

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌的耐药机制研究

张诗萌 谢守军*

承德医学院附属医院检验科

DOI:10.12238/bmtr.v7i1.11853

[摘要] 肺炎克雷伯杆菌(*Klebsiella pneumoniae*)作为重要的致病菌之一,其耐碳青霉烯类抗生素的显著增加,已成为全球公共卫生的重大挑战。近年来,关于肺炎克雷伯杆菌耐药机制的研究逐渐深入,涉及多种生物学机制和基因突变。当前的研究显示,耐药机制主要包括 β -内酰胺酶的产生、细胞膜通透性改变以及抗性基因的传播等。这些机制的复杂性以及其在不同菌株中的变异性,使得对抗耐药肺炎克雷伯杆菌的治疗变得愈加困难。因此,深入理解其耐药机制,不仅对临床治疗策略的制定至关重要,也为未来新型抗生素的研发提供了重要的基础。本综述旨在系统探讨耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌的主要耐药机制,以期为相关研究和临床实践提供参考。

[关键词] 肺炎克雷伯杆菌; 碳青霉烯类抗生素; 耐药机制; β -内酰胺酶

中图分类号: R563.1 **文献标识码:** A

A review of resistance mechanisms in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Shimeng Zhang Shoujun Xie*

Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical College

[Abstract] *Klebsiella pneumoniae* (KP), a major causative agent of human diseases, has become a significant global health threat due to the rapid rise in carbapenem-resistant strains. Recent studies have investigated the molecular mechanisms underlying the carbapenem resistance of *K. pneumoniae*, highlighting the involvement of multiple biological processes and genetic mutations. Current studies have identified the following resistance mechanisms: the production of β -lactamase, alterations to cell membrane permeability, and the transmission of resistance genes. The complexity of these mechanisms and their variability among different strains present a significant challenge in the treatment of drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Therefore, an in-depth understanding of its resistance mechanisms is not only crucial for the development of clinical treatment strategies, but also provides a solid foundation for the development of novel antibiotics in the future. The present review aims to systematically explore the major resistance mechanisms of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, with a view to providing a reference for relevant research and clinical practice.

[Key words] *Klebsiella pneumoniae*; carbapenem antibiotics; mechanism of resistance; beta-lactamase

前言

近年来,肺炎克雷伯杆菌(*Klebsiella pneumoniae*)的耐药性问题日益严重,尤其是对碳青霉烯类抗生素的耐药性不断增加,导致该细菌引发的感染变得愈加难以治疗。碳青霉烯类抗生素被视为针对多重耐药细菌的最后一道防线,其作用机制及耐药机制的深入研究显得尤为重要。根据研究,肺炎克雷伯杆菌的耐药性主要与其产生的 β -内酰胺酶、外膜通透性降低及细菌的基因突变等因素有关^[1]。这些耐药机制的复杂性使得临床上治疗此类感染面临极大挑战。据统计,碳青霉烯耐药性肺炎克雷伯杆菌的感染与医院内感染密切相关,且其导致的死亡率高,给公共卫生带来了严峻的挑战^[2]。在美国的研究中,发现多重耐药的

肺炎克雷伯杆菌在尿路感染中的流行情况日益严重,且耐药趋势呈上升趋势^[3]。这些数据表明,肺炎克雷伯杆菌的耐药性不仅影响患者的治疗效果,还可能导致更广泛的公共卫生危机。未来的解决方案包括加强对抗生素使用的监管,推动新型抗生素的研发,以及探索替代治疗策略,例如利用噬菌体疗法和免疫治疗等^[4]。本综述将重点分析肺炎克雷伯杆菌在碳青霉烯类抗生素耐药性方面的研究进展,并探讨未来可能的解决方案,以期为临床治疗提供理论基础和实践指导。

1 耐药机制

1.1 β -内酰胺酶的产生

1.1.1 类别及特性

β -内酰胺酶是一类能够水解 β -内酰胺类抗生素的酶,广泛存在于革兰氏阴性细菌中,主要包括四大类:青霉素酶(如TEM、SHV)、扩展谱 β -内酰胺酶(ESBL)、类D β -内酰胺酶和金属 β -内酰胺酶(如NDM、VIM等)。这些酶通过不同的机制对抗生素进行水解,导致抗生素失效,进而引发耐药性问题。尤其是扩展谱 β -内酰胺酶,能够水解大多数青霉素和头孢菌素,成为临床上最常见的耐药机制之一^[5]。此外,金属 β -内酰胺酶因其对多种 β -内酰胺类抗生素的广泛耐药性而备受关注,尤其是在治疗严重感染时,常常限制了临床可用的抗生素选择^[6]。

1.1.2 基因分布与传播

β -内酰胺酶基因的分布广泛,主要通过水平基因转移在细菌群体中传播,尤其是通过质粒和转座子等移动元件。这些基因在医院环境中更为常见,特别是在多重耐药菌株中,如产ESBL和金属 β -内酰胺酶的细菌。此外,近年来的研究还发现,抗生素的使用和污水处理厂的排放是 β -内酰胺酶基因传播的重要因素,这些基因在不同环境中通过细菌之间的接触和交换不断扩散^[7]。

