

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2015.01.020

· 综述 ·

霍乱弧菌耐药机制研究进展

Advances in drug-resistance mechanisms of *Vibrio cholerae*

张爱平(ZHANG Ai-ping) 尹艳华(YIN Yan-hua) 邹玖明(ZOU Jiu-ming)

(湖北文理学院附属医院 襄阳市中心医院, 湖北 襄阳 441021)

(Xiangyang Central Hospital, the Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, China)

[关键词] 霍乱弧菌; 耐药; 机制; 进展

[中图分类号] R378.3 R516.5 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2015)01-0070-03

霍乱弧菌是导致急性霍乱性腹泻的病原体, O1 群和 O139 群霍乱弧菌是导致霍乱大流行的血清群。抗菌药物与补液疗法联合使用, 对治疗霍乱弧菌引起的感染性腹泻具有协同作用, 利于缩短病程, 控制霍乱疫情蔓延。本文就霍乱弧菌的抗菌治疗现状及耐药机制作一综述。

1 生物学特性

霍乱弧菌是导致急性腹泻的病原体之一, 主要经过污染的食物和水源传播。霍乱弧菌能通过胃酸屏障进入人体小肠, 并在其中定居、繁殖、分泌毒素。分泌毒素主要包括两种毒力因子: 毒素共调菌毛 (the toxin coregulated pilus, TCP) 和霍乱肠毒素^[1]。TCP 编码弧菌毒力岛 I (Vibrio pathogenicity island I, VPI I), 通过改变小肠剪切应力利于细菌定植; 而霍乱肠毒素通过激活小肠黏膜上皮细胞囊性纤维化跨膜电导调节体 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), 导致大量液体外排进入肠腔。

霍乱弧菌对酸性环境比较敏感, 一般数量达到 10⁸ 才会导致严重的腹泻。但在某些胃酸分泌较少的个体, 如儿童、老人及正在服用抑酸剂治疗的患者, 少量侵入菌亦可引起严重的腹泻。潜伏期约 1~5 d, 之后突发水样泻, 如不治疗, 病死率可达 50%^[2]。

根据 O 抗原的不同, 霍乱弧菌可分为 200 多种血清群。已有文献^[3]报道, 新的霍乱弧菌变异株具有某些 O1 群及 O139 群共同的特性, 值得关注。各种血清群霍乱弧菌均可存在于水生环境中, 可单体存在, 也可定居在一些桡足生物体内。当营养缺失时, 他们转变为静止状态。这种静止状态的个体在体外不可培养, 难以发现, 这可能是霍乱弧菌在苛刻生存条件持续存在的主因; 当条件适宜时, 他们又能从静止状态转变回感染状态^[4]。

2 应用抗菌药物联合治疗

霍乱主要通过肠毒素致病, 单独应用抗菌药物治疗霍乱疗效不佳。然而, 抗菌药物与补液疗法联合使用能够起到很好的协同作用。抗菌药物能缩短病程, 减少霍乱患者腹泻物中的排菌量, 这对于控制疫情蔓延具有重要意义。四环素和喹诺酮类抗菌药物曾广泛用于霍乱治疗, 但耐药株的出现限制了其临床应用。对于严重的腹泻患者, 多西环素和补液疗法联合使用能够有效稳定其病情。

3 抗菌药物耐药机制

霍乱弧菌表达两种主要的外排泵介导对多种抗菌药物耐药, 一类以 ATP 水解供能, 一类依靠质子泵供能。前者包括 VcaM, 主要介导对四环素、诺氟

[收稿日期] 2014-07-10

[作者简介] 张爱平(1982-), 女(土家族), 湖北省襄阳市人, 护师, 主要从事医院感染流行病学研究。

[通信作者] 邹玖明 E-mail: zou_jm2004@126.com

沙星、环丙沙星、多柔比星耐药;后者主要包括有 MATE (multidrug and toxic compound extrusion)、MFS (major facilitator superfamily)、RND (resistance-nodulation-cell division) 和 SMR (small multidrug resistance)。研究^[5]显示,霍乱弧菌 O395 株携带 MFS 家族外排蛋白 EmrD-3, 利用基因重组技术使大肠埃希菌表达这种蛋白,能够介导对利奈唑胺、利福平、红霉素和氯霉素的耐药。EmrD-3 基因也存在于埃尔托生物型 N16961 株、非 O1 群 O139 群 V51 株、V52 株和 TMA21 株。RND 泵出系统由 6 种操纵子编码(vexRAB、vexCD、vexEF、vexGH、vexIJK、vexLM),对多种代谢底物具有特异性,不仅介导对多粘菌素 B、红霉素、青霉素的耐药,在霍乱弧菌的定植中也扮演着重要的作用。

