

多重耐药菌耐药机制及治疗概述

孙丽琴, 刘甲野, 王辉, 何云, 鞠斌, 卢洪洲

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目(编号:2019A1515011197); 深圳市科技计划项目(编号:JCYJ20190809115617365); 广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助(感染性疾病科)(编号:SZGSP011)

作者单位: 518100 广东, 国家感染性疾病临床医学研究中心(深圳市第三人民医院/南方科技大学附属第二医院)感染一科(孙丽琴, 王辉, 何云, 鞠斌, 卢洪洲); 518060 深圳, 深圳大学公共卫生学院(刘甲野)

作者简介: 孙丽琴, 皮肤科硕士, 副主任医师, 研究方向: 艾滋病合并代谢性疾病的诊治。E-mail: sunliqin888@126.com

通信作者: 卢洪洲, 内科学博士, 留美博士后, 研究方向: 艾滋病的功能性治愈以及结核、乙肝、新发传染病等其他传染病的诊治。

E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn



卢洪洲, 内科学博士, 留美博士后, 主任医师, 二级教授, 内科学、公共卫生管理与护理学博士生导师, 美国微生物科学院院士, 深圳市首届疫情防控公共卫生专家组组长, 教育部长江学者, 入选国家百千万人才工程, 荣获“有突出贡献中青年专家”, 享受国务院特殊津贴。入选美国斯坦福大学2021、2022年全球前2%顶尖科学家榜单及《终身科学影响力排行榜》。现任深圳市第三人民医院党委副书记、院长。学术任职: 世界卫生组织新发传染病临床诊治培训与研究合作中心主任, 国家疾病预防控制中心专家委员会委员, 国家卫生健康委艾滋病、流感、埃博拉病毒病、感染病质量控制中心专家, 国家新冠病毒救治专家组与境外抗疫专家组后方支持团队成员,

中国性病艾滋病防治协会副会长兼结核病学组组长, 中华医学会感染病学分会艾滋病专业学组副组长, 中华医学会热带病与寄生虫分会前任主任委员兼艾滋病学组组长, 欧美同学会(中国留学人员联谊会)医师协会传染病分会主任委员, 上海市医学会感染病学分会主任委员。科研成果: 先后承担国家科技重大专项(4项), “863”、国家自然科学基金(7项), 美国盖茨基金、国家临床重点专科等54项科研课题。以第一作者或通信作者在国内外期刊发表论文480余篇, 其中在SCI收录期刊(包括 *Nature*, *New England Journal of Medicine*, *Cell Discovery*, *Clinical Infectious Diseases*, *Emerging Infectious Diseases*, *AIDS* 等)发表论文300篇, 主编专业参考书14部。获法国国家科学院“夏邦克-杜博赛”奖(2020)、国家科学技术特等奖、上海科技成果一等奖、上海医学科技一等奖等国家级、省部级科技成果奖10余项, 获专利7项; 2022年获“人民名医·卓越建树”奖。

[摘要] 多重耐药菌已成为威胁全球人类健康的一项重大公共卫生问题。提高对多重耐药菌感染的识别能力与治疗效果仍是当前临床上应对多重耐药菌的关键措施。根据不同的耐药机制探索新的替代疗法(如噬菌体)有望在未来成为应对多重耐药菌的突破性技术。该文对多重耐药菌的流行病学、耐药机制和治疗以及新的替代治疗方法进行综述, 为临床识别和治疗多重耐药菌提供重要参考。

[关键词] 耐药菌; 多重耐药性; 综述

[中图分类号] R 96; R 378 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)10-0921-07

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.10.06

A review of drug-resistant mechanisms and treatments of multidrug-resistant bacteria SUN Li-qin, LIU Jia-ye, WANG Hui, et al. The First Department of Infectious Diseases, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, the Third People's Hospital of Shenzhen and the Second Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Guangdong 518100, China

[Abstract] Multidrug-resistant bacteria have become a major public health problem threatening human health worldwide. Improving the ability of identification and treatment effects of multidrug-resistant bacteria infections is still the key measures to deal with multidrug-resistant bacteria in clinical practice. Exploring some new alternative therapies(e.g.

bacteriophage) according to different drug-resistant mechanisms is expected to be a breakthrough technology to deal with multidrug-resistant bacteria in the future. This paper reviews the epidemiology, drug-resistant mechanisms and treatments of multidrug-resistant bacteria, as well as their new alternative treatment methods, so as to provide important reference for clinical identification and treatment of multidrug-resistant bacteria.