1.1.3 影响耐药性的因素

耐药性的形成是一个复杂的过程,受多种因素影响,包括基因突变、环境选择压力以及抗生素的使用模式等。首先,细菌在抗生素存在的环境中,可能通过突变或获取新的耐药基因而逐渐形成耐药性^[8]。其次,环境因素如医院感染控制措施的不足、抗生素的不当使用等,都会加速耐药性的传播和发展。此外,细菌的生物膜形成能力和群体感应机制也在耐药性中扮演着重要角色,这些机制使得细菌在抗生素压力下能够更好地生存并传播耐药基因^[9]。因此,针对耐药性的问题,需要综合考虑多种因素,以制定有效的控制策略。

1.2 细胞膜通透性改变

1.2.1 外膜蛋白的变化

细胞膜的通透性变化与外膜蛋白的表达和功能密切相关。外膜蛋白在维持细胞膜的结构完整性和功能方面发挥着重要作用。研究表明,许多细菌在面对环境压力时,如抗生素的存在,会调整其外膜蛋白的表达,以增强其对抗药物的抵抗力。例如,某些细菌通过改变外膜蛋白的组成,增加膜的流动性,从而降低抗生素的渗透性。这种适应性反应不仅影响了细胞的生存能力,也为新型抗生素的开发提供了新的靶点。研究表明,外膜蛋白的变化可以通过影响细胞膜的物理化学性质,降低抗生素的有效性,从而引发抗药性^[10]。

1.2.2 细胞膜结构的改变

细胞膜的结构变化是细胞应对外部压力的重要机制之一。在细菌中,细胞膜的流动性和厚度会随着环境条件的变化而变化,尤其是在温度变化时,膜的脂质组成会发生显著改变。研究发现,某些细菌通过增加脂肪酸链的短链化,来增强膜的流动性和通透性,这种现象被称为“温度适应性”。例如,Acinetobacter baumannii通过表达特定的酰基转移酶,改变其脂质A的结构,从而在低温条件下保持膜的流动性和通透性^[11]。此外,细胞膜的

结构变化还可能通过影响膜的电荷和机械强度,进一步影响细胞的生理功能和抗药性。

1.3 其他耐药相关基因

1.3.1 关键耐药基因的研究进展

近年来,耐药基因的研究取得了显著进展,尤其是在癌症治疗和传染病领域。研究表明,耐药性是影响癌症患者治疗效果的主要因素之一,特别是由于基因突变引起的耐药性^[12]。通过多组学方法,科学家们能够识别与耐药性相关的关键基因,这些基因的突变不仅影响药物的疗效,还可能与患者的预后密切相关。此外,针对不同癌症类型的个体化耐药基因研究如DRdriver方法的提出,能够帮助识别特定患者群体中的耐药驱动基因,为精准医疗提供了新的思路。在传染病方面,耐药基因的筛查和监测也显示出其在公共卫生管理中的重要性。例如,针对结核分枝杆菌的耐药性研究指出,特定的基因突变与药物耐药性之间存在密切关联,这为耐药结核的治疗提供了新的靶点。总之,关键耐药基因的研究进展为理解耐药机制及其临床应用提供了重要的基础。

1.3.2 基因突变与耐药性的相关性

基因突变与耐药性之间的相关性是当前生物医学研究的热点之一。研究表明,特定的基因突变可以直接导致病原体对抗生素或化疗药物的耐药性。例如,在结核病中,Myco**ba**cterium tuberculosis的某些基因突变,如Rv1258c和mmpR,已被证实与药物耐药性密切相关,这些突变可能影响药物的靶点或促进药物的排出^[13]。此外,针对乙型肝炎病毒(HBV)的研究发现,HBV聚合酶基因的特定突变与核苷酸类药物的耐药性显著相关,这为临床治疗提供了重要的参考依据^[14]。这些研究结果强调了基因突变在耐药性发展的关键作用,提示在临床实践中应加强对耐药基因突变的监测,以优化治疗策略并提高治疗效果。

1.4 对宿主免疫逃逸机制

宿主免疫逃逸机制是病原体在与宿主相互作用过程中,发展出的一系列复杂的生存策略。这些机制使病原体能够有效地躲避宿主的免疫监视,从而促进其存活和繁殖。对这些机制的深入理解不仅有助于揭示感染过程,还为新疗法的开发提供了潜在的靶点。

毒力因子是病原体在感染过程中表达的特定分子,它们在宿主免疫逃逸中扮演着关键角色。以人类巨细胞病毒(HCMV)为例,该病毒能够通过编码多种免疫调节基因来抑制宿主的免疫反应,从而在宿主体内实现长期潜伏和复制^[15]。此外,疱疹病毒也通过表达多种病毒蛋白和微小RNA来逃避宿主的免疫反应,这些因子可以抑制细胞毒性T细胞和自然杀伤细胞的活性^[16]。同样,疟原虫(Plasmodium falciparum)通过其表面抗原抑制宿主免疫细胞的激活,进一步增强其在宿主中的存活能力^[17]。这些毒力因子的表达不仅影响病原体的致病性,还对宿主的免疫反应产生深远的影响。

