

文章编号: 1672-3384(2010)-03-0012-04

耐万古霉素肠球菌感染与治疗

【作者】 刘颖梅 曹彬

首都医科大学附属北京朝阳医院感染和临床微生物科 (北京 100020)

【摘要】 肠球菌是人体中的正常菌群,由于滥用抗生素,肠球菌对多种抗生素天然耐药。1988年,欧洲报道了对万古霉素耐药的肠球菌。目前,其已成为引起院内感染的主要致病菌之一,近来其多重耐药特性引起更多的关注。

【关键词】 耐万古霉素;肠球菌;耐药性

【中图分类号】 R915; R378.1

【文献标识码】 A

肠球菌作为感染性心内膜炎的致病菌为人们所知,目前已成为引起院内感染的主要致病菌之一,近来因其多重耐药特性而引起更多的关注。肠球菌引起的常见感染有:泌尿系统感染、菌血症、感染性心内膜炎、腹腔感染、胆道感染以及伤口感染。肠球菌还可以引起新生儿脑膜炎,成人中枢神经系统的感染(特别是有中枢神经手术史及鞘内化疗的患者);肠球菌还可引起肝脏移植术后肝脏及胆道的感染。较少见的感染有骨髓炎和下呼吸道感染。

1 肠球菌的流行病学

1.1 病原菌

肠球菌系革兰阳性球菌,是寄生于人类胃肠道及女性生殖道的正常菌群,每克粪便中肠球菌的浓度可达到 $108\text{CFU}^{[1]}$ 。尽管在人类口腔和女性生殖道有肠球菌的定植,但从这些部位分离的肠球菌 $<20\%$ 。肠球菌几乎可以在所有的动物肠道内发现,也很容易在自然环境中如蔬菜、水中分离到。肠球菌对环境的适应力非常强,可以在 6.5% 的氯化钠环境中, $10\sim 45^\circ\text{C}$ 的条件下生长,存活数周。肠球菌的这一特点使得其可在医院环境中存活、生长并引起院内感染。

肠球菌原属于链球菌属,后来有研究发现它们与链球菌属的其他成员有很多不同之处,20世纪80年代中期随着分子生物学技术的发展,将其作为一个新的菌属命名为肠球菌属。肠球菌属共有17个种,临床上多数的感染是由于粪肠球菌和屎

肠球菌引起,其中80%的感染是由粪肠球菌引起,但屎肠球菌更易出现多重耐药特别是对万古霉素的耐药,其引起的感染比例在不断上升。其他肠球菌引起的人类感染很少见,偶尔有鸡鸭肠球菌、棉子糖肠球菌、铅黄肠球菌、鸟肠球菌、假鸟肠球菌、病臭肠球菌、蒙特肠球菌、耐久肠球菌、海氏肠球菌引起的感染^[2]。

1.2 肠球菌的耐药性

肠球菌对多种抗生素天然耐药,包括头孢菌素、半合成耐青霉素酶的青霉素(如苯唑西林)、克林霉素及氨基糖苷类抗生素。天然耐药的基因位于染色体,通常不发生耐药基因的转移。屎肠球菌由于其青霉素结合蛋白对青霉素的亲和力低,因此对于 β -内酰胺类药物的敏感性低于粪肠球菌。除了对多种抗生素天然耐药外,肠球菌还可以通过可转移的质粒或转座子获得对其他一些抗生素例如四环素(米诺环素、多西环素)、红霉素(阿奇霉素、克拉霉素)、氯霉素及高浓度的克林霉素的耐药基因,这些获得的耐药基因是可以转移的。在过去的30多年,多重耐药肠球菌快速出现:1979年出现了耐高浓度庆大霉素的肠球菌^[3],1980年出现了肠球菌引起院内暴发流行的报道^[4];同时出现了因产 β -内酰胺酶而对青霉素耐药的肠球菌在局部地区的暴发流行,尽管这样的菌株很少^[5]。1988年欧洲报道了万古霉素耐药肠球菌(VRE)^[6-7]。

