

对万古霉素敏感性下降的金黄色葡萄球菌研究进展*

李彦媚¹ 徐泽智² 徐振波^{3,4△}

(1 广州医学院 广东 广州 510182 2 南海水产研究所 广东 广州 510300 ;

3 华南理工大学轻工与食品学院 广东 广州 510641 ;4 美国马里兰大学生物医学科学系)

摘要 随着 MRSA 的越发, 万古霉素在临床上的使用越来越频繁, 成为治疗 MRSA 的最后一道防线, 然而, 对万古霉素敏感性下降的金黄色葡萄球菌的出现, 临床上抗感染治疗面临极大困难, 引起了医学界普遍的关注。本文对万古霉素敏感性下降的金黄色葡萄球菌的发展、耐药状况、作用机制、相关治疗和热门争议话题等方面的研究进展作一综述。

关键词 万古霉素中介耐药金黄色葡萄球菌; 异质性万古霉素; 中介耐药金黄色葡萄球菌; 耐万古霉素金黄色葡萄球菌

中图分类号: R978.1 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2011)01-194-04

Research on Staphylococcus Aureus Lower Susceptibility to Vancomycin*

LI Yan-Mei¹, XU Ze-Zhi², XU Zhen-bo^{3,4△}

(1 Guangzhou Medical College Guangzhou Guangdong 510182 China; 2 South China Sea Fisheries Research Institute Guangzhou Guangdong 510300 China; 3 College of Light Industry and Food Technology, South China University of Technology Guangdong 510641 China; 4 Department of Microbial Pathogenesis, University of Maryland)

ABSTRACT: With MRSA as one of the most prevalent pathogens in hospital and community, vancomycin becomes the last option for therapy of MRSA. As one of the hottest issue in medicine, emergence of non vancomycin sensitive Staphylococcus aureus had raised a dilemma for clinical therapy of MRSA. This study aims at reviewing the advance in research on non vancomycin sensitive Staphylococcus aureus.

Key words: VISA; VRSA; hVISA; Vancomycin

Chinese Library Classification: R978.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)01-194-04

随着抗生素在临床医学和畜牧业等领域的大量应用, 革兰氏阳性菌和阴性菌中的耐药性问题越来越成为公共卫生与生命科学中的热点问题^[1,2]。金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus, 金葡菌)是一种全球性医院和社区获得性感染最常见的病因, 每年引起全世界 250 万肺炎病例, 700 万耳部感染和 3 千脑膜炎病例等, 其中 40% 为致死性。自 1961 年耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, MRSA)的首次报道以来, 由 MRSA 所致的医院内感染在全球范围内呈上升趋势, MRSA 的耐药问题也随之引起日益关注^[3,4]。自 1958 年问世以来, 万古霉素作为治疗 MRSA 最常用的抗生素已经应用近 50 年, 近年来, 随着 MRSA 感染率的上升和作为医院感染重要原因的凝固酶阴性葡萄球菌的出现, 万古霉素被广泛作为治疗首选药物而大量使用, 随之出现了对万古霉素敏感性下降的金葡菌, 由此而引起的万古霉素治疗失败病例也逐渐增加。

1 历史回顾

1996 年, 日本报告了第一例对万古霉素敏感性下降的金葡菌^[5], 根据当时美国临床实验标准委员会(NCCLS)规定, 该报道菌株(Mu50)对万古霉素的最小抑菌浓度(Minimum Inhibitory Concentration, MIC)处于中介水平(8 mg/L), 属于万古霉素中介耐药金黄色葡萄球菌(Vancomycin-Intermediate Staphylo-

