

耐万古霉素肠球菌患者的临床分布特点及耐药性分析

袁妍*,朱卫民*(重庆医科大学附属第一医院感染科,重庆 400016)

中图分类号 R446.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)10-1253-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.10.16



摘要 目的 研究耐万古霉素肠球菌(VRE)患者的临床分布特点及耐药情况,为临床预防及感染控制提供参考。方法 纳入2017年5月1日—2020年5月1日我院住院部各科室送检标本培养出肠球菌的患者,共290例,根据其药敏结果分为VRE组(24例)和万古霉素敏感肠球菌(VSE)组(266例)。收集患者的基本信息(性别、年龄、送检科室等)、基础疾病(高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等)、临床事件(导尿、气管插管、深静脉置管等)、抗菌药物使用情况(检出前后抗菌药物使用情况及使用时间)、临床表现(炎症指标异常、临床症状等)、临床结局(住院时间、好转等)、药敏谱等,比较分析两组的临床分布特点及耐药情况。结果 两组患者检出肠球菌的菌种种类、混合感染菌株类型、临床表现均有明显差异($P<0.05$)。VRE组中,有66.7%、20.8%的患者检出了产肠球菌、铅黄肠球菌这两种天然耐药菌,屎肠球菌仅对利奈唑胺、替考拉宁和替加环素敏感(耐药率均为0),对其余抗菌药物均耐药(耐药率均为100%);未检出粪肠球菌。VSE组中,有51.9%、44.7%的患者检出了屎肠球菌、粪肠球菌,屎肠球菌除对利奈唑胺、替考拉宁和替加环素的耐药率较低(耐药率 $\leq 0.72\%$)外,对其余抗菌药物的耐药率均大于55%;粪肠球菌对克林霉素、红霉素的耐药率均大于60%,对其余抗菌药物的敏感率均大于60%。结论 我院VRE感染菌种以产肠球菌、铅黄肠球菌等天然耐药菌为主,且存在对万古霉素耐药的屎肠球菌。不同菌种对不同抗菌药物的耐药率及敏感率差异较大。

关键词 肠球菌;万古霉素;临床分布;耐药情况

Analysis of clinical distribution and drug resistance of vancomycin-resistant *Enterococci*

YUAN Yan, ZHU Weimin (Dept. of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To study the characteristics of clinical distribution and drug resistance in patients with vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE), and to provide reference for clinical prevention and control of infection. **METHODS** From May 1, 2017 to May 1, 2020, a total of 290 patients with *Enterococci* cultured from the samples submitted by inpatient department of our hospital were included. They were divided into VRE group (24 cases) and vancomycin-sensitive *Enterococci* (VSE) group (266 cases) according to the results of sensitivity tests. The basic information of patients (gender, age, submitting department, etc.), basic diseases (hypertension, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, etc.), clinical events (catheterization, endotracheal intubation, deep venous catheterization, etc.), use of antibiotics (utilization and utilization time of antibiotics before and after detection), clinical manifestations (abnormal inflammatory indicators, clinical symptoms, etc.), clinical outcomes (length of stay, improvement, etc.), drug sensitivity spectrum were all collected. Clinical distribution and drug resistance were compared and analyzed between 2 groups. **RESULTS** There were significant differences in the type of *Enterococci*, mixed infection strains and clinical manifestations between 2 groups ($P<0.05$). In VRE group, two natural drug-resistant bacteria were detected in 66.7% and 20.8% of the patients, i.e. *Enterococcus gallinarum* and *E. casseliflavus*. *E. faecium* was only sensitive to linezolid, teicoplanin and tegacyclin (the drug resistance rate was 0), and was resistant to other antibiotics (the drug resistance rate was 100%); *E. faecalis* was not detected. *E. faecium* and *E. faecalis* were detected in 51.9% and 44.7% of patients in VSE group. The resistance rates of *E. faecium* to other antibiotics were more than 55% except linezolid, teicoplanin and tegacyclin (resistance rate $\leq 0.72\%$); the resistance rates of *E. faecalis* to clindamycin and erythromycin were all more than 60%, and the sensitivity to other antibiotics was more than 60%. **CONCLUSIONS** The VRE infection strains in our hospital are mainly natural drug-resistant bacteria such as *E. gallinarum* and *E. casseliflavus*, and vancomycin-resistant *E. faecium* is found. The resistance rates of different strains to antibiotics are quite different.

