

- um difficile in the stool samples of patients with suspected Clostridium difficile Infection: a meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(7): e81-90.
- [18] Ryder AB, Huang Y, Li HJ, et al. Assessment of Clostridium difficile infections by quantitative detection of tcdB toxin by use of a real-time cell analysis system[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(11): 4129-4134.
- [19] Planché T, Aghaizu A, Holliman R, et al. Diagnosis of Clostridium difficile infection by toxin detection kits: a systematic review[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(12): 777-784.
- [20] Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile infection (CDI)[J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15(12): 1053-1066.
- [21] Tenover FC, Novak-Weekley S, Woods CW, et al. Impact of strain type on detection of toxigenic Clostridium difficile: comparison of molecular diagnostic and enzyme immunoassay approaches[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(10): 3719-3724.
- [22] Shetty N, Wren MWD, Coen PG. The role of glutamate dehydrogenase for the detection of Clostridium difficile in faecal samples: a meta-analysis[J]. J Hosp Infect, 2011, 77(1): 1-6.
- [23] Ticehurst JR, Aird DZ, Dam LM, et al. Effective detection of toxigenic Clostridium difficile by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(3): 1145-1149.
- [24] Chapin K. Discrepancies in testing recommendations for Clostridium difficile infection: updated review favors amplification test systems[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2012, 12(3): 223-226.
- [25] Sharp SE, Ruden LO, Pohl JC, et al. Evaluation of the C. Diff Quik Chek Complete Assay, a new glutamate dehydrogenase and A/B toxin combination lateral flow assay for use in rapid, simple diagnosis of clostridium difficile disease [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(6): 2082-2086.
- [26] 何英, 陆学东, 李海静, 等. 检测艰难梭菌感染的五种方法比较[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(12): 1139-1144.
- [27] Norén T, Alriksson I, Andersson J, et al. Rapid and sensitive loop-mediated isothermal amplification test for Clostridium difficile detection challenges cytotoxin B cell test and culture as gold standard[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(2): 710-711.
- [28] Chow WH, McCloskey C, Tong Y, et al. Application of isothermal helicase-dependent amplification with a disposable detection device in a simple sensitive stool test for toxigenic Clostridium difficile[J]. J Mol Diagn, 2008, 10(5): 452-458.
- [29] Kvach EJ, Ferguson D, Riska PF, et al. Comparison of BD GeneOhm Cdiff real-time PCR assay with a two-step algorithm and a toxin A/B enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of toxigenic Clostridium difficile infection[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(1): 109-114.
- [30] Babady NE, Stiles J, Ruggiero P, et al. Evaluation of the Cepheid Xpert Clostridium difficile Epi assay for diagnosis of Clostridium difficile infection and typing of the NAP1 strain at a cancer hospital[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(12): 4519-4524.
- [31] Boyanton BL Jr, Sural P, Loomis CR, et al. Loop-mediated isothermal amplification compared to real-time PCR and enzyme immunoassay for toxigenic Clostridium difficile detection[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(3): 640-645.
- [32] Pancholi P, Kelly C, Raczkowski M, et al. Detection of toxigenic Clostridium difficile: comparison of the cell culture neutralization, Xpert C. difficile, Xpert C. difficile/Epi, and Illumigene C. difficile assays[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(4): 1331-1335.
- [33] Karre T, Sloan L, Patel R, et al. Comparison of two commercial molecular assays to a laboratory-developed molecular assay for diagnosis of Clostridium difficile infection [J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(2): 725-727.
- [34] Novak-Weekley SM, Marlowe EM, Miller JM, et al. Clostridium difficile testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(3): 889-893.
- [35] Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA)[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31(5): 431-455.

