

# 四川大学华西医院近5年粪肠球菌和屎肠球菌耐药情况分析\*

袁余, 康梅, 陈知行, 陈慧莉, 郭靛, 何超, 胡科研, 谢轶<sup>△</sup>

四川大学华西医院 实验医学科微生物室(成都 610041)

**【摘要】** 目的 了解四川大学华西医院近5年分离的粪肠球菌和屎肠球菌的临床分布特点及耐药性变化情况,研究肠球菌耐药变迁趋势,为临床合理用药提供依据。**方法** 收集四川大学华西医院2007年1月至2011年12月分离的2 069株肠球菌,分析其标本分布特征及耐药变化情况。**结果** 分离出屎肠球菌1 136株,粪肠球菌933株。标本分布为尿液33.5%、分泌物22.7%、血液15.2%及胆汁9.5%。粪肠球菌和屎肠球菌对常用抗生素耐药情况严重,仅对万古霉素及利奈唑胺耐药率较低,粪肠球菌VRE(Vancomycin-resistant enterococci)分离率为1.0%,屎肠球菌VRE分离率为3.8%。屎肠球菌的总体耐药率高于粪肠球菌( $P=0.033$ )。然而,连续5年数据分析显示,粪肠球菌和屎肠球菌对常用抗生素耐药率有逐年下降的趋势( $P<0.05$ )。**结论** 临床治疗肠球菌引起感染时面临困难,万古霉素和利奈唑胺仍是治疗肠球菌感染的有效药物,但万古霉素应合理减少使用频率。临床微生物实验室应加强肠球菌药敏统计和对VRE的监测工作。

**【关键词】** 粪肠球菌 屎肠球菌 耐药性 万古霉素

肠球菌作为人类肠道的正常菌群之一,大量存在于健康人的肠道中,其中粪肠球菌占90%~95%,屎肠球菌约占5%~10%。肠球菌属于条件致病菌,在一定条件下可引起败血症、泌尿系统感染、心内膜炎、切口感染以及腹膜炎等。临床常用治疗肠球菌全身感染的抗生素主要为青霉素、氨苄西林,对青霉素耐药的肠球菌,则选择万古霉素或利奈唑胺,而对于泌尿道感染,治疗药物常为呋喃妥因、喹诺酮类药物以及磷霉素。近年来,由于临床存在侵入性操作、长期使用免疫抑制剂、抗生素滥用的现象,肠球菌感染的发生率呈现上升趋势,约占医院感染发生率的12%,死亡率21.0%~27.5%<sup>[1]</sup>。目前国内外对于肠球菌感染和耐药情况关注非常多,但仍然需要连续的动态监测数据和深入分析。本研究调查了2007~2011年四川大学华西医院临床分离的粪肠球菌和屎肠球菌对各种常用抗菌药物的临床分布、耐药特点、耐药率变化趋势以及交叉耐药情况,为临床治疗肠球菌感染提供用药依据,为控制肠球菌院内感染提供参考,也为临床微生物实验室进一步做好肠球菌耐药趋势分析提供资料。

## 1 材料与方法

### 1.1 菌株来源

收集四川大学华西医院2007年1月至2011年12月门诊及住院患者送检标本中分离的粪肠球菌和屎肠球菌数据,包括标本种类、送检科别、菌种鉴定和药敏情况,排除同一患者同一部位的重复菌株。

### 1.2 菌株鉴定及药敏试验

用常规方法进行细菌接种、培养、分离鉴定和药敏试验,菌株鉴定和药敏采用VITEK II Compact微生物自动鉴定仪(生物梅里埃,法国),Walkaway 96 SI微生物自动鉴定仪

(西门子,德国)以及相应复合药敏板卡。必要时用手工生化复核鉴定结果,E-TEST法、KB法复核药敏结果。结果解释参照CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute)M100-S20标准<sup>[2]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用WHONET 5.5软件进行耐药率统计。细菌耐药率差异比较采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 总体分离情况和标本分布

