

耐万古霉素肠球菌感染防治专家共识

耐万古霉素肠球菌感染防治专家委员会

肠球菌广泛分布在自然界,常栖居人、动物的肠道和女性泌尿生殖系统,是人类的正常菌群之一。近年来,由于抗菌药物的广泛应用,使原本就对 内酰胺类、氨基糖苷类抗菌药物具有内在抗药性的肠球菌耐药性进一步扩大,逐渐形成了多重耐药菌。在我国,耐万古霉素肠球菌 (vancomycin resistant enterococci, VRE)感染的发生率呈逐年上升趋势, VRE已成为医院感染的重要病原菌之一^[1,2],它的产生对临床微生物学和流行病学提出了新的挑战。为了进一步规范并优化 VRE感染患者的预防和治疗,《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部与《医学参考报·感染病学频道》编辑部组织国内部分专家,结合多年经验对相关资料进行整理分析,形成了《耐万古霉素肠球菌感染防治专家共识》(以下简称《共识》)。本《共识》依据的循证医学证据等级见表 1。

表 1 推荐方案的循证医学证据等级

| 证据等级 | 数据类型 |
|-------|---|
| 级证据 | 至少一个设计良好的随机对照临床试验中获得的证据 |
| -1级证据 | 设计良好的非随机对照试验中获得的证据 |
| -2级证据 | 设计良好的队列研究或病例对照研究(最好是多中心研究)的证据 |
| -3级证据 | 多个带有或不带有干预的时间序列研究得出的证据。 非对照试验中得出的差异极为明显的结果有时也可作为之一等级的证据。 |
| 级证据 | 来自临床经验、描述性研究或专家委员会报告的权威意见。 |

一、相关概念

1. **肠球菌** (enterococcus):肠球菌为革兰阳性球菌,多数菌种为短链状排列,一般无芽胞、无荚膜,最适生长温度 37 ,最适 pH值 4.7~7.6。在需氧革兰阳性球菌中,肠球菌是仅次于葡萄球菌的重要院内感染致病菌,可引起泌尿道感染、腹腔感染、盆腔炎和心内膜炎,严重时可导致脓毒症,病死率达 21.0%~27.5%^[3]。在分离的肠球菌菌种分布中,粪肠球菌占绝大多数,其次为屎肠球菌。

2. **天然耐药** (natural resistance):天然耐药又称固有性耐药,指细菌对某种抗菌药物具有天然的耐药性,通常由染色体基因决定,并会子代相传。肠球菌与其他临床上重要的革兰阳性菌相比,具有更强的天然耐药性,存在对头孢菌素类、部分氟喹诺酮类、氨基糖苷类等多种抗菌药物天然耐药。

3. **获得性耐药** (acquired drug resistance):获得性耐药指细菌在接触抗菌药

物后,改变代谢途径,使其自身具有抵抗抗菌药物而不被杀灭的能力,可由质粒将耐药基因转移到染色体,继而代代相传。肠球菌在大量广谱抗菌药物使用的前提下,出现了对β-内酰胺类、氨基糖苷类、四环素类、红霉素、氯霉素、利福平等药物的获得性耐药,其耐药机制各不相同。

4. **耐万古霉素肠球菌**:肠球菌在使用糖肽类抗菌药物(万古霉素)治疗过程中,其自身代谢和结构发生改变,使细菌对糖肽类(万古霉素)抗菌药物敏感性下降,甚至出现敏感性完全丧失,即为临床的VRE感染。

5. **细菌定植**:各种微生物(细菌)在人体中不同部位定居和不断生长、繁殖后代,但不产生临床症状,并不引起机体致病。这种现象通常称为“细菌定植”。定植的微生物必须依靠人体不断供给营养物质才能生长和繁殖,才能进而对人体产生影响(如导致感染)。

6. **去污染**(decontamination):去污染是人为地将机体的正常菌群或已定植的细菌,部分或全部去除的一种防止感染措施,一般可分为全部去污染和选择性去污染两个类型。(1)全部去污染 为了防止手术后感染,在术前常常先给患者施用各种强力的广谱抗菌药物,试图在“绝对无菌”条件下进行手术,以保证手术成功。(2)选择性去污染 选择性去污染就是采用窄谱抗菌药物,有针对性地去掉某一类细菌。