(收稿日期: 2012-12-06)

## • 综 述 •

## 鲍曼不动杆菌的耐药机制

李依萍 综述, 李宜成 审校

(甘肃省兰州市解放军第一医院检验科, 甘肃兰州 730000)

关键词: 鲍曼不动杆菌; 耐药性; 微生物;  $\beta$ 内酰胺酶类; 抗菌药

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 07. 040

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)07-0840-04

鲍曼不动杆菌由 Beijerinck 于 1911 年发现后, 直到上世纪 70 年代, 对绝大多数抗菌药物都敏感, 随着广谱抗菌药物的广泛应用, 其耐药性问题日趋严重, 已大量呈现出多重耐药甚至泛耐药趋势, 成为了最重要的院内感染的病原菌之一。美国加州大学 2011 年细菌耐药监测报告显示, 鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的敏感率除美洛培南和阿米卡星外, 均不超过 60%,

其中对头孢类抗菌药物的敏感率最低。我国卫生部 2010 年度全国细菌耐药监测结果也显示鲍曼不动杆菌占非发酵菌的 35.5%。除多黏菌素(敏感率 97.2%)和米诺环素(敏感率 62.7%)外, 鲍曼不动杆菌对其他被测试抗菌药物敏感率均小于 50.0%, 对碳青霉烯类敏感率约为 45.0%<sup>[1]</sup>。

鲍曼不动杆菌不仅在染色体上存在耐药基因, 并且有很强

的从外界吸收耐药基因的能力,因而其耐药机制复杂、种类繁多。鲍曼不动杆菌对一种或一类抗菌药物的耐药往往牵涉多种耐药机制,而一种耐药机制造成的细菌改变也可以导致几种药物甚至毫不相关的几类药物耐药。

## 1 产生灭活酶或钝化酶对抗菌药物进行水解或修饰

### 1.1 $\beta$ 内酰胺酶

早在 1940 年,Abraham 等学者就发现了  $\beta$ -内酰胺酶(BLA)<sup>[2]</sup>。细菌产生  $\beta$ 内酰胺酶是目前耐药细菌中最广泛、研究得最深入的耐药机制。产生  $\beta$ 内酰胺酶是鲍曼不动杆菌最主要的耐药机制。 $\beta$ 内酰胺酶种类繁多,按 Ambler 分类可划分为 A、B、C、D4 类<sup>[3]</sup>。

AmpC 酶属于 Ambler 分类法中的 C 类酶,可以分解青霉素、头孢菌素和单环酰胺类抗菌药物,不被克拉维酸抑制,可被氯唑西林抑制。AmpC 酶是所有鲍曼不动杆菌都可以分泌的一种  $\beta$ 内酰胺酶,其编码基因 ampC 位于染色体上。鲍曼不动杆菌可以天然地低水平表达此酶,不需要  $\beta$ 内酰胺类抗菌药物的诱导。通过对 ampC 基因进行序列分析和对 AmpC 酶进行酶学研究,可将鲍曼不动杆菌来源的 AmpC 酶分为 ADC-1 到 ADC-7 共 7 种。AmpC 酶表达水平的调节是通过在起始密码子上游的插入序列 ISAba1 上调 ampC 基因的表达来实现的<sup>[4]</sup>。纯化 AmpC 酶后,对其进行酶学研究发现,AmpC 酶可使头孢他啶和头孢噻肟的水解速度增加 100 倍,但不能水解碳青霉烯类抗菌药物。将 ampC 基因转入大肠埃希菌中,可使大肠埃希菌对头孢他啶和头孢噻肟表现中度耐药。2009 年发现了质粒介导的广谱 AmpC 酶(ESAC),可以高效地表达,造成头孢塞肟和头孢他啶等头孢类抗菌药物的耐药,但目前未见鲍曼不动杆菌产此酶的报道。

