

耐万古霉素肠球菌药物治疗进展

居阳, 李燕明*

(北京医院 国家老年医学研究中心 国家呼吸疾病临床医学研究中心 呼吸与危重症医学科, 北京 100730)

【摘要】 耐万古霉素肠球菌 (*vancomycin resistant enterococci*, VRE) 自 1986 年被发现以来, 已逐渐发展成为世界范围内主要的院内感染病原菌, 可导致菌血症、心内膜炎、腹盆腔感染、泌尿系感染、皮肤和皮肤结构感染及罕见的中枢神经系统感染。尽管有新的药物问世, 但 VRE 的治疗仍面临巨大临床挑战。了解 VRE 的流行病学、传播途径、定植和感染的危险因素是预防的关键。本文根据国内外相关文献报道, 从 VRE 的流行病学、危险因素、耐药机制、药物治疗进展及感染控制策略等方面进行综述。

【关键词】 肠球菌; 万古霉素耐药; 抗菌药物; 治疗

【中图分类号】 R378

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)08-0001-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.08.001

Treatment advances of *vancomycin resistant enterococci*

JU Yang, LI Yan-ming*

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Since its discovery in 1986, *vancomycin-resistant enterococcus* (VRE) has increasingly become a major nosocomial pathogen worldwide. Typical clinical manifestations include bacteremia, endocarditis, intra-abdominal and pelvic infections, urinary tract infections, skin and skin structure infections, and, rarely, central nervous system infections. VRE infections continue to be a clinical challenge despite the advent of new therapeutic agents. Understanding VRE epidemiology, transmission and risk factors for colonization and infections are keys to its prevention. The epidemiology, risk factors, mechanism of action, advances of drug treatment of VRE and infection control strategies were reviewed in this article.

【Key words】 *enterococcus*; vancomycin resistance; anti-bacterial agents; treatment

抗菌药物的耐药问题已经成为当前感染领域的一个世界性难题。屎肠球菌 (*enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌 (*staphylococcus aureus*)、肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、鲍氏不动杆菌 (*acinetobacter Baumannii*)、铜绿假单胞菌 (*pseudomonas aeruginosa*) 及肠杆菌属 (*enterobacterspecies*) 等 6 类细菌耐药情况严重, 美国感染病学会抗生素效益评估小组取其各自首字母简称 ESKAPE。ESKAPE 耐药已成为全球治疗困难及死亡的重要原因。自 20 世纪 80 年代以来, 随着万古霉素耐药的肠球菌

(*vancomycin resistant enterococci*, VRE) 的出现, 肠球菌感染的治疗愈发困难。由于 VRE 的感染率日趋增加, 而有效的抗菌药物相对较少, 预计其所致感染的病死率将会不断增加。因而探索 VRE 的有效防治方法, 已成为当前医学工作者所面临的重要问题。

1 流行病学现状及危险因素

世界范围内, VRE 发生率在北美洲最高。根据美国国家医疗保健安全网 (the National Healthcare

[收稿日期] 2017-06-22

[作者简介] 居阳, 女, 主治医师; 研究方向: 呼吸危重症; Tel: (010)85136242; E-mail: ju_yang8832@sina.com

[通讯作者] *李燕明, 女, 主任医师; 研究方向: 呼吸危重症; Tel: (010)85136242; E-mail: lymyl@263.net

Safety Network, NHSN) 统计, 从2009年至2010年, 医院获得性肠球菌对万古霉素的耐药率升高至35.5%, 跃居美国院内感染第二大原因^[1]。欧洲 VRE 的发生率不高, 但也呈上升趋势, 2013年欧洲抗菌药物耐药性监控系统 (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS) 报道 VRE 患病率为4%^[2]。2015年 CHINET 中国细菌耐药监测网报道7 876株肠球菌中, 102株耐万古霉素, 耐万古霉素粪肠球菌占0.2%, 耐万古霉素屎肠球菌占2.4%^[3]。在美国, 18%的导管相关血流感染的病原菌为肠球菌^[1], 而 VRE 所致菌血症的死亡率是万古霉素敏感肠球菌所致菌血症的2.5倍^[4]。15%的导管相关泌尿系感染的致病菌为肠球菌, 肠球菌已从第3位致病菌升至第2位^[1]。VRE 所致中枢神经系统感染很少见, 大部分为耐万古霉素的屎肠球菌^[5]。VRE 还可以导致腹盆腔感染和皮肤软组织感染。