[Key words] Drug-resistant bacteria; Multiple drug resistance; Review

抗生素的长期滥用导致了细菌耐药性增强, 抗生素耐药性(antimicrobial resistance, AMR)成为威胁全球人类健康的重要公共卫生问题之一。英国政府所委托的研究显示, AMR 在全球每年约导致 70 万人死亡, 预计至 2050 年, 全球范围内 AMR 将会导致每年 1 000 万人死亡, 并累计造成 100 万亿美元的经济损失^[1]。此外, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)、联合国粮食及农业组织(Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO)和世界动物卫生组织(International Epizootic Office, OIE)都颁布了全球行动计划, AMR 问题在国际上得到高度重视。2016 年, WHO、FAO、OIE 以及包括中国在内的 100 多个国家发布了遏制细菌耐药性国家行动计划。同年, 中国在“遏制细菌耐药性国家行动计划(2016—2020 年)”中强调需采取“One Health”策略, 以跨部门合作的方式应对 AMR 问题^[2]。2021 年, FAO 发布了新版《联合国粮农组织抗微生物药物耐药性行动计划(2021—2025 年)》, 指引粮农组织为成员国提供支持, 并指出: 耐药性微生物呈跨境之势, 只有世界各国携手努力, 才能确保每个人都得到保护。今年世界提高抗微生物药物认识周的主题是“齐心协力, 预防抗微生物药物耐药性”^[3]。抗微生物药物耐药性对人类、动物、植物和环境造成威胁。为了有效遏制抗微生物药物耐药性, 所有部门都必须谨慎使用抗微生物药物。本文对多重耐药菌(multidrug-resistant organisms, MDRO)的流行病学、耐药机制和治疗以及新的替代治疗方法综述如下。

1 国内外临床重要耐药菌的流行病学和耐药机制

1.1 耐药菌流行情况

耐药菌, 广义上是对抗菌药物产生耐性的病原菌的统称。通常提到的“耐药菌”, 多指对人体健康有重大威胁的 MDRO, 虽然在严格的定义上尚有争议, 但已发表的相关共识多定义为^[4]: 对常用的 3 类或 3 类以上(每类中的 1 种或更多)抗菌药物同时呈现耐药的细菌。2017 年 WHO 发布公告, 将临床重要耐药细菌按对人体的危害程度进行分级, 指出目前亟需开发新抗菌药物以应对重要耐药菌所致感染, 其中被列为需紧迫优先关注的病原菌分别是耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)、耐碳青霉烯类铜绿

假单胞杆菌(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)、耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)和耐三代头孢菌素肠杆菌科细菌(3rd generation cephalosporin-resistant Enterobacterales, 3GCephRE)^[5]。最新 WHO 公布的耐药数据显示^[3], 在使用全球抗微生物药物耐药性监测系统(Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, GLASS)报告微生物抗药性的国家中, 对环丙沙星的耐药率, 大肠杆菌为 8.4%~92.9%, 肺炎克雷伯菌为 4.1%~79.4%。由于耐药性, 碳青霉烯类抗生素在超过一半的肺炎克雷伯菌感染患者中不起作用; 大肠杆菌对用于治疗尿路感染的氟喹诺酮类抗生素的耐药性非常普遍。黏菌素对 CRE 的治疗有效率不足 50%。2022 年 2 月 11 日, 复旦大学附属华山医院抗生素研究所胡付品教授整理的最新《CHINET 中国细菌耐药监测结果(2021 年 1~12 月)》在 CHINET 中国细菌耐药监测网(<http://www.chinets.com>)发布, 其中革兰阴性菌占 71.4%, 革兰阳性菌占 28.6%。排名前 5 位分离菌分别为大肠埃希菌(18.96%)、肺炎克雷伯菌(14.12%)、金黄色葡萄球菌(8.93%)、铜绿假单胞菌(7.96%)、鲍曼不动杆菌(7.28%)。2022 年最新发布的《2020 年全国细菌耐药监测报告》^[6]显示我国耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的分离率为 29.4%, 耐青霉素肺炎链球菌(penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP)、耐万古霉素屎肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, VREM)、耐碳青霉烯类大肠埃希菌(carbapenem-resistant *Escherichia coli*, CR-ECO)、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CR-KPN)、CRPA、CRAB 的全年平均耐药率分别为 0.9%、1.0%、1.6%、10.9%、18.3% 和 53.7%。面对如此严峻的抗生素耐药菌的威胁, 新的抗生素研发的速度远比不上耐药出现的速度, 如果继续滥用抗生素, 未来可用的有效药物越来越少, 致使“超级细菌”出现, 使器官移植、重症监护等临床诊疗难度加大^[7], 导致“后抗生素”时代的出现^[8], 同时全球化极大地促进了耐药菌的传播^[9]。耐药基因的水平转移是当前大多数抗菌药物耐药性产生的原因。因此全面阐释耐药机制, 对临床耐药菌的防控