二、耐万古霉素肠球菌的耐药机制

肠球菌在使用万古霉素治疗时,通过合成低亲和力的粘肽前体,使细菌的粘肽链末端成分发生改变,D-丙氨酰-D-乳酸(D-Ala-D-Lac)或D-丙氨酸-D-丝氨酸(D-Ala-D-Ser)代替了D-丙氨酸-D-丙氨酸(D-Ala-D-Ala),改变了万古霉素的作用位点,消除了与万古霉素结合的靶位,导致VRE的产生。VRE可分为VanA、VanB、VanC、VanD、VanE和VanG不同表型和基因型,不同分型决定了对万古霉素和替考拉宁的不同耐药性^[4,5],见表2。VRE耐药基因可以转移给金黄色葡萄球菌等其他阳性菌。

表2 肠球菌对万古霉素耐药性的分类

| | 获得性耐药 | | | | | 先天性耐药 |
|----------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|------------------------|
| | VanA | VanB | VanD | VanG | VanE | VanC1/C2/C3 |
| 耐药水平 | 高 | 不定 | 中等 | 低 | 低 | 低水平 |
| 万古霉素MIC值(mg/L) | 64~100 | 4~1000 | 46~128 | 16 | 8~32 | 2~32 |
| 替考拉宁MIC值(mg/L) | 16~5112 | 0.5~1 | 4~64 | 0.5 | 0.5 | 0.5~1 |
| 表达 | 诱导型 | 诱导型 | 组成型 | 诱导型 | 诱导型 | 组成型,诱导型 |
| 位置 | 质粒或染色体 | 质粒或染色体 | 染色体 | 染色体 | 染色体 | 染色体 |
| 传导 | 传导 | 传导 | 传导 | 不传导 | 不传导 | 不传导 |
| 常见菌群 | 粪肠球菌 屎肠球菌 | 粪肠球菌 屎肠球菌 | 屎肠球菌 | 粪肠球菌 | 粪肠球菌 | 鸡肠球菌 凯氏肠球菌 塞氏肠球菌 |
| 修饰靶位 | D-Ala-D-Lac | D-Ala-D-Lac | D-Ala-D-Lac | D-Ala-D-Ser | D-Ala-D-Ser | D-Ala-D-Ser |

三、耐万古霉素肠球菌的流行现状及传播方式

1988年,英国首次报道了VRE的出现,短短十几年内,VRE先后在澳大利亚、比利时、加拿大、丹麦、德国、瑞士和美国均有报道^[6,7]。从1989年至1993年,美国疾病预防控制中心报道院内感染VRE病例从0.3%迅速上升至7.9%,而ICU的情况则从0.4%升至13.6%,1996年升至17.9%,2004年更是增加到31.3%^[8]。在国内,2004年至2005年,我国大陆尚未报道VRE的发生,而2006年至2007年,通过卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarin)监测发现,粪肠球菌、屎肠球菌和其它肠球菌中分别有1.3%、3.2%和4.9%对万古霉素耐药,有1.6%、3.6%和5.7%对替考拉宁耐药,高于对万古霉素的耐药率^[9]。在最新公布的2008年中国CHNET细菌耐药性监测3207例肠球菌中,分离出VRE粪肠球菌6例(均为VanA型),屎肠球菌43例(37例VanA型,6例VanB型)^[10]。常见分离出VRE的部位包括尿、伤口、血、导管等。

VRE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^[11]。

四、VRE感染发生相关的危险因素

目前常见的VRE感染发生相关的危险因素包括^[12,13]:

1. 严重疾病,长期住ICU病房的患者;
2. 严重免疫抑制,如肿瘤患者;
3. 外科胸腹腔大手术后的患者;
4. 侵袭性操作,留置中心静脉导管的患者;
5. 长期住院患者、有VRE定植的患者;
6. 接受广谱抗菌药物治疗,曾口服、静脉接受万古霉素治疗的患者。

五、实验室检查

耐万古霉素肠球菌实验室检测方法主要有纸片扩散法、肉汤稀释法、琼脂筛选法和分子生物学等方法。纸片扩散法在检测VanC型肠球菌时容易漏检,分子生物学方法如PCR方法具有快速、灵敏度较高等特点。

(一)细菌药敏方法^[14]

1. 琼脂筛选法:制备含万古霉素 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 的脑心浸液培养基(BHI)。将待测菌株制成浊度为0.5麦氏管的菌悬液,取菌悬液 $1\sim 10\mu\text{l}$ 点种在琼脂平板上, (35 ± 2) (空气)培养过夜,24h后观察结果,接种点 > 1 个菌落生长,则推测万古霉素耐药。琼脂筛选法能准确检测全部VRE型,在VanC1/C2型检测中可以明显减低错误率,且价格便宜,因此琼脂筛选法是临床常规筛选VRE最简便可靠的方法。美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)M100-S19推荐琼脂稀释法作为万古霉素耐药的筛选试验方法。

