文章编号:1000-5404(2011)06-0637-04

论著

医院内耐万古霉素肠球菌定植、感染风险因素调查与控制

李桂萍[1],周 炯[1],马小军[1],孙宏莉[2],徐英春[2] (100730 北京,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院:感染管理办公室[1],检验科[2])

【摘要】 目的 调查医院内耐万古霉素肠球菌(vancomycin resistant *enterococcus*,VRE)定植、感染状况,对感染控制措施进行评价。**方法** 对2005年1月至2009年12月在北京协和医院住院患者的VRE定植、感染进行前瞻性调查,对危险因素进行分析;对感染控制措施进行评价。**结果** 共发现VRE阳性检出者34例,阳性检出者涉及全院17个病区,加强医疗及老年病区相对集中(24/34,70.6%),65岁以上者占73.5%(25/34),全部患者具备1项以上VRE感染风险因素。初次检出标本主要来源依次为尿液(14/34,11例来自尿管留置者)、血液(7/34,4例来自中央静脉留置者)、直肠拭子(6/34)、手术部位(5/34)。34例VRE阳性检出病例中,6例为定植,其余28例为临床感染并进行治疗;VanA型耐药菌株有24例;屎肠球菌28例。阳性检出菌株体外药敏对糖肽类全部耐药,对利奈唑胺敏感性为100%;28例感染者给予利奈唑胺治疗,有效率75.0%(21/28)。34例患者死亡11例(病死率32.4%,归因病死率23.5%)。未发生VRE院内水平传播。**结论** VRE定植、感染者的病死率高;老年人、入院前半年内曾使用抗菌药物、留置导管等可能是VRE定植、感染的主要危险因素;VRE对全部糖肽类抗菌药物耐药;应加强抗菌药物应用的管理,强化医院感染控制措施(特别是接触隔离)在加强医疗部门的实施和监督。

【关键词】 VRE;定植;感染;接触隔离
【中图法分类号】 R181.34;R197.3;R378.1 **【文献标志码】** A

Investigation and intervention of risk factors for colonization and infection of nosocomial vancomycin resistant *enterococcus*

Li Guiping[1], Zhou Jiong[1], Ma Xiaojun[1], Sun Hongli[2], Xu Yingchun[2] ([1]Department of HAIs Control, [2]Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100730, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the colonization and infection of vancomycin resistant *enterococcus* (VRE) in hospital and the intervention effect. Methods Data were collected from patients with colonization or infection of VRE from January 2005 to December 2009. The prospective study was conducted, and the risk factors were analyzed. Besides, the intervention effect was evaluated. Results Overall 34 patients with VRE were diagnosed. They were distributed over 17 wards, especially in ICU and geriatric wards (24/34, 70.6%). Among the patients with VRE, 25 cases were more than 65 years old, and all the patients got at least one risk factor for colonization and infection of VRE. The main sources of VRE were urine (14/34), blood (7/34), rectal swab (6/34) and surgical site (5/34). Among the patients, 28 cases were diagnosed as VRE infection and 6 cases as colonization. Drug-resistant strains with phenotype VanA and Enterococcus faecium were found in 24 cases and 28 cases, respectively. All the VRE strains were resistant to glycopeptides but sensitive to linezolid (100%). The 28 patients with VRE infection were treated with linezolid, with an effective treatment rate of 75.0% (21/28). The mortality and attributable mortality of the 34 patients were 32.4% and 23.5%, respectively. No horizontal transmission of VRE was found in hospital. Conclusion Colonization and infection of VRE are both related to high mortality. Being elderly, administration of antibiotics within 6 months before admission, indwelling ureter, central venous catheter, etc. may be the main risk factors for colonization and infection of VRE. All the VRE strains are resistant to glycopeptides but sensitive to linezolid. Infection control measures, especially contact isolation, must be put into practice and supervised.

【Key words】 vancomycin resistant *enterococcus*; colonization; infection; contact precaution

Corresponding author: Ma Xiaojun, Tel: 86-10-65296549, E-mail: drmaxiaojun@gmail.com

【通信作者】 马小军,电话:(010)65296549,E-mail:drmaxiaojun@gmail.com

与耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *staphylococcus aureus*, MRSA)的流行类似,耐万古霉素肠球菌(vancomycin resistant *enterococcus*,VRE)于1988年首次于英国分离,历经15年,至2003年,美国疾病预防控制中心(CDC)的NNIS系统报告ICU住院患者分离到的肠球菌中,28.5%为VRE;国内诸多文献报道临床标本中分离到的VRE也逐渐增多[1-3],分离率0~14%[2,4]。而治疗VRE感染的有效药物有限,2009年中国细菌耐药性监测——CHINET监测首次出现少数耐利奈唑胺的粪肠球菌和屎肠球菌。本研究针对VRE进行了目标性监测,统计分析了导致VRE感染的风险因素,旨在指导临床进行风险防范,并对发现的每一次阳性病例(含定植者)进行有效干预,以防止院内水平播散,对保障医疗安全,节约医疗资源均具有重要意义。

