

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.037

临床分离肠球菌的分布特征及耐药性分析

陈倩 郭燕菊 王茹 孙亚娟 王会中[△]

(解放军 305 医院 检验科 北京 100017)

摘要 目的:了解我院临床分离肠球菌的分布特征及耐药现状,为临床合理用药提供依据。**方法:**对我院 2010 年 1 月至 2012 年 12 月期间所有临床分离的肠球菌分布情况及药敏结果进行回顾性分析。**结果:**临床共分离肠球菌 242 株,粪肠球菌分离率(55.0%)高于屎肠球菌(40.9%),屎肠球菌分离率有增高的趋势。标本来源以尿液(62.9%)、分泌物(10.3%)、血液(6.9%)为主。肠球菌对万古霉素、替考拉宁的敏感性最高,均高于 90%。发现耐万古霉素的肠球菌(VRE)7 株,其中 5 株同时耐高浓度的氨基糖苷类抗生素(HLAR);对克林霉素、复方磺胺、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、苯唑西林耐、头孢西丁耐药率最高,均高于 95%。屎肠球菌对青霉素类、氨苄西林、红霉素、呋喃妥因、环丙沙星耐药率均高于粪肠球菌;对四环素、奎努普汀/达福普汀耐药率低于粪肠球菌。**结论:**肠球菌是临床感染重要病原菌,且具有多重耐药性,屎肠球菌和粪肠球菌耐药水平差异较大,临床应根据药敏结果合理选择抗菌药物。

关键词:肠球菌;耐药性;分布特征

中图分类号:R378.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)28-5544-04

Distribution Characteristics and Resistance Analysis of Clinical Isolates of *Enterococcus*

CHEN Qian, GUO Yan-ju, WANG Ru, SUN Ya-juan, WANG Hui-zhong[△]

(Clinical Laboratory, 305 Hospital of PLA, Beijing, 100017, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the distribution characteristics and drug resistance of our hospital clinical isolates of enterococcus, and provide the basis for the clinical use of drugs. **Methods:** *Enterococcus* distribution and susceptibility results of all clinical isolates in our hospital from January 2010 to December 2012 were retrospectively analyzed. **Results:** 242 strains of *Enterococcus* were isolated from clinical, and *Enterococcus faecalis* separation rate (55.0%) was higher than *Enterococcus faecium* (40.9%), while *Enterococcus faecium* separation rate tended to increase. The *Enterococcus* was main isolated from source of specimen urine (62.9%), secretions (10.3%), blood (6.9%). *Enterococcus* was sensitivity to Vancomycin, Teicoplanin highest, which was higher than 90%. Seven strains of Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) were detected, which were five of them at the same time resistant to high concentrations of Aminoglycoside antibiotics (HLAR). The resistance rates of *Enterococcus* to Clindamycin, Sulfamethoxazole, Amikacin, Gentamicin, Tobramycin, Oxacillin, Cefoxitin were the highest, all of them were higher than 95%. The resistance rates of *Enterococcus faecium* to Penicillin, Ampicillin, Erythromycin, Nitrofurantoin, Ciprofloxacin were higher than *Enterococcus faecalis*, but the resistance rates to Tetracycline, Quinupristin/Dalfopritin were Lower than *Enterococcus faecalis*. **Conclusion:** *Enterococcus* is important pathogen of clinical infection, and has multiple drug resistance, *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* resistance level is quite different, and clinical rational selection of antibiotics should be based on susceptibility results.

Key words: *Enterococcus*; Resistance; Distribution characteristics

Chinese Library Classification(CLC): R378.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)28-5544-04

前言

肠球菌是人类肠道内的正常菌群,在机体免疫力低下时可导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、呼吸系统感染等,是医院感染的重要病原菌^[1]。肠球菌对多种抗生素天然耐药。近年来,随着广谱抗生素

的广泛使用,肠球菌的临床感染率和耐药性有所增加,特别是耐高浓度的氨基糖苷类抗生素的肠球菌(HLAR)和耐万古霉素的肠球菌(VRE)临床分离率的逐年增加^[2],给临床有效治疗带来了极大困难。本研究对我院 2010 年 1 月-2012 年 12 月期间所有临床分离的肠球菌分布特征及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 2010 年 1 月-2012 年 12 月期间解放军 305 医院所有门诊、病房各种标本分离的肠球菌,剔除重复菌株共 242 株。

作者简介:陈倩(1973-),女,本科,副主任技师,主要研究方向:临床微生物和临床免疫检验,电话:18101118678,

E-mail: chen305j@sohu.com

△通讯作者:王会中, E-mail: wangzh410@yahoo.com.cn

(收稿日期:2013-11-15 接受日期:2013-12-13)

