

- machine aspects of minimally invasive surgery[J]. Annual Reviews in Control, 2001, 25: 111-122.
- [32] Francke E, Patel C. Minimally Invasive Surgery for Lumbar Spinal Stenosis[J]. Seminars in Spine Surgery, 2007, 19(3): 200-205.
- [33] Mobbs RJ, Sivabalan P, Li J. Minimally invasive surgery compared to open spinal fusion for the treatment of degenerative lumbar spine pathologies[J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2012, 19(6): 829-835.
- [34] Yue JJ, Guyer R, Johnson JP, et al. The Comprehensive treatment of the aging spine: minimally invasive and advanced techniques (Expert consult-online and Print)[M]. New York: Saunders, 2010: 388-395.
- [35] Gebauer G, Anderson DG. Complications of Minimally Invasive Lumbar Spine Surgery[J]. Seminars in Spine Surgery, 2011, 23(2): 114-122.
- [36] Bonaldi G. Minimally invasive dynamic stabilization of the degenerated lumbar spine[J]. Neuroimaging Clinics of North America, 2010, 20(2): 229-241.
- [37] Sunder S, Prasad R. Minimal invasive surgery-microscopic laminotomy for lumbar canal stenosis[J]. Apollo Medicine, 2006, 3(4): 404-406.
- [38] Wan Z. The Biomechanical effects of X-stop in elderly patients with lumbar spinal stenosis[J]. Spine J, 2011, 11(10): 126.

(收稿日期: 2012-05-29 修回日期: 2012-11-11)

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌流行病学和耐药机制研究进展

许文综述, 杨联云 审校(重庆市合川区人民医院检验科 401520)

【关键词】 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 流行病学; 感染; 耐药机制

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.01.037 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)01-0075-04

对甲氧西林、苯唑西林、头孢拉定耐药或 mec 基因阳性的金黄色葡萄球菌定义为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)。近年来 MRSA 在金黄色葡萄球菌感染中所占的比例逐年提高, 感染程度越来越严重, 已成为医院及社区感染的重要病原菌之一。MRSA 耐药机制复杂、耐药谱广以及传播速度快, 易引起爆发流行, 导致病死率上升, 医疗费用增加, 已成为全球性问题。万古霉素等糖肽类抗菌药物一直以来作为治疗 MRSA 感染的最后一道防线, 但对万古霉素不敏感菌株的出现使 MRSA 的治疗更加棘手。现将 MRSA 的流行病学及耐药机制分别作一综述。

1 MRSA 流行病学

1.1 医疗机构相关性和社区相关性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分类^[1]

1.1.1 医疗机构相关性 MRSA(healthcare-associated MRSA, HA-MRSA) 指在接触过医疗机构的个体间相互传播的 MRSA 菌株。HA-MRSA 感染可以存医院内发病, 也可存社区内发病。社区发病(community-onset)需具备下列至少一项医疗机构相关性感染的危险因素: (1) 入院时存在侵入性检查或治疗; (2) 有 MRSA 定植或感染病史; (3) 在 1 年内有住院、手术、透析, 或长期住在护理机构(养老院等)。医院发病是指患者入院 48 h 后, 从正常无菌部位分离出 MRSA, 不论这些患者是否有医院获得性感染的危险因素。

1.1.2 社区相关性 MRSA(community-associated MRSA, CA-MRSA) 是从门诊、住院 48 h 内的患者中分离到的一种新型 MRSA 菌株。这些患者既往无 MRSA 感染和定植病史, 无留置导管或经皮肤的医疗装置, 无手术、血液透析病史, 1 年内未曾住入医院、疗养院及养老院。

1.2 HA-MRSA 自 1961 年 Jevons 在英国首次发现 MRSA, 随着抗生素的广泛应用和滥用, 出现了大量不同克隆的 MRSA 菌株, Grundmann 等^[2]报道 MRSA 正在全世界快速蔓延, 可能多达 5 300 万人携带 MRSA。HA-MRSA 感染几乎都是通过身体接触传播的, 通常感染年纪大、病情危重、皮肤黏膜都