1 对象与方法

1.1 对象

2005年1月至2009年12月北京协和医院住院患者送检标本中检出VRE的患者34例。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 根据卫生部2002年颁布的《医院感染诊断标准(试行)》,没有明确潜伏期的以入院48 h以后发生的感染定为院内感染。标本培养出VRE但未引起临床症状者称为VRE污染或定植菌。

1.2.2 耐万古霉素肠球菌检测 经万古霉素纸片法测定结果为非敏感株者,用万古霉素和替考拉宁E试验条测定最低抑菌浓度(MIC)确认。

1.2.3 监测干预方式 对加强医疗科、老年科等VRE高分离率的病区进行前瞻性调查。每天对细菌室当日培养结果进行监测,发现VRE阳性时,即对患者进行评价,第一时间到达临床,指导感染控制措施的实施,特别是接触隔离阻断、标准防护流程实施等。主要包括:现场收集临床资料并强制单间或相对独立空间,采取接触隔离方式,进入病室换专用隔离衣,配专用听诊器、血压计及其他医疗器械,强化洗手及佩带手套等措施,隔离方案传达给每位工作人员;同时将该病房产生的医疗废物均视为感染性废物,严格规定转运程序,监督并监测该病区其他患者及工作人员情况。

2 结果

2.1 一般资料和抗菌药物使用情况

34例VRE阳性检出病例中男性20例,女性14例;新生儿2例,其余32例平均68(28~91)岁,65岁以上的老年人25例(73.5%)。所有VRE阳性标本为患者住院48 h以后的送检标本,检出VRE前住院时间超过100 d的11例(32.4%),平均住院118 d。患者基础疾病情况见图1。基础疾病:①1年内接受免疫治疗;②粒细胞缺乏症;③恶性肿瘤;④慢性肾功能不全;⑤糖尿病;⑥动脉硬化性心瓣膜病;⑦充血性心衰;⑧COPD;⑨患脓肿或疖或天疱疮皮肤溃疡等的皮肤破损或感染;⑩肝硬化。本研究28例VRE感染者中,检出VRE前半年内全部应用了抗菌药物,26例应用了3种及以上抗菌药物,最多者达9种,所有患者为住院患者,对上述风险因素进行分析,28例患者都至少具备1项风险因素(100%),其余6例定植者中5例为长期住院并反复应用抗菌药物。入院前6个月内抗菌药物使用情况见图2。

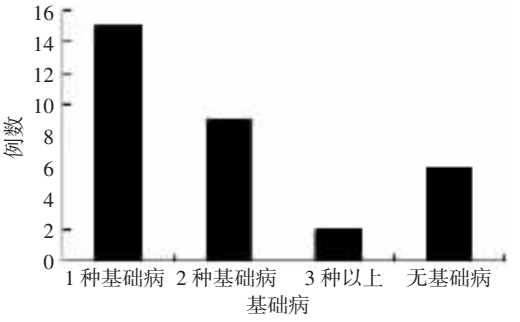


图1 患者基础疾病情况分析

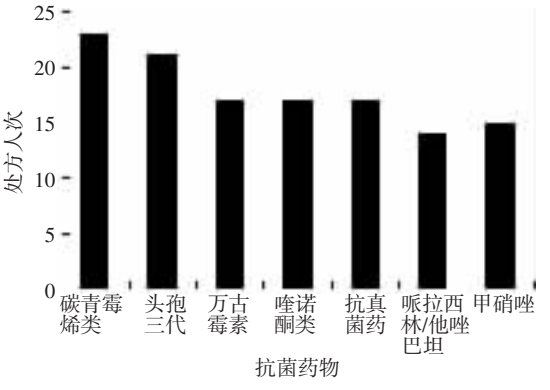


图2 检出VRE前6个月内抗菌药物使用情况 (万古霉素疗程4~48 d,平均15 d)