起到举足轻重的作用。

1.2 耐药机制 细菌的耐药性来源于两种途径:固有耐药与获得性耐药。固有耐药,又称天然耐药,是由细菌自身染色体 DNA 控制,是细菌稳定的遗传特性。由于细菌细胞结构与化学组成的不同,使其本身对某些抗菌药物天然不敏感,如大肠埃希菌对万古霉素天然耐药,链球菌对氨基糖苷类抗生素天然耐药。获得性耐药性是由于敏感的细菌发生基因突变或获得外源性耐药基因所产生的,是细菌后天获得的耐药技能。在与抗生素的对抗中,大部分细菌被抗生素杀死,一小部分细菌会开启对抗抗生素机制,通过基因突变或改变代谢途径获得耐药性。此外,细菌之间可通过质粒、噬菌体与转座子等途径^[10],将耐药基因从一种细菌转移到另一种细菌,使耐药传播开来。临床常见细菌对抗菌药物耐药的主要机制包括以下几个方面:(1)生物膜的形成。生物膜形成是细菌在抗菌药物环境下存活的有效途径^[11],革兰氏阴性菌的外膜是对多种抗生素产生耐药性的主要原因。(2)生成碳青霉烯酶。 β -内酰胺酶的生成是肠杆菌科对第三代头孢菌素耐药的最主要机制^[12],碳青霉烯酶是最常见的 β -内酰胺酶之一。 β -内酰胺酶水解 β -内酰胺环,使得抗生素不能与青霉素结合蛋白(penicillin-binding proteins, PBPs)有效结合,干扰细胞壁的合成^[13]。(3)过表达外排泵。外排泵过表达在鲍曼不动杆菌对替加环素或亚胺培南耐药中起着重要作用^[11],主要机制是 RND 型 AdeABC 外排泵和 OqxAB 外排泵过表达导致肺炎克雷伯菌对替加环素的敏感性降低^[14-15]。(4)膜孔蛋白变化导致细胞膜渗透性改变。膜孔蛋白是一种允许分子通过外膜运输的蛋白质,其表达变化在耐药中发挥重要作用^[16]。如膜孔蛋白 OmpK35 和 OmpK36 缺失,导致肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素耐药^[17]。由于编码 *oroD* 膜孔蛋白的基因下调,引起铜绿假单胞菌对碳青霉烯类耐药^[18]。(5)改变抗菌药作用靶点。MARS 主要的耐药机制是特有的 *mecA* 基因大量编码特殊的对 β -内酰胺类抗生素低亲和力结合的 PBPs,从而导致 β -内酰胺类抗生素耐药^[19]。革兰阴性菌基因突变可导致 DNA 促旋酶或拓扑异构酶活性位点改变,引起喹诺酮类耐药^[20]。(6)产生药物钝化酶和灭活酶。氨基糖苷钝化酶能与氨基糖苷类抗生素特定的氨基或羟基结合,导致抗生素发生钝化失效^[21]。Tet(X)是四环素灭活酶,在氧气和 NADPH 氧化酶同时存在的情况下化学修饰四环素类药物,导致四环素类耐药^[22],而近来研究发现 Tet(X)及其变体与替加环素耐药密切相关^[23]。2019 年,WHO 确

认了临床开发的用于重点病原体清单的 32 种抗生素,其中只有 6 种药物(头孢唑烷-他唑巴坦、头孢洛林酯、头孢他啶-阿维巴坦、美罗培南-法硼巴坦、德拉沙星和塞克硝唑)被归类为创新型抗生素,临床上可有效治疗耐药革兰阴性菌感染。因此,抗生素短缺正影响着各个发展水平的国家,耐多药革兰阴性菌的治疗是一个严重的问题。因此,扩大抗菌“武器库”或制定新的治疗方案来克服这些细菌的耐药性至关重要。

2 MDRO 的治疗

欧洲临床微生物学和传染病学会(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID)关于耐多药革兰阴性杆菌感染的治疗指南(下文简称 ESCMID 指南)主要检测不同抗生素治疗方案对 3GCephRE、CRE、CRPA 和 CRAB 的效果,主要比较抗生素单个治疗以及联合治疗的有效性^[24]。最新的中国台湾 MDRO 治疗指南^[25]、意大利 5 家科学协会联合制订了 MDRO 感染的诊断和管理指南(下文简称为意大利 MDRO 诊疗指南)的推荐意见^[26]中重点探讨了 CRAB、CRPA、难治性铜绿假单胞菌(difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa*, DTR-PA),以及 CRE 和耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant Enterococci, VRE)等 MDRO 所致感染的最新诊疗情况。

2.1 治疗 MDRO 的基本准则 关于 MDRO 感染的治疗,中国台湾 MDRO 治疗指南建议:咨询传染病专家(1C,强烈推荐,证据等级低);延长 β -内酰胺药物的给药时间(可能有帮助,1C,强烈推荐,证据等级低);进行抗菌药物敏感性(药敏)试验和耐药基因检测(有帮助)。

