

DOI:10.13350/j.cjpb.231024

• 综述 •

## 铜绿假单胞菌耐药机制的研究进展\*

杜峰<sup>1</sup>, 谭文彬<sup>2\*\*</sup>

(1. 济宁医学院基础医学院, 山东济宁 272067; 2. 济宁医学院医药工程学院)

**【摘要】** 铜绿假单胞菌是引起院内感染的常见条件致病菌,常引起免疫力低下人群尤其 ICU 及呼吸科患者的细菌感染。临床上多种抗生素对其有效,但近年来由于抗生素的滥用导致铜绿假单胞菌的耐药性大大提高,多重耐药及广泛耐药菌株在临床经常出现,为临床救治病人带来了极大的困难。铜绿假单胞菌产生的耐药机制主要有外膜通透性降低、主动外排系统过表达、产生抗生素灭活酶以及生物膜形成等,相关耐药机制主要涉及外膜通道蛋白 OprD 基因、氨基糖苷类修饰酶基因、β-内酰胺酶编码基因、16S rRNA 甲基化酶基因等。本文对铜绿假单胞菌的主要耐药基因及其耐药机制进行总结陈述,以期对耐药性临床治理提供参考。

**【关键词】** 铜绿假单胞菌;耐药机制;耐药基因;综述

**【中图分类号】** R378

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2023)10-1231-04

[Journal of Pathogen Biology. 2023 Oct;18(10):1231-1234, inside back cover.]

### Advances in the study of drug resistance mechanism of *Pseudomonas aeruginosa*

DU Feng<sup>1</sup>, TAN Wenbin<sup>2</sup> (1. College of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China; 2. College of Medical Engineering, Jining Medical University)

**【Abstract】** *Pseudomonas aeruginosa* is a common opportunistic pathogen that causes nosocomial infections, often in immunocompromised patients, especially in ICU and respiratory patients. There are many kinds of effective antibiotics in clinics, but in recent years, the drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* has been greatly increased due to the abuse of antibiotics, and multi-drug resistant and extensively drug resistant strains often appear in clinics, it brings great difficulties for the clinical treatment of patients. The mechanisms of drug resistance in *Pseudomonas aeruginosa* include decreased permeability of outer membrane, over-expression of active efflux system, production of antibiotic-inactivating enzyme and formation of biofilm, and the related resistance mechanisms mainly involved the outer membrane channel protein OPRD2 gene, the aminoglycoside modifying enzyme gene, the β-lactam coding gene, the 16S rRNA methylase gene and so on. In this paper, the main resistance genes of *Pseudomonas aeruginosa* and their resistance mechanisms have been summarized in order to provide a reference for the clinical management of drug resistance.

**【Key words】** *Pseudomonas aeruginosa*; resistance mechanism; resistance genes; review

\*\*\*铜绿假单胞菌,是一种革兰阴性多重耐药性的机会性致病菌,广泛存在于自然环境中,如水、土壤和植物表面等,亦常见于人体的皮肤、肠道及呼吸道等处<sup>[1-2]</sup>。肺炎患者、艾滋病患者、长期慢性消耗性疾病患者、免疫力低下患者、血液疾病患者、癌症患者、囊性纤维化患者以及长期应用抗生素的患者,机体免疫抵抗能力下降,很容易被铜绿假单胞菌感染,在感染的基础上可进一步引发菌血症、败血症。它也是引起医院内感染的主要致病菌之一,特别是在重症监护室(intensive care units, ICU)的治疗中,会导致极其严重的并发症,给病人带来致死性的打击,死亡率极高<sup>[3]</sup>。铜绿假单胞菌的抗药性较强,可耐受多种抗生素,其中耐碳青霉烯类的铜绿假单胞菌迫切需要研究和开发新型的抗生素,以应对其造成的机会性感染<sup>[1]</sup>。而就铜绿假单胞菌的耐药机制而言,目前主要集中在相关耐药基因研究方面,本文就临床上常见的几种耐药基因及其机制展开综述。

### 1 铜绿假单胞菌的病原学性质

铜绿假单胞菌为革兰染色阴性杆菌,好氧,无芽胞,单端有1~3根鞭毛,运动活泼,具有内毒素、外毒素、多糖荚膜等多种

毒力因子。在普通培养基上生长良好,最适生长温度为35℃,其特点是在4℃不生长而在42℃可生长。pH 5.0-7.0范围生长较好,产生带荧光素的水溶性色素青脓素与绿脓素。铜绿假单胞菌有两种主要抗原,菌体O抗原和鞭毛H抗原<sup>[4]</sup>。O抗原含有内毒素和原内毒素蛋白质两种成分。内毒素是铜绿假单胞菌的细胞壁成分,在细菌死亡溶解破裂后,内毒素就会被释放出来,其化学成分主要为脂多糖-蛋白质复合物,它发挥毒性的主要成分是类脂质A。原内毒素蛋白质是一种高分子、低毒性,免疫原性强的交叉保护性抗原。外毒素A、弹性蛋白酶、胶原酶、胰肽酶等,均是由铜绿假单胞菌产生的毒力物质,其中