万古霉素耐药肠球菌(vancomycin resistant en-

terococcus, VRE) 有 6 种耐药基因型 *vanA*、*vanB*、*vanC*、*vanD*、*vanE*、*vanG*, 其中 5 种基因型是获得性耐药, 只有 *vanC* 型是天然耐药。医院内流行的主要是 *vanA*、*vanB* 型。*vanA* 型表现为对万古霉素和替考拉宁耐药, *vanA* 耐药基因族高度保守 (*vanR-SHAX*), 位于由质粒携带的 Tn1546 转座子上, *vanA* 耐药基因通常由糖肽类诱导, 基因族中各基因可表达 9 种功能蛋白, 从而改变细胞壁的合成过程, 使细菌细胞壁中正常的肽聚糖前体末端的 D-Ala-D-Ala 被 D-Ala-D-Lac 代替, 使万古霉素的亲和力下降, 不能阻止细菌细胞壁的合成, 最终引起耐药^[8]。*vanB* 型肠球菌表现为对万古霉素耐药, 对替考拉宁敏感, 与 *vanA* 相同, 也是通过改变细菌细胞壁合成过程中的肽聚糖前体而引起对万古霉素的耐药。*vanC* 型耐药基因位于细菌的染色体上, 表现为低水平的对万古霉素耐药, 主要存在于鹌鸡肠球菌和铅黄肠球菌中。

万古霉素的耐药基因可以通过质粒或转座子水平转移到其他革兰阳性细菌^[8], 如金黄色葡萄球菌, 特别是 *vanA* 型的耐药基因是由转座子 Tn1546 及其类似的转座子介导。它们常位于 VRE 的质粒上, 通过接合或转座, 很容易将耐药基因传播^[9]。目前全球已有 9 例万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌的报道。

1.3 流行病学

1988 年, 英国首次报道了耐万古霉素肠球菌^[6], 随后其他欧洲国家和美国也相继报道了 VRE^[7,10], 至今世界范围多个国家和地区报道了 VRE。VRE 引起的感染和医院内暴发流行呈持续的上升趋势。根据美国最新的有关耐药菌与医院内感染 (导管相关性血流感染、泌尿系感染、呼吸机相关性肺炎和手术后伤口感染) 的关系的年度调查监测数据显示, 2006 年 1 月至 2007 年 10 月共有 28 502 例医院内感染病例, 其中由肠球菌引起的感染病例排在第 3 位 (占 12%)。16% 感染是由多重耐药的细菌引起, 其中 8% 是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 所致, 4% 的院内感染是由耐万古

霉素的屎肠球菌所致。由屎肠球菌引起的导管相关的血流感染中耐万古霉素屎肠球菌的比例为 78.9%, 导管相关的泌尿系感染中耐万古霉素屎肠球菌的比例为 81%, 手术后伤口感染耐万古霉素屎肠球菌的比例为 56.5%^[11]。欧洲 VRE 的发生率较低, 为 0% ~ 1.7%, 英国和意大利相对较高, 分别为 10.4% 和 19.6%^[12]。一份来自拉丁美洲、亚洲、非洲及欧洲的多个国家和地区的医院 ICU 的监测数据显示, 由屎肠球菌引起的导管相关的血流感染中的耐万古霉素屎肠球菌的比例为 8.7%^[13]。VRE 在中国发生率很低 (0% ~ 0.95%)^[14-15], 但近年来国内有关 VRE 暴发流行的报道也在不断的增加。曹彬等^[16]报道了北京朝阳医院 VRE 的流行病学特征, 郑波等^[17]报道了 VRE 在 ICU 病房的暴发流行。

肠球菌是器官移植患者最常见分离菌, 特别是肝脏和肾脏移植术后。最近的报道显示接受肝脏和肾脏移植的患者中 VRE 的定植比例为 3.4% ~ 55%, 感染比例是 4% ~ 11%^[18]。VRE 感染多出现在器官移植术后的第一个月, 主要有菌血症 (导管相关的菌血症)、腹膜炎、胆道感染和伤口感染, 还可有心内膜炎等其他感染。器官移植患者的 VRE 感染一般较为严重且伴随着较高的死亡率。

分子流行病学证实大多数引起人类感染的 VRE 是 CC17 克隆群 VRE 屎肠球菌。它们除了对万古霉素耐药外, 还对氨基西林、大环内酯类和喹诺酮耐药。这些菌株通常携带与致病力有关的 *esp* 毒力因子基因。

1.4 VRE 感染的危险因素

很多因素与 VRE 的感染相关: 包括长期住院病人 (特别是常住 CIU 病人), 接受有创治疗、(静脉插管、导尿等)、器官移植、(特别是肝脏、肾脏移植的病人)、抗生素治疗的患者 (万古霉素、第二、三代头孢菌素), 感染前有 VRE 定植的病人及免疫功能低下者等; 此外感染 VRE 的患者是否隔离、被 VRE 污染的环境医疗器械 (听诊器、体温计、血压计等)、医护人员的手卫生都是 VRE 感染的危险因素。

