

外科 ICU 病房中的革兰阳性球菌感染

李纾 安友仲 杨劲松 刘方

近年来,随着重症医学学科及重症加强治疗病房(intensive care unit, ICU)的建立和迅速发展,更多的患者得以进入 ICU 接受强化治疗以改善预后。但是,由于此类患者大多接受了较大的手术打击、高龄、合并一些基础疾病、接受较多的侵入性操作或者营养不良,他们较普通外科病房患者更易发生感染^[1],尤其容易出现院内机会感染、严重感染性炎症反应(sepsis)甚至出现感染性休克而危及生命。目前在外科 ICU 中,引起感染的致病微生物主要以革兰阴性杆菌为主,例如铜绿假单胞菌、不动杆菌、大肠埃希菌等细菌^[2,3]。但近几年来,革兰阳性球菌的感染率也逐渐升高^[4]。日渐增多的耐药阳性球菌感染,更给治疗带来了巨大的挑战。所以,革兰阳性球菌感染的预防和治疗已成为影响外科 ICU 患者预后的重要因素^[5]。

一、常见细菌种类及致病机理

1. 葡萄球菌及其致病机理:国内外资料均表明,包括外科 ICU 在内的各 ICU 科室,引发患者感染的革兰阳性球菌中,葡萄球菌属的数量占第一位^[6],包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌等。其中又以耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistance *Staphylococcus aureus*, MRSA)菌株为主,有文献报道可以占到80%以上^[7],另外也可见耐甲氧西林表皮葡萄球菌(methicillin-resistance *Staphylococcus epidermidis*, MRSE)。

金黄色葡萄球菌为含黄色色素、凝固酶阳性的致病性葡萄球菌,呈球形或稍呈椭圆形,直径1.0 μm左右,排列成葡萄状。无鞭毛,不能运动;无芽胞,不形成荚膜。易被常用的碱性染料着色,革兰染色为阳性。需氧或兼性厌氧,28~38℃均能生长,致病菌最适温度为37℃,pH为4.5~9.8,最适pH为7.4。

金黄色葡萄球菌可以产生血浆凝固酶、葡萄球菌溶血素、杀白细胞素、肠毒素、表皮溶解毒素等,引起严重的化脓性感染、全身性播散感染,甚至感染中毒性休克等临床症状。普通的葡萄球菌对多种抗生素敏感,例如β-内酰胺类、大环内酯类抗生素。但是,一旦细菌变异为耐药菌,则抗感染治疗变得颇为棘手。

MRSA是一类对目前所有可用的β-内酰胺类抗生素耐药的金黄色葡萄球菌^[8]。青霉素进入临床应用不久,首例MRSA于1961年在英国被发现,患者因暴露于医疗机构的细菌而发生感染^[9],之后MRSA感染以惊人的速度在世界范围内蔓延,据估计每年大约有十万人因为感染MRSA而住院治疗。在我国,MRSA

作者单位:100044 北京,北京大学人民医院外科 ICU

通讯作者:李纾,Email:ls_lancet@yahoo.com.cn

感染形势尤为严峻,感染率仅次于日韩两国。卫生部全国细菌耐药监测网在2006年到2007年间对84家医院的统计结果显示,国内医院MRSA的感染率平均在56%左右,个别医院甚至高达70%,而重症监护室中,MRSA的感染率比普通病房高出20%~30%。在美国以及欧洲的大部分国家,虽然MRSA感染也日渐增多,但感染率平均在20%~45%左右,少数欧洲国家如丹麦、瑞典、荷兰等,感染率可以低于1%。而且,近年来MRSA患者并非都因暴露在细菌中而感染(即社区获得的MRSA日渐增多)^[10,11]。

MRSA毒性并不比普通的金黄色葡萄球菌更强,但由于其耐药性,使很大一部分抗生素失去作用,使治疗更为困难。甲氧西林之所以能够杀死病菌,是由于其能够和细菌中一种被称为青霉素结合蛋白的酶结合,使这种酶失去活性。该酶参与细菌细胞壁的合成,一旦失去活性,细菌无法形成细胞壁,随即被杀灭。但MRSA能产生一种特殊的多功能青霉素结合蛋白-2 α ,其与抗金黄色葡萄球菌抗生素亲和力极低,使细菌不被抗生素杀灭,形成高度的耐药性;另外,MRSA还产生一种表面蛋白-黏附素,当致病的MRSA趋向宿主并附着到宿主细胞时,细菌借助其产生的黏附素紧紧黏附在宿主细胞上,进而侵犯宿主细胞组织而引起感染;MRSA的荚膜因同时具有抵抗及逃避宿主细胞吞噬作用和抵御宿主细胞免疫调理作用,保护细菌自身不被宿主所消灭。

