

· 综述 ·

# 不动杆菌新近流行趋势与耐药机制及其治疗策略的研究进展

张海军 夏照帆 胡晓燕

近年来,国内外陆续出现了多重耐药的不动杆菌在烧伤病房内流行的报道,引起众多学者的关注。不动杆菌属是致病力较低的条件致病菌,广泛存在于水、土壤、医院环境和人体的皮肤表面,已成为医院获得性感染的主要致病菌之一。随着广谱抗菌药物的广泛应用,抗生素选择压力逐渐加大,多重耐药不动杆菌日趋增多,特别是在重症监护病房(ICU)、严重烧伤病房。耐药菌株对目前常用的抗生素几乎均可耐药,并且容易通过交叉感染在医院内爆发流行,给临床抗感染治疗带来很大困难。笔者对不动杆菌(以鲍氏不动杆菌为主)的新近流行趋势及其可能的耐药机制作一简单阐述,并提出相关治疗策略供同道参考。

## 1 流行趋势

### 1.1 国外概况

在 20 世纪 90 年代,世界各地相继出现了多重耐药不动杆菌的流行,逐渐引起了人们的关注。该现象自 1991 年首次在美国出现<sup>[1]</sup>以来,1992 年西班牙巴塞罗那的一家综合性医院中爆发了一场持续的多重耐药不动杆菌感染,后来又在马德里 Ramon Cajal 医院爆发流行了包含碳青霉烯水解酶的多重耐药鲍氏不动杆菌菌株引起的感染<sup>[2]</sup>。2003 年,在法国图卢兹也发现了一种新型耐药不动杆菌菌株<sup>[3]</sup>。

### 1.2 国内概况

国内有学者曾报道 1998 年多重耐药鲍氏不动杆菌致烧伤患者重度感染 1 例<sup>[4]</sup>,使不动杆菌逐渐进入人们的视野。随后在一些大城市开展了较大规模的临床研究,比如:武汉 8 家医院对 1999 年 1 月—2000 年 12 月鲍氏不动杆菌耐药现状的研究结果表明,该菌多重耐药菌株多见,机制可能与大量广谱抗生素的选择压力有关<sup>[5]</sup>;广州 12 家医院对 1998—2001 年临床分离的 436 株不动杆菌菌株的分析结果表明,不动杆菌耐药现象较普遍<sup>[6]</sup>。

## 2 耐药机制

目前,已观察到不动杆菌尤其是鲍氏不动杆菌对内酰胺类、头孢菌素类、喹诺酮类、氨基糖苷类等抗生素均有不同程度的耐药,其耐药机制多种多样,给临床治疗带来了极大的困难。现将这些主要机制分类如下。

### 2.1 整合机制

1998—2000 年, Yeh 等<sup>[7]</sup>通过抗遗传因子型和基因型从医院分离出 91 株鲍氏不动杆菌菌株。利用脉冲凝胶电泳对耐药菌株进一步分型,结果证实:来自外科 ICU 与其他病房的同名菌株是完全相同的或同源的。R-25 菌株对不同抗生素耐药性的观察结果显示,该菌株包含内部整合酶和 2 族盒式整合子,每个盒式整合子编码 1 个开放的阅读框,表现出不同的耐药基因。这 2 族中包含 blaIMP-1,它不同于与整合子相关的耐药性是从可转移质粒中获得的。因此与鲍氏不动杆菌相关的院内感染流行具有不同的耐药机制,尤其在抗生素的高强度选择压力下,耐药情况可以随着质粒和整合子相关的菌株联合而改变。

Gallego 和 Towner<sup>[8]</sup>从西班牙北部地区某医院临床分离的 70 株鲍氏不动杆菌菌株中,用 PCR 法检测出某类整合子结构的存在。这类整合子结构包括 21 个不同的随机扩增多态 DNA 基因型,具有 10 种抗菌谱结构。在 59 株(84%)中共找到 4 种不同的整合子结构,其中主要的 2 种分别存在于 20 和 30 株中。没有明确的现象提示抗菌谱差异与整合子的存在是否相关,但对 2 种整合子的内部序列分析显示,基因编码 ANT(2')腺苷酸转移酶活性和 AAC(6')-Ib 乙酰转移酶的活性具有同源性。菌株对氨基糖苷类的耐药性范围表型分析结果表明,许多菌株会产生一种含氨基糖苷修饰酶的化合物;通过 PCR 检测到,大多数对阿米卡星耐药的整合子与一个编码 APH(3')-VI 的磷酸转移酶有关;随机扩增多态 DNA 分析结果表明,该地区所有分离出的菌株中,产生 APH(3')-VI 的菌株与西班牙其他地区流行的带有整合子和 APH(3')-VI 的不动杆菌属菌株不

