

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.12.013

· 综述 ·

## 铜绿假单胞菌耐药机制研究进展

李露 综述, 黄延凤 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R446.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)12-0048-04

### Progress on Drug Resistance Mechanism of *Pseudomonas Aeruginosa*

Li Lu, Huang Yanfeng (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)是一种革兰阴性机会性致病菌,也是医院内感染(hospital-acquired infection, HAI)的主要致病菌之一,易导致免疫力低下人群感染。据美国疾病预防控制中心估计,每年约有 51 000 例与医疗保健相关的 PA 感染发生<sup>[1]</sup>。HAI 在成人中更普遍,但儿童(尤其是新生儿)对 PA 感染的敏感性更高<sup>[2]</sup>。2003 年以来,PA 肺炎已成为仅次于金黄色葡萄球菌肺炎的第二大细菌性肺炎,是 <12 岁儿童肺炎的主要致病菌之一<sup>[3]</sup>。PA 在儿科重症监护病房(PICU)中较普遍,所致医院获得性肺炎发病率在过去 30 年中增加了 1 倍<sup>[4]</sup>;此外,血液系统感染和泌尿系统感染在儿童中也较常见。PA 致 HAI 病死率远高于其他细菌,有研究<sup>[4]</sup>报道我国儿童 PA 感染病死率为 20%~50%。

在影响 PA 感染转归的病原菌相关因素中,抗生素耐药性(特别是多重耐药)是最重要的因素之一。PA 菌血症患者病死率与多重耐药菌株感染和是否合理经验性使用抗生素治疗有关<sup>[5]</sup>;多重耐药 PA 菌株的出现导致一些泌尿系感染难以治疗,这类菌株对  $\beta$ -内酰胺类、氨基糖苷类和氟喹诺酮类药物均具有耐药性<sup>[6]</sup>。2017 年,世界卫生组织将 PA 列为一种迫切需要研究和开发新型抗生素的“关键”病原菌,美国疾病预防控制中心将多重耐药 PA 列为导致全球 HAI 的 ESCAPE[粪肠球菌(*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)、鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、PA、肠杆菌属(*Enterobacter specie*)]病原菌之一<sup>[7]</sup>。因此,PA 产生抗生素耐药主要与细菌自身耐药机制及临床未合理使用抗生素有关,前者是细菌耐药性快速增长的主要驱动力。

### 1 PA 抗生素耐药机制

#### 1.1 天然耐药

天然耐药是指细菌通过自身组成结构降低抗生素作用,是 PA 产生耐药性的主要机制。

1.1.1 低外膜通透性 PA 外膜是由磷脂和脂多糖组成的不对称双层结构,内嵌多种不同类型的孔蛋白,对抗生素的渗透具有选择性屏障作用<sup>[8]</sup>。临床用于治疗 PA 感染的抗生素一般需穿透外膜进入细胞内靶位发挥作用,如  $\beta$ -内酰胺类和喹诺酮类药物需通过外膜孔蛋白到达细胞膜,氨基糖苷类和多黏菌素则与外膜中的脂多糖相互作用促进

自身摄取。OprF 蛋白是 PA 主要的非特异性孔蛋白,可折叠成闭合构象和开放通道构象两种结构,前者是其主要结构<sup>[9]</sup>,因而 PA 外膜通透性低于大肠埃希菌等,如  $\beta$ -内酰胺类、四环素类和氯霉素等抗生素难以通过外膜进入细胞内发挥作用。门控蛋白 OprH 是 PA 最小的孔蛋白,直接作用于外膜中的脂多糖,进一步增强外膜结构稳定性,有利于维持外膜低通透性,从而增加对氨基糖苷类、喹诺酮类和  $\beta$ -内酰胺类抗生素的耐药性<sup>[10]</sup>。

