

综 述

重症监护病房耐碳青霉烯类肠杆菌的现状
及最新治疗进展

南京医科大学附属南京医院 魏晶晶 张铮*, 南京 210000

关键词 耐碳青霉烯类肠杆菌; 重症监护室; 头孢他啶-阿维巴坦; 替代治疗

中图分类号 R378.99 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20210217

耐碳青霉烯类肠杆菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE)是指对任何一种碳青霉烯类抗菌药物耐药的肠杆菌科细菌,对亚胺培南、美罗培南和多尼培南的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC) $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 或对厄他培南 MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$, 或者被检测证实产碳青霉烯酶^[1]。CRE包括产碳青霉烯酶的 CRE(carbapenemase-producing CRE, CP-CRE)和非产碳青霉烯酶的 CRE(non-CP-CRE),其中 CP-CRE 与较高的 MIC 和死亡率有关。近年来,随着广谱抗菌药物的大量使用,各种侵入性操作不断增加,CRE 已成为医院感染的重要病原体,给人类的生命健康带来巨大威胁。

重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院患者通常由于病情危重、抗感染药物的不规范应用及侵袭性操作使机体防御机制受损等因素,使得肠杆菌更易产生耐药性及播散。为了降低医院 CRE 的感染率,目前临床医生已采用一系列防治措施,包括严格掌握抗菌药物的应用指征、加强医务人员手卫生、严格实施消毒隔离等综合措施,以降低 CRE 的传播风险,但收效甚微,CRE 耐药菌株仍不断增加,常规的抗菌药物往往难以取得良好的效果。因此,进一步加强医务工作者对 CRE 感染现状及最新治疗进展的认识,有利于减缓 CRE 的扩散及防治其感染^[2]。

耐碳青霉烯类肠杆菌的耐药机制

CP-CRE 的耐药机制 CP-CRE 可产生多种碳青霉烯酶,根据 Ambler 分类可将其分为 A 类、B 类和 D 类^[3],A 类碳青霉烯酶中与临床密切相关的是肺炎克雷伯碳青霉烯酶(klebsiella pneumonia carbapenemase, KPC),在众多肠杆菌属中诸如肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌及产气肠杆菌等均已分离出 KPC。B 类碳青霉烯酶是金属酶类的 β -内酰胺酶

(metallo-beta-lactamase, MBLs),所包含的产酶基因型为 blaNDM, blaIMP, blaVIM 三类, B 类金属酶对碳青霉烯酶的水解活力高于其他广谱 β -内酰胺类抗菌药物。D 类碳青霉烯酶由 blaOXA 等位基因编码,该酶主要存在于鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌中,在肠杆菌中也有一定分布,但分布率较低,最常见的为 blaOXA-48 类耐药基因型,其临床分离率在 blaOXA 家族中最高。

非 CP-CRE 的耐药机制

1. 产 AmpC 酶或高产超广谱 β -内酰胺酶并外膜孔蛋白缺失。膜孔蛋白是存在于革兰阴性杆菌外膜、线粒体外膜上的通道蛋白,可选择性的从外界摄取细菌生长所需营养物质及其它物质,包括抗菌药物。当孔蛋白缺失的同时伴有产头孢菌素酶(Amp C enzyme)或高产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum beta-lactamases, ESBLs)时,抗菌药物无法通过孔蛋白进入菌体内,从而产生耐药。膜孔蛋白主要包括 OmpF、OmpC、PhoE、LamB 和 OmpK 5 种,其中 OmpF 和 OmpC 家族是参与肠杆菌科细菌转运的主要通道。研究发现在肺炎克雷伯菌中, OmpK35 和 OmpK36 是 β -内酰胺类的重要膜孔蛋白^[4]。