KEYWORDS *Enterococci*; vancomycin; clinical distribution; drug resistance

* 硕士研究生。研究方向:细菌及抗菌药物。E-mail:792570109@qq.com

通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:耐药细菌及耐药机制。E-mail:zwmcy@sina.com

肠球菌(*Enterococcus*)广泛存在于土壤、水源等自然界中,是肠道正常菌群的组成部分之一,是除葡萄球菌(*Staphylococcus*)外最常见的导致院内感染的革兰氏阳性球菌^[1]。该菌为兼性厌氧菌,具有耐盐、耐高温、生

长环境温度范围广等特性,可导致泌尿道感染性疾病、感染性心内膜炎、复杂性皮肤感染、菌血症等^[2]。因感染部位的不同,患者感染肠球菌后的临床表现也有所差异:如肠球菌所致菌血症,患者可表现为发热;所致皮肤感染,则可在患者感染部位发现异常分泌物。有研究表明,肠球菌所致血流感染后30 d的病死率为23.9%^[3]。欧洲疾病预防控制中心(European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC)2020年发布的抗菌药物耐药监测报告指出,仅有18%的欧洲国家检出的肠球菌对万古霉素敏感(耐药率低于1%),34%的国家的耐药率大于25%,部分国家的耐药率甚至高达50%^[4]。美国疾病控制及预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)则表示,在肠球菌造成的医院相关感染中,约有30%的患者表现为万古霉素耐药,且在接受器官移植的患者中,万古霉素的耐药率高达70%^[5]。近10年来,我国肠球菌对万古霉素的耐药率总体呈下降趋势,但近3年屎肠球菌的耐药率略有上升^[1]。由于肠球菌对青霉素类、头孢菌素类、低剂量氨基糖苷类等抗菌药物具有天然耐药性,因此在治疗肠球菌尤其是耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococci*, VRE)所致感染时,临床可选用的抗菌药物(如替考拉宁、利奈唑胺、替加环素等)有限,一旦出现耐药,患者可能无法选择更有效的治疗药物,加之部分抗菌药物价格昂贵、治疗周期较长,使得大部分患者的经济负担较重。基于此,本研究采用回顾性分析的方法探讨了本院VRE的分布及耐药情况,旨在为临床预防及感染控制提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准包括:(1)住院期间所有患者均符合《医院感染诊断标准(试行)》中的相关诊断标准^[6];(2)住院期间送检标本多次培养阳性者仅取首次阳性标本结果。排除药敏结果未出及药敏结果不完整(即药敏结果中抗菌药物种类少于7种)的患者资料。

1.2 研究对象

纳入2017年5月1日—2020年5月1日本院住院部各科室送检标本培养出肠球菌的患者,共290例,根据其药敏结果分为VRE组(24例)和万古霉素敏感肠球菌(vancomycin-susceptible *Enterococci*, VSE)组(266例)。

1.3 信息收集

收集患者的如下信息:(1)基本信息,包括性别、年龄、送检科室、标本送检季节、标本种类、菌种、血培养报阳时间、混合感染菌株类型;(2)合并基础疾病情况,包括高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、消化道肿瘤、重症胰腺炎、消化腺疾病、泌尿生殖系统疾病、血液系统疾病等;(3)临床事件发生情况,包括导尿、气管插管、深静脉置管、盆腹腔手术、其他外科手术等;(4)抗菌药物使用情况,包括检出前头孢菌素类、硝基咪唑类、万古霉素

等药物的使用情况,检出后 β -内酰胺类或联用氨基糖苷类、糖肽类、利奈唑胺、替加环素、氟喹诺酮类等药物的使用情况和使用时间;(5)临床表现,包括炎症指标(血常规、C反应蛋白、降钙素原等)异常、临床症状(发热、腹痛、伤口异常分泌物及引流物等);(6)临床结局,包括住院时间、好转、自动出院、死亡;(7)药敏谱等。

1.4 药敏报告收集与分析

通过我院实验室信息管理系统(laboratory information management system, LIMS)中的微生物系统收集2017年5月1日—2020年5月1日由本院检验科出具的药敏报告,对肠球菌药敏谱进行统计分析。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.00软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者的基本资料