1.1.2 主动外排系统 细菌通过外排泵将细胞内抗生素、重金属及细菌代谢产物等有毒有害物质排出细胞,外排泵由内膜蛋白、膜融合蛋白及外膜蛋白组成,是一个横跨内外膜的耐药结节化细胞分化(RND)-膜融合蛋白(MFP)-外膜附着蛋白(OMF)三联外排泵复合体<sup>[11]</sup>。耐药结节分化(resistance-nodulation-division, RND)家族在 PA 抗生素耐药机制中发挥了重要作用,临床主要包括以下 4 个 RND 外排泵参与其耐药机制,即 MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexEF-OprN 及 MexXY-OprM<sup>[12]</sup>。MexAB-OprM 是导致 PA 发生抗生素耐药的主要外排泵,负责将  $\beta$ -内酰胺类和喹诺酮类药物排出细胞<sup>[13]</sup>;MexCD-OprJ 和 MexEF-OprN 可分别将喹诺酮类药物和  $\beta$ -内酰胺类抗生素泵出细胞<sup>[14]</sup>;MexXY-OprM 则可将氨基糖苷类抗生素排出细胞质<sup>[15]</sup>。有研究<sup>[16]</sup>显示,临床上某些 PA 菌株可同时表达多个外排泵,导致细菌对多类抗生素耐药。

1.1.3 产生抗菌药物灭活酶  $\beta$ -内酰胺类抗生素和氨基糖苷类抗生素是临床常用于治疗 PA 感染的两类药物,分别含酰胺类和酯类化学键,易被细菌产生的抗生素灭活酶分解或修饰。PA 产生的  $\beta$ -内酰胺酶通过水解方式破坏  $\beta$ -内酰胺环,使  $\beta$ -内酰胺类抗生素失活<sup>[17]</sup>。根据氨基酸序列,  $\beta$ -内酰胺酶可分为 A、B、C、D 四类,其中 B 类  $\beta$ -内酰胺酶因需二价锌离子参与  $\beta$ -内酰胺环水解,故称为金属  $\beta$ -内酰胺酶<sup>[18]</sup>,该酶主要水解碳青霉烯类抗生素<sup>[19]</sup>;C 类  $\beta$ -内酰胺酶可抑制头孢菌素<sup>[18]</sup>。有研究<sup>[20]</sup>表明,某些 PA 临床分离株可产生超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs),属 A 类,其对青霉素、头孢菌素和氨基糖苷类高度耐药。此外,PA 产生的氨基糖苷类修饰酶修饰氨基糖苷类抗生素分子中某些活性必需基团,导致抗生素与细菌内作用靶位核糖体的亲和力下降,从而产生耐药性<sup>[21]</sup>。PA 可产生三种不同类型的氨基糖苷类修饰酶,即氨基糖苷磷酸转移酶(APH)、氨基糖苷乙酰转移酶(AAC)和氨基糖苷核苷酸转移酶(ANT),从而对氨基糖苷

类抗生素发挥作用<sup>[22]</sup>。APH 可将磷酸基转移到卡那霉素、新霉素和链霉素的 3' 位羟基<sup>[23]</sup>, AAC 则将乙酰基转移到庆大霉素、妥布霉素及阿米卡星 3' 和 6' 位氨基<sup>[24]</sup>, ANT 负责转移核苷酸修饰地贝卡星和西索米星等<sup>[22]</sup>, 从而使之失活。

## 1.2 获得性耐药

PA 除具有天然耐药外, 还可通过获得性耐药方式对抗生素产生耐药。

**1.2.1 基因突变** 细菌发生基因突变可导致抗生素摄取减少、抗生素靶位改变及外排泵和抗菌药物灭活酶过度表达, 故成为细菌在抗生素治疗期间也能继续生存的主要原因<sup>[25]</sup>。PA 的一些特定孔蛋白参与抗生素摄取, 有研究表明细菌发生自发突变可影响特定孔蛋白的表达或功能, 从而降低细菌外膜通透性并增加抗生素耐药性, 如控制 OprD 孔蛋白的基因突变后, PA 对碳青霉烯类抗生素, 尤其是亚胺培南具有高水平耐药性<sup>[26]</sup>。细菌还可通过保护、修饰和替代靶位干扰抗生素作用, 从而降低抗生素抗菌作用<sup>[27]</sup>。PA 通过对喹诺酮类抗生素靶位点的突变修饰增强其耐药性就是一个经典案例, 喹诺酮类抗生素通过靶向作用于 DNA 旋转酶和拓扑异构酶 IV 抑制细菌 DNA 复制, 当编码 DNA 旋转酶(*gyrA* 和 *gyrB*) 和拓扑异构酶 IV (*parC* 和 *parE*) 的基因发生突变后, 编码蛋白与喹诺酮类药物结合的亲和力下降, 导致 PA 对喹诺酮类药物的易感性降低<sup>[28]</sup>。