2.2 CRAB 鲍曼不动杆菌是医院获得性感染的常见病原体,常导致肺部及血流感染(bloodstream infection, BSI)。鲍曼不动杆菌通过表达外排泵、改变抗菌药作用靶点、产生药物灭活酶等方式,以获得对碳青霉烯的耐药性。CRAB 包括广泛耐药鲍曼不动杆菌(extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*, XDR-AB)和全耐药鲍曼不动杆菌(pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*, PDR-AB)。一项荟萃分析研究了抗 CRAB 的多种用药方案,比较其临床治愈率和细菌清除率,发现多黏菌素+碳青霉烯的联合方案临床治愈率最高(SUCRA = 91.7%)^[27]。体外试验发现依拉环素和头孢地尔(铁载体头孢菌素)对 CRAB 有抗菌活性,但缺乏临床研究。(1)中国台湾 MDRO 治疗指南对 CRAB 所致肺炎的建议:多黏菌素联合或不联合碳青霉烯,以及雾化吸入多黏菌素(2C,弱推荐,证据等级低)。不建议单用替加环素治疗(1C,强推荐,证据

等级低)。(2)中国台湾 MDRO 治疗指南对 CRAB 所致 BSI 的建议:多黏菌素 + 碳青霉烯的联合治疗(2C, 弱推荐, 证据等级低)。(3)ESCMID 指南对 CRAB 抗生素治疗选择的建议:①对舒巴坦和医院内获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)/呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)敏感的 CRAB 患者,建议使用氨基苄西林-舒巴坦(有条件推荐, 证据等级低);②对于舒巴坦耐药的 CRAB 患者,如果体外有活性,可以使用多黏菌素或大剂量替加环素(缺乏证据,无法推荐为首选的抗生素);③不推荐使用头孢地尔治疗 CRAB 引起的感染(有条件的建议不要使用, 证据等级低)。(4)ESCMID 指南对 CRAB 联合治疗的建议:对于所有 CRAB 感染患者,不推荐多黏菌素-美罗培南联合治疗(强烈建议不要使用, 证据等级高)或多黏菌素-利福平联合治疗(强烈建议不要使用, 证据等级中等)。对于严重和高危 CRAB 感染患者,建议可用抗生素联合治疗(多黏菌素、氨基糖苷类、替加环素、舒巴坦)组合(有条件推荐使用, 证据等级很低)。对于美罗培南最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC) < 8 mg/L 的 CRAB 感染患者,建议大剂量延长输注碳青霉烯类药物的联合治疗(良好临床实践)。(5)ESCMID 指南对所有耐碳青霉烯革兰阴性杆菌(carbapenem-resistant Gram-negative bacilli, CR-GNB)的治疗建议:对于泛耐药 CR-GNB(也对多黏菌素耐药),建议使用 MIC 耐药性最低的抗生素治疗(良好临床实践)。(6)意大利 MDRO 诊疗指南对 CRAB 的治疗推荐:关于 CRAB 感染目前无最佳抗生素治疗,应由感染病专家进行会诊(强推荐, 证据确定性中等)。对于接受含黏菌素方案治疗的患者,注意药物肾毒性风险,应密切监测肾功能(强推荐, 证据确定性中等)。头孢地尔是 CRAB 治疗中很有前景的抗生素,要注意积累未来临床研究(强推荐, 证据确定性低)。

2.3 CRPA 及 DTR-PA 当铜绿假单胞菌对常用 β -内酰胺类(如青霉素/酶抑制剂、头孢菌素类、单环类、碳青霉烯类)及氟喹诺酮类均不敏感时,则称为 DTR-PA。

(1)中国台湾 MDRO 治疗指南建议:铜绿假单胞菌所致感染(除尿路感染外),一般不单独使用氨基糖苷类。延长 β -内酰胺类的静脉给药时间(≥ 3 h)可用于 CR-GNB 的治疗,包括 CRPA。(2)中国台湾 MDRO 治疗指南对 DTR-PA 的治疗推荐:①推荐使用多黏菌素进行治疗(2C, 薄弱推荐, 证据等级低);②危重患者给予多黏菌素 CBA 5 mg/kg 的负荷量,然后 CBA [2.5 mg \times (1.5 \times CrCl + 30)], 2 次/d, 给药以维持(1C, 强烈推荐, 证据等级低);③使用多黏菌素期间需监测