2. 外排泵过度表达。外排泵是细菌细胞膜上的一种蛋白质,可将进入菌体内的抗菌药物及其代谢物选择性地或非选择性地泵出体外,细胞内抗菌药物浓度下降,从而使敏感类细菌转化发展成多重耐药细菌(multi-drug resistance organisms, MDRO)。研究发现抗药小结分裂区(resistance nodulation division, RND)家族是最主要也是最早发现的外排泵系统,其中 AcrAB-TolC 系统(AcrA:膜融合蛋白, AcrB:外排转运蛋白, Tol:外膜通道蛋白)^[5]是肠杆菌科细菌对包括碳青霉烯在内的多种抗菌药物耐药的主要机制之一,由局部调节因子及全局调节因子调控^[6]。正常情况下外排泵用于细菌抵抗肠道胆盐等物质入侵,当过度表达时对各种化学物质均出

* 通信作者:张铮, E-mail: zz18351891108@126.com

现耐受现象,包括各种抗菌药物。

除产碳青霉烯酶以外,肠杆菌还具有其他非特异性耐药机制,包括产 AmpC 酶或高产超广谱 β -内酰胺酶并外膜孔蛋白缺失、外排泵过度表达等,以上机制旨在降低抗菌药物在细菌细胞内的浓度,使其在菌体内有效浓度不足,从而导致肠杆菌耐药的产生。肠杆菌耐药往往综合上述几种耐药机制,通过对耐药机制的研究,有助于寻找和研究新型抗菌药物和替代疗法。

重症监护病房耐碳青霉烯类肠杆菌感染的现状

自 1996 年分离到第一株产肺炎克雷伯碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌以来,产 KPC 酶的肠杆菌科细菌在世界各地均有报道。中国细菌耐药监测网显示 2018 年分离出 8 274 株 CRE,居前三位的依次是肺炎克雷伯菌(68.6%)、大肠埃希菌(10.8%)和阴沟肠杆菌(6.9%)^[7]。与普通病房相比,ICU 内 CRE 感染率明显升高,总感染率约在 1.5%~8.7% 之间。Zhang 等^[8]发现 25 家三级医院的 CRE 感染总发病率为 0.04%,其中 50% 分离株产 KPC。因 CRE 对多粘菌素的敏感性较高,使其成为治疗 CRE 的一个重要抗菌药物,曾经由于其肾毒性等缺点被禁用,但近些年因细菌耐药形式严峻而被重新应用于临床,且已出现对其耐药的菌株。有鉴于此,美国疾控预防控制中心已将耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)、CRE 归类为紧急威胁类细菌^[9]。

耐碳青霉烯类肠杆菌的治疗新进展

CRE 传播是世界关注的问题,它们获取和传播新的耐药机制的速度非常快。面对如此挑战,美国传染病学会制定了关于研发新型抗菌药物的倡议,鼓励研究更多的抗菌药物^[10]。以下总结了最近批准用于 CRE 感染的抗菌药物,并介绍了在治疗 CRE 方面有潜力的替代疗法。

抗菌药物的新进展

1. 头孢他啶-阿维巴坦。头孢他啶-阿维巴坦(Ceftazidime-Avibactam, CAZ-AVI)是一种新近上市的 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂合剂,CAZ-AVI 具有广谱的抑菌作用,对 A 类、C 类与部分 D 类 β -内酰胺酶(ESBLs、KPC、AmpC 和 OXA-48)具有高度亲和力^[11],与传统酶抑制剂相比,它可显著抑制 KPC 酶活性。Sader 等^[12]对革兰阴性菌的体外评估发现,CAZ-AVI 对 CRE、产 ESBLs 肠杆菌和铜绿假单

胞菌的敏感性分别为 97.5%、100% 和 96.0%。CAZ-AVI 于 2015 年 2 月获得美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,并于 2019 年 5 月获得我国国家药品监督管理局批准,其适应证包括复杂尿路感染(complicated urinary tract infections, cUTI)、复杂腹腔内感染(complicated intra-abdominal infections, cIAI)、医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)、呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP),以及治疗方案选择有限的成人患者中对 CAZ-AVI 敏感的革兰阴性菌(肺炎克雷伯杆菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌)感染^[13]。

