

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.24.029

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的研究进展*

李格格¹综述,吴显劲^{1,2,△}审校

1. 广东医科大学第一临床医学院,广东湛江 524023;2. 惠州市中心人民医院检验科,广东惠州 516001

摘要:自 1961 年首次在英国报道以来,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)已成为全球公共卫生优先事项之一,其高感染率和致死率给临床带来了极大的风险。近年来,随着 MRSA 在医疗机构、社区及牲畜环境中的广泛传播,以及多重耐药率的逐渐上升,亟需研发新型抗菌药物或其他替代性的治疗工具。而对 MRSA 的流行特征及耐药机制的了解是开发新药和治疗方案的基础。该文首先叙述了 MRSA 的流行病学特征,并着重介绍了 MRSA 的分类及流行克隆。详细探讨了 MRSA 的耐药机制,其中包括 SCCmec 元件、vanA 操纵子、生物膜及活性外排泵系统。该文总结了治疗 MRSA 感染的策略,包括抗菌药物治疗、噬菌体疗法及其他创新替代疗法。尽管当前面临多种挑战,但鉴于抗菌药物耐药性的不断上升,亟需加强对其监测及分子流行病学的研究。同时,应持续推动创新药物的研发,识别更多潜在的治疗靶点,以便优化 MRSA 感染的管理,并制订合理的联合治疗方案。

关键词:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 流行病学; 耐药机制; 治疗; 生物膜

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)24-3735-06

Progress of research on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus**LI Gege¹, WU Xianjing^{1,2,△}

1. The First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524023, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou, Guangdong 516001, China

Abstract: Since it was first reported in the United Kingdom in 1961, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has become one of the global public health priorities, with its high infection rate and lethality rate posing a significant clinical risk. In recent years, with the widespread spread of MRSA in healthcare facilities, communities and livestock environments, as well as the gradual increase in multi-drug resistance rates, there is an urgent need to develop novel antimicrobial drugs or other alternative therapeutic tools. And the understanding of the epidemiological characteristics and resistance mechanisms of MRSA is the basis for the development of new drugs and therapeutic regimens. The paper firstly describes the epidemiological characteristics of MRSA and highlights the classification and prevalent clones of MRSA. The resistance mechanisms of MRSA are explored in detail, which include the SCCmec element, vanA manipulator, biofilm and active efflux pump system. The paper summarizes strategies for treating MRSA infections, including antimicrobial drug therapies, phage therapies, and other innovative alternative therapies. Despite the current multiple challenges, there is an urgent need to enhance surveillance and molecular epidemiology of antimicrobial drug resistance in light of its rising prevalence. Meanwhile, the research and development of innovative drugs should be promoted continuously to identify more potential therapeutic targets in order to optimize the management of MRSA infections and to develop rational combination therapy regimens.

Key words: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; epidemiology; mechanism of resistance; treatment; biofilm

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)是携带 mecA/mecC 基因或苯唑西林最小抑菌浓度(MIC)≥

* 基金项目:广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金项目(2020A1515010283)。

△ 通信作者, E-mail:360846172@qq.com。

4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的金黄色葡萄球菌,已成为严重威胁人类健康的多重耐药菌^[1]。MRSA 传播迅速,耐药机制复杂,感染患者病死率高^[2]。目前研究显示,MRSA 被确定为全球造成患者死亡的主要耐药细菌,并在 2019 年造成了超过 10 万人的死亡^[3]。而在中国,根据耐药监测网提供的资料,MRSA 的感染率在过去的 5 年中一直维持在 30%左右的水平。MRSA 已从传统的医疗机构传播到社区和家畜环境中,新克隆为动物与人类建立了联系,进一步推动了 MRSA 的演化^[4]。MRSA 的遗传多样性主要表现为流行菌株的不断出现,引起流行克隆的不断变化,且不同类型 MRSA 的流行特征和耐药特点存在差异,从而影响临床症状及治疗^[2]。因此,了解 MRSA 的流行特点及耐药机制,探索预防和治疗 MRSA 感染的策略极为重要。

