

[6] Mittal P, Hassan SS, Espinoza J, et al. The effect of gestational age and labor on placental growth hormone in amniotic fluid[J]. Growth Horm IGF Res, 2008, 18(2): 174-179.

[7] Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2011, 18(6): 409-416.

[8] Fuglsang J, Sandager P, Moller N. Peripartum maternal and foetal ghrelin, growth hormones, IGFs and insulin interrelations[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2006, 64(5): 502-509.

[9] Zeck W, Widberg C, Maylin E, et al. Regulation of placental growth hormone secretion in a human trophoblast model-the effects of hormones and adipokines[J]. Pediatr Res, 2008, 63(4): 353-357.

[10] Mannik J, Vaas P, Rull K, et al. Differential placental expression profile of human Growth Hormone/Chorionic Somatomammotropin genes in pregnancies with pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus[J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 355(1): 180-187.

[11] Setia S, Sridhar MG. Changes in GH / IGF-1 axis in intrauterine growth retardation; consequences of fetal programming[J]. Horm Metab Res, 2009, 41(11): 791-798.

[12] Koutsaki M, Sifakis S, Zaravinos A, et al. Decreased placental expression of hPGH, IGF-I and IGFBP-1 in pregnancies complicated by fetal growth restriction[J]. Growth Horm IGF Res, 2011, 21(1): 31-36.

[13] Mannik J, Vaas P, Rull K, et al. Differential expression profile of growthhormone/chorionic somatomammotropin genes in placenta of small- and large-for-gestational-age newborns[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(5): 2433-2442.

[14] Saenger P, Reiter E. Genetic factors associated with small for gestational age birth and the use of human growth hormone in treating the disorder[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2012, 12(1): 12.

[15] Padidela R, Bryan SM, Abu-Amro S, et al. The growth hormone receptor gene deleted for exon three (GHRd3) polymorphism is associated with birth and placental weight[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 76(2): 236-240.

[16] Pedersen NG, Juul A, Christiansen M, et al. Maternal serum placental growth hormone, but not human placental lactogen or insulin growth factor-1, is positively associated with fetal growth in the first half of pregnancy[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010, 36(5): 534-541.

[17] Sifakis S, Akolekar R, Mantas N, et al. Maternal serum human placental growth hormone (hPGH) at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia[J]. Hypertens Pregnancy, 2011, 30(1): 74-82.

[18] Mittal P, Espinoza J, Hassan S, et al. Placental growth hormone is increased in the maternal and fetal serum of patients with preeclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2007, 20(9): 651-659.

[19] Papadopoulou E, Sifakis S, Giahnakis E, et al. Increased human placental growth hormone at midtrimester pregnancies may be an index of intrauterine growth retardation related to preeclampsia[J]. Growth Horm IGF Res, 2006, 16(5-6): 290-296.

[20] McIntyre HD, Zeck W, Russell A. Placental Growth Hormone, Fetal Growth and the IGF Axis in Normal and Diabetic Pregnancy[J]. Curr Diabetes Rev, 2009, 5(3): 185-189.

[21] Sifakis S, Akolekar R, Syngelaki A, et al. Maternal serum human placental growth hormone at 11 to 13 weeks in trisomy 21 and trisomy 18 pregnancies[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(3): 212-215.

[22] Papadopoulou E, Sifakis S, Giahnakis E, et al. Human placental growth hormone is increased in maternal serum in pregnancies affected by Down syndrome[J]. Fetal Diagn Ther, 2008, 23(3): 211-216.

[23] Christiansen M. Placental growth hormone and growth hormone Binding protein are first trimester maternal serum markers of Down syndrome[J]. Prenat Diagn, 2009, 29(13): 1249-1255.

[24] Hopkins SA, Baldi JC, Cutfield WS, et al. Effects of exercise training on maternal hormonal changes in pregnancy[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 74(4): 495-500.

[25] Sifakis S, Papadopoulou E, Konstantinidou A, et al. Increased levels of human placental growth hormone in the amniotic fluid of pregnancies affected by Down syndrome[J]. Growth Horm IGF Res, 2009, 19(2): 121-125.