Van 等^[14]对 CAZ-AVI 和多粘菌素抗耐药菌效果比较进行前瞻性研究,发现 CAZ-AVI 抗 CRE 感染有效率高于多粘菌素,住院期间病死率较多粘菌素明显降低。Onorato 等^[15]报道,单用与联合治疗之间病死率和治愈率没有显著差异,目前推荐单药应用于 CRE 感染。随着 CAZ-AVI 的使用增加,在感染 CRE 的患者中已出现对 CAZ-AVI 耐药的病例,而 blakpc 基因^[16]正是其耐药的主要原因,故临床应用中应严格把握使用指征,避免过度使用,减少耐药发生。

2. 美罗培南-法硼巴坦。美罗培南-法硼巴坦(Meropenem-Vaborbactam, MER-VAB)是一种新型 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂合剂,可有效抑制 A 类 β -内酰胺酶的活性,但对 B 类(NDM、VIM)和 D 类(OXA-48) β -内酰胺酶无明显的抑菌效果。MER-VAB 治疗急性肾盂肾炎、皮肤病的疗效在 TANGO-I 试验^[17]中被证实,且 MER-VAB 在体外对 CRE 菌株有良好的抑菌效果,敏感性可达 66.2%~100%。在 TANGO-II 试验^[18]中证实 MER-VAB 治疗 CRE 感染的安全性高。MER-VAB 于 2017 年 8 月获得 FDA 批准用于皮肤病、cUTI、HAP、VAP 和成人患者因需氧革兰阴性菌引起的感染。

Ackley 等^[19]对 MER-VAB 和 CAZ-AVI 治疗 CRE 感染的疗效进行回顾性研究,发现 MER-VAB 组与 CAZ-AVI 组临床成功率及 30 d 病死率没有显著差异。Castanheira 等^[20]认为, MER-VAB 对产 KPC 的 CRE 的活性优于非产 KPC 的 CRE,在这种情况下, MER-VAB 被视为是产 KPC 酶的 CRE 感染患者的一线选择^[21]。

3. 拉唑米星。拉唑米星(Plazomicin)是一种新型半合成氨基糖苷类抗菌药物,具有剂量依赖性杀菌活性,并且在体外对革兰阴性菌和革兰阳性菌均有良好的抗菌活性。主要用于治疗肠杆菌科,它对

铜绿假单胞菌具有可变活性^[22],对鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌和厌氧菌无活性^[23]。拉唑米星于2018年6月获得FDA批准用于治疗cUTI和急性肾盂肾炎。拉唑米星对多数氨基糖苷类修饰酶稳定,对包括CRE在内的多重耐药革兰阴性菌所致感染有良好的疗效。但对携带16SrRNA甲基化酶(如ArmA和RmtC)的耐药株却缺乏活性^[24]。另外,拉唑米星在治疗产ESBL肠杆菌、产ESBL肺炎克雷伯菌、CRE和耐多粘菌素肠杆菌方面,可与CAZ-AVI和MER-VAB相媲美。EPIC^[25]和CARE^[26]两个III期试验发现拉唑米星联合替加环素治疗cUTIs以及拉唑米星联合美罗培南治疗严重CRE感染的疗效及安全性良好。但由于缺乏数据研究,拉唑米星的临床适应证有限。

替代疗法

1. 噬菌体疗法。1915年英国细菌学家Frederick Twort首次发现噬菌体,噬菌体是一类特异性感染细菌的病毒,它可以感染细菌并在细菌内复制病毒,通过促进细菌裂解杀死细菌。随着MDRO菌株的增加,噬菌体治疗被推荐作为替代常规抗菌药物的治疗方法。与抗菌药物治疗相比,噬菌体疗法有许多潜在的优势,如高宿主特异性、指数增值能力及不易产生抗性等^[27]。已有研究显示,噬菌体对CRE显示了良好的疗效^[28,29],为临床上噬菌体作为一种替代治疗的手段提供了理论与临床依据。Knezevic等^[30]观察到噬菌体和抗菌药物联合表现出协同作用,噬菌体疗法在某些临床病例中有望成为一种个性化的方法。与动物模型中噬菌体疗法研究相比,临床病例报道的数据较少,仍需要进一步研究。

