

[9] Arita M, Zhu SL, Yoshida H, et al. A Sabin 3-derived poliovirus recombinant contained a sequence homologous with indigenous human enterovirus species C in the viral polymerase coding region [J]. J Viro, 2005, 79(20):12650-12657.

[10] 张礼璧, 叶绪芳. 脊髓灰质炎疫苗重组株病毒在我国的循环及其致病性[J]. 中国计划免疫, 2001, 7(3):125-128.

[11] Zhang Y, Zhu S, Yan D, et al. Natural type 3/type 2 intertypic vaccine-related poliovirus recombinants with the first crossover sites within the VP1 capsid coding region[J]. PLoS One, 2010, 5(12):e15300.

[12] Shahmahmoodi S, Mamishi S, Aghamohammadi A, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in immunodeficient children, Iran, 1995-2008[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(7):1133-1136.

[13] de Silva R, Gunasena S, Ratnayake D, et al. Prevalence of prolonged and chronic poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders in Sri Lanka[J]. Vaccine, 2012, 30(52):7561-7565.

[14] Alexander Jr JP, Gary Jr HE, Pallansch MA. Duration of poliovirus excretion and its implications for acute flaccid paralysis surveillance; a review of the literature[J]. J Infect Dis, 1997, 175: S176-182.

[15] Chitsike I, van Furth R. Paralytic poliomyelitis associated with live oral poliomyelitis vaccine in child with HIV infection in Zimbabwe; case report[J]. Bmj, 1999, 318(7187):841-843.

[16] Manirakiza A, Picard E, Ngbale R, et al. OPV strains circulation in HIV infected infants after National Immunisation Days in Bangui, Central African Republic[J]. BMC Res Notes, 2010, 3:136.

[17] Higashigawa M, Maegawa K, Honma H, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in an infant with perianal abscesses[J]. J Infect Chemother, 2010, 16(5):356-359.

[18] Update C. Outbreak of poliomyelitis-Dominican Republic and Haiti, 2000-2001[J]. MMWR, 2001, 50(39):855-856.

[19] Shimizu H, Thorley B, Paladin FJ, et al. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001[J]. J Viro, 2004, 78(24):13512-13521.

[20] Rousset D, Rakoto-Andrianarivelo M, Razafindratsimandresy R, et al. Recombinant vaccine-derived poliovirus in Madagascar[J]. Emerg Infect Dis, 2003, 9(7):885-887.

[21] Wassilak S, Pate MA, Wannemuehler K, et al. Outbreak of type 2 vaccine-derived poliovirus in Nigeria: emergence and widespread circulation in an underimmunized population [J]. J Infect Dis, 2011, 203(7):898-909.

[22] Prevots DR, Strebel PM. Poliomyelitis prevention in the United States: new recommendations for routine childhood vaccination place greater reliance on inactivated poliovirus vaccine[J]. Pediatr Ann, 1997, 26(6):378-383.

[23] Alexander LN, Seward JF, Santibanez TA, et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States [J]. JAMA, 2004, 292(14):1696-1701.

[24] Knolle H, Egli A, Candrian U. The perspective of global eradication of poliomyelitis[J]. Gesundheitswesen, 2004, 66(1):1-6.

[25] Hosoda M, Inoue H, Miyazawa Y, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Japan[M]. Lancet, 2012, 379(9815):520.

(收稿日期:2013-01-29)

• 综 述 •

鲍曼不动杆菌耐碳青霉烯类抗菌药物的耐药机制研究进展

张黎黎 综述, 张莉萍 审校

(重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

关键词: 鲍氏不动杆菌; 碳青霉烯类; 耐药机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 10. 030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)10-1265-04

鲍曼不动杆菌(Aba)是氧化酶阴性,无动力,无芽胞的革兰阴性非发酵菌。广泛分布于土壤、水体、下水道、医院环境和人体皮肤表面,它作为一种条件致病菌,对住院患者,特别是对重症监护室患者发病率和病死率有重大影响<sup>[1]</sup>。随着抗菌药物的广泛使用,特别是碳青霉烯类抗菌药物的应用,耐碳氢霉烯类抗菌药物的鲍曼不动杆菌(CRAB)的报道逐年增加,国内外均报道有CRAB克隆株引起的暴发流行。Aba对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性与其复杂的耐药机制密切相关,包括:(1)产生灭活酶;(2)外膜通道蛋白表达下调或缺失;(3)靶位蛋白的改变;(4)主动外排系统过度表达;(5)生物膜的形成。现对其各种机制尤其是灭活酶和生物膜的形成综述如下。

