

主动外排系统介导细菌对替加环素产生耐药的机制研究进展

陈子晞*, 陈方慧(杭州市第一人民医院, 杭州 310006)

中图分类号 R978.1⁺4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)21-2010-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.21.31

摘要 目的:综述国内外在主动外排系统介导细菌产生替加环素耐药机制方面的最新研究进展。方法:通过查阅美国国立医学图书馆和中国知网学术期刊全文数据库,以“替加环素”“耐药”等为关键词,使用布尔逻辑运算符“and”进行检索,收集从2004—2013年以来有关主动外排系统介导细菌产生替加环素耐药机制的研究文献进行归纳。结果:主动外排系统在细菌产生替加环素耐药的机制中占重要地位,参与耐药形成的外排泵家族包括耐药节结化细胞分化(RND)家族、多药及毒性化合物外排(MATE)家族与主要易化子(MFS)超家族。在医院常见的革兰阴性耐药菌如大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌中,RND家族外排泵是介导上述细菌产生替加环素耐药性的主要原因;在革兰阳性致病菌中,MATE家族参与替加环素耐药性的产生;而主要MFS超家族中的TetA外排泵仅介导沙门氏菌对替加环素的耐药性。结论:细菌对替加环素耐药的现象有增多趋势,临床上应慎重、合理地使用替加环素;主动外排系统在细菌产生替加环素耐药的机制中占关键地位,进一步研发外排泵抑制剂,可遏制细菌对替加环素耐药的发生。

关键词 替加环素;耐药;主动外排系统

近年来,临床抗感染治疗面临的挑战不断增加,多重耐药菌的发生率正逐年升高,细菌耐药问题日趋严重。细菌主要通过以下5种方式对抗菌药物产生耐药:(1)产生灭活酶或钝化酶,将抗菌药物转化为无活性的代谢物;(2)改变靶位结构,使抗菌药物可作用靶位的数量减少;(3)降低细胞膜的通透性,减少抗菌药物的进入;(4)产生生物被膜,抵御抗菌药物的杀伤;(5)当药物进入细胞后,以上这些屏障并不能阻止抗菌药物产生毒性作用,所以有效地向细胞外泵出药物是细菌对抗菌药物产生耐药的重要方式^[1]。这些能够将细胞内的抗菌药物泵出细胞外的外排泵蛋白就组成了主动外排系统。依据氨基酸序列的同源性,将这些外排泵蛋白分为5个主要超家族^[2]:三磷酸腺苷(ATP)结合盒超家族(ABC);耐药节结化细胞分化家族(RND);主要易化子超家族(MFS);小多重耐药家族

(SMR);多药及毒性化合物外排家族(MATE)。替加环素于2005年6月15日获得美国FDA批准,成为首个应用于临床的新型甘氨酸环素类抗菌药物,在治疗耐药菌感染方面被寄予了很大期望,但随着其临床应用范围不断加大,耐药现象也开始出现。本文拟通过查阅美国国立医学图书馆和中国知网学术期刊全文数据库,以“替加环素”“耐药”等为关键词,使用布尔逻辑运算符“and”进行检索,一共搜索到53条外文文献、7条中文文献,其中有用的信息28条。现就5个家族中RND、MFS、MATE这3个家参与介导细菌产生替加环素耐药的机制作一综述(ABC、SMR家族尚未发现具有介导细菌产生替加环素耐药机制的作用)。

1 RND 家族

该家族主要存在于革兰阴性细菌,在革兰阴性细菌的天

- gy,2005,151(4):1 021.
- [19] Williams DE, Bombuwala K, Lobkovsky E, *et al.* Ambe-welamides A and B, antineoplastic epidithiapi-perazinedio-nes isolated from the lichen *Usnea* sp[J]. *Tetrahedron Lett*, 1998,39(52):9 579.
- [20] 赵文英,顾谦群,朱伟明.海洋来源真菌烟曲霉中胶霉毒素类成分研究[J].*化学研究*,2007,18(3):10.
- [21] Mitsui-Saitoh K, Furukawa T, Akutagawa T, *et al.* Protec-tive effects of cyclo(L-Leu-L-Tyr) against postischemic myocardial dysfunction in guinea-pig hearts[J]. *Biol Pharm Bull*,2011,34(3):335.
- [22] Yang L, Tan RX, Wang Q, *et al.* Antifungal cyclopeptides from halo bacillus littoralis YS3106 of Marine origin[J]. *Tetrahedron Lett*,2002,43(37):6 545.
- [23] Holden MT, Ram CS, De NR, *et al.* Quorum-sensing cro-

