



俞云松课题组发现头孢地尔耐药新机制

β 内酰胺酶 PER-1 在鲍曼不动杆菌头孢地尔耐药中发挥重要作用

▲浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科 俞云松 华孝挺

日前, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科俞云松/华孝挺课题组发表一项研究证实, β 内酰胺酶 PER-1 在鲍曼不动杆菌头孢地尔耐药中发挥重要作用。(Antimicrob Agents Chemother.2022;66:e0082822)

鲍曼不动杆菌是最重要的医院病原体之一。根据中国抗菌药物耐药监测网(CHINET)数据, 2021年, 不动杆菌属对除多黏菌素和替加环素外的大多数抗菌药物的耐药率接近或高于50%。鲍曼不动杆菌在中国的耐药率如此之高, 迫切需要新的抗菌药物。头孢地尔是一种新的铁载体类头孢菌素, 在革兰阴性细菌中显示出强大的体外抗菌活性。目前报道的头孢地尔耐药机制主要有



Structural Basis of PER-1-Mediated Cefiderocol Resistance and Synergistic Inhibition of PER-1 by Cefiderocol in Combination with Avibactam or Durlabactam in *Acinetobacter baumannii*

产 β 内酰胺酶和铁转运系统的突变。

研究从中国3家医院收集了131株鲍曼不动杆菌。体外药敏实验显示, 头孢地尔浓度 ≤ 2 mg/ml时, 97.71%的鲍曼不动杆菌生长受抑制, 仅3株对头孢地尔耐药。MIC₅₀和MIC₉₀分别为0.5 mg/ml和1 mg/ml。对全基因组测序数据进行分析, 3株耐药菌株均为ST2型, 携带 β 内酰胺酶编码基因bla_{PER-1}、bla_{OXA-23}、bla_{OXA-66}和bla_{ADC-25}。

研究分别检测了阿维巴

坦杜洛巴坦和舒巴坦在抑制由PER-1介导的头孢地尔耐药方面的作用。结果显示, 阿维巴坦使头孢地尔耐药菌株MIC下降32倍以上, 而杜洛巴坦引起64倍的头孢地尔MIC下降。为研究不同 β 内酰胺酶抑制剂对PER-1的抑制作用, 以头孢硝噻吩作为报告底物进行竞争实验, 杜洛巴坦的K_i值显著低于阿维巴坦(0.0016 $\pm$ 0.0009 mM与0.48 $\pm$ 0.02 mM)。

总之, 研究表明, 头孢地尔对收集自中国的131株临床鲍



俞云松 教授

曼不动杆菌有很强的体外抗菌活性。而产PER-1是介导头孢地尔耐药的关键因素, 且bla_{PER-1}拷贝数与耐药水平呈正相关。在阿维巴坦或杜洛巴坦存在时, PER-1介导的鲍曼不动杆菌头孢地尔耐药可以被抑制。



关联阅读全文

探索 Q 热病原的免疫靶向小分子抗感染药

▲吉林大学第一医院呼吸与危重症医学科 宋磊 李丹

Q 热(Q fever)是流行于世界各地的一种自然疫源性人畜共患传染病, 在急性感染后可转为心血管和肝脏等器官的慢性感染, 长久不愈甚至造成死亡, 也可在妊娠期复发引起流产。Q 热病原体为贝氏柯克斯体, 该菌抗逆能力强, 131℃高温超过15 min方可灭活, 在常温的干奶粉中可存活40个月, 感染组织经甲醛固定4~5个月仍可检测到具有感染力的病原体。

我国地域跨度大, 动物宿主和媒介种类繁多, 特别在东

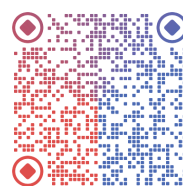
北和内蒙等地区, Q 热发病率近年呈上升趋势。目前 Q 热的有效治疗方法不多, 针对性抗生素多西环素在治疗慢性感染时不仅需长期服用, 且副作用大。

贝氏柯克斯体属于军团菌科, 可利用IV型分泌系统(T4SS)转运毒力因子到宿主细胞中, 缺失单一效应蛋白基因往往导致贝氏柯克斯体的毒力大幅减弱, 从而被宿主免疫系统清除。因此, 靶向抑制这些效应蛋白功能是预防和治疗 Q 热潜在的有效手段。

日前, 美国普渡大学和吉林大学第一医院呼吸与危重症医学科联合研究报道贝氏柯克斯体效应蛋白Cbu0513(CinF)能有效阻止诱导剂对NF κ B的激活。敲低CinF明显影响该病菌在细胞中的生长, 且能被野生型基因而非突变体CinFY362A回补。进一步实验表明, cinF缺失引起感染后第3天和第4天发生的IKK β 降解, 并伴随NF κ B激活。

本研究揭示, 远亲微生物中参与糖酵解的代谢酶可能通过水平基因转移被贝氏柯克斯

体所获得, 并进化成为可以干预宿主免疫反应的效应蛋白, 拓展了目前对病原体抑制宿主免疫策略的认识。另外, 本发现为开发靶向CinF的小分子抗感染药物奠定了基础, 对预防和治疗 Q 热有重要意义。