2 治疗

肠球菌对于传统的抗生素的耐药性正在上升。并且随着耐万古霉素肠球菌的快速播散使得肠球菌感染治疗极为困难。

2.1 耐万古霉素的粪肠球菌

青霉素或氨苄西林联合或不联合氨基糖苷类可作为耐万古霉素粪肠球菌的治疗选择。因为几乎所有的粪肠球菌对氨苄西林敏感,因此这些感染的治疗相对比较容易。

2.2 耐万古霉素的屎肠球菌

对万古霉素耐药更容易出现在耐氨苄西林耐药的屎肠球菌中,这些菌株通常对红霉素、四环素、利福平、喹诺酮类药物多重耐药,但多数的屎肠球菌仅仅中度对氨苄西林耐药。肠球菌若不能被 $<16\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的氨苄西林抑制时即为耐药,但当氨苄西林的 $\text{MIC} < 64\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,加大氨苄西林的剂量使其血浆持续浓度 $>100\sim150\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,氨苄西林或氨苄西林/舒巴坦治疗是有效的。对万古霉素耐药的屎肠球菌的菌血症可以用氨苄西林或氨苄西林/舒巴坦联合氨基糖苷类治疗。

当对氨苄西林高度耐药且万古霉素也耐药时只能选择利奈唑胺;或测试其他的抗生素如四环素、红霉素、氯霉素、高浓度的氨基糖苷类、利福平、喹诺酮、新性菌素,如泌尿系感染需要测试呋喃妥因,以选出可用作治疗的抗生素。氯霉素是较为敏感的一个抗生素,但其有骨髓抑制作用。

替考拉宁是糖肽类药物,体外对 VanB 和 VanC 型肠球菌有活性,应该注意的是目前有些 *vanA* 基因型的屎肠球菌却表现为 VanB 表型,治疗这种表型与基因型不一致的 VRE 感染时替考拉宁是否有效还不清楚,因此临床应在实验室确定基因型后使用替考拉宁作为治疗选择。

达福普汀是链阳霉素 A 和链阳霉素 B 的结合物,是一种抑制细菌生长的药物,可以用来治疗耐万古霉素的屎肠球菌,但对粪肠球菌无效。达托霉素、替加环素、多西环素等也可用于 VRE 的治疗。

除了药物治疗外,治疗 VRE 感染还应包括:对

于感染伤口的清创、排脓等。

2.3 感染性心内膜炎的治疗

2.3.1 肠球菌对青霉素敏感,对氨基糖苷类低水平耐药时 青霉素 24h 持续静脉滴注 $18\sim30\text{Mu}$ 或 q4h,分次静脉滴注 4~6 周,联合庆大霉素 $1\sim1.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, q8h, 静脉滴注 4~6 周或氨苄西林 $12\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,持续静脉滴注或 q4h,分次静脉滴注。

2.3.2 当肠球菌对氨基糖苷类高水平耐药时 青霉素 24h 持续静脉滴注 $18\sim30\text{Mu}$ 或 q4h, 静脉滴注 8~12 周,或氨苄西林 $12\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,持续静脉滴注或 q4h,分次静脉滴注,8~12 周。

2.3.3 当肠球菌对青霉素耐药时 氨苄西林/舒巴坦 3.0g , q6h, 静脉滴注,联合庆大霉素 $1\sim1.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, q8h, 静脉滴注 4~6 周。

2.3.4 当肠球菌对青霉素、氨苄西林耐药或患者对青霉素过敏时 万古霉素 $30\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉滴注,分 2 次, q12h ($>2\text{g}$ 时检测血药浓度),联合庆大霉素 $1\sim1.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, q8h, 静脉滴注 4~6 周。