coccus aureus, VISA)。1997 年美国分离了两例 VISA (MIC = 8 μg/ml); 其中一例分离于 7 月密歇根州一患有腹膜炎并长期进行腹膜透析治疗的患者, 该分离株对万古霉素中度敏感, 但对氯霉素、利福平、黄胺甲基异唑敏感; 另一例分离于 8 月新泽西州一例血液感染患者中, 该分离株对庆大霉素、黄胺甲基异唑、四环素和亚胺培南敏感^[6]。2002 年 6 月, 在美国共有 8 例 VISA 感染病例的报道^[7-9]。同期, 在欧洲与亚洲多个国家均有相继报道^[10,11], 引起了医学界的广泛关注。1997 年, 日本首次报道临床分离的异质性万古霉素中介耐药金黄色葡萄球菌(heterogeneous Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus, hVISA), 并由此菌株(Mu3 株, MIC=3 mg/L)感染导致治疗失败的病例。随后大量学者对 hVISA 感染与万古霉素治疗失败的关系进行过深入的研究, 在许多国家或地区都有陆续报道, 美国、欧洲、香港等地陆续报道检出 hVISA 和异质性万古霉素耐药凝固酶阴性葡萄球菌。2002 年夏天, 美国密歇根州一妇女在截肢手术后感染耐万古霉素金黄色葡萄球菌(Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus, VRSA), 为世界上首次报道^[12]; 随后在宾夕法尼亚州(2002)与纽约州(2004)又相继报道了 2 例 VRSA 感染, 引起了世界医学界的高度重视^[13,14]。

2 MIC 标准

起初, NCCLS 规定细菌对万古霉素的 MIC ≤ 4 mg/L 为敏

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20436020) 2008 年国家建设高水平大学公派研究生项目(2008615044)

通讯作者: 徐振波, 男, 博士, E-mail: zhenbo.xu@hotmail.com

(收稿日期: 2010-08-28 接受日期: 2010-10-13)

感 ≥ 32 mg/L 为耐药;但有些 VISA 同时对替考拉宁中度耐药,因而 1998 年 CDC 建议将 VISA 称为中介度耐糖肽类抗生素的金黄色葡萄球菌 (Glycopeptides-Intermediate Staphylococcus aureus, GISA)。后来,万古霉素耐药的定义比较混乱,主要是因为由于不同国家所采用的耐药折点不同,如美国规定 MIC ≥ 32 mg/L 为耐药,在日本则 MIC ≥ 8 mg/L 为耐药^[15],因此,在日本报道的 VRSA,而在美国则为 VISA。近年来,美国临床和实验室标准化协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 每年对药敏试验执行标准中金黄色葡萄球菌相关内容进行修订,2005 年增加了耐万古霉素金黄色葡萄球菌的检测方法,倡议开展对万古霉素耐药菌的监测。根据 2006 年版 CLSI 标准定义, MIC ≥ 16 ug/ml 为 VRSA, MIC 在 4-8 ug/ml 为 VISA, MIC 为 1-2 ug/ml 为 hVISA。hVISA 被认为是 VISA 的前体,是指原代母体细菌对万古霉素敏感 (MIC ≤ 2 ug/ml),但子代中含有少量对万古霉素耐药性中介 (MIC ≥ 4 ug/ml) 的亚群,这部分细菌亚群对更高浓度的万古霉素耐药,且出现的几率为 10^{-6} 或更高。应用万古霉素选择性培养基可以从原代菌株中选择出对万古霉素 MIC ≥ 4 ug/ml 的变异株^[16]。VISA/hVISA 与 VRSA 的不同在于,VISA 和 hVISA 不含 vanA 等耐药基因,它们与万古霉素的选择压力有关。这种低水平耐糖肽类抗生素金葡菌的出现与糖肽类的大量使用有一定关系。