2007~2011年四川大学华西医院临床共分离出非重复的粪肠球菌933株(45%),屎肠球菌1 136株(55%),共2 069株。标本总体分布为尿液33.5%、分泌物22.7%、血液15.2%及胆汁9.5%。粪肠球菌主要来源于分泌物标本(32.7%),其次是尿液(30.7%);屎肠球菌以尿液标本为主(35.9%),其次是血液(17.9%)及分泌物(14.5%),见表1。临床分离的粪肠球菌科室分布为外科49%、内科34%、ICU 17%;屎肠球菌科室分布为外科23%、内科54%、ICU 23%。内科和ICU分离的屎肠球菌比例分别为81%、59%;外科屎肠球菌仅占44%,粪肠球菌占56%。

表1 2 069株肠球菌临床标本分布情况

标本种类	粪肠球菌(%)	屎肠球菌(%)
分泌物	32.7	14.5
尿液	30.7	35.9
血液	11.5	17.9
胆汁	9.3	9.9
腹水	4.5	8.1
引流液	3.4	4.8
脑脊液	2.6	5.4
痰液	2.3	1.4
其它	3.0	2.1

### 2.2 肠球菌对常用抗菌药物的耐药率

\* 国家自然科学基金(No. 81000712)资助

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: xie\_yi\_77@163.com

连续5年分离的肠球菌中,屎肠球菌对常用抗生素的整体耐药率高于粪肠球菌( $P=0.033$ ),仅利奈唑胺(1.5%)和四环素(44.3%)的整体耐药率低于粪肠球菌(3.5%,76.7%)。粪肠球菌对高浓度庆大霉素、高浓度链霉素和环丙沙星的整体耐药率为30%~40%,对青霉素、氨苄西林、利奈唑胺、万古霉素、左氧氟沙星和呋喃妥因整体耐药率 $<30\%$ 。屎肠球菌仅对万古霉素和利奈唑胺的整体耐药率 $<30\%$ ,对青霉素、氨苄西林、环丙沙星、左氧氟沙星的整体耐药率 $>75\%$ 。粪肠球菌对万古霉素的整体耐药率为1.0%,屎肠球菌

对万古霉素的整体耐药率为3.8%。2007~2011年连续分离的粪肠球菌对氨苄西林、高浓度庆大霉素、高浓度链霉素耐药率变化明显,分别从2007年的8.3%、49.5%和38.4%降至2011年的5.2%、27.6%和21.5%,耐药率差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2007~2011年分离的屎肠球菌对青霉素、高浓度链霉素、呋喃妥因和四环素耐药变化明显,除四环素外,分别从98.6%、73.7%和47.4%降至86.2%、17.8%和38.5%,四环素耐药率从40.8%升高到49.6%,耐药率变化差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表2 四川大学华西医院分离的屎肠球菌/粪肠球菌耐药率(%)统计(2007~2011年)

抗菌药物	2007年		2008年		2009年		2010年		2011年		整体耐药率	
	屎肠球菌 (n=78)	粪肠球菌 (n=119)	屎肠球菌 (n=178)	粪肠球菌 (n=153)	屎肠球菌 (n=179)	粪肠球菌 (n=125)	屎肠球菌 (n=331)	粪肠球菌 (n=252)	屎肠球菌 (n=379)	粪肠球菌 (n=291)	屎肠球菌 (n=1136)	粪肠球菌 (n=933)
青霉素	98.6	12.1	93.1	10.3	93.4	7.8	85.5	11.9	86.2	12.8	89.8	11.1
氨苄西林	96.1	8.3	89.9	8.0	92.7	4.1	87.0	6.9	89.8	5.2	89.9	6.4
万古霉素	5.3	0.0	1.8	2.1	1.6	0.0	3.9	1.2	5.2	1.0	3.8	1.0
利奈唑胺	0.0	8.3	1.2	3.7	1.6	1.6	1.5	5.6	1.6	2.1	1.5	3.5
高浓度庆大霉素	81.6	49.5	74.7	58.3	73.9	39.1	54.0	43.0	24.4	27.6	53.3	39.5
高浓度链霉素	73.7	38.4	61.4	45.4	57.6	32.0	48.1	33.9	17.8	21.5	44.3	31.1
环丙沙星	98.6	37.0	93.6	30.6	95.5	26.8	88.2	35.9	91.2	30.1	91.8	32.2
左氧氟沙星	92.9	41.7	92.7	25.0	92.2	24.3	84.7	32.3	89.7	27.8	89.1	28.4
呋喃妥因	47.4	1.8	17.4	3.6	9.3	0.9	33.0	0.9	38.5	3.2	30.2	2.1
四环素	40.8	76.1	41.0	78.7	37.4	74.8	44.4	76.6	49.6	77.0	44.3	76.7

