

多重耐药菌感染防控的研究进展

杨邓宇 杨秀范 方林 任瑶瑶 方禹杨 王瑞刚*
(华北理工大学附属医院)

摘要: 细菌耐药问题现已成为最严重的全球公共卫生挑战之一^[1], 特别是多重耐药菌 (multidrug-resistant organism, MDRO) 感染。多重耐药菌感染的存在, 不仅给患者及家庭带来了诸多严重负担, 同时给全体医护人员、各国政府都带来了极度棘手的问题。本文对多重耐药菌耐药机制、国内外监测现状、防控措施进行综述, 了解多重耐药菌感染的当前状况, 为多重耐药菌感染的防控措施的制定和落实提供进一步参考。

关键词: 多重耐药菌; 监测现状; 防控措施

伴随医学研究的飞跃发展、人类疾病谱的不断演变及广谱抗生素的大量使用问题等, 导致多重耐药菌感染越来越普遍化。多重耐药菌目前是医院内发生感染的主要病原菌^[2], 其引发的感染是治疗十分棘手, 由此知识治疗感染有效性不断下降^[3]。多重耐药菌感染不仅极大增加了患者住院时间、加重了患者疾病和经济负担、提升了病死率、严重浪费医疗资源, 而且使医院感染的预防与控制也面临着极其严峻的挑战, 是全体社会人民需迫不及待攻克的棘手难题^[4]。因此, 了解感染防控现状对于多重耐药病原菌感染的早期识别与干预、降低多重耐药菌的感染率及制定有效防控措施至关重要。现综述如下。

3.1 MDOR 感染概念

多重耐药菌是指对三类或三类以上的常用的临床抗菌药物同时出现耐药现象的细菌^[5], 包括泛耐药 (extensive drug resistance, XDR) 和全耐药 (pan-drug resistance, PDR)。通常包括产超广谱 β -内酰胺酶 (extended spectrum betalactamases, ESBLs) 肠杆菌科细菌 (如大肠埃希菌)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)、多重耐药鲍曼不动杆菌 (multi-drug resistant acinetobacter baumannii, MDR-AB) 及多重耐药铜绿假单胞菌 (multi-drug resistant pseudomonas aeruginosa, MDR-PA) 等^[6]。研究显示, 多重耐药菌中大多数为革兰氏阴性菌, 而革兰氏阴性菌是引起感染性疾病的主要病原菌^[7]。

3.2 MDRO 耐药机制

多重耐药菌之所以对抗菌药物产生耐药性是由于病原菌可能存在一种或其同时存在多种耐药机制。通常把细菌耐药分为获得性耐药和固有耐药两种类型。固有耐药也被称作天然耐药, 是由细菌自身染色体基因所决定, 代代相传、比较稳定。研究表明^[8], 细菌在抗菌药物作用下导致自身发生了基因突变现象或者整合外源基因引起获得性耐药结果。通常把多重耐药菌感染的耐药机制的原因分为灭活酶和钝化酶的产生、药物的作用靶位发生改变、细胞壁通透性的改变及主动外排机制等方面。

产超广谱 β -内酰胺酶 (产 ESBLs) 肠杆菌科细菌之所以具有耐药性, 是该类细菌主要通过整合外源 DNA 通过一系列代谢途径改变产生了四类对抗菌药物有降解作用的 β -内酰胺酶 (A 类酶、B 类酶、C 类酶、D 类酶) 所引起的。研究显示^[9], A 类酶具有丝氨酸活性位点, 由该活性位点攻击抗生素导致一系列代谢途径改变如水解、脱酰基化从而对 β -内酰胺类抗菌药物具有抗药性。B 类酶也被称为金属 β -内酰胺酶, 该类酶依赖 Zn²⁺, 通过 Zn²⁺ 水解抗菌药物的酰胺键从而灭活抗菌药物产生耐药性^[10]。^[9], C 类酶的分布比较广泛, 通过一系列水解作用使其产生耐药性。D 类酶^[11]也被称为 OXA 型酶, 通过水解 β -内酰胺的亲核丝氨酸产生抗药性。