3 耐药状况及研究进展

随着万古霉素的大量广泛应用,近年来金葡菌对万古霉素的 MIC 值已经发生了变迁。Steinkraus 等从过去 5 年的血培养标本中收集 MRSA,对其进行万古霉素 MIC 测定,发现其 MIC 平均值逐年升高,从 2001 年的 0.62 ug/ml 升至 2005 年的 0.94 ug/ml^[17]。Wang 等对美国加州大学医院 2000-2004 年分离的 6003 株金葡菌进行药敏分析,结果显示对万古霉素敏感性下降的金葡菌所占的比例逐年上升, MIC 达 1 ug/ml 的菌株从 2000 年占 19.9% 到 2004 年升至 70.4%;同时,耐药敏感性的下降可能是临床万古霉素治疗失败的潜在因素^[18]。有研究指出,在万古霉素治疗 MRSA 菌血症中,如果 MRSA 对万古霉素的 MIC 从 ≤ 0.5 ug/ml 升至 1-2 ug/ml,则治疗成功率从 55.6% 降至 9.5%^[19]。此外,对于在之前 30 天内曾接受过万古霉素治疗的患者,其分离到的菌株普遍具有更高的 MIC 值,预示着更差的疗效^[20]。基于此,美国 CLSI 于 2006 年降低了万古霉素的 MIC 折点,VRSA 的 MIC 由原来的 ≥ 32 ug/ml 下调为 ≥ 16 ug/ml,并将 MIC 在 4-8 ug/ml 定义为 VISA,因为当 MIC ≥ 4 ug/ml 时,临床用万古霉素治疗往往失败,且细菌有发展为完全耐药的潜在危险^[21]。出于更准确的检测,2009 年 CLSI 明确规定金葡菌对万古霉素的敏感性应报告其 MIC 值,并取消应用多年的纸片扩散法^[22]。

近年来,全世界许多中心都陆续检出了 hVISA 和 VISA。各地 hVISA 检出率分别为:欧洲 0-27%,亚洲 0-26%,美国 0-3.1%,巴西 3%。根据 2004 年亚洲耐药致病菌监测网 (Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens, ANSORP) 的数据显示,在亚洲多个国家分离的 1357 株 MRSA 中,hVISA 的检出率为 4.3% (58 株) 为 hVISA^[23]。在我国,在这方面的研究刚刚起步,目前尚无 VRSA 报道,但已有 hVISA 和 VISA 的报

道。2004 年马筱玲等报道安徽省 hVISA 检出率为 14.3%^[24];2006 年余方友等在 112 株金葡菌中发现 6 株对万古霉素的 MIC 为 4 ug/ml,根据 CLSI 2006 年的标准确定为 VISA^[25]。2008 年廖康等在 45 株 MRSA 中共检出 hVISA 7 株,检出率为 15.6%^[26]。目前在世界范围内,VISA 和 VRSA 仍不多见,相比之下 hVISA 更常见。而随着万古霉素 MIC 的变迁,hVISA 已经出现在万古霉素 MIC < 2 ug/ml 的范围内,其感染提示临床预后更差。有报道指出,MRSA 菌血症的治疗中,hVISA 的感染与万古霉素治疗失败高度相关^[27]。Maor 等通过分析 264 例 MRSA 菌血症的菌株发现,6% (16) 为 hVISA,其中 75% (12) 的病例漏诊,50% (8) 的患者最终死于 hVISA 败血症^[28]。因此,hVISA 越来越引起临床工作者的关注,日益成为研究的热点;普遍认为应加强对 hVISA 的筛查。

