

■ 国家重点支持科学技术学术
著作出版基金资助项目

抗菌药物

与 细菌耐药性

陈代杰 主编

ANTIBIOTICS
AND BACTERIAL RESISTANCE

华东理工大学出版社

国家重点支持科学技术学术著作
出版基金资助项目

抗菌药物与细菌耐药性

ANTIBIOTICS AND BACTERIAL RESISTANCE

主 编 陈代杰

副主编 王鲁燕 戈 梅
李继安 钱秀萍

华东理工大学出版社

内容提要

本书作为《微生物药理学》的增补版,比较全面地和系统地论述了一个 21 世纪全球关注的热点问题——抗菌药物与细菌耐药性的问题。其内容包括:细菌耐药性机制与新药研究概述、目前常见耐药菌的发展概况、细菌对 β -内酰胺类抗生素产生耐药性的作用机制、细菌对氨基糖苷类抗生素产生耐药性的作用机制、细菌对 MLS 类抗生素产生耐药性的作用机制、细菌对糖肽类抗生素产生耐药性的作用机制、细菌对喹诺酮类抗菌药物产生耐药性的作用机制、噁唑烷酮类抗菌药物的研究进展、细菌对磺胺类抗菌药物产生耐药性的作用机制、细菌对其他抗菌药物产生耐药性的作用机制、兽用抗菌药物与细菌耐药性、细菌耐药性与抗菌药物的合理使用等。

本书可作为微生物药物的研究开发人员、微生物药理学教学人员,特别是医务工作者的参考书,也可作为有关专业的研究生和大、中专学生的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

抗菌药物与细菌耐药性/陈代杰主编. —上海:华东理工大学出版社,2001.11

ISBN 7-5628-1197-0

I. 抗... II. 陈... III. ①抗生素:药物②细菌—抗药性 IV. R969.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 055103 号

抗菌药物与细菌耐药性

主编 陈代杰

副主编 王鲁燕 戈梅 李继安 钱秀萍

出版 华东理工大学出版社	开本 787×960 1/16
地址 上海市梅陇路 130 号	印张 18.75 插页 4
邮编 200237 电话 (021)64250306	字数 333 千字
网址 www.hdlgpress.com.cn	版次 2001 年 11 月第 1 版
经销 新华书店上海发行所	印次 2001 年 11 月第 1 次
印刷 常熟市印刷二厂	印数 1-3000 册
ISBN 7-5628-1197-0/TQ·84	
定价:50.00 元	

序

中国工程院院士 许文思

1929 年 Fleming 发现青霉素并随后由 Florey 和 Chain 用于临床而取得惊人的效果,这标志着抗生素时代的到来,它使人类的平均寿命延长了 15 年以上。但是,随着青霉素的广泛应用,发现了耐药菌的产生。1941 年用 2 万单位青霉素能够控制的感染逐步上升到用 20 万、100 万甚至更高的单位才能控制,人们第一次把细菌耐药性的问题提到重要的日程。科学家在不太长的日子里开发出了半合成抗生素,有力地解决了当时的细菌耐药性问题。但是,随着更多的抗生素特别是第二代和第三代头孢菌素的广泛使用,产生了甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA),它对许多抗生素产生耐药性。细菌耐药性问题又被第二次提到了重要的日程。半合成抗生素的开发和 MRSA 的出现都是抗生素化疗史上的重大事件,记述了人们与细菌斗争历史的一个侧面。

自从临床上出现了 MRSA 和其他耐药菌,使人们的生命受到了严重的威胁,人类的寿命又有可能被缩短。据统计,1992 年美国 13 000 人死于耐药菌的感染,1995 年在临床发现的葡萄球菌有 96%是耐药菌,1998 年 60 万耐药菌感染病人的医疗费增加 370 万美元。国内的有关资料表明,1998 年的 MRSA 出现频率比 1996 年高 3 倍,青霉素耐药肺炎链球菌(penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP)的出现频率高达 30%。一度被认为不治之症的结核病曾用链霉素治愈,后来出现的一些耐药菌又被随之开发的利福平类治愈,但近年来出现的对这些药物都产生耐药性的结核分枝杆菌令人担忧。这些耐药菌成为临床医生难以对付的“超级细菌”。

在研究开发针对 MRSA 的抗菌药物中,使早已发现但由于毒性大而被打入冷宫的万古霉素重见阳光。但由于作为对 MRSA 感染最有效的药物广泛地使用,在临床上又出现了万古霉素耐药的肠球菌(vancomycin resistant *Enterococcus*, VRE)。

