

· 临床研究 ·

2008—2017年中国CHINET肠球菌属细菌耐药性监测

谭枝微^{1,2}, 顾兵^{1,3*}

¹徐州医科大学医学技术学院, 江苏 徐州 221004; ²泗阳县人民医院检验科, 江苏 泗阳 223700; ³徐州医科大学附属医院检验科, 江苏 徐州 221002

[摘要] 目的: 总结2008—2017年中国细菌耐药监测网CHINET中肠球菌属的检出情况和对不同抗菌药物的耐药性变迁。方法: 各医院按统一方案, 采用统一的材料、方法和判断标准进行肠球菌属的耐药性监测, 通过CHINET细菌耐药性监测网对2008—2017年监测数据进行汇总分析。结果: 2008—2017年共分离到71 743株非重复肠球菌属细菌, 包括屎肠球菌(48.0%)、粪肠球菌(44.8%)、其他肠球菌(7.2%)。10年间, 肠球菌属细菌的检出率在7.0%~8.9%波动, 万古霉素耐药粪肠球菌和屎肠球菌检出率分别为0.1%、1.2%。粪肠球菌对红霉素和利福平的耐药率在50%以上, 对其他药物耐药率均在50%以下, 屎肠球菌对氨苄西林、红霉素、环丙沙星的耐药率高达87%以上, 10年来粪肠球菌和屎肠球菌对不同抗菌药物的耐药率在各年份间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 10年间肠球菌和耐万古霉素肠球菌的检出情况稳定, 对各种抗菌药物的耐药率总体有下降趋势, 但耐利奈唑胺肠球菌的检出率逐渐升高, 应引起重视。

[关键词] 肠球菌; 耐药性监测; 抗菌药物

[中图分类号] R378

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)01-065-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20210112

Surveillance of resistance of CHINET *Enterococcus* bacteria in China from 2008 to 2017

TAN Zhiwei^{1,2}, GU Bing^{1,3*}

¹School of Medical Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004; ²Clinical Laboratory, Siyang People's Hospital, Siyang 223700; ³Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

[Abstract] **Objective:** To summarize the detection of *Enterococcus* in China's bacterial resistance surveillance network CHINET from 2008 to 2017 and the changes of resistance to different antimicrobial agents. **Methods:** CHINET bacterial resistance monitoring network each hospital carried out the surveillance of *Enterococcus* drug resistance according to the unified program, uniform materials, methods (K-B method) and judgment criteria. **Results:** From 2008 to 2017, a total of 71 743 bacteria of the genus *Enterococcus* were isolated, including *E. faecium* (48.0%), *E. faecalis* (44.8%) and others (7.2%). Within 10 years, the detection rate of *Enterococcus* fluctuated between 7.0% and 8.9%, the detection rates of vancomycin-resistant *E. faecalis* was 0.1% and *E. faecium* was 1.2%. The resistance rates of *E. faecium* to erythromycin and rifampicin were more than 50%, and those to other drugs were less than 50%, The resistance rates of *E. faecalis* to ampicillin, erythromycin and ciprofloxacin were more than 87%, There was no difference in the drug resistance rates between the two drugs in the past 10 years ($P < 0.05$). **Conclusion:** In the past ten years, the detection of *Enterococcus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* was stable, and the resistance rate to all kinds of antibacterial drugs has a downward trend, but the detection rate of linezolid-resistant *Enterococcus* has gradually increased, which should be paid attention to.

[Key words] *Enterococcus*; antibiotic resistance surveillance; antimicrobial agent

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(01):065-068, 073]

[基金项目] 国家自然科学基金(81871734); 江苏省卫生计生委科研项目(H201631)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: gb20031129@163.com

肠球菌是医院感染常见的条件致病菌, 近年来, 抗菌药物的广泛应用和侵入性诊疗操作的增多, 使得宿主免疫力受损而引起肠球菌感染愈发

严重,在革兰阳性球菌引起的感染中占第2位^[1],并且具有对多种抗菌药物如头孢菌素类、氨基糖苷类固有耐药性和获得性耐药性,导致临床治疗可供选择的抗菌药物较少,因此对肠球菌长期动态的耐药性监测,指导临床合理使用抗菌药物具有重要意义。本文对2008—2017年CHINET细菌耐药性监测网中肠球菌属的耐药监测结果进行总结分析,以了解肠球菌的临床检出情况和耐药情况。