2.3.5 当肠球菌对万古霉素耐药时 可使用奎奴普汀/达福普汀或利奈唑胺。

2.4 复杂性尿路感染/留置导尿(梗阻、反流、氮质血症、移植、导尿管相关性)的治疗

氨苄西林联合庆大霉素 2~3 周,或哌拉西林/三唑巴坦,或替卡西林/克拉维酸,或亚胺培南,或美罗培南。

3 感染控制

感染控制措施包括:感染的监测、应用研究、预防和控制方法等。

3.1 感染的监控

根据感染监测目的以及可利用的资源不同,感染监控的策略可以是主动的也可以是被动的。主动的监控是有目的地收集标本进行基本情况的调查及疾病负担的评估;被动的监控是采用常规工作中用于医疗诊治所留取的标本,为达到感染监控目的而行进一步的评估。例如可用难辨梭菌毒素检查的标本进行 VRE 的筛查。

3.2 应用研究

分子诊断方法可以为流行病学提供有力的证据,应正确的选择和使用这些方法。新菌株的出现、万古霉素耐药基因的播散、耐药菌株的克隆传播以及克隆传播之后形成的流行状态等均可采用PCR、脉冲场凝胶电泳等分子诊断技术为感染控制提供有力的证据。

3.3 预防和控制

相对于感染控制来讲,感染的预防更为重要。合理应用抗生素是整个感染控制和预防措施中极为重要的一部分。有研究显示高达50%的住院病人接受了不恰当的抗生素治疗^[19],而滥用抗生素是引起细菌耐药的重要原因。因此应加强抗生素的管理,同时加强医务人员的教育计划,合理使用抗生素。另外临床微生物实验室在感染预防中的作用也不容忽视,早期发现VRE是阻断VRE暴发流行的第一道防线。VRE暴发流行后的控制措施包括:隔离VRE病人及定植者、穿一次隔离衣、戴手套、加强医护人员的手卫生、加强医疗器械的消毒及环境的消毒等。

总之,VRE的出现以及由它们所引起的感染和医院内暴发流行使我们面临极大的挑战。①VRE的出现使临床治疗选择局限。②万古霉素的耐药基因可以在其他革兰阳性菌中转移(特别是金黄色葡萄球菌)而造成耐药性的播散。③流行病学研究显示对于VRE的出现在美国和欧洲是不同的选择性压力,但无论是在美国还是欧洲VRE高速度的扩散是相近的。④对于VRE暴发流行后缺乏有效的感染控制措施。

【参考文献】

- [1] Rice EW, Messer JW, Johnson CH, et al. Occurrence of high-level aminoglycoside resistance in environmental isolates of enterococci [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1995, 61: 374-376.
- [2] Mundy L M, Sahm D F, Gilmore M. Relationships between Enterococcal Virulence and Antimicrobial Resistance [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2000; 513-522
- [3] Horodniceanu T, Bougueleret L, El-Solh N, et al. High-level, plasmid-borne resistance to gentamicin in *Streptococcus faecalis* subsp. *zymogenes* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1979, 16: 686-689.
- [4] Zervos MJ, Kauffman CA, Therasse PM, et al. Nosocomial infection by gentamicin-resistant *Streptococcus faecalis*: an epidemiologic study [J]. *Ann Intern Med*, 1987, 106: 687-691.
- [5] Murray BE, Singh KV, Markowitz SM, et al. Evidence for clonal spread of a single strain of ?-lactamase-producing *Enterococcus* (*Streptococcus*) *faecalis* to six hospitals in five states [J]. *J Infect Dis*, 1991, 163: 780-5.
- [6] Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, et al. Vancomycin-resistant enterococci [J]. *Lancet*, 1988, 1: 57-58.
- [7] Leclercq R, Derlot E, Duval J, et al. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium* [J]. *N Engl J Med*, 1988, 319: 157-161.
- [8] Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, 37: 1563-1571.
- [9] Noble WC, Virani Z, Cree RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus* [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 1992, 93: 195-198.
- [10] Sahm DF, Kissinger J, Gilmore MS, et al. In vitro Susceptibility studies of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, 33: 1588-1591.
- [11] Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with health care-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007 [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008, 29: 996-1011.
- [12] Goossens H, Jabes D, Rossi R, et al. European survey of vancomycin-resistant enterococci in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51: 5-12.
- [13] Victor D. Rosenthal, MD, a Dennis G Maki, MD, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009 [J]. *Am J Infect Control*, 2010, 38: 95-106.
- [14] 王辉, 孙宏莉, 陈民钧, 等. 2005年我国五家教学医院革兰阳性球菌的耐药性监测研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2006, 29: 873-877.
- [15] 李家泰, 齐慧敏, 李耘. 2002-2003年中国医院和社区获得性感染革兰阳性细菌耐药监测研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2005, 28: 254-265.