属于 Ambler 分类的 A 类酶的 TEM、SHV、VEB、PER 和 CTX 的许多变体都在鲍曼不动杆菌中被发现,属于超广谱  $\beta$ 内酰胺酶(ESBLs),可使细菌对青霉素、单环  $\beta$ 内酰胺类抗菌药物和第 1、2、3 代头孢菌素耐药,但对头霉素类、碳青霉烯类抗菌药物敏感,并可被克拉维酸抑制。这些酶是通过质粒以转化的方式获得的 bla 基因表达的。TEM 型 ESBLs 有 71 种,鲍曼不动杆菌中最常见的  $\beta$ -内酰胺酶是 TEM-1。鲍曼不动杆菌菌体内同时存在 bla(TEM-1)和 bla(OXA-23)基因则与其对亚氨培南的耐药性高度相关<sup>[5]</sup>。bla(TEM-2)基因由转座子介导,造成鲍曼不动杆菌对青霉素的耐药。TEM-1、TEM-2 广泛存在,是鲍曼不动杆菌对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制。SHV 型 ESBLs 有 28 种,其中 SHV-1 最为常见,有 20% 对氨苄西林耐药。SHV-238、-240 位点突变分别对水解头孢他啶和头孢噻肟起关键作用。有研究发现 30% 鲍曼不动杆菌携带由质粒介导的 SHV 酶。CTX-M 对头孢噻肟水解能力强,而对头孢他啶水解能力弱,因此体外药敏试验中产生此酶的菌株常对头孢噻肟耐药而对头孢他啶较敏感。CTX-M 主要见于肠杆菌科细菌,在鲍曼不动杆菌内发现此酶的报道比较少<sup>[6]</sup>。

1985 年首先在英国报道的 OXA 类酶属于 Ambler 分类的 D 类酶。OXA 类酶广泛存在于鲍曼不动杆菌内,可以水解苯唑西林。OXA 类酶常与外膜孔道蛋白的减少和主动外排泵协同作用,因而在临床上鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的重要机制。根据氨基酸序列的差异可以将 OXA 碳青霉烯酶分为八组,与鲍曼不动杆菌有关的有 4 组,即 OXA-23 组、OXA-24 组、OXA-51 和 OXA-58 组,具体分类见文献<sup>[7]</sup>。除 OXA-51 外,其余的 OXA 类酶,如 OXA-23 到 OXA-27 和

OXA-40、-49、-58,都有很强的水解碳青霉烯类抗菌药物的活性。OXA-23 组和 OXA-51 组是最为常见的 2 组<sup>[8]</sup>。将 bla(OXA-58)基因克隆到对头孢类和碳青霉烯类均敏感的鲍曼不动杆菌中,结果发现阿莫西林和碳青霉烯类抗菌药物的 MIC 值都有较大地提高,但对头孢菌素类 MIC 值的提高却很少,而将 bla(OXA-58)基因克隆至可以高表达主动排泵 AdeABC 的鲍曼不动杆菌中,发现头孢噻肟和头孢吡肟的 MIC 值都有显著地提高,对亚氨培南和美洛培南的 MIC 值提高了 16 倍。这表明 OXA 类酶与主动外排泵和外膜孔蛋白的减少有协同作用,两种因素同时存在,可以显著提高 OXA 类酶的抗药性。将 OXA-58 的同源模型与 OXA-24、OXA-48 和 OXA-10 的晶体结构进行比较,发现它们都能巧妙地改变活性部位的结构,以利于与亚氨培南紧密结合,然后水解亚氨培南<sup>[9]</sup>。