院内感染MRSA与社区相关MRSA相比较,前者对较多的抗生素有耐药性、产生的毒素不同、导致耐药的基因类型也不同^[12]。

2. 链球菌及其致病机理:链球菌(*Streptococcus*)也是外科ICU中可见到的革兰阳性球菌,该类细菌广泛存在于自然界、健康人鼻咽部以及人与动物粪便中,可分为致病性和非致病性两大类。根据其在血琼脂培养基上的溶血特征可分为三种不同类型:(1)甲型(α)溶血性链球菌又称草绿色链球菌,菌落周围出现草绿色溶血环,通常寄居在人的口咽腔、呼吸道及肠道中,致病力弱;(2)乙型(β)溶血性链球菌产生强烈的溶血毒素,在血琼脂培养基上可使菌落周围出现宽2~4 mm、界限分明、无色透明的溶血环,致病力强,能引起人类多种疾病。根据抗原构造不同,又分成A、B、C、D等18个群,在每一群中,因表面抗原的不同,又分成若干亚群,对人类有致病性的绝大多数属于A群;(3)丙型(γ)链球菌不溶血,对人类无致病作用。

与葡萄球菌类似,近年来耐青霉素链球菌的感染也越来越多。1974年至1987年美国疾病控制中心调查结果显示,耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)发生率<1%;1994年至1996年的调查结果显示PRSP发生率已升至10%,而目前已超过30%,其中半数对阿莫西林耐药。

链球菌产生耐药的机制与葡萄球菌颇为类似,肺炎链球菌有6种青霉素结合蛋白(penicillin binding protein, PBP),其中高分子量的PBP-1a、-1b、-2a、-2x和-2b是 β -内酰胺类抗生素作用的主要靶点。PBP的改变降低了细菌对 β -内酰胺类抗生素的亲和力,从而导致耐药。PBP-1a和PBP-2x突变可引起青霉素耐药性轻度

增加;PBP-2b 突变菌株对青霉素有较高的耐药性。PBP-1a 和 PBP-2x 突变也可导致头孢菌素类抗生素耐药。虽然青霉素和头孢菌素类的耐药机制不完全相同,但因其作用位点基本相同,二者极易产生交叉耐药。

二、易感因素

从宿主方面来看,人体自然携带多种细菌包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、链球菌在内的各种革兰阳性球菌^[13,14]。外科术后、患有 1 型糖尿病、吸毒、长期血液透析以及有免疫功能缺陷的患者携带细菌的比例较正常健康人高,而携带细菌的人群发生感染的几率也较未携带者要高^[15]。外科 ICU 的患者一般都接受了较大的手术,除外科伤口外,更有众多的管路进入各体腔或组织,皮肤黏膜屏障的完整性受到破坏,可谓"体无完肤",同时往往合并营养不良、免疫力低下等情况,机体抵抗力下降,细菌侵袭力相对增加,发生感染的机会也相应上升。因此手术伤口的良好愈合也是减少细菌感染的一个重要因素,不缝合的伤口感染葡萄球菌的机率相对要高^[16]。从医源性因素来看,ICU 室各种侵入性医疗操作手段如机械通气、气管切开、气管插管、留置导尿、鼻胃插管、深静脉置管以及皮质激素、放疗、化疗、抗菌药物的应用等均可能引起感染。在患者体内留置外源性物质,大大损伤了白细胞的吞噬功能^[17]。例如中心静脉置管(几乎每个患者术后都接受的操作),管道会迅速被覆一层由血液内的有形成分(纤维连接蛋白、纤维蛋白原等)组成的薄膜,有利于葡萄球菌的定植和繁殖^[18]。这些操作和治疗是救治患者所必需的,同时也损害了机体的正常防御机能。如果疏忽了对急救器械及呼吸治疗用品的消毒灭菌,留置导管时间过长,极易导致感染发生^[19]。一项对老年病科 ICU 患者医院感染的调查显示感染的危险因素包括卧床、留置尿管、静脉置管、吞咽困难和肿瘤患者^[20],下呼吸道感染的最主要发病因素是口咽部定植菌误吸,其他因素包括危重患者胃液酸度降低致胃内细菌增加、气管插管、呼吸道治疗器械污染、仰卧位等。导尿和留置尿管是 ICU 患者尿路感染的最直接危险因素,据统计留置导尿管每延长 1 d,发生菌尿症的危险性增加 5%^[21]。