2.2 空间分布

VRE分布涉及17个病区。其中,包括急诊在内的重症抢救区域(17/34,50.0%),老年病房(7/34,20.6%),相对集中,但无暴发现象。

2.3 时间分布

VRE阳性病例、万古霉素年处方频次随时间变化见图3、4。虽然本研究没有引入WHO推荐每日约定剂量(defined daily doses, DDD)来作为抗菌药物消耗量的评价指标来分析数据,但仍可看出随处方量的增加,VRE的分离量在不断增加。

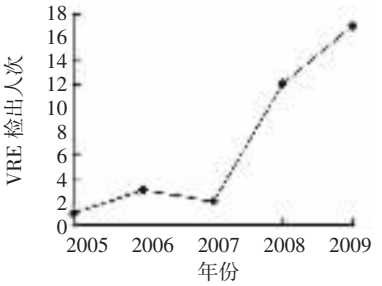


图3 VRE阳性病例数量随时间变化的趋势

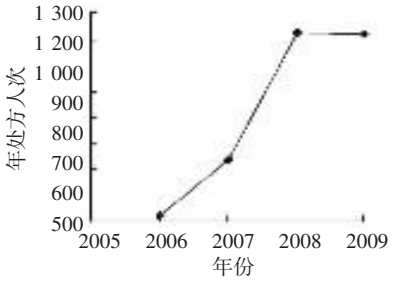


图 4　万古霉素处方量随时间变化的趋势

2.4　标本部位来源、菌种及药敏

标本主要来源部位分布：尿液 14 例，血液 7 例，直肠拭子 6 例，手术部位 5 例，其中尿液标本占比例最多。14 例尿液 VRE 阳性者中，尿管留置者 11 例；7 例血液 VRE 阳性者中，中央静脉留置者 4 例。检出屎肠球菌 28 例，占 82.4%；24 例菌株根据表型推测为 VanA 型耐药，占 70.6%。全部菌株对糖肽类抗菌药物和氨苄西林耐药，对利奈唑胺的敏感性保持 100%，对其他敏感药物依次为：氯霉素 89.8%、呋喃坦丁 62.0%、四环素 46.4%、庆大霉素 33.0%。

2.5　预后及感染控制效果

34 例 VRE 阳性检出病例中，6 例为 VRE 定植，其余 28 例为临床感染，给予利奈唑胺治疗，有效率 75.0%（21/28）；34 例患者死亡 11 例（病死率 32.4%），8 例死于感染中毒性休克，归因于 VRE 感染的 4 例（归因病死率 23.5%，3 例手术后腹腔感染，1 例原发性血流感染）。5 例患者的培养结果在其死亡或出院后报告，其余 29 例患者全部由感控专职人员在初步结果报告的第一时间进行干预，并进行后续跟踪，所有患者在该病区住院期间未发现续发感染病例。

3　讨论

3.1　VRE 定植和感染危险因素

肠球菌是人和很多动物肠道常驻菌，毒力不强，但离体后仍可存活 1 周以上[5]，容易在各种表面黏附，特别是医疗器械、物品表面，从而导致尿路感染、中央静脉相关血流感染、心内膜炎等院内感染[6]。

到目前为止，已经确定了至少 6 种导致肠球菌对糖肽类耐药的基因，分别是 VanA、VanB、VanC、VanD、VanE、VanF。其中，VanA、VanB 是最主要、高水平耐药的基因型，特别是 VanA，为国内、外医院 VRE 感染的常见耐药基因型[7-9]。本研究病例 VRE 对全部糖肽类耐药，其中 24 株根据表型推测为 VanA 型耐药。导致医院内 VRE 定植、感染的风险因素很多，主要有曾长时间应用万古霉素或其他抗菌药物、住院患者（特别是 ICU 住院者）、免疫功能低下、恶性肿瘤、器官移植患者、接受医疗器械操作如保留尿管或中心静脉置管等的患者。研究者 Safdar 和 Maki 对大量文献进行的综述更是发现，在导致多重耐药细菌如 MRSA、产超广谱酶的革兰阴性杆菌、难辨梭菌、耐药念珠菌等的机制中，长期、大量使用抗菌药物是最重要的、独立风险因素[10]。

本研究特别关注了 VRE 初次检出科室的分布情况。结果发现，主要集中在两类区域：老年病房（7/34，20.6%）和包括急诊留观在内的重症抢救区域（17/34，50.0%）。这可能与老年患者器官功能弱化，住院时间长，应用抗菌药物时间长，种类多，接受侵入性操作如留置尿管、中央静脉、呼吸机等治疗概率高，一旦出现感染，势必导致更为不良的预后。加强医疗部门住院患者留置中央静脉、尿管、气管插管等的机会很多，势必成为院内感染的高发人群。