在动物中大量地使用抗菌药物,特别是将其作为抗菌生长促进剂(antimicrobial growth promoter, AGP)以亚治疗剂量添加至饲料中,容易诱导和选择各种耐

药菌的产生,且由于这些抗菌药物往往是人畜共用的,因而耐药菌在人畜间的传递导致产生交叉耐药性。

可以毫不夸张地说,细菌耐药性是 21 世纪全球关注的热点,它对人类生命健康所构成的威胁绝不亚于艾滋病、癌症和心血管疾病。战胜细菌耐药性的途径,一是要制定一系列的措施,防止由于滥用抗生素而造成耐药菌的快速和广泛地出现,二是要根据细菌产生耐药性的作用机制,不断研究开发新的抗菌药物,有效地控制日益严重的耐药菌感染的问题。最近几年,针对临床上感到棘手的 MRSA、VRE 和 PRSP 等耐药菌,不断地开发了一系列非常有效的药物如:链阳性菌素(streptogramins)及其半合成药物 synergid(喹努普丁,quinupristin 和达福普丁,dalfopristin 的混合物)、达托霉素(daptomycin)、甘氨酸四环素和 telithromycin 等,对控制这些耐药菌引起的感染起到了重要的作用。

陈代杰研究员长期以来从事微生物药物的研究开发工作,取得了一些成绩。与此同时,他非常重视这一研究领域的进展,注意跟踪和收集国内外的有关文献资料,并结合自己的工作体会,在阅读理解、归纳整理的基础上编撰成书,为我国微生物药物学这门学科的发展增砖添瓦。两年前,我高兴地看到了他编撰出版的国内第一本《微生物药物学》。这次,他又针对细菌耐药性这一 21 世纪全球关注的热点,在两年多的时间里,阅读了大量的有关这方面的研究文章,准备出版《微生物药物学》增补版——《抗菌药物与细菌耐药性》一书,既使读者能够对细菌耐药性的问题以及人类对细菌耐药性进行斗争的历史、过程和进展有一个比较全面的了解,也使微生物药物学这门学科得到不断地充实和完善。作为这个研究领域里的一名老科研工作者,看到事业后继有人,感到由衷地高兴。因此,要我在这本书的前面写上几句,我是很乐意的。

目 录

序

第一章 细菌耐药性机制与新药研究概述

前言	(1)
第一节 细菌产生钝化酶的耐药机制与新药研究	(7)
一、 β -内酰胺酶与耐酶 β -内酰胺药物及 β -内酰胺酶抑制剂的 开发应用	(7)
二、氨基糖苷类抗生素钝化酶与半合成氨基糖苷类药物	(8)
三、MLS类抗生素钝化酶	(10)
四、其他一些钝化酶	(11)
第二节 药物作用靶位被修饰或发生突变的耐药机制与新药研究	(12)
一、药物作用靶酶(靶蛋白)被修饰或改变所产生的细菌耐药性 与新药研究	(12)
二、药物作用靶核糖体被修饰或改变所产生的细菌耐药性与新 药研究	(14)
三、抗生素产生菌的抗性机制与应用核糖体工程技术进行微生 物菌种选育	(15)
第三节 细菌细胞膜渗透性改变和外泵系统的耐药机制与新药研究	(17)
一、细胞外膜渗透性降低的耐药机制与新药研究	(17)
二、主动药物转运的耐药机制与新药研究	(19)
第四节 细菌菌膜形成的机制与细菌耐药性	(22)
一、细菌运动的驱动力	(24)
二、专一性外膜粘附物的作用	(25)
三、信号	(25)
四、外聚多糖	(28)
五、细菌菌膜与耐药性	(29)
第五节 寻找新的药物作用靶位与克服细菌耐药性新药的研究	(32)

一、细菌生长过程中涉及到的新的分子靶位	(32)
二、细菌感染过程中涉及到的新的分子靶位	(33)
三、细菌-宿主细胞表面粘附作为新的分子靶位	(34)
四、对付细菌耐药性的其他策略	(41)
参考文献	(41)