Baranwal 等^[6]研究显示,对红霉素和喹诺酮类耐药的霍乱弧菌,编码 DNA 旋转酶和拓扑异构酶 IV 的 *gyrA*、*parC* 基因发生突变,推测耐药可能与此有关,2010 年 Kim 等^[7]研究证实,仅仅具有 *gyrA* 基因突变的霍乱弧菌在用喹诺酮类抗菌药物治疗的过程中,逐渐发生 *parC* 基因突变,并随之对喹诺酮类抗菌药物耐药。大量研究资料^[8~9]亦显示,在治疗霍乱弧菌感染的过程中,四环素、红霉素和氯霉素的耐药性增加可能与染色体突变有关。

基因的水平传递也介导霍乱弧菌对多种抗菌药物耐药,一些转座因子,如 SXT 元件(一种可移动的 DNA 片段),能够介导宿主菌对磺胺甲噁唑、甲氧苄氨嘧啶和链霉素耐药。SXT 元件属于整合结合因子家族(integrative conjugative element, ICE),能够在不同细菌间通过基因片段的结合来改变耐药性状。其整合位点位于 *prfC* 基因(一种编码肽链释放因子 3 的染色体基因)的 5' 端,一旦整合,SXT 元件随着宿主染色体复制增殖。SXT 元件从宿主染色体的移除由定向因子 Xis 和整合酶 Int 共同完成。Beaber 等^[10]研究发现,SXT 元件介导耐药基因的水平传播受细菌 SOS 反应机制的调节,证据是应激能够减缓 SXT 元件编码阻遏蛋白 SetR 的表达,进而促进耐药基因片段移除,及耐药基因片段与其他宿主菌基因的结合;同时,环丙沙星也能作为一种诱导分子促进 SXT 元件的水平传递,这进一步说明抗菌药物本身能够促进耐药基因的传播。

整合子在霍乱弧菌的耐药传递中起着重要的作用,通过整合子能够介导细菌耐药基因的广泛传播。临床和环境中的霍乱弧菌都包含可移动的整合子,通常在 10 个片段内,通过嵌入结合质粒和转座

子来介导耐药。1 类整合子最常见,主要与转座子 Tn402 相关;2 类整合子主要与转座子 Tn21 相关。两类整合子都携带大量基因盒编码抗菌药物耐药基因,如 *dfrA1*(介导甲氧苄氨嘧啶耐药)。整合子的重组活性同样受 SOS 反应机制调节,亦能够经由多种抗菌药物触发。

结合质粒介导霍乱弧菌耐药性传递始于四环素耐药菌株的发现,20 世纪 70 年代俄国阿斯特拉罕地区发现 1 例四环素耐药霍乱弧菌,并且这种耐药性能够转移到大肠埃希菌 K-12 株,之后研究^[11]显示其携带一个单独的耐药质粒。2012 年在对香港米埔红树林自然生态保护区分离的 100 株海洋弧菌调查研究^[12]显示,其中 45% 的菌株携带 1~3 种质粒,这些质粒介导对氨苄西林、红霉素、硫酸粘菌素等多种抗菌药物耐药,质粒在介导弧菌耐药性中的作用可见一斑。

4 结语

霍乱弧菌仍是严重威胁人类健康的烈性传染病,尤其在一些经济欠发达、卫生状况堪忧的国家和地区。O139 群传播速度快,在我国某些地区甚至取代 O1 群埃尔托型流行^[13]。尽管抗菌药物与液体疗法联合使用缩短了患者病程,降低了霍乱弧菌的传播;但不可忽视的是,多药耐药的菌株也在不断涌现,许多耐药机制并不清楚,仍需进一步研究阐明。

