

## 耐万古霉素的肠球菌

刘秀云 江载芳

**耐万古霉素的肠球菌(VRE)是近十几年出现的院内感染的主要致病菌。**有关其研究较多,下面做一简述。

### 一、VRE感染的流行病学

VRE出现于20世纪80年代,伦敦Dulwich医院首次分离到VRE菌株<sup>[1]</sup>。之后美国分离到VRE。1990年在法国、西班牙、德国也确认了有VRE寄植和感染的患者。

VRE的感染急剧增加,美国CDC的院内感染监测系统表明,VRE的院内感染从1989年0.3%的增加到1993年的7.9%,**VRE已经成为第二位的院内感染菌。**有研究监测发现,VRE的血分离株从1990年的<1%增加到1996年的39%( $P=0.02$ ),VRE菌血症的发生率从1990年的3.2/10万增加到1996年的131/10万( $P=0.03$ )<sup>[2]</sup>。也有报道VRE占美国血培养分离的肠球菌的14%,而且VRE的爆发流行多为屎肠球菌。**VRE为多重耐药菌,**在一些国家引起难以治疗的严重感染,有文献表明,严重感染、败血症和感染性休克中,**直接由VRE感染所致死亡者占37%**<sup>[3]</sup>。在一烧伤科病房,有6例VRE感染的患者,其中4例死亡,2例住院很长时间<sup>[4]</sup>。

**VRE感染主要为院内感染获得,VRE的院内感染有其危险因素,如长时间的住院、头孢菌素类和其他广谱抗生素的应用;住肾脏、或肿瘤科、或急救监护病房、或外科病房者VRE感染的发生率高。VRE可在医院内及医院间传播引起爆发流行**<sup>[5,6]</sup>。**肠球菌可在护士及其他医务人员手分离出,所以医务人员可能为院内感染的主要传播者。**

**尿路感染是肠球菌引起最常见的感染,多发生在留置导尿管、尿路结构异常的患者;其次是腹部和骨盆感染。菌血症是肠球菌引起的第三位的常见感染,可合并细菌性心内膜炎。**有肠球菌引起脑膜炎的报道,但较为罕见。肠球菌很少引起蜂窝组织炎。肠球菌常从痰培养中分离出来,但在成人很少引起呼吸道感染。

国内近年对肠球菌的耐药也进行了研究,王清涛等<sup>[7]</sup>对1994~1997年北京5家教学医院分离的1614株肠球菌的耐药监测发现,VRE占肠球菌感染标本总数的3.4%。张扣兴等<sup>[8]</sup>发现,3年间分离的415株肠球菌对万古霉素的耐药率最低1.9%。目前国内尚未见耐万古霉素的肠球菌引起感染爆发流行的报道。

### 二、VRE的耐药机制

**万古霉素是一种糖肽抗生素,**能干抗革兰阳性球菌细胞

壁合成的最终阶段,即D-丙氨酰-D-丙氨酸末端二肽整合到分离细胞的胞壁内。肠球菌对万古霉素的耐药分为Van A、Van B、Van C、Van D、Van E基因型。Van A控制高水平的万古霉素耐药(MIC 64 mg/L,耐药范围为256~1024 mg/L),对替考拉宁也耐药(MIC 16 mg/L,32~256 mg/L)。万古霉素的耐药机制以Van A研究的较多, Van A是一种类似于细菌的连接酶,细菌的连接酶合成糖肽中D-丙氨酰-D-丙氨酸末端二肽, Van A和细菌的连接酶具有相似的功能,而且底物更广泛。Van A较更快的催化形成D-丙氨酰-D-乳酸,从而替代D-丙氨酰-D-丙氨酸。细菌细胞壁的变化导致万古霉素与作用的目标之间的结合氢键的丢失。Van A的功能和其他(Van X、Van H、Van R、Van S等)六种基因有关,并由Tn1546或质粒携带<sup>[2,9,10]</sup>,在转座子上或质粒上可传递给其他肠球菌、金黄色葡萄球菌、链球菌。Van B具有中到高水平的万古霉素耐药(MIC范围为4 mg/L~1000 mg/L),但对替考拉宁敏感。多数Van B菌株可通过共轭机制将耐药传递给其他肠球菌或其他菌。Van C与低度耐药有关,对万古霉素及替考拉宁均呈固有耐药,但主要见于鸡肠球菌和卡氏肠球菌,未见于屎肠球菌或者粪肠球菌<sup>[11]</sup>。Van D对万古霉素中度耐药,对替考拉宁低度耐药或敏感。Van E为获得性耐药,对万古霉素低度耐药,对替考拉宁敏感。