PA 还可因编码外排泵的染色体基因突变, 过度表达外排泵而降低对抗生素的敏感性。如编码 PA 中 MexAB-OprM 调控位点的 *mexR*、*NALC* 和 *NALD* 等基因发生突变后, 可导致 MexAB-OprM 泵过度表达<sup>[29]</sup>, 增强细菌对碳青霉烯类药物的耐药; 编码 MexXY-oprM 阻遏因子的 *mexZ* 基因发生突变后, MexXY-oprM 泵过度表达进一步增加对氨基糖苷类抗生素的耐药性<sup>[30]</sup>。此外, 编码抗生素失活酶的基因过度表达是细菌获得性耐药的特征性机制。有研究<sup>[31]</sup>发现, 在产生过量  $\beta$ -内酰胺酶的 PA 临床分离株中,  $\beta$ -内酰胺酶的诱导基因 *ampC* 多数发生突变, 显著增加其对青霉素、头孢菌素及碳青霉烯类抗生素的耐药性。

**1.2.2 获得耐药基因** 与细菌耐药相关的可移动遗传元件主要包括转座子、质粒和整合子-基因盒系统等, 这些可移动遗传元件可成为细菌耐药基因形成与转移的载体, 在同种或不同种细菌 DNA 分子内或分子间移动, 故其携带的耐药基因也随之传播, 从而表现出获得性耐药<sup>[32-33]</sup>。PA 通过可移动遗传元件获得的耐药性基因主要包括水解  $\beta$ -内酰胺酶基因和编码氨基糖苷修饰酶基因<sup>[34]</sup>; 如编码金属  $\beta$ -内酰胺酶的 *blaVIM* 和 *blaIMP* 基因, 是通过可移动遗传元件的传递获得<sup>[35]</sup>。此外, 氨基糖苷类修饰酶基因, *aac(6')-I* 基因在阿米卡星耐药中发挥着重要作用, *ant(2'')-I* 基因则是导致庆大霉素失活的主要原因之一<sup>[36]</sup>。

## 1.3 适应性耐药

适应性耐药是指当细菌持续暴露于抗菌药物中或处于不适宜环境下, 可产生暂时性耐药获得耐药基因表型。

**1.3.1 生物膜** 细菌的生物被膜是由多个细菌不可逆地粘附于机体或物体表面形成的菌落, 并被自身细胞分泌的蛋白、多糖和细胞外 DNA 等大分子基质所包裹, 这种生物膜具有特殊的空间结构, 可产生较强屏障作用<sup>[37]</sup>; 同时可通过降低抗菌药物在生物膜中的通透性, 抑制细菌自身生长

速度及形成永久性细胞等机制抵抗抗生素的杀菌作用<sup>[38]</sup>。与非粘附型浮游细菌比较, 有生物被膜包裹的细菌对抗菌药物的敏感性更低。群体感应系统是细菌细胞与细胞之间的通讯系统, 可调控生物膜中细菌种群密度, 加强群落内细菌交流, 传递耐药基因<sup>[39]</sup>。如 PA 所致肺部感染是囊性纤维化患者发病和死亡的主要原因, 与其在肺上皮细胞表面形成生物膜密切相关, 导致感染难以根除并进展为气道慢性炎症<sup>[40]</sup>。