[参考文献]

- [1] Thomson J J, Withey J H. Bicarbonate increases binding affinity of *Vibrio cholerae* Tox T to virulence gene promoters [J]. J Bacteriol, 2014, 196(22):3872-3880.
- [2] Maier R A, Pepper I L. Environmental microbiology[M]. 2nd ed. Amsterdam and London: Elsevier Academic Press, 2009: 347-356.
- [3] Safa A, Nair G B, Kong R Y, et al. Evolution of new variants of *Vibrio cholerae* O1 [J]. Trends Microbiol, 2010, 18(1):46-54.
- [4] Binsztejn N, Costagliola M C, Pichel M, et al. Viable but nonculturable *Vibrio cholerae* O1 in the aquatic environment of Argentina [J]. Appl Environ Microbiol, 2004, 70(12):7481-7486.
- [5] Smith K P, Kumar S, Varela M F. Identification, cloning, and functional characterization of EmrD-3, a putative multidrug efflux pump of the major facilitator superfamily from *Vibrio cholerae* O359 [J]. Arch Microbiol, 2009, 191(12):903-911.

[6] Baranwal S, Dey K, Ramamurthy T, et al. Role of active efflux in association with target gene mutations in fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Vibrio cholerae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(8):2676 - 2678.

[7] Kim H B, Wang M, Ahmed S, et al. Transferable quinolone resistance in *Vibrio cholerae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(2):799 - 803.

[8] Abera B, Bezabih B, Dessie A. Antimicrobial susceptibility of *V. cholerae* in north west, Ethiopia[J]. Ethiop Med J, 2010, 48(1):23 - 28.

[9] Karki R, Bhatta DR, Malla S, et al. Cholera incidence among patients with diarrhea visiting National Public Health Laboratory, Nepal [J]. Jpn J Infect Dis, 2010, 63(3):185 - 187.

[10] Beaber J W, Hochhut B, Waldor M K. SOS response pro-

motes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes [J]. Nature, 2004, 427(6969):72 - 74.

[11] Hedges RW, Jacob A E. A 98 megadalton R factor of compatibility group C in a *Vibrio cholerae* El Tor isolate from southern U. S. S. R[J]. J Gen Microbiol, 1975, 89(2):383 - 386.

[12] Zhang R, Pan L, Zhao Z, et al. High incidence of plasmids in marine *Vibrio* species isolated from Mai Po Nature Reserve of Hong Kong[J]. Ecotoxicology, 2012, 21(6):1661 - 1668.

[13] 李显勇, 苏尊玮, 王蜀. 一起 O139 型霍乱暴发疫情的临床特征及流行病学调查[J]. 中国感染控制杂志, 2008, 7(5):320 - 322.

(本文编辑:左双燕)

(上接第 64 页)

据,合理选药并动态监测用药效果,严防广谱抗菌药物长期应用导致真菌感染病例的发生;微生物室也应重视真菌的菌种鉴定,尽快为临床提供药敏结果。临床对已发生的泌尿道真菌感染患者应早诊断、早治疗、早控制,尽量降低由其导致的血流真菌感染。控制医院获得性泌尿道感染,特别是真菌性泌尿道感染,重点在于早期实施综合干预措施。

[参 考 文 献]

[1] 陈建萍. 基层医院综合 ICU 医院感染目标性监测[J]. 中国感

染控制杂志, 2014, 13(3):185 - 186.

[2] 余旭良, 祝进, 陆军, 等. 深部真菌感染动态变化分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(21):5362 - 5364.

[3] 杨爱详, 杨静, 郑贞苍, 等. ICU 院内尿路真菌感染临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 22(23):5416 - 5418.

[4] 赵娟, 江应安, 杨丽华, 等. 假丝酵母菌属医院感染临床相关因素调查[J]. 中国感染控制杂志, 2012, 11(1):47 - 49.

[5] 嵇晓红, 贺金梅, 黄婷, 等. PDCA 循环在导尿管相关性泌尿道感染控制中的应用[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(3):190 - 192, 195.

(本文编辑:陈玉华)