第二章 目前常见耐药菌的发展概况

第一节 葡萄球菌	(45)
第二节 肺炎链球菌	(49)
第三节 酿脓链球菌	(50)
第四节 肠球菌	(51)
第五节 流感嗜血杆菌	(52)
第六节 奈瑟氏菌和莫拉氏菌	(52)
第七节 肠道致病菌	(53)
第八节 医院细菌	(54)
第九节 厌氧菌	(59)
第十节 结核分枝杆菌	(59)
第十一节 国内细菌耐药性发展概况	(61)
一、MRSA	(61)
二、耐药肠球菌	(63)
三、青霉素耐药的肺炎链球菌	(64)
四、产超广谱酶的革兰氏阴性杆菌	(65)
五、喹诺酮耐药的大肠埃希氏菌	(66)
六、细菌性腹泻病原菌的耐药性	(67)
七、铜绿假单胞菌的耐药性	(68)
参考文献	(69)

第三章 细菌对 β -内酰胺类抗生素产生耐药性的作用机制

第一节 PBP _s 和 β -内酰胺酶	(70)
第二节 由 PBP _s -介导的细菌对 β -内酰胺类抗生素产生耐药性的 作用机制	(72)

一、致病性奈瑟氏菌 PBP _s 的改变和重组	(73)
二、由 PBP _s -介导的肺炎链球菌对 β -内酰胺类抗生素产生 耐药性的作用机制	(74)
三、一种产生低亲和力 PBP _s 的种间重组机制	(75)
四、甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌	(77)
第三节 由 β -内酰胺酶介导的细菌对 β -内酰胺类抗生素产生耐 药性的作用机制	(78)
第四节 β -内酰胺酶及其抑制剂	(79)
一、 β -内酰胺酶的作用特征	(80)
二、由 β -内酰胺酶引起的细菌耐药性的发展	(80)
三、 β -内酰胺酶的分类	(81)
四、 β -内酰胺酶抑制剂的发展	(82)
五、 β -内酰胺酶抑制剂的作用机制	(84)
第五节 细菌外膜通透性的降低导致对 β -内酰胺类抗生素产生 耐药性的作用机制	(86)
参考文献	(88)

第四章 细菌对氨基糖苷类抗生素产生耐药性的作用机制

第一节 氨基糖苷类抗生素分子被修饰的耐药机制	(90)
一、氨基糖苷类抗生素钝化酶的生物学特性	(91)
二、氨基糖苷类抗生素钝化酶的同源性及其他一些特性	(97)
第二节 氨基糖苷类抗生素作用靶位 16S rRNA 和 S16 核蛋白 发生变异的耐药机制	(102)
第三节 具有抗耐药菌作用的新的氨基糖苷类抗生素的研究开发	(107)
一、应用药物化学的方法研究开发新的氨基糖苷类抗生素	(107)
二、应用酶学的方法研究开发新的氨基糖苷类抗生素	(109)
参考文献	(111)

第五章 细菌对 MLS 类抗生素产生耐药性的作用机制

第一节 MLS 类抗生素的结构特性及链阳性菌素的协同作用机制 ...	(114)
一、MLS 类抗生素的结构特性	(114)

二、链阳性菌素的协同作用机制	(114)
第二节 细菌对 MLS 类抗生素产生耐药性的作用机制	(120)
一、MLS 类抗生素活性分子被钝化的作用机制	(121)
二、MLS 类抗生素作用靶位发生变异的耐药机制	(124)
三、药物主动转运的耐药机制	(129)
第三节 具有抗耐药菌作用的新的 MLS 类抗生素	(131)
一、喹奴普丁-达福普丁	(131)
二、大环酮内酯抗菌药物	(132)
参考文献	(135)
 第六章 细菌对糖肽类抗生素产生耐药性的作用机制	
第一节 糖肽类抗生素的作用机制	(138)
第二节 细菌对万古霉素产生耐药性的作用机制	(141)
第三节 各种万古霉素耐药肠球菌的特性	(146)
一、获得性万古霉素耐药肠球菌的特性	(146)
二、固有性万古霉素耐药肠球菌的特性	(147)
三、耐药表现的多样性	(147)
第四节 万古霉素耐药肠球菌的流行病学	(148)
一、万古霉素耐药肠球菌的传染源及传播途径	(148)
二、VRE 的易感人群	(148)
第五节 具有抗耐药菌作用的新的肽类药物	(149)
一、达托霉素	(149)
二、雷莫拉宁	(151)
第六节 抗菌肽——抗菌药物新资源	(151)
一、阳离子多肽的基本结构和功能	(152)
二、体外活性与作用机制	(155)
三、体内活性与临床研究	(157)
参考文献	(160)