大部分的 VRE 都定植在消化道, 少量存在于皮肤、泌尿系统及口腔。一旦 VRE 定植于消化道, 那么就可持续数月至数年, 而去定植后数天或数周即可复发。可通过患者之间传播, 也可通过医护人员将耐药菌传给其他患者。污染的环境、医疗器械、各种用具均可传播 VRE, 而医护人员的手是最主要的传染源^[6]。

定植的危险因素包括宿主特征和抗菌药物的暴露。增加 VRE 定植风险的因素包括: 免疫抑制、血液系统恶性肿瘤、器官移植、入住重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 或延长住院时间、长期住护理院、身体其他部位感染、与 VRE 定植或感染的患者密切接触、在 VRE 高患病率的病房住院、患有糖尿病、肾功能衰竭和急性生理和慢性健康评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 较高。抗菌药物暴露是 VRE 定植最大的预测因素, 包括口服和静脉注射给予万古霉素、氨基糖苷类、头孢菌素类、抗厌氧菌药物如克林霉素和甲硝唑、碳青霉烯类抗菌药物^[2]。

2 生物学特性及耐药机制

肠球菌为 G⁺ 球菌, 多数菌种为短链状排列, 一般无芽孢、无荚膜, 可以在 5℃~50℃、pH 4.6~9.9 及 6.5% NaCl 的环境中生存, 最适生长温

度 42.7℃, 最适 pH 7.5。肠球菌是人类和动物肠道正常菌群的一部分, 很多动物性食品会被其污染, 是仅次于葡萄球菌的重要院内感染致病菌, 严重时可导致脓毒症。

肠球菌属由于细胞壁厚, 对 β-内酰胺类、克林霉素、磷霉素等抗菌药物固有性耐药。固有性耐药由染色体介导, 而获得性耐药常由转座子或质粒编码突变产生, 或通过转座子上编码的耐药基因、信息素应答质粒和其他广泛分布于宿主的质粒交换而获得耐药性, 包括氨基糖苷类、糖肽类抗生素。部分肠球菌在万古霉素诱导下, 其耐药基因被激活, 这些基因将细胞壁前体终端的 D-丙氨酰-D-丙氨酸 (D-Ala-D-Ala) 编码为 D-丙氨酰-D-乳酸 (D-Ala-D-Lac) 或 D-丙氨酰-D-丝氨酸 (D-Ala-D-Ser), 使万古霉素对其亲和力降低, 而产生 VRE^[7]。VRE 表型和基因型可分为 vanA、vanB、vanC、vanD、vanE、vanG、vanL、vanM 和 vanN 9种, 其中 van(A、B、D、L、G、M 和 N) 属于获得性耐药, 而 vanC 和 vanE 型则属先天性耐药。VRE 还可将耐药基因水平传递给其他肠球菌或其他种属革兰阳性菌, 包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (*methicillin-resistant staphylococcus aureus*, MRSA), 导致耐万古霉素金黄色葡萄球菌 (*vancomycin resistant staphylococcus aureus*, VRSA) 的出现, 给治疗带来巨大困难。

3 药物治疗进展

3.1 噁唑烷酮类 (oxazolidinone)

3.1.1 利奈唑胺 (linezolid) 利奈唑胺为噁唑烷酮类抗菌药物, 为全合成的抗菌药物, 可以与 50S 亚基上核糖体 RNA 的 23S 位点结合, 阻止形成 70S 始动复合物, 从而抑制细菌蛋白质合成, 产生抑菌作用^[8], 对革兰阳性菌有广谱抗菌活性, 包括 VRE 粪肠球菌和屎肠球菌。利奈唑胺有静脉及口服 2 种剂型, 且口服吸收完全, 可采用静脉序贯口服给药, 主要经肝脏代谢, 但不通过 P450 酶代谢, 肾功能不全、轻中度肝功能不全者无须调整剂量, 是美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 唯一批准用于 VRE 各类感染的药物, 包括菌血症、泌尿系感染、中枢神经系统感染、腹腔感染和皮肤软组织感染, 但由于缺乏杀菌活性, 仅作为耐万古霉素肠球菌所致心内膜炎