- ss talk: isolation and chemical characterization of cyclic dipeptides from *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative bacteria[J]. *Mol Microbiol*, 1999, 33(6): 1 254.
- [24] Xing J, Yang Z, Lv B, *et al.* Rapid screening for cyclo-dopa and diketopiperazine alkaloids in crude extracts of *Portulaca oleracea* L. using liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2008,22(9):1 415.
- [25] 胡永美,汪豪,叶文才,等.繁缕中的水溶性化学成分[J].*中国药科大学学报*,2005,36(6):523.
- [26] 汪有初,周俊,谭宁华,等.五味子的环二肽及其合成[J].*药学学报*,1999,34(1):19.
- [27] 王瑞,温月笙,杨岚,等.掌叶半夏化学成分的研究[J].*中国中药杂志*,1997,22(7):421.
- [28] 程志红,吴骏,余伯阳.麦冬块根化学成分的研究[J].*天然产物研究与开发*,2005,17(1):1.

* 主治医师, 硕士。研究方向:危重症感染。电话:0571-85551666。E-mail:czxixi148@163.com

(收稿日期:2014-01-23 修回日期:2014-03-05)

然耐药和获得性耐药中扮演了重要角色。在主动外排系统中,其余各个家族的外排泵都是以单一的位于内膜上的外排蛋白为主要结构,而经典的RND家族外排泵主要包括3个部分:内膜转运蛋白、膜融合蛋白和外膜蛋白。内膜转运蛋白在内膜或胞浆中捕获底物,然后由膜融合蛋白介导,通过外膜蛋白将底物转运至细胞外。

1.1 AcrAB-TolC外排泵

AcrAB-TolC外排泵是大肠埃希菌中具有典型RND家族结构特征的外排泵。在AcrAB-TolC外排泵中,AcrB为内膜转运蛋白,AcrA为膜融合蛋白,TolC构成外膜蛋白^[3]。RND家族外排泵的三联体结构,形成一条外排转运通道,沟通了细菌的内膜和外膜,并且其外排的底物种类非常广泛。

在替加环素的体外试验阶段就发现大肠埃希菌细胞膜上的AcrAB-TolC外排泵可将替加环素泵出至胞外,导致大肠埃希菌对替加环素产生耐药。实验发现,敲除acrAB基因后的细菌突变株与敲除前相比,可显著提高其对抗菌药物的敏感性;另外,应用外排泵抑制剂后也可恢复细菌对替加环素的敏感性^[4]。除了大肠埃希菌,其余肠杆菌属细菌对替加环素也普遍不敏感,其中肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌、阴沟肠杆菌及产气肠杆菌^[6]对替加环素的耐药性也被认为与AcrAB-TolC外排泵有关。

AcrAB-TolC外排泵的表达处于严谨有序的调控之中,主要的正调控因子包括:MarA蛋白、Rob蛋白、SoxS蛋白、Fis蛋白和RamA蛋白^[6],其是acrAB基因的激活蛋白,可上调acrAB基因的表达水平而导致耐药。负调控因子包括:AcrR蛋白、RamR蛋白、MarR蛋白,其中AcrR蛋白直接抑制acrAB基因的表达,而RamR蛋白^[7-8]、MarR蛋白则分别通过拮抗RamA蛋白、MarA蛋白从而抑制acrAB基因的表达。Hentschke M等^[9]还发现了一种RamR类似物,也是RamA的抑制蛋白,能抑制acrAB基因的表达。

1.2 AcrEF外排泵

在大肠埃希菌的细胞膜上还发现了AcrEF外排泵,它与AcrAB-TolC外排泵有高度的同源性及有相似的底物,其中也包括了替加环素^[10]。研究发现,当AcrAB-TolC外排泵失活后,AcrEF外排泵可补偿其功能,继续维持细菌的耐药性,但AcrEF外排泵的缺失却对细菌的耐药性没有影响,提示AcrEF外排泵可能作为替代泵而存在,在正常情况下并不发挥作用。在其基因调控方面,SdiA蛋白是acrEF基因的激活蛋白,可上调acrEF基因的表达;而H-NS蛋白、AcrS蛋白则属于负调控因子,可抑制acrEF基因的表达。