(收稿日期: 2012-05-11)

• 综 述 •

新德里金属-β-内酰胺酶-1 基因流行病学研究进展

曹慧玲[△]综述, 李 岷 审校

(江苏省中医院检验科, 江苏南京 210029)

关键词: 新德里金属-β-内酰胺酶-1; 抗药性; 细菌; 流行病学

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 21. 031 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2012)21-2628-03

近些年, 临床分离的细菌对常规抗生素正显示出越来越强的耐药性, 除耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌外, 多重耐药革兰阴性菌的出现也威胁到了公众健康。《柳叶刀——传染病》期刊中的关于携带有新德里金属-β-内酰胺酶-1 (New Delhi metallo-β-lactamase 1, NDM-1) 基因的细菌的报道更是成为关注的焦点^[1]。本文对该基因及其流行病学研究进展加以综述。

1 NDM-1 的命名及由来

Kumarasamy 等^[1]从一些曾在印度接受过外科手术的患

者身上发现一种特殊的细菌, 该细菌对几乎所有的抗生素表现耐药, 他们在随后出版的英国《柳叶刀——传染病》期刊中报道了该细菌, 并将其命名为 NDM-1。由于许多发病者曾在印度或巴基斯坦旅游和治疗, 因而研究人员推测这种携带 NDM-1 的细菌可能起源于印度次大陆。据报道, 这种病可以通过饮水等途径传染, 表现症状为肠道感染。这种新型细菌对几乎所有抗生素都具有抗药性, 死亡率很高, 因此, 这种细菌也被称为“超级细菌”。这种新型“超级细菌”已使全球 170 人被感染, 日本、法国、瑞典及南亚等地均有病例报告, 其中在英国至少造成

[△] 通讯作者, E-mail: chl_208@163. com.

5 人死亡。世界卫生组织敦促各国采取措施抗击耐药性细菌,减少细菌对抗生素产生抗药性的机会。

2 NDM-1 耐药基因的分子学构成及耐药性

质粒是细菌可移动的遗传原件,可在细菌之间传递。这种传递可发生在人或动物的消化道等所有细菌可生长繁殖的地方。NDM-1 基因位于 1 个 140 kb 的质粒上,携带 NDM-1 质粒的传递,可使对抗生素敏感的细菌获得耐药性,增加治疗的困难。

携带 NDM-1 碳青霉烯酶的肠杆菌通常对除氨基曲南以外的 β -内酰胺类药物表现出耐药性,但也有研究发现携带 NDM-1 的细菌同样可以产生水解氨基曲南 β -内酰胺酶,从而导致其对几乎所有的 β -内酰胺类药物完全耐药^[2],其中只有小部分细菌仍然对氨基糖苷类药物和氨基曲南敏感,可能是因为它们丢失了相关耐药基因,而这些耐药基因可以编码氨基糖苷类修饰酶、16S rRNA 甲基化酶和 blaCMY-4 等^[3],但大部分菌群仍然对多粘菌素和替加环素敏感。

3 携带 NDM-1 耐药基因细菌的流行病学

研究发现,革兰阴性菌的耐药性增加速度比革兰氏阳性菌快^[4-5],目前针对革兰阴性菌抗药性的药物尚不足以满足临床治疗需求^[6-9],而且在未来的 10~20 年药物开发计划中,也可能不能提供充分的治疗耐药革兰阴性菌的药物^[10-12]。革兰阴性菌耐药性的广泛传播主要是由于可以在菌群中传播的质粒携带可遗传基因的广泛转移^[13-14]。人类日益增加的旅行活动和移民导致了细菌耐药质粒在全球迅速广泛的传播^[15-16],很多正常人群携带耐药性基因,但表现为隐性感染,只有其发生了内源性的感染并出现症状时才会被人们定义为传染源。在 90 年代中期,由 blaCTX-M-15 基因编码产生 CTX-M-15 酶的革兰阴性菌首次在印度被发现^[17-18],CTX-M-15 酶是一种超广谱的 β -内酰胺酶(ESBLs)。该基因从其宿主(*Kluyvera* spp)染色体转移至质粒中并得到广泛传播^[13],进而产生全球流行的产 ESBLs 的革兰阴性菌,同时也成为获得性大肠埃希菌对第三代头孢菌素产生耐药性的主要原因^[19-20]。虽然头孢菌素耐药率在其他国家仍然较低,但产 ESBLs 细菌的日益增加将扩大对碳青霉烯类抗生素的使用。已有证据表明印度肠道杆菌中 70%~90% 产 ESBLs,尽管这些数据可能存在偏倚,但仍然引起了较严重的问题,导致碳青霉烯类抗生素的广泛使用^[18,21],结果必然导致在大肠埃希菌中产生了对碳青霉烯类抗生素的选择压力,进而成为全球更为关心的问题,原因在于目前除了碳青霉烯类抗生素外,几乎没有其他有效治疗药物^[22]。携带 KPC 的产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌,在美国、希腊和以色列引起了严重的健康问题,而且携带编码 VIM 金属-碳青霉烯酶类质粒的肺炎克雷伯菌也已经在希腊开始传播^[23]。