的替代治疗。利奈唑胺的主要不良反应为血小板减少,为可逆性,部分伴有血红蛋白和白细胞减少,可能与药物对骨髓的抑制或感染相关的免疫介导有关^[9-10]。

3.1.2 泰地唑胺 (tedizolid) 泰地唑胺为新一代恶唑烷酮类抗菌药物,有口服及静脉2种剂型,对耐药的革兰阳性球菌,包括 vanA 和 vanB 基因型 VRE 均有抑菌活性^[11]。泰地唑胺对于 VRE 的最小抑菌浓度为利奈唑胺的 1/4,对于利奈唑胺耐药的 VRE 亦有抗菌活性,此种作用被认为药物与革兰阳性菌的核糖体亚单位相互作用有关^[12],已被批准用于急性细菌性皮肤和皮肤结构感染,有望成为治疗严重 VRE 感染的一线药物。

3.2 环脂肽类 (peptolides)

达托霉素 (daptomycin) 为环脂肽类抗生素,在钙离子帮助下分子末端插入细胞膜,使细胞膜快速去极化并引起钾离子外流,继而破坏 DNA、RNA 和蛋白质的合成,从而起到快速杀菌作用,于 2003 年获批用于临床,该药对多重耐药革兰氏阳性球菌包括耐万古霉素粪肠球菌及屎肠球菌均有效,其细菌耐药性罕见,且鲜与其他种类抗生素发生交叉耐药性。

达托霉素和利奈唑胺均被推荐作为 VRE 菌血症的一线治疗药物,但建议达托霉素使用剂量为 8~10 mg·kg⁻¹。研究证实达托霉素 12 mg·kg⁻¹ 的安全性及耐受性良好^[13]。多中心回顾性研究证实高剂量达托霉素 (中位剂量 8.2 mg·kg⁻¹) 治疗 VRE,总体临床治疗成功率 89%,微生物清除率 93%^[14]。美国 FDA 批准各类革兰阳性菌所致复杂皮肤、软组织感染均可作为达托霉素适应证。研究证实达托霉素对于皮肤、软组织感染的有效性和安全性均不亚于标准疗法 (万古霉素或耐酶青霉素类)^[15]。达托霉素主要经肾脏以药物原型排泄,因此有学者认为达托霉素可以治疗 VRE 感染的尿路感染^[16]。达托霉素同时为腹腔内感染的治疗选择,并且可以通过腹腔内注射的方式治疗 VRE 所致腹膜炎^[17]。但应注意,肺表面活性物质可灭活达托霉素,因此该药不能用于肺炎的治疗;此外达托霉素很难穿透脑脊液屏障,仅在脑膜炎时可少量穿透,故不推荐单药治疗中枢系统感染。达托霉素安全性良好,不良反应发生率较低,较常见的不良反应有腹泻、恶心、头痛、头晕、消化不良、皮疹等,少部分患者可有

肌肉疼痛伴磷酸肌酸激酶升高^[18-19]。

3.3 甘氨酸环类 (glycylcyclines)

替加环素 (tigecycline) 为米诺环素的衍生物,该药物在 D 环的第 9 位上连接了一个甘氨酸氨基,此种修饰既可维持四环素类的抗菌作用,又能对抗四环素类药物的耐药机制,主要通过和核糖体 30S 亚单位结合,阻止氨酰化 tRNA 分子进入核糖体 A 位而抑制细菌蛋白质的合成。替加环素对于四环素耐药的革兰氏阳性菌及阴性菌均有良好的抗菌活性,包括耐万古霉素的粪肠球菌及屎肠球菌^[20]。

替加环素于 2005 年被 FDA 批准上市用于治疗成人复杂性腹腔感染和复杂性皮肤、皮肤软组织感染,2008 年批准用于治疗社区获得性肺炎。由于替加环素血浆浓度较低,故不能用于 VRE 菌血症的治疗^[20],但腹腔内浓度较高,并有广谱抗菌活性,使之成为治疗 VRE 腹腔感染的理想选择^[21],目前缺乏临床数据支持用于其他类型感染。

3.4 脂糖肽类 (lipoglycopeptides)

特拉万星 (telavancin)、达巴万星 (dalbavancin) 和奥立万星 (oritavancin) 是新型的半合成脂糖肽类抗菌药物,由 1 个七肽骨架和糖基侧链组成。与万古霉素相同,其通过与细菌细胞壁上的肽聚糖前体短肽 C-末端 -D-丙氨酸基 -D-丙氨酸 (D-Ala-D-Ala) 结合,干扰肽聚糖交联和聚合,抑制细胞壁合成,然而不同于万古霉素的是这些药物还可以直接作用于细菌的细胞膜,增加膜通透性,破坏细菌细胞膜的屏障功能,从而引起细胞裂解。这种作用具有高度选择性,并不作用于哺乳动物的细胞膜^[22-23]。由于亲脂性疏水侧链的存在,增强了与 D-Ala-D-Ala 的残基的结合能力,对肽聚糖的抑制作用比万古霉素强 10 倍^[24]。

