

# Extended Spectrum $\beta$ -Lactamases (ESBL) 之分類

蕭樑基

國家衛生研究院 臨床研究組

從1940年，Abraham及Chain[1]發現 $\beta$ -lactamase可以令盤尼西林抗生素中的 $\beta$ -lactam ring分解開始（圖一）， $\beta$ -lactamase這字便不斷在臨床及微生物學之文獻中出現。近年來由於抗藥性細菌數目不斷增加，臨床醫師使用抗生素時亦越見困難，根據國內報告， $\beta$ -lactam類，如ampicillin和cephalosporins，最常被使用。在臨床上 $\beta$ -lactamase之產生，直接或間接的使病患死亡率增加，雖然抗生素之發展亦因為 $\beta$ -lactamase的產生而有針對性的改良，從ampicillin及第一代cephalosporins到最近的第四代cephalosporins(cefpime & cefpirome)，都有防止被 $\beta$ -lactamase破壞的改良，可惜這些改良很快便失去效用。因抗藥性基因突變所產生的新類型 $\beta$ -lactamase一般都有摧毀新發展的抗生素的能力，這些突變基因並不需要經過複雜的變異，只需要在舊有的抗藥基因上改變其中一個密碼（圖一 position 238）便足以摧毀第三代cephalosporins。對於最初發現的抗藥基因到突變基因，一般都被稱為extended spectrum  $\beta$ -

lactamases (ESBL)。當然 $\beta$ -lactamases之分類不單只有ESBL，還有很多不同種類之 $\beta$ -lactamases亦同時存在，它們對不同抗生素之反應亦有很大的差別，在Molecular Classification [2]中，ESBL大部份屬於Molecular Class A，亦有少量是Molecular Class D  $\beta$ -lactamase。Bush等人[3]在1995年對 $\beta$ -lactamases分類裡，ESBL被劃分為group 2  $\beta$ -lactamases中的2be、2br、2f及2d。這些不同類 $\beta$ -lactamases都以其對不同抗生素之反應作為區分（表一），在近年較常見之。ESBL大致可由三類Classic  $\beta$ -lactamases演變出來，直至現在，TEM-1或TEM-2所演變出來之ESBL最多（表二），其次為SHV-1演變出來之ESBL（表三），而由OXA-2演變出來之ESBL則為第三大類（表四）。至於其他如2f group中的carbapenemase則較不常見，且大多在個別國家中發現，並不流行。

以上ESBL之區別都以其不同amino acid之組合而命名，大致上有不同amino acid sequence便可獨立命

表一 各種  $\beta$ -lactamases 對不同抗生素之反應區分<sup>a</sup>

1995 Bush-Jacoby-Medeiros group	Molecular Class	Preferred substrates	Inhibited by:		Representative enzymes
			CA <sup>b</sup>	EDTA	
1	C	Cephalosporins	-	-	AmpC enzymes from Gram-negative bacteria ; MIR-1
2a	A	Penicillins	+	-	Penicillinases from Gram-positive bacteria
2b	A	Penicillins , cephalosporins	+	-	TEM-1 , TEM-2 , SHV-1
2be	A	Penicillins, narrow-spectrum and extended-spectrum cephalosporins, monobactams	+	-	TEM-3 to TEM-26 , SHV-2 TO SHV-6 , <i>Klebsiella oxytoca</i> K1
2br	A	Penicillins	±	-	TEM-30 to TEM - 36 , TRC-1
2c	A	Penicillins, carbenicillin	+	-	PSE-1 , PSE-3 , PSE-4
2d	D	Penicillins, cloxacillin	±	-	OXA-1 to OXA-11
2e	A	Cephalosporins	+	-	Inducible cephalosporinases from <i>Proteus vulgaris</i>
2f	A	Penicillins, cephalosporins	+	-	KMC-A from <i>Enterobacter cloacae</i> , Sme-q from <i>Serratia marcescens</i>
3	B	Most $\beta$ -lactams, including carbapenems	-	+	L1 from <i>Xanthomonas maltophilia</i> , CcrA from <i>Bacteroides fragilis</i>
4	ND	Penicillins	-	?	Penicillinase from <i>Pseudomonas cepacia</i>