1.3 AdeABC外排泵

鲍曼不动杆菌是临床常见的耐药菌,AdeABC外排泵是第一个被发现的与鲍曼不动杆菌多重耐药性密切相关的RND家族成员^[11],其过度表达可导致鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类药、 β -内酰胺类药、氯霉素、琥乙红霉素、四环素等多种抗菌药物耐药^[12]。近期研究发现,AdeABC外排泵还介导鲍曼不动杆菌对替加环素产生耐药^[13]。AdeABC外排泵中,AdeA是膜融合蛋白,AdeB是内膜转运蛋白,AdeC是外膜蛋白。其中AdeB是外排泵所必需的结构,其失活可导致菌株耐药性下降;而AdeC是非必需的,当其缺失时,外排泵可利用其他外膜成分实现对药物的外排,如AdeIJK外排泵的外膜蛋白AdeK。adeABC

基因无论在敏感或耐药株中均普遍存在,但在敏感菌株中却不表达^[14],提示其可能是细菌产生获得性耐药的原因之一。

AdeABC外排泵的表达受AdeRS双组分调节系统的调节,adeRS操纵子位于adeABC操纵子的上游,与adeABC基因呈反向表达。AdeS和AdeR的关系与反应调节蛋白和感应激酶非常相似,AdeS可感应环境条件的变化,活化(磷酸化)或钝化(去磷酸化)AdeR蛋白,进而控制AdeABC外排系统的表达。在抗菌药物压力下,adeS基因可发生突变,引起AdeR蛋白的失活,从而失去对adeABC基因的抑制,使AdeABC外排泵的表达大大增加,从而导致细菌耐药的发生^[15]。另外,adeR基因本身的单一点突变,也可能引起AdeABC外排泵表达的增加^[16]。

插入序列也参与耐药基因的调控,其包含强启动子,可增强其下游的耐药基因的表达,其中只存在于不动杆菌属的插入序列ISAba1,被认为与鲍曼不动杆菌的获得性耐药有相关性^[17-18]。在adeS基因前插入序列ISAba1,可使得AdeABC外排泵过度表达,导致鲍曼不动杆菌对替加环素敏感性下降。进一步研究发现,插入序列通过影响AdeRS双组分调节系统进而调控外排泵的表达,ISAba1包含的启动子可触发产生AdeS截短突变体,作用于AdeR蛋白,促进adeABC基因的表达,从而对替加环素产生耐药^[19]。

1.4 AdeIJK外排泵

在鲍曼不动杆菌的细胞膜上中还存在AdeIJK外排泵。AdeIJK外排泵由膜融合蛋白AdeI、内膜转运蛋白AdeJ和外膜蛋白AdeK共同组成。AdeIJK外排泵与AdeABC外排泵的结构及功能相似,底物也相似,AdeIJK外排泵也能外排替加环素,从而导致鲍曼不动杆菌对替加环素产生耐药^[20]。与AdeABC外排泵不同的是,AdeIJK外排泵在敏感和耐药菌株中均有表达,被认为是鲍曼不动杆菌对某些抗菌药物天然耐药的原因之一。另外,AdeIJK泵与AdeABC泵之间存在着累积效应,同时拥有这2种泵的细菌对底物的排出效应更强。

1.5 AdeFGH外排泵

与鲍曼不动杆菌产生替加环素耐药性相关的还有AdeFGH外排泵,它是近年新发现的RND家族外排泵,其中AdeF为膜融合蛋白,AdeG为内膜转运蛋白,AdeH构成外膜蛋白。AdeFGH外排泵的底物种类同样广泛,其中也包括了替加环素。adeL操纵子是AdeFGH外排泵的调节基因,adeL操纵子位于adeFGH基因的上游,与adeFGH基因呈反向表达,adeL突变可导致AdeFGH外排泵的过度表达,从而导致细菌耐药^[21]。