\* **【基金项目】** 济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目(No. JYHL2018MS18),济宁医学院大学生创新训练计划项目(No. cx2019030)。

\*\* **【通讯作者】** 谭文彬, E-mail: 1392144@163.com

**【作者简介】** 杜峰(1984-),男,山东济宁人,博士,讲师,主要研究方向为感染性疾病的免疫防治。  
E-mail: hurryman@126.com

以外毒素 A 最为重要<sup>[5]</sup>。外毒素 A 是一单股肽链,分子质量约为 66000 道尔顿,可以被特异性抗毒素中和。外毒素 A 可以使核糖体上延长因子 2(elongation factor 2, EF-2)失活,抑制宿主细胞的蛋白质合成,从而起到毒害作用<sup>[6]</sup>。

## 2 各类耐药机制及其相关基因

铜绿假单胞菌对目前用于治疗的各种抗生素表现出特有的低敏感性。除了外膜通透性降低、基因组内含有编码抗生素灭活酶和多药外排泵的基因等内在的抗性因素,其还可通过基因突变(尤其是在慢性感染的情况下)和获得抗生素抗性基因产生对抗生素的耐药性。并且常在囊型纤维化患者的肺部、假肢或导管中形成铜绿假单胞菌生物膜,使得其对抗生素的敏感性很低,造成顽固性感染和疾病恶化。

**2.1 外膜通透性降低** 铜绿假单胞菌的外膜是由磷脂和脂多糖组成的不对称双层结构,嵌有不同类型的  $\beta$ -桶状蛋白通道的孔蛋白。它们可以分为非特异性孔蛋白(OprF)、特异性孔蛋白(OprB, OprD, OprE, OprO 和 OprP)、门控孔蛋白(OprC 和 OprH)及外排孔蛋白(OprM, OprN and OprJ)<sup>[7]</sup>。OprF 是铜绿假单胞菌最主要的孔蛋白,具有闭合和开放两种折叠构象,负责非特异性吸收离子和糖类(包括三糖、四糖),但对抗生素的渗透效率很低<sup>[8]</sup>。OprH 是铜绿假单胞菌最小的孔蛋白,可与外膜脂多糖相互作用,稳定外膜,可增强对多粘菌素 B 和庆大霉素的耐药性<sup>[9]</sup>。而 OprD 是参与抗生素摄取的主要特异性孔蛋白,具有碳青霉烯类抗生素的结合位点<sup>[10]</sup>。大量研究表明,在临床铜绿假单胞菌检测样本中,OprD 基因缺失及突变的耐药机制普遍存在,且在不同区域医院的调查中有明显差异,说明该基因的缺失和突变与地域性有直接联系。该基因的突变,导致该通道蛋白的结构改变及 OprD 基因缺失或表达降低,导致药物难以进入细胞发挥作用,特别是亚胺培南不能发挥抑菌或杀菌的作用,反而会诱导铜绿假单胞菌产生新的耐药基因<sup>[11]</sup>。有研究显示,点突变、缺失突变以及插入突变是 OprD 基因突变的主要方式<sup>[12]</sup>。而基因突变导致与亚胺培南结合的 OprD 茎环结构 L2 和 L3 位点发生氨基酸移位和替换,外膜蛋白 OprD 构象发生改变,从而增加耐药性。据报道,OprD 基因编码区 DNA 片段发生缺失可引起移码突变并形成 1 个位置提前终止的密码子,从而改变肽链生成并升高铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药性<sup>[13-14]</sup>。存在这些突变的菌株对替卡西林、克拉维酸、哌拉西林、头孢哌酮、舒巴坦、妥布霉素的敏感性较低,在临床治疗中,应避免使用该几种药物,以防对病人治疗的不及时,导致感染进一步发展,更有甚者,诱导新的耐药机制,进一步增加治疗的困难。

**2.2 产生抗生素灭活酶** 氨基糖苷类抗生素和  $\beta$ -内酰胺类抗生素是常用于临床铜绿假单胞菌感染治疗的两类药物,分别含有酯类和酰胺类化学键,容易被铜绿假单胞菌产生的氨基糖苷修饰酶和  $\beta$ -内酰胺酶修饰或水解,是细菌具有耐药性的主要机制之一。

