

· 讲座 ·

β -内酰胺类抗生素耐药性的产生及其对策

董宗祈

(湖北省武汉市儿童医院, 湖北 武汉 430016)

[中图分类号] R978.1⁺1 [文献标识码] C [文章编号] 1008-8830(2000)05-0364-03

细菌对抗生素耐药的问题,已成为临床医师每天都要遇到的难题。近年来,社区获得性感染耐药菌常见的有流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、沙门菌属和志贺杆菌;院内感染常与抗生素治疗失败有关,常见的细菌以金葡菌、革兰阴性杆菌(大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌、阴沟杆菌、绿脓杆菌、沙雷菌)和肠球菌为主^[1]。

1 β -内酰胺类抗生素抗菌活性及耐药性的产生因素

β -内酰胺类抗生素的抗菌活性取决于三个因素:对于细菌内青霉素结合蛋白(Penicillin Binding Protein, PBP)的亲合力(PBPs是位于细菌细胞质膜上的糖苷肽生物合成酶), β -内酰胺类抗生素与PBPs结合可抑制细菌细胞壁的形成;抗生素穿透细菌细胞膜微孔的能力(抗生素必须通过微孔以穿透外膜);对 β -内酰胺酶水解的稳定性(抗生素必须避开细菌胞质内的 β -内酰胺酶,不然抗生素将被灭活)。

细菌对 β -内酰胺类抗生素产生耐药的机制也主要包括三个方面:细菌产生 β -内酰胺酶,该酶可以使 β -内酰胺类抗生素的活性基团—— β -内酰胺环断裂而失去抗菌活性;细菌外膜对抗生素的通透性下降,使细菌内抗生素的浓度降低;细菌内PBPs发生改变,使抗生素不能与之结合。

迄今为止报道的 β -内酰胺酶超过300种。1990年Ambler根据酶分子结构的不同把酶分为A、B、C、D四型,A、B、D类酶活性基团为丝氨酸,C类酶的活性基团为锌。其中A、D类酶可被 β -内酰胺酶抑制剂所抑制。1995年Bush将 β -内酰胺酶分为四型:其中重要者为第I和II型。

第I型酶为染色体介导的AmpC型 β -内酰胺

酶,产生AmpC型酶的细菌有阴沟杆菌、绿脓杆菌、枸橼酸杆菌和沙雷氏菌等,它主要作用于头孢菌素类。不能被 β -内酰胺酶抑制剂所抑制。AmpC酶的产生有两种可能:一种是在诱导剂存在时暂时高水平产生,当诱导剂不存在时,酶的产生量随之下降;另一种是由于染色体上控制酶高水平表达的基因发生突变,酶便可持续稳定高水平产生,从而使超广谱头孢菌素、广谱青霉素和氨曲南失去抗菌活性。由这种耐药菌引起的感染,病死率很高。以前认为第二组细菌(肠杆菌属)只产生典型的AmpC型酶,但目前的一些研究提示它们也能产生第二型酶即超广谱 β -内酰胺酶(ESBL),包括TEM-1,TEM-2,SHV-1,OXA-1等。

第II型酶是由质粒介导的ESBLs(TEM-1,2和SHV-1的变异体等8个亚型),主要由肺炎克雷伯杆菌、大肠杆菌及大肠杆菌属、枸橼酸杆菌、沙雷菌属和沙门菌属产生。作用于大多数青霉素、第一、二、三代头孢菌素和单环类。第四代头孢菌素、碳青霉烯类不受该酶作用,并可被 β -内酰胺酶抑制剂所抑制。ESBLs可将耐药质粒以转化、传导、接合、易位、转座等方式传播给其它细菌,从而导致多种细菌都产生耐药性,细菌对3种以上不同类抗菌药物耐药者即可称为多重耐药。一项肺炎克雷伯杆菌的研究发现,216株细菌中有32株产生ESBLs(14.8%),而用过第三代头孢菌素的患者产生ESBL肺炎克雷伯杆菌的分离率比未用过的患者明显增高(31%比3%, $P < 0.01$),说明第三代头孢菌素与ESBLs的产生密切相关。故有人认为第三代头孢菌素类抗生素的滥用是引起这类耐药细菌出现的主要因素。调查还发现,酶抑制剂类药物、亚胺培南

