

• 临床检验研究论著 •

泌尿系统分离肠球菌耐药性分析

陈倩,王茹,郭燕菊,王会中[△]
(中国人民解放军第三〇五医院检验科,北京 100017)

摘要:**目的** 了解该院患者泌尿系统分离的肠球菌耐药现状,为临床合理用药提供依据。**方法** 对该院 2011 年 1 月至 2012 年 12 月期间所有泌尿系统分离的肠球菌药敏结果进行回顾性分析。**结果** 泌尿系统共分离肠球菌 109 株,屎肠球菌分离率(53.2%),略高于粪肠球菌(44.0%)。肠球菌对万古霉素、替考拉宁的敏感性最高,均高于 90%。发现耐万古霉素的屎肠球菌(VRE)4 株,其中 3 株同时耐高浓度的氨基糖苷类抗菌药物(HLAR);对红霉素、克林霉素、复方磺胺、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、苯唑西林、头孢西丁耐药率最高,均高于 90%。屎肠球菌对青霉素类、氨苄西林、呋喃妥因、环丙沙星耐药率均高于粪肠球菌;对四环素、奎努普丁/达福普汀耐药率低于粪肠球菌。**结论** 肠球菌是引起泌尿系统感染的重要病原菌之一,且呈多重耐药性,屎肠球菌和粪肠球菌耐药水平差异较大,临床应根据不同种类的肠球菌及药敏结果合理选择抗菌药物。

关键词:肠球菌; 抗药性,微生物; 泌尿系统
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.19.021 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)19-2542-02

Resistance analysis of *Enterococcus* isolated from urinary system

Chen Qian, Wang Ru, Guo Yanju, Wang Huizhong[△]
(Department of Clinical Laboratory, 305th Hospital of PLA, Beijing 100017, China)

Abstract:**Objective** Understanding of *Enterococcus* resistant status of our hospital patients with urinary system, and provide the basis for the clinical use of drugs. **Methods** All susceptibility results of *Enterococcus* isolated from urinary system in our hospital during January 2011 to December 2012 was analyzed retrospectively. **Results** 109 *Enterococcus* were isolated from the urinary system, *Enterococcus faecium* isolation rate (53.2%) was slightly higher than *Enterococcus faecalis*(44.0%), sensitivity to Vancomycin, Teicoplanin were highest, higher than 90%. Found resistant to Vancomycin *Enterococcus faecium* (VRE) four strains, three of them at the same time resistant to high concentrations of Aminoglycoside antibiotics (HLAR); Erythromycin, Clindamycin, Sulfamethoxazole, Amikacin, Gentamicin, Tobramycin, Oxacillin, Cefoxitin resistance was the highest, resistance rates were higher than 90%. *Enterococcus faecium* to penicillin, Ampicillin, Nitrofurantoin, Ciprofloxacin resistance rates were higher than *Enterococcus faecalis*; Tetracyclin, Quinupristin/Dalfopritin resistance rates were lower than *Enterococcus faecalis*. **Conclusion** *Enterococcus* is one of the important pathogen causing urinary tract infections, and showed multiple drug resistance, *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* resistance level is quite different, Clinical rational selection of antibiotics should be based on different types of *Enterococcus* and susceptibility results.

Key words:enterococcus; drug resistance, microbial; urinary system

肠球菌是人类肠道内的正常菌群,在机体免疫力低下时可致多部位的严重感染,如泌尿系统感染、心内膜炎、菌血症、创面感染、腹腔感染等,是医院感染的重要病原菌^[1],在美国占到医院感染病原菌的第 2 位,也是泌尿系统感染的重要病原菌^[2]。肠球菌对多种抗菌药物天然耐药。近年来,随着广谱抗菌药物的广泛使用,肠球菌呈多重耐药性,特别是耐高浓度的氨基糖苷类抗菌药物的肠球菌(HLAR)、耐万古霉素的肠球菌(VRE)临床分离率的逐年增加^[3-4],给临床有效治疗带来了极大困难。本研究对本院 2011 年 1 月至 2012 年 12 月期间所有泌尿系统分离的肠球菌药敏结果进行回顾性分析,以期临床合理使用抗菌药物提供依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 收集 2011 年 1 月至 2012 年 12 月期间本院门诊和住院患者所有泌尿系统感染患者分离的肠球菌,剔除重复菌株后共 109 株。标本包括中段尿、膀胱收集尿、导尿管头收集尿等。所有菌株尿标本计数均大于 10⁴ CFU/mL。