金属  $\beta$ 内酰胺酶属于 Ambler 分类法的 B 类酶,可使鲍曼不动杆菌对青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类以及克拉维酸、舒巴坦等常见的  $\beta$ 内酰胺酶抑制剂耐药,但可被乙二胺四乙酸(EDTA)及巯基化合物所抑制。在鲍曼不动杆菌内发现的金属  $\beta$ 内酰胺酶主要有 VIM、IMP 和 SIM 型。IMP 型金属  $\beta$ 内酰胺酶对青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类药物均有不同程度的水解活性,但几乎不水解氨基曲南,也不被  $\beta$ 内酰胺酶抑制剂所抑制。VIM 型金属  $\beta$ 内酰胺酶与 IMP 型相似,是最常见的金属  $\beta$ 内酰胺酶表型<sup>[6]</sup>。SIM 型金属  $\beta$ 内酰胺酶位于 I 类整合子的基因盒中。在临床分离的鲍曼不动杆菌中发现,有的鲍曼不动杆菌同时具有 OXA 基因和金属  $\beta$ 内酰胺酶基因,所有这些包含两种酶基因的菌株,其 MIC 值至少都为 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[5]</sup>。2008 年 Young 等首次报道了一种新的金属  $\beta$ 内酰胺酶,即 NDM-1<sup>[10]</sup>。2010 年 8 月,The Lancet Infectious Diseases 杂志发表的一篇关于 NDM-1 酶及产 NDM-1 酶细菌在印度、英国和巴基斯坦的流行情况的文章,引起了国内外学者和媒体的广泛关注和报道<sup>[11]</sup>。产 NDM-1 酶的细菌仅对多粘菌素、替加环素和氨基曲南敏感,对其他所有抗菌药物均表现出高度的耐药性,一度被称为“超级细菌”。目前产 NDM-1 的细菌已分布于全世界很多国家,主要是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌,在鲍曼不动杆菌中也有报道。我国也有产 NDM-1 的细菌的报道<sup>[12]</sup>,在 2010 年卫生部发布的《携带 NDM-1 耐药基因细菌检测情况通报》中共报道 3 例,其中 1 例为鲍曼不动杆菌。目前还有不少关于 NDM-2 的报道<sup>[13]</sup>。

### 1.2 氨基糖苷修饰酶

产生氨基糖苷修饰酶钝化氨基糖苷类抗菌药物是鲍曼不动杆菌抗此类抗菌药物的最重要机制。氨基糖苷修饰酶包括:氨基糖苷磷酸转移酶(APH)、乙酰基转移酶(AAC)和腺苷酰转移酶(ANT)。APH 是能磷酸化所有氨基糖苷类抗菌药物的羟基酶。AAC 主要以乙酰辅酶 A 作为乙酰基的供体,使氨基糖苷类抗菌药物游离氨基乙酰化。ANT 的作用机制是利用 ATP 为第二底物,修饰氨基糖苷类抗菌药物的羟基。氨基糖苷类抗菌药物的游离氨基乙酰化,游离羟基磷酸化、核苷化后,药物不易进入菌体内,从而导致细菌对氨基糖苷类抗菌药物耐药。对氨基糖苷类抗菌药物敏感的鲍曼不动杆菌不含有这几类酶,而对氨基糖苷类抗菌药物耐药的鲍曼不动杆菌至少含一种酶,经常在同一菌体内同时出现多种酶的现象<sup>[14]</sup>。

## 2 主动外排

主动外排机制在鲍曼不动杆菌的耐药中具有重要的作用,

几乎参与鲍曼不动杆菌对所有抗菌药物的耐药过程。主动外排泵可造成结构不同的多类抗菌药物同时耐药。目前研究最多的外排泵操纵子是 AdeABC, 受一个双组分信号传导系统调节, 属于耐药小节细胞分裂家族 (RND)。在 AdeABC 中, AdeA 是细胞膜蛋白, AdeB 是泵出蛋白, 完成底物的泵出, 灭活 AdeB, 可以使庆大霉素、卡那霉素的 MIC 值分别降低 48 倍和 8 倍, 氨基糖苷类、头孢他啶、四环素类和氟喹诺酮类的 MIC 值至少降低 2 倍。AdeC 在 AdeABC 中不是必需的。鲍曼不动杆菌对环丙沙星的耐药性即与 adeB 的表达水平密切相关。有研究显示, adeB 高表达, 同时伴有 parC 和 gyrA 突变的鲍曼不动杆菌几乎全部对环丙沙星耐药, adeB 高表达, 没有 parC 和 gyrA 突变的鲍曼不动杆菌对环丙沙星的耐药性表现为中介, adeB 低水平表达, 没有 parC 和 gyrA 突变的鲍曼不动杆菌对环丙沙星敏感<sup>[15]</sup>。AdeABC 也是替加环素耐药的重要机制之一, 阻断 AdeB 可使新生抗菌药物替加环素完全恢复其敏感性<sup>[16]</sup>。