有创口或有导管通向体内的人群, 健康人群较少被感染。MRSA 已经成为临床医疗过程的严重问题, 是手术切口感染、创面感染、导管相关感染和长时间住院患者感染的重要病原菌^[3]。其引起的感染在全球具有很高的发病率和病死率。美国每年因 MRSA 感染导致死亡的患者数相当于艾滋病、结核病和病毒性肝炎的总和^[4]。我国尚无 MRSA 感染率及死亡率的全国性数据, 但 MRSA 的分离率及多重耐药率均有增加趋势。20 世纪 90 年代后, 世界各地有关 MRSA 流行研究的报道明显增加, 1975 年美国 MRSA 的分离率为 2.4%, 到 2002 年已经上升到 50%^[5]。20 世纪 90 年代初, 英国 2% 的金黄色葡萄球菌血症是由 MRSA 引起的, 现在已经高达 45%, 成为 MRSA 血液感染率最高的欧洲国家之一^[6]。然而在瑞士、丹麦、芬兰等国家 MRSA 的感染率极低, 这与这些国家医院感染控制措施实行较早而且得力有关^[7]。2008 年 Mohnarin 监测资料显示^[8-9], 综合医院 MRSA 分离株占金黄色葡萄球菌的 67.6%, 重症监护病房(ICU)中高达 84.8%。金黄色葡萄球菌居肺部感染革兰阳性球菌的首位^[9]。其中 MRSA 的分离率为 26.3%。血流感染的细菌中金黄色葡萄球菌占 9%, 其中 MRSA 的分离率为 66.2%。ICU 是发生医院感染的高危科室, 而 MRSA 是 ICU 内发生高患病率及高病死率的重要病因。赖晓全和王洪源^[10]对 ICU 住院患者获得性 MRSA 感染的临床资料的调查表明, 发生金黄色葡萄球菌院内感染 150 例, 其中 MRSA 108 例, 占金黄色葡萄球菌感染的 72%。MRSA 是一种耐药性极高、致病力极强的致病菌, 在医院内播散可导致局部病房或病区的暴发流行, 必须采取及时有效的措施遏制其蔓延。

1.3 CA-MRSA 近年来社区居民中 CA-MRSA 的感染呈逐年上升趋势。Saravolatz 等^[11]首次报道 CA-MRSA 感染, 这些菌株最早是在静脉吸毒者与医务人员密切接触中分离到的。由于最初 CA-MRSA 感染散发病例的报道通常不具备 HA-MRSA 的危险因素, 因而并未引起人们的关注。1999 年美国明尼苏达州和北达科他州农村 4 例儿童死于 CA-MRSA 的感

染,而这些儿童并不具备 MRSA 医院感染的危险因素,暴露出这些微生物的潜在威胁。CA-MRSA 感染,多数患者表现为皮肤软组织感染,少数发生严重侵袭性感染,从而引起人们对 CA-MRSA 的广泛关注^[12]。此后许多国家和地区都有 CA-MRSA 感染逐渐增多的报道,包括英国、法国、加拿大、芬兰、沙特阿拉伯、新西兰、日本和我国台湾等。而且,在不同国家和地区,CA-MRSA 的流行病学特征及毒力因子表达谱也发生了明显的变化^[13]。Popovich 等^[14]研究发现,近年来医院发生的 MRSA 相对保持稳定,但 CA-MRSA 的百分比却在增加,从 24% 增加到 49%。中国细菌耐药监测网资料^[15]显示,2002~2003 年我国 14 家医院 MRSA 中,社区获得性感染患者的百分比由 1999 年的 21.8% 上升为 37.0%。