**2.2.1 氨基糖苷类修饰酶基因** 氨基糖苷类药物可以与细菌核糖体上的 A 位点结合,破坏密码子-反密码子的解码机制,导致细菌不能正常合成蛋白质,细菌死亡<sup>[15]</sup>。目前,铜绿假单胞菌对氨基糖苷类药物的耐药性非常普遍,世界各地均有报道。尽管铜绿假单胞菌对氨基糖苷类的耐药性可能是由细胞通透性降低、外排增强和核糖体变化等综合因素造成的,但最

重要的机制是氨基糖苷类修饰酶(aminoglycoside-modifying enzymes, AME)对抗生素中活性化学基团的酶促改变。氨基糖苷类修饰酶是基因转移酶,这些酶共价修饰氨基糖苷类药物(乙酰化、磷酸化、核苷酸化),导致其结构变化,从而丧失了与靶位的结合能力,药物不能与核糖体 A 位点结合,就不能发挥其杀菌作用。氨基糖苷类修饰酶主要有 3 种,即 N-乙酰转移酶(aminoglycoside acetyltransferase, AAC)、O-核苷转移酶(aminoglycoside nucleotidyltransferase, ANT)和磷酸转移酶(aminoglycoside phosphoryltransferase, APH)<sup>[16]</sup>。目前常见的修饰酶基因有:aac(3)-I、aac(3)-II、aac(3)-III、aac(3)-IV、aac(6')-I、aac(6')-II、ant(2'')-I、ant(3'')-I、ant(4'')-II、aph(2'')-I、aph(3'')-I、aph(3'')-II、aph(3'')-VI 等。铜绿假单胞菌最常见的氨基糖苷类修饰酶基因主要有以下 4 种:aac(6')-I、aac(6')-II、ant(2'')-I、aph(3'')-VI<sup>[17-18]</sup>。它们以共价修饰的方式与氨基糖苷类药物上某些特定的羟基或氨基结合,竞争细菌的细胞内转运系统,使氨基糖苷类药物和细菌内核糖体结合能力下降或失去结合能力,从而产生耐药。AAC 以乙酰辅酶 A 作为乙酰基的供体,催化氨基糖苷类抗菌药物 2-脱氧链霉素胺环的 1 和 3 位点、6-氨基己糖的 2' 和 6' 位点氨基的乙酰化反应,其中 aac(6')-I 主要与阿米卡星(AMK)的耐药相关,aac(6')-II 与庆大霉素和妥布霉素的耐药相关<sup>[19]</sup>。ANT 的作用主要是使氨基糖苷类抗菌药物腺苷化而失活,其中 ant(2'')-I 可使庆大霉素和妥布霉素失活,但对奈替米星无修饰作用;ant(3'')-I 与链霉素的耐药有关<sup>[19]</sup>。APH 可以通过将磷酸基转移到氨基糖苷的 3'-羟基而使链霉素失活,其中 aph(3'')-VI 与新霉素、阿米卡星等的耐药有关<sup>[20]</sup>。有研究表明,多重耐药铜绿假单胞菌往往存在两种或两种以上的修饰酶,尤其是对阿米卡星耐药的铜绿假单胞菌往往需要多种酶的共同作用才能发挥作用<sup>[21]</sup>。

糖苷类修饰酶基因大多有质粒、转座子、插入序列和整合子等可移动遗传元件所介导<sup>[8,20]</sup>,如质粒往往会进入到别的细菌,结合到别的细菌质粒当中去,由于此移动遗传因子的介导,耐药基因可在细菌中水平传播,也可在同一菌种间克隆传播,并且  $\beta$ -内酰胺酶基因及喹诺酮耐药基因也可随之一起转移传播,这样越来越多的铜绿假单胞菌体内带有氨基糖苷类修饰酶基因,使多重耐药菌越来越多,给临床治疗和临床控制带来极大的困难。使用某些抗生素如碳青霉烯类、氨基糖苷类可以促进铜绿假单胞菌产生耐药。所以我们要防止耐药基因的产生和转移,合理应用抗生素,防止院内感染。