鲍曼不动杆菌对四环素类抗菌药物的主要耐药机制之一是由 TetA 和 TetB 转座子介导的外排泵, Tet 外排泵属于易化子超家族 (MFS) 主动外排系统, 其中 tetB 基因位于染色体的 Tn6166 基因岛上, 表达的外排泵 TetB 可作用于四环素及米诺环素<sup>[17]</sup>; 而 TetA 为仅作用于四环素的外排泵。

AbeM 外排泵属于多药及毒物外排 (MATE) 家族, 可以提高诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星等氟喹诺酮类抗菌药物和庆大霉素的 MIC 值。AdeFGH 属于 RND 外排泵系统, 可以提高对氟喹诺酮、四环素、替加环素、氯霉素、克林霉素、甲氧苄啶、复方磺胺甲恶唑、十二烷基硫酸钠和对如溴化乙啶、沙黄 O 和吡啶橙等染料的外排<sup>[18]</sup>。

### 3 外膜孔蛋白和青霉素结合蛋白的改变

外膜孔蛋白形成一个亲水性的通道, 允许营养物质和抗菌药物进入细胞内。鲍曼不动杆菌在抗菌药物的选择压力下很容易下调孔蛋白的表达量, 而不需要从外界获取新的基因。由于鲍曼不动杆菌外膜孔蛋白的数量少、渗透性差, 所以其对头孢菌素类抗菌药物的扩散能力只有铜绿假单胞菌的 1/7 ~ 1/2。

许多抗亚胺培南的鲍曼不动杆菌暴发流行都是由于外膜孔蛋白的丢失引起的。外膜孔蛋白和青霉素结合蛋白的改变是鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要原因之一。Quale 等报道抗亚胺培南的鲍曼不动杆菌可以减少 47、44 和 37kDa 的外膜孔蛋白的表达量, 并可同时增加 AmpC 酶的表达<sup>[19]</sup>。而在马德里的一项研究中, 22、33kD 的外膜孔蛋白缺失合并 OXA-24 型碳青霉烯酶的产生导致了鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药。鲍曼不动杆菌至少有 5 种孔蛋白, 其中研究得最多的是热修饰蛋白 HMP-AB, 以单体形式存在, 其 N 端跨越整个外膜, C 端与细胞壁上的肽聚糖相连。HMP-AB 对小分子物质 (如抗菌药物) 的渗透性差, 所以是鲍曼不动杆菌天然耐药的机制之一。CarO 蛋白也是研究得较多的孔蛋白, 它与 Omp25 连接在一起。在 carO 基因的 3' 端有一个 975bp 的插入序列 ISAbA825, 在抗菌药物的选择压力下, 可通过此插入序列灭活孔蛋白基因而形成耐药, CarO 膜蛋白的减少往往造成对碳青霉烯类抗菌药物的耐药<sup>[20]</sup>。