1.4 MRSA 的传播

1.4.1 传染源 一般认为人是 MRSA 的主要储菌库。鼻腔、呼吸道、皮肤伤口、气管切口部位、肛周、直肠及正常皮肤都可有 MRSA 定植。目前认为对烧伤、ICU 内定植或感染患者的衣物和其他污染物需要灭菌处理,病房环境只要按常规的标准清洁消毒即可。

1.4.2 传播途径^[16]

1.4.2.1 MRSA 在医院内的传播途径 医院内金黄色葡萄球菌感染多发生在 ICU、烧伤科、呼吸内科、神经内科及神经外科。医院内传播途径:一是主要通过医护人员的手从一位患者传播给另一位患者,或患者使用过的器械未进行严格消毒,而导致 MRSA 在患者间相互传播;另一途径是 MRSA 感染患者通过污染医院环境而使其他患者感染 MRSA,主要传播模式为患者-环境-患者。ICU 是 MRSA 感染的高发区域和感染疫源地,极易形成交叉感染和接触性传播。上述病区患者全身微生态稳定性被破坏、免疫功能下降容易发生感染,加上呼吸机的使用、动静脉导管的植入、手术等侵袭性操作的实施,使皮肤黏膜的屏障受到破坏或有关医源因素的影响均使 MRSA 易于在科室内传播流行。

1.4.2.2 MRSA 在社区感染的危险因素及途径 大部分 CA-MRSA 的菌株是从深部皮肤、软组织感染和坏死性肺炎患者体内分离获得的。综合分析 CA-MRSA 感染的危险因素^[17-18],发现 CA-MRSA 多在社区及群体中出现:进行团队合作的运动员、军队士兵、静脉注射吸毒者、监狱人员和社会经济水平较低的人群;过于拥挤、密切接触和居住环境质量差易于导致 CA-MRSA 的流行。

1.4.3 易感人群 MRSA 感染的高危人群是新生儿、早产儿、老年患者、重症患者以及抵抗力低下人群。住院患者由于大量使用抗生素及放、化疗等使得机体抵抗力极其低下,因而对 MRSA 易感者需特别注意。MRSA 在 ICU、老年病房、小儿科的发生和流行要特别值得注意,因其能向普通病房转移导致流行。Young 等^[19]研究显示无家可归的流浪者和静脉吸毒者是金黄色葡萄球菌和 CA-MRSA 感染的高危人群。

2 MRSA 的耐药机制

MRSA 的耐药机制复杂,包括染色体介导的固有耐药、通过质粒转移的获得性耐药、基因表达调控有关的耐药和主动外排系统等。

2.1 耐药有关的基因

2.1.1 mecA 基因 mecA 基因是 MRSA 的特有耐药基因,其编码的 PBP2a 的耐药性,是 MRSA 最重要的耐药机制。细菌菌体表面存在一种自身合成的青霉素结合蛋白(PBPs),普通的金黄色葡萄球菌合成 5 种 PBPs,参与合成细菌细胞壁的转肽酶、羧肽酶和内肽酶、催化糖肽交叉联接反应,对细菌的生

长繁殖起着重要的作用。 β -内酰胺类抗菌药物与之共价结合后,PBPs 失去活性而阻断细胞壁的合成,导致细菌死亡。MRSA 染色体中含有 mecA 基因,能编码新的青霉素结合蛋白(penicillin-binding protein,PBP2a),它对 β -内酰胺类抗菌药物具有低亲和力,与金黄色葡萄球菌固有的 PBPs 对 β -内酰胺类抗菌药物的高亲和力相反,但二者有相同的生理作用,即参与细菌细胞壁的合成。因此,当 PBPs 被 β -内酰胺类抗菌药物结合失活之后,PBP2a 能代替失活的 PBPs 发挥催化细菌细胞壁黏肽交联,促进细胞壁的合成,维持细菌的生长和存活,从而使 MRSA 表现出对 β -内酰胺类抗菌药物的耐药性。