**2.2.2  $\beta$ -内酰胺酶编码基因**  $\beta$ -内酰胺类抗生素是治疗细菌感染的最常用药物,其具有高效力、化学多样性、相对较低的成本和最小的副作用,使得这类抗生素在治疗微生物感染方面很受欢迎。 $\beta$ -内酰胺类药物主要是抑制肽聚糖的形成,肽聚糖合成的最后一步是由被称为青霉素结合蛋白的转肽酶催化完成, $\beta$ -内酰胺类药物抗生素与肽聚糖五肽前体末端结构 D-丙氨酸-D-丙氨酸类似,使得它们与青霉素结合蛋白的 Ser403 单元结合,这个不可逆的结合使得青霉素结合蛋白无法链接正在形成的肽聚糖层,从而抑制细菌细胞壁的形成,使细菌膨胀破裂,从而达到杀菌的目的。此外  $\beta$ -内酰胺类药物还会激活细胞壁中的自溶酶,使细胞启动“自杀”系统,细胞自身溶解死亡,以达到

杀菌的效果<sup>[22]</sup>。而细菌可以通过诱导表达染色体介导的 $\beta$ -内酰胺酶和依靠质粒组成型表达 $\beta$ -内酰胺酶,其可与该类抗菌药物的 $\beta$ -内酰胺环结合,使 $\beta$ -内酰胺环裂解不能发挥药理活性,失去抗菌能力,从而产生耐药。铜绿假单胞菌对 $\beta$ -内酰胺类抗生素的耐药机制主要是产生 $\beta$ -内酰胺酶、外膜通透性降低、主动泵出和细菌生物膜形成等<sup>[23]</sup>,其中 $\beta$ -内酰胺酶起到极其重要的作用<sup>[24]</sup>。根据其氨基酸序列的相似性,分为A-D四类。A、C和D类通过活性位点丝氨酸残基形成酰基酶。B类 $\beta$ -内酰胺酶是活性部位具有二价金属离子(主要是二价锌离子)的金属酶。金属- $\beta$ -内酰胺酶具有广泛的活性,可以降解除单内酰胺以外的所有 $\beta$ -内酰胺类药物,并与碳青霉烯类药物的耐药性明显相关<sup>[25]</sup>。铜绿假单胞菌与许多革兰氏阴性菌一样,具有染色体编码的C类 $\beta$ -内酰胺酶(AmpC),这类酶对许多青霉素类和头孢类药物具有很高的活性。ampC基因的表达受复杂信号通路的调节,其中AmpR是AmpC的转录调控因子,其调节作用与肽聚糖胞壁肽再循环相关,而参与或影响肽聚糖胞壁肽再循环的ampD、nagZ、ampG、dacB等基因的突变和ampR的基因突变可导致AmpC高表达,造成 $\beta$ -内酰胺类药物的耐药<sup>[26-27]</sup>。铜绿假单胞菌中的双组分系统CreBC可能参与 $\beta$ -内酰胺酶表达的调控<sup>[28]</sup>。ampC基因本身的基因突变亦可造成对许多青霉素类和大多数头孢类药物的催化活性提高<sup>[29]</sup>。此外,铜绿假单胞菌染色体编码的 $\beta$ -内酰胺酶还有A类中的PIB-1和D类中的OXA-50型酶<sup>[30]</sup>。铜绿假单胞菌的额外 $\beta$ -内酰胺酶通过基因的水平转移获得。A、B和D类的酶均可通过基因的水平转移获得。对于铜绿假单胞菌,包括SHV、TEM、KPC和GES家族的A类 $\beta$ -内酰胺酶编码基因的水平转移较普遍<sup>[31]</sup>。在B类金属 $\beta$ -内酰胺酶中的VIM和IMP的水平转移获取最普遍<sup>[31-32]</sup>。而包括OXA家族的D类 $\beta$ -内酰胺酶导致的铜绿假单胞菌耐药问题越加严峻,其具有宽泛的活性谱,能够降解所有的 $\beta$ -内酰胺类药物<sup>[33]</sup>。 $\beta$ -内酰胺类药物与氨基糖苷类药物联合使用曾经是治疗铜绿假单胞菌临床感染的“杀手锏”<sup>[34]</sup>。但是现在由于抗生素的滥用,使这两种药物在临床上对铜绿假单胞菌的抑制杀灭作用越来越弱,且 $\beta$ -内酰胺酶编码基因一旦产生就很难去除并起到强大的耐药作用,氨基糖苷类与 $\beta$ -内酰胺类抗生素合并使用,导致氨基糖苷类抗生素的耐药现象非常严重,故而此两类基因常常在一种铜绿假单胞菌内被检测出来,所以,在使用 $\beta$ -内酰胺类抗生素的时候一定要谨慎,防止诱导细菌产生耐药基因,为后续的临床治疗增加困难。