<sup>a</sup> 資料來源：Bush et al., 1995 [3]<sup>b</sup> CA, clavulanic acid

表二 Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant TEM-type  $\beta$ -Lactamases<sup>a</sup>

$\beta$ -Lactamase	Amino acid <sup>b</sup> at position																						pI
	21	39	42	51	69	92	104	130	153	164	165	182	218	237	238	240	244	262	265	268	275	276	
TEM-1	L	Q	A	L	M	G	E	S	H	R	W	M	G	A	G	E	R	V	T	S	R	N	5.4
TEM-2		K																					5.6
TEM-3		K					K								S								6.3
TEM-4	F						K								S				M				5.9
TEM-5														T		K							5.55
TEM-6							K																5.9
TEM-7		K																					5.4
TEM-8		K					K								S								5.9
TEM-9	F						K												M				5.5
TEM-10																K							5.6
TEM-11		K																					5.6
TEM-12																							5.25
TEM-13		K																	M				5.6
TEM-15							K								S								6.0
TEM-16		K					K			H													6.3
TEM-17							K																6.3
TEM-18		K					K																6.3
TEM-19															S								5.4
TEM-20												T			S			T					5.4
TEM-21		K					K	R							S								6.4
TEM-22		K					K								S								6.3
TEM-24		K					K							G	S								6.3
TEM-25	F						K			S				T		K							6.5
TEM-26							K			S					S				M				5.3
TEM-27										S									M				5.6
TEM-28										H						K							5.9
TEM-29										H						K							6.1
TEM-30										H													5.4
TEM-31																							5.2
TEM-32					I																		5.2
TEM-33					L																		5.4
TEM-34					V																		5.4



表二 Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant TEM-type  $\beta$ -Lactamases<sup>a</sup>(續)

$\beta$ -Lactamase	Amino acid <sup>b</sup> at position																				pI		
	21	39	42	51	69	92	104	130	153	164	165	182	218	237	238	240	244	262	265	268		275	276
TEM-35					L																	D	5.2
TEM-36					V																	D	5.2
TEM-37					I																	D	5.2
TEM-38					V															L		D	5.2
TEM-39					L																	D	5.4
TEM-40					I																		5.4
TEM-41 (withdrawn)																	T						5.4
TEM-42		K	V												S	K					M		5.8
TEM-43							K			H		T											6.1
TEM-44		K			L												S						5.4
TEM-45																					Q		5.2
TEM-46		K					K			S													6.5
TEM-47															S	K					M		6.0
TEM-48	F														S	K					M		6.0
TEM-49	F														S	K					M	G	6.0
TEM-50					L		K								S							D	5.6
TEM-51																	H						5.2
TEM-52							K					T			S								6.0
TEM-53	F									S													
TEM-54																	L						
TEM-55													E										5.2
TEM-56		K					K		R														6.4
TEM-57						D																	5.2
TEM-58																	S	I					5.2
TEM-59		K						G															5.6
TEM-60		K		P			K			S													6.4
TEM-61		K								H						K							6.5
TEM-62																							
TEM-63	F						K			S		T											5.6
TEM-64							K			S		T											5.6
TEM-65		K															C						5.4
TEM-66		K				D	K							S									6.0

<sup>a</sup> Amino acid sequences for ESBL referred to the web site as followed : [www.lahey.org/studies/webt.htm](http://www.lahey.org/studies/webt.htm)

<sup>b</sup> Abbreviations : A, alanine ; D, aspartic acid; E, glutamic acid; F, phenylalanine; G, glycine; I, isoleucine; K, lysine; , leucine; N, asparagine; Q, glutamine; R, arginine; S, serine; T, threonine; V, valine; W, tryptophan