1 流行病学特点

MRSA 已成为医院、社区、动物医院、畜牧环境中的主要病原体,对公共卫生及畜牧业生产造成了危害^[4]。按照流行病学分类,从 1961 年首次发现到 20 世纪 80 年代,MRSA 感染主要发生在住院患者或曾在医院环境中工作过的患者,且被命名为医疗保健相关 MRSA(HA-MRSA)^[5]。然而,自 20 世纪 90 年代中期以来,在缺乏暴露于卫生保健系统风险因素人群中报告的 MRSA 感染数量激增,这种增加与新的 MRSA 菌株的认识有关,通常称为社区相关 MRSA(CA-MRSA)^[6]。CA-MRSA 的出现彻底改变了 MRSA 分离株的流行病学特征,其具有更高水平的毒力,且传播迅速,是过去 10 年中疾病负担增加的主要原因之一^[7]。21 世纪初期,人们在家畜中发现了一种 MRSA,被称为家畜相关 MRSA(LA-MRSA),其主要存在于猪、牛、绵羊和山羊等食用动物中,具有广泛的人畜共患病潜力^[8]。

MRSA 感染的流行病学特点表现为具有连续的、有时重叠的流行波,其中一个优势克隆被另一个优势克隆所取代,感染波一次又一次地发生并演变,而这种连续性往往是由于一系列优势菌株的出现所导致^[5]。分子流行病学研究表明,MRSA 克隆型的流行率在时间和地理上是可变的,少数流行性 MRSA 谱系引起了全球大多数感染^[9]。目前,已知的 MRSA 菌株是先前存在的菌株遗传重组的结果,在整个进化过程中,选择了一些有利的特征,使这些菌株在特定的环境中繁殖。为了探究不同地理环境中 MRSA 的分子流行病学差异,研究人员常采用多种分型方法对其进行表征和区分,包括葡萄球菌染色体盒(SCC) mec(SCCmec)、葡萄球菌 A 蛋白(*spa*)及多位点序列分型(MLST)等方法。既往研究报道,HA-MRSA 的

全球大流行克隆主要包括两个类型,即 ST 239 和 ST 5^[10-11]。CA-MRSA 在不同地域的差异较其他 MRSA 更明显,例如在亚太地区,ST 59 克隆占据主导地位;而在美国,其主要的流行菌株是 ST 8-USA 300;此外,ST 80 主要在欧洲流行。至于 LA-MRSA,ST 398 在欧美占据主导地位,而在中国和其他亚洲国家,则以 ST 9 为主流。在我国,最流行的 HA-MRSA 克隆是 ST 239 和 ST 5,而 CA-MRSA 以 ST 59 为主要克隆。当前,在中国,社区相关的 CC 59-ST 59-t437-IVa 谱系占据着主导地位,但是不同的克隆分离株可能会在不同的地理位置上交替传播^[11]。MRSA 的流行率和流行病学特征在不断变化,不同地区在不断出现新的 MRSA 克隆。因此,需要通过监测不同环境中较新菌株的特征、宿主特异性和传播途径来持续预防 MRSA 流行。

2 耐药机制

随着 MRSA 多重耐药情况的出现,其耐药机制也变得更加复杂。这些机制主要包括染色体 DNA 介导的内在耐药、质粒介导的获得性耐药和主动外排系统等方面。对 MRSA 耐药机制的深度解析,不仅有助于探索新型抗感染药物,而且可以有效减缓 MRSA 的演变。

2.1 SCCmec 元件

SCCmec 元件是一种携带 *mecA* 及其调控基因的移动遗传元件,它插入敏感菌株的染色体并产生青霉素结合蛋白(PBP 2a/2c),该蛋白能明显降低对 β -内酰胺类抗菌药物的结合亲和力,从而产生对 β -内酰胺抗菌药物的抗性^[12]。SCCmec 元件主要包括 *mec* 基因复合体、*ccr* 基因复合体和连接区(J 区)^[13]。根据 *mec* 和 *ccr* 基因复合体,迄今已有 14 种 SCCmec 类型被国际葡萄球菌盒式染色体元件分类工作组(IWG-SCC)批准并正式报告,为 SCCmec I ~ SCCmec XIV^[14]。*mec* 基因复合体与 MRSA 的耐药性表型有关,它是由 *mec* 基因、调控基因(如 *mecR* 1、*mecI*)及相关的插入序列(IS)所构成。根据基因类型、数量和顺序的不同,将其分为 A、B、C1、C2 和 E 5 种类型^[13]。*ccr* 基因复合体是 SCCmec 携带的一组独特盒式染色体重组酶基因,包括两个不同的组:一个携带两个相邻的 *ccr* 基因(*ccrA* 和 *ccrB*),另一个只携带 *ccrC*。它们特异性地参与 SCCmec 的重组和转移,这有助于在不同的葡萄球菌物种中交换遗传信息^[14]。SCCmec 元件除 *mec* 与 *ccr* 的基因复合体之外,还有 3 个 J 区根据其位置的不同被划分为 J1、J2、J3。J 区构成染色体盒的非必需组分,可能携带额外的抗菌药物耐药决定簇,包含一些调控基因、转座子和质粒编码的抗菌药物抗性决定子^[13]。J1 区通常包含几个开