标本包括中段尿、分泌物、血液、引流管、胆汁、痰液等。所有尿标本细菌计数均 $>10^4$ CFU/ml。

1.2 仪器及试剂

细菌鉴定及药敏实验采用美国 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》第三版进行,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 统计方法

采用 WHONET5.5 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 2010 年 -2012 年肠球菌分离率

2010 年 -2012 年共分离出肠球菌 242 株,其中 2010 年 79 株、2011 年 80 株、2012 年 83 株,分离率分别为 4.16 %、4.18 %、3.94 %。

2.2 2010 年 -2012 年临床分离肠球菌菌种构成比

2010 年 -2012 年临床分离肠球菌以粪肠球菌和屎肠球菌为主,3 年共 232 株菌。其中粪肠球菌 2010、2011、2012 年分别为 47、44、42 株;屎肠球菌 2010、2011、2012 年分别为 27、32、40 株,具体见表 1。

表 1 2010 年 -2012 年临床分离肠球菌菌种构成比[株数(%)]

Table 1 Proportion of *Enterococcus* stains clinical isolated in the period from year 2010 to 2012[stains(%)]

Species	2010	2011	2012	Total
<i>Enterococcus faecalis</i>	47 (59.5)	44 (55.0)	42 (51.0)	133 (55.0)
<i>Enterococcus faecium</i>	27 (4.2)	32 (40.0)	40 (48.2)	99 (40.9)
Other <i>Enterococcus</i>	5 (6.3)	4 (5.0)	1 (1.2)	10 (4.1)
Total	79 (100.0)	80 (100.0)	83 (100.0)	242 (100.0)

2.3 232 株粪肠球菌和屎肠球菌标本来源分布

液、分泌物、血液、引流管、深静脉置管、胆汁等,具体见表 2。

232 株粪肠球菌和屎肠球菌标本来源由多至少分别为尿

表 2 232 株粪肠球菌和屎肠球菌标本来源分布[株数(%)]

Table 2 Distribution of 232 strains *Enterococcus* from various specimens[stains(%)]

Specimens	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	Total
Urine	68 (29.3)	78 (33.6)	146 (62.9)
Secretions	13 (5.6)	11 (4.7)	24 (10.3)
Blood	12 (5.2)	4 (1.7)	16 (6.9)
Drainage tube	8 (3.4)	2 (1.0)	10 (4.3)
Deep venous tube	6 (2.6)	0 (0.0)	6 (2.6)
Bile	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
Other	24 (7.8)	4 (4.3)	28 (12.1)
Total	133 (57.3)	99 (42.7)	232 (100.0)

2.4 232 株粪肠球菌和屎肠球菌耐药株分布

菌株 7 株(VRE 粪肠球菌 3 株,VRE 屎肠球菌 4 株),其中 3 株屎肠球菌 HLAR 和 VRE 同时阳性。见表 3。

232 株粪肠球菌和屎肠球菌中,HLAR 菌株 122 株,VRE

表 3 232 株粪肠球菌和屎肠球菌耐药株分布[株数(%)]

Table 3 Distribution of 232 strains *Enterococcus* from drug resistance stains[stains(%)]

Species	HLAR	VRE	HLAR+VRE
<i>Enterococcus faecalis</i>	58 (25.0)	3 (1.3)	2 (1.0)
<i>Enterococcus faecium</i>	64 (27.6)	4 (1.7)	3 (1.3)
Total	122 (52.6)	7 (3.0)	5 (2.2)

2.5 232 株粪肠球菌和屎肠球菌对常用抗生素耐药率

232 株肠球菌对万古霉素、替考拉宁的敏感性最高,均高于 90%。对克林霉素、复方磺胺、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、苯唑西林耐、头孢西丁耐药率最高,均高于 95 %。屎肠球菌对青霉素类、氨苄西林、红霉素、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。具体见表 4。

3 讨论

肠球菌属归类链球菌科,是肠道下部正常寄居菌。近年来,

表 4 232 株粪肠球菌和屎肠球菌对常用抗生素耐药率〔株数(R%)〕

Table 4 The drug resistance rates of 232 strains *Enterococcus* to common antibiotics〔stains(R%)〕