2. 纸片扩散法:将浓度为 $30\mu\text{g}/\text{ml}$ 的万古霉素药敏纸片贴在已接种测试菌的水解酪蛋白(Mueller-Hinton, MH)琼脂平板上。接种物的准备可采用生长法或直接菌落悬液法。使用0.5麦氏比浊标准的菌液在15min内接种完毕。 $(35\pm$

2) (空气)培养 24 h,在透射光下测量琼脂平板上的抑菌环直径,抑菌环内任何可辨别的细菌生长提示万古霉素耐药。结果判定如下:(1)抑菌环直径 ≥ 14 mm 为耐药(R);(2)抑菌环直径在(15~16)mm之间为中介(I);(3)抑菌环直径 ≤ 17 mm 为敏感(S)。

3. 肉汤筛选法:用调节好含阳离子的 MH 肉汤 (CAMHB)将浓度为 $30 \mu\text{g/ml}$ 的万古霉素作梯度浓度的稀释,将待测菌株制成浊度为 0.5 麦氏管的菌悬液,分别接种于稀释好的肉汤管中,(35 \pm 2) (空气)培养 24 h,以万古霉素能抑制细菌生长管的最低浓度为其 MIC 值。结果判定如下:(1)MIC $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ 为耐药;(2)MIC 在 $(8 \sim 16) \mu\text{g/ml}$ 之间为中介;(3)MIC $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ 为敏感。

4. 自动化药敏检测法:目前有 Vitek 系统、ATB 系统、MicroScan 系统、Sensiter AR IS 等系统可进行自动化的药敏检测。将菌液稀释后注入药敏板或孔内,然后通过检测菌液浊度、荧光指示剂的荧光强度或荧光底物的水解反应来判读 MIC 结果。

(二)分子生物学方法^[15]

用于 VRE 耐药基因检测的分子生物学方法有探针杂交、聚合酶链反应 (PCR) 等方法。与传统培养法相比,其敏感性和特异性分别为 97.9% 和 100%。采用多重 PCR 方法可检测肠球菌 4 种耐药基因 (VanA、VanB、VanC1 和 VanC2)。该方法可在 4 h 内完成,有利于及时发出报告。其它耐药基因检测技术还有 PCR-RFLP 分析、PCR-SSCP 分析、PCR 线性探针分析、生物芯片技术、自动 DNA 测序等。有条件的实验室可结合细菌药敏法及分子生物学等方法,进一步提高万古霉素耐药肠球菌的检出率。

六、VRE 感染的治疗

本共识所推荐的治疗方法和剂量完全建立在成人和肝肾功能正常的患者。

耐万古霉素肠球菌可在肠道内定植,严重的耐万古霉素肠球菌 (VRE) 感染通常发生在抵抗力低下的患者,且常常有严重基础疾病,其有效的抗菌药物治疗显得尤为重要。通过检测细菌对抗菌药物 (如氨苄西林、庆大霉素、万古霉素、红霉素、氯霉素、利福平、多西环素、米诺环素和喹诺酮类、利奈唑胺等) 的敏感度,确定使用何种药物治疗。同时可使用抗菌机理不同的抗生素联合使用,增加药物的敏感性,见表 3。

对 VRE 感染的患者,总的抗菌药物使用原则是:检测细菌对所有可能获得的抗菌药物的敏感度,根据药敏结果选择敏感的抗菌药物予以治疗。对于不同部位感染 VRE,综合抗菌药物敏感性及抗菌药物在该组织的聚集浓度,决定使用何种抗菌药物。具体方案可参考如下。

(一)腹腔感染

对于腹腔感染的患者,其病情相对较重或者是在大手术 (肝脏移植、肾脏移植) 之后。及时有效地抗菌药物治疗,往往是决定患者预后的关键因素。因此,我们必须尽可能根据药敏试验结果选用抗菌药物。建议治疗方案如下:

表3 用于VRE感染的治疗选择

| 病原体 耐药性 | 治疗选择 | 治疗说明 |
|--|---|--|
| 粪肠球菌(对万古霉素、链霉素和庆大霉素耐药) | 青霉素 G或氨苄西林钠(全身感染), 呋喃妥因, 磷霉素(仅用于泌尿系感染), 通常对奎奴普丁-达福普丁耐药 | 利耐唑胺对60%~70%病例有效, 氨苄西林钠+头孢曲松对氨基糖苷高度耐药的粪肠球菌所致心内膜炎有效 |
| 屎肠球菌(对万古霉素、链霉素和庆大霉素高度耐药) | 青霉素 G或氨苄西林钠(全身感染), 呋喃妥因, 磷霉素(仅用于泌尿系感染) | 大剂量氨苄西林钠治疗可能有效, 达托霉素(Daptomycin)及替加环素体外有效 |
| 屎肠球菌(对青霉素、氨苄西林钠和万古霉素耐药, 对链霉素及庆大霉素高度耐药) | 利耐唑胺 600 mg, 间隔 12 h, 奎奴普丁-达福普丁(quinupristin-dalfopristin)治疗有效, 可联用多西环素, 单用氯霉素对有些菌血症有效, 呋喃妥因和磷霉素用于治疗泌尿系感染 | 替考拉宁对部分VRE有效, 可联用高浓度链霉素或庆大霉素, 达托霉素对多数菌在体外有效, 单用利耐唑胺治疗可发生耐药 |

1. 对万古霉素和替考拉宁均耐药(VanA基因型): (1)若菌株对青霉素类敏感:大剂量氨苄西林 他唑巴坦(8~12 g/d, 间隔4~6 h)(-3); (2)氨苄西林/舒巴坦 3 g/次, 间隔6 h + 链霉素(0.5~1) g/次, 间隔12 h, 或庆大霉素(1~1.7) mg/(kg·d), 每8小时1次(-2); (3)利耐唑胺 600 mg, 1次/日或间隔12 h(-1)。 (4)替加环素(Tigecycline)首剂 100 mg, 其后 50 mg, 间隔12 h(-2)^[16]。

2. 对万古霉素耐药而对替考拉宁敏感或部分敏感(VanB基因型): (1)替考拉宁 0.4 g/d, 给药2次/d(-1); (2)联合用药:替考拉宁 0.4 g/d + 庆大霉素(1~1.7) mg/kg(-2); 替考拉宁 0.4 g/d + 环丙沙星(或其他喹诺酮类抗菌药物)每次(200~400) mg 间隔12 h(-2); (3)利耐唑胺每次 600 mg, 1次/d或间隔12 h(-1)。 (4)替加环素, 首剂 100 mg, 其后 50 mg, 间隔12 h(-2)

对于器官移植的患者, 出现VRE腹腔感染时, 在使用抗VRE抗菌药物治疗的同时, 往往建议使用抗真菌药物(氟康唑 400 mg/d)预防真菌(-2)。

在使用抗菌药物治疗时, 具体停药时间尚无明确循证医学报道, 建议根据细菌学转阴情况决定不同患者疗程。

(二)泌尿系VRE感染

有研究表明, 由于氨苄西林在尿道组织呈高浓度, 因而对于VRE所致尿路感染可单独用氨苄青霉素治疗, 亦可使用药物联合治疗。

1. 氨苄西林 他唑巴坦 3 g/次, 间隔6 h(-1)。
2. 氨苄西林 他唑巴坦 3 g/次, 间隔6 h + 庆大霉素(1~1.7) mg/kg(-1)。
3. 对替考拉宁敏感可考虑替考拉宁 0.4 g/d + 庆大霉素/环丙沙星(-1)。
4. 利耐唑胺 600 mg, 1次/d或间隔12 h(-1)。
5. 呋喃妥因 100 mg, 间隔8 h, 磷霉素(2~4) g/d, 疗程2~4周(-1)(只用于泌尿系感染)。