扫一扫
关联阅读全文

基于临床诊疗需求, 开展抗感染药物浓度监测

▲解放军总医院药剂科药物临床研究室 张娜 梁蓓蓓

中国人民解放军总医院药剂科药物临床研究室蔡芸团队, 以I期药代动力学实验室为依托, 建立以液质联用技术为基础、各类药代动力学模型为支撑、医院临床需求为导向的系列抗感染药物浓度监测平台, 有力促进了医院抗感染药物的临床合理应用。2021年12月, 团队首创的伏立康唑人脑脊液浓度检测新方法一文被英国皇家化学会主办的《Analytical Methods》选为封面文章。

团队现已开发出多种抗真菌、抗细菌药物血药浓度的检

测方法。可开展检测的药物包括氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑和艾沙康唑、康替唑胺、利奈唑胺、特地唑胺、替加环素、万古霉素、多黏菌素B等。上述药物除进行常规血样基质检测外, 根据临床非血样本检测的需求, 对部分药物在脑脊液(CSF)及肺泡灌洗液(BALF)中的药物浓度也可进行检测。

为满足临床用药多样性, 提高检测效率, 团队成功开发基于同类化学结构或临床常用组合的“套餐式”多种药物联测的方法, 实现了临床患者

一份样本可同时检测不同药物的浓度。

目前, 科室可接受来自解放军总医院各医学中心和外院的临床抗感染药物样本检测。未来, 团队将根据临床用药需求, 继续开发抗感染药物的高效监测方法, 为临床个体化给药提供数据参考。



扫一扫
关联阅读全文

mNGS 对诊断鹦鹉热衣原体肺炎有重要价值

▲北京协和医院检验科 陆旻雅 刘亚丽

病例简介

患者5 d前无诱因出现发热, 最高体温39.2℃, 伴干咳、咽痛、呕吐及纳差, 自行服用奥司他韦, 仍反复发热。同住家人于同期起病, 症状类似, 就诊前已完全缓解。体温38.7℃, 心率125次/min, 呼吸20次/min, 血压100/81 mmHg, 指尖血氧饱和度97%, 双肺未闻及干湿啰音。血常规示白细胞计数 $9.02 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比78.6%。超敏C反应蛋白105.98 mg/L。降钙素原0.09 ng/ml。新型冠状病毒核酸检测、甲流/乙流/呼吸道合胞病毒核酸检测均(-)。痰涂片、培养、支原体DNA、嗜肺军团菌DNA均(-)。胸部CT示右肺下叶磨玻璃影伴实变(图1)。同住家人胸部CT示左肺下叶、右肺中叶及下叶多发磨玻璃影、索条影(图2)。

经验性予口服奥司他韦及莫西沙星静脉输液治疗。因聚集性起病, 予单间隔离, 同时送检宏基因组二代测序(mNGS)检测, 患者及同住家人均显示: 鹦鹉热衣原体。追问病史, 家中饲养鹦鹉。考虑诊断鹦鹉热衣原体肺炎, 解除隔离, 停用奥司他韦及莫西沙星, 改为米诺环素首剂0.2 g, 之后0.1g, q12h口服。此后症状缓解, 体温恢复正常。

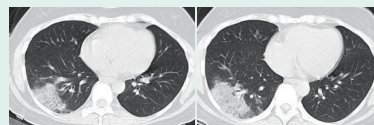


图1 患者胸部CT: 右肺下叶磨玻璃影伴实变

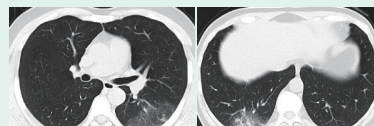
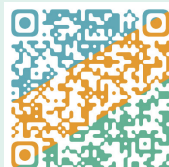


图2 患者同住家人胸部CT: 左肺下叶、右肺中叶及下叶多发磨玻璃影、索条影

病例分析

鹦鹉热衣原体为革兰阴性需氧的严格细胞内寄生病原微生物, 主要宿主为鹦鹉科鸟类, 人主要通过吸入患病鸟类排泄物等形成的气溶胶而感染。既往关于鹦鹉热衣原体肺炎的病例报道较少见, 除整体发病率不高外, 更可能的原因是检测手段有限。常规检测手段主要包括血清学手段及细胞培养阳性率低, 且临床实验室难以开展。随着mNGS技术的推广应用, 对于疑难、罕见、危重感染病例的诊断发挥了巨大价值。鹦鹉热衣原体不存在于正常人标本, 一旦通过mNGS技术从呼吸道标本中检出, 即使序列数较低, 依然有很高的诊断价值, 结合临床及影像学表现, 可达到早期诊断鹦鹉热衣原体肺炎, 从而能尽早加用针对鹦鹉热衣原体的抗感染治疗, 改善预后。



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: 俞云松 刘又宁

执行主编:

陈伯义 陈良安 管向东

胡必杰 黄晓军 邱海波

王明贵 吴德沛 徐英春

本期轮值主编: 陈 衍

编 委:

解立新 杜小幸 符一骐

李 曦 刘紫锰 皮博睿

王 睿 许红阳 阎 雪

杨 震 苑 鑫 张 鑫

朱迎钢