第七章 细菌对喹诺酮类抗菌药物产生耐药性的作用机制

第一节 喹诺酮类抗菌药物的作用机制	(162)
-------------------------	-------

一、喹诺酮类抗菌药物的作用靶位	(162)
二、喹诺酮类与 DNA-拓扑异构酶复合物的交互作用	(166)
三、喹诺酮类-DNA-拓扑异构酶复合物与 DNA 复制叉和 RNA 多聚酶的交互作用	(168)
第二节 细菌对喹诺酮类抗菌药物产生耐药性的作用机制	(169)
一、DNA 促旋酶发生变异的耐药机制	(169)
二、DNA 拓扑异构酶 IV 发生变异的耐药机制	(173)
三、革兰氏阴性菌对喹诺酮类药物产生耐药性的主动外排机制	(182)
四、革兰氏阳性菌和分枝杆菌对喹诺酮类药物产生耐药性的主 动外排机制	(185)
第三节 喹诺酮类抗菌药物的发展	(187)
一、微生物学特性	(188)
二、药代动力学特性	(188)
三、临床应用	(189)
四、不良反应	(189)
五、现状和进展	(190)
参考文献	(191)

第八章 噁唑烷酮类抗菌药物的研究进展

第一节 噁唑烷酮类抗菌药物的作用机制与细菌耐药性	(193)
第二节 噁唑烷酮类抗菌药物的体内外抗菌活性	(198)
一、体外抗菌活性	(198)
二、体内抗菌活性	(202)
第三节 噁唑烷酮类抗菌药物的药代动力学和药效学特征	(203)
第四节 吗啉噁酮的临床研究	(205)
参考文献	(206)

第九章 细菌对磺胺类抗菌药物产生耐药性的作用机制

第一节 磺胺类药物的作用机制	(210)
一、百浪多息的作用本质及磺胺类药物的出现	(210)

二、磺胺类药物的作用机制	(211)
第二节 细菌对磺胺类抗菌药物产生耐药性的作用机制	(214)
一、二氢蝶酸合成酶发生变异的耐药机制	(214)
二、二氢叶酸还原酶发生变异的耐药机制	(216)
三、其他耐药机制	(220)
参考文献	(222)
 第十章 细菌对其他抗菌药物产生耐药性的作用机制	
第一节 细菌对四环类抗生素产生耐药性的作用机制	(226)
第二节 细菌对利福霉素类抗生素产生耐药性的作用机制	(228)
第三节 细菌对氯霉素产生耐药性的作用机制	(229)
参考文献	(231)
 第十一章 兽用抗菌药物与细菌耐药性	
第一节 抗菌生长促进剂	(233)
一、AGP 概况	(233)
二、AGP 与细菌耐药性	(235)
第二节 兽用抗菌药物的用量分析	(242)
第三节 动物细菌耐药性	(244)
一、动物致病菌	(244)
二、动物粪便菌群分析	(244)
三、万古霉素耐药肠球菌	(246)
第四节 耐药菌从动物向人体的传递	(247)
第五节 结论	(250)
参考文献	(251)
 第十二章 细菌耐药性与抗菌药物的合理使用	
第一节 对细菌耐药性的正确评价和对付耐药菌的基本策略	(253)
一、对细菌耐药性的正确评价	(253)
二、细菌抗菌药物产生耐药性的预测	(255)
三、对细菌耐药性认识的误区	(255)

四、控制细菌耐药性的策略	(258)
五、对已存在的细菌耐药性的控制	(260)
六、潜在的诊所细菌耐药性	(261)
第二节 抗菌药物的选择	(262)
一、肺炎	(262)
二、脑膜炎	(263)
三、败血症	(264)
四、尿路感染	(265)
参考文献	(274)
附录 本书有关名词的中外文对照	(275)
跋	(286)

第一章

细菌耐药性机制与新药研究概述

前言

细菌耐药性机制研究的应用目的有两个：一是指导医生在医院内或医院外如何正确地使用抗菌药物以克服或减少细菌耐药性的出现或传播（同时，可以对指导动物用药有所帮助，以减少人畜耐药细菌的相互传播）；二是指导医药工业界的研究人员根据细菌的耐药机制来研究和开发出能够克服不断出现和日益严重的耐药菌的新的抗菌药物。