两组患者大多超过60岁,送检科室均主要为肝胆外科和胃肠外科,标本种类均以腹腔积液、伤口分泌物为主,且多在秋、冬季节送检,混合感染菌株类型均主要为革兰氏阴性杆菌;VRE组患者检出的肠球菌主要为鹌鹑肠球菌和铅黄肠球菌,VSE组患者检出的肠球菌主要为屎肠球菌和粪肠球菌,两组患者的肠球菌种类、混合感染菌株类型分布比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结果见表1。

2.2 两组患者的基础疾病及临床事件发生情况

两组患者的基础疾病均以消化道肿瘤、高血压、糖尿病为主,临床事件均主要为导尿、气管插管、盆腹腔手术。两组患者的基础疾病及临床事件发生情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),结果见表2(并非所有患者都合并有基础疾病,且同一患者可能同时发生多种临床事件,故表中患者例数合计值不同于各组例数)。

2.3 两组患者的抗菌药物使用情况

检出前,两组患者的治疗方案均以头孢菌素类抗菌药物为主;检出后,两组患者均以 β -内酰胺类或联用氨基糖苷类抗菌药物、糖肽类或联用其他抗菌药物为主,但检出前后两组患者的抗菌药物使用情况及使用时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),结果见表3(检出前,同一患者可能会经验性地使用两种及以上抗菌药物,故表中患者例数合计值不同于各组例数)。

2.4 两组患者的临床表现及临床结局

两组患者大多都有临床症状及炎症指标异常,其临床表现分布情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$);经治疗后,两组患者均以好转居多,其临床结局分布情况及住院时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表4。

表1 两组患者的基本资料比较

基本信息	VRE组(24例)	VSE(266例)	χ^2/Z	P
性别(女/男)/例	11/13	121/145	0.001	0.974
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/岁	60.0(51.5,68.8)	62.0(48.0,71.0)	3 015.000	0.653
年龄分布/例(%)			1.040	0.595
<45岁	3(12.5)	46(17.3)		
45~60岁	9(37.5)	75(28.2)		
>60岁	12(50.0)	145(54.5)		
送检科室/例(%)			32.523	0.090
妇产科	0(0)	26(9.8)		
肝胆外科	13(54.2)	58(21.8)		
骨科	4(16.7)	16(6.0)		
泌尿外科	0(0)	3(1.1)		
烧伤整形外科	0(0)	4(1.5)		
胃肠外科	4(16.7)	69(25.9)		
重症加强护理病房	1(4.2)	23(8.6)		
老年科	0(0)	7(2.7)		
神内科	0(0)	12(4.5)		
消化内科	0(0)	10(3.8)		
血液内科	0(0)	8(3.0)		
其他内科	1(4.2)	16(6.0)		
其他外科	1(4.2)	14(5.3)		
标本送检季节/例(%)			4.016	0.260
春	2(8.3)	64(24.1)		
夏	6(25.0)	48(18.0)		
秋	9(37.5)	70(26.3)		
冬	7(29.2)	84(31.6)		
标本种类/例(%)			9.858	0.197
胆汁	5(20.8)	18(6.8)		
医用导管	1(4.2)	7(2.6)		
伤口分泌物	6(25.0)	56(21.1)		
腹腔积液	8(33.3)	96(36.1)		
生殖道分泌物	0(0)	4(1.5)		
尿液	0(0)	38(14.3)		
胸腔积液	0(0)	2(0.8)		
血液	4(16.7)	45(16.9)		
血培养报阳时间($\bar{x}\pm s$)/h	14.23±1.75	15.03±7.03	-0.227	0.821
肠球菌种类/例(%)			251.320	<0.001
屎肠球菌	3(12.5)	138(51.9)		
粪肠球菌	0(0)	119(44.7)		
鹌鹑肠球菌	16(66.7)	0(0)		
铅黄肠球菌	5(20.8)	0(0)		
鸟肠球菌	0(0)	7(2.6)		
其他	0(0)	2(0.8)		
混合感染菌株类型*/例(%)			14.268	0.027
无	4(16.7)	119(44.7)		
革兰氏阳性球菌	1(4.2)	1(0.4)		
革兰氏阳性杆菌	0(0)	1(0.4)		
革兰氏阴性球菌	0(0)	0(0)		
革兰氏阴性杆菌	19(79.2)	129(48.5)		
真菌	0(0)	13(4.9)		
真菌及革兰氏阴性杆菌	0(0)	2(0.8)		
革兰氏阴性杆菌及革兰氏阳性球菌	0(0)	1(0.4)		

a: 革兰氏阳性球菌主要为缓症链球菌、溶血葡萄球菌等;革兰氏阳性杆菌主要为纹带棒状杆菌等;革兰氏阴性杆菌主要为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、嗜麦芽窄食单胞菌、阴沟肠杆菌、产酸克雷伯菌、弗氏枸橼酸杆菌等;真菌主要为白念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌等