1.2 仪器及试剂 细菌鉴定及药敏试验采用美国 BD 公司的 phoenix-100 全自动细菌鉴定药敏系统和法国梅里埃公司

VITEK2-Compact 全自动细菌鉴定药敏系统及配套试剂。
1.3 鉴定和药敏 细菌培养和鉴定按《全国临床检验操作规程》第 3 版进行,药敏结果判定采用美国临床实验标准国家委员会(CLSI)标准。质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC25923、粪肠球菌 ATCC29212。
1.4 统计学处理 采用 WHONET5.5 软件进行统计分析。
2 结果
2.1 2011~2012 年泌尿系统分离细菌构成比 109 株肠球菌中,粪肠球菌 48 株(占 44.0%),屎肠球菌 58 株(占 53.2%),合计 106 株(占 97.2%),其他肠球菌 3 株,见表 1。肠球菌在所有泌尿系统分离细菌中占 19.4%,居第 2 位。

表 1 2011~2012 年泌尿系统分离肠球菌菌种构成[n(%)]

细菌名称	2011 年	2012 年	合计
粪肠球菌	23(21.1)	25(22.9)	48(44.0)
屎肠球菌	26(23.9)	32(29.4)	58(53.2)
其他肠球菌	2(1.8)	1(0.9)	3(2.7)
合计	51(46.8)	58(53.2)	109(100.0)

作者简介:陈倩,女,副主任技师,主要从事临床免疫和临床微生物检验研究。 [△] 通讯作者,E-mail:wanghzh410@yahoo.com.cn。

2.2 106 株粪肠球菌和屎肠球菌 HLAR、VRE 耐药株分布见表 2。

表 2 106 株粪肠球菌和屎肠球菌 HLAR、VRE 耐药株分布[株数(％)]

细菌名称	HLAR	VRE	HLAR+VRE
粪肠球菌	25(52.1)	0(0.0)	0(0.0)
屎肠球菌	38(65.5)	4(6.9)	3(5.2)
合计	63(59.4)	4(3.8)	3(2.8)

2.3 106 株粪肠球菌和屎肠球菌对常用抗生素耐药率 见表 3。

表 3 106 株粪肠球菌和屎肠球菌对常用抗生素耐药率

抗菌药物	粪肠球菌(n=48)		屎肠球菌(n=58)	
	株数(n)	耐药率(％)	株数(n)	耐药率(％)
万古霉素	0	0.0	4	6.9
替考拉宁	0	0.0	2	3.4
奎努普丁/达福普汀	46	95.8	2	3.4
呋喃妥因	8	16.7	54	93.1
四环素	39	81.2	20	34.5
环丙沙星	28	58.3	56	96.6
青霉素	14	29.2	53	91.4
氨苄西林	11	22.9	50	86.2
利福平	40	83.3	50	86.2
阿米卡星	48	100.0	58	100.0
庆大霉素	48	100.0	58	100.0
妥布霉素	48	100.0	58	100.0
头孢西丁	48	100.0	58	100.0
苯唑西林	48	100.0	58	100.0
复方磺胺	48	100.0	58	100.0
克林霉素	48	100.0	58	100.0
红霉素	44	91.7	56	96.6

3 讨 论

肠球菌属归类链球菌科,是肠道下部正常寄居菌。该菌常居于女性外生殖道,易引起泌尿系统感染。在本院泌尿系统分离的病原菌中,肠球菌是仅次于大肠埃希菌的第 2 位病原菌,与相关报道一致^[5]。通过临床资料分析发现,这些菌株主要来源于接受过尿道手术、留置导尿管、患有尿路结石、尿路结构异常或接受过其他器械操作的住院患者。提示这些患者是高危人群,相关医疗操作是重要致病因素。