### 2.3 肠球菌对抗菌药物的交叉耐药情况

对肠球菌药敏情况进行交叉耐药分析,屎肠球菌中氨苄西林分别与高浓度庆大霉素(500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、高浓度链霉素(1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )交叉耐药率达65.6%、60.3%,交叉敏感率仅为1.3%和1.5%;粪肠球菌中氨苄西林分别与高浓度庆大霉素、高浓度链霉素交叉耐药率为5.2%、5.8%,交叉敏感率为34.3%、39.7%。肠球菌(粪肠球菌和屎肠球菌)对万古霉素和利奈唑胺的交叉耐药率分别为0.9%和0.7%,但两种细菌对万古霉素(耐药)利奈唑胺(敏感)和万古霉素(敏感)利奈唑胺(耐药)的情况经过统计分析,结果差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表3 粪肠球菌、屎肠球菌对万古和利奈唑胺的交叉耐药分析

	粪肠球菌 (n=801)	屎肠球菌 (n=1 061)	$\chi^2$	P
VAN (R)LNZ (S)	0.2%	2.8%	17.957	$<0.001$
VAN (S)LNZ (R)	2.5%	0.4%	16.121	$<0.001$
VAN (R)LNZ (R)	0.9%	0.7%	0.281	0.596

VAN (R)LNZ (S): 肠球菌对万古霉素耐药,利奈唑胺敏感;  
VAN (S)LNZ (R): 肠球菌对万古霉素敏感,利奈唑胺耐药;  
VAN (R)LNZ (R): 肠球菌对万古霉素耐药,利奈唑胺耐药,即交叉耐药

### 3 讨论

肠球菌是医院主要的条件致病菌之一,所致医院感染有逐年上升趋势<sup>[3-5]</sup>。不同种类的肠球菌中,屎肠球菌的检出率明显增多,需引起临床科室重视,特别在ICU医疗单元中,耐多药的肠球菌分离率可能有进一步升高<sup>[6]</sup>。

本研究将临床检出肠球菌的科室分为外科、内科和ICU 3类,内科和ICU分离的肠球菌主要以屎肠球菌为主,外科

分离的肠球菌以粪肠球菌为主。内科肠球菌的检出率与内科收治患者患有慢性呼吸系统疾病、脑血管疾病、糖尿病等基础疾病有关,其发病重、基础状态差,因此住院期间内源性和外源性感染的几率均较高<sup>[7]</sup>。外科和ICU肠球菌的检出率与一些介入性医疗操作有关,如气管插管、静脉导管、导尿管的使用,而在外科科室中腹部和盆腔等部位的创伤感染及外科术后的分泌物、引流液培养多为肠球菌<sup>[8,9]</sup>,内外科、ICU分离的肠球菌在菌种上差异的原因有待进一步深入研究。

