

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20194493

· 综述 ·

鲍曼不动杆菌异质性耐药研究进展

方云¹, 王起², 柏长青¹, 李璞媛¹

(1. 解放军总医院第五医学中心呼吸与危重症医学科, 北京 100071; 2. 航空航天中心医院神经内科, 北京 100049)

[摘要] 异质性耐药是指细菌的不同亚群对某种抗菌药物表现出不同的敏感性, 多报道于万古霉素中介的金黄色葡萄球菌。近年来, 在以鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌等为代表的革兰阴性菌中这一现象不断地被揭示, 并且被逐渐认识到其可能是导致抗感染治疗失败的原因之一。细菌一旦出现异质性耐药, 在抗菌药物选择性压力下, 即使是小部分的耐药亚群也可表现出高水平的表型耐药, 从而导致临床应用抗菌药物抗感染治疗的失败。异质性耐药体现了细菌群体从部分耐药向完全耐药转变的过程。研究异质性耐药对于认识临床常见病原菌耐药的发展过程, 以及评估治疗方案和指导临床使用抗菌药物具有重要的意义。本文对鲍曼不动杆菌异质性耐药的研究现状进行了综述。

[关键词] 鲍曼不动杆菌; 异质性耐药; 研究进展

[中图分类号] R378

Research progress of heteroresistance of *Acinetobacter baumannii*

FANG Yun¹, WANG Qi², BAI Chang-qing¹, LI Pu-yuan¹ (1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Fifth Medical Centre, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China; 2. Department of Neurology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China)

[Abstract] Heteroresistance refers to various susceptibility to a particular antimicrobial agents exhibited by different subpopulations of bacteria, which has been reported frequently in the vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. In recent years, this phenomenon has been revealed in gram-negative bacteria, such as *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*, and it is gradually recognized that this may be one of the causes for the failure of anti-infective treatment. Once heteroresistance occurs, even a small part of subpopulations of drug-resistant bacteria can exhibit high level phenotypic resistance under the selective pressure of antimicrobial agents, which leads to the failure of clinical antimicrobial anti-infective therapy. Heteroresistance reflects the transformation of bacterial population from partial drug resistance to complete drug resistance. Research on heteroresistance is of great significance for understanding the development process of drug resistance of common clinical pathogens, evaluating treatment options and guiding clinical antimicrobial use. In this paper, the research status of heteroresistance of *Acinetobacter baumannii* is reviewed.

[Key words] *Acinetobacter baumannii*; heteroresistance; research progress

细菌对抗菌药物耐药形势严峻, 耐药菌造成的复杂性感染的治疗已成为全球卫生从业者共同关注的焦点。引发人们担忧的重要原因是日益加速的全球化的多重耐药、泛耐药甚至全耐药细菌造成的复

杂感染与人类目前非常有限的、甚至是滞后的研发新型抗菌药物能力之间的矛盾^[1]。按此趋势发展下去, 人类可能面临无有效抗菌药物可用的处境。应对耐药性危机, 除研发新型抗菌药物外, 更需要在规定

[收稿日期] 2018-12-17

[基金项目] 北京市自然科学基金项目(7142118); 首都临床特色项目(Z161100000516181)

[作者简介] 方云(1995-), 女(汉族), 安徽省铜陵市人, 实验员, 主要从事微生物耐药机制研究。

[通信作者] 李璞媛 E-mail: lpy0352@126.com

范抗菌药物临床使用、降低医院致病菌感染传播以及预防耐药性形成等重要环节加强管控。因此,研究细菌对抗菌药物的耐药机制,特别是近年来受到高度关注的机制具有重要的意义。

