

葡萄球菌耐药性的进展

董泽欣 综述, 夏永祥[△] 审校(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院医学检验科 210006)

【关键词】 葡萄球菌; 耐药性; 抗生素

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.22.050 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)22-2874-03

金黄色葡萄球菌(下称金葡菌)广泛分布于自然界,很容易获得抗生素耐药性^[1]。金葡菌对青霉素耐药出现于 1994 年,而对甲氧西林耐药出现于 1961 年,万古霉素是治疗耐甲氧西林金葡菌(MRSA)的首选药物,然而 1996 年日本发现对万古霉素中介的金葡菌(VISA),2002 年和 2004 年美国又相继报道 3 例对万古霉素高度耐药的金葡菌(VRSA)。万古霉素耐药金葡菌的出现使细菌感染再次成为非常棘手的临床问题^[2]。葡萄球菌的耐药特征及耐药机制主要是由于产生 β -内酰胺酶,可对 β -内酰胺类抗生素产生不同程度的耐药。近年来,由于 β -内酰胺类、氟喹诺酮类等抗生素的广泛应用,使耐药葡萄球菌株尤其是 MRSA 不断增多^[3]。MRSA 的特点为多重耐药,对现有的 β -内酰胺类抗生素,如青霉素类和头孢菌素类均不敏感,对氯霉素、林可霉素、氨基糖苷类、四环素类和大环内酯类抗生素及喹诺酮类药物也不敏感^[4]。MRSA 多重耐药机制:多重耐药 MRSA 有着不同一般产酶耐药金葡菌的独特耐药机制。目前已经知道,MRSA 主要耐药机制是由于细菌细胞膜上的青霉素结合蛋白(PBPs,是细菌细胞壁合成过程中维持其生理功能不可缺少的酶蛋白系)有重要改变。MRSA 能产生一种甲氧西林敏感的金葡菌(MSSA)所没有的 PBPs,称为 PBP2a,由于 PBP2a 与抗菌药物的亲和力极低,且能代替其他 PBPs 功能,当与 β -内酰胺类抗生素具有高亲和力的 PBPs 被 β -内酰胺类抗生素结合失去活性时,PBP2a 的存在仍能维持细菌生长和成活。因此,在高浓度抗生素存在的环境下细菌得以生存,使其成为耐药菌株。

1 MRSA 耐药性研究进展

1.1 MRSA 的耐药机制

青霉素耐药金葡菌能产生 β -内酰胺酶,水解青霉素中有效基团。甲氧西林耐药金葡菌获得一个耐药基因(*mecA*)基因,编码产生 PBP2a,对 β -内酰胺类抗生素敏感性减低。对万古霉素耐药的金葡菌是获得万古霉素耐药肠球菌(VRE)的耐药基因,使万古霉素失去作用位点;或是细胞壁增厚,使万古霉素不能到达作用靶位。

在 MSSA 中含有 5 种与 β -内酰胺类抗生素亲和力高的 PBP,即 PBP1、PBP2、PBP3、PBP3' 和 PBP4,总称为 PBPs, PBPs 具有羧基酶或转肽酶作用,主要参与细胞壁黏肽层的合成,对于细菌生长、繁殖、保持正常形态起重要作用,是细菌生长、繁殖所必需的。MSSA 中 PBPs 和 β -内酰胺类抗生素结合后,酶功能被抑制,使细胞壁合成受阻,导致细菌因不能抵抗外界的渗透压力而死亡。MSSA 活动一个 *mecA* 后即为 MRSA。*mecA* 能编码合成一种新的 PBP2a, PBP2a 能执行 PBPs 的生理功能,但与 β -内酰胺类抗生素亲和力低。当有 β -内酰胺类抗生素存在时,正常的 PBPs 与之结合,功能被抑制,而 PBP2a 不与之结合,则可代替 PBPs 发挥作用,使细菌能够正常生长,产生耐药性。

1.2 MRSA 基因分型及其意义

编码 PBP2a 的 *mecA* 基因

不是 MRSA 菌株所固有的,而是一个外来的插入片段,该片段以基因复合体的形式存在,携带 *mec* 基因盒(SCC-*mec*), SCC-*mec* 包括两种基因复合体:(1)*mec* 基因复合体;(2)染色体盒重组基因复合体(ccr)。