1 灭活酶的形成

鲍曼不动杆菌主要形成修饰酶、甲基化酶及水解酶。目前主要发现与碳青霉烯类抗菌药物耐药的相关酶包括: Ambler分类中的A、B、D三类酶。

1.1 A类酶 A类碳青霉烯酶主要包括NMC、IMI、SME和

KPC酶。这些酶都可水解广谱β-内酰胺类抗菌药物(包括碳青霉烯类、头孢菌素类、青霉素类和氨基糖苷),并可被克拉维酸和他唑巴坦抑制,但其中的SME、NMC和IMI还未在鲍曼不动杆菌中有过报道<sup>[2]</sup>。另外GES酶虽然最初归为超广谱β-内酰胺酶家族,但随着新变异型的发现,证实其具有弱的但可测得的亚胺培南水解作用<sup>[3]</sup>。这些酶都属于功能2f群碳青霉烯酶。

1.2 B类酶 B类酶包括IMP(IMP-1、IMP-2、IMP-4、IMP-5、IMP-6、IMP-8和IMP-11),VIM(VIM-1、VIM-2、VIM4和VIM-11),SIM和NDM四类。其活性位点为二价金属阳离子(主要是锌离子),故又被称为金属β-内酰胺酶(metallo-β-lactamases, MBLs),其遗传位点也位于质粒上,对β-内酰胺类抗菌药物具有广泛的水解作用,能被乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抑制。尽管MBLs在鲍曼不动杆菌中的检测不如D类酶OXA型碳青霉烯酶常见,但它对碳青霉烯的水解活性明显更强。

作者简介: 张黎黎,女,在读硕士研究生,主要从事鲍曼不动杆菌耐碳青霉烯类抗生素的耐药机制研究。

**1.2.1 IMP** IMP 型 MBLs 最早在远东发现,其通常位于鲍曼不动杆菌中的 I 类整合子中。发现的亚型有 IMP-1,IMP-2,IMP-4,IMP-5,IMP-6,IMP-8 和 IMP-11 等。其水解底物较广泛,包括青霉素类、头孢素类、碳青霉烯类抗菌药物,但不能水解单环内酰胺类药物。金属酶耐药几乎不会引起世界性大规模医院爆发流行,通常是在日本、韩国、中国等东南亚国家和地区单独或小规模的被发现。

**1.2.2 VIM** 目前已有 24 种 VIM 型金属酶基因序列被收入基因库,但仅 VIM-2 的生化特征和结构特点已明确<sup>[4]</sup>。韩国首次报道了产 VIM-2 型 MBLs 的不动杆菌,2006 年赵旺等从南京市几家医院分离的 CRAB 中检测到其中有 2 株产 VIM 酶,属中国内地首次报道。后有研究发现 VIM-4 与 VIM-1、VIM-2 同源,但其耐亚胺培南能力更强,这也需要研究者进一步研究探讨。

**1.2.3 SIM** SIM-1 型是一种新型的 MBL,  $pI = 7.28$ 。blaSIM-1 基因盒的重组位点 attC 长度为 88 bp,该序列与已知的 blaSIM-1 基因盒无关联,而与产假单胞菌 In55044 的超级整合子中的 ypar13 基因盒十分相似(同源率为 90%),这表明 blaSIM-1 基因盒的起源可能是假单胞菌中的一个相似的序列。blaSIM-1 位于 I 型整合子上,此整合子还包括 arr-3, catB3 和 aadA1,对碳氢酶烯酶有较强的水解活性。其中 arr-3 编码利福平 ADP 核糖转移酶,catB3 编码氯霉素腺基转移酶,这 2 个基因盒在其他编码 MBL 的整合子中很少见。在不同克隆菌株中检测到存在于相同的整合子中,提示此基因可能存在水平传播,这很可能导致其耐药广泛传播。