抗生素的发现和应用使人类的平均寿命提高了 15 年以上，尤其是在抗生素发现和应用的早期，几乎所有的细菌感染性疾病，只要使用其中的一种抗生素就能够容易地治愈这些疾病。但是，这种乐观的局面由于耐药菌的出现而很快地被改变。目前医院里死亡的大多数病人最终是由于感染造成的。这些耐药菌通常可以分为两类：第一类是医院长期使用抗生素的环境，选择性地出现了一些互不相关的耐药性菌株，虽然这些菌株不具有很强的致病性，但对很多抗生素具有内在的耐药性，其中包括在医院里被称之为条件致病菌（opportunistic pathogens）的对虚弱病人具有感染性的铜绿假单胞菌和肠球菌。第二类为具有很强致病性的耐药菌，在这些专业致病菌（professional pathogens）的耐药菌中，其中大多数开始时对抗感染药物是敏感的，但长期使用抗生素的环境使耐药菌得以选择性地发展，而这些细菌获得耐药性的途径或是通过染色体的改变、或是通过耐药质粒的传递、或是通过耐药性转座子的转移所获得。图 1-1 所示为细菌在抗菌药物的选择压力下获得耐药性的循环过程。

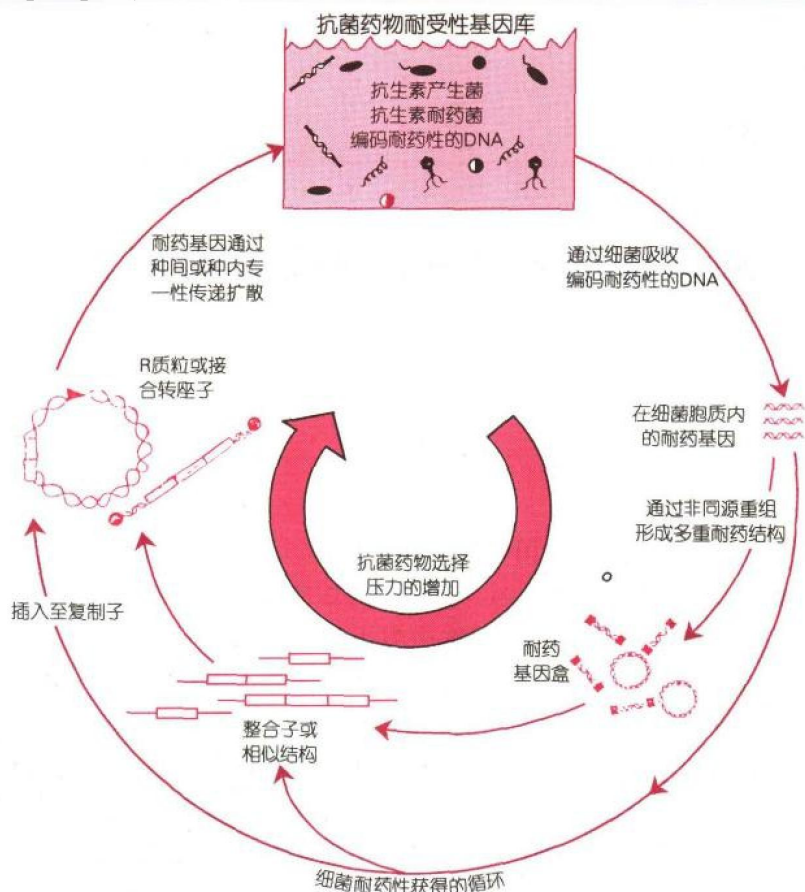


图 1-1 细菌在抗菌药物的选择压力下获得耐药性的循环过程

图中所示的耐药基因库代表在所有环境中有可能编码抗菌药物耐药性的DNA源,其中包括医院、农场以及使用抗菌药物控制细菌生长和扩散的微环境。宿主细菌吸收单链或双链DNA后,可以通过多种目前尚未认识的途径将耐药基因插入到稳定的复制子(DNA元件能够自主复制)。整合子是目前已经研究清楚的在肠道细菌中可以转移的一大类耐药基因转移元件。带有耐药基因的质粒在宿主中可以是线状的也可以是环状的。最后一步耐药基因的扩散或传播可以通过一种或多种转移机制来实现。