**1.3.2 永久性细胞** 永久性细胞是细菌入侵宿主细胞后形成的一个可暂时耐受抗生素的细菌细胞亚群, 通常生长缓慢、代谢不活跃, 其形成建立了细菌群体中的表型异质性, 是一类对抗生素没有遗传耐药性但对高浓度抗生素具有耐受性的表型变异细菌<sup>[41]</sup>。来自慢性肺部感染的囊性纤维化患者的 PA 分离株在长期抗生素治疗过程中可显示出持续升高的水平。细菌毒素-抗毒素 (toxin-antitoxin, TA) 系统与永久性细胞的形成最为密切, 细菌的 TA 系统由稳定的毒素及不稳定的同源抗毒素组成, 毒素具有抑制细胞蛋白质合成、DNA 复制和细胞壁合成等功能, 抗毒素则发挥相反作用。在抗生素作用和营养缺乏等条件下, 抗毒素易被降解, 而毒素可抑制宿主细胞新陈代谢过程和减少生长, 故被细菌感染的宿主细胞在压力条件下可长期存活<sup>[42]</sup>。

## 2 PA 感染的治疗

目前, 临床对疑似 PA 感染病例常采用经验性抗生素治疗方案, 首选  $\beta$ -内酰胺类药物、氨基糖苷、多粘菌素及喹诺酮和氨基糖苷类药物, 上述药物均可降低 PA 感染重症患者病死率, 但由于 PA 多样性的抗生素耐药机制及治疗期间过度使用抗生素均加速了多重耐药菌株的发展, 导致常规治疗无效。针对细菌耐药机制治疗 PA 感染已成为一种潜在治疗策略, 主要包括: (1) 抑制外排泵表达, 苯丙氨酸精氨酸  $\beta$ -萘胺是一种常见的外排泵抑制剂, 通过竞争性抑制外排泵降低抗生素外排, 同时增加细菌外膜的通透性<sup>[43]</sup>; (2) 联合抗生素灭活酶抑制剂, 最新的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂如他唑巴坦、阿维巴坦对  $\beta$ -内酰胺酶有较强的抑制活性, 且二者可分别与  $\beta$ -内酰胺类抗生素联合应用, 如头孢唑啉/他唑巴坦和头孢他啶/阿维巴坦是两种新型的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂, 在联合治疗中可显著提高  $\beta$ -内酰胺类药物的疗效<sup>[44]</sup>; (3) 干扰生物膜形成, 凝集素抑制剂可抑制细菌产生的凝集素与宿主细胞糖结合物的相互作用, 从而干扰 PA 生物膜的形成, 常见的凝集素抑制剂包括糖簇、糖共聚物和糖树状大分子<sup>[45]</sup>; (4) 抗菌肽直接作用, 抗菌肽通过直接杀灭细菌或破坏生物膜对 PA 产生明显的抗菌效果, 如抗菌肽 6K-F17 与妥布霉素联合应用可明显增强妥布霉素的杀伤力, 从而损伤细菌生物膜<sup>[46]</sup>。此外, 最新的治疗策略还包括采用铁螯合剂-镓干扰 PA 对铁的摄取, 利用噬菌体直接杀灭细菌及提前接种疫苗预防感染等<sup>[47]</sup>, 但由于成本、不良反应发生率较高和存在安全隐患, 这些较新的策略较少进入临床实践。同时, 开发新型抗生素也成为目前 PA 感染的治疗选择, 如新型碳青霉烯类抗生素多利培南、半合成氨基糖苷类抗生素质粒霉素和蛋白表位模拟分子 POL7001 等<sup>[48]</sup>。但新型抗生素开发非常有限且耗时, 临床应用亦受到极大限制。

综上所述, PA 可通过先天性、获得性和适应性机制发生

抗生素耐药,且有显著能力发展或获得新的耐药机制,故 PA 感染治疗是目前临床面临的一个极大挑战。开发新型抗生素及预防和治疗 PA 感染是一条漫长而曲折的道路,未来最行之有效的方法可能是组合疗法,将新治疗和传统治疗(如常规抗生素)结合,以成功根除病原菌。