2. 抗菌肽。抗菌肽(Antimicrobial peptides, AMPs)是一种由多种生物产生对多种微生物具有活性作用的物质。由于其广谱活性、快速杀菌动力学、低水平的诱导抗性和对宿主的低毒性,AMPs被推荐作为常规抗菌药物的替代品来对抗细菌感染。AMPs通过破坏细胞膜从而导致细胞溶解,这使其成为对抗MDRO的潜在武器^[31]。与传统抗生素相比,AMPs通过静电相互作用对细菌细胞造成物理损伤,因此细菌难以对AMPs产生耐药性^[32],同时AMPs还具有免疫防御功能。天然和合成AMPs已被证明均能有效对抗多种病原体,Breij等^[33]开发的SAAP-148显示出对ESKAPE病原体(E. coli; 大肠杆菌, S. aureus; 金黄色葡萄球菌, K. pneumoniae; 肺炎克雷伯菌, A. baumannii; 鲍曼不动杆菌, P. aeruginosa; 铜绿假单胞菌, E. faecalis; 粪肠球菌)^[34]的有

效杀菌活性。迄今为止已经从不同动植物来源中鉴定出5000多种AMPs,但由于其稳定性差、细菌毒性大、价格昂贵,该药物尚未被临床应用^[35]。

3. 光动力抗菌化学疗法。光动力抗菌化学疗法(photodynamic antibacterial chemotherapy, PACT)是一种新型非抗生素类灭菌技术,它基于光敏剂(photosensitizers, PSs)的光化学反应。在波长与PSs的吸收相匹配的光照射下,可以产生活性氧,对细胞膜和DNA分子造成损伤。尽管PSs对革兰阳性菌具有良好的抗菌活性,但由于穿透革兰阴性菌株外膜的能力有限,因此对革兰阴性菌的抗菌效率很低。体外实验结果提示,PACT联合抗菌药物治疗对耐药菌感染表现出良好的抗菌疗效^[36],可能机制与降低抗菌药物的MIC有关^[37]。当然,PACT的抗菌效果还需要进一步的临床实践,在抗生素耐药性不断增加的情况下,PACT具有光明的前景。

4. 金属纳米粒子疗法。纳米颗粒(nanoparticles, NPs)具有很强的抗菌活性,能穿透病原微生物细胞膜,干扰重要的分子代谢途径,形成独特的抗菌机制,继而可以克服常见的耐药机制(如酶失活、目标位点/酶的修饰、外排泵过度表达)^[38]。Gupta等^[39]证明了使用功能化Au NPs和氟喹诺酮抗生素治疗CRE的协同作用,并已被用于抗MDRO。但是关于NPs的清除代谢、毒性和使用剂量尚未确定,转化为临床应用尚需要深入了解NPs的药代动力学/药效学。

总结及展望

ICU内CRE感染的流行率在全世界范围内呈递增趋势,头孢他啶-阿维巴坦、美罗培南-法硼巴坦等新型药物在治疗CRE感染方面有着重要意义,对于抗菌肽、抗菌光动力疗法及纳米颗粒等替代疗法,虽然在体外或动物模型中显示出强大的抗耐药菌效应,但由于成本高、安全性低等原因,目前替代疗法尚未广泛应用于临床治疗。因此,随着CRE耐药形势日趋严峻,更加要求临床工作者关注如何合理使用抗菌药物,同时需尽早开发治疗CRE的新的抗菌药物及其替代治疗,为患者安全提供更加有效的保障措施。

参考文献

- 刘新明,侯红艳,田磊,等.重症监护病房病原菌分布及耐药性分析[J].内科急危重症杂志,2015,21(1):34-37.
- 罗文芳,陈中举,吴佳颖,等.血液病患者并发耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌血流感染临床特点及预后分析[J].内科急危重症杂志,2020,26(6):484-487.
- Predic M, Delano JP, Tremblay E, et al. Evaluation of patient risk fac-