### 三、VRE的带菌及来源的研究

近年对耐万古霉素的肠球菌的带菌状况进行了不少研究,南非184例患者肛门拭子的细菌培养发现VRE带菌的存在,此研究未发现VRE带菌与腹泻、透析、4周内的抗生素的应用有关;也未发现与其他因素如HIV感染、肾移植、肿瘤、手术、插导管有关<sup>[12]</sup>。法国也对一组住院的血液病患者和门诊患者的肛门拭子进行VRE的筛选,结果显示37%的住院患者和11.8%门诊患者为VRE的携带者<sup>[13]</sup>。此研究的VRE的分离率较高与当地养动物的农业中加用万古霉素相关的抗生素有关。

**越来越多的证据表明,动物饲料加用抗生素是万古霉素耐药的主要来源之一。**有研究发现,食用添加阿伏霉素饲料的动物,在用其烤制的肉食中及该动物的粪便中均可分离出VRE,并且明显高于对照组<sup>[14]</sup>。在饮用从小鸡和猪肉中获得的耐药肠球菌志愿者的粪便中,可持续数日分离出不同浓度的相同菌,证明此菌可活着通过消化道<sup>[15]</sup>。以上表明饲料中添加阿伏霉素与VRE的发生密切相关。

总之,VRE是院内感染的主要致病菌,VRE的感染急剧增加,有引起死亡的报道。肠球菌主要引起尿路感染、腹部

和骨盆感染、菌血症。肠球菌对万古霉素的耐药分为 Van A、Van B、Van C、Van D、Van E 基因型。动物饲料加用抗生素是万古霉素耐药的主要来源之一。

### 参 考 文 献

- 1 Utley AH, Collins CH, Naidoo J, et al. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet, 1988, 1: 57-58.
- 2 Kim BJ, Weinstein RA, Hayden MK. Changing molecular epidemiology and establishment of endemicity of vancomycin resistance in enterococci at one hospital over a 6-year period. J Infect Dis, 1999, 179: 163-171.
- 3 Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, et al. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality. Clin Infect Dis, 1996, 23: 1234-1239.
- 4 Still J, Law E, Friedman B, et al. Vancomycin-resistant organism on a burn unit. South Med J, 2001, 94: 810-812.
- 5 Handwerker SB, Raucher D, Altarac J, et al. Nosocomial outbreak due to Enterococcus faecium highly resistance to vancomycin penicillin and gentamycin. Clin Infect Dis, 1993, 16: 750-755.
- 6 Boyce JM, Opal SM, Chow JW, et al. Out break of multidrug-resistant enterococcus faecium with transferable Van B. Class Vancomycin resistance. J Clin Microbiol, 1994, 32: 1148-1153.
- 7 王清涛, 徐英春, 王辉, 等. 肠球菌耐药现状调查及抗感染用药探讨. 中华医学检验杂志, 1999, 22: 154-156.
- 8 张扣兴, 唐英春, 张天托, 等. 医院内感染肠球菌药物敏感性的检测. 中国抗生素杂志, 2000, 25: 440-442.
- 9 Arthur M, Molinas C, Depordieu F, et al. Characterization of Tn 1546, a *trn3*-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in enterococcus faecium Bm4147. J Bacteriol, 1993, 175: 117-127.
- 10 Jensen LB, Ahrens P, Dons L, et al. Molecular analysis of Tn 1546 in enterococcus faecium isolated from animals and humans. J Clin Microbiol, 1998, 36: 437-442.
- 11 Cleark NC, Teixeira IM, Facklam RR, et al. Detection and differentiation of Van C-1 Van C-2 Van C-3 Glycopeptide resistance gene in enterococci. J Clin Microbiol, 1998, 36: 2294-2297.
- 12 Gottberg AV, Nierop WV, Duse A, et al. Epidemiology of Glycopeptide-resistant enterococci colonizing high-risk patients in hospitals in Johannesburg, Republic of South Africa. J Clin Micro, 2000, 38: 905-909.
- 13 Gambarotto K, Ploy MC, Turlure P, et al. Prevalence of Vancomycin-resistant enterococci in fecal samples from hospitalized patients and nonhospitalized controls in a cattle-rearing Area of France. J Clin Micro, 2000, 38: 620-624.
- 14 Kruse H, Johansen BK, Rorvik LM, et al. The use of avoparcin as a growth promoter and the occurrence of vancomycin-resistant enterococcus species in Norwegian poultry and swine production. Microb Drug Resist, 1999, 5: 135-139.
- 15 Sorensen TL, Blom M, Monnet DL, et al. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant enterococcus faecium from chicken and pork. N Engl J Med, 2001, 345: 1161-1166.