**1.2.4 NDM** 2009 年 NDM-1 基因首先在印度新德里的一株铜绿假单胞菌中发现,该基因多定位于质粒,易在不同细菌间传播,包括鲍曼不动杆菌。而 NDM-2 则是在埃及的一株鲍曼不动杆菌中发现,其基因与 blaNDM-1 仅有一个碱基替换<sup>[5]</sup>。且携带此类基因的耐药质粒不仅可以在细菌间转移,而且能使所在宿主菌成为可以耐受几乎全部抗菌药物的超级细菌<sup>[6]</sup>。因此,这种可移动元件携带的广谱抗药性的发展引起国内外广泛关注。

**1.3 D 类酶** 为苯唑西林酶(OXA 类酶),属丝氨酸蛋白酶,通常能水解苯唑西林、甲氧西林等。包含 OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-40, OXA-51, OXA-58, OXA-69 等亚群。第 1 组即 OXA23 类,包括 OXA-23, OXA-27 和 OXA-49,他们之间有 2~5 个氨基酸的不同,同源率为 99%。第 2 组即 OXA-24 类,包括 OXA-24, OXA-25, OXA-26 和 OXA-40,这类酶与第 1 组有小于 60%的同源性,此组间有着 1~5 个氨基酸的不同,同源率 98%。第 3 组即 OXA-51 类,与第 1 组和第 2 组酶的同源性分别为 56%、61%~62%<sup>[7]</sup>,包括 OXA-51 和 OXA-69,是 Aba 天然产生的。OXA-51 的动力学特征并不是典型的 D 类  $\beta$ -内酰胺酶,它只缓慢水解苯唑西林和氯唑西林,但对亚胺培南有极高的亲和力,且对其有缓慢水解作用,但不能水解美罗培南。第四组为 OXA-58 类,与其他 3 组的同源性小于 50%<sup>[8]</sup>。产酶基因大多由质粒、转座子或整合子等可移动元件介导,易于传播。最新发现的 OXA-71<sup>[9]</sup>与 OXA-51 有高达 99%同源性,能产生一种新的水解酶,又大大拓宽了其耐药谱。

## 2 外膜通道蛋白作用

外膜通道蛋白(OMP)是外膜上一种能形成通道、允许外来分子通过脂质双层膜的蛋白,但对亲水性溶质通透性极低。 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物只有穿越膜孔蛋白组成的冲水通道,才能

进入细胞,作用于内膜上的青霉素结合蛋白,从而发挥抗菌作用。近年来发现,OMP 的改变和缺失也是引起鲍曼不动杆菌耐药的重要原因。然而,目前已报道的 OMP 还较少,而且功能大多未知,主要包括:CarO、33-to-33-KDa、OmpA、OprD、OMP。其中 OmpA 蛋白证实具有免疫原性、致病性、免疫保护作用、物质转运等功能,且能通过与其他蛋白相互作用加强细菌自我保护提高耐药能力<sup>[10-13]</sup>。

大量研究证实,OMP 缺失在鲍曼不动杆菌耐  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物中发挥着不可替代的作用。随着研究的深入将会有更多的 OMP 被发现,但各种蛋白的改变的机制及其在耐药中的确切机制尚需进一步阐明。

## 3 青霉素结合蛋白的改变

青霉素结合蛋白(PBPs)是  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的特异结合位点,当 PBPs 发生改变(如数量的改变、亲和力降低、产生诱导型 PBPs 等),抗菌药物不能与该蛋白结合而产生耐药。早在 1991 年,Gehrlein 在比较亚胺培南敏感株和体外突变耐药株时就发现,耐药菌株低产 6 种 PBPs,但 23.81 ku 处 PBP 明显增高,其对 14C 一青霉素有较高的亲和力。由于未检测到任何  $\beta$ -内酰胺酶,因而推测可能是由于 PBPs 改变导致亚胺培南耐药。有研究分析耐亚胺培南株与敏感株 PBPs 型的差异发现敏感株缺失 73.2 ku PBP 或 72.42 ku 的带,这些证据均表明 PBPs 发生改变可引起鲍曼不动杆菌对碳氢酶烯类耐药。具体机制还需进一步研究。