## 参考文献:

- [1] LOGAN L K, GANDRA S, MANDAL S, et al. Multidrug-and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Children, United States, 1999–2012 [J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2017, 6(4): 352-359.
- [2] KONDRATEVA E I, LOSHKOVA E V, CHERNUHA M Y, et al. *Pseudomonas* infection in childhood: current state of the problem [J]. Master of health leadership and policy, 2016, 95(4): 187-197.
- [3] CHEN J, CHEN Y, HU P, et al. Risk assessment of infected children with *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia by combining host and pathogen predictors [J]. Infect Genet Evol, 2018, 57: 82-87. doi: 10.1016/j.meegid.2017.11.015.
- [4] XU W, HE L, LIU C, et al. The effect of infection control nurses on the occurrence of *Pseudomonas aeruginosa* healthcare-acquired infection and multidrug-resistant strains in critically-ill children [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0143692.
- [5] KIM H S, PARK B K, KIM S K, et al. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 500.
- [6] POBIEGA M, MACIAG J, POMORSKA-WESOLOWSKA M, et al. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* among children in Southern Poland: virulence factors and antibiotic resistance [J]. J Pediatr Urol, 2016, 12(1): 36.e1-36.e6.
- [7] BOTELHO J, GROSSO F, PEIXE L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* – mechanisms, epidemiology and evolution [J]. Drug Resist Updat, 2019, 44: 100640. doi: 10.1016/j.drug.2019.07.002.
- [8] CHEVALIER S, BOUFFARTIGUES E, BODILIS J, et al. Structure, function and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* porins [J]. FEMS microbiology reviews, 2017, 41(5): 698-722.
- [9] MACCARINI M, GAYET L, ALCARAZ J P, et al. Functional characterization of cell-free expressed OprF porin from *Pseudomonas aeruginosa* stably incorporated in tethered lipid bilayers [J]. Langmuir, 2017, 33(38): 9988-9996.
- [10] KUCHARSKA I, LIANG B, URSINI N, et al. Molecular interactions of lipopolysaccharide with an outer membrane protein from *Pseudomonas aeruginosa* probed by solution NMR [J]. Biochemistry, 2016, 55(36): 5061-5072.
- [11] HOUSSEINI B I K, PHAN G, BROUTIN I. Functional mechanism of the efflux pumps transcription regulators from *Pseudomonas aeruginosa* based on 3D structures [J]. Frontiers in molecular biosciences, 2018, 5: 57. doi: 10.3389/fmolb.2018.00057.
- [12] MARTINEZ-RAMOS I, MULET X, MOYA B, et al. Overexpression of MexCD-OprJ reduces *Pseudomonas aeruginosa* virulence by increasing its susceptibility to complement-mediated killing [J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2014, 58(4): 2426-2429.
- [13] KANAGARATNAM R, SHEIKH R, ALHARBI F, et al. An efflux pump (MexAB-OprM) of *Pseudomonas aeruginosa* is associated with antibacterial activity of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) [J]. Phytomedicine, 2017, 36: 194-200. doi: 10.1016/j.phymed.2017.10.010.
- [14] HORNA G, LOPEZ M, GUERRA H, et al. Interplay between MexAB-OprM and MexEF-OprN in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Scientific reports, 2018, 8(1): 16463.