4 对万古霉素的耐药机制

万古霉素属于糖肽类抗生素,临床上主要应用于革兰阳性菌的治疗。其作用机制是通过与一个或多个肽聚糖合成中间产物 D-丙氨酰-D-丙氨酸结合形成复合物,阻断肽聚糖合成中的转糖基酶、转肽基酶以及 D-D 羧肽酶作用,使细胞壁无法合成,进而造成细菌死亡。其耐药机制主要包括如下方面:1. 耐药基因。1988 年在法国分离到第一株携带万古霉素高水平耐药肠球菌基因 vanA 的屎肠球菌后,医学界就开始担忧该耐药基因传播给毒性更强的 MRSA。1992 年, Noble 等成功将肠球菌耐药基因 vanA 通过结合转移传递给金葡菌,构建了 VRSA,在理论上证实了 vanA 可以从肠球菌转移至金葡菌^[29]。自 1996 年临床分离到 VISA 后,虽然临床 VISA 的报道越来越多,但并没有 vanA、vanB、vanC 等基因检出的报道^[13,15]。直至 2002 年美国分离的两株 VRSA 中,首次检出了 vanA 基因。2003 年 Weigel 等发现 vanA 存在于一个 57.9×10^3 的多重耐药质粒中,该质粒含有完整的 Tn1546 转座子,与万古霉素耐药有关,该研究证实了其来源为共同分离的粪肠球菌^[30]。因此,VRSA 的出现是由于获得了肠球菌耐药基因 vanA 的结果。而在此之前,有研究报道粪肠球菌与金葡菌均可产生相似的能促进质粒编码 vanA 的转移性信息,为 vanA 基因的质粒传播提供了理论基础^[31]。通过耐药基因获得的万古霉素耐药,一般呈高水平表达,其 MIC 可达 128 ug/L 或更高。但临床分离的 VISA 和 hVRSA 均不存在肠球菌中的 vanA、vanB、vanC、vanD 和 vanE 等基因,因此对万古霉素一般呈中低度耐药。研究结果表明,hVISA 和 VISA 中的确存在一些不同于 VRSA 的表型和分子特征的改变,如 agr、pbp2、pbp4、pbpD、sigB、ddh、tcaA、waSR 等表达的改变^[32]。例如 vraSR 调节系统在 Mu50、Mu3 表达上调,该调节系统可正向调节细胞壁肽聚糖的合成,导致细胞壁增厚^[33]。临床 VISA 与 hVISA 对万古霉素可表现为中度或异质性耐药,目前看来,两者的耐药机制并不完全相同,尤其在体外实验中,两者均可以诱导出高耐药亚克隆^[34]。因此,对万古霉素的耐药可能是多因素影响的结果,其具体耐药机制还有待于进一步研究。2. 细胞壁结构的改变。肽聚糖链是金黄色葡萄球菌细胞壁的基本结构,与 B-内酰胺类抗生素不同,万古霉素的作用机制主要通过肽聚糖前体 D-丙氨酰-D-丙氨酸 C 末端结合,阻止转糖基 (肽聚糖延伸) 和转肽 (交联) 作用,抑制细胞壁的合成,导致细菌