1 资料和方法

1.1 资料

收集2008年1月1日—2017年12月31日中国细菌耐药监测网CHINET中各参与单位临床标本分离的肠球菌属细菌,剔除同一患者分离的重复菌株。

1.2 方法

1.2.1 抗菌药物纸片和培养基

抗菌药物纸片为英国OXOID公司或美国BD公司产品,万古霉素和替考拉宁药敏试验条均购自法国生物梅里埃公司;培养基用MH琼脂平板、血琼脂平板。

1.2.2 药敏试验

采用纸片扩散法或自动化仪器法进行药敏试验,参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)指导原则判读细菌的药物敏感试验结果。对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺纸片测定结果为不敏感的菌株,要求各医院进行菌种复核鉴定,并采用万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺药敏试验条测定最小抑菌浓度值进行确认。质控菌株为粪肠球菌(ATCC29212)。

1.3 统计学方法

采用微生物实验室数据管理软件WHONET5.6软件对数据进行统计分析。采用SPSS 15.0统计软件进行统计分析,计数资料以百分率表示,各组间率的比较采用 χ^2 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 肠球菌的检出情况

2008年1月—2017年12月CHINET共分离肠球菌71 743株,其中粪肠球菌32 176株(44.8%),屎肠球菌34 412株(48.0%),其他肠球菌5 155株(7.2%)。2008年1月—2017年12月CHINET肠球菌的总检出率在7.0%~8.9%波动(表1)。

2.2 粪肠球菌和屎肠球菌对抗菌药物的耐药率变迁

2008—2017年粪肠球菌和屎肠球菌对抗菌药物的耐药率变迁情况见表2、3。粪肠球菌和屎肠球

表1 肠球菌在所有临床分离株中的检出率

Table 1 Prevalence of *Enterococcus spp.* among all clinical isolates

年份	粪肠球菌	屎肠球菌	其他肠球菌	肠球菌总数(株)	临床分离细菌总数(株)	肠球菌检出率(%)
2008	1 520	1 339	348	3 207	36 216	8.9
2009	1 764	1 605	400	3 769	43 670	8.6
2010	1 829	1 817	400	4 046	47 850	8.5
2011	2 062	2 073	9	4 144	59 207	7.0
2012	3 131	2 609	204	5 944	72 397	8.2
2013	3 283	3 062	713	7 058	84 572	8.3
2014	3 129	3 312	450	6 891	78 955	8.7
2015	3 363	3 949	564	7 876	88 778	8.9
2016	5 402	6 473	884	12 759	153 059	8.3
2017	6 693	8 173	1 183	16 049	190 610	8.4

菌对不同抗菌药物的耐药率在各年份间的差异有统计学意义(P 均 <0.05)。

2.3 耐万古霉素肠球菌(vancomycin resistant *Enterococcus*, VRE)检出株数及检出率

2008—2017年共检出耐万古霉素的肠球菌961株,其中耐万古霉素的屎肠球菌检出率1.2%(873/71 743)明显高于耐万古霉素的粪肠球菌0.1%(88/71 743),详见表4。

3 讨论

肠球菌为圆形或椭圆形、呈链状排列的革兰阳性球菌,无芽孢,无鞭毛,为需氧或兼性厌氧菌,对营养要求高,在含有血清的培养基上生长良好,也能在pH 9.6、65 g/L或400 g/L胆盐中生长。早年发现肠球菌是人类和动物肠道正常菌群之一,近年研究证实其具有致病性,毒力不强,但容易在年老及虚弱、表皮黏膜破损以及因为使用抗菌药物而使正常菌落平衡改变的病患中造成感染,因此发展成为医院感染的重要病原菌^[2-3]。肠球菌属由29个种组成,其中对人类致病者主要为粪肠球菌和屎肠球菌,主要引起尿路感染、腹腔盆腔感染、败血症等^[4]。本研究监测结果显示,2008—2017年我国肠球菌的检出率变化不大,在7.0%~8.9%波动,低于美国监测网肠球菌感染率(12%)^[5],这可能与各医院加强对肠球菌的监测,积极采取有效措施控制医院感染有关。