根据 *mec* 和 *ccr* 基因复合体结构,可将 SCC-*mec* 分为 4 型。I 型:由 B 型 *mec* 基因复合体和 *ccr1* 型基因复合体组成,多见于早期分离的 MRSA 菌株,代表株为 NCTC10442,是 1961 年首次从英国分离出的 MRSA 菌株^[5]。在 I 型中除 *mecA* 基因外没有其他耐药基因。II 型:由 A 型 *mec* 基因复合体和 *ccr2* 型基因复合体组成,是目前医院感染 MRSA 中常见的基因型,代表株为 N315,是 1982 年从日本分离的 MRSA 菌株^[6]。在 II 型 SCC-*mec* 的 J 区中含有完整的 Pub110 质粒和 Tn554 转座子, Pub110 与细菌对氨基糖苷类耐生素、卡那霉素、妥布霉素耐药有关, Tn554 编码红霉素、壮观霉素耐药性。III 型:由 A 型 *mec* 基因复合体和 *ccr3* 型基因复合体组成,也是医院感染 MRSA 常见的基因型,代表株 85/2082,是 1985 年从新西兰分离的 MRSA 菌株。在 III 型 SCC-*mec* 中 *mecA* 以外,还含有完整的 pT181 质粒、Tn554 转座子和 jTn554。jTn554 是编码抗铜的基因, pT181 质粒编码四环素耐药、Tn554 编码红霉素、壮观霉素耐药性。IV 型:由 B 型 *mec* 基因复合体和 *ccr2* 型基因复合体组成。是新出现的社区感染 MRSA 常见基因型, MW2 和 CA05 为 IV a 型代表菌株, 8/6-3P 为 IV b 型代表菌株,在 IV a 和 IV b 型 SCC-*mec* 中除 *mecA* 外,不含其他耐药基因。

1.3 社区感染 MRSA(CO-MRSA)

CO-MRSA 是近年来出现的一种新的耐药模式,在美国、澳大利亚引起广泛重视^[5]。CO-MRSA 多为 IV a 或 IV b 基因型,仅含 *mecA* 基因,与典型的医院感染 MRSA(H-MRSA)比较,主要的特征是仅表现为对 β -内酰胺类抗生素耐药,而对多种非 β -内酰胺类抗生素(如庆大霉素)的敏感性可能增加,甚至仅对青霉素类耐药,对头孢类抗生素也表现为敏感。与 H-MRSA 比较,CO-MRSA 的毒性更强,可产生杀白细胞毒素。较多的研究认为,CO-MRSA 并非起源于 H-MRSA,而是一种新的耐药模式。

2 万古霉素耐药金葡菌(VRSA)研究进展

2.1 种类

万古霉素金葡菌一般分为 3 种:VRSA、VISA 和 Hetero-VRSA。VRSA 是指临床分离的金葡菌对万古霉素的 MIC \geq 32 mg/L,于 2002 年在美国首次报道^[7],至今在全世界仅报道 3 例。VISA 指金葡菌对万古霉素的 MIC 为 8~16 mg/L,于 1997 年由日本学者首先分离出第 1 株对万古霉素中度耐药的金葡菌(Mu50, MIC=8 mg/L),随后美国和中国等又陆续发现多株 VISA^[8]。hetero-VRSA 指从临床标本分离的金葡菌原代纯培养物,万古霉素的 MIC \leq 32 mg/L,但在万古霉素敏感的原代中,存在有部分对较高浓度万古霉素耐药的亚群,这些耐药亚群可以通过一定方法从原代菌株中检测出来,对选择出的耐药亚群做万古霉素 MIC 测定,浓度可以增加 2~

8 倍。1996 年日本首先分离出 hetero-VRSA (Mu3, MIC = 3 mg/L), 此后许多国家相继有报道。

2.2 耐药机制

2.2.1 耐药质粒传递 1992 年 Noble 成功地将粪肠球菌耐药质粒传递给金葡菌, 在实验室内构建成“VRSA”。美国于 2002、2004 年共分离出 3 株 VRSA, 均检测出与 VRE 一致的 vanA 基因。金葡菌分泌一种肽, 其活性类似于粪肠球菌的性信息素 CAM373。Sasha 等发现携带有 vanA 基因的粪肠球菌对这种肽产生反应, 通过信息素相关过程把其耐药质粒转移至金葡菌体内^[9]。经这种机制获得的耐药一般呈高水平, MIC 值可达到 1 024 mg/L。