2.1.2 vanA 基因 vanA 操纵子位于肠球菌质粒 Tn1546, Tn1546 在金黄色葡萄球菌对万古霉素的耐药性中起重要作用^[20],它可以质粒自由转移。这些质粒并非肠球菌特有,而是可以转移到多种革兰阳性球菌中去,当 MRSA 接受这些质粒后,就会产生相应的耐药性。Mlynarczyk 等^[21]研究发现肠球菌通过结合转移可使肠球菌属和葡萄球菌获得万古霉素耐药性。Severin 等^[22]也证实了 vanA 基因在 MRSA 对万古霉素的耐药性中的重要作用。

2.1.3 辅助基因 MRSA 具有异质性耐药的特点即不同菌株表现出不同程度的耐药性。研究表明 MRSA 耐药水平的高低与 mecA 基因的表达水平及 PBP2a 的产量无关。实验研究结果显示,在细菌染色体上有表达甲氧西林耐药的必需因子 fem(factor for methicillin resistance)。fem 基因是独立于 mecA 基因的新基因,与 MRSA 耐药性的表达有关。目前,已被确定的 fem 基因有 6 种:femA、femB、femC、femD、femE 和 femF。femA 和 femB 基因失活可导致 MRSA 对甲氧西林的敏感性水平显著提高,但 PBP2a 和其他 PBPs 的产生不受影响。femC 的失活也可降低细菌对甲氧西林的耐药水平,但对异质性耐药的表达没有影响。femD 的失活虽然可增加细菌对甲氧西林的敏感性,但高水平的同构型耐药仍可表达。femF 的突变可导致细菌表达异质性耐药^[23]。

2.2 基因表达的调控 MecA 的转录主要受两套控制系统控制,即 mecR1-mecI 系统和 blaR1-blaI 系统。有研究表明,这四种基因具有高度同源性。mecI 和 mecR1 是位于 mecA 启动子上游的转录调节基因,mecI 编码抑制蛋白质 MECI,mecR1 编码细菌产生 PBP2a 所需的诱导蛋白 MECR1。诱导蛋白 MECR1 接触到诱导剂 β -内酰胺类抗菌药物,与之结合从而被活化。一般情况下,一直蛋白 MECI 结合在 mecA 基因的启动子部位,使 mecA 基因不能被转录,而活化的诱导蛋白 MECR1 能够去除 MECI 对 mecA 的阻遏作用,使 mecA 得以转录而产生 PBP2a。blaR1-blaI 系统的作用机制为 blaR1 接触到 β -内酰胺类抗菌药物刺激后,立即将信号传向细胞内,与 mecA 基因启动子结合的 blaI 蛋白接受信号后立即从结合位点脱落,从而使 mecA 基因转录,产生 PBP2a^[24]。

2.3 SCCmec SCCmec 是耐药基因插入、堆积的部位,几乎所有的耐药基因都位于此处,因此,将其称为金黄色葡萄球菌的耐药岛(resistance island,RI)。目前,对于 MRSA 的型别,已经明确了 8 个与流行病学相关的 SCCmec 型别及 26 个亚型^[25-26]。SCCmec 具有自发切除、重组的特性和耐药岛的功能使它成为耐药基因传递的运载工具,也是 MRSA 耐药谱不断扩大的根本原因,且该元件还携带除 mecA 基因以外的其他抗菌药物的耐药基因,造成多重耐药^[27]。SCCmec I 型、IV 型、VII 型通常仅对 β -内酰胺类抗菌药物耐药,而 II、III 型通常对多种抗菌药物耐药。