肠球菌具有复杂的耐药机制,由于其细胞壁坚韧,对克林霉素、头孢类和氨基糖苷类抗菌药物固有耐药,又由于其具有较强“可塑性”的基因组,可以通过转座子和质粒产生获得性耐药^[6],使得患者

表2 2008—2017年粪肠球菌对抗菌药物的耐药率变迁

Table 2 Changing of resistance rate of *E. faecalis* strains to various antimicrobial agents from 2008 to 2017 (%)

抗菌药物	2008年 (n=1 520)	2009年 (n=1 764)	2010年 (n=1 829)	2011年 (n=2 062)	2012年 (n=3 131)	2013年 (n=3 283)	2014年 (n=3 129)	2015年 (n=3 363)	2016年 (n=5 402)	2017年 (n=6 693)
氨苄西林	17.0	15.6	11.3	11.5	9.0	6.9	6.8	6.6	6.1	3.9
高浓度庆大霉素	47.9	40.1	44.0	42.9	33.6	28.8	31.2	38.5	33.0	35.8
红霉素	80.0	77.0	74.8	75.7	69.8	69.5	71.0	68.1	66.3	65.0
环丙沙星	44.1	36.9	32.3	29.8	29.6	27.4	26.1	27.0	27.2	24.7
利福平	53.2	56.9	57.5	55.0	61.2	57.7	64.2	58.7	68.0	66.0
氯霉素	28.7	31.9	30.5	29.5	29.7	26.5	31.0	26.2	23.4	30.7
呋喃妥因	8.4	4.3	3.2	4.1	4.6	3.7	3.5	2.5	2.4	1.8
利奈唑胺	0	0.1	0	0.2	0.3	0.6	0.8	0.7	1.2	1.2
替考拉宁	0.4	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.3	0
万古霉素	0.4	0.3	0.6	0.1	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.1

表3 2008—2017年屎肠球菌对抗菌药物的耐药率变迁

Table 3 Changing of resistance rate of *E. faecium* strains to various antimicrobial agents from 2008 to 2017 (%)

抗菌药物	2008年 (n=1 339)	2009年 (n=1 605)	2010年 (n=1 817)	2011年 (n=2 073)	2012年 (n=2 609)	2013年 (n=3 062)	2014年 (n=3 312)	2015年 (n=3 949)	2016年 (n=6 473)	2017年 (n=8 173)
氨苄西林	88.8	90.9	89.7	92.4	91.4	90.8	91.6	92.6	90.4	90.2
高浓度庆大霉素	70.6	69.4	66.0	67.3	57.9	46.0	49.5	55.1	48.0	49.0
红霉素	94.1	92.5	92.8	93.9	89.9	89.5	89.1	90.9	88.9	88.9
环丙沙星	87.5	87.1	87.8	90.4	89.4	89.4	89.0	90.0	89.1	88.3
利福平	81.7	84.2	87.9	85.1	87.6	84.3	83.5	79.6	79.1	73.6
氯霉素	7.1	5.4	7.3	8.3	5.7	8.6	5.7	3.9	5.8	7.5
呋喃妥因	51.9	40.7	41.0	39.0	44.8	43.6	46.6	47.6	46.4	45.4
利奈唑胺	0	0.1	0	0.1	0	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2
替考拉宁	2.4	2.2	1.6	2.1	1.3	1.3	1.4	1.2	1.2	1.1
万古霉素	3.2	3.5	3.6	3.9	2.5	3.0	4.2	2.4	1.9	1.4

表4 耐万古霉素肠球菌检出株数及检出率

Table 4 The number and detection rate of vancomycin-resistant *Enterococcus*

年份	耐万古霉素的 粪肠球菌(株)	耐万古霉素的 屎肠球菌(株)	VRE总 数(株)	VRE检 出率(%)
2008	6	43	49	1.5
2009	5	56	61	1.6
2010	11	65	76	1.8
2011	2	81	83	2.0
2012	9	65	74	1.2
2013	6	92	98	1.4
2014	13	139	152	1.9
2015	7	95	102	1.3
2016	22	123	145	1.1
2017	7	114	121	0.7
合计	88	873	961	1.3