此 3 种药物口服吸收差,需静脉给药,半衰期较长,可以每日 1 次、每周 1 次或全疗程单次给药。特拉万星和达巴万星均为浓度依赖性杀菌剂,对各种耐药的革兰阳性菌均有效,包括 VanB 基因型 VRE,但对 VanA 基因型 VRE 作用差。2009 年 FDA 批准特拉万星用于复杂性皮肤、软组织感染,2013 年批准用于医院获得性肺炎及呼吸机相关性肺炎。2014 年 FDA 批准达巴万星用于治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染。研究证实奥立万星对 vanA 和 vanB 基因型均有效,该药物可以与 vanA 基因型万古霉素耐药菌的 D-Ala-D-Lac 末端相结

合^[25]；另有研究证实奥利万星可以抑制细菌RNA的合成^[26]。2014年FDA批准奥利万星用于治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染，可采取全疗程单次给药方案，且有望用于VRE导致菌血症或细菌性心内膜炎的治疗。特拉万星经肾脏代谢，肾功能减退的患者需调整剂量；达巴万星经肝肾双通道代谢，肝功能不全者及轻到中度肾功能不全者使用达巴万星无须调整剂量；奥利万星在体内清除速率极慢，给药2周后从尿液和粪便中的回收率分别小于5%和1%^[27]。特拉万星和达巴万星的主要不良反应为消化道反应，此外，特拉万星可能影响凝血功能，在使用前应进行凝血酶原时间（prothrombin time, PT）和活化部分凝血酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）的监测^[28]。3种药物临床使用经验较少，仍需要进一步积累临床经验及进行大规模临床观察。

4 感染预防和控制策略

研究表明临床最常见的是VRE定植，定植与感染的比率为10:1，但如果患者存在高危因素，VRE可感染患者并引起临床症状。VRE的定植在VRE的感染和传播的过程中发挥着非常重要的作用，因此感染预防和控制策略在VRE的定植和感染中的作用显得十分重要。2010年我国《耐万古霉素肠球菌感染防治专家共识》指出^[6]：在医疗机构中筛查VRE是必要的，如确诊为VRE感染，需立即启动相关报告流程及措施，及时电话报告医院感染部门，启动医院感染紧急应急程序，并及时上报医院管理部门。该共识中建议VRE感染控制措施包括：①将感染或带定植菌的患者隔离于单间、隔离单位或将同类患者隔离于较大的病房；②告知工作人员和患者有关注意事项，减少工作人员与患者在病房内的传播，患者医疗护理物品专用；③工作人员接触感染或定植患者后要加强洗手，严格按照标准六步洗手法进行认真洗手，配合速干手消毒剂消毒；④每天严格用含有有效氯1 000 mg·L⁻¹的消毒剂擦拭物体表面；⑤医疗护理患者时要穿隔离衣，戴一次性手套、帽子、口罩等防护措施；⑥VRE感染患者产生的医疗废物应装入双层黄色塑料袋有效封口，袋外加注特殊感染警示标示，与医疗废物暂存处专职人员专项交接；⑦携带VRE的手术医生不得进行手术，直至检测转为阴性。

VRE已成为院内感染的重要致病菌，虽然近年有新的药物研发，但仍需要更多的临床治疗经验及数据支持，同时需要对VRE的耐药机制及耐药基因分型进一步研究。目前提高VRE检出率、加强感控、限制抗菌药物的使用、减少诱导耐药菌株的产生是重点。