[收稿日期] 2000-02-17

[作者简介] 董宗祈(1935-),男,大学,教授。

类与ESBLs的产生无关。

由质粒介导的AmpC型β-内酰胺酶,主要由肺炎克雷伯杆菌、大肠杆菌产生,主要作用于大多数青霉素、第一、二、三代头孢菌素和单环类。第四代头孢菌素、碳青霉烯类不受该酶作用^[1~6]。

ESBLs及AmpC酶的检测方法:目前较常用的检测ESBLs的方法是双纸片协同试验和1999年NCCLS法规所确定的ESBL表型确证试验。ESBLs阳性的判断标准是,当含克拉维酸复合制剂的抑菌圈较单药的抑菌圈扩大5 mm以上或含克拉维酸复合制剂的MIC较单药的MIC低8倍以上。区分ESBLs和AmpC酶的方法是,在发现细菌对第三代头孢菌素耐药以后,加酶抑制剂,如果能被其高效抑制,则为ESBLs,否则为AmpC酶。

2 解决β-内酰胺类抗生素耐药的对策

2.1 应用β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂

β-内酰胺酶抑制剂(抑制ESBLs):目前有三种β-内酰胺酶抑制剂,包括克拉维酸、舒巴坦和三唑巴坦,这三种酶抑制剂都具有β-内酰胺环,可以与β-内酰胺酶竞争性结合,但不具有抗菌活性。酶抑制剂并非能与所有的β-内酰胺类抗生素随机组合。现已上市的有:克拉维酸与阿莫西林、克拉维酸与替卡西林、舒巴坦与氨苄西林、舒巴坦与头孢哌酮和三唑巴坦与派拉西林。β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂,可以显著降低金葡菌、流感嗜血杆菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌、脆弱类杆菌和奇异变形杆菌等的最低抑菌浓度(MIC)。β-内酰胺酶抑制剂可以有效地抑制ESBLs,但对AmpC酶的作用不好,而第四代头孢菌素则对AmpC型酶有效,但对AmpC酶的作用不好,而第四代头孢菌素则对AmpC型酶有效,但对ESBL酶的疗效不确定。美国感染性疾病协会、欧洲呼吸协会、美国胸科协会和Paul-Ehrlich学会均将β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂纳入治疗社区获得性肺炎的用药指南。美国胸科协会在成人医院获得性肺炎治疗指南中指出,医院获得性肺炎无论病情轻重,均推荐将β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂作为核心治疗方案之一。一组治疗儿童感染的研究显示,舒巴坦与氨苄西林的临床有效率为86%~95%,细菌清除率为85%~97%。另一组应用舒巴坦与氨苄西林和头孢呋辛治疗成人细菌性上感的对照研究显示,二者的临床疗效分别为100%和95%,副作用分别为18%和7%,差别不

显著。舒巴坦与头孢哌酮的体外抗菌活性研究发现,第一组细菌(大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌)对舒巴坦与头孢哌酮高度敏感,第二组细菌(肠杆菌属、枸橼酸杆菌)对舒巴坦与头孢哌酮的敏感性较第一组差一些,但较其它第三代头孢菌素有所提高。变形杆菌、不动杆菌和对甲氧西林敏感的葡萄球菌,对舒巴坦与头孢哌酮高敏。绿脓杆菌对舒巴坦与头孢哌酮的耐药率为17%,与头孢他啶、亚胺培南一致。舒巴坦与头孢哌酮和亚胺培南治疗下呼吸道感染的对照研究显示,两组的临床有效率和细菌清除率无差异,但舒巴坦与头孢哌酮组的副作用发生率显著低于亚胺培南组。舒巴坦与头孢哌酮和头孢噻肟治疗中重度细菌感染的研究也显示,两组临床疗效分别为95%和90%,细菌清除率分别为85%和81%,几乎相似。

