前景。

参考文献

[1] Strieter ER, and Korasick DA. Unraveling the complexity of ubiquitin signaling[J]. ACS Chem Biol, 2012, 7(1): 52-63.

[2] Groll M, Ditzel L, Lowe J, et al. Structure of 20S proteasome from yeast at 2.4 A resolution[J]. Nature, 1997, 386(6624): 463-471.

[3] Tanaka K. The proteasome: from basic mechanisms to emerging roles[J]. Keio J Med, 2013, 62(1): 1-12.

[4] Rock KL, York IA, Saric T, et al. Protein degradation and the generation of MHC class I-presented peptides[J]. Adv Immunol, 2002, 80(1): 1-70.

[5] Basler M, Kirk CJ, Groettrup M. The immunoproteasome in antigen processing and other immunological functions[J]. Curr Opin Immunol, 2013, 25(1): 74-80.

[6] Akiyama K, Yokota K, Kagawa S, et al. cDNA cloning and interferon gamma down-regulation of proteasomal subunits X and Y [J]. Science, 1994, 265(5176): 1231-1234.

[7] Aki M, Shimbara N, Takashina M, et al. Interferon-gamma induces different subunit organizations and functional diversity of proteasomes[J]. J Biochem, 1994, 115(2): 257-269.

[8] Kincaid EZ, Che JW, York I, et al. Mice completely lacking immunoproteasomes show major changes in antigen presentation[J]. Nat Immunol, 2012, 13(2): 129-135.

[9] Huber EM, Basler M, Schwab R, et al. Immuno- and constitutive proteasome crystal structures reveal differences in substrate and inhibitor specificity[J]. Cell, 2012, 148(4): 727-738.

[10] Kalim KW, Basler M, Kirk CJ, et al. Immunoproteasome subunit LMP7 deficiency and inhibition suppresses Th1 and Th17 but enhances regulatory T cell differentiation[J]. J Immunol, 2012, 189 (8): 4182-4193.

[11] Volkov A, Hagner S, Loser S, et al. beta5i subunit deficiency of the immunoproteasome leads to reduced Th2 response in OVA induced acute asthma[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60565.

[12] Vargas-Alarcon G, Gamboa R, Vergara Y, et al. LMP2 and LMP7 gene polymorphism in Mexican populations: Mestizos and Amerindians[J]. Genes Immun, 2002, 3(6): 373-377.

[13] 于亮，李芹，林俊，等. 云南地区汉族人群 PSMB8、PSMB9 及 TAP2 基因多态性与类风湿关节炎的关联研究[J]. 中华医学遗传学杂志，2013，30(2)：222-226.

[14] Egerer T, Martinez-Gamboa L, Dankof A, et al. Tissue-specific up-regulation of the proteasome subunit beta5i (LMP7) in Sjogren's syndrome[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(5): 1501-1508.

[15] Krause S, Kuckelkorn U, Dorner T, et al. Immunoproteasome subunit LMP2 expression is deregulated in Sjogren's syndrome but not in other autoimmune disorders[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(8): 1021-1027.

[16] 李珍，罗玉凤，曹金伶，等. 免疫蛋白酶体亚基在干燥综合征唇腺中的表达[J]. 中国医学科学院学报，2011，33(2)：146-150.

[17] Mishto M, Bellavista E, Ligorio C, et al. Immunoproteasome LMP2 60HH variant alters MBP epitope generation and reduces the risk to develop multiple sclerosis in Italian female population [J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9287.

[18] Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN, et al. PSMB8 encoding the beta5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2010, 87(6): 866-872.

[19] Torrelo A, Patel S, Colmenero I, et al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome[J]. J Am Acad Dermatol, 2010, 62(3): 489-495.

[20] Ahmed AS, Li J, Ahmed M, et al. Attenuation of pain and inflammation in adjuvant-induced arthritis by the proteasome inhibitor MG132[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(7): 2160-2169.

[21] Muchamuel T, Basler M, Aujay MA, et al. A selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP7 blocks cytokine production and attenuates progression of experimental arthritis[J]. Nat Med, 2009, 15(7): 781-787.

[22] Singh AV, Bandi M, Aujay MA, et al. PR-924, a selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP-7, blocks multiple myeloma cell growth both in vitro and in vivo[J]. Br J Haematol, 2011, 152(2): 155-163.

