

39(11):1404-1406.

- [11] 杨简,董航筠,程娟,等. 品管圈在改善急诊生化检验及时率中的应用[J]. 检验医学,2016,31(1):61-65.
- [12] 门莎莎,刘常军,董矜,等. 品管圈在降低免疫标本复检率中的应用[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(1):87-90.
- [13] 杨桂英,李雅柠,徐金平,等. 品管圈活动在提高住院患者微生物送检率中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(17):2500-2502.

- [14] 王秋节. 品管圈在本科临床教学质量持续改进中的应用研究[Z],2015.
- [15] 刘冬梅,甘培英,胡晓莲,等. 品管圈活动对降低临床实践带教差评率的影响[J]. 西部中医药,2014,27(12):45-47.
- [16] 姜会枝,田晓燕. 品管圈活动在实习生临床带教活动中的应用研究[J]. 中国继续医学教育,2016,8(25):14-16.

(收稿日期:2017-04-02 修回日期:2017-06-08)

• 综 述 •

产 KPC 肺炎克雷伯菌实验室及临床研究进展*

丁海综述,程莉审校

(南京大学医学院附属鼓楼医院检验科,江苏南京 210008)

关键词:肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯酶; 流行病学; 治疗; 感染控制

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.21.058 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)21-3269-03

肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)是 β 内酰胺酶的一种,在各类革兰阴性细菌中均可检测到,但主要存在于肺炎克雷伯菌(KP)。由于其分子流行病学特征在不同国家和地区各有特点,同时临床治疗耐碳青霉烯类 KP 感染的药物有限,KPC 阳性细菌感染的患者病死率较高。本综述中总结了 KPC 的流行病学特征、实验室检测和诊断方法、目前临床可用抗菌药物、治疗结果、感染控制措施等方面内容。由于目前治疗的局限性和研发药物的缺失,寻求积极有效的感染控制措施以控制产 KPC 的 KP(KPC-KP)的传播是当前的首要举措。

1 流行情况

自 1996 年美国加利福尼亚地区首次发现 KPC(AmblerA 型丝氨酸水解酶)以来,KPC 阳性革兰阴性细菌尤其是 KP 在全球范围内广泛播散,但其分子流行病学和临床特征却各有不同。KPC 播散的国际流行 ST 型是 ST258,以 KPC-2 和 KPC-3 最为常见^[1]。

我国首例 KPC-KP 于 2004 年从浙江省 75 岁重症监护室(ICU)患者痰液分离得到。随后,在我国东部地区众多 KPC 阳性肠杆菌科细菌被陆续发现。KPC-2 是我国的主要碳氢酶烯酶类型,主要存在于 KP 中。近期 1 项关于中国 9 个城市的调查发现,对碳青霉烯类抗菌药物不敏感的 95 株 KP 全部为 KPC-2 型阳性菌株。我国主要的 KPC 阳性 KP 属于 ST11 型,是 ST258 的变异型^[2]。

KPC-KP 在伊朗、希腊、哥伦比亚及我国主要以地方性爆发流行方式进行播散,而在澳大利亚、加拿大等则是由输入性病原菌引起,主要与国际间旅行密切相关。少数特殊情况,如英国,主要是由质粒播散而非菌株的克隆播散引起。

2 危险因素

了解产 KPC 菌株所致感染的危险因素,加强对这类致病菌的预防控制,对遏制其传播非常必要。1 项多中心的回顾性分析调查研究提出了 1 种鉴定住院患者携带 KPC-KP 的预测模型。该研究调查了意大利 5 家医院分离出 KPC-KP 住院患者 657 例,其中 426 例为感染患者。比较感染患者与非感染患者,发现以下危险因素:近期 ICU 入住史;侵入性导管检查史

或者手术引流史;近期 2 次或以上住院史;血液学肿瘤且近期使用碳青霉烯类药物或者氟喹诺酮类药物史;嗜中性粒细胞减少症^[3]。

Papadimitriou-Olivgeris 等^[4]研究 KPC-KP 肠道定植的危险因素发现,住院前是否有 ICU 入住史、并发症数量、抗菌药物使用情况、入院前感染等与该菌定植有关。患者在 ICU 入住期间 KPC-KP 感染的危险因素除 ICU 的一般危险因素(如气管切开术、导管置入数量及抗菌药物的使用等)外,前床使用者的情况及病床附近患者的感染史也极其重要^[5]。