Yong 等^[3]人报道了一种新型耐碳青霉烯酶基因,命名为 blaNDM-1 基因,该基因编码一段由 269 个氨基酸组成的 27.5×10^3 蛋白质^[2]。一名瑞士的患者从印度的新德里运送回国后,在体外分离出携带 blaNDM-1 基因质粒的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的克隆,而且这种质粒能够在菌群间迅速的传播,此外,也有证据表明从印度大陆返回英国的人员中也携带此种耐药质粒的细菌。

通过比较,印度次大陆地区和英国地区以及印度南部之间,没有分离出普通类型的大肠埃希菌或肺炎克雷伯菌。因为大多数 blaNDM-1 阳性质粒很容易发生转移和重排,在转化的

过程中能够失去或获得 DNA 信息,该基因的传递和表型的可塑性提示着菌群中发生着大量的基因遗传信息的传播以及菌种类型的多样化。

NDM-1 在英国的流行引起了强烈的关注,并促使了英国卫生部颁布了一个全国性的预防条例。英国是首个发现 NDM-1 阳性菌流行的西方国家,但英国并不是唯一受感染的欧洲国家,在瑞典也发现了一例 NDM-1 阳性的肺炎克雷伯菌携带者,是从一位印度裔澳大利亚人标本上分离得到的,该菌株具有很强的耐药性,并携带与印度和英国分离出的菌株类型相似的 blaNDM-1 质粒类型。2011 年 7~8 月,在意大利北部的 6 例患者标本中分离得到携带 NDM-1 基因的肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌^[24]。除此之外,还发现了从巴尔干半岛传入荷兰的携带 NDM-1 基因的肺炎克雷伯菌^[25]。目前分离的携带 NDM-1 菌株是从社区感染的患者标本中分离得到的,提示 blaNDM-1 基因可能已经在社区中存在流行^[26]。

分析几例不同来源的英国感染者,他们的共同点是都曾在印度或巴基斯坦做过手术。为节省相关费用,英国人热衷在印度做矫形手术。印度为欧洲人和美国人提供整形手术,可能会引起 blaNDM-1 的全球蔓延,因此这种跨国的整形手术被建议停止。

在印度,非处方抗生素的广泛滥用,导致了菌种对抗生素的巨大选择压力,这也将会导致 NDM-1 在更广的范围内流行^[25],由于目前研发新的抗革兰阴性菌抗生素项目很少,且仍然没有有效抵抗 NDM-1 的治疗药物^[20],因此耐药细菌的流行病控制及预防值得大家的共同关注。

4 携带 NDM-1 细菌感染的预防及监控

此类细菌的耐药基因(NDM-1)DNA 序列和特点已经阐明,是可以检测的,未来也可用于 DNA 疫苗的研制。目前,这类细菌主要是大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,可能的传播途径主要为接触和肠道感染,其主要症状为炎症、感染、高烧、惊厥,多种抗生素对之无效。尽管如此,这种细菌仍然是可防可控的,只要勤洗手、严消毒、重隔离、不食不洁食物,把好“手”和“口”这两关,就可有效预防。目前发现的病例多是手术、旅游、皮肤接触感染的,现在这种细菌传播速度还是很有限的,远不如 SARS 和流感。虽然,这种细菌对多种抗生素耐药,目前也无特效药物,但有些抗生素如替加环素、黏菌素、万古霉素仍可能有效,此外,几种抗生素联合应用亦可能有效。由于这种细菌耐药基因的产生和突变与滥用抗生素密切相关,因此我们必须在医生的指导下慎用和合理使用抗生素。

中国目前已经在全国范围内建立了“超级细菌”的监控网络。在北京、上海等多个省市设立哨点医院。按照要求,哨点医院需配备必要的设施和专业人员,对免疫力低下、危重症、急诊患者、南亚次大陆来中国就医的人员开展监测和检测工作,以应对潜在的疫情威胁。卫生部要求,对于泛耐药肠杆菌科细菌阳性的检测结果,必须在 12 小时内向卫生部细菌耐药监测网报告。不过,“超级细菌”引发的是感染性的疾病,而不是像非典、甲流等那样的传染病,一般不会引起健康人群发病。

NDM-1 新型耐药基因的发现表明细菌耐药性进一步的增强了,从某种程度上说是滥用抗生素的结果,对耐药基因的分子流行病学研究有助于人们进一步了解细菌耐药情况,应加以重视。

