

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.02.018

耐碳青霉烯类肠杆菌血流感染研究进展

邢康齐¹ 薛庆节² 综述 石继魁³ 审校

(¹ 济宁医学院临床医学院, ² 济宁医学院基础医学院, 济宁 272000; ³ 济宁市第一人民医院重症医学科, 济宁 272011)

摘要 耐碳青霉烯类肠杆菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)感染情况日益严重,其血流感染死亡率高,常出现多种抗生素耐药,原因在于多个耐药机制作用,实验室检测在其治疗中发挥较大作用,抗感染治疗与非耐药类细菌感染相比疗效差,治疗方案各有不同且争议颇多。产碳青霉烯酶是临床常见的耐药机制之一,也是最主要的,可以通过实验室检测出具体产酶类型,以便临床医师了解状况,高效应用抗菌药物。参考国内外耐碳青霉烯类肠杆菌血流感染(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infection, CRE-BSI)的最新研究进展,本文就它的耐药机制、实验室检测、治疗方面做一综述,以期更好指导临床合理规范用药,优化现有治疗方案。

关键词 碳青霉烯耐药;血流感染;耐药机制;实验室检测;治疗

中图分类号: R446.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1000-9760(2024)04-161-04

Research progress of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infection

XING Kangqi¹, XUE Qingjie², SHI Jikui³

(¹ School of Clinical Medicine, ² College of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272000, China;

³ Intensive Care Unit, Jining First People's Hospital, Jining 272011, China)

Abstract: Infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) is becoming increasingly serious with a high mortality rate in bloodstream infections. Multiple antibiotic resistance is common due to the action of multiple resistance mechanisms. Laboratory tests play an important role in treatment. The efficacy of anti-infection treatment is poor compared with non-drug-resistant bacterial infections, and treatment regimens are variable and controversial. Carbapenemase production is one of the most common mechanisms of drug resistance in clinical practice, and it is also the most important. Certain types of enzyme production can be detected in the laboratory, allowing clinicians to understand the status and effectively use antibacterial drugs. Referring to the recent research progress in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infections (CRE-BSI) at home and abroad, this paper examines the resistance mechanism, laboratory investigation and treatment to better guide clinical rational and standardized drug use and optimize the existing treatment plan.

Keywords: Carbapenem-resistance; Bloodstream infection; Resistance mechanism; Laboratory detection; Treatment

根据世界卫生组织的预测,按照目前的细菌耐药趋势继续发展,由耐药细菌感染导致的死亡将成为全球死亡的第三位主要原因,仅次于癌症和心血管疾病,以碳青霉烯类耐药肠杆菌(CRE)引起的感染尤为突出^[1]。CRE是世界范围内一个紧迫的公共卫生问题。中国细菌耐药监测显

示,近两年 CRE 检测率在 4.0%~5.4%,较之前增加,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出率 23%,较上次增加 5%^[2],其中耐碳青霉烯类肠杆菌血流感染(CRE-BSI)对大多数可用抗生素表现出耐药,且相当一部分与短时间、高死亡率有关。约 32%产碳青霉烯酶的 CRE-BSI 患者在 14d 内死亡,其中产酶菌株是非产酶的 4 倍以上^[3],血流感染导致的住院病死率增加 75%^[4]。因此,在日常临床工作中,需高度关注 CRE-BSI 患者,快速明确相关感染源,及时送微生物室行药敏试验,早期使用抗生素。临床医生应了解相关细菌耐药机制,根据细菌耐药类型和药敏试验选择适宜的抗生素,

[基金项目] 山东省重点研发计划项目(2018GSF118137);山东省医药卫生科技项目(202319010449);济宁市重点研发计划项目(2023YXNS106)