1.6 AdeDE外排泵

AdeDE外排泵仅存在于不动杆菌属基因组3(Genomic DNA group 3, GDG3),在其余的不动杆菌属细菌中未曾检出。与其他RND家族外排泵不同的是,在adeDE基因的下游序列中未找到编码外膜蛋白的开放阅读框,推测AdeDE外排泵可能通过其他非特异性的外膜蛋白外排药物。该外排系统的底物包括阿米卡星、头孢他啶、氯霉素、环丙沙星、利福平和四环素。近年的研究发现,AdeDE外排泵可外排替加环素从而介导细菌产生替加环素耐药性^[20]。

1.7 MexXY外排泵

铜绿假单胞菌对替加环素天然耐药,其细胞膜上的主动外排系统是重要因素。根据全基因组序列分析,推测铜绿假

单胞菌至少有12种主动外排泵,到目前为止已发现了7种,其中MexXY外排泵在铜绿假单胞菌对替加环素产生耐药的过程中起关键作用^[22]。MexXY外排泵在野生株和耐药株中均存在,可介导铜绿假单胞菌的天然耐药与获得性耐药。MexXY外排泵除了导致铜绿假单胞菌对替加环素耐药,尚可引起其对氨基糖苷类药、红霉素和氟喹诺酮类药耐药,外排泵中的任一组分失活都将导致铜绿假单胞菌对抗菌药物的敏感性大大提高。MexXY外排泵中,MexY是内膜转运蛋白,MexX是膜融合蛋白。MexXY的2种蛋白由操纵子mexXY所编码,mexXY操纵子缺失外膜蛋白基因,MexXY可利用其他外排泵的外膜蛋白作为自己的外膜蛋白。

mexZ是MexAB外排泵的调节基因,位于mexXY基因上游,转录方向与mexXY基因相反;其转录产物MexZ蛋白为阻遏蛋白,可抑制mexXY基因的表达。当其突变时,可导致阻遏功能被抑制,使得mexXY基因表达增强,从而导致细菌耐药。

1.8 OqxAB外排泵

OqxAB外排泵是第一个被发现的由质粒介导的RND家族外排泵。染色体介导的耐药性只能由亲代垂直传给子代,不易在不同菌株间发生播散,传播速度较慢;而质粒介导的耐药性可进行水平传播,传播速度较快。oqxAB操纵子由oqxA基因和oqxB基因组成,分别编码OqxA蛋白和OqxB蛋白,OqxA是膜融合蛋白,OqxB是内膜转运蛋白,OqxAB外排泵可能通过其他非特异性的外膜蛋白排出底物。大多数oqxAB操纵子位于质粒上,可进行水平传播。目前,质粒介导的OqxAB外排泵在大肠埃希菌中检测到,而位于染色体上的oqxAB基因则发现于肺炎克雷伯菌。编码OqxAB的质粒可较容易地水平传递到其他肠道病原菌,如沙门氏菌和产气肠杆菌。最近的研究发现,在阴沟肠杆菌对替加环素产生耐药的机制中,OqxAB外排泵起着关键作用^[5]。在oqxAB基因调控方面,RarA蛋白是其激活蛋白,可上调OqxAB外排泵的表达,介导细菌耐药的发生^[23]。

1.9 SdeXY外排泵

SdeXY外排泵是粘质沙雷氏菌中第一个被发现的RND家族外排泵。粘质沙雷氏菌细胞膜上还存在SdeAB外排泵和SdeCDE外排泵,目前仅发现SdeXY外排泵与粘质沙雷氏菌产生替加环素耐药性有关^[24]。SdeXY外排泵中,SdeX是膜融合蛋白,含393氨基酸,SdeY为内膜转运蛋白,含1051个氨基酸,它们与外膜蛋白HasF共同组成三聚体,协同转运底物。HasF蛋白与外膜蛋白TolC有80%的氨基酸同源性。Hornsey M等^[24]的研究发现,SdeXY外排泵可导致粘质沙雷氏菌对替加环素耐药,SdeXY泵失活后可恢复细菌对替加环素的敏感性。除了替加环素,SdeXY外排泵还介导粘质沙雷氏菌对四环素、环丙沙星、头孢匹罗的耐药性。