本研究涉及的 34 例 VRE 阳性检出患者，以尿标本所占比例最高，且主要为导尿管相关感染，与国外报道相同[11]。

3.2　VRE 主动监测与危险因素控制

本调查的另一特点是 VRE 检出的空间分布，34 例 VRE 阳性检出患者涉及 17 个病区，呈全院散发态势。尽管专职“感控”人员前瞻性地对每例患者进行发现、调查、控制、全程跟踪随访，仍难以阻止逐年检出数量的上升趋势；而 5 年检出总量在 40 例以内，没有暴发事件，也说明切实做好对多重耐药菌的接触隔离措施是有效的，与国外报道一致[12]；从 VRE 的检出时间曲线上看，2008－2009 年 VRE 检出数量有明显上升趋势，院内暴发流行的压力很大，欧美学者报道了多起医院内 VRE 暴发流行。因此，需要多部门协作，采取综合措施，积极应对，才可能延缓 VRE 快速增长的趋势。有学者通过对单位观察期 VRE 检出数量进行动态监测，并简单的统计学处理，作出时间图，找出一些早期发现 VRE 暴发流行的方法，以供决策者来决定是否需要立即进行一些措施避免更大的损失[13]。另外，万古霉素应用人次在 2008－2009 年与之前相比有明显上升，与 VRE 检出的时间曲线态势相符，可能是 VRE 检出增加的原因之一；因此万古霉素的应用也应受到充分重视。其他抗菌药物（如三代头孢菌素）大量使用可能与 VRE 产生之间也有一定关系，同样需要关注。

总之，防止 VRE 在内的多重耐药菌的院内播散，应从多方面入手，包括抗菌药物合理使用[14]，做好接触隔离措施，加强重点部门的主动监测，对于免疫功能低下的高危易感者应加强保护性隔离等。其中，尽早发现 VRE 定植或感染者并第一时间进行干预至关重要。

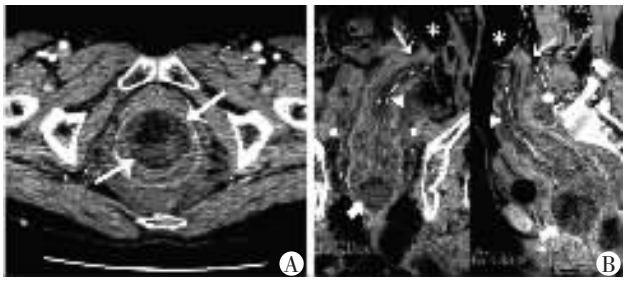
参考文献：

[1] 朱旭慧，孙自镛，李丽，等. 2009 年武汉同济医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志，2010，10(5)：342－348.
[2] 洪静婵，林章礼，朱文平，等. 多药耐药菌感染的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志，2010，20(10)：1458－1461.

[3] 汪复，朱德妹，胡付品，等. 2008年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志，2009，9(5)：321－329.
[4] 张娟，陈鑑强，王佩芬，等. 临床分离肠球菌的耐药性研究[J]. 中国微生态学杂志，2009，21(1)：65－66.
[5] Neely A N, Maley M P. Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastic[J]. J Clin Microbiol, 2000, 38(2)：724－726.
[6] Bonten M J, Hayden M K, Nathan C, *et al*. Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci[J]. Lancet, 1996, 348(9042)：1615－1619.
[7] Deshpande L M, Fritsche T R, Moet G J, *et al*. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe：a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007, 58(2)：163－170.
[8] Bell J M, Paton J C, Turnidge J. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in Australia：phenotypic and genotypic characteristics of isolates[J]. J Clin Microbiol, 1998, 36(8)：2187－2190.
[9] Christiansen K J, Tibbett P A, Beresford W, *et al*. Eradication of a large outbreak of a single strain of vanB vancomycin-resistant Enterococcus faecium at a major Australian teaching hospital[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2004, 25(5)：384－390.
[10] Safdar N, Maki D G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant Staphylococcus aureus, enterococcus, gram-negative bacilli, Clostridium difficile, and Candida[J]. Ann Intern Med, 2002, 136(11)：834－844.
[11] Bradley S F. A new feature：national healthcare safety network annual data[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008, 29(11)：995.
[12] Siegel J D, Rhinehart E, Jackson M, *et al*. Management of Multidrug-Resistant Organisms in Health care Settings, 2006[J]. Am J Infect Control, 2007, 35(10 Suppl 2)：S165－S193.
[13] Sagel U, Schulte B, Heeg P, *et al*. Vancomycin-resistant enterococci outbreak, Germany, and calculation of outbreak start[J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14(2)：317－319.
[14] 李桂萍，张小江，周炯，等. 耐万古霉素肠球菌引起导管相关性泌尿系感染一例并文献复习[J]. 中华内科杂志，2006，45(10)：839－840.