[通信作者] 石继魁, E-mail: 3038254657@qq.com

同时规范日常行为,起到预防作用,降低发病率。

1 CRE-BSI 细菌耐药机制

CRE-BSI 耐药的主要机制是产碳青霉烯酶,它是一类可以水解碳青霉烯类抗菌药物的 β -内酰胺酶,常见的根据 Ambler 分类法分为 A 类丝氨酸酶 (blaSME、blaNMC、blaIMI、blaGES、blaKPC)、B 类金属酶 (blaVIM、blaNDM、blaIMP)、D 类丝氨酸酶 (blaOXA)^[4],国内以 blaKPC、blaNDM 及 blaIMP 为主。一项关于 CRE 的研究,产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌中 blaKPC (67.4%) 为主要产酶,其次 blaNDM (15.3%) 和 blaIMP (3.5%)^[5]。blaKPC-2 是肺炎克雷伯杆菌最常见酶型,由质粒编码,通过克隆菌株垂直传播,也可以通过遗传型移动元件水平传播。blaNDM 酶有多种变体,我国是继印第安次大陆和巴尔干半岛之后的第三大 blaNDM 传染源^[6],主为 blaNDM-1,介导质粒大多数是 INCA/C,并且此质粒上还携带其他类抗生素耐药基因,随着质粒转移,现在随着检测力度增大,大肠埃希菌中 blaNDM-5 也有较多检出。blaIMP 酶相对其他两种酶发现较少,其中 blaIMP-4 国内常见,D 类中 blaOXA-48 较为常见。另外,产酶菌株不仅仅是携带一种碳青霉烯酶基因而是一株菌株同时携带多种碳青霉烯酶基因,同时产多种碳青霉烯酶基因会增加菌株耐药性,这也增加临床用药难度。我们应加深加快对 CRE-BSI 耐药机制的相关研究,指导临床合理用药及新型药物研发。

2 CRE-BSI 实验室检测

2.1 表型检测

常见表型检测有 6 种类型。1) 推荐改良 Hodge 试验 (modified Hodge test, MHT) 作为临床检测肠杆菌科细菌碳青霉烯酶表型的常规方法,灵敏度可但特异度一般,且检测其他菌种受限;2) Carba NP 操作简单,适合临床实验室使用。其改进 NitroSpeed-Carba NP 测试,提高灵敏度的同时压缩时间到 20min 甚至更短,例如 NG-Test CARBA 5,不仅可以检测 blaOXA-48 而且灵敏度及特异度达 99% 以上^[7],但价格也比较昂贵;3) 改良碳青霉烯酶灭活试验与乙二胺四乙酸碳青霉烯酶灭活试验,两者联合试验能区分丝氨酸碳青霉烯酶与金属 β 内酰胺酶,尤其适用于 CRE 中的碳青霉烯酶检测,可适用于临床微生物实验室;4) 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱受各实验室自配的抗菌溶液影响较大,仪器、软件价格昂贵,不适合临床常规开展^[8];5) 碳青霉烯抑制剂增强试验,在金标法的参照下,它操作简单,时间短,灵敏度、特异度高,适宜临床微生物实验室检测;6) 其他。侧流免疫测定是免疫色谱测试,根据抗原抗体免疫反应性测出酶型;酶免疫层析技术中,近年来开发的 RESIST-50. O. K. N. V. 检测 blaKPC、blaNDM、blaOXA-48 和 blaVIM 的灵敏度和特异性接近 NG-Test CARBA 5^[9],但是不能检测 blaIMP,有一定的局限性。

2.2 基因型检测

各种多重聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 相关技术,是检测碳青霉烯酶的金标准,实时荧光 PCR 一体化平台、PCR、环介导恒温扩增技术较为常见,其中有一些基于几种特定基因的快速检测试剂盒,如 Xpert Carba-R platform 或 BioFire FilmArray,它们无需培养即可直接取样标本 (如鼻拭子、直肠拭子、痰液、伤口标本、血液、尿液),简便易行,但价格较高,临床更适用于危重症患者;全基因组测序是最全面的分子检测方法,可以测定多种耐药基因,但检测周期长,费用高,技术要求高,不适宜作为临床常用检测。

3 CRE-BSI 治疗原则及方案

3.1 治疗原则

CRE-BSI 治疗原则主要着重于以下几点:1) 快速寻找并处理感染源头,例如各种侵入性导管、呼吸机、周围环境等,进行相关的拔除、更换,消毒呼吸机、周围环境,加强手卫生等;2) 早期送检,尽早启动抗感染治疗。微生物室早期对血液标本进行检测,可以鉴定相应感染菌株,产酶类型,并提供耐药菌敏感结果,指导临床合理有效用药;3) 抗感染治疗首选敏感性高的药物,根据患者病情程度、感染情况考虑是否联合用药,并根据药动学/药代学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD) 原理设定给药方案,宜选用血浓度较高的药物。