3 实验室检测

当肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药或者敏感度降低时需要检测其是否产碳青霉烯酶。而当产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)或者高水平表达 AmpCs 的菌株表现出对头孢菌素-克拉维酸和头孢菌素-氯唑西林强协同效应时,也需高度怀疑是否产碳青霉烯酶^[6]。

目前,临床上通常采用改良 Hodge 试验(MHT)、Carba NP 试验、乙二胺四乙酸(EDTA)和苯硼酸抑制试验进行碳青霉烯酶表型确认试验。CHRO Magar KPC 和 ChromID CAR-BA 选择性培养基也可以用来检测碳青霉烯类耐药^[7-8]。此外,也可通过紫外分光光度计检测亚胺培南水解产物的变化来间接检测碳青霉烯酶^[9],或者采用飞行时间质谱直接检测碳青霉烯酶。但目前最可靠的检测方法是直接扩增编码碳青霉烯酶的基因^[10]。

4 治疗和病死率

有学者指出,KPC-KP 最佳的治疗方法取决于多重耐药菌株的特性,需根据药敏结果选择相应的治疗方法。KPC 可有效水解包括碳青霉烯类抗菌药物在内的 β 内酰胺类抗菌药物,且 KPC-KP 通常携带其他耐药基因,从而对喹诺酮、氨基糖苷类、复方磺胺甲噁唑等耐药,导致可用的疗法极其有限。

体外药敏结果显示,庆大霉素、替加环素、磷霉素、多黏菌素 B 对包括 KPC-KP 在内的耐碳青霉烯肠杆菌科细菌有较好的敏感度。但是单用 1 种药物可能导致其产生耐药性,因此临床上建议联合使用 2 种或 2 种以上有效药物。

* 基金项目:江苏省南京市医学科技发展资金资助项目(ZKX13028)。

有学者研究 2009—2010 年共 205 例耐碳青霉烯 KPC 血流感染患者,其中 163 例(79.3%)为 KPC-KP,其对庆大霉素、阿米卡星的耐药率分别为 31.2%、68.3%,但对环丙沙星耐药率高达 97.6%。单药治疗的病死率是 44.4%,而多药联合治疗的病死率降低到 27.2%。其中,使用碳青霉烯类药物联合其他药物时,病死率最低。碳青霉烯类药物联合氨基糖苷类、替加环素类或多黏菌素类药物,11 例患者未出现死亡^[12]。另有学者的研究结果也证实了此观点,并提出联合使用 2 种以上体外敏感药物时会提高血流感染 KPC-KP 患者的生存率^[13]。

阿维巴坦是 1 种临床试用的非 β 内酰胺环 β 内酰胺酶抑制剂,可以与其他 β 内酰胺类药物联合使用。美国 1 项调查研究表明,联合阿维巴坦和头孢他啶可有效抑制所有产 ESBLs 的菌株和产 KPC 的肠杆菌科细菌^[14]。

BAL30072 是类似氨基糖苷的新型研发药物,不仅可以抵抗 B 类金属 β 内酰胺酶(如 VIM 或者 IMP)的水解,还可抵抗 KPC 的水解。但其对 KPC-KP 的抗菌活性不佳,其原因可能是此类细菌同时携带有 SHV 或者 AmpC 基因^[15-16]。已证实 fluorocycline、eravacycline、neoglycoside sisomicin 衍生物、plazomicin(ACHN-490)等新型的药物在体外对耐碳青霉烯肠杆菌有良好的抗菌活性^[17-18]。

5 感染控制措施

KPC-KP 的播散已对公众健康造成了严重威胁。针对泛耐药革兰阴性杆菌的感染情况,世界各地都实施了不同的预防和控制措施^[19]。近期,美国纽约的 1 个项目组比较了 9 家邻近医院的感染控制措施实施状况,发现主动监测性分离培养可有效减少 KPC 阳性细菌的携带率^[20]。关于希腊手术室感染状况的回顾性调查发现,手卫生依从性可以减少 50% 细菌传播;而 Gagliotti 等^[21]研究发现,5.1% 的患者通过接触感染,因此筛选接触患者是监测无症状携带者的必要监测手段。

目前为止,尚未发现最佳的干预措施来减少住院患者间多重耐药革兰阴性杆菌的播散,关于干预控制措施对控制 KPC 播散的作用迫切需要进一步研究,且由于尚无任何措施独立有效,需要协同实施感染控制措施。