(收稿日期: 2002-04-04)

(本文编辑: 江澜)

## 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的研究现状

樊剑锋 马琳 杨永弘

**耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)** 是院内感染和社区感染中常见的致病原, 致病力强而治疗效果差。自 1961 年发现第一株 MRSA 以来, 其在世界各地临床分离的金黄色葡萄球菌 (简称金葡菌) 中的比例不断增加, 耐药程度不断加深, 目前已发展成为世界范围内存在的一个问题。现介绍 MRSA 的流行情况、流行的相关原因、耐药机制以及耐药菌感染临床治疗方案。

MRSA 出现后, 于 20 世纪 60 年代中期扩展至加拿大及欧洲许多国家, 70 年代末期 MRSA 急剧增多遍及世界各地, 耐药程度也日趋严重, 成了一直困扰人们的全球性问题。不同国家 MRSA 的比例差别很大, 据欧洲国家 40 个实验室联合研究统计, 北欧地区仅为 0.1%, 西班牙、法国和意大利则在 30% 以上<sup>[1]</sup>, 而日本可达 60%<sup>[2]</sup>。同一国家中不同地区、不同医院的 MRSA 比例亦不尽相同。在我国, 北京地区 1993 年的报告显示, MRSA 占 20.6%; 上海地区 1985~1986 年为 24%; 天津地区 1988~1989 年为 47%。MRSA 的检出率取决

于标本的来源, 综合性大医院院内感染中 MRSA 分离率远远高于社区感染中 MRSA 分离率。

MRSA 可通过接触途径进行扩展, 即易感人群从携带者或感染者身上获得 MRSA, 导致传播流行。另外 MRSA 可以通过耐药基因转移进行扩展, 即敏感金葡菌从 MRSA 或耐药肠球菌获得耐药基因, 成为耐药菌株。

住院期间长期接受抗生素治疗, 与 MRSA 携带者或患者接触容易导致 MRSA 院内感染。年老体弱免疫力低下的患者, 病情严重在急救监护病房的患者, 昏迷的患者, 接受侵入性检查的患者, 外科烧伤患者及经静脉通道给药的患者都是 MRSA 的易感人群。许多研究表明患者住院时间长短与 MRSA 感染几率呈正相关。愈来愈多的资料表明, MRSA 不仅是医院内感染日趋重要的致病原, 而且在社区感染中的比率也在迅速上升。普遍认为, 在托幼儿童看护中心生活过, 年老体弱, 免疫缺陷及低下, 近期住过院 (尤其是大的综合医院), 曾用过抗生素 (尤其是静脉用药) 是感染 MRSA 的危险因素<sup>[3]</sup>。因此, 在医院和社区内正确隔离患者及携带者, 避免交叉感染, 医护人员严格无菌操作, 合理应用抗生素, 避免滥用抗生素, 是预防和控制 MRSA 扩展的重要措施。