作者单位:200433 上海,第二军医大学长海医院全军烧伤中心





- [2] Bou G, Cervero G, Dominguez MA, et al. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of beta-lactamases. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(9): 3299 - 3305.
- [3] Poirel L, Marque S, Heritier C, et al. OXA-58, a novel class D [beta]-lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(1): 202 - 208.
- [4] 方晓霞, 杨月霞, 邱付兰, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌致烧伤患者重度感染一例. *上海医学检验杂志*, 1999, 14(3): 191.
- [5] 施金玲, 蔡璇, 李从英, 等. 武汉地区 8 家医院鲍曼不动杆菌多重耐药现状. *医学新知杂志*, 2002, 12(2): 97 - 98.
- [6] 叶惠芬, 杨银梅, 陈惠铃, 等. 广州地区不动杆菌耐药调查. *中国微生物学杂志*, 2003, 15(5): 270 - 271.
- [7] Yeh KM, Siu LK, Chang JC, et al. Variable resistance patterns of integron-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in a surgical intensive care unit. *Microb Drug Resist*, 2004, 10(2): 177 - 183.
- [8] Gallego J, Towner KJ. Carriage of class 1 integrons and antibiotic resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from northern Spain. *J Med Microbiol*, 2001, 50(1): 71 - 77.
- [9] Segal H, Thomas R, Gay Elisha B. Characterization of class 1 integron resistance gene cassettes and the identification of a novel IS-like element in *Acinetobacter baumannii*. *Plasmid*, 2003, 49(2): 169 - 178.
- [10] Fetiye K, Karadenizli A, Okay E, et al. Comparison in a rat thigh abscess model of imipenem, meropenem and cefoperazone-sulbactam against *Acinetobacter baumannii* strains in terms of bactericidal efficacy and resistance selection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2004, 8(3): 2.
- [11] Corbella X, Monter A, Pujol M, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(11): 4086 - 4095.
- [12] Vila J, Ruiz J, Goni P, et al. Quinolone-resistance mutations in the topoisomerase IV *parC* gene of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 1997, 39(6): 757 - 762.
- [13] Spence RP, Towner KJ. Frequencies and mechanisms of resistance to moxifloxacin in nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52(4): 687 - 690.
- [14] Donald HM, Scaife W, Amyes SGB, et al. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA beta-lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(1): 196 - 199.
- [15] Quale J, Bratu S, Landman D, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York City *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(2): 214 - 220.
- [16] Limansky AS, Mussi MA, Viale AM. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(12): 4776 - 4778.
- [17] Garcia A, Solar H, Gonzalez C, et al. Effect of EDTA on the resistance of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* to the bactericidal activity of normal human serum. *J Microbiol*, 2000, 49(11): 1047 - 1050.
- [18] Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(12): 3375 - 3380.
- [19] Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore DM. Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, molecular class D beta-lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(2): 583 - 588.
- [20] Kiffera CRV, Sampaio JLM, Sinto S, et al. In vitro synergy test of meropenem and sulbactam against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Diagnostic Microbiol Infectious Disease*, 2005, 52(4): 317 - 322.
- [21] Altoparlak U, Aktas F, Celebi D, et al. Prevalence of metallo-beta-lactamase among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from burn wounds and in vitro activities of antibiotic combinations against these isolates. *Burns*, 2005, 31(6): 707 - 710.
- [22] Timurkaynak F, Can F, Azap OK, et al. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 27(3): 224 - 228.

(收稿日期: 2006-02-23)

(本文编辑: 赵敏)

## · 广告目次 ·

(一) 珠海亿胜生物制药有限公司(封二)

(五) 上海贵群经贸有限公司(对正文)

(二) 长沙达瑞奇实业有限公司(对中文目次 2)

(六) 兴运实业(成都)有限公司(封三)

(三) 南阳国防科技工业电器研究所(对英文目次 1)

(七) 常熟汇涵医用材料厂(封四)

(四) 开封康复医用设备厂(对英文目次 2)