

耐碳青霉烯类肠杆菌目的研究进展

王晨陈 金春梅*

(延边大学附属医院(延边医院)医学检验科 吉林延边 133000)

【摘要】耐碳青霉烯类肠杆菌目(Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)的感染已成为了全球范围内公共卫生关注的焦点之一。CRE不仅对碳青霉烯类抗菌药物表现出耐药性,而且对其他抗菌药物也表现出耐药性,因此治疗选择受到了极大限制,进而导致医疗费用的增加以及患者死亡率的上升。尽管目前对于CRE的研究已经取得了一定的进展,但其耐药性极其复杂和持续变化,其中产碳青霉烯酶为CRE最重要的耐药机制。本文对CRE产碳青霉烯酶的研究进展进行主要综述,从而减少CRE感染的发生和传播。

【关键词】耐碳青霉烯类肠杆菌目;碳青霉烯酶;流行特征

Research Progress on Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

Wang Chenchen Jin Chunmei

(Medical Laboratory Department of Yanbian University Affiliated Hospital (Yanbian Hospital) Yanbian, Jilin 133000)

[Abstract] Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections have become a global public health concern. CRE not only exhibits resistance to carbapenem antibiotics but also shows resistance to other antimicrobial agents, thereby significantly limiting treatment options and resulting in increased healthcare costs and higher patient mortality rates. Despite the progress that has been made in the research on Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), its resistance is extremely complex and continuously evolving, with the production of carbapenemases being the most significant resistance mechanism. This paper primarily reviews the research advancements related to carbapenemase production in CRE, aiming to reduce the incidence and transmission of CRE infections.

[Key words] Carbapenem-resistant Enterobacteriales; Carbapenemase; Epidemiological Characteristics

耐碳青霉烯类肠杆菌目(Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)指对任何碳青霉烯类抗菌药物耐药的肠杆菌目(即对多利培南、美罗培南或亚胺培南的最低抑制浓度 ≥ 4 ug/ml 或对厄他培南的最低抑制浓度 ≥ 2 ug/ml)或被证明会产生碳青霉烯酶的肠杆菌目^[1]。在2017年,CRE被世界卫生组织列为全球迫切需要开发新型抗生素的前三类耐药菌之一^[2]。近年来,临床上碳青霉烯类抗生素的广泛使用,导致CRE对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率不断上升,其中产碳青霉烯酶为CRE最重要的耐药机制。本文

主要对耐碳青霉烯类肠杆菌目产碳青霉烯酶研究进展进行综述。

1.碳青霉烯酶的流行特征

碳青霉烯酶指能够水解青霉素类药物、头孢菌素类药物以及碳青霉烯类药物的 β -内酰胺酶。 β -内酰胺酶按照Ambler分子分类方法,可划分A、B、C和D四类,其中A、B和D三类具有水解碳青霉烯类药物的活性。A类主要包括KPC、GES、IMI和SME, B类主要包括NDM、IMP和VIM,

D类主要包括 OXA-48、OXA-181 和 OXA-232^[3-4], 其中 A 类的 KPC、B 类的 NDM 和 D 类的 OXA-48 是最常见的碳青霉烯酶^[5]。

1.1 KPC 的流行特征

A 类碳青霉烯酶是丝氨酸 β -内酰胺酶的一种, 其功能是通过活性位点中的丝氨酸残基进行 β -内酰胺环的水解, 其中 KPC 型碳青霉烯酶最常见^[6], 编码基因主要由质粒携带^[7]。KPC 基因一般存在于 Tn4401 及 Tn3/Tn4401 两大主要的移动转座子之中, 其中, Tn4401 被视为肺炎克雷伯菌中的关键转座子^[8]。在 2001 年, KPC-2 首次在北卡罗来纳州的重症监护病房患者标本分离的肺炎克雷伯菌中被发现并以命名^[9]。此后, 在 2007 年希腊克里特岛^[10], 2008 年在哥伦比亚和 2009 年在意大利^[11]都报告了由产生 KPC 酶的肺炎克雷伯菌引起的院内感染, 主要原因是克隆复合物 258 (CC258, ST258) 的流行^[12]。ST258 是首次在台湾产碳青霉烯酶 (Carbapenemase-producing Enterobacterales, CPE) 分离株中被发现^[13]。在巴西, 高达 94.7% 的耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌产生 KPC 酶, 绝大多数耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌也被鉴定为属于 ST11 型^[14]。在希腊, Tsilipounidaki 等人发表的研究报告中指出, KPC 酶是最为常见的碳青霉烯酶, 占比达到 75%。值得注意的是, 所有 KPC 酶均被鉴定为属于 ST258 型^[15]。在南非, 1601 株 CRE 中有 86% 产碳青霉烯酶, 但 KPC 酶的检出率明显低于 OXA-48、NDM 和 VIM 酶。在中国, 产 KPC-2 的 ST11 型是耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌最常见的, 并且发现共产 KPC-2 和其他碳青霉烯酶, 如在肺炎克雷伯菌分离株中发现共产 NDM-1 和 KPC-2。在巴西, 也有 10.7% 的耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌株同时产生 KPC 酶和 NDM 酶。在美国, 出现了高风险 ST258 型耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌同时产生 KPC-2 和 VIM-4。许多菌株存在两个或多个碳青霉烯酶基因共存现象表明碳青霉烯酶基因可能进行水平传播。

