



黏菌素耐药又高毒力 这类肺克要留心

染色质介导是主要耐药机制,黏菌素耐药肺克高毒力主要在 ST11 群

▲ 北京协和医院检验科 杨启文

黏菌素是一种针对革兰阴性菌的广谱抗菌药物,但由于肾毒性和神经毒性,目前作为最后的一线用药,治疗由多重耐药菌引起的感染。多重耐药的肺炎克雷伯菌目前已被报道合并高致病性。哪些耐药肺炎克雷伯菌有高致病性?什么原因导致其耐药和高毒力?笔者团队针对多中心收集的黏菌素耐药肺炎克雷伯菌(CoRKp),就分子耐药机制、毒力和生物膜形成能力等方面进行综合研究,针对表型和基因型研究了 CoRKp 对临床感染和治疗的耐药与毒力威胁。

结果显示,2017-2018 年中国 CoRKp 中 mcr 基因的流行率较低,染色质介导的耐药机制特别是修饰过的 mgrB 导致的 phoPQ 表达上调是主要的耐药机制。此外,大部分聚集在 ST11 群的 CoRKp 菌株也是高毒力肺炎克雷伯菌(hvKp),可能与目前报道的 CoRKp 高死亡率有关。因此,应持续监测黏菌素耐药的肺炎克雷伯菌。(Emerg Microb Infect.3 月 3 日在线版)



杨启文 教授

双组分系统基因突变是菌株耐药原因

研究对 2017-2018 年中国不同地区 22 家三甲医院的 1884 株肺炎克雷伯菌进行黏菌素 MIC 复查,共有 14 株耐药,涵盖 7 个不同 ST 型,其中 ST11 为主要亚型(7/14)。

14 株 CoRKp 中存在 13 株多重耐药菌,其中含有 3 株广泛耐药菌和 1 株全耐药菌株。对质粒介导的耐药机制分析发现,3 株存在 mcr 基因,2 株携带 mcr-1.1,1 株携带 mcr-8.2,染色质介导的耐药机制是导致 Kp 对黏菌素耐药的主要原因。耐药组中 phoPQ 和 pmrA 基因表达量显著高于敏感组,其中 phoQ 基因与 MIC 具有极

显著相关性。

通过多因素回归分析首次得到 MIC 与转录水平间的关系: $MIC = 4.121 \times pmrA + 3.501 \times phoQ - 0.34$ 。且研究首次报道了 pmrAB 上的突变,分别是 pmrA 上的 S204L,pmrB 上的 M285L 和 D313N,其中 D313N 突变可使 MIC 升高 16 倍,构象分析后推测其可能增强菌株 ATP 结合能力,进而升高 MIC。

此外,本研究发现,部分菌株存在附属基因 crrAB 系统,但其在耐药中功能未知。本研究认为,多种突变造成的双组分系统及调控基因异常表达是菌株耐药的原因。

全基因组分析发现,共有 6 株 CoRKp 携带高毒力生物标记基因,ST 型别分别是 ST11、ST86 和 ST5253。ST86-K2 菌株含有全部 5 个高毒基因,ST11 的 4 株菌中携带 iroB、iucA、mpaA 和 mpaA2 等基因,ST5253-K28 的基因型

本研究利用结晶紫法检测 CoRKp 48 h 生物膜形成情况,发现其中 4 株耐药菌是生物膜强生成菌,5 株均具有中等生物膜形成能力。将 8 mg/L 作为耐药菌高低 MIC 的分界点,发现低 MIC 组

黏菌素耐药肺克流行可能导致临床治疗失败

高毒菌株携带 iucA 和 iroB 基因。

腹腔模型生存曲线表明,与高毒标准株 NTUH-K2044 和实验室提供的低毒对照株 QD110 相比,来自 ST86 的菌株表现出高于 K2044 的毒力,4 株高毒基因型的 ST11 菌

株与 2 株不携带高毒基因的 ST11-K64 菌株均属于中毒菌株,包括 ST5353 在内的其余 7 株 CoRKp 则生存曲线与 QD110 无显著型差异。此外,CoRKp 的毒力与 MIC 呈显著正相关。

有研究表明,双组

分高表达后对细胞外膜的修饰可以导致菌株毒力增加。这与本研究发现的 hv-CoRKp 的高流行率都提示 CoRKp 的流行可能导致临床治疗失败,未来应持续关注肺炎克雷伯菌对黏菌素的耐药率、耐药机制及致病力。

低 MIC 组具有更强的生物膜产生能力

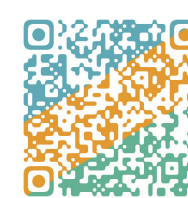
具有更强的生物膜产生能力,约为高耐药组的 4 倍。

对生物膜强生成菌进行转录组测序,共发现 623 个差异基因。其中上调基因 416 个,主要富集在淀粉和蔗糖代谢、磷酸转移酶系统、丁酸代谢

和硒化合物代谢。207 个下调基因,主要在不同环境下丰富的微生物代谢途径、核糖体和碳代谢。

铜绿假单胞菌曾有研究表明,生物被膜与双组分系统存在一定关系,未来可对 CoRKp 菌

株生物膜和耐药展开详细研究。



扫一扫
关联阅读全文

异基因造血干细胞移植 口咽部有定植菌 患者预后差

▲ 苏州大学附属第一医院血液科 吴小津

口咽部定植菌在异基因造血干细胞移植患者中的作用较少报道。笔者团队研究了异基因造血干细胞移植患者的口咽部定植菌的特征,并进一步发现,口咽部定植菌与异基因造

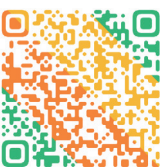
血干细胞移植患者的移植结果有关。移植期间进行咽拭子培养可用于监测口咽部微生物情况。(Transpl Cell Ther.5 月 16 日在线版)

