

· 综 述 ·

产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌感染的临床研究进展

蒋镇宏 雷澍 汪仕栋 吴亮

产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌(carbapenemase producing enterobacteriaceae, CPE)在全球范围内的泛滥对于世界公共卫生安全来说是个严峻的挑战。根据美国疾病控制和预防中心的数据显示,每年由CPE引起的感染相关事件约有14万例,且其死亡率高达26%~44%^[1],且编码碳青霉烯酶的基因可以在肠杆菌科细菌之间广泛传播^[2]。CPE可引起全身多个系统的感染,并产生严重的并发症^[3]。CPE感染常见的部位有呼吸道、泌尿道、血流和腹腔^[4,5]。本次研究就CPE定植和感染的危险因素、临床特点、临床治疗、死亡率和预后因素进行综述,为临床防治提供一定参考。

1 CPE定植与感染的关系及其危险因素

目前,CPE定植或感染的危险因素仍不明确,且研究结果往往是定植和感染的综合结果,无法准确分析CPE从定植向感染转变的具体因素^[5]。

CPE的定植常发生在CPE感染之后,且最常见的定植部位有消化道、呼吸道、泌尿道和皮肤等。CPE定植时间的中位数为3个月,但在临床中定植时间可能更长^[5]。根据一项大样本多中心的研究提示:CPE的定植率约5%^[6]。而在另一项研究中发现,在CPE感染的病例中有定植史的比例占65%^[7]。由此可见CPE的定植和感染是相互影响的。一方面,CPE感染时病原菌未彻底清除导致了CPE的定植;另一方面,当患者因种种原因出现免疫功能下降,定植在患者体内CPE将会进入血液、腹膜腔等无菌处引起严重的CPE感染。目前,研究结果表明,CPE定植或感染的危险因素与其他院感微生物

定植或感染的主要危险因素是相似的,如既往有CPE的定植、某些抗生素的暴露史(如:广谱的 β -内酰胺类及头孢菌素类抗生素、喹诺酮类抗生素、氨基糖苷类抗生素、甲硝唑、万古霉素、碳青霉烯类抗生素、碳青霉烯类抗生素等)、严重的疾病(急性生理学及慢性健康状况评分,序贯器官衰竭估计评分)、基础疾病(糖尿病、恶性肿瘤、神经系统的功能障碍、实体器官或干细胞移植、免疫功能低下、心功能不全、肾功能不全、肝功能不全等)、侵入性操作(手术、机械通气、尿路或者静脉置管等)、既往住院病史(包括在CPE流行率高的国家接受过住院治疗)。

总的来说,既往使用广谱抗生素(如青霉素类和头孢菌素、喹诺酮类、万古霉素和碳青霉烯类抗生素)被认为是CPE定植的危险因素^[8]。且CPE的定植还与抗生素使用时间长短有关。但有研究发现在CPE定植的患者中碳青霉烯类抗生素暴露史约为15%~75%^[9]。因此,专家认为这部分的CPE有可能来自于住院环境中,并非抗生素所诱导产生^[10]。而既往接受过多种抗生素治疗(黏菌素、喹诺酮类、碳青霉烯类)、有CPE定植史、查尔森评分 ≥ 3 分、住院 ≥ 3 次和中性粒细胞减少症均是CPE感染的高危因素^[11]。

2 CPE感染的临床特点

根据临床研究发现血流感染是CPE最常见的临床感染类型(约30%),其次是尿路感染(约22%)、呼吸道感染(约18.2%)和腹腔感染(约13.1%)等^[12]。

血流感染的病因各不相同:最见的病因是原发性菌血症(通常包括导管相关感染,约50.1%),其次是尿路(约20.7%)、腹腔(约17%)和呼吸道(约14.9%)感染^[5]。尿路感染是非住院患者和非危重症住院患者中最常见的感染类型。在一项对CPE感染患者的研究中发现,80%的尿液培养CPE阳性的

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.003.018

作者单位:310053 浙江杭州,浙江中医药大学第一临床医学院(蒋镇宏、汪仕栋、吴亮);浙江中医药大学附属第一医院ICU(雷澍)