作为我国重要医院致病菌的 ESKAPE(即肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌属)之一,广泛分布于自然环境的鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB)是引发医院获得性肺炎和呼吸机相关肺炎的重要致病菌,特别容易感染患有严重基础性疾病、前期接受过抗菌药物治疗的重症监护病房(ICU)患者,大大增加其发生医院感染的概率,有增加病死率的风险^[2-3]。AB“与生俱来”的强大的获得耐药性和克隆传播的能力引起多重耐药、泛耐药甚至全耐药菌株在世界范围内广泛流行^[4],一段时间内在中国更是被称为“超级细菌”,耐药形势非常严峻^[5],特别是对作为革兰阴性菌感染治疗最后一道防线的碳青霉烯类抗生素的耐药率逐年升高,耐药率大多在 65%以上^[6]。面对耐药 AB 造成的复杂感染,临床医生在诊治和防控中面临诸多难题。

1 AB 耐药机制复杂

AB 耐药机制非常多样化,革兰阴性菌主要的耐药机制在 AB 中均已得到验证。例如获得产生抗菌药物灭活酶^[7]:最具代表性也最常见的碳青霉烯水解酶 D 类 β -内酰胺酶(carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamases, CHDLs)或称为苯唑西林水解酶(oxacillinases, OXA)是 OXA-23 酶^[8]、超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamases, ES-BLs)、头孢菌素酶 AmpC(*Acinetobacter*-derived cephalosporinases, ADCs)和 B 类金属 β -内酰胺酶(metallo- β -lactamases, MBLs);药物作用靶位改变,如拓扑异构酶 *gyrA*、*parC* 基因突变导致的对喹诺酮类抗菌药物耐药,16S rRNA 甲基化酶(*armA* 基因)导致几乎对所有氨基糖苷类抗生素耐药^[9-10];通过降低抗菌药物浓度而产生耐药现象,例如以 RND 系统为代表的外排泵高表达^[11-12]以及细菌生物被膜的形成^[13]等;此外,整合子系统与耐药性的传播^[14]在 AB 耐药机制中均发挥着重要作用。

2 细菌异质性耐药

除上述近些年研究较多的耐药机制,异质性耐

药这一现象在包括 AB 在内的多种革兰阴性菌中被越来越多的报道。异质性耐药(heteroresistance)是指细菌内部的不同亚群对某种抗菌药物表现出不同的敏感性^[15]。相较常规药敏试验结果认定的细菌对抗菌药物的敏感、耐药或者中介等状态,异质性耐药更加强调各状态之间的转化和过渡。通过采用特殊的检测方法,在部分常规药敏试验表现为敏感,但抗菌药物治疗效果不佳的临床患者分离培养的细菌中可检测到耐药甚至表现出极高耐药性的亚群,正是这部分耐药亚群可能导致了抗菌药物治疗的失败^[16]。异质性耐药体现了细菌群体从部分耐药向完全耐药转变的过程。研究异质性耐药对于认识致病菌耐药的发展过程,以及评估治疗方案和指导临床使用抗菌药物具有重要的意义^[17]。

异质性耐药这一现象早在 1947 年就被发现,且在革兰阴性菌和阳性菌中均存在。目前研究较多的是异质性万古霉素中介的金黄色葡萄球菌(heterogenous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*, hVISA),美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)对其定义及检测方法都有明确的介绍,且已有国际标准株(Mu3)^[18]。hVISA 在世界各国和地区都有报道,但发生率有明显差异^[19]。虽然缺乏关于 hVISA 感染与临床病死率的直接证据,但是该菌感染将导致患者住院时间延长,基础疾病加重,增加患者的经济负担,以及导致身体和精神上的双重痛苦,因此, hVISA 越来越被人们关注。

3 AB 异质性耐药的研究现状

近年来,包括大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等在内的革兰阴性菌异质性耐药现象不断被报道^[20-23],其中关于 AB 异质性耐药的研究更是明显增多,主要集中在头孢菌素、青霉素、多粘菌素及碳青霉烯等几类临床最常用的抗生素。这些研究揭示 AB 异质性耐药发生率很高,并最终将导致临床抗感染治疗的失败,造成多重耐药 AB 在医院内普遍流行。