本研究显示,肠球菌属内不同菌种间对多种抗生素的耐药率存在较大差异( $P<0.05$ ),粪肠球菌对CLSI要求向临床常规报告的A组抗生素(青霉素和氨苄西林)耐药率均 $<20\%$ ,而屎肠球菌对两种药物耐药率均 $>80\%$ 。目前肠球菌感染,特别是全身感染,可选择的药物相对有限,仅青霉素、氨苄西林、万古霉素、利奈唑胺。当菌株出现青霉素耐药时,可选择的药物仅有万古霉素和利奈唑胺,因此万古霉素和利奈唑胺的使用量增加,进而导致耐药压力增大,耐万古霉素肠球菌(VRE)问题将日趋严重。对于选择性报告(B组抗生素)的利奈唑胺和万古霉素,肠球菌耐药率均 $<4\%$ ,利奈唑胺和万古霉素仍为治疗肠球菌感染的有效药物<sup>[10]</sup>。但VRE的出现使得临床用药面临选择困难<sup>[11]</sup>,微生物实验室应加强VRE和其耐药基因的检测,临床科室应控制万古霉素的使用强度,在可能的情况下选择其他敏感药物以减少对VRE的筛选。利奈唑胺为恶唑烷酮类抗菌药物,具有强大的抗肠球菌活性,与万古霉素的作用相仿,甚至有优于万古霉素的报道<sup>[12]</sup>。在治疗肠球菌泌尿道感染所使用的抗生素中,喹诺酮类抗生素对粪肠球菌更为有效,耐药率 $<30\%$ ,但屎肠球菌耐药率 $>80\%$ 。屎肠球菌对呋喃妥因的连续5年

耐药率分析显示,其变化具有统计学意义,但下降趋势并不明显,甚至有升高的可能,而粪肠球菌对呋喃妥因的耐药率始终较低( $<10\%$ )。本研究中,粪肠球菌和屎肠球菌对四环素均显示较高耐药性,粪肠球菌对于四环素的耐药率高达76.7%,屎肠球菌为44.3%,因此在肠球菌导致尿路感染中,四环素仅在药敏结果显示敏感时才有指征选用。粪肠球菌对四环素耐药率明显高于屎肠球菌,这可能与粪肠球菌中 *tetM* 耐药基因有较高的携带率有关<sup>[13]</sup>。

临床上庆大霉素和链霉素不能单独用于肠球菌感染治疗,必须进行联合用药,联合用药方案为氨苄西林、青霉素或万古霉素+庆大霉素或链霉素。CLSI<sup>[2]</sup>指南指出:“对严重的肠球菌感染,如心内膜炎,需要氨苄西林、青霉素或万古霉素(敏感株)加一种氨基糖苷类药物进行联合治疗,除非证明其对庆大霉素或链霉素高水平耐药之外,上述药物联合对肠球菌可起到协同杀菌效果。”高浓度庆大霉素、高浓度链霉素作为实验室用于检测肠球菌是否对庆大霉素和链霉素高水平耐药的方法,提示了庆大霉素、链霉素与氨苄西林、青霉素、万古霉素联合用药的可能性。因此,文中分析了肠球菌对氨苄西林和高浓度庆大霉素、链霉素的交叉耐药情况,希望对这种联合用药方案提供参考数据。交叉耐药分析显示,屎肠球菌中氨苄西林分别与高浓度庆大霉素、高浓度链霉素交叉耐药率为65.6%、60.3%,加上屎肠球菌对青霉素和氨苄西林的耐药率高达89.8%、89.9%,因此在临床使用 $\beta$ -内酰胺类抗生素治疗屎肠球菌感染以及使用联合治疗方案均受到限制,临床上可使用的抗生素已非常有限。临床感染中VRE菌株的不断出现,更进一步要求医院合理使用万古霉素。对于粪肠球菌,青霉素和氨苄西林的耐药率较低( $<20\%$ ),且高浓度庆大霉素和高浓度链霉素出现耐药率下降趋势,因此对于粪肠球菌引起的感染,包括严重的感染,如心内膜炎等,尚可使用 $\beta$ -内酰胺类抗生素联合氨基糖苷类抗生素进行治疗的方案。对粪肠球菌感染的联合治疗,一方面,可以取得有效的治疗效果,另一方面,可以减少万古霉素的使用频率,以减少VRE的筛选压力。