2.2 应用第四代头孢菌素

产生β-内酰胺酶的细菌,在对抗β-内酰胺类抗生素时,有两个非常重要的条件:(1)广谱青霉素和许多头孢菌素对I型AmpC酶具有较高的亲和力;(2)I型AmpC酶水解β-内酰胺类抗生素的能力。第四代头孢菌素(头孢吡肟,头孢匹罗, Cefclidin, Cefozopran, Cefquinome, Cefluprenam, BO-126, Cefoselis, FK-518, YM-40220等)是由第三代头孢菌素发展而来,是与第三代有明显区别的新一代头孢菌素,由于结构的改变,它可以很快地穿透革兰阴性杆菌外膜的微孔通道,使细菌的胞内很快地形成更高的药物浓度。根据分子结构C-7位上侧链的不同,可以将其分为两个亚类,即5-氨基-2-噻唑亚类(头孢吡肟)和2-氨基-5-噻唑亚类(头孢匹罗)。它们有以下特点:(1)以头孢吡肟为例,它具有两性离子,头孢环第4位上带负电荷,第3位上的4价氮上具有一个带正电荷的亚基。它比仅带负电荷的其他头孢菌素,如头孢噻肟和头孢他啶,能更快地穿透革兰阴性杆菌外膜的微孔通道,使细菌的胞内很快地形成更高的药物浓度;(2)它们对由染色体介导的I型酶有很好的稳定性,特别是对其中由基因介导的AmpC型酶也有很好的稳定性。因为它对I型AmpC酶的亲和力低,能够避免在细菌的胞质内被水解;(3)对细菌的PBP3亲和力大,对PBP2有更高的亲和力,而革兰阴性杆菌细胞壁中的PBP2较其它PBPs少,PBP2靶位上只要有较少的抗生素分子就能达到饱和,所以抗菌活性强;(4)细菌只需经过一次突变,便可产生对第三代头孢菌素的耐药性,而对第四代头孢菌素产生耐药则需要

经过多次突变。因其不易诱导耐药产生,故在治疗上或维持其敏感性。同时加强了对革兰阳性菌的抗菌作用,故它具有抗革兰阳性和革兰阴性菌的活性,包括对第三代头孢耐药的菌株。可以静注和肌注,肌注比头孢三嗪具有更好的耐受性。如果需要联合用药,头孢吡肟与氨基糖甙类抗生素具有协同作用。对照研究显示,头孢吡肟与丁胺卡那合用在抗绿脓杆菌时有协同作用,而丁胺卡那与环丙沙星或亚胺培南合用具有拮抗作用^[7~9]。

2.3 选用碳青霉烯类和青霉烯类抗生素

碳青霉烯类的第一代有亚胺培南(Imipenem)和帕尼培南(Penipenem),前者需与去氢肽酶抑制剂合用,后者为减轻毒性需配合使用 betamipron。第二代有美罗培南(Meropenem)和百阿培南(Biapenem),可以单独使用。其特点有:(1)对革兰阳性和革兰阴性菌、厌氧菌均有抗菌活性,抗菌谱广;(2)对大肠杆菌等革兰阴性菌的作用点是 PBP2 和 PBP3,主要是 PBP2,能使细菌很快变成球形而破坏死亡,因而内毒素释放少,对革兰阳性菌的作用点是 PBP1 和 PBP2,对绿脓杆菌外膜的通透性强;(3)MIC 与 MBC 接近;(4)对革兰阴性菌有抗生素后效应(PAE);(5)对大多数 β -内酰胺酶稳定,对 ESBL 也稳定;(6)亚胺培南可被肾去氢肽酶(DHP-I)抑制剂分解;(7)有的品种可与 γ -氨基丁酸(GABA)受体结合,有一定中枢神经毒性。鉴于嗜芽窄食单胞菌、洋葱假单胞菌等,是碳青霉烯类的天然耐药者,耐药的 MRS、肠球菌属和绿脓杆菌等已日益增多,源于染色体和含锌质粒的碳青霉烯酶已经出现,因此除特殊情况外不能滥用碳青霉烯类。