**2.3 干扰抗生素作用靶位** 细菌可以通过保护或修饰抗生素作用靶位点,避免抗生素的抗菌作用。编码DNA回旋酶和/或拓扑异构酶IV的基因突变导致编码蛋白与喹诺酮类抗生素的结合亲和力下降,导致铜绿假单胞菌对喹诺酮类药物的敏感性降低<sup>[35]</sup>。铜绿假单胞菌中青霉素结合蛋白的修饰增加了对 $\beta$ -内酰胺类抗生素的抗性<sup>[36]</sup>。脂多糖和脂质A的修饰与铜绿假单胞菌多粘菌素的抗性增强有关<sup>[37]</sup>。核糖体突变可以使铜绿假单胞菌对靶向30S核糖体亚单位的氨基糖苷类药物产生高度耐药性。16S rRNA甲基化酶是导致铜绿假单胞菌对氨基糖苷类药物耐药的另一重要基因。该基因主要有以下5种:arm-A、rmt-A、rmt-B、rmt-C、rmt-D,16S rRNA甲基化酶能保护细菌的30S核糖体亚基不被氨基糖苷类抗菌药物结合,造成包括

阿贝卡星在内的所有氨基糖苷类抗菌药物高水平耐药。16S rRNA甲基化酶基因和氨基糖苷修饰酶基因多位于同一质粒上,在氨基糖苷类基因转移时,往往伴随着16S rRNA甲基化酶基因的转移,这使得铜绿假单胞菌耐氨基糖苷类药物更严重<sup>[38]</sup>。因此控制耐药基因的传播极有必要。

**2.4 主动外排系统过度表达** 外排泵系统又称药物主动转运系统,铜绿假单胞菌的外排泵可以把菌体内对自身不利的物质排出体外,介导铜绿假单胞菌天然和获得性耐药<sup>[39]</sup>。到目前为止,与铜绿假单胞菌抗生素耐药性最相关的外排泵系统是耐药结节分化(resistance nodulation division, RND)家族,功能性RND外排泵以跨膜的三聚体形式转运细胞内的药物,该三聚体由位于细胞膜上的RND转运子(如MexY)、位于周浆间隙的膜融合蛋白(如MexX)和位于外膜的通道蛋白(如OprM)3部分组成,该三聚体镶嵌在细胞的内外膜上形成外排孔道,泵出药物,减少药物对菌体的损害<sup>[40]</sup>。识别并结合菌体内药物主要靠RND转运子和膜融合蛋白。RND转运子由跨膜区域和突出周质区域两部分组成,识别并结合外排底物,决定外排底物的特异性;膜融合蛋白在形成功能性外排泵的动态过程中,诱导或稳定外膜蛋白的开放状态,同时包围在RND转运子外面,形成一个跨越整个周质通道的稳定复合物,将RND转运子识别的药物直接排出细胞外<sup>[39]</sup>。铜绿假单胞菌至少存在12种RND外排泵,其中MexAB-OprM、MexXY-OprM、MexCD-OprJ和MexEF-OprN在临床上与其抗生素耐药关联密切<sup>[41]</sup>。转录调控子MexR、NalB、NalC或NalD的基因突变,可促使铜绿假单胞菌MexAB-OprM的基因过度表达,增强对 $\beta$ -内酰胺类和氟喹诺酮类药物的抗性<sup>[42-44]</sup>;MexZ通路、PA5471通路、ParRS通路和AmgRS通路等调节MexXY-OprM的过量表达,导致铜绿假单胞菌的临床分离株对氨基糖苷类、 $\beta$ -内酰胺类和氟喹诺酮类抗生素的抗性增加;带有转录调控因子基因nfxB基因突变的铜绿假单胞菌可高水平表达MexCD-OprJ,产生对氟喹诺酮类和碳青霉烯类抗生素的耐药性<sup>[8,45]</sup>。核糖体靶位药物(如四环素、庆大霉素、红霉素等)是诱导MexXY高表达的特异底物,MexXY是氨基糖苷类的决定子。

