematic Review of Studies on Resistance Development in Humans (2000-2018) [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(3): 375.

[9] Chen Y, Gao J, Zhang H, et al. Spread of the blaOXA-23-Containing Tn2008 in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates Grouped in CC92 from China [J]. *Front Microbiol*, 2017(8): 163.

[10] Abdi SN, Ghotaslou R, Ganbarov K, et al. *Acinetobacter baumannii* Efflux Pumps and Antibiotic Resistance [J]. *Infect Drug Resist*, 2020(13): 423-434.

[11] Verma P, Tiwari V. Targeting Outer Membrane Protein Component AdeC for the Discovery of Efflux Pump Inhibitor against AdeABC Efflux Pump of Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2018, 76(3): 391-400.

[12] 吴萌萌, 徐家根, 梅亚宁, 鲍曼不动杆菌细胞内的舒巴坦浓度与外膜蛋白表达相关性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016(20): 1897-1900.

[13] Yang N, Liu Y, He P, et al. iTRAQ-Based Differential Proteomic Analysis Reveals the Pathways Associated with Tigecycline Resistance in *Acinetobacter baumannii* [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3): 1327-1339.

[14] Krzysciak P, Chmielarczyk A, Pobiega M, et al. *Acinetobacter baumannii* isolated from hospital-acquired infection: biofilm production and drug susceptibility [J]. *APMIS*, 2017, 125(11): 1017-1026.

[15] Peng Q, Lin F, Ling B. In vitro activity of biofilm inhibitors in combination with antibacterial drugs against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18097.

[16] Saipriya K, Swathi C, Ratnakar KS, et al. Quorum-sensing system in *Acinetobacter baumannii*: a potential target for new drug development [J]. *J Appl Microbiol*, 2020, 128(1): 15-27.

[17] Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(2): 91-102.

- [18]Piperaki E,Tzouveleki L,Miriagou V,et al.Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment[J].Clin Microbiol Infect,2019,25(8):951-957.
- [19]Chen H,Liu Q,Chen Z,et al.Efficacy of sulbactam for the treatment of *Acinetobacter baumannii* complex infection: A systematic review and meta-analysis[J].J Infect Chemother,2017,23(5):278-285.
- [20]Liu J,Zhu F,Feng B,et al.Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis[J].J Glob Antimicrob Resist,2021,24(8):136-147.
- [21]Reza M,Mohsen H,Aghil B,et al.Evaluation of Polymyxin B Susceptibility Profile and Detection of Drug Resistance Genes among *Acinetobacter Baumannii* Clinical Isolates in Tehran, Iran during 2015-2016[J].Mediterr J Hematol Infect Dis,2018,10(1):e2018044.
- [22]黄靖宇,黄华,方威,等.多粘菌素B联合其它抗生素治疗IRAB及IRPAE感染有效性研究[J].汕头大学医学院学报,2017,30(4):231-232,244.
- [23]Oliva A,Garzoli S,De Angelis M,et al.In-Vitro Evaluation of Different Antimicrobial Combinations with and without Colistin Against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter Baumannii*[J].Molecules,2019,24(5):886.
- [24]Wu H,Liu W,Zhu M,et al.Research and analysis of 74 bloodstream infection cases of *Acinetobacter baumannii* and drug resistance [J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(6):1782-1786.
- [25]王梦鹤,明德松.替加环素和头孢哌酮/舒巴坦钠单独及联合治疗泛耐药鲍曼不动杆菌感染的经济学分析[J].检验医学与临床,2020,17(10):1421-1424.
- [26]Neshani A,Sedighian H,Mirhosseini S,et al.Antimicrobial peptides as a promising treatment option against *Acinetobacter baumannii* infections[J].Microb Pathog,2020,146(5):104238.
- [27]Karakonstantis S,Kritsotakis E,Gikas A.Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems [J].Infection,2020,48(6):835-851.
- [28]Madadi-Goli N,Moniri R,Bagheri-Josheghani S,et al.Sensitivity of levofloxacin in combination with ampicillin-sulbactam and tigecycline against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J].Iran J Microbiol,2017,9(1):19-25.
- 收稿日期:2021-09-08;修回日期:2021-09-23  
编辑/杜帆