青霉烯类有呋罗培南(也称法洛培南)(fropenem, faropenem),和利替培南酯(ritipenem aceosil),其特性有:(1)抗菌谱广、抗菌活性强,对需氧菌与厌氧菌都有良好的抗菌作用;(2)对静止状态的细菌也有杀灭作用;(3)对 β -内酰胺酶高度稳定,并有抑制作用。对 ESBL 产生菌和 AmpC 酶产生菌也有良好的抗菌作用。

2.4 循环使用抗生素以保持其高抗菌活性

循环使用抗生素的概念又重新活跃起来,其依据是恢复调节基因发生突变理论,有人推荐,在经验性治疗严重的全身感染时, β -内酰胺类抗生素应循环使用,即先用三或四代头孢菌素,然后停下来换用酶抑制剂复合药,再停下来换用碳青霉烯类抗生素,再回到使用第三或四代头孢菌素,如此依次循环。美国芝加哥一所教学医院,由于医院制定了一套控

制抗生素使用的对策,10年来,第三代头孢菌素一直保持了较高的抗菌活性,延迟了耐药性的发展。

2.5 其他

产生 ESBLs 菌中的多数仍对头霉素(头孢西丁、头孢美唑和头孢替坦)敏感。对重症 MRS 感染宜用万古霉素或替考拉宁,并依药敏加用磷霉素、夫西地酸、利福平或米诺环素。VRE 中的 Van A 型对万古霉素或替考拉宁耐药,可用氨苄西林、阿莫西林、头孢曲松或头孢噻肟中之一与氨基糖甙类中之一联合。VRE 中的 Van B 型对万古霉素耐药而对替考拉宁敏感,故可采用替考拉宁与氨基糖甙类或环丙沙星联合。

虽然目前 β -内酰胺类抗生素面临众多的 β -内酰胺酶的挑战,但我们不能丧失信心。应该在细菌室的帮助下,合理地有针对性用药,有可能保持和延长优秀抗生素使用时限。

[参 考 文 献]

- [1] Jones RN. The current and future impact of antimicrobial resistance among nosocomial bacterial pathogens [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1992, 15(2 suppl): 3s-10s.
- [2] Goldberg DM. The cephalosporins [J]. *Med Clin North Am*, 1987, 71(6): 1113-1133.
- [3] Gustaferson CA, Steckelberg JM. Cephalosporins antimicrobial agents and related compounds [J]. *Mayo Clin Proc*, 1991, 66(10): 1064-1073.
- [4] Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents [J]. *Infect Dis North Amer*, 1995, 9(3): 497-530.
- [5] Cornaglia G, Russell K, Satta G, et al. Relative importance of outer membrane permeability and group 1 beta-lactamase as determinants of meropenem and imipenem activities against *Enterobacter cloacae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39(2): 350-355.
- [6] Sanders CC. New beta-lactams: New problems for the internist [J]. *Ann Intern Med*, 1991, 115(8): 650-651.
- [7] Nikaido H, Liu W, Rosenberg EY. Outer membrane permeability and beta-lactamase stability of dipolar ionic cephalosporins containing methoxyimino substituents [J]. *Antimicrobial Agents Chemother*, 1990, 34(2): 337-342.
- [8] Pucci MJ, Boice-Sowek J, Kessler RE, et al. Comparison of cephime, cefpirome, and cefaclidine binding affinities for penicillin-binding proteins in *Escherichia coli* K-12 and *Pseudomonas aeruginosa* SC 8329 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35(11): 2312-2317.
- [9] Fung-Tome J, Huczko E, Pearce M, et al. Frequency of in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to cefepime, ceftazidime and cefotaxime [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32(9): 1443-1445.

(本文编辑:吉耕中)