2.2.2 染色体突变 VISA 和 hetero-VRSA 菌株的大量研究中并没有发现 vanA、vanB 或 VanC 基因。但是, 日本学者认为以克隆型 II A 为代表的 MRSA 比世界其他国家的金葡菌更容易产生对万古霉素耐药的潜能^[10]。George 等测定了 6 株分离于美国的 VISA, 发现他们都属于附属基因调节子 II 族 (agr II), 并且发现从血液中分离出的 MRSA 中有 56% 属于 agr II 族 (n=148), 而仅有 24% MSSA 属于 agr II 族 (n=33), 大量基因分析证实了 agr 基因点突变引起的功能丧失, 更易使 agr II 型金葡菌发展为 hetero-VRSA, 故认为 hetero-VRSA 的产生可能与 agr II 型功能丧失有关。

2.2.3 细胞壁增厚 Daum 在 1992 年报道了一株在实验室通过耐药平板诱导而对万古霉素敏感性降低的金葡菌^[11], 这株金葡菌细胞壁增厚, 对溶菌酶敏感性减低, 也丧失了噬菌体和荚膜分型。日本学者 Cui 用透射电镜技术对自 7 个国家分离的 16 株 VISA 进行观察, 发现 VISA 细胞壁平均厚度为 31.3 nm, 而万古霉素敏感菌株 VSSA 细胞壁的厚度仅为 23.4 nm, 二者存在明显差异。

2.2.4 糖肽链间交联减少 肽聚糖交联减少是金葡菌对万古霉素耐药机制之一。有研究发现, 肽聚糖单体五肽支链上的谷氨酸残基未被酰胺化是导致肽聚糖链间交联减少的主要原因。金葡菌合成肽聚糖有两种途径: 一种途径以 N-乙酰葡萄糖胺为原料, 另一种以葡萄糖为原料。研究发现, 在 VISA 中第 1 种合成途径与 VSSA 并无明显差异^[12], 而第 2 种途径却明显增强。在该途径中, 金葡菌摄取环境中的葡萄糖并将其转化为 6-磷酸果糖, L-谷氨酰胺-6-磷酸果糖转氨酶又将 6-磷酸果糖转变为 6-磷酸葡萄糖胺过程中十分关键, 因为它能提供必需的 NH₄⁺。

2.2.5 PBP_s 与其耐药性的相关性 PBP_s 是存在于细菌细胞内膜上一群能同青霉素和其他 β-内酰胺类抗生素螯合的细菌蛋白, 即抗生素作用的靶位点。据分析: 所有耐药菌株 PBP2 结合青霉素的能力都明显增强, PBP2 产量增加, 且 PBP2 产量增加与菌株对万古霉素 MIC 增加呈正关系 (r>0.9), 推测可能 PBP2 与万古霉素竞争结合肽聚糖前体上的靶位, 阻碍万古霉素与靶位结合, 导致敏感性下降^[13]。PBP4 具有 D-羧肽酶活性, 可以从未形成交联的细胞壁上切除 D-丙氨酸残基, 避免过多的 D-丙氨酰-D-丙氨酰五肽形成, 从而保证万古霉素有效地作用于金葡菌。Patel 等^[13]通过基因替补技术, 发现在体外诱导产生的 VISA 中, PBP4 活性较 VSSA 明显减少, 但二者的 PBP4 结构基因及侧翼序列并无活性区别, 推测可能与 VISA 在最低抑菌浓度的万古霉素作用下编码 PBP4 的质粒减少有关。

3 MRSA 感染的治疗对策

MRSA 常发生于医院内患者或接受医疗器械治疗的患

者。尤其是年老、体弱、免疫抑制的疾病(如艾滋病)、有开放性创伤(如褥疮)或使用导管(如导尿管或静脉导管)的住院患者。另外, 先前抗生素应用的选择压力、入住重症监护病房、外科手术、长期住院、与 MRSA 携带者接触、携带 MRSA 于鼻前庭但并未发病等也常常是感染 MRSA 的危险因素。

3.1 单产生 β-内酰胺酶的葡萄球菌 对 β-内酰胺酶不稳定的青霉素类耐药, 主要包括阿莫西林、氨苄西林、羧苄西林、替卡西林、哌拉西林、美洛西林等, 但对 β-内酰胺酶稳定的青霉素类敏感, 主要包括甲氧西林、苯唑西林、氯唑西林、双氯西林、奈呋西林, 以及对 β-内酰胺酶抑制剂类、头孢菌素类和碳青霉烯类均敏感的。这类菌株单产 β-内酰胺酶, 首选耐青霉素酶的青霉素类和利福平或庆大霉素治疗, 如果患者对 β-内酰胺类过敏可选择氟喹诺酮类、克林霉素、大环内酯类或磺胺类治疗。