3.2 药物选择

CRE-BSI 药物大致分为 7 种类型。1) 多黏菌素。在研究耐药肺炎克雷伯杆菌的血流感染中其单药治疗死亡率高于联合治疗,高于亚胺培南组,等同氨基糖苷类药物组,因此,更推荐联合用药^[10];2) 磷霉素。对于 CRE 菌株具有一定抗菌活性,国内报道敏感率大约在 45%^[11];3) 氨基糖苷类。CRE 对阿米卡星较敏感,最新统计为 77.7%^[2];4) 替加环素。适用于 CRE 治疗,但其表现为低血浓度,因此,在 CRE-BSI 中提出大剂量治疗,200mg 初始剂量和每 12h 100mg 的维持剂量,使用高剂量的替加环素比标准剂量导致的死亡率低得多,在血流感染病例中替加环素的联合治疗死亡率更低^[12];5) 碳青霉烯类。近年来体外模拟及部分临床数据表明,对最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) $\leq 8\text{mg/L}$ 的 CRE 感染可通过加大剂量 (如美罗培南 2g 每 8h 1 次) 并延长静脉滴注时间 (至 4h),使血药浓度高于 MIC 的时间延长,能取得一定的临床疗效,但不作为 CRE 经验性治疗药物选择^[13];6) β -内酰胺酶抑制剂。克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦为 β -内酰胺酶不可逆竞争性抑制剂,阿维巴坦和雷利巴坦,不具有 β -内酰胺酶结构,因此不易被水解,具有更加广谱的 β -内酰胺酶抑制作用和可逆的抑酶效果,法硼巴坦是属于硼酸复合物的新一代酶抑制剂^[14];7) 新的 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂。头孢他啶/阿维巴坦对于治疗严重肺炎克雷伯杆菌

感染,特别是涉及细菌血流感染时是一种很有效的药物^[14],也是此类药物中唯一国内上市的药品,近年来随着使用的增加耐药率也呈上升趋势;氨曲南/阿维巴坦抗菌活性最高(98.3%)^[15];美罗培南/法硼巴坦,是一种比所有其他抗菌药物更有效的体外抗菌药物,它(MIC₉₀,1μg/ml)的药效是头孢他啶的4倍,大于单用美罗培南的64倍,在探戈Ⅱ试验的疗效和安全性与现有的最佳治疗方法相比,其临床治愈率较高(65.6%/33.3% vs 59.4%/26.7%),CRE-BSI患者的28d的全因死亡率较低(44.4% vs 22.2%)^[16]。目前,欧美国家关于耐药菌研究及审批药物较我国更多,我们应该积极研发新型抗菌药物,推进临床试验。

3.3 治疗方案

CRE-BSI有明确感染源的应在诊断后12h内处理感染源,其疗程通常为2周及以上。常用抗菌药可根据药敏选择单药或者联合用药方案。

经验性治疗。当我们发现患者有血流感染,但尚未检测出致病菌,暂无药敏情况时,可以根据其1月内抗生素药物应用情况,既往致病菌的感染和耐药情况,结合本地相关药敏数据选择合理的抗生素方案。

单药治疗。目前临床建议单药治疗首选相对耐药率低的多黏菌素、四环素、新的β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂,产金属酶则选择氨曲南。多黏菌素属于多肽类抗生素,常用药物有:多黏菌素B硫酸盐、多黏菌素E硫酸盐和多黏菌素E甲磺酸盐;四环素类抑制细菌蛋白质合成,临床常用替加环素;复方制剂的组合抑制了细菌产生的β内酰胺酶活性,恢复了对细菌的抗菌性,且组合的两种药物半衰期相似,常用有头孢他啶/阿维巴坦、氨曲南/阿维巴坦、美罗培南/法硼巴坦、亚胺培南-西司他丁等。体外药敏结果显示,耐碳青霉烯酶肠杆菌对多黏菌素与替加环素敏感性较高^[17],仍然是其感染的一线用药。但因为多黏菌素的治疗方案的死亡率和肾毒性增加,不建议将它作为首选^[18]。一般来讲CRE-BSI耐药率高,单药更适宜选择新的β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂。回顾性研究发现,在治疗CRE-BSI患者时,使用头孢他啶/阿维巴坦与其他治疗组相比,临床成功率较高,病死率与副作用率明显低,证实头孢他啶/阿维巴坦治疗是治疗CRE-BSI的有效药物^[19];明确耐药产生酶型的菌株,根据酶型选择抗生素,例如:产blaKPC,首选复方制剂,其中美罗培南-法硼巴坦略优于其他治疗产blaKPC的药物;产blaNDM,首选方法则是头孢地洛;产生的金属酶可以针对性选择氨曲南;产blaOXA-48,首选头孢他啶/阿维巴坦^[18],临床治疗有效率较高。