## 4 主动外排系统

目前在鲍曼不动杆菌中发现的主动外排系统有 AdeABC、AdeIJK、AdeXYZ、AdeDE、AbeM 等。其外排底物非常广泛,包括氨基糖苷类、四环素类、红霉素类、氟喹诺酮类、 $\beta$ -内酰胺类、氯霉素等抗菌药物及某些毒物和染料如溴化乙啶(EB)。通过有关外排泵对多重耐药表型的作用及其表达调控研究发现,如果编码这些外排泵蛋白的基因或相关基因发生突变,可致其高表达,并且抗菌药使用的压力使主动外排泵活性增强,质粒及转座子可使外排基因广泛传播。

## 5 生物膜的形成

**5.1 生物膜概念** 细菌生物膜是细菌为适应自然环境而形成的特殊存在形式,它是与游走细胞相对应的存在形式,绝大多数细菌在进化过程中逐渐形成了精细的黏附机制,分泌基质并相互粘连形成膜状物附着于病灶表面,从而形成生物膜的复杂团体,并借信号分子相互交流以协调他们的行为,其生化组成为藻酸盐多糖和蛋白复合物,其基本结构由蘑菇样或柱样亚单位组成,亚单位分为头部、颈部、根部 3 部分,各部分之间形成水通道,完成各种运输功能,维持膜内细菌生存需要。

**5.2 生物膜形成** 鲍曼不动杆菌通过菌毛间相互传递、组装等作用在玻璃、塑料器械等非生物体表面形成牢固的生物膜物<sup>[14]</sup>,特别是那些分离自导管相关性尿路感染、血流感染和分离器相关性脑膜炎的菌株。生物膜的形成受到群体感应系统的调节,在革兰阴性菌中这个系统由乙酰丝氨酸乳糖(N-acetyl-homoserine lactone, AHL)分子所诱导的<sup>[15]</sup>,2008 年 Niu 等<sup>[16]</sup>在鲍曼不动杆菌 M2 菌株中鉴定到了 AHL 合成酶 AbaI,为目前确认的鲍曼不动杆菌中唯一一个自身诱导子合成酶基因,其调控生物膜的形成。与同源的野生株相比,abaI 的失活能够造成生物膜减弱约 40%。从研究者的数据显示在大多数(78.0%)Aba 中都能检测到 abaI 基因的存在,但是形成生物膜的菌株和未形成生物膜的菌株之间并无统计学差异,由此可以推测,abaI 并不是决定鲍曼不动杆菌生物膜形成的唯一决定

因素。研究表明鲍曼不动杆菌生物膜的形成还与鞭毛集合系统、葡萄球菌生物膜相关蛋白、金属离子、外膜蛋白的表达等相关<sup>[17]</sup>。

### 5.3 生物膜与耐药

**5.3.1 抗菌药物作用位点消失或改变** 形成生物膜后,抗菌药物的作用位点会消失或改变,启动抗菌药物外排泵,使菌体内抗菌药物蓄积减少,在菌体内不易达到有效杀菌浓度。Aba 长期暴露于亚抑菌浓度环境中,促使耐药基因如 blaPER-1、TEM、CAT 等表达增加,使得细菌有更长时间启动其耐药基因,特别是 blaPER-1 基因片段,其能够编码  $\beta$ -类酰胺酶形成<sup>[18-19]</sup>,从而耐药性大大提升。而生物膜的形成又有助于其在干燥环境中持久生存,在院内环境长期定植繁衍<sup>[20]</sup>,推动其耐药株院内传播。

**5.3.2 生物膜的渗透限制作用** 生物膜内细菌分泌的胞外多聚物形成屏障阻止抗菌药物的渗透或降低抗菌药物进入胞内的浓度,从而降低疗效;其次,生物膜通过分泌抗菌药物灭活酶,如生物膜氮环结构中包含一个 2-aminoimidazole(2-AI)单元,能够有效抑制和驱散药物进入菌体内,使得抗菌药物在菌体内无法达到抑菌浓度,从而形成耐药<sup>[21]</sup>。不少研究显示,膜外层细菌生长繁殖旺盛,而膜内细菌的生长代谢低下及营养供应受限,使细菌对抗菌药物不敏感或使一些作用于细菌生长期的抗菌药物失去作用,在宿主被感染时保护细菌免遭抗菌药物的杀灭。