3.2 发生 PBP2a 突变的菌株 MRSA 对所有 β-内酰胺类抗生素均耐药, 因此, 实验室仅测试青霉素和苯唑西林就可以推测一大批 β-内酰胺类抗生素的敏感性和耐药性。MRSA 常见的敏感抗生素为万古霉素、替考拉宁、利奈唑啉、复方磺胺、利福平、链阳霉素。糖肽类抗生素是治疗 MRSA 感染非常有效的一类抗生素, 长期应用万古霉素对 MRSA 的治疗导致 90 年代临床发现了对万古霉素耐药的凝固酶阴性葡萄球菌及 VISA 和 VRSA。目前为止, 世界上已报道多例 VISA 感染病例及 2 例 VRSA 感染的病例。

参考文献

- [1] 舒文, 谭为. 金黄色葡萄球菌临床分离株耐药谱分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(10): 1162-1164.
- [2] Webster D, Rennie RP, Brosnikoff CL, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Canada[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 57(2): 177-181.
- [3] Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(Suppl 3): S171-176.
- [4] Tiwari HK, Das AK, Sapkota D, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; prevalence and antibiogram in a tertiary care hospital in western Nepal[J]. *J Infect Dev*, 2009, 3(9): 681-684.
- [5] Nafsika H, Georgopapadaku. Infectious disease 2001: drug Resistance, new drugs [J]. *Drug Resistance Updates*, 2002, 5: 181-191.
- [6] Chang S, Sievert DM, Heqeman JC, et al. Infection with vancomycin-resistant *staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(14): 1342-1347.
- [7] CDC. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2002, 51(26): 565-567.
- [8] 钟伟, 李燕春, 庞伟鸿. 626 株葡萄球菌耐药性现状分析[J]. *中华医学杂志*, 2008, 32(5): 343-344.
- [9] Gupta V, Datta P, Rani H, et al. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus*: a study from North India[J]. *J Postgrad Med*, 2009, 55(3): 176-179.
- [10] Lecaillon E, Gueudet P, Wootton M, et al. Endemic hetero-resistant glycopeptide intermediate *Staphylococcus aureus* (hGISA) comprising unrelated clonal types and not asso-

ciated with vancomycin therapy[J]. Pathol Biol (Paris), 2002, 50(9):525-529.

[11] CDC. Public Health Dispatch: Vancomycin resistant Staphylococcus aureus-Pennsylvania, 2002[J]. MMWR, 2002, 51(40):902.

[12] 丁茂文, 吴晓燕, 李国雄, 等. 头孢西丁检测耐苯唑西林金黄色葡萄球菌[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(12):

1422-1424.

[13] Patel M, Waites KB, Moser SA, et al. Prevalence of inducible clindamycin resistance among community and hospital-associated Staphylococcus aureus isolates[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(7):2481-2484.

(收稿日期:2012-06-21)

代谢综合征的中西医治疗护理比较

陈谷兰 综述, 陈锦秀, 谭景予 审校(福建中医药大学护理学院, 福州 350122)

【关键词】 代谢综合征; 中西医治疗; 中医护理; 干预

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.22.051 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)22-2876-02

随着物质生活水平的提高、居民生活方式和饮食结构的改变,以及人口老龄化速度的加快,代谢综合征的患病率呈逐年上升趋势。代谢综合征增加了糖尿病和心脑血管疾病的发生率和病死率,严重威胁人类健康和生活质量。流行病学资料显示,世界范围内代谢综合征发病率显著增多,其发病率预计在将来 2 个世纪会显著增长,尤其在发达国家和发展中国家^[1]。

1 代谢综合征的定义

1.1 现代医学 代谢综合征国际疾病分类编号为 ICD-9.277.79(International Classification of Disease),最早有“X 综合征”“死亡四重奏”“胰岛素抵抗综合征”和“肥胖综合征”等,1999 年世界卫生组织建议采用“代谢综合征”^[2]。代谢综合征是一组以肥胖、高血压、糖代谢及血脂异常等多重代谢异常和心血管病危险因素聚集为基本特征的综合征,是导致糖尿病和心脑血管疾病的危险因素。

1.2 祖国医学 代谢综合征作为一新病名概念,祖国医学对此研究稍晚,对本病虽没有专门系统的论述,但根据患者的临床症状,代谢综合征类似中医学“痰湿”“肝郁”“食郁”“血瘀”“肥胖”“眩晕”“湿阻”“消渴”等病^[3]。