一旦感染,可供选择的治疗药物很有限。本文通过

监测10年来粪肠球菌和屎肠球菌对抗菌药物的耐药性发现,粪肠球菌对红霉素和利福平的耐药率在50%以上,对其他药物耐药率均在50%以下,而屎肠球菌对氨苄西林、高浓度庆大霉素、红霉素、环丙沙星、利福平的耐药率均在50%以上,其中对氨苄西林、红霉素、环丙沙星的耐药率高达87%以上,表明屎肠球菌耐药性比粪肠球菌严重很多,可能与屎肠球菌能够产生6'-乙酰转移酶有关^[7],也表明临床医生治疗粪肠球菌感染时可供选择的抗菌药物种类相对较多。

分析肠球菌耐药监测数据发现,10年来粪肠球菌和屎肠球菌对不同抗菌药物的耐药率在各年份间的差异有统计学意义(P 均 <0.05)。其中粪肠球菌对氨苄西林耐药率从17.0%下降到3.9%($P < 0.001$),表明氨苄西林耐药的粪肠球菌较为少见,与文献报道一致^[8],氨苄西林作为 β -内酰胺类抗菌药

物,通过抑制青霉素结合蛋白(penicillin binding protein, PBP)的转肽酶活性,破坏细菌细胞壁的合成而杀死细菌^[6],成为粪肠球菌感染时安全又有效的治疗药物,但屎肠球菌对氨苄西林的耐药率均在87%以上,可能与屎肠球菌低亲和力表达PBP有关,所以氨苄西林不作为屎肠球菌感染的首选治疗药物。10年来粪肠球菌对呋喃妥因的耐药率在9%以下,明显低于屎肠球菌的耐药率(39.0%~51.9%),并且两种菌对呋喃妥因的耐药率均有下降趋势,差异有统计学意义($P < 0.001$),与国内文献报道相似^[9],该药是治疗尿路感染的经典老药,口服吸收好,尿中浓度高,价格便宜,值得进一步在临床推广^[10]。

自1986年英国和法国首次发现VRE后,各国相继进行报道,目前已成为控制肠球菌临床感染的最大挑战。10年来我国肠球菌耐药监测数据显示,粪肠球菌和屎肠球菌对万古霉素、替考拉宁均保持低水平耐药,但是每年都有VRE的检出,检出率在0.7%~2.0%波动,低于欧美国家的检出率^[11-12],但是其感染后,临床治疗困难,致死率不容小觑^[13]。我国VRE的基因型大多是VanA型和VanB型,自2009年VanM型基因首次在我国上海被发现并报道后^[14],近几年逐渐增多^[15-17]。我国VRE监测数据还显示,耐万古霉素的屎肠球菌检出株数明显多于粪肠球菌,说明VRE有明显的种间差异^[18]。利奈唑胺为恶唑烷酮类抗菌药物,是美国食品药品监督管理局唯一批准用于VRE各类感染的药物,但随着利奈唑胺在临床上的应用,其耐药问题也逐渐出现,刘雪等^[19]发现脑脊液中培养的肠球菌对利奈唑胺中介率达到了12.5%,我国肠球菌耐药监测数据也显示,粪肠球菌对利奈唑胺的耐药率从0逐年上升到了1.2%,屎肠球菌对利奈唑胺的耐药率在0~0.4%波动,这使得医务人员治疗VRE时可选择的药物更加有限,应该给予高度重视。

综上所述,我国肠球菌感染率情况稳定,与我国国情和加强监测措施进行控制有关,肠球菌对各种抗菌药物的耐药性总体有下降趋势,说明进行有效治疗选择的药物逐渐增多,形势逐渐变好,VRE的检出率也趋于稳定,但是耐利奈唑胺肠球菌的检出率逐渐增多,为此,应做好利奈唑胺耐药菌的相关实验室检测和流行病学监测,防止该类菌的暴发和流行。

[参考文献]

[1] 李荷楠,曾吉,金炎,等. 2016年中国12家教学医院院内感染常见病原菌的分布和抗菌药物耐药监测研

究[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(9): 651-657

[2] GOH H, YONG M, CHONG K, et al. Model systems for the study of enterococcal colonization and infection [J]. *Virulence*, 2017, 8(8): 1525-1562

[3] 余湛,王军,何飞,等. 2015—2017年重症监护病房患者分离菌监测及耐药性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(8): 1229-1234

[4] 黄仁刚,杨兴祥,喻华,等. 肠球菌属血流感染92例临床及病原菌特点分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(1): 6-10