肾功能(1C, 强烈推荐, 证据等级低);④使用多黏菌素为基础的联合治疗是有争议的(2D, 薄弱推荐, 证据非常有限);⑤可考虑新型 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂(如头孢他啶-阿维巴坦、头孢洛扎-他唑巴坦和亚胺培南-西司他丁-雷利巴坦)(2C, 弱推荐, 证据等级低)。(3)中国台湾 MDRO 治疗指南对 CRPA 的治疗推荐:使用抗铜绿假单胞菌的青霉素(或头孢菌素类、氟喹诺酮类)联合或不联合氨基糖苷类;参考药敏试验,选用新型 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂治疗(2D, 薄弱推荐, 证据等级极低)。建议对新的 β -内酰胺/乙酰胺酶抑制剂进行药敏试验来指导 CRPA 的治疗(2D, 弱推荐, 证据非常有限)。(4)ESCMID 指南对 CRPA 的治疗建议:①对于因 DTR-CRPA(对 β 内酰胺类、酶抑制剂复合制剂及喹诺酮类均耐药的铜绿假单胞菌)引起的严重感染患者,建议使用头孢洛扎-他唑巴坦(如果在体外有效)进行治疗(有条件推荐使用, 证据等级极低)。目前,亚胺培南-雷利巴坦、头孢地尔和头孢他啶-阿维巴坦的证据不足。②对于非严重或低风险 CRPA 感染的患者,在抗生素管理的考虑下可使用体外活性的旧抗生素^[28]。(5)ESCMID 指南对 CRPA 联合治疗的建议:①由于缺乏证据,不推荐或反对使用新型 β 内酰胺/ β 内酰胺酶抑制剂(β -lactam/ β -lactamase inhibitors, BLBLIs)(头孢他啶-阿维巴坦和头孢洛扎-他唑巴坦)或头孢地尔联合治疗 CRPA 感染;②当使用多黏菌素、氨基糖苷类或磷霉素治疗由 CRPA 引起的严重感染时,建议使用两种体外敏感药物进行治疗(有条件推荐使用, 证据等级低);③对于非重度或低风险 CRPA 感染者,在考虑抗生素管理的情况下,可根据个体基础和感染源情况,选择具有体外活性的抗生素单一疗法。(6)意大利 MDRO 诊疗指南对 DTR-PA 的治疗推荐:对于侵袭性 DTR-PA 感染者,基于临床前和临床数据,新型 β 内酰胺类药物如头孢洛扎/他唑巴坦和头孢他啶-阿维巴坦是目前靶向抗生素治疗的一线选择。亚胺培南-西司他丁-瑞来巴坦和头孢地尔可能是潜在的治疗选择,还有基于黏菌素的治疗方法(强推荐, 证据确定性中等)。对于侵袭性 DTR-PA 感染患者,联合治疗不应作为常规选择,但可根据具体的病例实际情况进行考虑,特别是需咨询传染病专家。可考虑使用包含磷霉素的联合治疗方案(有条件推荐, 证据确定性低)。

2.4 CRE 肠杆菌通过产生超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum β -lactamase, ESBL)和(或)头孢菌素酶、碳青霉烯酶[如肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenem, KPC)],以及丢失外膜蛋

白、上调外排泵等机制而获得对碳青霉烯的耐药性。

(1) 中国台湾 MDRO 治疗指南对 CRE 所致 BSI 的治疗推荐:①推荐以多黏菌素为基础的联合治疗,需参考药敏结果(2D, 薄弱推荐, 证据等级非常低);②联合抗菌药物治疗应基于药敏结果(2D, 薄弱推荐, 证据等级很低);③长时间(≥ 3 h)输注头孢他啶-阿维巴坦 2.5 g, 每 8 h 一次(2D, 较弱推荐, 证据等级非常低);④长时间输注美罗培南-瓦博巴坦 4 g, 每 8 h 一次, 或亚胺培南-西司他丁-雷利巴坦 1.25 g, 每 6 h 一次(2C, 弱推荐, 证据等级低)。(2) 中国台湾 MDRO 治疗指南对 CRE 引起的复杂性尿路感染 (complicated urinary tract infection, cUTI) 的治疗推荐:头孢他啶-阿维巴坦 2.5 g, 每 8 h 一次(2D, 较弱推荐, 证据等级很低)。美罗培南-瓦博巴坦 4 g, 每 8 h 一次, 或亚胺培南-西司他丁-雷利巴坦 1.25 g, 每 6 h 一次(2C, 弱推荐, 证据等级低)。普拉唑霉素 15 mg/kg, 每 12 h 一次(2D, 薄弱推荐, 证据等级很低)。单剂量氨基糖苷类推荐作为 CRE 引起的单纯性膀胱炎及复杂泌尿系感染的替代用药(2D, 弱推荐, 证据等级很低)。(3) 中国台湾 MDRO 治疗指南对 CRE 所致复杂性腹腔感染 (complicated intra-abdominal infection, cIAI) 的治疗推荐:①头孢他啶-阿维巴坦 2.5 g, 每 8 h 一次 + 甲硝唑联合治疗(2D, 较弱推荐, 证据等级很低)。②替加环素 100 mg 负荷量, 然后 50 mg, 每 12 h 一次, 或依拉环素 1 mg/kg (静脉用药 ≥ 1 h), 每 12 h 一次(2D, 弱推荐, 证据等级非常低)。③以多黏菌素为基础的联合治疗(2D, 薄弱推荐, 证据等级很低)。④联合抗菌药物的选择应基于药敏试验(2D, 薄弱推荐, 证据等级很低)。(4) ESCMID 指南对 CRE 的治疗建议:①由 CRE 引起的严重感染者, 如果体外有活性, 建议使用美罗培南-法硼巴坦或头孢他啶-阿维巴坦(有条件推荐, 证据等级分别为中等或低等);②因 CRE 携带金属- β -内酰胺酶, 或对所有其他抗生素(包括头孢他啶-阿维巴坦和美罗培南-法硼巴坦)耐药而导致严重感染的患者, 推荐使用头孢地尔治疗(有条件推荐, 证据等级低);③对于 CRE 引起的非严重感染患者, 基于患者个体基础和感染源, 选用一种具有体外活性的抗生素(良好临床实践);对于 cUTI 患者, 建议使用氨基糖苷类药物(包括普拉佐米星), 而不是替加环素(有条件推荐, 证据等级低);④不建议将替加环素用于 BSI 和 HAP/VAP。如有必要, 对于肺炎患者, 临床医师可使用大剂量的替加环素(有条件推荐, 证据等级低);⑤没有证据建议支持或反对使用亚胺培南雷利巴坦和磷霉素单药治疗。(5) ESCMID 指南对 CRE 联合治疗的建议:①