死亡^[35]。(1)细胞壁增厚 细胞壁增厚是金葡菌对万古霉素耐药的重要机制。Hiramatsu 等应用透射电镜观察第 1 株 VISA Mu50 的细胞壁增厚现象,发现其细胞壁厚度约为质控菌的 2 倍;另外,从美国密歇根分离的 VISA,其肽聚糖水解酶活性显著减低,而当其酶活性恢复正常时,细胞壁增厚减少且恢复对万古霉素的敏感性^[15]。Hanaki 等发现 Mu50 细胞摄取 ¹⁴C 标记的 N-乙酰葡萄糖胺增多,细胞外基质分泌增多,对 Mu50 与 Mu3 进行对比,发现 Mu50 株的细胞壁厚度约为对照菌的 2 倍^[36] 约为 Mu3 的 1.4 倍,肽聚糖层为 30-40 层^[37]。增厚的细胞壁具有隔离屏障作用,阻碍万古霉素分子接近其作用靶位,从而降低其作用单位。目前阐述该机制有"阻摩现象(Clogging Phenomenon)"和"亲密诱捕(affinity trapping)",前者基于 hVISA 和 VISA 细胞壁肽聚糖合成增加,D-丙氨酰-D-丙氨酸残基增多,并作为盲端与万古霉素结合,使大部分万古霉素结合在细胞壁外层,故万古霉素难以到达细胞壁内层与其作用靶位结合,而后者则认为抗生素分子被细胞壁外层结合,万古霉素不能与肽聚糖的活性靶位结合而导致耐药^[15,38]。在临床分离的 VISA 和 hVISA 均能观察到存在不同程度的细胞壁增厚现象,研究表明,细胞壁增厚的程度与耐药 MIC 高度相关。一般仅通过细胞壁增厚的耐药(未检出 vanA 基因)为低水平表达, MIC 不超过 32 ug/ml。因此,细胞壁增厚是金葡菌对万古霉素耐药的共同表型特征^[38,39]。细胞壁增厚的原因包括:一、肽聚糖合成过多;二、肽聚糖水解酶活性显著减低,旧肽聚糖层脱落减少,新生的肽聚糖层在细胞膜表面产生并取代外层的旧肽聚糖,细胞壁明显增厚同时细胞自溶活性下降^[40]。细胞壁增厚的分子机制是基因突变,其厚度和成分的改变与基因突变具有相关性。Avison 等将 VISA 菌株(Mu50)与 VSSA 菌株(N315、EMRSA-16 和 COL)的基因组进行比较,研究表明 Mu50 的基因组存在几处突变,其中包括细胞壁生物合成过程中具有重要作用和中间转化基因的功能缺失,从而使其产生对万古霉素的耐药性^[41]。(2)青霉素结合蛋白(penicillin-binding proteins, PBP)合成改变 PBP 存在于细胞膜上,为抗生素的作用靶位,能与 β -内酰胺类抗生素(如青霉素)结合。金葡菌有 5 种生物活性不同的 PBP,即 PBP1(85×10^3)、PBP2(81×10^3)、PBP3(73×10^3)、PBP4(70×10^3)和 PBP5(45×10^3),其中 PBP2、PBP4 与耐药性密切相关^[42]。Moreira 等 VRSA 与 VSSA 相比, PBP2 的产量明显增加,且体外实验室表明,其产量与该菌株对万古霉素的 MIC 呈正相关,推测 PBP2 与万古霉素竞争结合肽聚糖前体上的靶位,从而降低对万古霉素的敏感性^[43]。与此同时,其他 PBP 如 PBP1、PBP3、PBP4 等产量也有增加。Finan 等在体外诱导 VISA 并通过其与 VSSA 的比较发现,在 VISA 中 PBP4 活性显著减低^[44]。羧肽酶 PBP4 介导从交联肽五肽上切除 D-丙氨酸残基,避免过多的 D-丙氨酰-D-丙氨酸五肽形成,使万古霉素能有效地作用于金葡菌。因此, PBP4 表达的减少与万古霉素的耐药性呈相关作用,是 VISA 的部分表型特征。但是, PBP 对万古霉素耐药的机制尚未完全阐明,有待进一步研究。

5 实验室检测

VRSA 的检测主要是针对 hVISA 和 VISA 的检测,由于目前对 VRSA 耐药的分子机制尚未研究清楚,无法从基因水平对

进行检测,只能通过表型检测进行确定,主要方法包括:1.K-B 法。采用 30 μ g 万古霉素纸片,根据 NCCLS 标准对抑菌环直径进行判断 ≥ 15 mm 为敏感, ≤ 14 mm 应进一步做 MIC 检查,如果抑菌环中出现耐药的菌落,即为可疑 hVISA。2.琼脂稀释法和肉汤稀释法。此为 NCCLS 推荐的检测 VRSA 及其 MIC 的参考方法。稀释法规定葡萄球菌对万古霉素的 MIC $\leq 4\mu$ g/ml 为敏感, $\geq 32\mu$ g/ml 为耐药。该法与 K-B 法能用于 VISA 和 VRSA 的检测,但无法检测出 hVISA。3.菌谱分析法。本法采用万古霉素选择性培养基,在每块平板上点种一定量的菌液,24 小时孵育后进行菌落计数。该法不但能用于 VISA 和 VRSA 的检测,还可用于 hVISA 的检测,且灵敏度达 10^{-6} 。4.万古霉素联合 β -内酰胺类抗生素快速筛选法。该方法基于 β -内酰胺类抗生素能够诱导 hVISA 对万古霉素的耐药性增加,有利于 hVISA 的检出,从而建立了万古霉素联合 β -内酰胺类抗生素快速筛选法。5.E- 试验法。该方法结合了 K-B 法和稀释法,可以检测出 hVISA 的 MIC,能用于各种耐药情况的金葡菌(VRSA、VISA 和 hVISA)的检测。