【参考文献】

- [1] Sievert D M, Ricks P, Edwards J R, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections:summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the centers for disease control and prevention, 2009-2010[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013, 34(1):1-14.
- [2] O'Driscoll T, Crank C W. *Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management*[J]. *Infect Drug Resist*, 2015, 8(1):217-230.
- [3] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2015年CHINET细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(6):685-694.
- [4] Diazgranados C A, Zimmer S M, Klein M, et al. Comparison of mortality associated with *vancomycin-resistant* and *vancomycin-susceptible enterococcal* bloodstream infections:a meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(3):327-333.
- [5] Wang J S, Muzevich K, Edmond M B, et al. Central nervous system infections due to *vancomycin-resistant enterococci*: case series and review of the literature[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 25 (8) :26-31.
- [6] 耐万古霉素肠球菌感染防治专家委员会. 耐万古霉素肠球菌感染防治专家共识[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2010, 4(2):224-231.
- [7] Evers S, Quintiliani R Jr, Courvalin P. Genetics of glycopeptide resistance in *enterococci*[J]. *Micro Drug Resist*, 1996, 2(2):219-223.
- [8] Jankowski A, Stefani K W. Linezolid-novel antibiotic for the treatment of Gram-positive bacterial infections[J]. *Wiad Lek*, 2006, 59(9-10):727-731.
- [9] Garazzino S, De Rosa F G, Bargiacchi O, et al. Haematological safety of long-term therapy with linezolid[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29(4):480-483.
- [10] Bernstein W B, Trotta R F, Rector J T, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia[J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(4):517-520.
- [11] Rybak J M, Marx K, Martin C A. Early experience with tedizolid:clinical efficacy, pharmacodynamics, and resistance[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(11):1198-1208.
- [12] Locke J B, Finn J, Hilgers M, et al. Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant *staphylococcus aureus* strains possessing the *cfm* methyltransferase gene or ribo-somal mutations[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(12):5337-

- 5343.
- [13] Murray K P, Zhao J J, Davis S L, et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for *methicillin-resistant staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration>1mg/L:a matched cohort study[J].Clin Infect Dis, 2013, 56(11):1562-1569.
- [14] Casapao A M, Kullar R, Davis S L et al. Multicenter study of high-dose daptomycin for treatment of *enterococcal* infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(9):4190-4196.
- [15] Arbeit R D, Maki D, Tally F P, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skinstructure infections[J].Clin Infect Dis, 2004, 38(12):1673-1681.
- [16] Ramaswamy D P, Amodio-Groton M, Scholand S J. Use of daptomycin in the treatment of *vancomycin-resistant enterococcal* urinary tract infections:a short case series[J].BMC Urol, 2013, 13(1):33.
- [17] Hassoun A A, Coomer R W, Mendez-Vigo L. Intraperitoneal daptomycin used to successfully treat *vancomycin-resistant enterococcus* peritonitis[J].Perit Dial Int, 2009, 29(6):671-673.
- [18] Fowler V G Jr, Boucher H W, Corey G R, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *staphylococcus aureus*[J].N Engl J Med, 2006, 355(7):653-665.
- [19] Gonzalez-Ruiz A, Beiras-Fernandez A, Lehmkuhl H, et al. Effectiveness and safety of daptomycin in complicated skin and soft-tissue infections and bacteraemia in clinical practice:results of a large non-interventional study[J].Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(4):372-378.
- [20] Meagher A K, Ambrose P G, Grasela T H, et al. The phar-macokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline[J].Clin Infect Dis, 2005, 41(Suppl.):S333-S340.
- [21] Scheetz M H, Reddy P, Nicolau D P, et al. Peritoneal fluid penetration of tigecycline[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(11):2064-2067.
- [22] Higgins D L, Chang R, Debabov D V, et al. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in *methicillin-resistant staphylococcus aureus*[J].Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(3):1127-1134.
- [23] Belley A, Mc Kay G, Arhin F, et al. Oritavancin disrupts membrane integrity of *staphylococcus aureus* and *vancomycin-resistant enterococci* to effect rapid bacterial killing[J].Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(12):5369-5371.
- [24] 陈春辉, 李光辉. 新型脂糖肽类抗生素:特拉万星 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(2):153-157.
- [25] Baltch A L, Smith R P, Ritz W J, et al. Comparison of inhibitory and bactericidal activities and postantibiotic effects of LY333328 and ampicillin used singly and in combination against *vancomycin-resistant enterococcus faecium*[J].Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(10):2564-2568.
- [26] Belley A, Neeshan-Grenon E, Mc-Kay G, et al. Oritavancin kills stationary-phase and biofilm *staphylococcus aureus* cells in vitro[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(3):918-925.
- [27] 铁远, 刘蕾. 新型脂糖肽类抗生素达巴万星、奥利万星和特拉万星的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(22):2542-2549.
- [28] Barriere S L, Goldberg M R, Janc J W, et al. Effects of telavancin on coagulation test results[J].Int J clin Pract, 2011, 65(7):784-789.

投稿方法及流程

本刊已开通网站及采编系统,自2015年起由本刊网站统一收稿。请登录本刊网站 www.lcywzlzz.com, 点击左上角“作者在线投稿”,按照系统提示注册为本刊作者(建议用常用邮箱名作为注册用户名,以防遗忘),提交个人信息及稿件信息,完成投稿后会收到稿件编号及收稿回执信。

——摘自本刊2017年投稿须知