对于易受头孢他啶-阿维巴坦、美罗培南-法硼巴坦或头孢地尔治疗的 CRE 感染患者, 不推荐联合治疗(强不推荐, 证据等级低);②对于由携带金属- β -内酰胺酶的 CRE 引起的严重感染和(或)对新的抗生素单药治疗耐药的患者, 建议使用氨曲南联合头孢他啶-阿维巴坦治疗(有条件推荐, 证据等级中等);③对于由 CRE 引起的严重感染患者, 在体外仅对多黏菌素、氨基糖苷类、替加环素或磷霉素敏感, 或者在没有新的 BLBLIs 的情况下, 建议使用 1 种以上的体外敏感药物进行治疗(有条件推荐, 证据等级中等);④对于 CRE 感染者, 建议临床医师避免使用碳青霉烯类为基础的联合治疗(有条件不推荐, 证据等级低), 除非美罗培南 MIC ≤ 8 mg/L, 如果不使用新型 BLBLIs, 大剂量延长输注美罗培南可用作联合治疗的一部分(有条件推荐, 证据等级低);⑤在非严重感染患者或低风险感染患者中, 在抗生素管理的考虑下, 考虑使用从体外活性老药中, 基于患者个体基础和感染源情况, 选择单药治疗(良好临床实践)。(6) 意大利 MDRO 诊疗指南对 CRE 感染的治疗推荐:对于 CRE 感染患者, 应使用快速检测来识别特定的碳青霉烯酶家族[如 KPC、新德里金属- β -内酰胺酶(New Delhi metal- β -lactamase, NDM)、维罗纳整合子编码金属- β -内酰胺酶(Verona integron-encoded metallo- β -lactamase, VIM)、OXA-48-like], 临床医师应根据当前的产碳青霉烯酶肠杆菌(carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, CPE)的类型采取不同的治疗策略(强推荐, 证据确定性中等)。对于 KPC CRE 感染患者, 新型 β -内酰胺类药物如头孢他啶-阿维巴坦和美罗培南-法硼巴坦应为一线治疗选择(强推荐, 证据确定性中等), 也可考虑使用亚胺培南-瑞来巴坦和头孢地尔(有条件推荐, 证据确定性低)。对于产 OXA-48 样 CRE 感染患者, 头孢他啶-阿维巴坦应作为一线治疗选择(有条件推荐, 证据确定性极低)。对于产金属内酰胺酶(metallo- β -lactamase enzyme, MBL) CRE 感染患者, 首选头孢他啶-阿维巴坦 + 氨曲南(强推荐, 证据确定性中等), 也可以考虑使用头孢地尔(有条件推荐, 证据确定性低)。没有足够的证据支持或反对使用头孢他啶-阿维巴坦作为联合治疗或单药治疗。

2.5 VRE 2019 年, 美国疾控中心发现肠球菌与医疗装置感染有关, 其中粪肠球菌对万古霉素的耐药率为 7.2%, 屎肠球菌的耐药率达 82.1%。欧洲抗菌素耐药性监测网络指出, 耐万古霉素屎肠球菌从 2012 年的 8.1% 增加到 2018 年的 19%。第 5 代头孢菌素-头孢洛林对肠球菌活性差, 不适用于 VRE 相关感染。

中国台湾 MDRO 治疗指南对 VRE 感染的治疗推荐:

- (1) 选用利奈唑胺 0.6 g, 每 12 h 一次, 静脉注射/口服, 其疗程取决于感染部位和临床反应(1C, 强烈推荐, 证据等级低)。
- (2) 大剂量达托霉素 8 ~ 12 mg/(kg · d) 或与 β-内酰胺类(青霉素类、头孢菌素类或碳青霉烯类)联合用于 VRE 菌血症(2C, 弱推荐, 证据等级低)。
- (3) 替加环素 100 mg 静脉负荷量, 然后 50 mg, 每 12 h 一次, 用于腹腔感染, 疗程取决于临床反应(2D, 弱推荐, 证据等级非常低)。
- (4) 单剂量磷霉素 3 g 用于无并发症的尿路感染(2D, 薄弱推荐, 证据等级很低)。
- (5) 呋喃妥因 100 mg, 每 6 h 一次, 口服, 用于单纯性尿路感染(2D, 薄弱推荐, 证据等级很低)。