### 4 抗菌药物作用靶点的改变

鲍曼不动杆菌对氟喹诺酮类药物的主要耐药机制是其作

用靶点的改变, 特别是喹诺酮耐药决定区 (QRDR) 的基因突变, 即 DNA 解旋酶基因 gyrA 和拓扑异构酶基因 parC 的突变, 是染色体介导的耐药。gyrA 基因编码的细菌解旋酶 A 亚基和 parC 基因编码的细菌拓扑异构酶 IV 的 C 亚基是喹诺酮类药物的主要作用靶点, 通过抑制解旋酶或拓扑异构酶 IV 的活性, 阻碍细菌 DNA 复制而达到杀菌作用。当 GyrA 亚基的 Ser83 和/或 ParC 亚基的 Ser80 位点或 Ser84 的氨基酸改变, 可以导致酶和药物的亲和力下降, 使萘啶酸、环丙沙星、左氧氟沙星和莫西沙星的 MIC 值显著提高<sup>[21]</sup>。另外质粒介导的喹诺酮类耐药基因 qnr 和 aac-(6')-Ib-cr 尚未有在鲍曼不动杆菌中的报道。

特别值得关注的是鲍曼不动杆菌对多粘菌素的耐药。近年来由于多重耐药甚至泛耐药鲍曼不动杆菌的大量出现, 多粘菌素已被越来越多的作为治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染的最后一道防线。然而已有不少对多粘菌素耐药的鲍曼不动杆菌的报道<sup>[22]</sup>, 其耐药机制有以下两种: 一是鲍曼不动杆菌可以通过插入序列 ISAbA11 使合成脂质 A 的基因 lpxA、lpxC 和 lpxD 失活, 脂多糖的合成受阻, 外膜蛋白产生变化, 对多粘菌素抗菌药物的亲和力下降, 从而造成对多粘菌素的高度耐药<sup>[23]</sup>。另一个机制是在 PmrCAB 调节系统中, 由于 PmrB 发生一个以上的突变, PmrAB 表达量增加, 导致表达的 PmrC 将磷酸氨基乙醇通过酰化反应连接到脂质 A 上, 使脂多糖 (LPS) 发生改变而导致鲍曼不动杆菌对多粘菌素类抗菌药物耐药<sup>[24]</sup>。

16S rRNA 甲基化酶也不断地在鲍曼不动杆菌中被发现<sup>[25]</sup>, 它能作用于 16S rRNA 中氨基糖苷类抗菌药物的作用靶位, 通过甲基化修饰, 使得两者亲和力下降, 而导致除链霉素以外的其他全部氨基糖苷类抗菌药物高水平的耐药。armA、rmtA、rmtB、rmtC、rmtD 和 npmA 是目前从临床感染株中发现的 6 种主要的 16S rRNA 甲基化酶基因, 它们均可位于质粒上, 可在体外接合到受体菌。

综上所述, 鲍曼不动杆菌耐药机制种类繁多, 主要表现为通过降低外膜通透性、产生主动外排、形成生物被膜等机制减少到达细菌细胞内的药物浓度、通过酶中和抗菌药物、改变抗菌药物作用的靶点、减少抗菌药物作用靶点的数量、建立新的代谢途径等。多数情况是在同一菌体内同时存在多种耐药机制, 相互间可发生协同效应, 造成耐药水平高及多重耐药现象, 使鲍曼不动杆菌成为目前最重要的院内感染病原菌, 并给临床治疗带来了难题。因此仍需对鲍曼不动杆菌的耐药机制进行深入研究, 根据其耐药机制的差异来选择药物, 为指导临床合理用药及探求合理的治疗方案提供科学依据。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin [J]. Rev Infect Dis, 1988, 10(4): 677-678.
- [3] Bush K, Fisher JF. Epidemiological Expansion, Structural Studies and Clinical Challenges of New  $\beta$ -Lactamases from Gram-Negative Bacteria [J]. Annu Rev Microbiol, 2011, 65(1): 455-478.
- [4] Lin YC, Hsia KC, Chen YC, et al. Genetic basis of multidrug resistance in Acinetobacter clinical isolates in Taiwan [J]. Antimi-