联合治疗。主要根据药物协同作用及PK/PD、协同作用等设计,与单一方案死亡率没有统计学差异,在微生物反应比临床效应高^[20],但是针对CRE-BSI治疗的观察性研究指出,联合治疗与单一治疗相比,疗效和生存更有优势^[21]。联合药物治疗方案主要包括以头孢他啶/阿维巴坦为基础

的联合方案(如果CRE-BSI产金属酶可以联合氨曲南药物)、以多黏菌素为基础的联合方案和以替加环素为基础的联合方案^[13]。结合临床与一些实验研究^[21-22],我们更推荐以下方案:多黏菌素-美罗培南/阿米卡星/替加环素(米诺环素)/利福平/磷霉素,替加环素联合多黏菌素/氨基糖苷类药物/碳青霉烯类/利福平/磷霉素,头孢他啶/阿维巴坦联合氨曲南或美罗培南。另还有“双碳青霉烯”方案,假说认为强亲和力抗生素结合细菌耐药酶,同时增强另一碳青霉烯类药物浓度,碳青霉烯类抗菌药物MIC≤8mg/L时,一方面可以加大用药剂量,另一方面可以延长静脉用药时间,但是当美罗培南不敏感时,则不建议使用此类治疗方案^[13],联合碳青霉烯类抗菌药物具有抗菌谱广、杀菌作用强,但不能作为经验性选择。

对于重症血流感染且多重耐药的患者必要时可予以三药联合治疗,例如:多黏菌素-利福平-阿米卡星三联,它比双药联合显示了更强、更持久的杀菌效果,但是目前临床尚无大量数据证实其相关疗效,且毒副作用相对较大,选择使用时需谨慎。

4 小结与展望

CRE-BSI在CRE各部位感染汇总中占13.1%^[5],但因其具有高死亡率,需要加强防控措施,积极预防,若临床做到“4早1防”,可减少CRE-BSI发病率与死亡率。1)早发现。通过粪便、肛拭子筛查高危人群,筛查细菌,防止定植入血,这对于CRE感染防控具有重要意义,且有研究表明增加筛查频率可提高筛查阳性率^[18]。2)早隔离。一旦发现耐药菌,医护、患者需隔离防护,环境及机械设备均需消毒,避免患者-医护-其他患者之间的传播。3)早送检。及时寻找血流感染源头,寻找病原菌,送微生物实验室检查,对后期用药有指导意义。4)早治疗。可早期经验用药,再根据耐药基因、药敏情况规范调整抗生素。5)防复发。应尽量减短住院时间,减少各项可能发生感染的操作,预防复发。CRE-BSI耐药情况严重,机制多样,未来针对基因的深入研究必不可少,相应新型抗生素研发也值得期待,对于临床实验室而言,检测时间限制临床准确用药时间,快速准确检测耐药菌有助于合理用药,目前检测方式仍有待改进,同样抗生素研发较细菌产生耐药缓慢,新型抗菌药物研发迫在眉睫,如美罗培南/法硼巴坦,氨曲南/阿维巴坦这种复方制剂在临床三期试验可以快速推进,早日应用于临床。目前各地感染情况形势严峻,控制CRE-BSI的产生与传播,其任务艰巨,需更多的临床医师加强戒心。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and future of carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) infections[J]. Antibiotics (Basel), 2019, 8(3): 122. DOI:10.3390/antibiotics8030122.