（收稿日期：2014-01-12）

·综　　述·

多重耐药的鲍曼不动杆菌的致病性的研究进展*

王厚照 综述，张　玲 审校

（厦门大学附属成功医院/解放军第 174 医院检验科，福建厦门 361003）

关键词：鲍曼不动杆菌；　致病性；　综述

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2014.14.038　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1673-4130(2014)14-1905-03

由鲍曼不动杆菌引发的感染已经成为了现代卫生系统的一个严峻的挑战。这种细菌具有极强的获取耐药基因的能力，但是其引发临床感染的机制十分复杂。鲍曼不动杆菌多重耐药机制已经为人所熟知，但是其致病性和潜在的毒理性的研究还刚刚起步。在这篇文章中，研究者对鲍曼不动杆菌的致病性进行综述。

1　鲍曼不动杆菌

鲍曼不动杆菌是一类革兰阴性杆菌的非发酵菌，属于卡他

*　基金项目：厦门市科技创新项目(3502Z20134024)；全军医学科技青年培育项目(13QNP047)。　作者简介：王厚照，男，医师，主要从事微生物检验方面研究。

莫拉菌属，最近几年引起越来越多人的关注，最早由 Beijerinck 于 1911 年发现[1]。不动杆菌家族已经拓展到 32 种，它们中绝大多数属于环境寄生菌，并不会引发人类感染。在过去的 10 多年时间里，多重耐药的鲍曼不动杆菌引起世界性的临床关注[2]。这类病原菌引发各种类型严重的感染（呼吸系统感染、血流感染、皮肤和软组织感染、假肢感染），在重症监护室经常引起暴发流行。随着鲍曼不动杆菌在世界上越来越多的地方分离出来，这类细菌已经成为了了最常见的医院感染细菌。我们就鲍曼不动杆菌的致病性机制进行如下综述。

2　鲍曼不动杆菌感染机制

鲍曼不动杆菌感染形成及发展并非仅通过已知的产生可扩散的毒物或细胞溶素进行，而目前相关的毒力因子研究相对较少。通过对鲍曼不动杆菌（包括耐药菌和敏感菌）和环境中存在的不动杆菌进行纤毛生源论、铁摄入及代谢等方面基因比较研究发现，细菌群体行为调控机制及 IV 型代谢系统构成该类微生物的毒力成分[3]。Smith 等[4]使用带有细菌毒力的线虫模型并从鲍曼不动杆菌转座子突变体库中筛选潜在毒力因子，发现该模型中“乙醇刺激毒力”有 16 种必不可少的基因。这表明在鲍曼不动杆菌中可能存在一些新的基因，这些基因在哺乳动物的致病因素中有着重要的影响。

鲍曼不动杆菌容易粘附在生物和非生物表面，并形成生物膜[5-7]。这也是许多细菌共有的致病机制，可促进修复材料进入生物体、导致耐药性产生并且逃避于生物体免疫系统作用之外。生物膜的形成涉及到各种各样的途径，受群体感应和大量的双组分监管系统的控制[8]。Pili 和菌毛是重要的初始粘合力，然后产生构成生物膜重要成分的胞外多糖，能抑制嗜中性粒细胞的活性并有助于血清抗性的产生。例如一定的外膜蛋白作用叠加，能形成显著量的生物膜[9]，在已经发现的 PER-1 的 β-内酰胺酶中也有类似关联的生物膜形成[5]，而环丙沙星耐药性和生物膜构成之间有负相关关系[10]。

最近有许多鲍曼不动杆菌与上皮细胞之间的相互影响的相关研究陆续报道[11]，鲍曼不动杆菌容易附着在支气管上皮细胞上[12]，其黏附后能进一步侵入和促进真核细胞的死亡[13]，在 OmpA（OMP36）蛋白的作用下，通过转移线粒体和细胞核来导致真核细胞死亡[14-15]。纯化的 OmpA 诱导 Th1 细胞介导的免疫反应，通过 Toll 样受体（TLR）2 介导的信号通路，调节诱导型一氧化氮合酶（iNOS）[16-17]发生作用。

获取和利用资源，如铁是鲍曼不动杆菌能够在机体和环境中生存的一个重要因素。鲍曼不动杆菌分泌的多种分子参与铁的吸收，包括嗜铁素，也产生了高铁血红素利用系统[18]；即使在同一爆发时间内分离的细菌，其获得和利用铁元素的能力也是不一样的[19]。鲍曼不动杆菌对铁结合蛋白结合引发机体的特异性免疫活动这一现象，可以从已经恢复的人体内的恢复期血清中找到证据[20]，具体的作用机制还不是很清楚，但至少表明，在体内感染的过程中这些铁载体存在。