放阅读框架(ORF)和调控基因;J2 区含有整合酶基因和某些遗传元件,例如转座子 Tn554;J3 区由部分质粒编码抗菌药物抗性基因组成,例如质粒 pT181 和 pUB110。此外,在 SCCmec 元件的两端还存在一些特殊的核苷酸序列、正向或反向重复序列,它们是染色体和质粒之间传递信息的通道,抗药性基因在移动的质粒上沿着这个通道转移。SCCmec 元件相对稳定和保守,其成分的复制和转移及基因突变可以产生新的 MRSA 克隆,从而影响多重耐药 MRSA 菌株的流行^[2]。

2.2 vanA 操纵子 vanA 操纵子是由转座子 Tn 1546 编码的万古霉素耐药基因,位于结合质粒上,包括 vanA、vanH、vanX、vanS、vanR、vanY 和 vanZ 基因^[15]。vanA 操纵子可以通过两个不同的过程进行水平转移,一个是 Tn 1546 变体质粒在不同克隆背景的菌株之间的传递,另一个是 Tn 1546 在不同质粒之间的易位^[16]。VanA 是一类具有催化作用的连接酶,可以实现 D-Ala-D-Lac 酯键的形成,而 VanH 则是一种还原酶,在反应中起到形成 D-Lac 的脱氢作用。这两种酶对于合成 D-Ala-D-Lac 所产生的糖肽类抗菌药物表现出一定的低亲和力。此外, VanX 是一种氨肽酶,可以通过水解反应来消除野生型 D-Ala-D-Ala 的酯键,以保证新形成的 D-Ala-D-Lac 能够与 UDP 有效结合。VanY 是一种羧肽酶,其在替考拉宁的耐药机制中发挥着重要作用。VanZ 则是一种辅助蛋白,通过影响糖肽类抗菌药物与细胞表面的结合来保护细菌免受糖肽类抗菌药物的侵害^[17-18]。而 vanA 操纵子的表达主要受组氨酸激酶传感器 VanS 和反应调节蛋白 VanR 双组分转导系统的调控。在万古霉素存在的情况下, VanS 能够检测到刺激,并在组氨酸残基上进行自我磷酸化,然后, VanS 中的磷酸基团会被转移到 VanR 的天冬氨酸残基上,进而触发 VanR 的功能。随后,磷酸化的 VanR 则与 vanA 操纵子内的启动子结合,从而激活耐药基因的转录,导致对万古霉素和替考拉宁的耐药。然而,当万古霉素不存在时, VanS 使 VanR 脱磷酸化,从而使 VanR 保持在转录失活状态^[19]。

2.3 生物膜 生物膜是由含有多糖、磷壁酸、胞外 DNA(eDNA)和表面蛋白的细胞外基质组成的微生物细胞群,它们可附着在人体组织或留置导管等生物材料的表面,使细菌能够更好地适应快速变化的环境(主要是压力)。MRSA 生物膜是动态循环的,主要包括附着、繁殖、外逃、成熟和扩散 5 个过程^[20]。生物膜介导的耐药机制非常复杂,主要表现在降低抗菌药物的渗透性、逃避抗菌药物的刺激及一些特异性耐药基因(包括 icaADBC、fnbA、fnbB、clfA、clfB、atl、agr、

Sara、sarZ、sigb、sarX、PSM、iCar 和 srtA 等基因)^[21-22]。首先,生物膜中含有大量休眠状态的宿存助细胞,使细菌能够保持较低的代谢水平,从而保护细菌免受抗菌药物的损害,并产生对抗菌药物的抗性。离开抗菌药物环境后,生物膜中细胞可恢复生长和感染性。其次,生物膜的细胞外聚合物基质的屏障功能可明显降低药物的渗透^[23]。此外,eDNA 分子之间的化学键可导致生物膜中细胞的紧密连接,通过偶联和动员增加质粒转移,促进耐药基因的水平转移^[24]。认识到生物膜形成的关键基因就可以制订针对元素和酶特性的治疗策略,以对抗 MRSA 生物膜^[22]。去除或抑制金黄色葡萄球菌生物膜已是全球公共卫生领域日益关注的问题,因此,需要对生物膜介导的耐药机制进行深入研究,以期发现新型抗生物膜药物及其给药途径。