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌抗药性的原因主要是该类细菌通过编码基因 mecA 和 mecC 的存在合成了一种对 β -内酰胺类亲和力和低^[12]的青霉素结合蛋白 2a, 通过靶位改变从而对 β -内酰胺类耐药。另外, 该类细菌同时有多种耐药机制的存在增加了细菌的抗药性。比如 MRSA 通过加强对抗菌药物的外排系统, 还可以产生多种胞外蛋白黏附聚集形成了具有增强耐药性作用的生物膜^[13], 也能产生过量的 β -内酰胺酶达到直接灭活抗菌药物的目的^[14]。

鲍曼不动杆菌是通过多种耐药机制的介导对抗菌药物产生耐药性。不仅可以通过产酶 (β -内酰胺酶和氨基糖苷修饰酶) 对多种药物产生耐药性, 还可以加强外排系统 (如 AdeFGH 外排系统) 产生耐药性。除此之外, 该类细菌还可以通过改变靶位 (如 DNA 解旋酶编码基因突变或甲基化 16S 核糖核糖体) 或通透性降低 (外膜孔蛋白的丢失) 等^[15-17]。

铜绿假单胞菌是由于存在多种耐药机制如多种多药外排泵的持续表达、通过形成生物膜、AmpC β -内酰胺酶过度表达等使其对多种抗菌药物天然耐药^[18-20]。研究显示^[21], c-di-GMP 可能在促进分子蛋白黏附聚集构成生物膜的过程中发挥着调节控制的作用, 除此之外铜绿假单胞菌可以通过细菌自身的染色体发生突变使其外膜孔蛋白 OprD 的缺失出现耐药性^[22]。

3.3 MDRO 国内外监测现状

有研究报道^[23], 基于 2021 年细菌耐药网 (EARS-NET) 报告的监测数据, 统计了 2016 年至 2020 年的数据, 得出引起疾病重大负担的感染致病菌排名前三的分别是耐三代头孢菌素大肠杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐三代头孢菌素肺炎克雷伯菌的结论。2021 年 EARS-NET 监测数据报告显示^[24], 大肠杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率为 0.20%, 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率为 11.70%, 铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率为 15.80%, 不动杆菌属对碳青霉烯类抗生素的耐药率为 37.90%。据研究报告^[23], 大肠埃希菌对头孢曲松的耐药率为 52.40%, 较 2020 年下降了 3.10%, 大肠埃希菌对头美罗培南的耐药率为 2.00%, 较 2020 年下降了 0.20%, 大肠埃希菌对亚 EARS-NET 胺培南的耐药率为 1.80%, 较 2020 年下降了 0.20%。近 10 年来, 我国耐药菌的检出率不断增长。检出的耐药菌株中肺炎克雷伯杆菌占比在不断上升, 铜绿假单胞菌和不动杆菌属的比率却逐年下降。

3.4 MDRO 防控研究实际状况

医院是细菌耐药问题肆虐的重灾区。为了高度遏制细菌耐药问题, 人类也越来越加强并重视多重耐药菌感染防控策略的制定与落实。通常从以下几点来更好的预防和控制 MDRO: 实时监控 MDRO; 制定切合医院实际状况的防控策略; 加强医院环境消毒管理制度; 加强院感知识培训宣传; 加强手卫生。

3.4.1 实时监控 MDRO

信息化平台实时监控管理 MDRO, 是当前应用广泛且有效的防控措施。研究显示^[25], 医院内实施关于多重耐药菌感染的实时监控管理系统, 一方面该系统及时发出预警信号提醒临床医疗工作者早期阶段识别并给予抗菌药物干预, 另一方面协助医院感染部门等有序的开展感染的管控工作, 由此导致明显有效地遏制了多重耐药菌感染进一步的传播扩散。廖小春等人研究报道^[26], 目标性监测多重耐药菌, 可以通过制定监测耐药菌感染的医疗工作者设置绩效考核、健全和完善控制感染的相关章程等进行, 由此可以降低多重耐药菌在院内的传播, 进一步遏制耐药菌感染的传播扩散。

3.4.2 制定符合实际的防控策略

不同地域耐药感染状况截然不同。医院务必结合自身的实际情况制定出具有自身特色的适用本院的防控策略。研究表明^[27], 医院构建的医疗保健流感系统动力学的模型经实践发现可以控制院内环境中致病菌的传播, 加深医务人员对耐药感染的认知, 同时进一步明晰有效防控医院感染的潜在措施。研究表明^[28], 对临床医疗工作者进行满意度调查时, 失效模式与效应分析双重模式在医院的应用可以减少院内感染风险, 有利于多重耐药菌感染的预防和控制工作的推进, 有助于制定有效的防