**5.3.3 生物膜形成能力** 鲍曼不动杆菌在体外培养后 12 h 就可以形成生物膜,48 h 左右形成成熟生物膜,这与群体感应系统发挥调节作用,加强菌体间粘连及对外界牢固附着力有关。Lee 等也证明,多重耐药的鲍曼不动杆菌外膜蛋白长期积累导致菌体间联系日益紧密,从而促进形成大量的生物膜,加强对上皮细胞的定植力,使其在极其复杂环境下仍可以幸存,其形成生物膜的能力越强,耐药性也就增强<sup>[22]</sup>。

近 10 年来关于鲍曼不动杆菌耐药机制研究中生物膜的一系列研究成果说明生物膜形成对其产生广泛耐药有着重要的作用。耐药菌株一旦形成生物膜,便牢固固定植于各种界面,即使进行全面消毒也不能将其完全消除,从而长期定植于院内环境,导致机体反复迁延性感染,最终对几乎所有抗菌药物形成耐药,且易导致感染暴发<sup>[23]</sup>。造成全世界面临的感染控制及临床治疗的困难<sup>[24]</sup>。因此在严格规范使用碳青霉烯类抗菌药物的指征同时,严格加强医疗环境防护,把关医疗器械使用和消毒,避免院内的传播,有助有效减少耐 CRAB 的产生及传播。目前仅有相关报道金属螯合剂 EDTA 能够通过冲洗式的作用绑定阳离子,在细胞外形成负电子分子分离细菌生物膜交联,具有阻止细菌间生物膜的形成作用<sup>[23]</sup>。鲍曼不动杆菌多样化的表面蛋白及生物膜蛋白质就像表面抗原,协助逃避宿主防御机制,帮助实现协同合作,因此,对如何解除其生物膜的形成和交联问题成为世界性难题。

碳青霉烯类抗菌药物,曾一度被认为是控制鲍曼不动杆菌感染最有效的抗菌药物。但随着 CRAB、多重耐药甚至泛耐药菌株的不断被发现,给临床用药带来了巨大挑战。有研究表明多黏菌素和利福平连用对 CRAB 仍保持高度敏感度。由于这两类药物的作用位点不同,联合作用以协同作用为主,而且通过降低用量可能减少多黏菌素 B 的不良反应,在严重多重耐药鲍曼不动杆菌感染情况下应该考虑使用该组合<sup>[25]</sup>。从理论上来说,对泛耐药 CRAB 无药可用时,体外研究中只有多黏菌素联合替加环素仍对其敏感,但体外联合药敏试验不能作为

临床用药的指南,因此还需进一步的临床试验来证实其有效性。

鲍曼不动杆菌感染率的日益升高及其耐药性的迅速发展使研究者面临着更加严峻的考验,研究其耐药机制有利于发现新的药物作用靶点,为研制新型的抗菌药物、制定合理的治疗方案以及探索有效的防控策略有着极其重要的意义。