3.1 AB 异质性耐药的定义和检测方法 虽然对 AB 异质性耐药的研究不断增多,但是其中的一些关键科学问题尚不明确,导致对其认识存在一定的偏差。到目前为止,关于 AB 异质性耐药定义及检测方法缺乏像 hVISA 统一的标准,特别是明确的抗菌药物浓度说明。最初一些报道只关注某株细菌对

某种抗菌药物耐药或敏感变化的浓度折点,例如之前一项基于 AB 对多粘菌素的异质性耐药研究认为,微量肉汤稀释法确认的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)为 $8 \mu\text{g}/\text{mL}$,那么能够在含 $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 多粘菌素的平板上生长的 AB 即是对多粘菌素异质性耐药的菌株^[24]。此显然未考虑细菌内部存在对抗菌药物不同敏感性的亚群情况。

目前对异质性耐药 AB 的筛选方法主要有 E-test 试剂条法、纸片药敏扩散实验和改良的菌谱分析法(modified population analysis profiling, mPAP)。前两种方法依靠肉眼观察在培养皿抑菌环内是否有菌落生长,如果有可判断为对某种药物的异质性耐药菌株。该方法优点是操作简单,结果判读一目了然;缺点是没有判断标准,仅依赖主观判断,无法判断耐药亚群出现频率,而且很可能遗漏对抗菌药物敏感性差异较小的不同群谱。菌群谱型分析法(population analysis profiling, PAP)被认为是鉴定异质性耐药细菌的金标准,而 mPAP-曲线下面积法(modified PAP assay comparing the area under the curve, PAP-AUC)也是 CLSI 推荐的鉴定 hVISA 的方法。基于该方法进一步简化的 PAP 已被不同实验室运用于 AB 异质性耐药菌株的鉴定^[25-27],具体方法是:将培养到一定浊度的 AB ($10^8 \text{CFU}/\text{mL}$)做连续的 10 倍稀释,取一定量的各个浓度细菌悬液分别涂布到(2 倍稀释)含不同浓度抗菌药物固体(液体)培养基中, 35°C 孵育 24~48 h。之后对平板上的菌落(或混合液浊度)进行计数,并取菌落数的对数(或浊度)作菌谱分析图,计算耐药亚群出现频率——能在高于其 MIC 浓度培养基中长出克隆,且达到一定的出现频度,即判断为异质性耐药菌株。但是该方法非常繁琐费时,且缺乏统一的操作指导。

随后,El-Halfawy^[15, 28]给出一个更为详细的两步法鉴定方案:首先采用 E-test 试剂条法、纸片药敏扩散,观察抑菌圈内是否有菌落生长,如果有,可初步判断为异质性耐药菌株;若无,认为是均质性耐药。第二步,对异质性耐药菌株采取 PAP 进一步鉴定,其最大程度抑制细菌生长的 MIC 与完全不抑制细菌生长的最高抗菌药物浓度相差 >8 倍的细菌,确定为对某种抗菌药物异质性耐药的细菌; ≤ 4 倍则认为均质性耐药,等于 8 倍为中介异质性耐药。该方案结合了常用的几种筛选异质性耐药细菌的方法,在最大程度上避免了可能出现的人为误差,