2 MATE家族

该家族是最近发现的一类外排泵,其泵蛋白的拓扑结构和MFS超家族的泵蛋白结构十分相似,但基因研究却未发现同源。该家族中的MepA外排泵和AbeM外排泵被认为与细菌产生替加环素耐药性有关。

2.1 MepA外排泵

在革兰阳性菌中出现对替加环素耐药的情况较少,其中金黄色葡萄球菌可对替加环素产生耐药,其机制被认为与MATE家族中的MepA外排泵有关^[25]。MepA外排泵为细菌胞

膜上的转运蛋白,其结构包含12个跨膜螺旋。mepA基因的表达是通过mepRAB系统的作用而实现的,mepR、mepA和mepB受1个操纵子调控,作为1个单位进行转录。其中mepB基因位于mepA基因的下游,其功能目前未知。mepR是mepA基因的调节基因,位于mepA上游,其编码的MarR蛋白为阻遏蛋白,对MepA外排泵的表达具有负调控作用。在野生株,只发现mepR转录的存在,MepA外排泵的功能被抑制;而在变异株则发现MepA外排泵的过度表达,提示在存在底物的情况下,mepR基因的负调节功能被抑制,使得MepA泵过度表达导致细菌产生耐药^[26]。

2.2 AbeM外排泵

Esterly J等^[27]首先在鲍曼不动杆菌中发现了一个开放阅读框,将其命名为adeM,随后AbeM外排泵被发现。AdeM外排泵由448个氨基酸组成,富含疏水氨基酸残基,其利用质子动力势能将抗菌药物排出细胞,在鲍曼不动杆菌敏感和耐药菌株中均见表达。AbeM外排泵的底物包括:喹诺酮类药物、氨基糖苷类药物、大环内酯类药物。最近的研究发现,替加环素也是其底物,AbeM外排泵可介导鲍曼不动杆菌对替加环素产生耐药^[20]。

3 MFS超家族中的TetA外排泵

该家族与ABC家族是主动外排系统中拥有外排泵数量最多的2个家族。MFS超家族是由400多个氨基酸残基组成,包含12~14个跨膜 α 螺旋结构,跨膜区存在许多高度保守的氨基酸序列,该区在其结构维持和功能发挥上有重要作用。MFS超家族常与RND家族和MATE家族形成转运共同体,协同完成对多种抗菌药物的外排。MFS家族中编码Tet外排泵的基因有8种,其中tetA~tetE存在于革兰阴性菌,tetP仅限于梭菌属,tetK和tetL则存在于革兰阳性菌中。以往的研究显示,TetA外排泵主要与细菌对四环素耐药有关,而TetB外排泵则与细菌对四环素和米诺环素耐药有关,但这两个外排泵都无法识别替加环素。而最近的研究发现,TetA外排泵可介导沙门氏菌对替加环素产生耐药,携带tetA基因的沙门氏菌除了对四环素耐药,同样也对替加环素呈现耐药^[28]。TetA外排泵的表达受到调节基因及环境中底物的调控,编码TetA外排蛋白的基因与编码阻遏蛋白的基因常同时存在,当环境中未出现底物,阻遏蛋白可阻止结构基因的转录;当环境中存在底物时,底物可与阻遏蛋白结合,从而改变其构象,启动结构基因的转录和表达,从而导致细菌耐药。

4 结语

随着替加环素被广泛应用于临床细菌感染的治疗,对其耐药的细菌检出率呈增多趋势,因此在临床上应慎重、合理地使用替加环素,避免滥用。主动外排系统在细菌对替加环素产生耐药的机制中占重要地位,进一步深入研究逆转耐药的分子机制,寻找高效低毒的外排泵抑制剂,可能有助于遏制细菌对替加环素耐药的发生。

参考文献

- [1] Putman M, Van Veen HW, Konings WN. Molecular properties of bacterial multidrug transporters[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2000, 64(4):672.
- [2] Piddock LJ. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(2):382.