在泌尿系抗感染治疗中, 应根据具体感染部位而决定抗感染疗程, 建议根据细菌学(尿培养)结果决定治疗时间。

(三)菌血症和心内膜炎

目前无可靠的有效治疗, 在国外推荐使用奎奴普丁-达福普丁或利耐唑胺治

疗,替考拉宁对部分(VanB)菌种有效。目前国内推荐的治疗总原则是根据药敏结果选用敏感抗菌药物、及时、足量、足疗程。

1. 替考拉宁 400 mg,间隔 12 h,联合庆大霉素(1~1.5)mg/kg间隔 8 h,疗程 4~6周(-2)。

在这个联合治疗方案中,庆大霉素起协同作用,因此应将其控制在低血浆浓度,以防止所带来的不良反应(峰浓度不超过 4 μg/ml)(-1)。

2. 利耐唑胺 600 mg,间隔 12 h,疗程原则上小于 4周(-1)。

3. 达托霉素 6 mg/(kg·d)(-2)。

4. 奎奴普丁/达福普丁 7.5 mg/kg,经中心静脉导管(-2)。

5. 新纳西 7.5 mg/kg,间隔 8 h,经中心静脉导管。

在留有深静脉导管的患者,肠球菌往往容易在导管尖端定植,而出现导管相关性感染或导管相关性脓毒症。因此,对于此类患者在考虑抗菌药物治疗的同时,必须首先考虑尽早拔除导管,消除感染源(-1)。虽有报道使用多西环素及氯霉素治疗可取得一定的疗效(有效率 57%~61%),但往往因患者伴有其他多脏器功能的损伤,单一用药治疗效果欠佳。建议尽量避免单一用药,自疗程初期即使用不同抗菌药物联合治疗;如替考拉宁与庆大霉素联用具有明显的协同作用^[17]。

6. 替考拉宁+庆大霉素/环丙沙星(-2)。

7. 利耐唑胺 600 mg,1次/d或间隔 12 h(-1)。

8. 达托霉素 6 mg/(kg·d)(-2)。

9. 奎奴普丁/达福普丁 7.5 mg/kg,经中心静脉导管(-2)

(四) 医院获得性肺炎的治疗

对于肺部感染的患者,痰培养见到 VRE,是否予以抗感染治疗,目前意见尚未统一。部分专家认为 VRE在呼吸系统中仅仅为定植,而并非真正意义的感染。因此,在培养出这些细菌时,我们要综合考虑细菌的致病力和宿主的免疫状态。当患者的临床症状体征不支持感染时,应不考虑选用或立即停用不必要的广谱抗菌药物。如确切考虑 VRE与致病有关,可考虑予以利耐唑胺(VanA型)和替考拉宁(VanB型)治疗。

(五) VRE定植患者的干预

研究表明 VRE对临床最常见的影响就是肠道内的 VRE定植,这种定植不引起临床症状,但可持续存在相当长的时期,并可成为 VRE传播给其他患者的储菌库^[18]。某些 VRE定植的患者存在发生 VRE感染的危险,包括血液病患者、肿瘤患者、ICU患者、实体器官(尤其是腹部器官)移植受体。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^[19]。因此我们建议:定期对医护人员,尤其是重点工作部门(ICU、麻醉科、外科)工作人员进行 VRE定植的筛查;对于外科医生如确定 VRE定植,建议暂停其手术,避免手术污染;定期对医院长期住院患者进行 VRE定植的筛查;制定本院 VRE定植动态监测体系,观察变化趋势。

七、VRE感染报告、感染控制及预防对策

VRE定植于肠道通常不引起感染症状(腹泻),但如果患者存在着高危因素,VRE可感染患者并引起临床症状。**因此,在医疗机构中筛查VRE是必要的**(-2)。如确诊为VRE感染,需立即启动相关报告流程及措施。

(一)VRE感染的报告

及时电话报告院感部门,启动院感紧急应急程序,并及时上报医院管理部门。

(二)VRE感染控制措施

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. 每天严格用含有效氯 1000 mg/L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;

6. VRE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。

(三)对于VRE感染的预防

医院各相关部门必须制定一个检测、预防、控制VRE感染和暴发流行的详细计划,计划应包括以下几个方面:

1. 合理掌握万古霉素使用适应证:在医院内应用万古霉素已确证是VRE产生和引起暴发流行的危险因素。因此,所有医院包括从未使用过万古霉素的医院和其它医疗机构,都应制订一个全面的抗菌药物使用计划。严格掌握万古霉素和相关糖肽类抗菌药物使用的适应证(-2)。

2. 对每一位医护人员进行VRE相关知识培训:医院应有一个针对全体医务人员(包括进修生、学生、实验室人员,药师等)的继续教育计划,内容应包含VRE感染流行的有关概念、VRE感染对患者费用、疗效的潜在影响。由于VRE感染的发现和控制都需要所有医务人员高度警惕和高标准的操作方法,因此相应的专业知识和培训是必要的(-2)。

3. 提高临床微生物室在检测、报告和控制VRE感染中的作用:临床微生物检验室是预防VRE感染在医院流行的第一道防线,即时、准确地鉴定和测定肠球菌对万古霉素耐药的能力,对诊断VRE定植和感染、避免问题复杂化都有极其重要的作用(-1)。因此,我们必须做好VRE实验室检测工作。