2 结论

通过对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌耐药机制的深入分析,

我们可以得出一些重要的结论。耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌的耐药性并非单一因素所致,而是由多种机制共同作用的结果。 β -内酰胺酶的产生是这一耐药性的重要原因,但细胞膜的通透性变化、遗传基因的变异以及宿主免疫逃逸机制同样在其中扮演了关键角色。这些复杂的相互作用使得肺炎克雷伯杆菌的感染治疗面临严峻挑战。在当前的临床实践中,面对耐药性细菌的不断增加,医生和研究者需要更加关注耐药机制的多样性。不同研究所提出的观点和发现需要被综合考虑,以全面理解细菌的耐药性特征。这种平衡不仅有助于改善临床治疗策略,还能推动新型抗生素的研发和应用。同时,监测耐药基因的传播也应成为未来研究的重点,以便及时识别和应对耐药性细菌的扩散。总之,肺炎克雷伯杆菌的耐药性问题是一个复杂且不断演变的领域,需要多学科的合作与深入研究。只有通过综合分析不同的研究成果,才能制定出有效的控制策略,降低耐药性感染的发生率,最终改善患者的预后。未来的研究应继续集中于新药物的开发、耐药机制的探讨以及临床监测,以期在抗击耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌的斗争中取得更大进展。

[参考文献]

- [1] Yang C, Lou W, Zhong G, et al. Degradable antimicrobial polycarbonates with unexpected activity and selectivity for treating multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* lung infection in mice. *Acta Biomater.* 2019;94:268–280.
- [2] Wei X, Li Q, He Y, Li L, Li S, Li T. Molecular characteristics and antimicrobial resistance profiles of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates at a tertiary hospital in Nanning, China. *BMC Microbiol.* 2023;23(1):318.
- [3] Kaye KS, Gupta V, Mulgirigama A, et al. Prevalence, regional distribution, and trends of antimicrobial resistance among female outpatients with urine *Klebsiella* spp. isolates: a multicenter evaluation in the United States between 2011 and 2019. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2024;13(1):21.
- [4] Li Y, Xie C, Zhang Z, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance profiles of *Klebsiella pneumoniae* isolates from hospitalized patients in different regions of China. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1380678.
- [5] Jalde SS, Choi HK. Recent advances in the development of β -lactamase inhibitors. *J Microbiol.* 2020;58(8):633–647.
- [6] Li X, Zhao J, Zhang B, et al. Drug development concerning metallo- β -lactamases in gram-negative bacteria. *Front Microbiol.* 2022;13:959107.
- [7] Tian L, Li Q, Cai X, Wang Y, Wang Y, Mao Y. Dynamic distribut

ion and potential transmission of antibiotic resistance genes in activated sludge. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022;106(19–20):6785–6797.

[8] Mlynarcik P, Dolejska M, Vagnerova I, Kutilová I, Kolar M. Detection of clinically important β -lactamases by using PCR. *FEMS Microbiol Lett.* 2021;368(11):fnab068.

[9] Yu E, Xu YJ, Li M, et al. HIV-1 Subtype Diversity and Factors Affecting Drug Resistance among Patients with Virologic Failure in Antiretroviral Therapy in Hainan Province, China, 2014–2020. *Biomed Environ Sci.* 2023;36(9):800–813.

[10] Dehinwal R, Gopinath T, Smith RD, et al. A pH-sensitive motif in an outer membrane protein activates bacterial membrane vesicle production. *Nat Commun.* 2024;15(1):6958.

[11] Herrera CM, Voss BJ, Trent MS. Homeoviscous Adaptation of the *Acinetobacter baumannii* Outer Membrane: Alteration of Lipooligosaccharide Structure during Cold Stress. *mBio.* 2021;12(4):e0129521.

[12] Huang YE, Zhou S, Liu H, et al. DRdriver: identifying drug resistance driver genes using individual-specific gene regulatory network. *Brief Bioinform.* 2023;24(2):bbad066.

[13] Farzaneh S, Norouzi F, Fazeli H, Salehi M, Safari M, Nasr Esfahani B. Novel mutation in efflux pump Rv1258c (Tap) gene in drug resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in Iran. *J Infect Dev Ctries.* 2024;18(2):243–250.

[14] Bian CR, Li JJ, Song YW, et al. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2023;57(6):868–876.

[15] Patro ARK. Subversion of Immune Response by Human Cytomegalovirus. *Front Immunol.* 2019;10:1155.

[16] Koyanagi N, Kawaguchi Y. Evasion of the Cell-Mediated Immune Response by Alpha herpesviruses. *Viruses.* 2020;12(12):1354.

[17] Sakoguchi A, Arase H. Mechanisms for Host Immune Evasion Mediated by *Plasmodium falciparum*-Infected Erythrocyte Surface Antigens. *Front Immunol.* 2022;13:901864.

作者简介:

张诗萌(1999--),女,河北廊坊人,在读硕士,初级检验师,从事病原微生物研究。

*通讯作者:

谢守军(1969--),男,河北承德人,硕士研究生导师,主任技师,从事病原微生物研究。