表2 两组患者的基础疾病及临床事件比较[例(%)]

项目	VRE(24例)	VSE(266例)	χ^2	P
基础疾病				
高血压	5(20.8)	66(24.8)	0.188	0.664
糖尿病	4(16.7)	51(19.2)	0.090	0.764
慢性阻塞性肺疾病	2(8.3)	9(3.4)	1.478	0.224
消化道肿瘤	6(25.0)	70(26.3)	0.020	0.888
重症胰腺炎	1(4.2)	9(3.4)	0.041	0.840
消化腺疾病	1(4.2)	21(7.9)	0.436	0.509
泌尿生殖系统疾病	0(0)	23(8.6)	2.254	0.133
血液系统疾病	1(4.2)	10(3.8)	0.010	0.920
临床事件				
导尿	22(91.7)	220(82.7)	1.280	0.258
气管插管	22(91.7)	200(75.2)	3.330	0.068
深静脉置管	2(8.3)	12(4.5)	0.700	0.403
盆腹腔手术	18(75.0)	165(62.0)	1.590	0.207
其他外科手术	5(20.8)	36(13.5)	0.966	0.326

表3 两组患者的抗菌药物使用情况比较

项目	VRE组(24例)	VSE组(266例)	χ^2/Z	P
检出前抗菌药物使用情况/例(%)				
头孢菌素类抗菌药物	20(83.3)	217(81.6)	0.045	0.831
硝基咪唑类抗菌药物	6(25.0)	74(27.8)	0.088	0.767
万古霉素	2(8.3)	13(4.9)	0.533	0.465
检出后抗菌药物使用情况/例(%)			2.798	0.592
无	3(12.5)	42(15.8)		
β -内酰胺类或联用氨基糖苷类抗菌药物	9(37.5)	82(30.8)		
糖肽类或联用其他抗菌药物	5(20.8)	91(34.2)		
利奈唑胺、替加环素等抗菌药物	2(8.3)	13(4.9)		
喹诺酮类抗菌药物	5(20.8)	38(14.3)		
抗菌药物使用时间[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/d	14(6.0,19.8)	12(6.0,20.0)	3 110.000	0.835

表4 两组患者的临床表现及临床结局比较

项目	VRE(24例)	VSE(266例)	χ^2/Z	P
临床表现/例(%)			7.899	0.019
无表现	6(25.0)	25(9.4)		
炎症指标异常	2(8.3)	70(26.3)		
有临床症状及炎症指标异常	16(66.7)	171(64.3)		
临床结局/例(%)			3.062	0.216
好转	19(79.2)	225(84.6)		
自动出院	4(16.7)	19(7.1)		
死亡	1(4.2)	22(8.3)		
住院时间[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/d	30(21.3,58.0)	34(21.0,57.0)	3 056.500	0.731

2.5 两组患者检出病原菌的耐药情况

VRE组中,屎肠球菌仅对利奈唑胺、替考拉宁和替加环素敏感(耐药率均为0),对其余抗菌药物均耐药(耐药率均为100%);未检出粪肠球菌。VSE组中,屎肠球菌除对利奈唑胺、替考拉宁和替加环素的耐药率较低(耐药率 $\leq 0.72\%$)外,对其余抗菌药物的耐药率均大于55%;粪肠球菌对克林霉素、红霉素的耐药率均大于60%,对其余抗菌药物的敏感率均大于60%。两组患者检出菌株的耐药率(除利奈唑胺、克林霉素、替加环素外)比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表5(由于存在中度敏感菌,故部分菌种耐药率和敏感率的合计值不等于100%;此外,由于部分病原菌的药敏谱并未包含全部10种抗菌药物,故进行耐药检测的病原菌数量不同于检出病原菌总数)。