通讯作者:雷澍,Email:13588132236@163.com

患者没有临床症状^[13]。此外,腹腔感染也是一种常见的感染类型,而且极易引起脓毒症,而由CPE引起的脓毒症的死亡率可能超过80%^[14]。总的来说,CPE经常引起广泛且严重的感染,而且大多数发生在入院后的2~4周^[5,14]。一项对124例CPE感染的治疗方法的研究发现约有32%的呼吸机相关肺炎患者并发了菌血症。而最常见的CPE病原体是肺炎克雷伯菌(67.7%)^[15]。另外,目前大部分研究资料来自于对产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯杆菌(*klebsiella pneumoniae carbapenemase*, KPC)的研究^[3],仅凭以上资料就从整体上描述CPE感染的临床特征太过于草率。总之,当患有多种基础疾病的患者出现较重的细菌性肺炎伴或不伴有血流感染,同时联合使用包括碳青霉烯类在内的多种广谱抗生素治疗效果不理想时,需要考虑到CPE感染的可能。

3 CPE感染的临床治疗

目前,CPE感染的治疗方法很少。在体外的试验中,多粘菌素、一些氨基糖甙类抗生素(如:庆大霉素、阿米卡星)、替加环素、磷霉素、头孢他啶/阿维巴坦通常对CPE感染有效,因此它们被称为“最后的防线”^[11]。就体外药敏结果而言,在CPE感染中维持活性相对较好的两种药物是多粘菌素和替加环素;磷霉素和多西环素(或米诺环素)对某些CPE菌株具有活性,尤其在尿路感染时可考虑使用;此外,一些产KPC的肺炎克雷伯杆菌仍然对庆大霉素敏感;然而,产生新德里金属酶的肠杆菌科菌株并非如此,其中许多菌株产生16S核糖体RNA甲基转移酶,使它们对包括庆大霉素在内的所有氨基糖苷类药物具有高度耐药性;此外,虽然苯唑西林酶-48本身不能很好地水解头孢菌素,但产苯唑西林酶-48的肺炎克雷伯杆菌似乎在大多数情况下都能同时产超广谱 β -内酰胺酶,因此其对头孢菌素和碳青霉烯类药物具有耐药性^[16,17]。目前绝大多数专家提倡使用联合治疗(多粘菌素联合替加环素、多粘菌素联合碳青霉烯类抗生素、多粘菌素联合氨基糖苷类抗生素)方案^[18]。从体外试验中发现,当最小抑菌浓度 $<8 \mu\text{g/ml}$ 时,使用两种碳青霉烯类抗生素治疗可能有效^[1]。目前为止,临床上使用双碳青霉烯类抗生素治疗的有效性和安全性的报告却很少。

在一项针对血液科CPE定植患者的大样本的研究中发现,患有持续菌血症的血液恶性肿瘤和骨

髓移植后患者,在去除CPE的定植后约有62.5%患者的菌血症得到了缓解^[19]。在临床上CPE流行的科室,主要是血液科及ICU。目前去除CPE定植的方法有两种:第一种是化学方法,也是最常用的方法,就是口服肠道无法吸收且对该细菌有效的抗生素,例如:庆大霉素(80 mg/d)、多粘菌素(100 mg/d)等;第二种是生物方法主要就是帮助胃肠道建立正常的优势菌群,例如口服益生菌以及粪移植等^[19]。然而,这些去除CPE定植的方法具体疗效还有待商榷。

此外,在一些文献报道中发现,通过每日使用2%洗必泰擦浴可有效降低ICU患者多重耐药菌的感染,其中就包括了CPE^[20,21]。大多数的专家认为,多重耐药菌(包括CPE)的传播途径是多种多样的,除接触传播外,还有飞沫传播、气溶胶传播等^[21]。

4 死亡率和预后因素

大多数研究表明,CPE感染的死亡率约为10%~72%^[1]。这可能与潜在的疾病和感染的严重程度有关;即使采取了有效措施死亡率仍旧较高。此外,评估结果的标准也有很大的差异。

与死亡率相关的预后因素包括宿主、感染、菌株和治疗相关的因素,如年龄 >65 岁、各种预后评分提示预后欠佳(急性生理学及慢性健康状况评分、Pitt评分、查尔森合并症指数)、感染部位(血流感染、肺部感染)、碳青霉烯酶的分子类型(KPC)、使用不敏感的抗生素或单一疗法以及未彻底清除致病菌^[14]。此外,一些特殊的疾病,例如:恶性肿瘤、实体器官移植、骨髓干细胞移植和心力衰竭是影响患者预后的危险因素^[1]。