3 新的出路——新型抗生素替代物

3.1 噬菌体疗法 噬菌体疗法是指通过分离、筛选制备专属于抗性宿主耐药菌的烈性噬菌体, 而后通过向污染环境中投放经培养的噬菌体菌剂, 定向侵染并灭活抗生素抗性细菌。噬菌体治疗耐药细菌的疗效和安全性越来越多地在国内外临床研究中得到了验证^[29]。该方法可能存在生产耗时长、产生的滴度相对较低、耐药性细菌的胞内寄生感染难以清除等不足, 国外研究团队在无细胞营养液中成功培育了具有靶向生产功能、高滴度、更好表征蛋白质组功能的噬菌体^[30]。上海交通大学分子医学研究院的刘尽尧团队发现通过采用定向修饰的方法, 对噬菌体的头部进行阳离子聚合物聚乙烯亚胺的修饰。一方面, 这种修饰后的噬菌体能更好地穿透细胞膜, 进入真核细胞。另一方面, 这种修饰能够避免对其尾部的包覆, 体外实验和体内实验也进一步验证了修饰后的噬菌体能更好地清除胞内细菌^[31]。我国上海公共卫生中心、深圳市第三人民医院的多个免费使用噬菌体治疗 MDRO 感染的患者效果显著^[32-33], 期盼未来的治疗中更多耐药患者可以从中受益。除了噬菌体, 还有一些其他基于“*One Health*”的 AMR 防控策略的新型抗生素替代物。

3.2 微生物群调节 通过益生菌、粪便移植或改善营养来调节微生物群已在人类和动物健康环境中得到广泛研究。基因组学分析能够帮助研究抗生素耐药性如何演变和传播。全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)为应对疾病暴发提供了重要信息, 在 2015—2018 年暴发的多药耐药性海德堡沙门氏菌疫情中, WGS 揭示了疾病在人群中的暴发与接触奶牛幼崽和它们周边的环境有关^[34]。

3.3 基因编辑和转基因技术 基因编辑和转基因技术产生的大量工程溶菌酶和溶葡萄球菌酶已被用于治疗奶牛乳腺炎, 有潜力成为抗生素的替代品。也有研究成功利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术创造出新的非核糖体肽合成酶(non-ribosomal peptide synthetase, NRPS), 递送临床上重要的抗生素^[35]。

3.4 疫苗接种 使用疫苗预防感染能够减少抗生素的使用。2022 年 7 月 12 日, WHO 发布了一份报告, 呼吁加快 AMR 相关疫苗在后期开发阶段的试验, 并最大限度地利用现有疫苗。因为到目前为止, 在导致 AMR 死亡的六大细菌病原体中, 只有一种肺炎链球菌疫苗。在动物中已使用基因组学等工具和技术开发针对动物乳腺炎、布鲁氏菌病和大肠杆菌感染的疫苗^[36]。

3.5 抗病毒策略 例如 RNAseq 等基于基因组的工具可以找出宿主体内病原体感染和耐受所需的调节因子和各种毒力因子来调控感染所需的毒力基因的表达。例如, 一种被称为 *virstatin* 的潜在抗病毒抑制剂通过下调 *ToxT* 调节因子来阻碍霍乱弧菌的基因表达^[37]。

4 展望

对于新药物, 尤其是针对 WHO 所列出的优先病原体药物的开发仍然是非常必要和紧急的。接下来对新药物的研发更应该侧重于创新和无交叉耐药性的抗生素上, 以便为最具有耐药性的病原体提供新的药物, 同时也对未来不可预测的耐药性挑战做好准备。新型抗生素和个体化噬菌体等新型抗生素替代物的研发不仅需要长期的持续努力, 还需要大量的资源以及更多高质量研究的支持。

参考文献

- [1] O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations[R]. London; review on antimicrobial resistance, 2016.
- [2] Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F, et al. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(9):1432-1442.
- [3] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. *Lancet*, 2022, 399(10325):629-655.
- [4] 杨启文, 吴安华, 胡必杰, 等. 临床重要耐药菌感染传播防控策略专家共识[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(1):1-14.
- [5] Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-negative bacteria to current antibacterial agents and approaches to resolve it[J]. *Molecules*, 2020, 25(6):1340.
- [6] 全国细菌耐药监测网. 2020 年全国细菌耐药监测报告[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(2):122-136.
- [7] Bassetti M, Welte T, Wunderink RG. Treatment of Gram-negative pneumonia in the critical care setting: is the beta-lactam antibiotic backbone broken beyond repair? [J]. *Crit Care*, 2016, 20:19.