表5 两组患者的耐药率比较

药物	VRE组(24例)									VSE组(266例)									χ^2	P
	屎肠球菌			粪肠球菌			其他			屎肠球菌			粪肠球菌			其他				
	菌株数	R/%	S/%	菌株数	R/%	S/%	菌株数	R/%	S/%	菌株数	R/%	S/%	菌株数	R/%	S/%	菌株数	R/%	S/%		
氨苄西林	3	100	0	0	—	—	21	0	100	138	92.75	7.25	119	0	100	9	66.67	33.33	12.671	<0.001
克林霉素	3	100	0	0	—	—	21	100	0	138	100	0	119	100	0	9	100	0		
庆大霉素	1	100	0	0	—	—	18	16.67	83.33	116	55.16	44.44	82	40.24	59.76	3	33.33	66.67	5.357	0.038
红霉素	3	100	0	0	—	—	21	47.62	52.38	138	90.58	0.01	119	63.03	10.08	9	66.67	33.33	6.460	0.040
利奈唑胺	3	0	100	0	—	—	21	0	100	138	0.72	99.28	119	7.56	90.76	9	0	100	1.129	0.569
左氧氟沙星	3	100	0	0	—	—	21	4.76	95.24	138	87.68	10.14	119	21.01	75.63	9	11.11	88.89	15.150	0.001
莫西沙星	3	100	0	0	—	—	21	4.76	95.24	138	87.68	8.70	119	19.33	78.99	9	11.11	88.89	14.573	0.001
青霉素	3	100	0	0	—	—	21	14.29	85.71	138	93.48	6.52	119	0	100	9	66.67	33.33	4.859	0.028
替考拉宁	1	0	100	0	—	—	6	0	100	26	0	100	2	0	100	1	0	100	5.179	0.023
替加环素	3	0	100	0	—	—	21	0	100	138	0	100	119	0	100	9	0	100		

R:耐药率;S:敏感率;—:无(即所收集数据中未出现耐万古霉素的粪肠球菌,故无相关药敏谱)

3 讨论

有研究发现,住院时间长、入住重症加强护理病房、既往腹腔手术史、严重基础疾病、广谱抗菌药物使用史和既往万古霉素使用史等为肠球菌定植及感染的高危因素^[7]。我国屎肠球菌、粪肠球菌对万古霉素的平均耐药率分别为1.0%、0.2%;重庆地区以屎肠球菌感染为主,就耐药性而言,暂未发现粪肠球菌对万古霉素耐药,屎肠球菌对万古霉素的耐药率约为0.3%^[8]。因肠球菌自身结构的特异性及新耐药基因的获得性,使得其对青霉素类、头孢菌素类、低剂量氨基糖苷类等抗菌药物天然耐药,导致临床对肠球菌所致感染治疗药物的选择十分有限^[9]。针对肠球菌所致感染,尤其是感染性心内膜炎,传统治疗方案为 β -内酰胺类联用氨基糖苷类抗菌药物,二者可产生协同作用,从而使杀菌活性更强^[10]。但近年来有研究表明,氨苄青霉素联合头孢曲松治疗肠球菌感染的效果与标准的 β -内酰胺类联用氨基糖苷类抗菌药物的效果相当,且前者毒性更小^[11]。当肠球菌生成 β -内酰胺酶或低亲和力的青霉素结合蛋白时,可导致该菌对青霉素耐药^[12],此时可选用万古霉素(或替考拉宁)或联用氨基糖苷类抗菌药物,但此方案可能会导致肾毒性增加。糖肽类抗菌药物可通过与肽聚糖前体末端的氨基酸残基D-丙氨酸-D-丙氨酸(D-alanine-D-alanien, D-Ala-D-Ala)结合,阻碍转糖基化及转肽化反应的发生,从而抑制细菌细胞壁的合成及细菌的生长繁殖;当肽聚糖末端的D-Ala残基被D-乳酸或D-丝氨酸替代时,可形成D-丙氨酸-D-乳酸(D-alanine-D-lactate, D-Ala-D-Lac)和D-丙氨酸-D-丝氨酸(D-alanine-D-serine, D-Ala-D-Ser),二者的亲和力明显降低,从而导致万古霉素耐药^[13]。因此,当出现获得性VRE所致严重感染时,临床可选用利奈唑胺或达托霉素,同时可联用能破坏细胞壁的抗菌药物。

在本研究中,肠球菌感染患者主要为60岁以上的老年人群,可能与这类人群的基础疾病较多、免疫功能低下有关^[14]。大部分患者在住院期间存在侵入性操作(如盆腹腔手术、气管插管、尿管)等危险因素,但两组上述临床事件发生情况比较差异均无统计学意义,表明侵入性操作不是导致VRE出现的危险因素。肠球菌感染多