2 代谢综合征的诊断标准

2.1 现代医学 1999 年世界卫生组织首次对代谢综合征进行定义,随后美国国家胆固醇教育计划成人治疗指南Ⅲ、欧洲胰岛素抵抗工作组和美国临床内分泌医师学会等基于不同出发点和适用目的,对代谢综合征进行了不同定义,2004 年中华医学会糖尿病学会也提出中国的诊断标准。

2005 年 4 月,国际糖尿病联盟在综合世界六大洲糖尿病学、心血管病学、血脂学、公共卫生、流行病学、遗传学、营养和代谢病学专家意见的基础上,对代谢综合征的定义进行了统一。诊断为代谢综合征的患者必须具备中心性肥胖,其中,中国人男性腰围需大于或等于 90 cm,女性腰围需大于或等于 80 cm,另加下列 4 因素中任意 2 项:(1)三酰甘油水平升高大于或等于 150 mg/dL(1.7 mmol/L),或已接受针对此脂质异常的特殊治疗;(2)高密度脂蛋白胆固醇水平降低,男性小于 40 mg/dL(1.03 mmol/L),女性小于 50 mg/dL(1.29 mmol/L),或已接受针对此脂质异常的特殊治疗;(3)血压升高,收缩压大于或等于 130 mm Hg 或舒张压大于 85 mm Hg,或此前已被诊断为高血压接受治疗;(4)空腹血糖升高,空腹血糖大于或等于 100 mg/dL(5.6 mmol/L),或已被诊断为 2 型糖尿病^[4]。

2.2 祖国医学 由于中医对代谢综合征的辨证标准未达成统

一认识,医家们利用中医望闻问切诊断方法,在了解患者症状体征基础上,对不同证型进行辨证施治。因此各医家在研究证型上常出现代谢综合征证治规律研究结果不一致现象^[5]。祖国医学普遍认为,六郁(食、气、血、热、痰、湿)作用于脾胃而酿成痰、瘀、浊、脂等病理产物,以食郁为主导的六郁是代谢综合征的发病基础;以肝脾功能失调为核心的代谢功能紊乱是其基本病理机制,故代谢综合征患者临床表现为虚实夹杂,而心、肝、脾、肾是主要累及脏腑^[2]。

3 代谢综合征的病因

3.1 现代医学 现代医学认为,社会环境因素和遗传因素引起了肥胖症患者的胰岛素抵抗,相应的代谢紊乱引发心血管疾病。代谢综合征的核心是胰岛素抵抗,其病因主要为:(1)胰岛素抵抗和胰岛素分泌过多是代谢综合征进展的关键;(2)B 细胞功能缺陷以及三酰甘油增多和血糖升高,引起糖脂代谢紊乱;(3)另有观点认为,代谢综合征病因主要以胰岛素耐受的潜在作用、勒帕茄碱耐受以及其他异常为主要影响因素^[1]。

3.2 祖国医学 祖国医学关于代谢综合征的发病观与现代医学相似,认为先天禀赋不足、饮食不节、情志失调、劳逸失调、年老体虚等,均能导致代谢综合征的发生和发展^[5]。李庆生^[6]认为具有“痰湿”和“阴虚”特点的体质偏极之人较常人易发生代谢综合征。董静等^[7]整理痰湿体质证候特征相关论著后指出,痰湿体质之人大多形体肥硕,腹部肥满松软,符合代谢综合征定义的核心(中心性肥胖的特征)。

4 代谢综合征的治疗

4.1 现代医学 代谢综合征属于生活方式疾病,目前尚无统一治疗标准,比较公认的基本治疗策略是:以改善胰岛素抵抗为基础,对心血管危险因素进行综合防治,包括生活方式干预、饮食控制和运动治疗,无效时考虑药物干预。饮食控制和运动疗法作为长期干预的基础措施,最终目标是减轻体质量、降低胰岛素抵抗、减轻高胰岛素血症、改善脂代谢异常血症和高凝状态,以减少 2 型糖尿病和心血管病的发生及死亡的危险性^[8]。因此代谢综合征早期干预和治疗至关重要。胡莉萍^[9]曾提出建立健康的生活方式与有效的一级预防护理。现代医学认为,三级预防是健康促进的首要有效手段。对于慢性病,尤其注重一级预防。一级预防亦称病因预防,是最积极最有效的预防措施;二级预防亦称“三早”预防,即早发现、早诊断、早治疗,它是在疾病初期采取的预防措施。对于代谢综合征患者,重视一级和二级预防非常关键。临床大量研究资料表明,