(收稿 2010-11-23 修回 2010-12-29)
(编辑 王 红)

(上接636页)



A：横轴位图见直肠下端管腔内脂肪密度肿块，境界清楚，边缘光整(↑)；B：曲面重组图显示左下腹部分肠管(↑)、肠系膜及其血管(▲)经乙状结肠中段套入，并沿乙状结肠和直肠达肛管区域，顶端可见一类圆形脂性肿块(⬆)，套叠近端肠管扩张(＊)

图2 乙状结肠脂肪瘤伴肠套叠患者腹部MSCT增强扫描结果

2 讨论

肠道脂肪瘤十分少见，尸检报道发病率约0.2%。肠套叠多见于儿童，通常为自发性，而成人肠套叠90%以上为肿瘤引起，其中43%～67%是恶性肿瘤，大约57%是良性肿瘤。脂肪瘤是结肠最常见的良性肿瘤，但其引起肠套叠却十分罕见。结肠脂肪瘤最常见的发生部位是右半结肠(79%)，其次是降结肠(13%)，仅8%发生于乙状结肠[1]。

在发生肠套叠之前，结肠脂肪瘤通常无临床症状，常为其他原因检查或尸检偶然发现。仅25%的结肠脂肪瘤可发生临床症状，但无特异性，临床上难以与恶性肿瘤进行区别[2]。瘤体大于4 cm者称为巨大脂肪瘤，其中75%可出现临床症状，发生肠套叠之前腹痛是其主要症状，可间断发作数天至数年，少部分病例可出现腹泻、便秘、便血、恶心或呕吐等症状。长径大于2 cm的脂肪瘤可引起肠梗阻，而不发生肠套叠。脂肪瘤发生肠套叠后，其临床表现主要为套叠引起的症状[1,3]。

对于肠道脂肪瘤伴肠套叠的诊断，临床症状无特异性，其定位定性诊断均较困难。传统钡灌肠检查对于定位诊断十分准确，但通常不能明确病变的性质[4]。结肠镜可直接发现黏膜下层脂肪瘤，表现为肿块被正常黏膜覆盖，称之为幕征(tenting sign)或垫征(cushion sign)，黏膜活检后可出现脂肪组织伸出而呈现脂肪裸露征(naked fat sign)。但结肠镜检查也存在不足，主要是获取的组织学标本有限，容易误诊为非特异性结肠炎[1]。腹部CT扫描是诊断肠道脂肪瘤并发肠套叠的理想检查技术，结肠脂肪瘤的CT征象包括球形或卵圆形脂肪密度肿块，CT值为－120～－40 Hu，境界清楚，边缘光整，其内可见纤维隔膜[5]。本例在采用MSCT多平面重组的基础上，首次通过曲面重组将肿瘤、迂曲斜行的套叠段及其近段和远端的肠管显示在同一个曲面，不仅明确显示了瘤体，而且全程展现了套入的肠管、肠系膜及其血管，同时还能够评价近端肠管的梗阻情况，为临床治疗方式的选择提供了更多有价值的影像学信息。其他的影像学技术，如超声、MRI对于结肠脂肪瘤并发肠套叠的诊断也具有一定价值，在临床工作中可考虑选用。

参考文献：

[1] Paskauskas S, Latkauskas T, Valeikaite G, *et al*. Colonic intussusception caused by colonic lipoma：a case report[J]. Medicina (Kaunas), 2010, 46(7)：477－481.
[2] Martin P, Sklow B, Adler D G. Large colonic lipoma mimicking colon cancer and causing colonic intussusception[J]. Dig Dis Sci, 2008, 53(10)：2826－2827.
[3] Geraci G, Pisello F, Arnone E, *et al*. Endoscopic resection of a large colonic lipoma：case report and review of literature[J]. Case Rep Gastroenterol, 2010, 4(1)：6－11.
[4] Sidani S M, Tawil A N, Sidani M S. Extraction of a large self-amputated colonic lipoma：a case report[J]. Int J Surg, 2008, 6(5)：409－411.
[5] Dawes L C, Hunt R, Wong J K, *et al*. Multiplanar reconstruction in adult intussusception：case report and literature review[J]. Australas Radiol, 2004, 48(1)：74－76.

(收稿 2010-11-23 修回 2010-12-14)
(编辑 张 维)