本研究 109 株肠球菌中,屎肠球菌的分离率(53.2％)略高于粪肠球菌(44.0％)。两者共占 97.2％。屎肠球菌和粪肠球菌的现状基本可以反映肠球菌的整体状况。肠球菌耐药特征复杂,其本身对头孢菌素、半合成耐青霉素酶的青霉素、克林霉素、磺胺类、部分氨基糖苷类等抗菌药物天然耐药,而且易产生获得性耐药及药耐受^[6]。本院泌尿系统来源的肠球菌 HLAR 比率很高,HLAR 屎肠球菌(65.5％)高于 HLAR 粪肠球菌(52.1％),平均 59.4％。HLAR 是由于肠球菌产生了多种氨基糖苷类修饰酶(AME),1 种 AME 可引起该菌对多种氨基糖

苷类抗菌药物耐药作用。1 株细菌可以同时产生多种 AME,表现出多重耐药,肠球菌 AME 基因能够在不同种间传递^[7]。HLAR 菌株不仅应用氨基糖苷类抗菌药物无效,同时 β-内酰胺类与氨基糖苷类药物联合应用也不会产生协同作用。

粪肠球菌对于青霉素耐药率(29.2％)低于屎肠球菌(91.4％)。主要是由于屎肠球菌青霉素结合蛋白与青霉素类的亲嗜性低于粪肠球。因而在治疗粪肠球菌引起的泌尿系统感染中青霉素有一定的疗效。当青霉素敏感时,青霉素、氨苄西林可单独用药,当青霉素中度敏感时可以用青霉素或氨苄西林与一种氨基糖苷类药物联合治疗可获得协同作用^[7]。

本研究显示,本院肠球菌对复方磺胺、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、苯唑西林、头孢西丁、克林霉素耐药率为 100％,对红霉素、利福平耐药率均大于 80％,临床应避免使用。对环丙沙星的耐药率也较高,临床应根据药敏结果谨慎使用。粪肠球菌对于呋喃妥因耐药率(16.7％)低于屎肠球菌(93.1％)。由于呋喃妥因吸收差,血药浓度低,而尿液药物浓度高,可作为泌尿系统粪肠球菌感染的首选药物。而屎肠球菌对四环素、奎努普丁/达福普汀耐药率为(34.5％和 3.4％)低于粪肠球菌(81.2％和 95.8％),在治疗屎肠球菌引起的泌尿系统感染中可能有一定疗效。

肠球菌对于万古霉素、替考拉宁敏感率最高,均高于 90％。显示糖肽类抗菌药物仍然是治疗肠球菌最有效的抗菌药物。表 3 显示,屎肠球菌的耐药率很高,治疗屎肠球菌引起的感染,首选万古霉素。但是,一旦出现 VRE 的屎肠球菌感染时,临床治疗将非常棘手。本研究发现耐万古霉素的屎肠球菌(VRE)4 株,其中 3 株同时耐高浓度的氨基糖苷类抗菌药物菌株(HLAR)。自 1988 年首次发现 VRE 后^[8],VRE 临床感染率逐年增加。其耐药机制主要为细胞壁肽聚糖前环末端发生改变,使万古霉素不能与之结合而失去药性^[9]。现确定耐万古霉素和替考拉宁的肠球菌有 3 种基因型,即 VanA、VavB、VanC。VanA 表现对于万古霉素和替考拉宁高度耐药;VavB 表现对于万古霉素中等水平耐药,而替考拉宁敏感;VanC 表现对于万古霉素低水平耐药,而替考拉宁敏感^[10]。本研究 4 株 VRE,2 株万古霉素和替考拉宁均耐药,2 株万古霉素耐药替考拉宁敏感,其耐药机制值得进一步研究。至今 VRE 所致的严重感染仍无满意、可靠的治疗方法,宜根据药敏结果采用联合用药的方法^[11]。由于 VRE 存在将万古霉素耐药性传递给毒力更强的细菌(如金黄色葡萄球菌)的危险^[7],应警惕 VRE 的发生和传播^[12]。