控策略。医院多部门、多学科共同协作模式的开展, 可以明确当前医院感染病原菌的流行现状等, 为医院感染部门针对感染现状制定有效防治措施^[29]。

3.4.3 加强消毒管理制度

加强医院的消毒隔离管理制度, 可以有效降低多重耐药菌感染。多重耐药菌可以快速传播离不开它的接触传播途径, 一项研究报道^[30], 加大重症监护室环境筛查力度和消毒管理可以明显降低 MDRO 感染率, 严格管控医院环境消毒, 有益于 MDRO 感染的预防和控制。因此应严格把控医院环境的清洁消毒, 加强消毒管理制度。

3.4.4 严格管理抗生素的使用

严格管理抗生素的使用, 明确使用指征并合理应用, 可以减少多重耐药菌感染的发生, 达到有效防控院感的目的。抗生素暴露带来了抗生素耐药问题普遍存在的现象^[31]。近年来, 全球来自不同国家的领导人对谨慎使用抗菌药物达成了一致的观念, 并积极呼吁减少抗菌药物在临床实践中的应用, 与此同时, 世界卫生组织希望社会各界人士踊跃探索研究可以新的药物来解决严重的耐药问题。我国积极响应世卫组织的号召, 相继出台了一系列的相关规章制度来严格约束抗生素的使用。

3.4.5 加强院感知识培训

医务人员是 MDRO 感染防控的一线工作人员, 对全体医务人员的院感知识的培训教育是不容忽视的重要环节。冯静静^[32]等人的研究显示, 调查临床医生对多重耐药菌的认知水平时, 发现接受院感知识培训的医务人员有着感染的预防和控制工作认识和执行措施十分到位。一项来自国外的研究报道^[33], 加强对重症监护病房医务人员的感染防控教育培训, 不仅降低了患者的住院费用, 减少了住院时间及医疗资源的浪费, 也有效遏制 MDRO 感染传播、减少院感发生率。

3.4.6 加强手卫生宣传

手卫生是防止重症监护室发生多重耐药菌感染传播的重要环节。研究表明, 我国医务人员手卫生意识较为薄弱, 临床诊疗医务人员存在手表面污染严重及携带多重耐药菌可能的现象^[34], 加强对手卫生的培训宣传可以增加医务工作人员在医院感染控制措施中的依从性。

综上所述, 形势严峻的多重耐药菌感染问题仍是竖立在全球人类面前的一座大山。降低 MDRO 的感染率、阻断其传播, 是全世界亟待解决的问题。因此, 了解多重耐药菌耐药机制、了解国内外监测现状及当前预防和控制工作的研究进展, 有利于我们减少多重耐药菌感染产生和阻遏感染传播范围, 有助于制定有效的防控感染策略。

参考文献:

[1]李慧, 徐康, 薛佳殷, et al. 熵权 TOPSIS 联合 RSR 法评价

某三级医院抗菌药物管理质量 [J]. *J 江苏卫生事业管理*, 2022, 33(10): 1325-8+38.

[2]卫办医卫 J. 卫生部办公厅关于加强多重耐药菌医院感染控制工作的通知 [J]. (130).

[3]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]. 2018, 18(3): 318-27.

[4]陈建蓉, 张艳, 钱霞, et al. PDCA 循环在 RICU 多重耐药菌感染患者接触隔离中的应用 [J]. 2015, (30): 289-90.

[5]黄勋, 邓子德, 倪语星, et al. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识 [J]. 2015, 14(1): 1-9.

[6]胡必杰, 付强, 王贵强. 中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌 (CRO) 感染预防与控制技术指引 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(13): 2075-80.

[7]NORDMANN P, NAAS T, POIREL L J E I D. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. 2011, 17(10): 1791.

[8]TÖRÖK M, CHANTRATITA N, PEACOCK S J C O I M. Bacterial gene loss as a mechanism for gain of antimicrobial resistance [J]. 2012, 15(5): 583-7.