(下转第24页)

疫系统,产生足够的保护性抗体,并具有免疫记忆。其适用人群为<5岁的儿童,尤其是<2岁的儿童只能使用PCV7进行保护。

【参考文献】

- [1] CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. MMWR Recomm Rep,1997,46: 1-24.
- [2] WHO. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization - WHO position paper[J]. Weekly Epidemiol Rec,2007,82: 93-104.
- [3] CDC. Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy,2006 - 2015[J]. MMWR,2006,55: 511-515.
- [4] O'Brien KL,Wolfson LJ,Watt JP,et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates[J]. Lancet,2009,374: 893-902.
- [5] CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. MMWR Recomm Rep, 2000,49: 1-35.
- [6] Baraff LJ,Lee SI,Schrager DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta - analysis[J]. Pediatr Infect Dis J,1993,12: 389-394.
- [7] UNICEF/WHO. Pneumonia: AThe forgotten killer of children[J]. Weekly Epidemiol Rec,2008,83: 1-16.
- [8] 王艳萍,缪蕾,钱幼琼,等. 1996至2000年全国5岁以下儿童死亡监测主要结果分析[J]. 中华预防医学杂志,2005,39: 260-264.
- [9] Hansman D,Bullen MM. A resistant pneumococcus[J]. Lancet, 1967,2:264.
- [10] Felmingham D,White AR,Jacobs MR,et al. The Alexander Project: the benefits from a decade of surveillance[J]. J Antimicrob Chemother,2005,56: ii3-ii21.
- [11] Song JH,Jung SI,Ko KS,et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP Study) [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48: 2101-2107.
- [12] 陆权,张泓,陆敏,等. 2000年-2002年上海地区儿童肺炎链球菌耐药性研究[J]. 中华医学杂志,2006,86(9):636-638.
- [13] 王传清,薛建昌,张泓,等. 2007年全国CHINET链球菌属分布及耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(3):180-184.
- [14] Metlay JP. Antibacterial drug resistance: implications for the treatment of patients with community - acquired pneumonia[J]. Infect Dis Clin North Am,2004,18:777-790.
- [15] File TM,Jr.,Tan JS,Boex JR. The clinical relevance of penicillin - resistant Streptococcus pneumoniae: A new perspective[J]. Clinical Infectious Diseases,2006,42:798-800.
- [16] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eighteenth informational supplement. M100 - S18. CLSI, Wayne, PA, USA2008.
- [17] American Academy of Pediatrics,Committee on Infectious Diseases. Therapy for Children With Invasive Pneumococcal Infections [J]. Pediatrics,1997,99:289-299.
- [18] Ribes S,Taberner F,Domenech A,et al. Evaluation of ceftriaxone, vancomycin and rifampicin alone and combined in an experimental model of meningitis caused by highly cephalosporin - resistant Streptococcus pneumonia ATCC 51916 [J]. J Antimicrob Chemother,2005,56: 979-982.
- [19] 中华医学会儿科学分会,中华预防医学会. 儿童肺炎链球菌性疾病防治技术指南(2009版)[J]. 中华儿科杂志,2010,48: 104-111.
- [20] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,中华医学会中华儿科杂志编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上)[J]. 中华儿科杂志,2007,45: 83-90.
- [21] Ramakrishnan K,Sparks RA,Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media [J]. Am Fam Physician,2007,76: 1650-1658.
- [16] Cao B,Liu YM,Song SF,et al. First report of clinical and epidemiological characterisation of vancomycin - resistant enterococci from mainland China[J]. Int J Antimicrob Agents, 2000,32:279-281.
- [17] X. Zhu ,B. Zheng ,S. Wang ,et al. Molecular characterisation of outbreak - related strains of vancomycin - resistant Enterococcus faecium from an intensive care unit in Beijing,China[J]. Journal of Hospital Infection ,2009,72:147-154.
- [18] P. Mun? oz. Multiply Resistant Gram - Positive Bacteria: Vancomycin - Resistant Enterococcus in Solid Organ Transplant Recipients[J]. American Journal of Transplantation,2009,9 (Suppl 4): S50- S56.
- [19] Arnold FW,McDonald LC,Smith RS,et al. Improving antimicrobial use in the hospital setting by providing usage feedback to prescribing physicians[J]. Infect Control Hosp Epidemiol,2006,27: 378-382.

(上接第15页)