综上所述,肠球菌是引起泌尿系统感染的重要病原菌,易引起医院感染,且呈多重耐药性。临床应高度重视,减少侵入性操作,有效的预防和控制该菌所致的医院感染;应大力加强抗菌药物的使用管理,减轻对万古霉素的依赖,警惕 VRE 的产生,减少耐药基因的传播。由于屎肠球菌和粪肠球菌耐药水平差异较大,实验室应准确鉴定到种的水平,临床根据药敏结果合理选择抗菌药物。

参考文献

[1] Sulochana S,Rahaman FT,Paramaiaivan CN. In vitro activity of fluoroquinolones against Mycobacterium tuberculosis [J]. Chemother.2005,17(2):169-173.
[2] 李雪梅,赖增新,段穷.肠球菌引起泌尿系统感染的耐药状况分析[J].中国煤炭工业医学杂志,2010,7(13):979-980.
[3] Top J,Willems R,van der Velden S,et al. Emergence(下转第 2545 页)

级患者 BNP 水平为(629.37±224.56)pg/mL,NYHA 分级Ⅲ级患者 BNP 水平为(853.39±302.43)pg/mL,NYHA 分级Ⅳ级患者 BNP 水平为(1 378.62±433.25)pg/mL,3 组间两两比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 2 不同 NYHA 分级心衰患者 BNP 水平		
NYHA 分级	n	BNP 水平(pg/mL)
Ⅱ	20	629.37±224.56
Ⅲ	24	853.39±302.43*
Ⅳ	29	1378.62±433.25*△

*: $P<0.01$,与 NYHA 分级Ⅱ级心衰患者比较;△: $P<0.01$,与 NYHA 分级Ⅲ级心衰患者比较。

3 讨 论

随着检验技术的飞速发展,BNP 的检测方法已经相当迅速稳定,所以其已经作为急诊检测项目在各大医院广泛开展。BNP 作为评估临床患者心力衰竭严重程度辅助手段的价值日益受到关注。心衰是所有心血管疾病终末期的表现,早期发现及正确诊断心力衰竭,对及时治疗和预后判断有重要意义。

在对心衰基础的研究中,发现血浆 BNP 主要来源于心室,是心室细胞受到牵拉后释放的一种多肽类激素^[3]。心室细胞首先合成无生理活性的激素前体,激素前体分解后产生有生理活性的 BNP 和无生理活性的 N 末端片段(NT-proBNP)。BNP 可产生一系列系统作用,如扩张血管,增加尿量和钠排泄,抑制交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统等^[4],并与心室扩张和压力超负荷成正比。因此,心室腔的大小是 BNP 释放的关键因素。由于 BNP 独特的生物活性,可以独立预测左心室舒张末期压力升高情况。因此,在心衰竭的诊断及预后的预测中起重要作用^[5]。国外大规模多中心临床试验结果证实,BNP 是诊断心衰较好的心肌标志物,同时也是最佳指标^[6]。

BNP 是心衰危险分层有用的实验室指标^[7],其含量与心室压力、神经激素调节系统的状况有关,心室的体积和压力增高均可导致血浆内 BNP 的升高,升高的程度与心室扩张和压力超负荷成正比^[8]。近年来发现血浆 BNP 水平在心血管疾病,尤其是心衰的诊断、治疗及预后判断等方面有重要指导意义,研究表明血浆 BNP 水平与纽约心脏病协会心功能分级具有明显相关性。本研究显示:NYHA 分级Ⅱ级患者 BNP 水平为(629.37±224.56)pg/mL,NYHA 分级Ⅲ级患者 BNP 水平

为(853.39±302.43)pg/mL,NYHA 分级Ⅳ级患者 BNP 水平为(1 378.62±433.25)pg/mL,3 组间两两比较差异有统计学意义($P<0.01$),与文献[9]报道相似。

有文献报道,BNP>400 pg/mL 可作为直接诊断患者存在心衰的依据^[10],由于一些非心源性原因可以导致 BNP 升高,笔者认为 BNP 在 100~400 pg/mL 之间的患者,医生可结合患者临床表现和心脏超声及其他化验结果再做出鉴别诊断。