研究纳入 2018 年 1 月至 2020 年 12 月在苏州大学附属第一医院进行异基因造血干细胞移植的 1267 例患者相关病例资料。根据患者在移植前或移植当天咽拭子培养结果分为定植菌阳性组和阴性组。

在定植组中共检出 37 株肺炎克雷伯菌,其中 29.73% 耐药;阴沟肠杆菌 19 菌,15.79% 耐药;铜绿假单胞菌 7 株,42.86% 耐药;鲍曼不动杆菌 17 株,70.59% 耐药;嗜麦芽窄食单胞菌 34 株,100% 耐药。

定植组中,90 例患者随后出现感染,37 例患者在整个过程中未发生感染。在定植组患者的咽拭子中分离到 82 例革兰阴

性单菌株。定植菌阳性组和阴性组在口咽黏膜炎、EBV 感染、急性排异反应及复发等结果无差异。而定植菌阳性组的粒系植入(HR=0.71)和血小板植入(HR=0.69)显著低于定植菌阴性组。定植菌阳性组较阴性组更易发生血流感染(HR=6.09),且从定植菌阳性组分离得到的菌株与相应的血培养分离的菌株的一致率为 73.3%。定植菌阳性组较阴性组更易发生 CMV 感染(HR=1.41)。定植菌阳性组在移植后 100 d 的非复发死亡率比阴性组高(HR=3.46)。定植菌阳性组在移植后 100 天的生存率较阴性组显著降低(HR=3.38)。



扫一扫
关联阅读全文

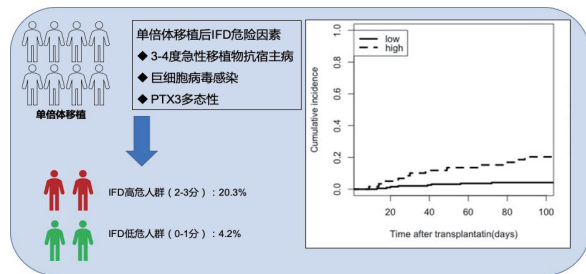
Haplo-HSCT 后真菌感染有更精准的预测模型

▲ 北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 赵晨 孙于谦

侵袭性真菌病(IFD)是单倍体造血干细胞移植(Haplo-HSCT)后的重要并发症。抗真菌预防可降低 Haplo-HSCT 后 IFD 发生率 and 全因死亡率。然而对于低风险患者,抗真菌预防并不会带来显著益处,还可能由于医疗费用和器官损害而导致极大的负担;而对于高风险患者,预防不足可能会带来严重后果。

北京大学人民医院血液病研究所一项研究显示,供受者 PTX3 在 rs2305619 的多态性增加 IFD 风险,并探索性地建立了中国汉族人群单倍型相合移植后基于临床因素及宿主遗传因素的 IFD 风险评估系统。(BMC Infect Dis.2022;22:292)

研究纳入 251 例 2016-2018 年在北京大学血液病研究所接受单倍体移植的中国汉族患者,观测移植后 1 年内发生 IFD 事件的



临床结局。其中,IFD 患者 22 例(8.8%),确诊和疑似 IFD 的发病率分别 2.79% 和 5.98%,1 年累计发生率为 8.30%。同时对 251 例受者及其供者的 41 种宿主免疫相关分子基因多态性进行检测。多因素分析显示,IFD 的独立危险因素为 3-4 级急性移植物抗宿主病、巨细胞病毒感染、供受体 PTX3 在 rs2305619 的多态性。

在 IFD 独立预测因素基础上,结合变量 3-4 级急性移植物抗宿主病、巨细胞病毒感染、受体和供体 PTX3 在 rs2305619 的多态性开发了 IFD 评分系统,将患者分为低危(0-1 个高

危因素)和高危(2-3 个高危因素)组。低危组和高危组 30 天和 100 天 IFD 的累计发生率分别为 2.1% 和 10.2%、4.2% 和 20.3%。此外,PTX3 在 rs2305619 处的纯合子和杂合子 30 d 和 100 d 的 IFD 发生率分别为 7.9% 和 2.3%、15.8% 和 4.6%,表明 PTX3 在 rs2305619 处的纯合子增加了 IFD 易感性。这些结果表明,该评分系统可用于患者咨询,并为进一步干预提供准则。



扫一扫
关联阅读全文



主办: 中国医药教育协会感染疾病专业委员会
 协办: 解放军呼吸病研究所

主 编: 刘又宁 俞云松
 执行主编:
 王 睿 徐英春 黄晓军
 邱海波 王明贵 陈伯义
 胡必杰
 本期轮值主编: 杨启文
 编 委:
 陈良安 解立新 施 毅
 曹 彬 李光辉 马晓春
 张湘燕 刘开彦
 青年编委:
 余丹阳 蔡 芸 陈文森
 胡付品 胡 炯 黄英姿
 梁志欣 杨启文 张静萍
 周 华