发于秋、冬季节,其原因可能为秋、冬季节雨水较多、气候潮湿,易于肠球菌生长,同时由于住院患者数量的增加及其免疫系统的季节性变化导致肠球菌院内感染更易发生^[15]。本研究结果显示,两组标本送检季节分布情况比较差异无统计学意义,与李六亿等^[16]的研究结果一致。送检科室主要为肝胆外科及胃肠外科,这可能是由于上述两个科室接受盆腹腔手术的患者较多,术后机体免疫力降低、菌群异位使得送检标本增加,这也与标本种类主要为腹腔积液及伤口分泌物基本一致。

本研究结果显示,肠球菌对万古霉素的耐药率约为8.3%(24/290),除鹌鸡肠球菌及铅黄肠球菌等天然耐万古霉素菌种外,粪肠球菌对万古霉素的耐药率为0(0/290,即未检出耐万古霉素粪肠球菌),屎肠球菌的耐药率为1.0%(3/290),虽高于重庆地区的总耐药率(0.3%)^[8],但与殷琳等^[17]的研究结果相似。总体上,我院肠球菌感染检出菌种与全国总趋势相同,以屎肠球菌和粪肠球菌为主^[18]。本研究中,两组患者感染的菌种存在明显差异。VRE组主要为天然耐万古霉素的鹌鸡肠球菌及铅黄肠球菌,屎肠球菌较少。根据表5中VRE组其他类型肠球菌(即鹌鸡肠球菌及铅黄肠球菌)对各类抗菌药物的耐药及敏感率结果显示,上述菌株除对万古霉素天然耐药外,对氨苄西林、青霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、庆大霉素、利奈唑胺、替考拉宁、替加环素等抗菌药物的敏感率均在80%以上,故检出后多采用 β -内酰胺类或联用氨基糖苷类抗菌药物治疗,这与Monticelli等^[19]研究的用药方案一致;同时根据表3、表4结果显示,患者感染VRE后抗菌药物的平均使用时间约为2周,经治疗后,约有79%的患者好转出院,其原因可能与天然耐万古霉素肠球菌对大部分抗菌药物敏感及毒性较小有关。VSE组以屎肠球菌和粪肠球菌为主,二者对多种抗菌药物的耐药率均较高,尤其是屎肠球菌,对氨基糖苷类、氟喹诺酮类、 β -内酰胺类等抗菌药物的敏感率均低于50%,与吴敏等^[20]的研究结果相近,故检出后采用糖肽类抗菌药物治疗。刘绍泽等^[21]研究发现,由于头孢菌素类及硝基咪唑类抗菌药物的使用,破坏了肠道菌群的平衡,使肠球菌成为了优势菌群,最终引发肠球菌感

染。在本研究中,检出肠球菌前,两组使用头孢菌素类及硝基咪唑类抗菌药物的患者比例比较,差异无统计学意义,故头孢菌素类及硝基咪唑类抗菌药物的使用对VRE的产生无明显影响,与 Paterson 等^[22]的研究结果相似。肠球菌的毒性主要由介导表面黏附和生物膜形成的带有LP×TG基因序列的蛋白、介导免疫炎症反应的带有W×L基因序列的蛋白以及细胞溶解毒素构成,但其毒性较葡萄球菌或链球菌低^[23]。

肠球菌作为临床常见病原菌,VRE感染率较高,且大多合并革兰氏阴性杆菌感染。检出病原菌前,我院多选用头孢菌素类抗菌药物,检出后多选用半合成青霉素类、头孢菌素类及糖肽类或(不)联合其他抗菌药物,具体方案根据患者感染菌种及药敏结果调整。在本研究中,肠球菌感染后患者的病死率较低,可能与肠球菌毒性较低、样本量较小有关。肠球菌携带的耐药基因可通过质粒及转座子在不同亚种甚至不同菌种间相互传播,故应谨慎使用抗菌药物,做好院内防护以避免交叉感染和耐药发生。

参考文献

[1] 中国细菌耐药监测网. CHINET 2021 年全年细菌耐药监测结果[EB/OL]. (2022-02-11)[2022-03-10]. <http://www.chinets.com/Document>.

[2] O' DRISCOLL T, CRANK C W. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management[J]. *Infect Drug Resist*, 2015, 8:217-230.

[3] 徐慧,周华,杨青,等.肠球菌属血流感染的临床特征及预后分析[J].*浙江医学*, 2018, 40(11):1209-1212.