- [2] 李耘,郑波,薛峰,等. 中国细菌耐药监测研究 (CARST) 2021-2022 年革兰氏阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(23): 3525-3544. DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001-6821. 2023. 23. 037.
- [3] Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae bacteremia[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(3): 257-264. DOI: 10. 1093/cid/ciw741.
- [4] 《β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识》编写专家组. β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020 年版)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(10): 738-747. DOI: 10. 1128/spectrum. 02670-21.
- [5] Wang Q, Jin L, Sun S, et al. Occurrence of high levels of cefiderocol resistance in carbapenem-resistant escherichia coli before its approval in China; a report from China CRE-network[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(3): e0267021. DOI: 10. 1128/spectrum. 02670-21.
- [6] 孙艳,多丽波. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药机制及实验室检测研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(16): 2011-2016. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 16. 022.
- [7] Saito K, Mizuno S, Nakano R, et al. Evaluation of NG-Test CARBA 5 for the detection of carbapenemase-producing Gram-negative bacilli[J]. J Med Microbiol, 2022, 71(6). DOI: 10. 1099/jmm. 0. 001557.
- [8] 张鸿娟,单斌. 耐碳青霉烯类肠杆菌的实验室快速检测方法研究进展[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(14): 2001-2004. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 14. 032.
- [9] Han R, Guo Y, Peng M, et al. Evaluation of the immunochromatographic NG-Test Carba 5, RESIST-5 O. K. N. V., and IMP K-SeT for rapid detection of KPC-, NDM-, IMP-, VIM-type, and OXA-48-like carbapenemase among enterobacterales[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 609856. DOI: 10. 3389/fmicb. 2020. 609856.
- [10] Hou S Y, Wu D, Feng X H. Polymyxin monotherapy versus polymyxin-based combination therapy against carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: A systematic review and meta-analysis[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 23: 197-202. DOI: 10. 1016/j. jgar. 2020. 08. 024.
- [11] Jiang Y, Shen P, Wei Z, et al. Dissemination of a clone carrying a fosA3-harboring plasmid mediates high fosfomycin resistance rate of KPC-producing Klebsiella pneumoniae in China[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(1): 66-70. DOI: 10. 1016/j. ijantimicag. 2014. 08. 010.
- [12] Ni W, Han Y, Liu J, et al. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(11): e3126. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000003126.
- [13] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(36): 2850-2860. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20210219-00438.
- [14] Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(3): 355-364. DOI: 10. 1093/cid/ciy492.
- [15] Hackel MA, Lomovskaya O, Dudley M N, et al. In vitro activity of meropenem-vaborbactam against clinical isolates of KPC-Positive. Enterobacteriaceae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(1): e01904-17. DOI: 10. 1128/AAC. 01904-17.
- [16] Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections; the TANGO II randomized clinical trial[J]. Infect Dis Ther, 2018, 7(4): 439-455. DOI: 10. 1007/s40121-018-0214-1.
- [17] 李霞,刘入华,刘艳飞,等. 某三级医院耐碳青霉烯肠杆菌目细菌的分布和耐药性[J]. 济宁医学院学报, 2022, 45(4): 274-277. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2022. 04. 011.
- [18] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious diseases society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance (DTR-P. aeruginosa)[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(2): 187-212. DOI: 10. 1093/cid/ciac268.
- [19] Guimarães T, Nouér SA, Martins RCR, et al. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by enterobacterales coresistant to carbapenems and polymyxins[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(10): e00528-19. DOI: 10. 1128/AAC. 00528-19.
- [20] Agyeman AA, Bergen PJ, Rao GG, et al. A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 55(1): 105833. DOI: 10. 1016/j. ijantimicag. 2019. 10. 014.
- [21] Hu Q, Chen J, Sun S, et al. Mortality-related risk factors and novel antimicrobial regimens for carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: a systematic review[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 6907-6926. DOI: 10. 2147/IDR. S390635.
- [22] 陆国平,唐浩,夏兆新,等. 11 种联合方案对耐碳青霉烯类肠杆菌的体外联合药敏试验[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(3): 287-294. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20233384.

(收稿日期 2023-05-26)

(本文编辑:石俊强)