6 总 结

总之,KPC-KP 的出现,尤其是碳青霉烯类抗菌药物的耐药性细菌的出现,将愈发严重的耐药情况推向了更严峻的地步,细菌耐药性更加普遍,细菌将更易传播,其致命性也将更加严重。由于新型抗菌药物的研发尚未完成,积极寻找有效的感染控制措施对阻止耐药细菌引起的感染至关重要。

参考文献

- [1] Satlin MJ, Chen L, Patel G, et al. Multicenter clinical and molecular epidemiological analysis of bacteremia due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) in the CRE epicenter of the United States[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2017, 61(4): 2349-2365.
- [2] Tang Y, Shen P, Liang W, et al. ST11, A putative multiple plasmid co-harboring beta-lactamase genes blaKPC-2, blaCTX-M-14 and blaTEM-1 and trimethoprim resistance gene dfrA25 from a Klebsiella pneumoniae sequence type(ST)11 strain in China. [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171339.
- [3] Tumbarello M, Trecarichi EM, Tumietto F, et al. Predictive models for identification of hospitalized patients har-

boring KPC-producing Klebsiella pneumoniae[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2014, 58(6): 3514-3520.

- [4] Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al. Risk factors for KPC-producing Klebsiella pneumoniae enteric colonization upon ICU admission[J]. *J Antimicrob Ch*, 2012, 67(12): 2976-2981.
- [5] Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al. KPC-producing Klebsiella pneumoniae enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 77(2): 169-173.
- [6] Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(5): 432-438.
- [7] Gazin M, Paasch F, Goossens H, et al. Current trends in culture-based and molecular detection of extended-spectrum-beta-lactamase-harboring and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(4): 1140-1146.
- [8] Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. *Emerg Infect Dis*, 2012, 18(9): 1503-1507.
- [9] Bernabeu S, Poirel L, Nordmann P. Spectrophotometry-based detection of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 74(1): 88-90.
- [10] Burckhardt I, Zimmermann S. Using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry to detect carbapenem resistance within 1 to 2.5 hours[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(9): 3321-3324.
- [12] Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, et al. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2014, 58(4): 2322-2328.
- [13] Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(7): 943-950.
- [14] Sader HS, Castanheira M, Flamm RK. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam against gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in U. S. medical centers, 2011 to 2015[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2017, 61(4): 2083-2099.
- [15] Mushtaq S, Woodford N, Hope R, et al. Activity of BAL30072 alone or combined with beta-lactamase inhibitors or with meropenem against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and non-fermenters [J]. *J Antimicrob Ch*, 2013, 68(7): 1601-1609.
- [16] Straubinger M, Blenk H, Naber KG, et al. Urinary concentrations and antibacterial activity of BAL30072, a novel siderophore monosulfactam, against uropathogens after intravenous administration in healthy subjects[J]. *An-*

timicrob Agents Ch, 2016, 60(6): 3309-3024.

[17] Solomkin JS, Ramesh MK, Cesnauskas G, et al. Phase 2, randomized, doubleblind study of the efficacy and safety of two dose regimens of eravacycline versus ertapenem for adult community acquired complicated intra-abdominal infections [J]. Antimicrob Agents Ch, 2014, 58(4): 1847-1854.

[18] Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, et al. Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates [J]. J Antimicrob Ch, 2011, 66(1): 48-53.

[19] Ciobotaro P, Oved M, Nadir E, et al. An effective intervention to limit the spread of an epidemic carbapenem-re-

sistant strain in an acute care setting: from theory to practice [J]. Am J Infect Control, 2011, 39(8): 671-677.

[20] Landman D, Babu E, Shah N, et al. Transmission of carbapenem-resistant pathogens in New York City hospitals: progress and frustration [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(6): 1427-1431.

[21] Gagliotti C, Ciccarese V, Sarti M, et al. Active surveillance for asymptomatic carriers of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in a hospital setting [J]. J Hosp Infect, 2013, 83(4): 330-332.