- [3] Seeger MA, Schiefner A, Eicher T, *et al.* Structural asymmetry of AcrB trimer suggests a peristaltic pump mechanism[J]. *Science*, 2006, 313(5791):1295.
- [4] Rajendran R, Quinn RF, Murray C, *et al.* Efflux pumps may play a role in tigecycline resistance in Burkholderia species[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 36(2):151.
- [5] Veleba M, De Majumdar S, Hornsey M, *et al.* Genetic characterization of tigecycline resistance in clinical isolates of *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter aerogenes*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(5):1011.
- [6] Hornsey M, Ellington MJ, Doumith M, *et al.* Emergence of AcrAB-mediated tigecycline resistance in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* during ciprofloxacin treatment [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35(5):478.
- [7] Rosenblum R, Khan E, Gonzalez G, *et al.* Genetic regulation of the ramA locus and its expression in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 38(1):39.
- [8] Horiyama T, Nikaido E, Yamaguchi A, *et al.* Roles of salmonella multidrug efflux pumps in tigecycline resistance [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(1):105.
- [9] Hentschke M, Wolters M, Sobottka I, *et al.* ramR mutations in clinical isolates of *klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to tigecycline[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(6):2720.
- [10] Hirata T, Saito A, Nishino K, *et al.* Effects of efflux transporter genes on susceptibility of *Escherichia coli* to tigecycline(GAR-936)[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(6):2179.
- [11] Hornsey M, Ellington MJ, Doumith M, *et al.* AdeABC-mediated efflux and tigecycline MICs for epidemic clones of *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(8):1589.
- [12] Ruzin A, Immermann FW, Bradford PA. RT-PCR and statistical analyses of adeABC expression in clinical isolates of *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex[J]. *Microb Drug Resist*, 2010, 16(2):87.
- [13] Deng M, Zhu MH, Li JJ, *et al.* Molecular epidemiology and mechanisms of tigecycline resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from a Chinese university hospital[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(1):297.
- [14] Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(3):947.
- [15] Sun JR, Chan MC, Chang TY, *et al.* Overexpression of the adeB gene in clinical isolates of tigecycline-nonsusceptible *Acinetobacter baumannii* without insertion mutations in adeRS[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(11):4934.
- [16] Yahav D, Lador A, Paul M, *et al.* Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(9):1963.
- [17] Park JY, Kim S, Kim SM, *et al.* Complete genome sequence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain 1656-2, which forms sturdy biofilm[J]. *J Bacteriol*, 2011, 193(22):6393.
- [18] Adams MD, Chan ER, Molyneux ND, *et al.* Genomewide analysis of divergence of antibiotic resistance determinants in closely related isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(9):3569.
- [19] Sun JR, Perng CL, Chan MC, *et al.* A truncated AdeS kinase protein generated by ISAbal insertion correlates with tigecycline resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e49534.
- [20] Hou PF, Chen XY, Yan GF, *et al.* Study of the correlation of imipenem resistance with efflux pumps AdeABC, AdeIJK, AdeDE and AbeM in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. *Chemotherapy*, 2012, 58(2):152.
- [21] Coyne S, Rosenfeld N, Lambert T, *et al.* Overexpression of resistance-nodulation-cell division pump AdeFGH confers multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(10):4389.
- [22] Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75(4):331.
- [23] Veleba M, Higgins PG, Gonzalez G, *et al.* Characterization of RarA, a novel AraC family multidrug resistance regulator in *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(8):4450.
- [24] Hornsey M, Ellington MJ, Doumith M, *et al.* Tigecycline resistance in *Serratia marcescens* associated with up-regulation of the SdeXY-HasF efflux system also active against ciprofloxacin and ceftiofloxime[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(3):479.
- [25] McAleese F, Petersen P, Ruzin A, *et al.* A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(5):1865.
- [26] Truong-Bolduc QC, Hooper DC. Phosphorylation of MgrA and its effect on expression of the NorA and NorB efflux pumps of *Staphylococcus aureus*[J]. *J Bacteriol*, 2010, 192(10):2525.
- [27] Esterly J, Richardson CL, Eltoukhy NS, *et al.* Genetic mechanisms of antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* (February) [J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 2(8):33.
- [28] Akiyama T, Presedo J, Khan AA. The tetA gene decreases tigecycline sensitivity of *Salmonella enterica* isolates[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 42(2):133.

(收稿日期:2014-01-21 修回日期:2014-03-14)