[9]MUNITA J M, ARIAS C A J V M O B P. Mechanisms of antibiotic resistance [J]. 2016: 481-511.

[10]DRAWZ S M, BONOMO R A J C M R. Three decades of β -lactamase inhibitors [J]. 2010, 23(1): 160-201.

[11]VERMA V, TESTERO S A, AMINI K, et al. Hydrolytic mechanism of OXA-58 enzyme, a carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase from *Acinetobacter baumannii* [J]. 2011, 286(43): 37292-303.

[12]AGUAYO-REYES A, QUEZADA-AGUILUZ M, MELLA S, et al. Molecular basis of methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. 2018, 35(1): 7-14.

[13]李雪寒, 收藏 李 J. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药机制及检测方法研究进展 [J]. 2019, 5.

[14]邢龄艺, 荆瑶瑶, 冯京, et al. 细菌耐药机制研究进展及新药研发策略 [J]. 2023, 42(1): 127-36.

[15]陈金莲, 医学信息 刘 J. 鲍曼不动杆菌耐药机制及治疗现状的研究 [J]. 2022.

[16]陈肖, 王立坤, 刘卫东, et al. 鲍曼不动杆菌的致病因子和耐药机制 [J]. 2021, 48(2): 162-5.

[17]吴忠伟, 王珊珊, 赵建平, et al. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌耐药机制及抗菌药物的选择 [J]. 2020, 26(1): 138-42.

[18]朱雄林, 冯显红, 杨梅, et al. 医院铜绿假单胞菌感染分布及耐药机制研究 [J]. 2022.

[19]秦柯君, 曹献芹, 陈派强, et al. 铜绿假单胞菌临床分布及耐药机制研究 [J]. 2021, 16(2): 224-7.

[20]临床儿科杂志 俞 J. 碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌耐药机制与治疗现状 [J]. 2023, 41(8): 561-5.

[21]王帅涛, 高倩倩, 成娟丽, et al. 铜绿假单胞菌生物被膜组成及其受体感应系统和 c-di-GMP 调控的研究进展 [J]. 2021, 61(5): 1106-22.

[22]陈咏君, 郎华, 徐芳莞, et al. 耐碳青霉烯酶铜绿假单胞菌外膜蛋白 OprD2 基因型的研究 [J]. 2021, 16(3): 20-3.

[23]胡付品, 郭燕, 朱德妹, et al. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. 2021, 21(4): 377-87.

[24]ORGANIZATION W H. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022-2020 data [J]. 2022.

[25]王俊, 文建国, 实用预防医学 张 J. 信息化监测新模式在医院多重耐药菌预防控制中的应用 [J]. 2020, 27(4): 463-5.

[26]廖小春, 江苏卫生事业管理 周 J. 多重耐药菌目标性监测及管理对策 [J]. 2020.

[27]SANSONE M, HOLMSTROM P, HALLBERG S, et al. System dynamic modelling of healthcare associated influenza—a tool for infection control [J]. 2022, 22(1): 1-10.

[28]林露, 张菊, 李刚, et al. 失效模式与效应分析联合 PDCA 循环在重症监护病房多重耐药菌院内感染防控中的应用 [J]. 2022.

[29]中华养生保健 张 J. 多学科协作危急值管理模式在 ICU 多重耐药菌感染防控中的应用效果分析 [J]. 2024, 42(3): 139.

[30]姬海燕, 王红霞, 白雪, et al. 医院环境物体表面消毒效果观察 [J]. 2023, 40(6): 445-7.

[31]段美博, 何歆姿, 齐劲尧, et al. 抗多重耐药菌药物的研究进展 [J]. 2023, 40(12).

[32]冯静静, 冯春霞, 中华灾害救援医学 陈 J. 院感专业培训对医院感染管理效果的影响 [J]. 2020, 8(3): 144-6.

[33]JOURBERT D, CULLATI S, BRIOT P, et al. How to improve hospital admission screening for patients at risk of multidrug-resistant organism carriage: a before-and-after interventional study and cost-effectiveness analysis [J]. 2022, 11(2): e001699.

[34]闫丽, 满招娣, 孔庆芳, et al. 某医院物体表面和工作人员手卫生现状调查 [J]. 2023, 40(1): 33-4.