[5] NIU H Y, YU H, HU T P, et al. The prevalence of aminoglycoside-modifying enzyme and virulence genes among enterococci with high-level aminoglycoside resistance in Inner Mongolia, China [J]. *Braz J Microbiol*, 2016, 47(3): 691-696

[6] 彭子欣,徐进. 肠球菌耐药机制与食源性传播研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(10): 1062-1066

[7] 李佳,刘国焯,胡露露,等. 2011—2015年临床分离粪肠球菌和屎肠球菌分布情况及耐药性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(10): 1353-1356

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

[9] 杨青,俞云松,林洁,等. 2005—2014年CHINET肠球菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2): 146-152

[10] 朱冬菊. 攀枝花地区老年患者肠球菌尿路感染的细菌分布及耐药性分析[J]. 现代预防医学, 2018, 45(18): 3386-3388, 3400

[11] EMANEINI M, HOSSEINKHANI F, JABALAMELI F, et al. Prevalence of vancomycin-resistant *Enterococcus* in Iran: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(9): 1387-1392

[12] BONTEN M J, WILLEMS R, WEINSTEIN R A. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? [J]. *Lancet Infect Dis*, 2001, 1(5): 314-325

[13] WEINER L M, WEBB A K, LIMBAGO B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2011 - 2014 [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2016, 37(11): 1288-1301

[14] 徐晓刚,吴滢,叶信予,等. 新型肠球菌万古霉素耐药基因簇——vanM基因簇[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(6): 436-439

[15] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2014年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5):

(下转第73页)

- nol Metab, 2013, 26(5-6):489-496
- [4] KALOUMENOU I, ALEVIZAKI M, LADOPOULOS C, et al. Thyroid volume and echostructure in schoolchildren living in an iodine-replete area: relation to age, pubertal stage, and body mass index [J]. Thyroid, 2007, 17(9): 875-881
- [5] XU S, CHEN G, PENG W, et al. Oestrogen action on thyroid progenitor cells: relevant for the pathogenesis of thyroid nodules? [J]. J Endocrinol, 2013, 218(1): 125-133
- [6] SU Y, ZHANG Y L, ZHAO M, et al. Association between thyroid nodules and volume and metabolic syndrome in an iodine-adequate area: a large community-based population study [J]. Metab Syndr Relat Disord, 2019, 17(4): 217-222
- [7] BLANC E, PONCE C, BRODSCHI D, et al. Association between worse metabolic control and increased thyroid volume and nodular disease in elderly adults with metabolic syndrome [J]. Metab Syndr Relat Disord, 2015, 13(5): 221-226
- [8] GUO W, TAN L, CHEN W, et al. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules and thyroid volume in an adult population [J]. Endocrine, 2019, 65(2): 357-364
- [9] COOK S, WEITZMAN M, AUINGER P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994 [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003, 157(8): 821-827
- [10] ZIMMET P, ALBERTI G, KAUFMAN F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents [J]. Lancet, 2007, 369(9579): 2059-2061
- [11] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 等. 中国儿童青少年代谢综合征定义和防治建议 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(6): 420-422
- [12] SONG B, ZUO Z, TAN J, et al. Association of thyroid nodules with adiposity: a community-based cross-sectional study in China [J]. BMC Endocr Disord, 2018, 18(1): 3
- [13] 吴 丹, 顾刘宝, 代伶俐, 等. 不同性别甲状腺功能正常人群促甲状腺素与代谢综合征的相关性分析 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(5): 607-610
- [收稿日期] 2019-12-31

(上接第68页)
401-410

- [16] 胡付品, 朱德妹, 汪 复, 等. 2015年CHINET中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6): 685-694
- [17] 胡付品, 郭 燕, 朱德妹, 等. 2016年CHINET中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491
- [18] LEBRETON F, VAN SCHAIK W, MCGUIRE A M, et al. Emergence of epidemic multidrug-resistant *Enterococcus faecium* from animal and commensal strains [J]. MBio, 2013, 4(4): e00513-e00534
- [19] 刘 雪, 金 菲, 夏文颖, 等. 2008-2017年脑脊液病原菌分布和药物敏感性分析 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(7): 1012-1015
- [收稿日期] 2019-12-02