且可以通过客观的数据判读结果,操作相对简单,是目前对 AB 异质性耐药鉴定的一个较好方法^[29]。

3.2 AB 对多粘菌素、碳青霉烯类异质性耐药的研究现状 如前所述,目前对 AB 异质性耐药的报道主要集中在头孢菌素和青霉素^[27]、多粘菌素^[24-25, 30-33]及碳青霉烯^[26, 34-38]等几类临床最常用的抗生素,其中尤以基于后两类抗生素研究较多。Li 等^[30]研究发现,16 株对多粘菌属敏感的 AB (MIC 为 $0.25 \sim 2 \mu\text{g}/\text{mL}$)中,有 15 株的少数亚群能够在含 $3 \sim 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的多粘菌素培养基中生长,且这些亚群在多粘菌素压力作用下可以转变为优势菌群,从而表现出对多粘菌素完全耐药。研究者同时警告说,常规推荐剂量的多粘菌素对异质性耐药细菌引发的感染并不是最佳治疗方案。后续研究^[25]证实,接受过多粘菌素抗感染治疗的患者,其检测物中分离出的 AB 发生多粘菌素异质性耐药概率要高得多。近年来的研究^[31]揭示,在临床分离的对多粘菌素敏感的 AB 中,异质性耐药率非常高,甚至高达 83%。

Hung 等^[27]报道了 2 株对头孢菌素和青霉素异质性耐药的 AB。在 PAP 实验中,两株菌均出现双峰,在两个头孢吡肟浓度相差很大($1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $256 \mu\text{g}/\text{mL}$)的培养环境中都有菌落生长。但异质性耐药菌落明显较敏感菌落生长缓慢,可能也是异质性耐药亚群逃避抗菌药物压力的一种策略。

碳青霉烯类抗生素曾被认为是针对 AB 复杂感染的最后一道防线。近年来,针对碳青霉烯类异质性耐药的报道也在逐年增多。Pournaras 等^[34]采用 E-test 方法检测亚胺培南和美罗培南的 MIC 值时发现,其中 8 株对碳青霉烯类敏感的 AB 抑菌圈内均有菌落生长,推测在这些 AB 克隆中存在异质性耐药亚群,而且认为正是由于这些亚群的出现造成这几例感染患者对碳青霉烯类抗生素治疗无效。之后该研究小组^[26]又发现在对美罗培南敏感的 AB 中同样存在异质性耐药亚群,而且这些亚群可被高浓度抗生素筛选出来,成为优势亚群,从而使整个细菌表现为耐药菌,致使抗感染治疗失败。西班牙学者 Superti 等^[35]的研究也报道了在纸片扩散法检测 1 株 AB 对亚胺培南和美罗培南敏感性时,在抑菌圈内有菌落生长的临床案例。PCR 检测编码常见的碳青霉烯类相关耐药基因,只有 *bla*_{OXA-51} 阳性。该国另一个研究小组^[36]收集了西班牙多所医院来源的 221 株 AB,其中 20% 菌株对亚胺培南异质性耐药,24% 对美罗培南异质性耐药,且这种异质性耐

药的 AB 在西班牙国内普遍流行。Lee 等^[37]的研究进一步证实,持续使用亚胺培南是导致 AB 由敏感变成耐药的最重要原因。该研究小组采用 El-Halfawy 推荐的鉴定方法,发现几株对亚胺培南异质性耐药的 AB,并对其中 1 株 HRAB-85 进行全基因组检测。全基因组大小为 4 098 585 bp,CG 含量 39.98%,基因组包含 1 个质粒,11 个基因岛,19 个耐药基因,以及以 ISAb_a1、ISAb_a22、ISAb_a24 和 ISAb_a26 为代表的插入序列^[38]。此可能是对碳青霉烯类异质性耐药 AB 全基因组的首次报道。

从以上报道不难发现,存在异质性耐药的 AB,在给予持续的、不恰当剂量的抗菌药物时,会筛选出耐药亚群,并使之转变为优势菌群,在短时间内使整个菌群变为对该抗菌药物耐药的细菌,最终导致抗菌药物治疗无效。因此,临床应高度重视 AB 异质性耐药现象。