2.4 主动外排系统 细菌的主动外排系统是在 1980 年 Ball

和 McMurry 在研究大肠埃希菌对四环素的耐药性时同时发现的。之后学者对主动外排系统进行了大量研究,证实了主动外排系统是细菌的正常生理结构,在敏感菌株中也同样存在。随着对主动外排系统(存在于细胞膜上的一种蛋白,通过质子驱动,可以将药物主动排出胞外)研究的深入,现认为主动外排机制在 MRSA 耐药中更为重要^[28]。主动外排系统是细菌细胞膜上存在的一类蛋白质,能将结构无关的药物非选择性地泵出细胞外,使细胞内抗菌药物浓度降低导致细菌耐药尤其是多重耐药,称为多重耐药外排泵(multidrug resistance efflux pumps, MDRs)^[29]。目前已知的细菌 MDRs 有 5 种,根据利用能量不同和泵结构的不同分成两大类:(1)ATP 结合盒超家族(ATP-binding cassette super family, ABC);(2)主要易化超家族(major facilitator superfamily, MFS),小多耐药蛋白家族(small multidrug resistance family, SMR),耐药结节分化家族(resistance-nodulation-cell-division family, RND),多药及毒物外排家族(multidrug and toxic compound extrusion family, MATE)^[30]。除 ABC 超家族多重耐药外排泵以 ATP 水解供能外,其余 4 种均以电化学质子梯度来驱动药物的外排。存在于金黄色葡萄球菌细胞膜上的多药泵出蛋白有 3 种:Qac、NorA、Smr。Qac 转运系统最早是在消毒剂的使用该过程中发现的,故又称消毒剂抗性基因,与 NorA 共同属于主要易化超家族系统。Noguchi 等^[31]研究认为 Qac 是 MRSA 中很重要的一种,并且亚洲地区 MRSA 菌株耐药基因中其关键作用的是 QacA/B。朱永强^[32]研究显示上海地区 MRSA 携带 QacA/B 逐年上升。另有研究显示,氯己定最低抑菌浓度值比较高的 MRSA 菌株大多携带 QacA/B^[33]。目前 QacA 有两种变异。QacB 有 3 种变异,即 QacBⅡ、QacBⅢ及 QacBⅣ,与质粒 pSK23 编码的 QacBⅠ不同。NorA 外排泵是最早发现的葡萄球菌耐喹诺酮类药物的外排泵。普遍存在与葡萄球菌中,序列无差异。norA 基因正常表达情况下并不导致细菌耐药,但当环境中某些物质如 FQNs、溴化乙啶等存在时,尤其是长时间或反复存在时该基因表达可明显增加,以至基因产物增加,引起耐药。多药泵出蛋白均属于质子泵驱动蛋白(PMF),不依赖于 ATP 水解供能,而是通过细胞膜两侧 H⁺形成的电化学梯度进行物质交换;通常是一个反转过程,即 H⁺从胞外到胞内,而胞内有害物质如染料、抗菌药物从胞内流向胞外。当长时间受到环境中底物诱导时,系统基因被激活,表达增加,外排药物的功能大大加强,表现出耐药性。

2.5 其他 MRSA 耐药性的差异还与外界多种理化因素有关如 pH、NaCl 浓度、温度和湿度等。另外,葡萄球菌属细菌可通过基因突变,致 DNA 旋转酶靶位改变或减少外膜蛋白,从而减少药物积累而引起耐药;MRSA 还可产生修饰酶类,使氨基糖苷类分子发生改变,从而失去作用;对克林霉素和红霉素的耐药均由核糖体 RNA 甲基化酶修饰所致。

掌握 MRSA 的流行情况,隔离传染源和切断传播途径,减少 MRSA 感染的危险因素的发生是控制感染的根本。深入研究 MRSA 的耐药机制及各种机制的相互作用,对新药的开发寻找有效的治疗方法尤为重要。