鲍曼不动杆菌脂多糖（LPS）诱发炎症以及败血症的发展关键分子已经发现了。LPS 已被证明是一种在人的单核细胞中通过依赖 TLR-2 和 TLR-4 刺激途径的有效促炎性细胞，纯化的 LPS 刺激炎症是通过 TLR-4 信号途径杀死全细胞，而非纯化的 LPS 提取物需要借助 TLR-2 和 TLR-4 发挥作用。虽然 TLR-2 与膜脂蛋白（如 OmpA）到哪种情况下会诱发体外刺激不是特别清楚[21]，但是鲍曼不动杆菌在人单核细胞中的炎症反应刺激能力对感染的发病有着重要意义。

3　临床影响

虽然鲍曼不动杆菌可以引起人体各个器官的感染，而感染程度表现为从无症状携带到引发严重的菌血症等，但其整体带来的何种临床影响和引发的病死率目前还没有一个统一的定论[22-24]。已有很多的研究试图发现鲍曼不动杆菌对于感染发生发展的影响，但最后的研究结果与人们的预期存在着较大的差距。鲍曼不动杆菌感染导致死亡的感染机制还没有得到共识的原因可能是发病机理复杂，很难区分定植和感染，而且研究的方法之间也有很大的异质性（例如前瞻性与回顾性），对照组不相匹配。准确的将细菌鉴定到种，对于判定引发医院感染的细菌的种类也是很重要的。许多以往的研究只是将细菌确定到不动杆菌属，而通常在医院引发感染爆发流行的是不动杆菌属下的某种细菌，如鲍曼不动杆菌[25-28]。多重耐药菌株的出现，对临床感染治疗带来了巨大的挑战，研究发现碳青霉烯类药物耐药的菌株的感染恢复效果往往不佳[29]，但经验性更换抗菌药物进行治疗希望保留抗菌药物在体内的活性是不可取的，这种做法只会筛选出大量的耐药细菌[30]。种种迹象表明，单纯的鲍曼不动杆菌感染只会加重感染的发生，而不是一个引发感染导致疾病的原因。目前缺少足够的资料证明鲍曼不动杆菌感染导致死亡，大多数研究表明鲍曼不动杆菌感染会增加住院治疗期间病死率，特别是在重症监护室，尤其是使用机械通气之后，鲍曼不动杆菌容易寄生在呼吸机中，其引发的感染延长住院时间，提高治疗费用[31]。研究表明机体情况较差的患者更容易受到鲍曼不动杆菌的感染，愈后情况差[32]。

4　结　　论

虽然过去十年内鲍曼不动杆菌感染的指数在上升，但是许多问题仍然没有答案。因细菌本身的毒性强度和抵抗力的显著升高，而对感染危险人群的具体情况和严重感染的发病机制仍然知之甚少。虽然有证据显示患者的治疗效果与延长住院和通风的持续时间有关，但是讨论的结果往往是归因于多重耐药细菌传染提高病死率。有效治疗方案的缺乏是一个令人担忧的问题，虽然联合用药的使用带来一定的治疗效果，但是新药的开发和研制依然是治疗这类细菌感染的最有效手段。

参考文献

[1] Beijerinck MW. Pigmenten als oxydatieproducten gevormd door bacterien[J]. Versl Koninklijke Akad Wetensch, 1911, 19(3): 1092-1103.

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

[3] Vallenet D, Nordmann P, Barbe V, et al. Comparative analysis of acinetobacters: three genomes for three lifestyles[J]. PLoS One, 2008, 19(3): e1805.

[4] Smith MG, Gianoulis TA, Pukatzki S, et al. New insights into Acinetobacter baumannii pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis[J]. Genes Dev, 2007, 21(5): 601-614.

[5] Lee HW, Kah YM, Kim J, et al. Capacity of multidrugresistant clinical isolates of Acinetobacter baumannii to form biofilm and adhere to epithelial cell surfaces[J]. Clin Microbiol Infect, 2008,

14(1):49-54.

[6] Cevahir N, Demir M, Kaleli I, et al. Evaluation of biofilm production, gelatinase activity, and mannose-resistant haemagglutination in Acinetobacter baumannii strains[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2008, 41(6):513-518.

[7] Vidal R, Dominguez M, Urrutia H, et al. Biofilm formation by Acinetobacter baumannii[J]. Microbios 1996, 86(346):49-58.

[8] Gaddy JA, Actis LA. Regulation of Acinetobacter baumannii biofilm formation[J]. Future Microbiol, 2009, 4(3):273-278.