- [15] POOLE K, GILMOUR C, FARHA M A, et al. Meropenem potentiation of aminoglycoside activity against *Pseudomonas aeruginosa*: involvement of the MexXY-OprM multidrug efflux system [J]. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2018, 73(5): 1247-1255.
- [16] RIOU M, AVRAIN L, CARBONNELLE S, et al. Increase of efflux-mediated resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during antibiotic treatment in patients suffering from nosocomial pneumonia [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47(1): 77-83.
- [17] HOLBROOK S Y L, GARNEAU-TSODIKOVA S. Evaluation of aminoglycoside and carbapenem resistance in a collection of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates [J]. Microbial drug resistance, 2018, 24(7): 1020-1030.
- [18] BONOMO R A.  $\beta$ -lactamases: a focus on current challenges [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017, 7(1): a025239.
- [19] JABALAMELI F, TAKI E, EMANEINI M, et al. Prevalence of metallo-beta-lactamase-encoding genes among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from burn patients in Iran [J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2018, 51(3): 270-276.
- [20] DANDACHI I, CHABOU S, DAOUD Z, et al. Prevalence and emergence of extended-spectrum cephalosporin-, carbapenem- and colistin-resistant gram negative bacteria of animal origin in the mediterranean basin [J]. Frontiers in microbiology, 2018, 9: 2299. doi: 10.3389/fmicb.2018.02299.
- [21] 孙磊, 尹延青, 李睿超, 等. PA 耐药机制研究进展 [J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(18): 2727-2732.
- [22] ZARATE S G, DE LA CRUZ CLAURE M L, BENITO-ARENAS R, et al. Overcoming aminoglycoside enzymatic resistance: design of novel antibiotics and inhibitors [J]. Molecules, 2018, 23(2): 284.
- [23] ZHANG G, TIAN J, WANG C, et al. Identification of novel cryptic aminoglycoside phosphotransferases in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2016, 60(11): 6983-6985.
- [24] GARNEAU-TSODIKOVA S, LABBY K J. Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics: overview and perspectives [J]. Med Chem Comm, 2016, 7(1): 11-27.
- [25] LAWS M, SHAAABAN A, RAHMAN K M. Antibiotic resistance breakers: current approaches and future directions [J]. FEMS microbiology reviews, 2019, 43(5): 490-516.
- [26] KAO C Y, CHEN S S, HUNG K H, et al. Overproduction of active efflux pump and variations of OprD dominate in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with bloodstream infections in Taiwan [J]. BMC microbiology, 2016, 16(1): 107.
- [27] KHAN A, MILLER W R, ARIAS C A. Mechanisms of antimicrobial resistance among hospital-associated pathogens [J]. Expert review of anti-infective therapy, 2018, 16(4): 269-287.
- [28] NOURI R, AHANGARZADEH REZAAE M, HASANI A, et al. The role of *gyrA* and *parC* mutations in fluoroquinolones-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Iran [J]. Braz J Microbiol, 2016, 47(4): 925-930.
- [29] SURESH M, NITHYA N, JAYASREE P R, et al. Mutational analyses of regulatory genes, *mexR*, *nalC*, *nalD* and *mexZ* of mexAB-oprM and mexXY operons, in efflux pump hyperexpressing multidrug-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. World J Microbiol Biotechnol, 2018, 34(6): 83.
- [30] SINGH M, YAU Y C W, WANG S, et al. MexXY efflux pump overexpression and aminoglycoside resistance in cystic fibrosis isolates