- croB Agents Chemother, 2010, 54(5): 2078-2084.
- [5] 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, 2011, 38(5): 403-408.
- [6] Potron A, Munoz-Price LS, Nordmann P, et al. Genetic features of CTX-M-15-producing *Acinetobacter baumannii* from Haiti[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(12): 5946-5948.
- [7] Jan Walther-Rasmussen, Niels Høiby. OXA-type carbapenemases [J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2006, 57(3): 373-383.
- [8] Amudhan SM, Sekar U, Arunagiri K, et al. OXA beta-lactamase-mediated carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. Indian J Med Microbiol, 2011, 29(3): 269-274.
- [9] Verma V, Testero SA, Amini K. Hydrolytic mechanism of OXA-58 enzyme, a carbapenem-hydrolyzing class D  $\beta$ -lactamase from *Acinetobacter baumannii*[J]. J Biol Chem, 2011, 286(43): 37292-37303.
- [10] Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo- $\beta$ -lactamase gene, blaNDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(12): 5046-5054.
- [11] Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(9): 597-602.
- [12] Chen Y, Zhou Z, Jiang Y, et al. Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in China[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(6): 1255-1259.
- [13] Ghazawi A, Sonnevend A, Bonnin RA, et al. NDM-2 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in the United Arab Emirates[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(2): 34-36.
- [14] Asadollahi K, Taherikalani M, Maleki A, et al. Diversity Of Aminoglycoside Modifying Enzyme Genes Among Multidrug Resistant *Acinetobacter Baumannii* Genotypes Isolated From Nosocomial Infections In Tehran Hospitals And Their Association With Class 1 Integrons[J]. Acta Microbiol Immunol Hung, 2011, 58(4): 359-370.
- [15] Chiu CH, Lee HY, Tseng LY, et al. Mechanisms of resistance to ciprofloxacin, ampicillin/sulbactam and imipenem in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(4): 382-386.
- [16] Hornsey M, Ellington MJ, Doumith M, et al. AdeABC-mediated efflux and tigecycline MICs for epidemic clones of *Acinetobacter baumannii*[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(8): 1589-1593.
- [17] Nigro SJ, Hall RM. Antibiotic resistance islands in A320 (RUH134), the reference strain for *Acinetobacter baumannii* global clone 2[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(2): 335-338.
- [18] Coyne S, Rosenfeld N, Lambert T, et al. Overexpression of resistance-nodulation-cell division pumps AdeFGH confers multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(10): 4389-4393.
- [19] Quale J, Bratu S, Landman D, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York City[J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(2): 214-220.
- [20] Mussi MA, Limansky AS, 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] Liu YH, Kuo SC, Lee YT, et al. Amino acid substitutions of quinolone resistance determining regions in GyrA and ParC associated with quinolone resistance in *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter genomic species 13TU*[J]. Microbiol Immunol Infect, 2012, 45(2): 108-112.
- [22] Rolain JM, Roch A, Castanier M, et al. *Acinetobacter baumannii* resistant to colistin with impaired virulence: a case report from France[J]. J Infect Dis, 2011, 204(7): 1146-1147.
- [23] Moffatt JH, Harper M, Adler B, et al. Insertion Sequence ISAba11 Is Involved in Colistin Resistance and Loss of Lipopolysaccharide in *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(6): 3022-3024.
- [24] 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 of lipid A[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(8): 3743-3751.
- [25] 刘天祥, 薛晓东, 魏莲花, 等. 烧伤病房鲍氏不动杆菌质粒介导的 16S rRNA 甲基化酶基因及耐药性传递研究[J]. 中华烧伤杂志, 2009, 25(2): 98-102.

(收稿日期: 2012-12-01)

• 综 述 •

## 氯吡格雷抵抗机制的研究进展

王淑宏, 王燕慧 综述, 张 灏<sup>△</sup> 审校

(甘肃省第二人民医院重症医学科, 甘肃兰州 730000)

关键词: 血小板聚集抑制剂; 基因; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.07.041

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)07-0843-04

阿司匹林与氯吡格雷双联抗血小板治疗是急性冠脉综合征(ACS)和经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的标准化治疗<sup>[1]</sup>, 氯