三、治疗

预防 ICU 科室患者感染的基本措施:将感染患者与其他患者隔离,将医疗器械单独消毒处理,医疗人员的手部消毒,保持空气流通,避免人员拥挤等均为能阻止细菌进一步传播的手段^[22]。

对于初发感染,如果考虑为不耐药的阳性球菌,可以经验性应用药物进行治疗,青霉素及半合成青霉素等抗生素仍然是一线选择,如果对青霉素有延迟型过敏,可以考虑一、二代头孢菌素。体外试验提示万古霉素对于普通球菌的杀菌能力不如 β -内酰胺类药物^[23,24]。除非患者对 β -内酰胺类药物过敏,否则针对不耐药的球菌并不建议使用万古霉素。医学发展至今,已有多种有效且安全的抗菌药物广泛应用于临床,对于一般的非耐药细菌包括革兰阳性球菌在内,这些抗菌药物已绰绰有余。但如果感染反复或迁延不愈,就应该考虑是否存在耐药菌感染。

多重耐药菌感染在外科监护室并不少见,无论 MRSA、MRSE 或耐药链球菌,

即便是根据药物敏感试验用药,也不能控制所有的感染。但从循证医学角度来看,这方面的研究仅限于病例报告、非随机对照的回顾研究,严格来看目前没有随机对照临床研究。细菌耐药机制的多样性更增加了研究的难度。临床上对感染的治疗尤其是耐药菌的治疗,在很大的程度上都是经验治疗。在治疗过程中,应根据经验和一定的辅助检查严密观察患者对抗生素的反应。

万古霉素一种糖肽类抗菌药物,其和细菌中的另一种分子(细胞壁肽聚糖前体五肽)结合而抑制细菌细胞壁蛋白合成,因此使用万古霉素可以杀死 MRSA。目前,万古霉素是治疗 MRSA 的首选药物。但滥用万古霉素会产生其他抗药病菌,最常见的是耐万古霉素肠球菌,目前这类细菌在世界范围内甚为少见。如果患者不能耐受万古霉素,还可以考虑氟喹诺酮类药物、林可霉素或者米诺环素,但这三类药物的作用不如万古霉素强,而且在治疗中会迅速产生耐药性。目前,临床上应用氟喹诺酮类药物治疗 MRSA 逐渐增多,但由于细菌对这类药物可能迅速产生耐药性,其应用受到一定限制。

达托霉素是一种环脂肽类抗生素,其能和细菌表面的膜结合,快速使膜去极化从而影响细菌蛋白质、DNA 和 RNA 合成,最终引起细菌细胞的死亡。其对需氧的革兰阳性菌包括对一些对其他抗生素耐药的细菌具有杀菌作用^[25]。由于其潜在的副作用尤其是能引发肌炎,以前其在临床上并未得到广泛应用。但随着近年来细菌对于新型抗生素耐药性的逐渐增强,人们重新开始考虑这些抗生素的应用。有研究认为达托霉素对于葡萄球菌感染尤其是 MRSA 感染的治疗有一定的效果,而且新的剂量并没有显示出明显的副作用。

此外,近年来陆续推出的链阳霉素、利奈唑胺、替加环素等药物也具有一定的抗革兰阳性球菌的作用,有些已进入国内市场。利福平、磷霉素、呋西地酸等"老药"也在"新用"。但由于其易产生耐药的特点,仍不能作为首选。

抗生素的联合应用可以增强杀菌效果,减少耐药菌的产生。体外实验中, β -内酰胺类药物和氨基糖苷类药物联用可以增加对球菌的杀菌效果^[26],但临床试验结果显示联用和单独应用的效果并无明显差别^[27]。

抗生素的应用时间没有统一明确的标准。对于严重、威胁生命的感染,建议抗生素应用至4周甚至更长。有研究认为抗菌治疗时间控制在2周左右能将副作用降至最低,但也有荟萃分析认为该研究的对象基础病情不尽相同,其研究结果并不可靠^[28]。在抗生素应用的基础上,局部脓液、痰液的引流及尽可能早地拔出静脉导管等外源性医疗设备也是必要的。

四、展望

17世纪后叶,荷兰人列文·虎克制作了能放大200~300倍的显微镜,用这种显微镜他惊奇地观察了许多微小的生物,自此人类发现微生物的存在。1880年,Ogston 经过大量的观察和实验,描述了葡萄球菌在脓毒症和脓肿形成中的作用^[29]。100余年后的今天,细菌感染仍然威胁着人类,而革兰阳性球菌近10年来的上升尤为突出。无论是社区感染还是院内感染,其感染率都在逐渐增长,但最