4. 当VRE的定植或感染只发生在一个病房的某个患者时,要将VRE从医院彻底根除是很容易实现的,但如果VRE感染已在一个病房发展成局部性流行或已扩散到了其它病房或社会时,要根除它就变得困难且费用又高。因此必须尽

最大努力减少以至消除 VRE在患者之间的传播()。

耐万古霉素肠球菌已成为医院感染的重要病原菌,该菌的传播流行给医院感染的控制和预防带来极大困难。我国对万古霉素的临床应用并非十分广泛,但也出现了耐药菌株。因此必须严格控制万古霉素应用的适应证,以延缓耐药性的产生,积极研究和开发新的抗 VRE的药物,应对医护人员等进行 VRE感染流行的宣传教育及采取感染控制措施。实验室也应做到快速分离和鉴定 VRE,特别是要建立准确、快速、容易推广和普及的检测方法,以阻止 VRE感染的传播和扩散,避免 VRE感染引起严重的院内感染和多重耐药菌株的产生。

专家委员会(按拼音顺序):陈宝敏、陈志海、成军、黄东生、李兴旺、李旭、林佳佳、刘景院、刘晓清、卢洪洲、卢联合、倪语星、宁琴、曲芬、沈叙庄、斯崇文、谭德明、唐云、王辉、王宇、于岩岩、肖永红、徐英春、杨道峰、俞云松、赵辉、赵红心、赵敏、郑波、朱德妹

志谢:非常感谢王宇教授在共识相关资料搜集、整理及起草过程中所作出的贡献。

参 考 文 献

- 1 Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. *ED*, 2001, 7: 183-187.
- 2 徐小平,高霞,池晓霞,等. 葡萄球菌属和肠球菌属耐药性监测. *中华医院感染学杂志*, 2006, 16: 324-327.
- 3 Sánchez-Silbós RM, Pérez-Giraldo C, Martí P, et al. Pathogenicity of *Enterococcus* spp. Characteristics of 169 hospital isolates. *Enferm Infect Microbiol Clin*, 2000, 18: 165-169.
- 4 Reynolds PE, Courvalin P. Vancomycin resistance in enterococci due to synthesis of precursors terminating in D-alanyl-D-serine. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 21-25.
- 5 张媛,张鹏,吴尚为. 耐万古霉素肠球菌耐药机制及实验室检测的研究进展. *中华医院感染学杂志*, 2007, 17: 1178-1180.
- 6 Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Chemother*, 2003, 51 (suppl S3): iii13-iii21.
- 7 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 Antimicrob Chemother*, 2003, 51 (Suppl 3): iii5-iii12.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*, 2004, 32: 470-485.
- 9 肖永红,王进,赵彩云,等. 2006-2007年 Mohnarín 细菌耐药监测. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18: 1051-1056.
- 10 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2008年中国 CHNET 细菌耐药性监测. *中国感染与化疗杂志*, 2009, 9: 321-329.
- 11 Snyder GM, Thom KA, Furuno JP, et al. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci on the gowns and gloves of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008, 29: 583-589.
- 12 冯喆,李有信. 耐万古霉素肠球菌感染的临床分析. *中华医院感染学杂志*, 2006, 16: 448-449.
- 13 刘坤,李有信,杜晓玲. 耐万古霉素肠球菌医院感染危险因素分析. *中华医院感染学杂志*, 2007, 17: 1000-1002.
- 14 王泓,贾文祥. 耐万古霉素肠球菌的实验室检测及防治进展. *国外医学临床生物化学与检验学分册*, 2004, 25: 128-136.
- 15 杜艳,单斌,黄东,等. 多重 PCR 检测万古霉素耐药的肠球菌. *临床检验杂志*, 2009, 27: 84-86.
- 16 Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 (suppl 5): S354-S367.
- 17 Memel LA, Alon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2009, 49: 1-45.
- 18 Huckabee CM, Huskins WC, Murray PR. Predicting clearance of colonization with vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by use of weekly surveillance cultures. *J Clin Microbiol*, 2009, 47: 1229-1230.
- 19 Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-resistant enterococci: colonization, infection, detection, and treatment. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81: 529-536.

(收稿日期:2010-05-06)

(本文编辑:孙荣华)

耐万古霉素肠球菌防治专家委员会. 耐万古霉素肠球菌感染防治专家共识 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2010, 4(2): 224-231.