Antibiotic	<i>Enterococcus faecalis</i> (n=133)			<i>Enterococcus faecium</i> (n=99)		
	2010(n=47)	2011(n=44)	2012(n=42)	2010(n=27)	2011(n=32)	2012(n=40)
Vancomycin	3(6.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.3)	2(5.0)
Teicoplanin	3(6.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	1(2.5)
Quinupristin/Dalfopristin	45(95.7)	41(95.4)	40(95.2)	2(7.4)	2(6.3)	4(10.0)
Nitrofurantoin	4(8.5)	4(9.1)	4(9.5)	19(70.3)	31(96.9)	34(85.0)
Tetracycline	25(53.2)	36(81.8)	30(71.4)	7(25.9)	9(28.1)	12(30.0)
Ciprofloxacin	20(42.6)	30(68.2)	25(60.0)	22(81.4)	31(96.9)	35(87.5)
Penicillin	11(23.4)	11(25.0)	10(23.8)	15(55.6)	12(37.5)	15(37.5)
Ampicillin	7(14.9)	7(15.9)	6(14.3)	17(63.0)	26(81.3)	31(77.5)
Rifampin	32(68.1)	33(75.0)	34(81.0)	19(70.3)	28(87.5)	31(77.5)
Amikacin	47(100.0)	44(100.0)	42(100.0)	27(100.0)	32(100.0)	40(100.0)
Gentamicin	47(100.0)	44(100.0)	42(100.0)	27(100.0)	32(100.0)	40(100.0)
Tobramycin	47(100.0)	44(100.0)	42(100.0)	27(100.0)	32(100.0)	40(100.0)
Cefoxitin	47(100.0)	44(100.0)	42(100.0)	27(100.0)	32(100.0)	40(100.0)
Oxacillin	47(100.0)	44(100.0)	42(100.0)	27(100.0)	32(100.0)	40(100.0)
Sulfamethoxazole	47(100.0)	44(100.0)	42(100.0)	27(100.0)	32(100.0)	40(100.0)
Clindamycin	47(100.0)	44(100.0)	42(100.0)	26(96.3)	32(100.0)	40(100.0)
Erythromycin	29(61.7)	40(90.1)	37(88.1)	20(74.1)	31(96.9)	38(90.48)

注:n 表示株数;R%表示耐药率

Note: n represents stains; R% represents drug resistance rates

由于广谱抗生素的过度使用, 肠球菌感染率呈逐年上升的趋势^[34], 该菌是医院感染的重要病原菌, 在美国占到医院感染病原菌的第 2 位^[5]。从表 1 看出, 我院肠球菌感染率比较稳定, 而屎肠球菌占肠球菌的感染比例有上升趋势。从表 2 看出, 标本来源以尿液、分泌物、血液为主, 尿液最高。肠球菌已成为仅次于大肠埃希菌的可引起泌尿系统感染第 2 位病原菌。这主要是由于该菌常居于外生殖道, 易引起泌尿系统感染, 与接受过尿道手术、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密切相关。血液分离率较高, 说明该菌可引起菌血症、脓毒症等严重感染, 且多为医院感染。分泌物、引流液等分离率较高, 考虑与外科手术、各种导管、引流管等侵入性治疗操作有关。特别是有严重基础疾患的老年患者、长期住院接受抗菌药物治疗的免疫功能低下的患者。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 242 株肠球菌中, 粪肠球菌分离率(55.0%)高于屎肠球菌(40.9%)。两者共占 95.9%。粪肠球菌和屎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、部分氨基糖苷类抗生素天然耐药。而且易产生获得性耐药及药耐^[6-8]。表 3 显示, 肠球菌 HLAR 比率很高, HLAR 屎肠球菌为(64.6%)高于 HLAR 粪肠球菌(43.6%), 平均 52.6%。HLAR 是因为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^[9]。HLAR 菌株不仅应用氨基糖苷类药

物无效, 同时 β - 内酰胺类与氨基糖苷类药物联合应用不会产生协同作用。

粪肠球菌对于青霉素耐药率低于屎肠球菌。主要是由于屎肠球菌青霉素结合蛋白与青霉素类抗生素的亲嗜性低于粪肠球菌。因而在治疗粪肠球菌引起的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^[9]。

表 4 显示肠球菌对复方磺胺、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 70%, 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^[10,11]。粪肠球菌对于呋喃妥因耐药率远低于屎肠球菌。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 / 达福普汀耐药率低于粪肠球菌, 在治疗屎肠球菌引起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%。显示糖肽类抗生素仍然是治疗肠球菌最有效的抗菌药物。表 4 显示, 屎肠球菌的耐药率很高, 屎肠球菌对青霉素类、氨苄西林、红霉素、呋喃妥因、环丙沙星耐药率均高于粪肠球菌, 因此, 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肠球菌(VRE)7 株, VRE 粪肠球菌 3 株, VRE 屎肠球菌 4 株, 其中 3 株屎肠球菌 HLAR 和 VRE 同时阳性。自 1988 年首次发现 VRE 后^[12], 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^[13,14]。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、VanB、VanC。VanA表现对于万古霉素和替考拉宁高度耐药;VanB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^[15,16]。本研究7株VRE,5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^[17,18]。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;特别是当VRE和HLAR同时存在时,将给临床治疗带来极大困难,应警惕VRE的发生和传播^[19,20]。