终的病死率却无太大变化。随着耐药菌的日益增多,治疗日渐困难。要战胜不断变异的细菌,医学工作者还有很长的路要走。

参 考 文 献

- 1 Valero Juan LF, Campos RM, Saenz Gonzalez MC. The incidence of nosocomial infection in the Intensive Care Unit of the Hospital Clinico de Salamanca (1993-1994). *Rev Clin Esp*, 1996, 196: 281-288.
- 2 应易高, 郑鹏翔, 许福祥. 重症监护病房内 168 株获得性细菌感染临床调查. *中国实用临床医学*, 2007, 1: 32-35.
- 3 陈淑兰, 刘文博, 宋熙瑶. ICU 病房医院感染病原菌的调查分析. *哈尔滨医科大学学报*, 2003, 37: 444-446.
- 4 郑瑞强, 杨毅, 邱海波, 等. 综合性医院获得性感染调查分析. *中华医院感染学杂志*, 2000, 10: 1-3.
- 5 Lodise TP, McKinnon PS. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2005, 52: 113-122.
- 6 李雅卿, 黄卫红. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌医院感染临床分析. *中华医院感染学杂志*, 2002, 12: 151-152.
- 7 张翊, 卢建平, 任利珍, 等. 住院患者葡萄球菌属分离株临床分布与耐药性. *中华医院感染学杂志*, 2007, 17: 213-215.
- 8 Crawford SE, Boyle-Vavra S, Daum RS. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. In: Hooper D, Scheld M, eds. *Emerging infections*, 2007: 153-179.
- 9 Barrett FF, McGehee RF Jr, Finland M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital. Bacteriologic and epidemiologic observations. *N Engl J Med*, 1968, 279: 441-448.
- 10 Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA*, 1998, 279: 593-598.
- 11 Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1436-1444.
- 12 Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA*, 2003, 290: 2976-2984.
- 13 Noble WC, Valkenburg HA, Wolters CH. Carriage of *Staphylococcus aureus* in random samples of a normal population. *J Hyg (Lond)*, 1967, 65: 567-573.
- 14 Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, et al. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 1994, 19: 1123-1128.
- 15 Wenzel RP, Perl TM. The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of postoperative wound infection. *J Hosp Infect*, 1995, 31: 13-24.
- 16 Shuter J, Hatcher VB, Lowy FD. *Staphylococcus aureus* binding to human nasal mucin. *Infect Immun*, 1996, 64: 310-318.
- 17 Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest*, 1984, 73: 1191-1200.
- 18 Vaudaux P, Pittet D, Haeberli A, et al. Fibronectin is more active than fibrin or fibrinogen in promoting *Staphylococcus aureus* adherence to inserted intravascular catheters. *J Infect Dis*, 1993, 167: 633-641.
- 19 伏平. 重症监护患者医院感染分析. *中华医院感染学杂志*, 2000, 10: 271-272.
- 20 Bourdel-Marchasson I, Kraus F, Pinganaud G, et al. Annual incidence and risk factors for nosocomial bacterial infections in an acute care geriatric unit. *Rev Med Interne*, 2001, 22: 1056-1063.
- 21 Dettenkofer M, Ebner W, Els T, et al. Surveillance of nosocomial infections in a neurology intensive care unit. *J Neurol*, 2001, 248: 959-964.
- 22 Johnson PD, Martin R, Burrell LJ, et al. Efficacy of an alcohol/chlorhexidine hand hygiene program in a hospital with high rates of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. *Med J Aust*, 2005, 183: 509-514.
- 23 Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med*, 1991, 115: 674-680.
- 24 Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* and vancomycin: the sequel. *Ann Intern Med*, 1991, 115: 739-741.
- 25 Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*, 2004, 38: 1673-1681.
- 26 Miller MH, Wexler MA, Steigbigel NH. Single and combination antibiotic therapy of *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis: emergence of gentamicin-resistant mutants. *Antimicrob Agents Chemother*, 1978, 14: 336-343.

- 27 Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Ann Intern Med*, 1982, 97: 496-503.
- 28 Jernigan JA, Farr BM. Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1993, 119: 304-311.
- 29 Ogston A. Micrococcus Poisoning. *J Anat Physiol*, 1882, 17: 24-58.

(收稿日期: 2008-06-20)

(本文编辑: 温少芳)

李纾, 安友仲, 杨劲松, 等. 外科 ICU 病房中的革兰阳性球菌感染[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3(1): 80-85.