2.4 活性外排泵系统 细菌细胞膜表面上存在一类膜转运蛋白,其来源于外排相关基因表达,并具有药物外排的功能,由此可导致细菌的细胞内药物浓度降低而产生耐药性。因此,外排泵的过度表达与 MRSA 的多重耐药现象密切相关。MRSA 的外排系统可分为 5 类,包括主要易化超家族(MFS)、耐药外排分裂超家族(RND)、ATP 结合盒超家族(ABC)、小多药耐药家族(SMR),以及多药和毒素外排家族(MATE)^[25]。外排泵按照药物转运过程中能量的来源可以分为初级转运蛋白与次级转运蛋白。初级转运蛋白依靠 ATP 水解产生的能量直接提供动力,如 ABC;而次级转运蛋白则通过质子或离子在两侧形成的浓度梯度差来获得运输的动力,包括 MFS、SMR、RND 和 MATE^[26]。进一步研究发现,次级活性转运蛋白具有高度的底物特异性,通常其识别位置是抗菌药物的靶点^[27]。MFS 是最大和最多样化的膜蛋白转运家族,也是研究最充分的外排泵,主要包括 norA、norB、norC、tet(K)、tetL、mdeA、sdrM、qacA/B 等^[28]。norA 是第一个在金黄色葡萄球菌发现的外排泵,对亲水性氟喹诺酮类抗菌药物(环丙沙星、诺氟沙星)具有耐药性;而 NorB 和 NorC 对疏水性氟喹诺酮类抗菌药物(诺氟沙星和司帕沙星)具有耐药性。tetL 的耐药决定簇主要存在于小的可传播质粒上,这些质粒偶尔整合到葡萄球菌的染色体中,从而促进细菌的获得性耐药。qacA/B 可以介导涉及不同化学类别的阳离子亲脂性抗菌化合物的抗性^[29]。

对于主要由外排机制介导的多重耐药菌,外排泵抑制剂(EPIs)与抗菌药物联合使用是一种替代方案。EPIs 可抑制细菌的外排泵能力,并增加细菌中抗菌药物的浓度。目前,已经确定了几种 EPIs,但由于其效

力低,药代动力学不确定性和高毒性,尚未获得临床批准^[2]。因此,将来可以从已经批准的药物中筛选出可用的 EPIs。

3 治疗策略

MRSA 是一种对青霉素、氨基糖苷类、四环素类、大环内酯类、喹诺酮类等多种药物耐药的“超级细菌”,其耐药机制涉及基因突变、生物膜效应、药物外排泵等,给 MRSA 感染的治疗带来了巨大挑战^[3]。目前,预防和治疗 MRSA 感染的临床策略主要依赖于抗菌药物,然而,过度使用抗菌药物反过来又导致了抗菌药物耐药性的增加。因此,迫切需要开发新的药物和感染控制策略来对抗 MRSA 感染。

MRSA 感染通常使用糖肽类抗菌药物治疗,其中万古霉素是一线药物^[13]。目前,临床上通常采用时间依赖性杀菌的方式应用万古霉素来治疗严重的 MRSA 感染。然而,由于万古霉素具有一定的耳毒性和肾毒性等不良反应,且存在持续或复发的菌血症问题,治疗失败率较高,因此,对血药浓度进行严格的控制十分必要。有研究表明,与万古霉素相比,利用利奈唑胺治疗 MRSA 感染具有更为明显的疗效^[30]。然而,长期使用利奈唑胺会引发一些不良反应,如神经病变和骨髓抑制,尽管其发生率普遍较低。由于利奈唑胺一般不会与其他的抗菌药物发生交叉感染,临床上可考虑联合用药,从而防止更高级别耐药菌的产生。但其是否可以代替万古霉素治疗 MRSA 仍然需要进一步的探讨。近年来,噬菌体作为在 MRSA 感染控制中具有杀菌作用的非抗菌药物引起了人们的极大关注^[31-32]。噬菌体是能够感染和裂解细菌的病毒,它们可以在宿主细菌的特定入侵后快速复制和增殖,随后释放内毒素(称为赖氨酸)来杀灭细菌,从而达到抗菌效果。与抗菌药物相比,噬菌体的一个明显优势是它们能够靶向和破坏生物膜。然而,能否充分利用噬菌体的治疗潜力,仍需要进一步的研究和临床探索。此外,为了有效地抵抗 MRSA 感染,科学家们正在从单一药物治疗转向联合治疗、免疫治疗及其他创新的替代方法,例如植物化学物质、益生菌、纳米颗粒、抗菌肽(AMPs)^[22]、青霉素加克拉维酸钾(PENC)^[33]和含硫衍生物等^[34]。另一种可行方法是致力于针对 MRSA 疫苗的成功研发与推广应用。针对金黄色葡萄球菌的新疫苗计划目前正在进行中^[5]。所以,有必要在现有的方法上做更多的工作,以对抗抗菌药物耐药性,并使其能够在商业规模下供公众使用。