综上所述,BNP 是心衰的定量标志物,可以帮助给急诊科患者进行危险分层以便判断是该入院还是出院,并有助于改善患者管理,减少总治疗费用。BNP 水平的高低有助于评估出院的安全性,指导治疗能提高疗效。随着心衰严重程度的增加,血浆 BNP 水平也升高,BNP 在对心衰患者的诊断、预后判断具有重要临床意义。

参考文献

[1] 陈琦玲,刘梅颜,胡大一. 血浆 B 型钠尿肽水平在心力衰竭诊断中的价值[J]. 中国现代医学杂志,2010,20(5):750-752.

[2] 陈协兴,洪华山,王一波,等. 慢性心力衰竭患者血清脑利钠肽水平的变化及其临床意义[J]. 中国临床药理学与治疗学,2003,8(6):631-634

[3] 黄梁镜,梅丽芳,龙欣. 血浆 B 型尿钠肽水平在临床诊疗中的运用[J]. 国际检验医学,2011,32(10):1071-1072.

[4] HALL C. Essential biochemistry and physiology of(NY-pro)BNP[J]. Eur J Heart fail,2004,6(2):57-60.

[5] 梁孙英,邓珍. 血浆脑利钠肽与心力衰竭关系的临床研究[J]. 临床合理用药,2009,2(12):15-16.

[6] Maisel A. B2type natriurtic peptide levels;a potential novel white count for congetive heart failure[J]. J Card Fail,2001(7):183-193.

[7] 胡咏梅,王勉,赵思勤,等. B 型利钠肽和肺毛细血管嵌压对心力衰竭远期心脏事件的预测价值[J]. 中华心血管病杂志,2008,26(9):786-789.

[8] 邵杰 张学梅. BNP 在充血性心力衰竭中的临床应用[J]. 中国当代医药,2010,17(33):174-175.

[9] 赵思勤,李秋,吴涛,等. 心力衰竭患者脑利钠肽浓度与血流动力学的关系及临床意义[J]. 中华全科医学,2011,33(6):502-504.

[10] 李红霞,陈建华. 血浆脑钠肽对心力衰竭诊断及预后判断的临床分析[J]. 中华全科医学 2011,09(8):51-52.

(收稿日期:2013-05-15)

(上接第 2543 页)

of clonal complex 17 Enterococcus faecium in the Netherlands [J]. Clin Microbiol,2008,46(1):214-219.

[4] 陈泳,张丽华,郭主声. 424 株临床分离肠球菌属细菌耐药性变异[J]. 中国感染与化疗杂志,2012,1(12):36-38.

[5] 张侠家,徐元宏. 191 株肠球菌的临床分布及耐药性分析[J]. 临床输血与检验,2012,1(14):53-55.

[6] 周翠,吕美艳,徐琦煜,等. 屎肠球菌耐药特性及其对万古霉素 MIC 值的变迁[J]. 中华医院感染杂志,2012,5(22):1021-1022.

[7] 冯恩航,施中凯,张兰萍. 190 株肠球菌的鉴定及药敏分析[J]. 中国微生态学杂志,2011,4(23):346-348.

[8] 黄家芳,陈宝荣,甘丰,等. 临床分离粪肠球菌和屎肠球菌菌株的检测及耐药性研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2011,8(19):1327-

1329.

[9] 严立. 220 株肠球菌的分布及耐药性研究[J]. 国际检验医学杂志,2012,4(33):809-810.

[10] Reynolds PE, Courvalin P. Vancomycin resistance in enterococci due to synthesis of precursors terminating in D-alanyl-D-serine [J]. Antimicrob Agent Chemother,2005,49(1):21-25.

[11] 喻茂文. 临床肠球菌的分布及耐药性检测[J]. 检验医学,2012,6(27):524-526.

[12] 李怀先,黄素荣. 227 株肠球菌细菌耐药性分析[J]. 四川医学,2012,2(33):284-285.

(收稿日期:2013-02-25)