3.3 AB 异质性耐药机制有关研究 虽然人们逐渐认识到异质性耐药可能是导致临床抗菌治疗失败的原因之一,且越来越多的人关注到此现象,但是目前有关其耐药机制的研究才刚刚起步。其中,关于 AB 异质性耐药机制的研究需要探讨的问题更多。目前比较肯定的有以下几点:(1) AB 异质性耐药亚群的稳定性在不同菌群中表现完全不同。有的菌株在无抗菌药物培养基培养几代,抗性会逐渐减小甚至消失,有的抗性则非常稳定。Ikonomidis 等^[26]研究表明,对碳青霉烯类异质性耐药的 AB 亚群可以在 2~16 倍 MIC 的药物浓度下生长;但在无抗菌药物的培养液中连续传代 7 d 后,这些亚群又可对亚胺培南和美罗培南敏感,猜想这种药物敏感性的改变主要是由于 AB 在抗菌药物压力下表达了“可诱导的耐药性”,而且这种耐药性不稳定。而笔者课题组筛选到的 HRAB-85,在不含亚胺培南的培养基中连续培养 7 代以上,其 MIC 值几乎无变化^[38]。(2) 与其他细菌耐药机制相似,AB 的异质性耐药可能是自发突变的,也可以后天获得。关键耐药基因或者相关调控基因的突变或拷贝数的改变,完全可导致细菌内部亚群表现出不同的药物敏感性,这种差异遗传给下一代,可导致细菌出现异质性耐药^[15, 39]。虽然目前没有野生型异质性耐药 AB 的报道,但是天然存在耐药相关突变基因导致结核分枝杆菌对利福平、异烟肼及喹诺酮等抗结核药物的异质性耐药已经得到证实^[40-41]。外界因素,如长期使用某种抗菌药物,可引起原本敏感的细菌对该抗菌药物产生异质性耐药^[37]。在长时间的抗菌药物

选择性压力作用下,可导致细菌基因组不稳定,通过能够在 DNA 分子内或 DNA 分子间移动的可移动遗传元件以及能够在细菌间移动的基因元件的协同活动,促进抗性基因的获得和传播,导致耐药表型的变化。耐药性亚群得以生存,并且随着抗菌药物使用时间的延长,这种耐药亚群数量积累到一定程度,达到耐药菌检测的标准。这种情况在缺乏“自我纠错”能力的 AB 中更为常见,容易获得外源性耐药元件已成为 AB 耐药的一个重要原因。因此,后天获得性异质性耐药在 AB 的异质性耐药中发挥着重要作用。Ikonomidis 等^[26]认为对美罗培南敏感的 AB 中存在异质性耐药与 AmpC 在耐药亚群中的过表达有关系。Fernández 等^[36]筛选的异质性耐药菌株中检测到携带编码 bla_{OXA-58} 类耐药基因、插入序列 ISAb_a2 和 ISAb_a3 的概率高于普通菌株。Lee 等^[37]收集的绝大多数对亚胺培南异质性耐药的 AB 菌株携带 bla_{ADC-29} 耐药基因,且其上游有插入序列 ISAb_a1;体外实验表明,这种异质性耐药与亚胺培南诱导的 bla_{ADC-29} 基因过表达有关。这是目前 AB 对碳青霉烯类异质性耐药研究中唯一给出的比较肯定的结果,但尚未得到广泛认可。笔者实验室筛选的 HRAB-85 亦包含 11 个基因岛,19 个耐药基因,以及以 ISAb_a1、ISAb_a22、ISAb_a24 和 ISAb_a26 为代表的多个插入序列,但这些耐药元件在碳青霉烯类耐药的 AB 中亦非常常见,其与异质性耐药的关系尚需在更多异质性耐药菌株中验证。此外,有文献^[42]报道,AB 对多粘菌素出现异质性耐药是由于细菌失去脂多糖(LPS),而导致这种改变的原因是参与类脂 A 合成的两个关键基因 *lpxA* 和 *lpxC* 的失活。而最近的一项研究^[33]表明, PmrAB 调节途径中某些关键基因的突变可能是导致多粘菌素异质性耐药的原因,比如 *pmrA* 基因中的 M12I 突变, *pmrB* 基因中的 M308R、S144KLAGS 以及 P170L 突变与 AB 对多粘菌素的异质性耐药相关。