- of *Pseudomonas aeruginosa* from chronic infections [J]. Canadian journal of microbiology, 2017, 63(12): 929-938.
- [31] SKOGLUND E, ABODAKPI H, RIOS R, et al. In vivo resistance to ceftolazone/tazobactam in *Pseudomonas aeruginosa* arising by AmpC-and non-AmpC-mediated pathways [J]. Case Rep Infect Dis, 2018, 12: 9095203. doi: 10.1155/2018/9095203.
- [32] PARTRIDGE S R, KWONG S M, FIRTH N, et al. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance [J]. Clinical microbiology reviews, 2018, 31(4). doi: 10.1128/cmr.00088-17.
- [33] 张陆, 蒋月, 徐国峰, 等. 可移动遗传元件相关的 ESBLs 基因传播机制研究[J]. 中国预防兽医学报, 2014, 36(5): 414-418.
- [34] LAMERS R P, BURROWS L L. *Pseudomonas aeruginosa*: targeting cell-wall metabolism for new antibacterial discovery and development [J]. Future medicinal chemistry, 2016, 8(9): 975-992.
- [35] SHIRANI K, ATAIE B, ROSHANDEL F. Antibiotic resistance pattern and evaluation of metallo-beta lactamase genes (VIM and IMP) in *Pseudomonas aeruginosa* strains producing MBL enzyme, isolated from patients with secondary immunodeficiency [J]. Adv Biomed Res, 2016, 5: 124. doi: 10.4103/2277-9175.186986.
- [36] SONG M, TANG M, DING Y, et al. Application of protein typing in molecular epidemiological investigation of nosocomial infection outbreak of aminoglycoside-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2018, 25(23): 22437-22445.
- [37] ZHOU M, OUYANG L X, ZHAO Q, et al. Progress on bacterial biofilm formation and antibiotics resistance mechanisms [J]. Advances in microbiology, 2013, 2(4): 98-101.
- [38] VERDEROSA A D, TOTSICA M, FAIRFULL-SMITH K E. Bacterial biofilm eradication agents: a current review [J]. Front Chem, 2019, 7: 824. doi: 10.3389/fchem.2019.00824.
- [39] 张天震, 刘伶普, 李文超, 等. 群体感应系统介导细菌生物膜形成的研究进展[J]. 生物加工过程, 2020, 18(2): 177-183.
- [40] CIOFU O, TOLKER-NIELSEN T, JENSEN P O, et al. Antimicrobial resistance, respiratory tract infections and role of biofilms in lung infections in cystic fibrosis patients [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 85: 7-23. doi: 10.1016/j.addr.2014.11.017.
- [41] FISHER R A, GOLLAN B, HELAINE S. Persistent bacterial infections and persister cells [J]. Nature reviews microbiology, 2017, 15(8): 453-464.
- [42] LEE K Y, LEE B J. Structure, biology, and therapeutic application of toxin-antitoxin systems in pathogenic bacteria [J]. Toxins (Basel), 2016, 8(10): 305.
- [43] SCHUSTER S, BOHNERT J A, VAVRA M, et al. Proof of an outer membrane target of the efflux inhibitor Phe-Arg-beta-Naphthylamide from random mutagenesis [J]. Molecules, 2019, 24(3): 470.
- [44] VAN DUIN D, BONOMO R A. Ceftazidime/Avibactam and ceftolazone/tazobactam: second-generation beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(2): 234-241.
- [45] WAGNER S, HAUCK D, HOFFMANN M, et al. Covalent lectin inhibition and application in bacterial biofilm imaging [J]. Angewandte Chemie, 2017, 56(52): 16559-16564.
- [46] BEAUDOIN T, STONE T A, GLIBOWICKA M, et al. Activity of a novel antimicrobial peptide against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. Scientific reports, 2018, 8(1): 14728.
- [47] CHATTERJEE M, ANJU C P, BISWAS L, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options [J]. International journal of medical microbiology, 2016, 306(1): 48-58.
- [48] RUIZ-GARBAJOSA P, CANTON R. Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy [J]. Rev Esp Quimioter, 2017, 30(Suppl 1): 8-12.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-04-06 修回日期:2020-06-13)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.12.014

• 综述 •

# 早产儿凝血功能与临床出血性疾病关系的研究进展

陈丹 综述,包蕾 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)12-0051-05

## Progress of Correlation between Coagulation Function and Clinical Hemorrhagic Diseases in Preterm Infants

Chen Dan, Bao Lei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

随着围生医学的进步和新生儿重症监护技术的提高,早产儿的出生率和存活率较前升高,但是早产儿由于各系统器官功能发育相对不成熟,尤其是肝脏功能,加上易受到围产期危险因素如缺氧、感染的威胁,早产儿凝血功能检测往往存在异常。凝血功能异常在早产儿中表现各异,可能是无出血表现的单纯凝血功能异常,也可能是出血性疾病

的发生。早产儿出血性疾病可表现为皮肤出血、持续性脐带渗血、头颅血肿,也可威胁生命的颅内出血 (intracranial hemorrhage, ICH)、肺出血 (pulmonary hemorrhage, PH) 等重要脏器出血<sup>[1]</sup>。对于凝血功能异常能否预测临床出血性疾病的发生及检测异常的早产儿是否需要药物或输注血液制品进行干预,目前存在着争议。本研究就早产儿凝血功能

作者简介:陈丹(1995.10-),女,硕士,住院医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: 727928977@qq.com。