**2.5 生物膜的形成** 细菌生物膜或称细菌生物被膜是指细菌粘附于接触表面,分泌多糖基质、纤维蛋白、脂质蛋白等,将其自身包裹其中而形成的大量的细菌聚集膜样物。生物被膜一旦形成,就对抗生素及机体免疫力有着天然的抵抗能力,即使使用大剂量的抗生素,也难以到达生物被膜以内的地方,而只能对生物被膜表面或血中导致感染发作的游离细菌发生作用<sup>[46]</sup>。生物被膜就犹如一个“菌巢”穿着盔甲,刀枪不入,导致感染反复发作,迁延不愈,形成慢性感染。这些不被杀死的细菌,在“菌巢”内缓慢生长,并容易进一步产生耐药基因,等到机体免疫力下降的时候,这些持留菌就会重新感染机体,且再次的感染会比初次感染更为严重,再次感染的细菌往往是耐药菌,初次治疗时敏感的抗生素已经对它不起作用,对临床的治疗带来困难。生物被膜的耐药机制主要有以下几点:(1)作为屏障阻止抗生素进入“菌巢”杀灭细菌;(2)膜内不同位置的细菌生长状态不同,抗菌药物难以一次杀灭;(3)细菌的分泌物能帮助细菌逃避免疫系统的监视;(4)细菌有足够时间被诱导产生耐药基因,并在生物膜内不断繁殖<sup>[47]</sup>。

**3 结语**

细菌耐药基因使临床上发生院内感染的病例日渐增多,并且给抗菌治疗带来了极大的困难,铜绿假单胞菌等细菌感染导致患者死亡的情况也时有发生,因此对铜绿假单胞菌耐药基因及耐药机制的研究在临床上具有重要意义。而加强铜绿假单胞菌耐药机制及相关基因的研究将有助于研发新型抗生素或指导临床用药。并且在临床应用中,应采取综合措施,包括合理使用抗生素、采用联合用药、注意个人卫生和环境卫生、加强医院感染控制等,控制铜绿假单胞菌的耐药性的产生,才会延缓细菌耐药性快速增高的趋势。

#### 【参考文献】

- [1] Qin S, Xiao W, Zhou C, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1):199.
- [2] Schinner S, Engelhardt F, Preusse M, et al. Genetic determinants of *Pseudomonas aeruginosa* fitness during biofilm growth[J]. Biofilm, 2020, 2:100023.
- [3] Jurado-Martin I, Sainz-Mejias M, McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6):3128.
- [4] 高阳, 李璐璐, 骆延波, 等. 铜绿假单胞菌的血清分型、鞭毛分型和脉冲场凝胶电泳分型[J]. 中国兽医学报, 2018, 38(2):341-348.
- [5] 何宇婷, 黄彬. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌耐药性的基因学研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(3):206-210, 214.
- [6] 张瑾, 王兴勇, 顾江. 铜绿假单胞菌外毒素 A 在生物制药中的应用的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(5):598-602.
- [7] Samanta S, Bodrenko I, Acosta-Gutiérrez S, et al. Getting Drugs through Small Pores: Exploiting the Porins Pathway in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. ACS Infect Dis, 2018, 4(10):1519-1528.
- [8] Pang Z, Raudonis R, Glick BR, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies[J]. Biotechnol Adv, 2019, 37(1):177-192.
- [9] Macfarlane EL, Kwasnicka A, Ochs MM, et al. PhoP-PhoQ homologues in *Pseudomonas aeruginosa* regulate expression of the outer-membrane protein OprH and polymyxin B resistance[J]. Mol Microbiol, 1999, 34(2):305-316.
- [10] 曾婷, 曾凌, 曹先伟, 等. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌耐药基因与药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(20):3063-3067.
- [11] Li H, Luo YF, Williams BJ, et al. Structure and function of OprD protein in *Pseudomonas aeruginosa*: from antibiotic resistance to novel therapies[J]. Int J Med Microbiol, 2012, 302(2):63-68.
- [12] 王艳艳, 高翔宇, 王颖君, 等. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的耐药性及耐药基因分布特点研究[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(11):92-98.
- [13] 席红利, 李娟, 杨丽娜, 等. 耐亚胺培南铜绿假单胞菌的耐药性特征及 oprD 基因突变分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(12):5684-5688.
- [14] Fang ZL, Zhang LY, Huang YM, et al. OprD mutations and inactivation in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from China[J]. Infect Genet Evol, 2014, 21:124-128.
- [15] 冯茜莉, 王慧慧, 汪梦竹, 等. 同义密码子通过精微翻译选择机制实现对基因的表达调控[J]. 微生物学报, 2022, 62(10):3681-3695.