[4] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020 data[EB/OL]. (2021-11-18)[2022-01-10]. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance>.

[5] Centers for Disease Control and Prevention. Bacteria and fungi listed in the 2019 AR threats report[EB/OL]. (2019-11-13)[2021-12-01]. <http://www.cdc.gov/drug-resistance/biggest-threats.html#van>.

[6] 卫生部办公厅.关于印发医院感染诊断标准(试行)的通知:卫医发[2001]2号[EB/OL].(2001-11-07)[2020-05-30]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3593/200804/e19e4448378-643a09913ccf2a055c79d.shtml>.

[7] RAZA T, ULLAH S R, MEHMOOD K, et al. Vancomycin resistant *Enterococci*: a brief review[J]. *J Pak Med Assoc*, 2018, 68(5):768-772.

[8] 全国细菌耐药监测网. 2020 年全国细菌耐药监测报告: 简要版[EB/OL]. (2021-11-17)[2022-02-10]. <http://www.carss.cn/Report/Details?aId=808>.

[9] BENDER J K, CATTOIR V, HEGSTAD K, et al. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in *Enterococci* in Europe: towards a common nomenclature[J]. *Drug Resist Updat*, 2018, 40:25-39.

[10] HERRERA-HIDALGO L, DE ALARCÓN A, LÓPEZ-CORTES

L E, et al. *Enterococcus faecalis* endocarditis and outpatient treatment: a systematic review of current alternatives[J]. *Antibiotics(Basel)*, 2020, 9(10):657.

[11] FERNÁNDEZ-HIDALGO N, ALMIRANTE B, GAVALDÀ J, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(9):1261-1268.

[12] BEGANOVIC M, LUTHER M K, RICE L B, et al. A review of combination antimicrobial therapy for *Enterococcus faecalis* bloodstream infections and infective endocarditis[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(2):303-309.

[13] AHMED M O, BAPTISTE K E. Vancomycin-resistant *Enterococci*: a review of antimicrobial resistance mechanisms and perspectives of human and animal health[J]. *Microb Drug Resist*, 2018, 24(5):590-606.

[14] 吴宝刚,刘丹,万小旭,等.粪肠球菌感染在老年患者中的分布及药敏分析[J].*实用药物与临床*, 2016, 19(6):764-767.

[15] GARVEY M I, BRADLEY C W, CASEY A, et al. Using a vanA polymerase chain reaction to detect environmental contamination during a vancomycin-resistant *Enterococci* outbreak[J]. *J Hosp Infect*, 2017, 97(4):419-421.

[16] 李六亿,陈美恋,吴安华,等.耐万古霉素肠球菌感染流行病学多中心研究[J].*中国感染控制杂志*, 2015, 14(8):518-523.

[17] 殷琳,喻华,黄湘宁,等. 2016—2017 中国西部地区多重耐药肠球菌的耐药及分布特点[J].*中国抗生素杂志*, 2018, 43(9):1128-1137.

[18] 张利霞,胡同平,郭翔,等.万古霉素耐药肠球菌感染的流行病学研究进展[J].*中国医院药学杂志*, 2017, 37(20):2103-2105.

[19] MONTICELLI J, KNEZEVICH A, LUZZATI R, et al. Clinical management of non-faecium non-faecalis vancomycin-resistant *Enterococci* infection. focus on *Enterococcus gallinarum* and *Enterococcus casseliflavus/flavescens* [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(4):237-246.

[20] 吴敏,覃开羽,刘滨.屎肠球菌和粪肠球菌的临床分布及耐药分析[J].*临床合理用药杂志*, 2015, 8(3):166-167.

[21] 刘绍泽,陈德昌,马丽琼.三代头孢、碳青霉烯类抗生素对肠道内肠球菌影响的机制探讨[J].*解放军医学杂志*, 2007, 32(11):1111-1113.

[22] PATERSON D L, MUTO C A, NDIRANGU M, et al. Acquisition of rectal colonization by vancomycin-resistant *Enterococcus* among intensive care unit patients treated with piperacillin-tazobactam versus those receiving cefepime-containing antibiotic regimens[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(2):465-469.

[23] MILLERW R, MURRAYB E, RICEL B, et al. Vancomycin-resistant *Enterococci*: therapeutic challenges in the 21st century[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2016, 30(2):415-439.

(收稿日期:2022-03-01 修回日期:2022-04-15)

(编辑:陈宏)