参考文献

[1] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识 2011 年更新版[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2011, 5(3): 66-72.
 [2] Grundmann H, Airesde Sousa M, Boyce J, et al. Emergence and resurgence of methicillin-resistant Staphylococ-

cus aureus as a public-health threat[J]. Lancet, 2006, 368(9538): 874-885.
 [3] 舒明. 医院 MRSA 感染危险因素研究[J]. 中国感染控制杂志, 2010, 9(3): 160-163.
 [4] Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(suppl 5): 344-399.
 [5] Oidfield EC 3 rd. No Mercy from MRSA[J]. Rev Gastroenterol Disord, 2004, 4(2): 95-98.
 [6] Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance [J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(suppl 3): 171-176.
 [7] Kerttula AM, Lyytikainen O, Karden-Lilja M, et al. National trends in molecular epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. BMC Infect Dis, 2007, 7: 94.
 [8] 肖永红, 王进, 朱燕, 等. Mohnarin 2008 年度全国细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(16): 2377-2383.
 [9] 王进, 梁军, 肖永红. 2008 年 Mohnarin 血流感染病原菌构成及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(16): 2399-2404.
 [10] 赖晓全, 王洪源. 重症监护病房 MRSA 感染及相关因素的研究[J]. 内科急危重症杂志, 2005, 11(4): 178-181.
 [11] Saravolatz LD, Markowitz M, Artfing L, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Epidemiologic observations during a community-acquired outbreak[J]. Ann Intern Med, 1982, 96(1): 11-16.
 [12] Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus Minnesota and North Dakota, 1997-1999[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1999, 48: 707-710.
 [13] Eady EA, Cove JH. Staphylococcal resistance revisited community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections[J]. Curt Opin Infect Dis, 2003, 16: 103-124.
 [14] Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus(MRSA) strains[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(6): 787-794.
 [15] 李家泰, 齐慧敏, 李耘. 2002~2003 年中国医院和社区获得性感染革兰阳性细菌耐药监测研究[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(3): 254-265.
 [16] 李春辉, 吴安华. 社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2008, 7(6): 430-434.
 [17] Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, et al. A Clone of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among professional football players[J]. N Engl J Med, 2005, 352(5): 468-475.
 [18] Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in correctional facilities-Georgia [J]. MM WR Morb Mortal Wkly Rep, 2003, 52(41): 992-996.
 [19] Young DM, Harris HW, charlebois E D et al. An epidem-

ic of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* soft tissue infection among medically underserved patients[J]. Arch surg, 2004, 139(9):947-953.

[20] Clark NC, Weigel LM, Patel JB, et al. Comparison of Tn1546 like elements in vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from Michigan and Pennsylvania [J]. Antimicrob Agen Chemother, 2005, 49(1):470-472.

[21] Mlynarczyk A, Mlynarczyk G, Luczak M. Conjugative transfer of glycopeptide and macrolide resistant genes among enterococci and from *Enterococcus faecalis* to *Staphylococcus aureus* [J]. Med Dosw Mikrobiol, 2002, 54(1):21-28.

[22] Severin A, Tabei K, Tenover F. High level oxacillin and vancomycin resistance and altered cell wall composition in *Staphylococcus aureus* carrying the staphylococcal mecA and the enterococcal vanA gene complex[J]. J Biol Chem, 2004, 279(5):3398-3407.

[23] 朱以军, 李向阳. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药机制及检测[J]. 国外医学: 临床生物化学与检验学分册, 2005, 26(1):26-31.

[24] Martin KS, Zhao Q, Ko TP, et al. Crystal Structures of the BlaI Repressor from *Staphylococcus aureus* and Its Complex with DNA: Insights into Transcriptional Regulation of the bla and mec Operons[J]. Journal of Bacteriology, 2005, 187(5):1833-1844.

[25] Cai L, Kong F, Wang Q, et al. A new multiplex PCR-based reverse line-blot hybridization(mPCR/RLB) assay for rapid staphylococcal cassette chromosome mec(SCC-mec) typing [J]. J Med Microbiol, 2009, 58(8):1045-1057.

[26] International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-

SCC). Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome mec(SCCmec); Guidelines for Reporting Novel SCC-mec Elements [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2009, 53(12):4961-4967.