细菌对抗菌药物的耐受性机制就目前的研究结果来看主要有四种:一是细菌产生一种或多种水解酶或钝化酶来水解或修饰进入细菌胞内的抗生素使之失去生

物活性；二是抗生素作用的靶位(如核糖体和核蛋白)由于发生突变或被细菌产生的某种酶修饰而使抗菌药物无法发挥作用,以及抗生素作用的靶酶(如青霉素结合蛋白和 DNA 促旋酶)的结构发生改变使之与抗生素的亲和力下降；三是由于细菌细胞膜渗透性的改变或其他有关特性的改变,如细菌菌膜(biofilm)的形成而使抗菌药物无法进入胞内；四是细菌具有一种依赖于能量的主动转运(active efflux)机制,即它能够将已经进入胞内的药物泵至胞外。图 1-2 所示为药物进入细菌胞内的途径和细菌对抗菌药物产生耐药性的各种可能机制。图 1-3 所示为不同抗菌药物的作用靶位。表 1-1 所示为各种耐药菌对不同抗菌药物产生耐药性的主要机制。

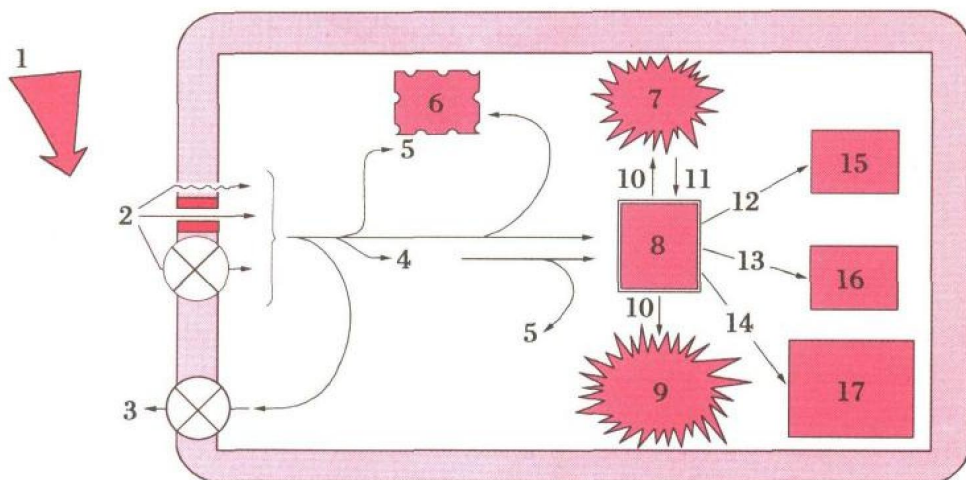


图 1-2 细菌对不同抗菌药物产生耐药性的可能机制

1—药物传递 2—药物转入 3—药物外排 4—药物活化 5—药物去毒 6—药物钝化 7—被破坏的靶位 8—靶位 9—靶位功能受抑 10—药物 11—修复效应 12—细胞周期效应 13—保护性修饰 14—靶位扩增 15—无功能的靶位 16—被修饰的靶位 17—靶位数量增加(以此维持活性)

在以上所述的四种耐药机制中,第一种和第二种耐药机制具有很强的专一性,即这些细菌仅对某一种或某一类的抗菌药物产生耐药性;而第三种和第四种耐药机制是没有专一性的,即具有这两种耐药机制的细菌对不同结构类别或不同作用机制的抗菌药物都能产生耐药性。因此,对于药物研究工作者来说,通过对抗菌药物的结构修饰、各种酶抑制剂的联合使用以及不同作用机制的抗菌药物的联合使用已经能够非常成功地来控制具有第一和第二种耐药机制的细菌所引起的感染;