表三 SHV Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases

$\beta$ -Lactamase	Amino acid <sup>b</sup> at position																	
	8	20	35	43	54 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>	130	140 <sup>a</sup>	141 <sup>a</sup>	179	192 <sup>a</sup>	193 <sup>a</sup>	205	238	240	284 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>	pI
Consensus SHV-1	I	L	L	R	G	G	S	A	T	D	K	L	R	G	E	A	I	
SHV-1						A					N	V+G				K	Y	7.6
SHV-1								T	A									7.6
SHV-2								T	A					S				7.6
SHV-2														S				7.6
SHV-2a			Q											S				7.6
SHV-3													L	S				7.0
SHV-4													L	S	K			7.8
SHV-5														S	K			8.2
SHV-6									A									7.6
SHV-7	F <sup>c</sup>			S <sup>c</sup>										S	K			7.6
SHV-8									N									7.6
SHV-9					Del <sup>d</sup>			R			N	V		S	K			8.2
SHV-10					Del		G	R			N	V		S	K			8.2
SHV-11				Q														7.6
SHV-12				Q										S	K			8.2

<sup>a</sup> Technical artifact may be responsible for changes observed at this site

<sup>b</sup> Abbreviations : A, alanine ; D, aspartic acid; E, glutamic acid; F, phenylalanine; G, glycine; I, isoleucine; K, lysine; , leucine; N, asparagine; Q, glutamine; R, arginine; S, serine; T, threonine; V, valine; W, tryptophan

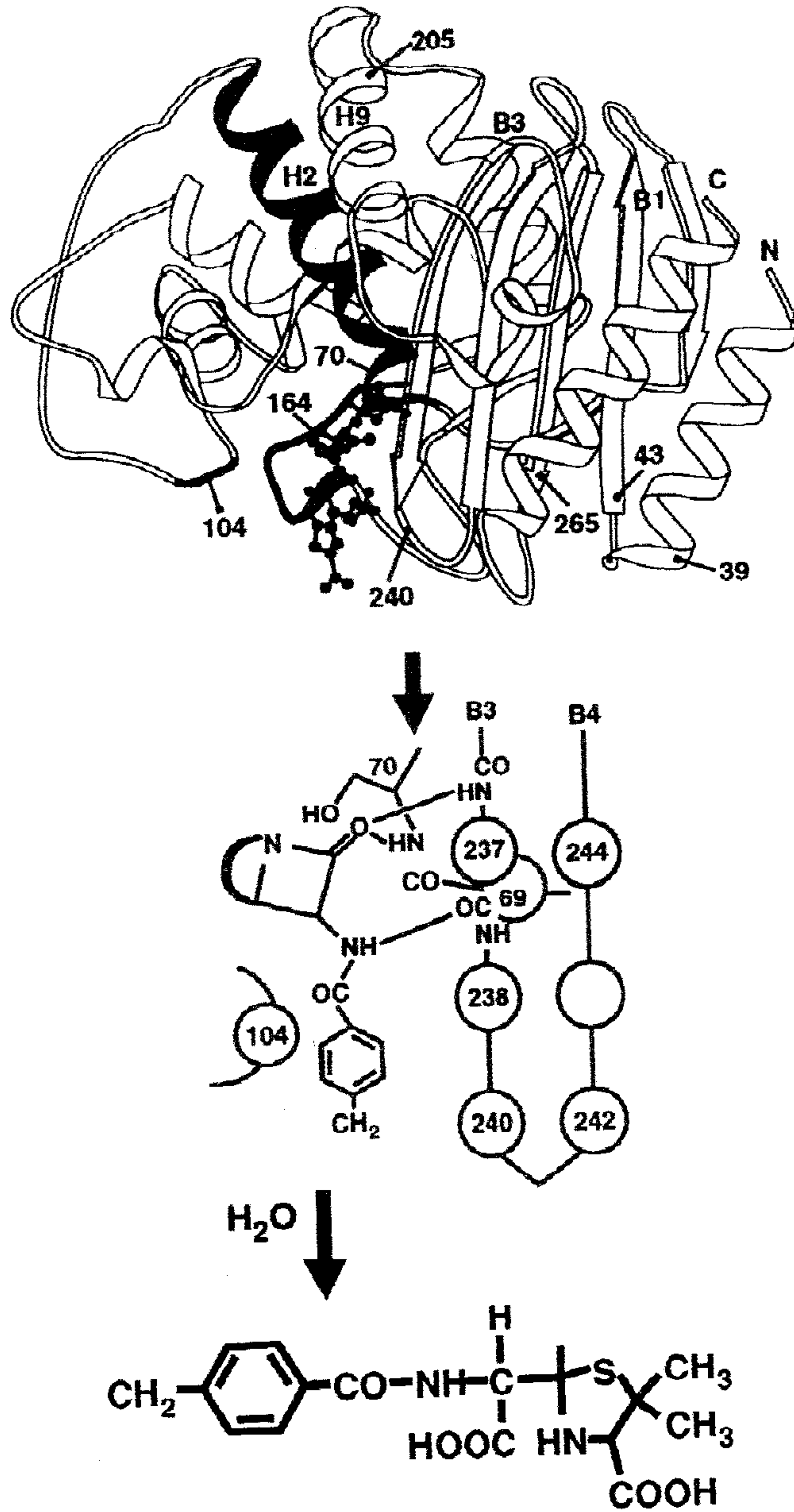
<sup>c</sup> Found also in OH-10-1  $\beta$ -lactamase 18