- [16] 赵育林, 鲍亚玲, 于美荣, 等. 医院铜绿假单胞菌分布及耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(1):82-85.
- [17] Sader HS, Mendes RE, Kimbrough JH, et al. Impact of the recent clinical and laboratory standards institute breakpoint changes on the antimicrobial spectrum of aminoglycosides and the activity of plazomicin against multidrug-resistant and carbapenem-resistant enterobacteriales from united states medical centers[J]. Open Forum Infect Dis, 2023, 10(2):ofad058.
- [18] Ahmed OB. Prevalence of aminoglycoside resistance genes in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from a tertiary care hospital in Makkah, KSA[J]. Clin Pract, 2018, 15(2):541-547.
- [19] 彭咏麟, 刘立君. ICU 多重耐药铜绿假单胞菌产氨基糖苷类修饰酶基因的研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(18):2607-2609.
- [20] Subedi D, Vijay AK, Willcox M. Overview of mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an ocular perspective[J]. Clin Exp Optom, 2018, 101(2):162-171.
- [21] Qader GM, Jarjees KK, Jarjees RK. Molecular detection of Metallo-Beta-Lactamase and alginate in multidrug resistance *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the clinical specimen[J]. J Med Life, 2022, 15(9):1105-1109.
- [22] 朱安祥, 朱瑞奇, 吴韩, 等.  $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药机制研究进展[J]. 江西畜牧兽医杂志, 2019(2):1-3.
- [23] 游六勇, 罗文英. 铜绿假单胞菌生物膜干预治疗的研究[J]. 医学信息, 2022, 35(6):37-40.
- [24] 鲁春霞. 某院 98 株铜绿假单胞菌产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶的检测及其耐药性分析[J]. 抗感染药学, 2020, 17(10):1450-1453.
- [25] Adam MA, Elhag WI. Prevalence of metallo-beta-lactamase acquired genes among carbapenems susceptible and resistant Gram-negative clinical isolates using multiplex PCR, Khartoum hospitals, Khartoum Sudan[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1):668.
- [26] Vadlamani G, Thomas MD, Patel TR, et al. The beta-lactamase gene regulator AmpR is a tetramer that recognizes and binds the D-Ala-D-Ala motif of its repressor UDP-N-acetylmuramic acid (MurNAc)-pentapeptide[J]. J Biol Chem, 2015, 290(5):2630-2643.
- [27] Glen KA, Lamont IL.  $\beta$ -lactam Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Current Status, Future Prospects[J]. Pathogens, 2021, 10(12):1638.
- [28] Zamorano L, Moya B, Juan C, et al. The *Pseudomonas aeruginosa* CreBC two-component system plays a major role in the response to beta-lactams, fitness, biofilm growth, and global regulation[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(9):5084-5095.
- [29] Fernandez-Esgueva M, Lopez-Calleja AI, Mulet X, et al. Characterization of AmpC beta-lactamase mutations of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates that develop resistance to ceftolozane/tazobactam during therapy[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed), 2020, 38(10):474-478.
- [30] Fajardo A, Hernando-Amado S, Oliver A, et al. Characterization of a novel Zn<sup>2+</sup>-dependent intrinsic imipenemase from *Pseudomonas aeruginosa*[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(11):2972-2978.