在感染相关因素中,CPE感染的类型、部位和严重程度对死亡率有显著影响。例如:存在CPE的血流感染或肺部感染的死亡率较高,而泌尿道感染的死亡率较低。值得注意的是,在血流感染患者的亚群中,脓毒症、基础疾病的严重程度(Charlson评分和McCabe和Jackson分级)、Pitt菌血症评分和CPE对碳青霉烯或其他抗菌素的耐药性被证明是死亡的预测因子^[12]。此外,CPE的颅内感染虽然十分少见,但死亡率极高。其原因可能是一方面,相较其他部位的感染,颅内感染比较难确诊(需要进行脑脊液培养);另一方面,由于血脑屏障的存在限制了抗菌药物的选择,目前大多数专家认为治疗CPE引起的颅内感染,最有效的给药方式是鞘内注射^[15]。

5 结论

在临床上CPE相较于其他多重耐药微生物来说更具有危险性。值得注意的是,个体危险因素与流行病学环境两者共同影响着CPE的定植与感染。CPE携带者感染的主要诱因是机体免疫力的下降(如进行了有创医疗操作、免疫抑制剂的使用等)。CPE感染的临床表现多种多样,且CPE的定植与感染均受到住院环境的影响。总的来说,CPE感染的死亡率明显高于其他多重耐药菌,这主要与细菌本身的毒力有关,此外还与患者感染的严重程度和基础疾病有关。因此,充分的控制感染源和联合使用敏感抗菌素治疗是非常重要的措施,这些因素已被证实可以降低患者的死亡率。

参考文献

- Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae[J]. Clin Lab Med, 2017, 37(2): 303-315.
- Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace[J]. J Infect Dis, 2017, 215(suppl_1): S28-S36.
- Francis C, Eric D. Carbapenem resistance: A Review[J]. Med Sci (Basel), 2017, 6(1): 1.
- Branka B, Vanda P, Sanda S, et al. Carbapenemases in gram-negative bacteria: laboratory detection and clinical significance[J]. J Biomed Biotechnol, 2014, 136(3-4): 1-3.
- Paño Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, et al. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2014, 32(Suppl 4): 41-48.
- Ling ML, Tee YM, Tan SG, et al. Risk factors for acquisition of carbapenem resistant enterobacteriaceae in an acute tertiary care hospital in singapore[J]. Antimicrob Resis In, 2015, 4(1): 26.
- Howe MCT, Berger SS, Angela G, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study[J]. PLoS One, 2017, 12: e0186195.
- Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant gram-negative bacteremia in the NICU[J]. Pediatrics, 133(2): e322-e329.
- Hilliquin D, Guern RL, Seegers VT, et al. Risk factors for acquisition of producing OXA-48 Klebsiella pneumonia among contact patients: A multicenter study[J]. J Hosp Infect, 2018, 98(2): 253-259.
- Mariappan S, Sekar U, Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes[J]. Int J Appl Basic Med Res, 2017, 7(1): 32-39.
- 吴亮, 应佳微, 蒋镇宏, 等. KPC-Kp感染或定植的高危因素及治疗进展[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(12): 1148-1152.
- Balkan II, Aygün G, Aydın S, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing enterobacteriaceae: treatment and survival[J]. Int J Infect Dis, 2014, 26(1): 51-56.
- Peirano G, Ahmed-Bentley J, Fuller J, et al. Travel-related carbapenemase-producing gram-negative bacteria in Alberta, Canada: the first 3 years[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(5): 1575-1581.
- Justo-Quintas J, Medina-Polo J, Gil-Moradillo J, et al. Infections by carbapenemase-producing enterobacteriaceae in a department of urology a new challenge[J]. Actas Urol Esp, 2018, 42(3): 170-175.
- Pang F, Jia X, Zhao Q, Zhang Y. Factors associated to prevalence and treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: A seven years retrospective study in three tertiary care hospitals[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2018, 17(1): 13.
- Boyd SE, Moore LS, Rawson TM, et al. Combination therapy for carbapenemase-producing enterobacteriaceae: INCREMENT-al effect on resistance remains unclear[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(9): 899-900.
- Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: (when) might we still consider treating with carbapenems[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(8): 1135-1141.
- Van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A review of treatment and outcomes[J]. Diagn Microb Infect Dis, 2013, 75(2): 115-120.
- Ilana O, Hannah S, Renato F, et al. Eradication of carbapenem-resistant enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial[J]. Am J Infect Control, 2013, 41(12): 1167-1172.
- 张华芳, 付秀芳, 李瑜, 等. 2%洗必泰擦浴在降低ICU患者多重耐药菌感染中的临床应用[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2017, 8(4): 1167-72.
- Bui LN, Swan JT, Shirkey BA, et al. Chlorhexidine bathing and clostridium difficile infection in a surgical intensive care unit[J]. J Surg Res, 2018, 228(2): 107-111.

(收稿日期 2019-09-02)

(本文编辑 蔡华波)