1.2 OXA 的流行特征

D 类碳青霉烯酶, 亦称为氧氨基酰胺酶 (OXA-type β -lactamase, OXA), 具备水解碳青霉烯类抗生素的能力, 其作用机制与 A 类碳青霉烯酶类似, 但其活性相对较弱。2001 年在土耳其研究的肺炎克雷伯菌分离株中发现 OXA-48 型。OXA-48 型碳青霉烯酶高水平的耐药原因是与其他类型的耐药机制偶联存在 (如主动外排泵)。在中国的上海和台湾^[1]等地区已有 OXA-48 酶的报道。在伊朗, 对 2015 年 10 月至 2016 年 9 月期间收集的临床血液、尿液和痰液样本中的耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌株进行研究, OXA-48 型碳青霉烯酶基因的检出率为 72%, 是最为常见的碳青霉烯酶基因。在北美, OXA-48 酶检出率较低, 在 2010 年至 2015 年期间美国仅有 52 例相关报告, 在 CRACKLE-2 的研究中, 其在产碳青霉烯酶的 CRE 中的 OXA-48 酶检出率仅为 1%。此外在肺炎克雷伯菌分离株中也发现了一些类似 OXA-48 型水解特性的衍生物, 如 OXA-163 型、OXA-181 型、OXA-204 型和 OXA-232 型。OXA-232 作为 OXA-48 家族的一个变体, 是全球第 3 种常见的 OXA-48 样碳青霉烯酶, 已经陆续在中国的上海、浙江等地区有报道。此外, OXA-163 型碳青霉烯酶在阿根廷被发现, 与 OXA-48 型碳青霉烯酶不同之处在于单个氨基酸移位和四个氨基酸缺失, 使其具有强烈水解头孢菌素的特征, 对碳青霉烯类药物的活性较弱。

2. 小结与展望

综上所述, 不同国家、不同地区 CRE 的碳青霉烯酶分布有明显差异, 并且不同类型的碳青霉烯酶的细菌毒力以及对药物的敏感性也显著不同, 所以深入研究和分析 CRE 产碳青霉烯酶是必要的, 以确定在不同地区碳青霉烯酶分布和负担程度。相关医疗机构、部门应深入了解当地 CRE 流行情况对预防 CRE 具有重要的临床意义。

参考文献:

- [1]茹硕琦,杨建坤,滕菲,等.耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌感染治疗药物及治疗策略研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2023,23(04):518-523.
- [2]TACCONELLI E, CARRARA E, SAVOLDI A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2018, 318-327.
- [3]NORDMANN P, POIREL L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2002, 8(6): 321-331.
- [4]PITOUT J D D, PEIRANO G, KOCK M M, et al. The Global Ascendancy of OXA-48-Type Carbapenemases[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2019, 33(1).
- [5]MELETIS G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives[J]. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 2016, 15-21.
- [6]TSIOUTIS C, EICHEL V M, MUTTERS N T. Transmission of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae*: the role of infection control[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2021, 76: i4-i11.
- [7]JI S, LV F, DU X, et al. Cefepime combined with amoxicillin/clavulanic acid: a new choice for the KPC-producing *K. pneumoniae* infection[J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2015, 38: 108-114.
- [8]HUANG J, HU X, ZHAO Y, et al. Genetic Factors Associated with Enhanced bla KPC Expression in Tn 3 /Tn 4401 Chimeras[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2020.
- [9]YIGIT H, QUEENAN A M, ANDERSON G J, et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001: 1151-1161.
- [10]MALTEZOU H C, GIAKKOUPIS P, MARAGOS A, et al. Outbreak of infections due to KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece) [J]. *Journal of Infection*, 2009, 58(3): 213-219.
- [11]AGODI A, VOULGARIS E, BARCHITTA M, et al. Containment of an Outbreak of KPC-3-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2011, 49(11): 3986-3989.
- [12]NASCIMENTO T, CANTAMESSA R, MELO L, et al. International high-risk clones of *Klebsiella pneumoniae* KPC-2/CC258 and *Escherichia coli* CTX-M-15/CC10 in urban lake waters[J]. *Science of The Total Environment*, 2017, 598: 910-915.
- [13]TSENG I L, LIU Y M, WANG S J, et al. Emergence of Carbapenemase Producing *Klebsiella Pneumoniae* and Spread of KPC-2 and KPC-17 in Taiwan: A Nationwide Study from 2011 to 2013[J]. *PLOS ONE*, 2015, 10(9): e0138471.
- [14]ROCHA V F D, BARBOSA M S, LEAL H F, et al. Prolonged Outbreak of Carbapenem and Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* at a Large Tertiary Hospital in Brazil[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022.
- [15]TSILIPOUNIDAKI K, ATHANASAKOPOULOU Z, MÜLLER E, et al. Plethora of Resistance Genes in Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria in Greece: No End to a Continuous Genetic Evolution[J]. *Microorganisms*, 2022, 159.

作者简介:王晨陈,生于1998年,女,硕士。

基金项目:吉林省科技发展计划项目 YDZJ202501ZYTS224。