(下转封三)

- [53] Hillenbrand A, Gruener B, Kratzer W, et al. Impact of safe distance on long-term outcome after surgical therapy of alveolar echinococcosis[J]. *World J Surg*, 2017, 41(4):1012-1018.
- [54] Velasco-Tirado V, Alonso-Sard n M, Lopez-Bernus A, et al. Medical treatment of cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):1-19.
- [55] McManus DP, Gray DJ, Zhang WB, et al. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis[J]. *BMJ*, 2012, 344:e3866.
- [56] 中国医师协会外科医师分会包虫病外科专业委员会. 肝两型包虫病诊断与治疗专家共识(2019版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(8):711-721.
- [57] 李晓峰, 闫永龙, 韩云, 等. 不同手术方式治疗肝囊性包虫病的效果研究[J]. *中国地方病防治杂志*, 2016, 31(7):805.
- [58] Deng X, Wang JJ, Wang ZX, et al. Effectiveness and safety of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatic alveolar echinococcosis[J]. *BMC Med Imaging*, 2022, 22(1):1-9.
- [59] Wang H, Liu QY, Wang ZM, et al. Clinical outcomes of Ex Vivo liver resection and liver autotransplantation for hepatic alveolar echinococcosis[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2012, 32(4):598-600.
- [60] 母齐鸣, 贺伟, 侯桂敏, 等. 腹腔镜与开腹手术治疗肝包虫病患者的临床疗效及术后并发症对比分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2018, 15(4):14-17.
- [61] Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans[J]. *Acta Trop*, 2010, 114(1):1-16.
- [62] 张昀昊, 任利, 阳丹才让, 等. 肝泡型包虫病根治性切除 163 例回顾性分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(2):257-263.
- [63] Pavlidis ET, Symeonidis N, Psarras K, et al. Huge echinococcal cyst of the liver managed by hepatectomy: Report of two cases[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2017, 31:79-82.
- [64] Du XL, Ma QJ, Wu T, et al. Treatment of hepatic cysts by B-ultrasound-guided radiofrequency ablation[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6(3):330-332.
- [65] Schmidberger J, Steinbach J, Schlingeloff P, et al. Surgery versus conservative drug therapy in alveolar echinococcosis patients in Germany a health-related quality of life comparison[J]. *Food Waterborne Parasitol*, 2019, 16:e00057.
- [66] Joliat GR, Melloul E, Petermann D, et al. Outcomes after liver resection for hepatic alveolar echinococcosis: A single-center cohort study[J]. *World J Surg*, 2015, 39(10):2529-2534.
- [67] Du CS, Liu ZN, Yang XW, et al. Hepatectomy for patients with alveolar echinococcosis: long-term follow-up observations of 144 cases[J]. *Int J Surg*, 2016, 35:147-152.
- [68] Uchiumi LJ, Bezic MD. Medical treatment with albendazole of a patient with hepatic cystic echinococcosis who should have undergone elective surgery in the context of pandemic of COVID-19[J]. *Intern J Echinococcoses*, 2022, 1(1):11-14.
- [69] 李杰珍, 刘金宝. 围术期全程优质护理对肝囊型包虫病手术患者生存质量影响的研究[J]. *心理医生*, 2017, 23(16):231-232.
- [70] 星草, 马彦华. 信息化管理对肺包虫患者知识掌握程度的影响及护理对策[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2021, 21(59):92-93.
- [71] 杨含腾, 焦作义. 肝包虫病的外科治疗[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(7):795-797.
- [41] 刘莹, 费冰, 任彦颖, 等. 多重耐药铜绿假单胞菌 RND 外排泵基因调控研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2022, 24(5):87-91.
- [42] Braz VS, Furlan JP, Fernandes AF, et al. Mutations in NalC induce MexAB-OprM overexpression resulting in high level of aztreonam resistance in environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2016, 363(16):fnw166.
- [43] Srikumar R, Paul CJ, Poole K. Influence of mutations in the mexR repressor gene on expression of the MexA-MexB-oprM multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Bacteriol*, 2000, 182(5):1410-1414.
- [44] Tian ZX, Yi XX, Cho A, et al. CpxR activates MexAB-OprM efflux pump expression and enhances antibiotic resistance in both laboratory and clinical nalB-Type isolates of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(10):e1005932.
- [45] Okamoto K, Gotoh N, Nishino T. Extrusion of penem antibiotics by multicomponent efflux systems MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(8):2696-2699.
- [46] 任艳, 蒋文强. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌耐药机制的研究进展[J]. *吉林医学*, 2020, 41(9):2236-2239.
- [47] 邢婉琳, 杨佳伟, 王重振. 铜绿假单胞菌的耐药机制和感染治疗新策略[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(59):38-39.

【收稿日期】 2023-05-11 【修回日期】 2023-08-05

(上接 1234 页)

- [31] Dehbash S, Tahmasebi H, Alikhani MY, et al. Distribution of class B and class A  $\beta$ -lactamases in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*: Comparison of phenotypic methods and high-resolution melting analysis (HRMA) assay[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13:2037-2052.
- [32] Bush K, Bradford PA. Epidemiology of  $\beta$ -lactamase-producing pathogens[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 33(2):e00047-19.
- [33] Antunes NT, Fisher JF. Acquired class D  $\beta$ -lactamases[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2014, 3(3):398-434.
- [34] 陈武, 谢书琳, 余华, 等. 铜绿假单胞菌临床分布特征及药物敏感性分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(36):166-168.
- [35] Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(Suppl 2):S120-6.
- [36] 孙青菊, 梁冰. 铜绿假单胞菌对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物耐药及传播机制的研究进展[J]. *微生物与感染*, 2013, 8(2):110-114.
- [37] 许磊. 铜绿假单胞菌多粘菌素耐药性及联合药敏研究[D]. 浙江大学, 2016.
- [38] 朱健铭, 翁幸璧, 姜如金, 等. 铜绿假单胞菌临床分离株新型氨基糖苷类修饰酶基因分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(15):2251-2255.
- [39] 鞠晓红, 王月华, 孙艳美. 铜绿假单胞菌 MexXY 外排泵调控机制研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2019, 44(1):40-46.
- [40] 韩燕, 任爱民. 铜绿假单胞菌药物外排泵研究进展[J]. *临床和实验医学杂志*, 2008, 47(7):170-173.

【收稿日期】 2023-05-29 【修回日期】 2023-08-16