[9] Siroy A, Cosette P, Seyer D, et al. Global comparison of the membrane subproteomes between a multidrugresistant Acinetobacter baumannii strain and a reference strain[J]. J Proteome Res, 2006, 5(12):3385-3398.

[10] Rodríguez-Ba? no J, Martí S, Soto S, et al. Biofilm formation in Acinetobacter baumannii: associated features and clinical implications[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(3):276-278.

[11] Lee JC, Koerten H, van den Broek P, et al. Adherence of Acinetobacter baumannii strains to human bronchial epithelial cells[J]. Res Microbiol, 2006, 157(4):360-366.

[12] de Breij A, Gaddy J, van der Meer J, et al. CsuA/BABCDE-dependent pili are not involved in the adherence of Acinetobacter baumannii ATCC19606(T) to human airway epithelial cells and their inflammatory response[J]. Res Microbiol, 2009, 160(3):213-218.

[13] Choi CH, Lee JS, Lee YC, et al. Acinetobacter baumannii epithelial cells and outer membrane protein A mediates interactions with epithelial cells[J]. BMC Microbiol, 2008, 8(10):216.

[14] Choi CH, Lee EY, Lee YC, et al. Outer membrane protein 38 of Acinetobacter baumannii localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells[J]. Cell Microbiol, 2008, 7(8):1127-1138.

[15] Choi CH, Hyun SH, Lee JY, et al. Acinetobacter baumannii outer membrane protein A targets the nucleus and induces cytotoxicity [J]. Cell Microbiol, 2008, 10(2):309-319.

[16] Lee JS, Lee JC, Lee CM, et al. Outer membrane protein A of Acinetobacter baumannii induces differentiation of CD4+ T cells toward a Th1 polarizing phenotype through the activation of dendritic cells[J]. Biochem Pharmacol, 2007, 74(1):86-97.

[17] Kim SA, Yoo SM, Hyun SH, et al. Global gene expression patterns and induction of innate immune response in human laryngeal epithelial cells in response to Acinetobacter baumannii outer membrane protein A[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2008, 54(1):45-52.

[18] Zimbler DL, Penwell WF, Gaddy JA, et al. Iron acquisition functions expressed by the human pathogen Acinetobacter baumannii [J]. Biometals, 2009, 22(1):23-32.

[19] Dorsey CW, Beglin MS, Actis LA. Detection and analysis of iron uptake components expressed by Acinetobacter baumannii clinical isolates[J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(9):4188-4193.

[20] Smith AW, Alpar KE. Immune response to Acinetobacter calcoaceticus infection in man[J]. J Med Microbiol 1991, 34(2):83-88.

[21] Erridge C, Moncayo-Nieto O, Morgan R, et al. Acinetobacter baumannii lipopolysaccharides are potent stimulators of human monocyte activation via Toll-like receptor 4 signalling[J]. JMed Microbiol, 2007, 56(2):165-171.

[22] Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, et al. Attributable mortality of nosocomial Acinetobacter bacteremia[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007, 28(3):293-298.

[23] Lee NY, Lee HC, Ko NY, et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial Acinetobacter baumannii bacteraemia[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007, 28(6):713-719.

[24] Abbo A, Carmeli Y, Navon-Venezia S, et al. Impact of multi-drug-resistant Acinetobacter baumannii on clinical outcomes[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007, 26(11):793-800.

[25] Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteraemia involving Acinetobacter baumannii in critically ill patients: a matched cohort study[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(3):471-475.

[26] Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, et al. Multidrug-resistant Acinetobacter infection mortality rate and length of hospitalization[J]. Emerg Infect Dis, 2007, 13(1):97-103.

[27] Jang TN, Lee SH, Huang CH, et al. Risk factors and impact of nosocomial Acinetobacter baumannii bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study[J]. J Hosp Infect, 2009, 73(2):143-150.

[28] Albrecht MA, Griffith ME, Murray CK, et al. Impact of Acinetobacter infection on the mortality of burn patients[J]. J Am Coll Surg, 2006, 203(4):546-550.

[29] Kwon KT, Oh WS, Song JH, et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with Acinetobacter bacteraemia[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(3):525-530.

[30] Wareham DW, Bean DC, Khanna P, et al. Bloodstream infection due to Acinetobacter spp.: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27(3):607-612.

[31] Loh LC, Yii CT, Lai KK, et al. Acinetobacter baumannii respiratory isolates in ventilated patients are associated with prolonged hospital stay[J]. Clin Microbiol Infect, 2006, 12(6):597-598.

[32] Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of Acinetobacter baumannii infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies[J]. Crit Care, 2006, 10(2):R48.

(收稿日期:2014-02-01)