(收稿日期: 2017-04-01 修回日期: 2017-06-18)

• 综 述 •

妊娠期高血压疾病的血清学研究进展*

曹 丽, 唐 丹, 张 羽, 林换弟, 张钗红 综述, 李红梅[△] 审校
(延安大学附属医院妇产科, 陕西延安 716000)

关键词: 妊娠期高血压; 血管活性因子; 单核细胞趋化因子-1; 白细胞介素; 中性粒细胞/淋巴细胞

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 21. 059 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)21-3271-03

妊娠期高血压疾病(HDP)是妊娠期特发疾病, 该病及其并发症会严重影响母婴结局, 但其发病机制尚未研究清楚。众多国内外学者认为, 可能的发病机制包括遗传因素、免疫炎症反应机制、血管内皮损伤机制、胎盘因素等。其中血管内皮损伤是关键环节。全身小血管痉挛使胎盘缺血、缺氧, 释放一系列细胞因子, 引起血管内皮细胞受损和系统性炎症反应, 最终导致该病的发生。与血管内皮损伤相关的血清细胞因子及炎症指标主要有血管内皮生长因子(VEGF), 单核细胞趋化因子-1(MCP-1), 白细胞介素(IL)及中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)等。本研究将综述以上几项指标与HDP的密切联系及其相关性, 为HDP的病因研究、临床预测及病情评估提供依据。

1 血管活性因子与HDP的关系

妊娠是复杂但又极其协调的生理过程, 整个过程通过免疫平衡、血管生成因子及抗血管生成因子的平衡等共同维持妊娠。而HDP发生后, 由于各种因素会导致胎盘缺血、缺氧等功能障碍, 使可溶性因子如VEGF、胎盘生长因子(PLGF)及可溶性内皮生长因子受体1(sFlt-1)等的合成和释放失衡, 引起广泛内皮损伤, 导致病理妊娠的发生^[1]。

1.1 VEGF与HDP的关系 VEGF是学者于1989年从牛垂体滤泡星状细胞培养液中提取的1种糖蛋白二聚体, 具有较强的促血管内皮分裂增殖能力^[2]。近年, 有研究表明, VEGF是1种多功能细胞因子, 参与了多种疾病的发生发展, 也通过不同机制作用于妊娠生理过程。一方面, 其具有促进内皮细胞增殖、趋化绒毛新生血管形成, 促使胎盘血管的形成; 另一方面, 其具有调节滋养细胞增殖与分化能力, 故VEGF表达减少会使胎盘血管形成不良, 导致胎盘血流灌注障碍, 从而损伤血管内皮功能。与此同时, VEGF也会影响滋养细胞的侵入功能, 使子宫螺旋动脉重铸障碍, 加重胎盘血流灌注障碍, 最终共同

导致HDP的发生。因此, VEGF与HDP相关性较强。范立叶等的^[3]研究显示, HDP各组孕妇血清VEGF明显低于对照组, 且随病情加重而呈下降趋势。巨容等^[4]报道, VEGF在胎盘母、子组织及新生儿脐血中的表达水平均低于健康孕妇, 故推测VEGF通过脐血影响胎儿在HDP母亲宫内生长发育。血清VEGF和彩色多普勒超声联合监测, 可间接推测胎儿宫内缺氧情况^[4]。循证医学证据显示, 以31 pg/mL为切点值预测HDP, 敏感度为94.4%, 特异度为72.9%^[5]。

1.2 sFlt-1与HDP的关系 sFlt-1是VEGF受体之一, 以可溶形式与VEGF相结合, 但不能转录其信号, 从而拮抗了VEGF生物学功效, 影响滋养细胞的增殖及侵入。薛峰等^[6]采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测64例HDP和60例健康孕妇孕30~36周血清中sFlt-1及PLGF水平, 发现研究组血清sFlt-1水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 为临床HDP提供了实验室诊断及预测方法, 可降低HDP并发症发生率及病死率。有报道称, 子痫前期患者血清sFlt-1水平明显升高, 与病情呈正相关关系, 可在发病前5周于母亲血清中检测到。目前, 欧洲众多国家已经将sFlt-1作为子痫前期的诊断及临床筛查项目^[7]。

1.3 PLGF与HDP的关系 PLGF来源于VEGF家族, 主要由胎盘滋养细胞合成分泌, 通过与其特异性受体结合发挥生物学效应, 影响血管内皮细胞功能及滋养细胞的增殖和浸润。研究显示, HDP组血清PLGF明显低于对照组, 且随病情加重而降低^[8]。已有研究证实, 其在孕早期和中期预测HDP有一定临床意义。韩瑾等^[9]对590例健康孕妇及118例HDP孕妇孕早期唐氏筛查时血清中PLGF水平进行检测, 发现HDP孕妇孕早期血清PLGF水平明显降低, 以血清PLGF水平小于或等于31.40 pg/mL作为诊断临界点时, 预测重度子痫前期敏感度为

* 基金项目: 陕西省延安市科学技术研究发展计划资助项目(2015HM01-10)。

[△] 通信作者, E-mail: liudengke02@126.com。