4 总结与展望

MRSA 是一种毒力强且难以治疗的“超级细菌”,

它可以优化其基因内容和表达,以创造具有增强毒力和定植能力的新菌株,从而导致持续的流行病。本文重点描述了 MRSA 的流行病学特征、主要的耐药机制及治疗策略。当前研究成果及存在的问题如下。

4.1 流行病学 随着 MRSA 从传统医院蔓延到社区和牲畜环境,引起了研究人员对于 MRSA 自然种群进化进程的浓厚兴趣。同时,针对一些高生长毒株带来的流行病问题,加深对于高致病潜力和新生物学特征新毒株形成的原因的了解变得尤为重要。MRSA 种群的这种动态特性的原因是一个需要进一步研究的领域。因此,应进一步加强监测和分子流行病学研究,以便更好地了解新出现克隆的来源。

4.2 耐药机制 首先,本研究对 SCCmec 元件的多样性进行了描述,探讨了其类型、耐药机制和表达调控。随后,论述了 vanA 操纵子如何使金黄色葡萄球菌对万古霉素产生耐药,并分析了其表达调控。最后,对生物膜和外排泵系统的耐药机制进行了简要介绍。对 MRSA 的耐药机制进行分析不仅是新型抗菌药物研发的关键,同时也有助于预测其他潜在的、甚至未知的多重耐药病原体的耐药机制,进而在可预见的未来更好地管理 MRSA 感染并进行更合理的联合治疗。

4.3 治疗策略 尽管目前在临床上,抗菌药物仍然是治疗 MRSA 感染的主要方法,但过度使用抗菌药物反过来又导致了抗菌药物耐药性的增加。因此,迫切需要开发新的策略来控制 MRSA 感染。已有研究发现了不同的噬菌体、植物化学物质、益生菌、纳米颗粒、AMPs、金属螯合剂等在治疗 MRSA 感染中潜在的作用^[31-34]。然而,这些药物目前都还未获得临床批准,所以需要进一步的研究来验证它们在临床应用中的效果和适用性。因此,有必要构建不同的体外和动物模型,以获取更为充足的临床试验数据,从而较为全面地评估药物疗效,最终为 MRSA 患者的治疗提供明确的临床依据。在未来几年,预防和治疗 MRSA 感染仍然是一个需要不断克服的领域。

抗菌药物耐药性日益严重,希望未来能通过创新化合物的开发、治疗靶点的扩展、患者管理的优化及更为科学的联合治疗方案,以有效应对 MRSA 感染所带来的挑战。

参考文献

- [1] ROMNEY H, M A B, A J H, et al. Overview of changes to the clinical and laboratory standards institute performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100, 31st edition [J]. J Clin Microbiol, 2021, 59 (12): e0021321.