<sup>d</sup> Del, deletion

表四 OXA Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases

$\beta$ -lactamase	Amino acid <sup>a</sup> at position													pI
	10	20	55	73	107	124	143	150	157	174	229	245	259	
OXA-10	I	G	D	N	T	A	N		G	Y	E	S	E	6.1
OXA-11							S		D					6.4
OXA-14									D					6.2
OXA-16						T			D					6.2
OXA-17				S										6.1
OXA-19	T	S	N		S				D	F	G	N	A	7.6
OXA-2								D						7.7
OXA-15								G						8.0

<sup>a</sup> Abbreviations : A, alanine; D, aspartic acid; E, glutamic acid; G, glycine; N, asparagine; S, serine; T, threonine.



圖一 TEM type  $\beta$ -lactamase 水解  $\beta$ -lactam 之情形



名，有些時候突變的 amino acid 不一定會在抗藥性上發揮效用，但有可能改變其表徵，如 pI 值，或暫時不知有何用處。

三大類之 ESBL 中，在台灣以 SHV-type ESBL 最為常見，尤其是 SHV-5 [4]。對於 SHV-type 之流行，一般推斷為一個微生物或抗藥基因之進化所合成，這進化論基本上是以 ESBL 突變之 amino acid 作根據。

這些演變式基因突變一般相信都跟使用抗生素有關，所以 ESBL 之區分，絕對有助流行病學家推斷現時抗藥性細菌之演變，使臨床醫師有更深入了解抗藥性細菌之嚴重性，因不斷的突變便可產生不同抗藥性，所以新藥能否持久有效是絕對跟基因突變之速度有著不可分割的微妙關係。

## 結 論

雖然抗藥性細菌之出現是一個不可避免的問題，但濫用抗生素引致大量不同的抗藥基因突變卻可以控制，慎用及避免使用抗生素是唯一可以令抗藥細菌數目下降的方法，這些做法可使新抗生素有更長的壽命。

## 參考文獻

1. Abraham EP, Chain E: An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* 1940; 146: 837
2. Ambler RP, Frere JM, Ghuysen JM, et al: A standard numbering scheme for class A  $\beta$ -lactamases. *Biochem J* 1991; 276: 269-72.
3. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA: A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-33.
4. Liu PY, Tung JC, Ke SC, et al: Molecular epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in a district hospital in Taiwan. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2759-62.