总之,随着 AB 耐药形式日趋严峻,越来越多的临床工作者更加关注如何合理使用抗菌药物,尽量减少耐药菌株的出现。由于异质性耐药这一特殊的耐药现象的存在,其利用常规药敏试验很难被发现,导致临床不恰当的用药方案。因此,及时监测和发现异质性耐药 AB 具有非常重要的意义。但遗憾的是,目前还没有规范的鉴定异质性耐药 AB 的方案,其耐药机制的研究也才刚刚起步。因此,对 AB 异质性耐药还有大量未知领域需要人们去探索。

[参 考 文 献]

- [1] 李显志. 抗生素耐药基因古老起源与现代进化及其警示[J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(2): 81-89.
- [2] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(3): 538-582.
- [3] 陈安林, 陈娅, 陈泽慧, 等. 医院感染多重耐药鲍曼不动杆菌患者死亡危险因素的 Meta 分析[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(1): 53-58.
- [4] Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, et al. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges[J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(1): 409-447.
- [5] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊疗与防控专家共识[J]. 中国医药科学, 2012, 2(8): 3-8.
- [6] 张辉, 张小江, 徐英春, 等. 2005—2014 年 CHINET 不动杆菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(4): 429-436.
- [7] 陈代杰, 郭蓓宁, 杨信怡, 等. 鲍曼不动杆菌耐药机制[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(3): 286-288.
- [8] Evans BA, Amyes SG. OXA β -lactamases[J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(2): 241-263.
- [9] Doi Y, Arakawa Y. 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(1): 88-94.
- [10] Liu Z, Ling B, Zhou L. Prevalence of 16S rRNA methylase, modifying enzyme, and extended-spectrum beta-lactamase genes among *Acinetobacter baumannii* isolates[J]. J Chemother, 2015, 27(4): 207-212.
- [11] Yoon EJ, Courvalin P, Grillot-Courvalin C. RND-type efflux pumps in multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*: major role for AdeABC overexpression and AdeRS mutations[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(7): 2989-2995.
- [12] 杨瑞林, 多丽波. 不动杆菌属 RND 主动外排系统研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(2): 154-160.
- [13] 蔺飞, 杜冰洁, 高灿, 等. 鲍曼不动杆菌生物被膜对抗菌药物耐药性的影响[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(1): 1-5.
- [14] Partridge SR, Kwong SM, Firth N, et al. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance[J]. Clin Microbiol Rev, 2018, 31(4), pii: e00088-17.
- [15] El-Halfawy OM, Valvano MA. Antimicrobial heteroresistance: an emerging field in need of clarity[J]. Clin Microbiol Rev, 2015, 28(1): 191-207.
- [16] 侯琦. 细菌的异质性耐药[J]. 临床输血与检验, 2003, 5(3): 238-240.
- [17] 柳清云, 孙刚, 高谦. 结核分枝杆菌(MTB)异质性耐药研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2013, 40(1): 1-4.
- [18] Howden BP, Davies JK, Johnson PD, et al. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(1): 99-139.
- [19] 刘亚丽, 徐英春. 异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌: 困扰我们的难题[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(6): 495-498.
- [20] Sun JD, Huang SF, Yang SS, et al. Impact of carbapenem heteroresistance among clinical isolates of invasive *Escherichia coli* in Chongqing, southwestern China[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(5): 469.e1-10.
- [21] Halaby T, Kucukkose E, Janssen AB, et al. Genomic characterization of colistin heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae* during a nosocomial outbreak[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(11): 6837-6843.
- [22] He J, Jia X, Yang S, et al. Heteroresistance to carbapenems in invasive *Pseudomonas aeruginosa* infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(3): 413-421.
- [23] 张文萍, 张秋萍, 崔海燕, 等. 大肠埃希菌碳青霉烯类异质性耐药分析及流行病学调查[J]. 广东医学, 2018, 39(12): 1830-1835.
- [24] Lo-Ten-Foe JR, de Smet AM, Diederens BM, et al. Comparative evaluation of the VITEK 2, disk diffusion, Etest, broth microdilution, and agar dilution susceptibility testing methods for colistin in clinical isolates, including heteroresistant *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter baumannii* strains[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(10): 3726-3730.
- [25] Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH. Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(1): 351-352.
- [26] Ikonomidis A, Neou E, Gogou V, et al. Heteroresistance to meropenem in carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii*[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(12): 4055-4059.
- [27] Hung KH, Wang MC, Huang AH, et al. Heteroresistance to cephalosporins and penicillins in *Acinetobacter baumannii*[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(3): 721-726.
- [28] El-Halfawy OM, Valvano MA. Chemical communication of antibiotic resistance by a highly resistant subpopulation of bacterial cells[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68874.
- [29] Anderson SE, Sherman EX, Weiss DS, et al. Aminoglycoside heteroresistance in *Acinetobacter baumannii* AB5075 [J]. mSphere, 2018, 3(4), pii: e00271-18.
- [30] Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(9): 2946-2950.
- [31] Srinivas P, Hunt LN, Pouch SM, et al. Detection of colistin heteroresistance in *Acinetobacter baumannii* from blood and respiratory isolates[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018, 91(2): 194-198.
- [32] Machado D, Antunes J, Simões A, et al. Contribution of efflux to colistin heteroresistance in a multidrug resistant *Acine-*