- [2] ZHURU H, LING L, JIANHONG W, et al. Progress in the prevalence, classification and drug resistance mechanisms of methicillin-resistant staphylococcus aureus[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 3271-3292.
- [3] MURRAY C J, IKUTA K S, SHARARA F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. Lancet, 2022, 399(10325): 629-655.
- [4] MUHAMMAD S, ISLAM A A, IQRA M, et al. MRSA compendium of epidemiology, transmission, pathophysiology, treatment, and prevention within one health framework[J]. Front Microbiol, 2023, 13: 1067284.
- [5] TURNER N A, SHARMA-KUINKEL B K, MASKARINEC S A, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an overview of basic and clinical research[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(4): 203-218.
- [6] DELEO R F, OTTO M, KREISWIRTH N B, et al. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. The Lancet, 2010, 375(9725): 1557-1568.
- [7] PURAYIL P P, H. S K, VEENA S. Prevalence and characterization of methicillin-resistant from community- and hospital-associated infections: a tertiary care center study[J]. Antibiotics, 2021, 10(2): 197-197.
- [8] EPANTOSTI A. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus associated with animals and its relevance to human health[J]. Front Microbiol, 2012, 3: 127.
- [9] SMITH J T, ECKHARDT E M, HANSEL N B, et al. Genome evolution of invasive methicillin-resistant staphylococcus aureus in the Americas [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(3): e0020122-e0020122.
- [10] LU L, HUAGANG P, NAAN Z, et al. Genomic epidemiology and phenotypic characterization of staphylococcus aureus from a tertiary hospital in Tianjin Municipality, Northern China[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(2): e0420922.
- [11] BINGJIE W, YANLEI X, HUILIN Z, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in China: a multicenter longitudinal study and whole-genome sequencing [J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 532-542.
- [12] YUKI U. Current Status of Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec)[J]. Antibiotics, 2022, 11(1): 86.
- [13] SAHREENA L, KUNYAN Z. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: molecular characterization, evolution, and epidemiology[J]. Clin Microbiol Rev, 2018, 31(4): e0020-18.
- [14] JINHE X, JIANGUO H, XUEMEI X, et al. Novel cassette chromosome recombinases CcrA8B9 catalyse the excision and integration of the staphylococcal cassette chromosome mec element[J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 78(2): 440-444.
- [15] LONG S, JUAN X, WEIZHONG W, et al. Emergence of vana-type vancomycin-resistant enterococcus faecium st 78 strain with a rep2-type plasmid carrying a tn1546-like element isolated from a urinary tract infection in China [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 949-955.
- [16] ARREDONDO-ALONSO S, TOP J, CORANDER J, et al. Mode and dynamics of vanA-type vancomycin resistance dissemination in Dutch hospitals[J]. Genome Med, 2021, 13(9): 1-18.
- [17] MCGUINNESS W A, MALACHOWA N, DELEO F R. Vancomycin resistance in staphylococcus aureus[J]. Yale J Biol Med, 2017, 90(2): 269-281.
- [18] VLADIMIR V, LEONA Z, KAROLINA B, et al. VanZ reduces the binding of lipoglycopeptide antibiotics to Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae Cells[J]. Front Microbiol, 2020, 11(566): 1-7.
- [19] LINA J M, NADIA P, PAULA J L, et al. Structures of full-length VanR from Streptomyces coelicolor in both the inactive and activated states[J]. Acta Crystallogr D Struct Biol, 2021, 77 (Pt 8): 1027-1039.
- [20] HASSANZADEH S, GANJLOO S, POURMAND M R, et al. Staphylococcus aureus biofilm: a complex developmental organism[J]. Mol Microbiol, 2017, 104(3): 365-376.
- [21] OTTO M, FISCHETTI A V, NOVICK P R, et al. Staphylococcal biofilms[J]. Microbiol Spectr, 2018, 6(4): 1-26.
- [22] KAUSHIK A, KEST H, SOOD M, et al. Biofilm Producing methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections in humans; clinical implications and management[J]. Pathogens, 2024, 13(76): 1-28.
- [23] VANESSA S, ELISETTE C, EDUARDO J P, et al. Biofilm formation of staphylococcus aureus from pets, livestock, and wild animals; relationship with clonal lineages and antimicrobial resistance[J]. Antibiotics, 2022, 11(6): 772.
- [24] VANESSA S, LUCIANA A, VANIA G, et al. Biofilm formation of multidrug-resistant MRSA strains isolated from different types of human infections[J]. Pathogens, 2021, 10(8): 970.
- [25] HASSANZADEH S, GANJLOO S, POURMAND R M, et al. Epidemiology of efflux pumps genes mediating resistance among Staphylococcus aureus; a systematic review[J]. Microb Pathog, 2020, 13: 103850.
- [26] DIJUN D, XUAN W, ARTHUR N, et al. Author Correction; multidrug efflux pumps: structure, function and regulation[J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(9): 523-539.
- [27] MOHAMED A S A, ALI M A E, ABDELMONEM M E, et al. Promising FDA-approved drugs with efflux pump inhibitory activities against clinical isolates of Staphylococcus aureus[J]. PloS One, 2022, 17(7): e0272417.
- [28] NISHA M, RUSHIKESH T, NISHTHA C, et al. Repurposing approved drugs as fluoroquinolone potentiators to overcome efflux pump resistance in staphylococcus aureus[J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(3): e0095121. (下转第 3744 页)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.24.030