有报道显示,肠球菌对多种抗生素的耐药情况亦愈发严重<sup>[14-17]</sup>。本研究对连续5年肠球菌耐药率变化进行分析,发现粪肠球菌对氨苄西林、高浓度庆大霉素和高浓度链霉素的耐药率呈逐年下降趋势;屎肠球菌对青霉素、高浓度链霉素、环丙沙星、呋喃妥因的耐药率亦呈逐年下降趋势。因此从总体上分析,四川大学华西医院肠球菌耐药性呈现以下特点:①总体耐药率较高,特别是屎肠球菌对青霉素、氨苄西林、环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率 $>75\%$ 。②5年连续统计分析显示,我院肠球菌耐药率呈逐年下降的趋势,应继续加强临床合理用药教育和微生物实验室监测,以保障耐药率持续下降。③密切关注VRE的分离情况。临床科室应合理减少使用万古霉素,微生物实验室应加强VRE的检测,院内感染控制部门应有VRE感染爆发的控制方案。

综上所述,肠球菌属已成为医院感染的重要致病菌,耐药情况严重,但随着合理用药教育的不断深入和细化,肠球

菌耐药率出现下降趋势。临床治疗肠球菌引起的感染,应根据感染部位、菌种差异、耐药性差异等方面选择合理的治疗方案。

## 参 考 文 献

- 张寿斌,廖华,吴金萍等. 74株肠球菌感染监测和耐药性分析. 中国医疗前沿杂志,2007;2(14):29-31.
- Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing. Nineteenth Informational Supplement M100-S20. CLSI,2010.
- 叶倩,胡龙华,贾坤茹等. 医院感染肠球菌属的特征及耐药性分析. 中华微生物学和免疫学杂志,2009;29(1):23.
- Alicja K, Rob JLW, Guido W, et al. Insight into antimicrobial susceptibility and population structure of contemporary human *Enterococcus faecalis* isolates from Europe. J Antimicrob Chemother,2012;67(3):551-558.
- 陈迎晓,江宇,金小亚等. 158株肠球菌属的临床分布及耐药研究. 中华医院感染学杂志,2010;20(19):3047-3049.
- Ntokou E, Stathopoulos C, Kristo I, et al. Intensive care unit dissemination of multiple clones of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. J Antimicrob Chemother,2012;67(8):1819-1823.
- 杨洋,陈欣,熊鹿言等. 正常人肠道肠球菌耐药谱研究. 现代预防医学,2008;35(7):1383-1385.
- Yip T, Tse KC, Ng F, et al. Clinical course and outcomes of single-organism enterococcus peritonitis in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int,2011;31(5):522-528.
- 王德,苏琪,王丽. 184株肠球菌的临床分布及耐药性分析. 中国抗生素杂志,2010;35(2):160-163.
- 付启云,韩其香,郑绍同等. 临床感染常见肠球菌的耐药现状分析. 中国感染控制杂志,2008;7(5):342-344.
- Jennifer L, Brandon PB, Celeste NR, et al. Treatment of meningitis caused by vancomycin-resistant enterococcus faecium: high-dose and combination daptomycin therapy. Ann Pharmacother,2010;44(12):2001-2006.
- 修宁宁,辛青松,张光辉. 48株肠球菌对利奈唑胺的体外药敏结果分析. 实验与检验医学,2009;27(5):451-452.
- Nishimoto Y, Kobayashi N, Alam MM, et al. Analysis of the prevalence of tetracycline resistance genes in clinical isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in a Japanese hospital. Microb Drug Resim,2005;11(2):146-153.
- 林奇龙,夏邦世,沈忠海等. 201株肠球菌属的临床分布及耐药分析. 中华医院感染学杂志,2009;19(17):855-857.
- 马晓波,吕晓菊,过孝静等. 5771份尿培养结果分析及药敏监测. 四川大学学报(医学版),2007;38(4):745-747.
- 游选旺,唐毕华,黄健. 214株肠球菌的耐药性分析. 实验与检验医学,2009;27(6):627-628.
- Lesens O, Robin F, Corbin V, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* in an epidemic situation: screening at admission for patients at risk of carriage. Presse Medicale,2006;35(7-8):1167-1173.

(2013-03-20收稿,2013-07-04修回)

编辑 汤洁