### 参考文献

- [1] Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*[J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(11): 868-873.
- [2] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(3): 538-582.
- [3] Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(3): 440-458.
- [4] Garcia-Saez I, Docquier JD, Rossolini GM, et al. The three-dimensional structure of VIM-2, a Zn-beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* in its reduced and oxidised form[J]. J Mol Biol, 2008, 375(3): 604-611.
- [5] Kaase M, Nordmann P, Wichelhaus TA, et al. NDM-2 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* from Egypt[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(6): 1260-1262.
- [6] 孙明伟, 郑培文, 高福, 等. 人类与病原菌的军备竞赛: NDM-1 耐药基因与超级细菌[J]. 生物工程学报, 2010, 26(11): 1461-1472.
- [7] Brown S, Amyes SG. The sequences of seven class D beta-lactamases isolated from carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* from four continents[J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(4): 326-329.
- [8] Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(3): 373-383.
- [9] Tiwari V, Kapil A, Moganty RR. Carbapenem-hydrolyzing Oxacillinase in high resistant strains of *Acinetobacter baumannii* isolated from India[J]. Microb Pathog, 2012, 53(2): 81-86.
- [10] Lee JS, Lee JC, Lee CM, et al. Outer membrane protein A of *Acinetobacter baumannii* induces differentiation of CD4<sup>+</sup> T cells toward a Th1 polarizing phenotype through the activation of dendritic cells[J]. Biochem Pharmacol, 2007, 74(1): 86-97.
- [11] Choi CH, Lee JS, Lee YC, et al. *Acinetobacter baumannii* invades epithelial cells and other membrane protein A mediates interactions with epithelial cells[J]. BMC Microbiol, 2008, 8(1): 216.
- [12] Kim SW, Choi CH, Moon DC, et al. Serum resistance of *Acinetobacter baumannii* through the binding of factor H to outer membrane proteins[J]. FEMS Microbiol Lett, 2009, 301(2): 224-231.
- [13] Nwugo CC, Gaddy JA, Zimble DL, et al. Deciphering the iron response in *Acinetobacter baumannii*: A proteomics approach[J]. J Proteomics, 2011, 74(1): 44-58.
- [14] Rodriguez-Baño J, Martí S, Soto S, et al. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: associated feature and clinical implications[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(3): 276-278.
- [15] Egland KA, Greenberg EP. Quorum sensing in *Vibrio fischeri*: analysis of the LuxR DNA binding region by alanine-scanning mutagenesis[J]. J Bacteriol, 2001, 183(1): 382-386.
- [16] Niu C, Clemmer KM, Bonomo RA, et al. Isolation and characterization of an Autoinducer Synthase from *Acinetobacter baumannii* [J]. J Bacteriol, 2008, 190(9): 3386-3392.
- [17] Turton JF, Gabriel SN, Valderrey C, et al. Use of sequence-based typing and multiplex PCR to identify clonal lineages of outbreak strains of *Acinetobacter baumannii* [J]. Clin Microbiol Infect,

2007,13(8):807-815.

[18] Yong D,Shin JH,Kim S,et al. High prevalence of PER-1 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Acinetobacter* spp. in Korea [J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2003,47(5):1749-1751.

[19] Lim YM,Shin KS,Kim J. Distinct antimicrobial resistance patterns and antimicrobial resistance-harboring genes according to genomic species of *acinetobacter* isolates [J]. *J Clin Microbiol*, 2007,45(3):902-905.

[20] Jawad A,Seifert H,Snelling AM,et al. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces:comparison of outbreak and sporadic isolates [J]. *J Clin Microbiol*,1998,36(7):1938-1941.

[21] Richards JJ,Reed CS,Melander C. Effects of N-pyrrole substitution on the anti-biofilm activities of oroidin derivatives against *Acinetobacter baumannii* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2008,18(15):4325-4327.

[22] Tomaras AP,Flaqler MJ,Dorsey CW,et al. Characterization of a

two-component regulatory system from *Acinetobacter baumannii* that controls biofilm formation and cellular morphology [J]. *Microbiology*,2008,154(Pt 11):3398-3409.

[23] Espinal P,Marti S,Vila J. Effect of biofilm formation on the survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces [J]. *J Hosp Infect*,2012,80(1):56-60.

[24] Sahu PK,Iyer PS,Gaikwad MB,et al. An MFS Transporter-Like ORF from MDR *Acinetobacter baumannii* AIIMS 7 Is Associated with Adherence and Biofilm Formation on Biotic/Abiotic Surface [J]. *Int J Microbiol*,2012:490647.

[25] 金茜,杨青,胡海棠,等. 美罗培南联合舒巴坦对鲍曼不动杆菌体外抗菌活性的研究 [J]. *中华医学检验医学杂志*,2011,34(11):979-983.

(收稿日期:2013-02-19)

• 综 述 •

## 嗜酸性粒细胞增多与临床研究进展

宋 瑶 综述,朱朝敏<sup>△</sup>审校  
(重庆医科大学附属儿童医院感染消化科,重庆 400014)

**关键词:**嗜酸性粒细胞; 病因; 机制  
**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2013.10.031      **文献标识码:**A      **文章编号:**1673-4130(2013)10-1268-03