多维度血糖波动指标对糖尿病足溃疡预后的影响*

吴小华, 陈燕, 邓武权, 王敏[△]

重庆大学附属中心医院/重庆市急救医疗中心内分泌与代谢科, 重庆 400010

摘要:糖尿病足溃疡(DFUs)是糖尿病最严重的临床综合征之一,常伴随着极高的截肢率和病死率。其致病因素复杂,血糖管理是DFUs临床综合治疗中的重要一环,血糖控制不良是导致DFUs发生和发展的重要危险因素之一,影响着DFUs的临床结局。糖化血红蛋白、血糖变异系数、目标范围内时间(TIR)等是目前评价血糖波动的重要指标,与糖尿病微血管及大血管并发症的发生、发展及死亡密切相关,但目前DFUs中的研究较少,该文就糖化血红蛋白、血糖变异系数、TIR等进行综述,旨在总结现有证据,评估多维度血糖波动指标对DFUs预后的影响。

关键词:糖化血红蛋白; 变异系数; 目标范围内时间; 糖尿病足溃疡

中图分类号:R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)24-3740-05

The effect of multi-dimensional blood glucose variability index on the prognosis of diabetic foot ulcers*WU Xiaohua, CHEN Yan, DENG Wuquan, WANG Min[△]

Department of Endocrinology and Metabolism, Chongqing University Affiliated Hospital/
Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400010, China

Abstract: Diabetic foot ulcers (DFUs) are one of the most severe complications of diabetes, with high rates of amputation and mortality. The etiology is complex, and glucose control is a critical therapy in patients with DFUs, affecting the clinical outcomes of DFUs. Poor blood glucose control is an important risk factor leading to the occurrence, development and poor prognosis of DFUs. Hemoglobin A1c, blood glucose coefficient of variation and time in range (TIR) are important indicators for evaluating blood glucose fluctuations. A large number of studies have shown that these indicators relate closely to the occurrence and development of microvascular, macrovascular complications in diabetes, but there are a few studies reported in DFUs. This article provides a review of glycated hemoglobin, blood glucose coefficient of variation and TIR. This review aims to summarize existing evidences and evaluate the impact of multi-dimensional blood glucose fluctuation indicators on the prognosis of DFUs.

Key words: glycated hemoglobin; coefficient of variation; time in range; diabetic foot ulcers

糖尿病是一种以血糖升高为主要特征的慢性代谢性疾病,随着疾病的进展,心血管、眼睛、肾脏和神经等严重受损^[1-2]。糖尿病的发病率逐年上升,根据2018年美国糖尿病协会(ADA)和世界卫生组织诊断标准,一项关于中国31个省份流行病学调查数据显示,中国成年人糖尿病患病率为12.8%,糖尿病总患病率从贵州的6.2%到内蒙古的19.9%不等,中国已经成为世界上糖尿病患者最多的国家^[3]。此外,因糖尿病导致的支出在卫生系统经济总支出中占有很高的比例,国际糖尿病联合会指出,2017年,糖尿病直接导致的支出约为7270亿美元,占全球成年人医疗保

健支出的12%^[4]。可见糖尿病是一个世界性的健康问题,给社会带来了严重的医疗和经济负担。糖尿病足溃疡(DFUs)是糖尿病严重的并发症之一,是与下肢远端神经异常和不同程度的周围血管病变相关的足部感染、溃疡和(或)深层组织破坏,其发病率很高,是导致糖尿病患者致残、过早死亡的主要原因之一^[5-6]。超过1/3的糖尿病患者一生中会出现DFUs^[7-8],且男性的DFUs发生率高于女性,DFUs总复发率高达65%,截肢率较高,每年超过100万的糖尿病患者接受非创伤性下肢截肢,约有85%的截肢由DFUs引起,是导致非创伤性下肢截肢的主要原因。

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2022QNXM018)。

[△] 通信作者, E-mail: mingw1986@163.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.r.20241115.1514.002.html\(2024-11-08\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.r.20241115.1514.002.html(2024-11-08))