- [8] Foster TJ. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2017,41(3):430-449.
- [9] Schwartz KL, Morris SK. Travel and the spread of drug-resistant bacteria[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2018,20(9):29.
- [10] Ho J, Tambyah PA, Paterson DL. Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2010,23(6):546-553.
- [11] Nikaido H. Preventing drug access to targets: cell surface permeability barriers and active efflux in bacteria[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2001,12(3):215-223.
- [12] Yang Q, Wang H, Sun H, et al. Phenotypic and genotypic characterization of Enterobacteriaceae with decreased susceptibility to carbapenems; results from large hospital-based surveillance studies in China [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010,54(1):573-577.
- [13] Yang Q, Jia X, Zhou M, et al. Emergence of ST11-K47 and ST11-K64 hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in bacterial liver abscesses from China: a molecular, biological, and epidemiological study[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020,9(1):320-331.
- [14] van Duin D, Perez F, Rudin SD, et al. Surveillance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: tracking molecular epidemiology and outcomes through a regional network[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014,58(7):4035-4041.
- [15] De Majumdar S, Veleba M, Finn S, et al. Elucidating the regulon of multidrug resistance regulator RarA in *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013,57(4):1603-1609.
- [16] Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017,7:55.
- [17] Hamzaoui Z, Ocampo-Sosa A, Maamar E, et al. An outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae*, associated with OmpK35 and OmpK36 porin loss in Tunisia[J]. *Microb Drug Resist*, 2018,24(8):1137-1147.
- [18] Sader HS, Flamm RK, Dale GE, et al. Murepavadin activity tested against contemporary (2016-17) clinical isolates of XDR *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018,73(9):2400-2404.
- [19] Tam YK, Martinson JA, Doligosa K, et al. Ex vivo expansion of the highly cytotoxic human natural killer-92 cell-line under current good manufacturing practice conditions for clinical adoptive cellular immunotherapy[J]. *Cytotherapy*, 2003,5(3):259-272.
- [20] Hooper DC. Bacterial topoisomerases, anti-topoisomerases, and anti-topoisomerase resistance[J]. *Clin Infect Dis*, 1998,27 Suppl 1:S54-S63.
- [21] Llano-Sotelo B, Azucena EF Jr, Kotra LP, et al. Aminoglycosides modified by resistance enzymes display diminished binding to the bacterial ribosomal aminoacyl-tRNA site[J]. *Chem Biol*, 2002,9(4):455-463.
- [22] Volkers G, Palm GJ, Weiss MS, et al. Structural basis for a new tetracycline resistance mechanism relying on the TetX monoxygenase [J]. *FEBS Lett*, 2011,585(7):1061-1066.
- [23] He T, Wang R, Liu D, et al. Emergence of plasmid-mediated high-level tigecycline resistance genes in animals and humans[J]. *Nat Microbiol*, 2019,4(9):1450-1456.
- [24] Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022,28(4):521-547.
- [25] Sy CL, Chen PY, Cheng CW, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2022,55(3):359-386.
- [26] Tiseo G, Brigante G, Giacobbe DR, et al. Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM) [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2022,60(2):106611.
- [27] Hsieh YC, Wang SH, Chen YY, et al. Association of capsular types with carbapenem resistance, disease severity, and mortality in *Acinetobacter baumannii*[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020,9(1):2094-2104.
- [28] 李子尧, 鲁炳怀. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药机制及其分子检测[J]. *中国临床新医学*, 2021,14(3):256-261.
- [29] Satta G, O'Callaghan C, Clokie MRJ, et al. Advancing bacteriophages as a treatment of antibiotic-resistant bacterial pulmonary infections[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2022,28(3):225-231.
- [30] Emslander Q, Vogele K, Braun P, et al. Cell-free production of personalized therapeutic phages targeting multidrug-resistant bacteria[J]. *Cell Chem Biol*, 2022,29(9):1434-1445. e7.
- [31] Meng L, Yang F, Pang Y, et al. Nanocapping-enabled charge reversal generates cell-enterable endosomal-escapable bacteriophages for intracellular pathogen inhibition[J]. *Sci Adv*, 2022,8(28):eabq2005.
- [32] Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017,61(10):e00954-17.
- [33] Chen P, Liu Z, Tan X, et al. Bacteriophage therapy for empyema caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Biosci Trends*, 2022,16(2):158-162.
- [34] Oliver SP, Jayarao BM, Almeida RA. Foodborne pathogens in milk and the dairy farm environment: food safety and public health implications[J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2005,2(2):115-129.
- [35] Thong WL, Zhang Y, Zhuo Y, et al. Gene editing enables rapid engineering of complex antibiotic assembly lines[J]. *Nat Commun*, 2021,12(1):6872.
- [36] Urgent call for better use of existing vaccines and development of new vaccines to tackle AMR[J]. *Saudi Med J*, 2022,43(8):974-975.
- [37] Halder M, Saha S, Mookerjee S, et al. Exploring the dynamics of toxigenic environmental *Vibrio mimicus* and its comparative analysis with *Vibrio cholerae* of the southern Gangetic delta[J]. *Arch Microbiol*, 2022,204(7):420.
- [收稿日期 2022-10-09][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

孙丽琴, 刘甲野, 王 辉, 等. 多重耐药菌耐药机制及治疗概述[J]. *中国临床新医学*, 2022,15(10):921-927.