嗜酸性粒细胞(EOS)增多是临床中较常见的血细胞改变,EOS增多机制复杂,病因众多,治疗方案因其病因不同而差异较大。因此,EOS增多的机制及病因探讨意义重大。

### 1 嗜酸性粒细胞增多发病机制

EOS起源于骨髓造血干细胞分化的嗜酸性粒细胞集落形成单位,进而发育分化为成熟EOS。整个发育成熟过程受到IL-3、IL-5和GM-CSF3种细胞因子的影响。3种细胞因子中任何一种或几种过度产生即可出现EOS增多。由辅助性T细胞2产生的IL-5能特异性地促进其分化、发育、成熟和释放,在EOS生成增多中最为重要。有研究报道IL-5与EOS数量呈正相关<sup>[1]</sup>。

此外,IL-5还可促进EOS趋化、活化及释放炎症介质。活化的EOS有致炎与细胞毒效应。EOS可抑制嗜碱性粒细胞和肥大细胞合成与释放活性物质,吞噬释放颗粒,并分泌组胺酶破坏组胺,从而起到限制过敏反应的作用。EOS也参与对蠕虫的免疫反应,借助细胞表面的Fc受体和C3受体粘着于蠕虫体上,并释放颗粒内所含的碱性蛋白和过氧化物酶等酶类损伤蠕虫体。在嗜酸性细胞胃肠炎中,机体产生一系列细胞因子包括IL-5以及嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin),选择性调节EOS向炎症部位聚集与激活,尤其是eotaxin-1在EOS向胃肠道聚集中扮演重要角色。在用口服抗原建立胃肠道EOS浸润的小鼠模型中发现,eotaxin-1缺陷的小鼠中,其胃肠道EOS聚集受到影响。相反,在无eotaxin-1缺陷的暴露小鼠中出现胃肠道EOS浸润<sup>[2]</sup>。在局部组织聚集的EOS脱颗粒,释放毒性炎症介质,包括碱性蛋白、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白、嗜酸性粒细胞过氧化物酶以及嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素,还可合成血小板激活因子、白三烯等血管活性物质,进而导致组织破坏和更多EOS聚集<sup>[3]</sup>。

### 2 外周血嗜酸性粒细胞增多分度

外周血EOS绝对计数大于 $0.5\times10^9/L$ 时为嗜酸性粒细胞增多。嗜酸性粒细胞增多分为轻、中、重3度。其中轻度:EOS绝对计数 $(0.5\sim1.5)\times10^9/L$ ;中度:EOS绝对计数 $(1.5\sim5.0)\times10^9/L$ ;重度:EOS绝对计数大于 $5.0\times10^9/L$ <sup>[4]</sup>。

### 3 外周血嗜酸性粒细胞增多常见疾病

**3.1 过敏反应性疾病** 过敏反应性疾病包括支气管哮喘、过敏反应性鼻炎、药物过敏、荨麻疹、血管神经性水肿、特应性皮炎等。过敏反应是外周血EOS增多的常见原因之一。在李敦臣等<sup>[5]</sup>研究的40例外周血EOS增高患者中,过敏反应性疾病占30%,仅次于感染性疾病尤其是寄生虫感染。

外周血EOS增高在过敏反应性疾病中是一过性的。陈曦等<sup>[6]</sup>对过敏反应性疾病不同时期血EOS水平进行研究,发现EOS仅在发病1~2d增高,而在发病1~6h及1周后与正常对照组差异无统计学意义,其中1~2d的血EOS( $\bar{x}\pm s$ )在支气管哮喘组、过敏性鼻炎组、慢性荨麻疹组、花粉症组、过敏性皮炎组分别是 $(620\pm325)\times10^6/L$ 、 $(560\pm122)\times10^6/L$ 、 $(720\pm374)\times10^6/L$ 、 $(650\pm278)\times10^6/L$ 、 $(880\pm482)\times10^6/L$ 。

过敏反应性疾病的外周血EOS数量与临床症状密切相关。Jenerowicz等<sup>[7]</sup>报道重度变应性皮炎比较到中度的变应性皮炎外周血EOS增高明显。Massanari等<sup>[8]</sup>在omalizumab(抗IgE单克隆抗体)治疗变应性哮喘研究中观察到临床症状的好转伴随着EOS的下降,相反临床症状的恶化伴随着EOS的升高。Yüksel等<sup>[9]</sup>在孟鲁斯特治疗儿童支气管哮喘的研究中报道,孟鲁斯特治疗4周后患儿临床参数及肺功能得到改善,伴随着EOS的下降,但均无统计学意义,考虑可能与EOS