参考文献

[1] Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a

- new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(9): 597-602.
- [2] Shakil S, Azhar EI, Tabrez S, et al. New Delhi metallo- β -lactamase (NDM-1): an update[J]. *J Chemother*, 2011, 23(5): 263-265.
- [3] Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, blaNDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(12): 5046-54.
- [4] Tan TT. "Future" threat of Gram-negative resistance in Singapore [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2008, 37(10): 884-890.
- [5] Cornaglia G. Fighting infections due to multidrug-resistant Gram-positive pathogens[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15(3): 209-211.
- [6] Baiden F, Owusu-Agyei S, Webster J, et al. The need for new antibiotics[J]. *Lancet*, 2010, 375(9715): 637-638.
- [7] Heddini A, Cars O, Qiang S, Tomson G. Antibiotic resistance in China-a major future challenge [J]. *Lancet*, 2009, 373(9657): 30.
- [8] Vento S, Cainelli F. The need for new antibiotics [J]. *Lancet*, 2010, 375(9715): 637.
- [9] Wise R, Piddock L. The need for new antibiotics [J]. *Lancet*, 2010, 375(9715): 638.
- [10] Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(1): 1-12.
- [11] Rice LB. The clinical consequences of antimicrobial resistance[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2009, 12(5): 476-481.
- [12] Page MG, Heim J. Prospects for the next anti-pseudomonas drug [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9(5): 558-565.
- [13] Carattoli A. Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(6): 2227-2238.
- [14] Carattoli A, Miriagou V, Bertini A, et al. Replicon typing of plasmids encoding resistance to newer beta-lactams[J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(7): 1145-1148.
- [15] Walsh TR. Combinatorial genetic evolution of multiresistance[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2006, 9(5): 476-482.
- [16] Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 64(suppl 1): i3-i10.
- [17] Walsh TR, Toleman MA, Jones RN. Comment on: occurrence, prevalence and genetic environment of CTX-M beta-lactamases in Enterobacteriaceae from Indian hospitals[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(4): 799-800.
- [18] Hawkey PM. Prevalence and clonality of extended-spectrum beta-lactamases in Asia[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14(suppl 1): 159-165.
- [19] Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2006, 9(5): 466-75.
- [20] Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(2): 165-174.
- [21] Harish BN, Menezes GA, Shekatkar S, et al. Extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* from blood culture[J]. *J Med Microbiol*, 2007, 56(7): 999-1000.
- [22] Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 64(suppl 1): i29-i36.
- [23] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria[J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(4): 228-236.
- [24] Gaibani P, Ambretti S, Berlingeri A, et al. Outbreak of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in northern Italy, July to August 2011[J]. *Euro Surveill*, 2011, 16(47): 2-4.
- [25] Halaby T, Reuland AE, Al Naiemi N, et al. A case of New Delhi metallo-beta-lactamase 1 (NDM-1)-producing *Klebsiella pneumoniae* with putative secondary transmission from the Balkan in the Netherlands[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(5): 2790-2791.
- [26] Shahid M, Malik A, Adil M, et al. Comparison of beta-lactamase genes in clinical and food bacterial isolates in India[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2009, 3(8): 593-598.

(收稿日期: 2012-05-07)

• 综 述 •

海洋致病菌全基因组测序研究进展

张河林¹综述, 刘晓斐², 胡成进^{2△}审校

(1. 辽宁医学院, 辽宁锦州 121001; 2. 济南军区总医院实验诊断科, 山东济南 250031)

关键词: 海洋致病菌; 基因组测序; 克隆扩增型; 单分子测序型**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 21. 032**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2012)21-2630-03

海洋生物与陆地生物的生活环境迥异, 高压、低营养和高盐等环境造成了海洋生物的多样性和特殊性。海洋致病菌适应海洋环境后有了新的特异性, 能产生陆栖微生物所不能产生的结构新颖、作用特殊的活性物质。由于目前的监测技术和手段的局限性, 海洋致病菌在实验室培养时生长条件得不到满足, 从而导致了致病菌的不可培养或难以形成肉眼可见的菌落而被忽略^[1]。基因组包含了整个生物体的遗传信息, 海洋致病菌也不例外, 而测序技术能够真实地反映基因组 DNA 的遗传

信息, 进而全面揭示海洋致病菌的复杂性和多样性。因此, 快速和准确的全基因组测序在获取海洋致病菌的遗传信息及其相关研究中扮演了重要的角色。

1 海洋致病菌全基因组测序策略

全基因组测序分为草图绘制和精细图绘制两个阶段, 基于鸟枪法的全基因组测序策略主要有 2 种: 以克隆为基础的鸟枪测序法和全基因组鸟枪测序法^[2], 以下重点介绍后者。

1.1 基因组随机文库构建和测序 由于海洋病原菌基因组一

△ 通讯作者, E-mail: hcj6289@163.com。