- tobacter baumannii* clinical isolate[J]. J Med Microbiol, 2018, 67(6): 740–749.
- [33] Charretier Y, Diene SM, Baud D, et al. Colistin heteroresistance and involvement of the PmrAB regulatory system in *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(9), pii: e00788–18.
- [34] Pournaras S, Ikonomidis A, Markogiannakis A, et al. Heteroresistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*[J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(6): 1055–1056.
- [35] Superti SV, Martins Dde S, Caierão J, et al. Indications of carbapenem resistance evolution through heteroresistance as an intermediate stage in *Acinetobacter baumannii* after carbapenem administration[J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2009, 51(2): 111–113.
- [36] Fernández Cuenca F, Sánchez Mdel C, Caballero-Moyano FJ, et al. Prevalence and analysis of microbiological factors associated with phenotypic heterogeneous resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(6): 472–477.
- [37] Lee HY, Chen CL, Wang SB, et al. Imipenem heteroresistance induced by imipenem in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanism and clinical implications[J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 37(4): 302–308.
- [38] Li P, Huang Y, Yu L, et al. Isolation and whole-genome sequence analysis of the imipenem heteroresistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolate HRAB-85 [J]. Int J Infect Dis, 2017, 62: 94–101.
- [39] Peterson E, Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria; relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2928.
- [40] Comas I, Borrell S, Roetzer A, et al. Whole-genome sequencing of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains identifies compensatory mutations in RNA polymerase genes [J]. Nat Genet, 2011, 44(1): 106–110.
- [41] Eilertson B, Maruri F, Blackman A, et al. High proportion of heteroresistance in *gyrA* and *gyrB* in fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(6): 3270–3275.
- [42] García-Quintanilla M, Carretero-Ledesma M, Moreno-Martínez P, et al. Lipopolysaccharide loss produces partial colistin dependence and collateral sensitivity to azithromycin, rifampicin and vancomycin in *Acinetobacter baumannii* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46(6): 696–702.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:方云,王起,柏长青,等. 鲍曼不动杆菌异质性耐药研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(8): 791–796. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20194493.

Cite this article as: FANG Yun, WANG Qi, BAI Chang-qing, et al. Research progress of heteroresistance of *Acinetobacter baumannii*[J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(8): 791–796. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20194493.