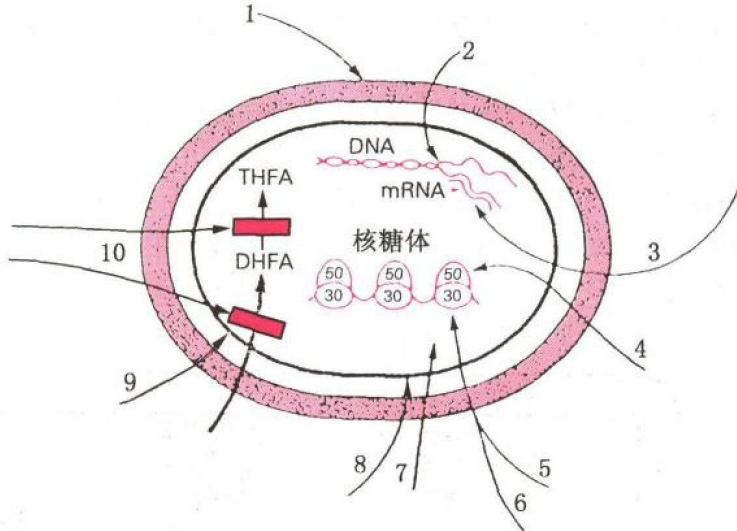


图 1-3 不同抗菌药物的作用靶位

1—抑制细胞壁合成:环丝氨酸、万古霉素、替考拉宁、杆菌肽、青霉素类、头孢菌素类、单环内酰胺类、碳青霉烯类; 2—DNA 促旋酶抑制剂:喹诺酮类; 3—RNA 聚合酶抑制剂:利福平; 4—50S 蛋白质合成抑制剂:大环内酯类、氯霉素、林可霉素类; 5—30S 蛋白质合成抑制剂:四环类、大观霉素、氨基糖苷类; 6—tRNA 合成抑制剂:Mupirocin; 7—氯霉素酰基转移酶; 8—抑制细胞膜合成:多粘菌素类; 9—细胞周质空间: β -内酰胺酶、氨基糖苷类钝化酶; 10—抑制叶酸代谢:磺胺类。
THFA:四氢叶酸; DHFA:二氢叶酸。

相比之下,药物研究工作者对于具有第三种或第四种耐药机制的细菌所引起的感染似乎还没有取得很大的进展。除了上述的四种耐药机制外,在另外的一些研究文献中,也可以看到由于药物吸收速度降低或是改变转运途径等耐药机制的报道。从临床分离到的很多耐药细菌往往具备多种耐药机制,因而使治疗愈趋困难。

目前临床耐药菌的发展令人担忧,其已经涉及到:1)葡萄球菌:甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)、表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌;2)肺炎链球菌:脑膜炎肺炎球菌;3)酿脓链球菌;4)肠球菌:屎肠球菌、粪肠球菌;5)流感嗜血杆菌;6)奈瑟氏菌和莫拉氏菌;7)肠道致病菌:I型痢疾志贺氏菌、伤寒沙门氏菌、非伤寒沙门氏菌、霍乱弧菌、弯曲杆菌;8)厌氧菌:黑色素拟杆菌、脆弱拟杆菌;9)天然耐药菌:铜绿假单胞菌、分枝杆菌。

表 1-1 一些不同的耐药菌对不同抗菌药物所产生耐药性的主要作用机制

抗菌药物类别	细菌耐药机制	耐药基因定位	目前存在的耐药菌	目前最危险的耐药菌	将来发生危险的耐药菌
β 内酰胺类 青霉素类 头孢菌素类 单环类 碳青霉素类	PBPs 改变	染色体	金黄色葡萄球菌 表皮球菌 肺炎球菌 犬血链球菌 流感嗜血杆菌 淋病奈瑟氏菌 脑膜炎奈瑟氏菌 大肠埃希氏菌 铜绿假单胞菌	表皮球菌 肺炎球菌	脑膜炎奈瑟氏菌
	渗透性降低	染色体	铜绿假单胞菌 肺炎杆菌 阴沟肠杆菌 粘质沙雷氏菌 产酸克雷伯氏菌	铜绿假单胞菌 阴沟肠杆菌	肺炎杆菌 粘质沙雷氏菌
	β -内酰胺酶	染色体 质粒	金黄色葡萄球菌 表皮球菌 肠球菌 肠杆菌 铜绿假单胞菌 淋病奈瑟氏菌 摩拉克氏菌 拟杆菌 不动杆菌 脑膜炎奈瑟氏菌	不动杆菌 黄单胞菌	脑膜炎奈瑟氏菌 志贺氏菌 沙门氏菌 肠球菌 肠杆菌 嗜血杆菌 拟杆菌
氟喹诺酮类 诺氟沙星 氧氟沙星 环丙沙星 左旋氧氟沙星	DNA 促旋酶改变	染色体	金黄色葡萄球菌 表皮球菌 肠杆菌 假单胞菌	MRSA [*]	假单胞菌 肠杆菌 嗜血杆菌 淋病奈瑟氏菌
	渗透性改变	染色体	肠杆菌 铜绿假单胞菌	沙雷氏菌 铜绿假单胞菌	肠杆菌