综上所述,肠球菌是医院感染的重要病原菌,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;应大力加强抗生素的使用管理,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存在显著差异,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(References)

- [1] Sulochana S, Rahaman FT, Paramaiaivan CN. In vitro activity of fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis* [J]. J Chemother, 2005,17(2):169-173
- [2] Kolar M, Urbanek K, Vagnerova I, et al. The influence of antibiotic use on the occurrence of vancomycin resistant enterococci [J]. Clin pharmacother, 2006,31(1):67-72
- [3] Top J, Willems R, van der Velden S, et al. Emergence of clonal complex 17 *Enterococcus faecium* in the Netherlands [J]. 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
Chen Yong, Zhang Li-hua, Guo Zhu-sheng, et al. Changing resistance pattern of 424 strains of *Enterococcus* during 2007-2009 [J]. Chin J Infect Chemother, 2012,1(12):36-38
- [5] 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
Li Xue-mei, Lai Zeng-xin, Duan Qiong. Drug resistance of enterococci for urinary system infection [J]. Chinese Journal of Coal Industry Medicine, 2010,7(13):979-980
- [6] 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
Zhang Xia-jia, Xu Yuan-hong. Distribution characteristics and resistance analysis of 191 strains of *Enterococcus* [J]. J Clin Transfus Lab Med, 2012,1(14):53-55
- [7] 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
Zhou Cui, Lv Mei-yan, Xu Qi-yu, et al. Surveillance for variation of MICs to vancomycin and drug resistance of *Enterococcus faecium*[J]. Chin J Nosocomiol 2012,5(22):1021-1022
- [8] Marothi YA, Agnihotri H, Dubey D. Enterococcal resistance an overview[J]. Indian J Med Microbiol, 2005, 23(4):214-219
- [9] 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
Feng En-hang, Shi Zhong-Kai, Zhang Lan-ping. Identification and sensitivity analysis of 109 strain *Enterococcus* [J]. Chinese Journal of Microecology, 2011,4(23):346-348
- [10] 陈派强.肠球菌的感染分布极耐药性分析[J]. 中国临床实用医学, 2010,7(4):180-181
Chen Pai-qiang. Distribution and resistance analysis of *Enterococcus* [J]. China Clin Prac Med, 2010,7(4):180-181
- [11] 郭晓霞.肠球菌的感染特性及耐药特点分析 [J]. 海峡药学, 2012,2(24):208-209
Guo Xiao-xia. Infection characteristics and resistance analysis of *Enterococcus*[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2012,2(24):208-209
- [12] 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
Huang Jia-fang, Chen Bao-rong, Gan Feng, et al. Clinical Separation *Dung Enterococcus* and *Exerement Enterococcus* strains detection and Resistance research[J]. PJCCPVD, 2011,8(19):1327-1329
- [13] 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
Yan Li. Clinical distribution and drug resistance analysis of 220 strains of *Enterococcus* [J]. Int J Lab Med, 2012,4(33):809-810
- [14] Coburn PS, Baghdadyan AS, Dolan GT, et al. Horizontal transfer of virulence genes encoded on the *Enterococcus faecalis* pathogenicity island [J]. Mol Microbiol, 2007,63(2):530-544
- [15] 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
- [16] Pater R. Clinical impact of vancomycin resistant enterococci [J]. Antimicrob Chemother, 2003,3(51):12-13
- [17] 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
Yu Mao-wen. Distribution and resistance analysis of *Enterococcus*[J]. Laboratory Medicine, 2012,6(27):524-526
- [18] Wellinghansen N, Barter M, Essig A, et al. Rapid identification of clinically relevant enterococcus species by fluorescence in situ hybridization[J]. J Clin Microbiol, 2007,45(10):3424-3426
- [19] 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
Li Huai-xian, Huang Su-rong. Analysis of drug resistance for 227 strains *Enterococci* [J]. Sichuan Medical, 2012, 2(33):284-285
- [20] 刘红军,邓文国,刘倩.777株临床分离肠球菌的分布及耐药性分析[J]. 西部医学, 2012,2(24):380-382
Liu Hong-jun, Deng Wen-guo, Liu Qian. Distribution of *Enterococcus* isolated from clinic samples of 777 strains and surveillance of antimicrobial resistance [J]. Med J West China, 2012,2 (24):380-382