[27] Feng Y, Chen CJ, Su LH, et al. Evolution and pathogenesis of *Staphylococcus aureus*; lesson learned from genotyping and comparative genomics [J]. FEMS Microbiol Rev, 2008, 32(1):23-37.

[28] Nikaido H. Antibiotic resistance caused by Gram-negative multi-drug efflux pumps [J]. Clin Infect Dis, 1998, 27(5):356-358.

[29] Paulsen IT. Multidrug efflux pumps and resistance: regulation and evolution [J]. Curr Opin Microbiol, 2003, 6(5):446-451.

[30] Putman M, van Veen HW, Konings WN. Molecular properties of bacterial multidrug transporters [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2000, 64(4):672-693.

[31] Noguchi N, Suwa J, Narui K, et al. Susceptibilities to antiseptic agents and distribution of antiseptic resistance genes QacA/B and smr of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Asia drug 1998 and 1999 [J]. J Med Microbiol, 2005, 54(6):557-565.

[32] 朱永强. 2004~2010 年上海地区耐甲氧西林金黄色葡萄球菌携带耐消毒剂基因 qacA/B 情况及动态分 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11(6):678-680.

[33] Wang JT, Sheng WH, Wang JL, et al. Longitudinal analysis of chlorhexidine susceptibilities of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a teaching hospital in Taiwan [J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(3):514-517.

(收稿日期:2012-05-14 修回日期:2012-11-13)

经皮椎体成形术与经皮椎体后凸成形术治疗脊柱多发性骨髓瘤

许万堂 综述, 何剑锋 审校(重庆市南川区人民医院骨科 408400)

【关键词】 多发性骨髓瘤; 经皮椎体成形术; 经皮椎体后凸成形术

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.01.038 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)01-0078-03

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)系血液系统的一种恶性肿瘤,主要以老年人多见,MM主要损害骨质,造成溶骨,若脊柱受到侵害时,常表现为腰背部疼痛,且大多数患者疼痛剧烈,难以忍受^[1]。目前多发性骨髓瘤的治疗大多数以内科化疗为主^[2],随着外科技术的不断发展,微创治疗的日益兴盛,经皮椎体成形术及经皮椎体后凸成形术的日渐成熟,现已应用于治疗脊柱多发性骨髓瘤上,且有不少成功的案例,现综述如下。

1 经皮椎体成形术(percutaneous vertebroplasty, PVP)

经皮椎体成形术(Percutaneous vertebroplasty, PVP)是法国放射科医生 Galibert 和 Deramond 发明的手术方法^[3],俗称骨水泥注射治疗,在影像系统的辅助下,在局部麻醉下,通过皮肤和椎弓根用较细的骨穿针插入骨折椎体,向椎体注射医用骨水泥(通常为聚甲基丙烯酸甲酯),数分钟后,骨水泥凝固。

PVP 术无须切开皮肤,仅穿刺针大小的伤口,且手术过程中出血少,整个手术一般控制在 1 h 之内。

根据目前的研究认为, PVP 术的治疗原理主要有以下 3 个方面:首先是机械稳定,即骨水泥稳定和加固了椎体,像黏合剂一样将骨折部分黏合在一起,使其固定,这样防止了骨折部位的相对运动对末梢神经造成的刺激,从而达到了止痛的作用。许多体外实验已经证实椎体内注射骨水泥后能增加骨折部位的强度^[4],邓忠良等^[5]报道,即便注射 0.5 mL 少量的骨水泥,也可以起到止痛作用。其次是温度损伤止痛, PMMA 在聚合过程中,最高温度可达 122 ℃,这足以对组织造成损伤,从而摧毁“疼痛感受器”和周围肿瘤组织。基于此, PMMA 产热造成神经末梢热损伤就被认为可能是止痛的机制。还有就是化学作用,虽然甲基丙烯酸甲酯(methylmethacrylate, MMA)