6 相关问题

6.1 万古霉素的血药浓度

万古霉素曾经是好多年来针对 MRSA 感染惟一的抗生素,但近年来万古霉素治疗失败的报道屡见不鲜,有学者提出,应提高万古霉素治疗的血药浓度。2005 年 2 月美国胸科协会(ATS)和美国感染病协会(IDSA)颁布的医院获得性肺炎指南中建议,治疗 MRSA 所致的医院获得性肺炎时应提高万古霉素的血药浓度,从而提高疗效。然而也有研究显示,提高万古霉素的血药浓度或曲线下面积(AUC)并不能改善患者的生存率。此外,高浓度的万古霉素带来了更多的不良反应,故有学者提出,对于这类患者临床建议选用替代万古霉素的药物。提高万古霉素血药浓度能加强其作用活性,有其积极性的一面,但在临床应用中,很多患者(如持续性 MRSA 菌血症)病程往往长达数周,这时 MRSA 菌株在体外培养时出现生长速率减慢的现象,对万古霉素 MIC 也逐渐升高,表现为对万古霉素敏感性下降甚至耐药。

6.2 治疗 VRSA 感染的对策

一般来说,广谱抗生素被大量应用于复杂性混合感染的治疗,但由于其对非致病菌不加区别地加以杀伤,从而使细菌易于产生耐药性,并迅速蔓延。对于目前出现对万古霉素耐药的 MRSA,只能使用如下的窄谱抗生素:1.利奈唑烷(Linezolid),主要针对 VISA 或 hVISA,在肽链合成的初始阶段起作用,交叉耐药现象较少,目前在临床上广泛应用,但有引起神经病变的副作用。2.链阳菌素类,如达福普汀(Dalfopristin),喹努普汀(Quinupristin),该类抗生素可与细菌 70s 核糖体的 50s 亚基不可逆地结合,抑制细菌蛋白质的合成,与利奈唑烷联合可应用于治疗 VRSA 感染。3.脂肽类,如达托霉素(Daptomycin),为广谱的治疗革兰氏阳性菌抗生素,疗效较高,同时毒副作用和耐药性较低,无交叉耐药。其余如四环素、庆大霉素、红霉素和利福平等,也可根据临床需要,用于 VISA 或 VRSA 的治疗。

6.3 防治措施

对于 VRSA 的长远解决方法是防治,首先是合理使用抗生

素,因为抗生素的大量滥用,是耐药性普遍泛滥的根本原因^[1,2];其次,尽可能减少医院内感染;第三,加强对 VRSA、VISA 和 hVISA 的监测以及耐药机制的研究,建立快速、特异、灵敏的检测方法,做到早预防、早发现、早治疗。

参考文献(References)

- [1] Xu Z et al. Occurrence and characteristics of class 1 and 2 integrons in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients in southern China[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47: 230-234
- [2] Xu Z. Integron-bearing methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in South China, 2001-2004 [J]. FEMS Microbiol Lett, 2008,278: 223-230
- [3] Xu Z et al. Nosocomial infection caused by class 1 integron-carrying *Staphylococcus aureus* in a hospital in South China[J]. Clin Microbiol Infect, 2007, 13: 980-984
- [4] Xu Z et al. First confirmation of integron-bearing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Curr Microbiol,2008,57: 264-268
- [5] Hiramatsu M et al. Methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility [J]. J Antimicrob Chemother, 1997,40: 135-146
- [6] Centers for Disease Control and Prevention. Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-United States, Sept. 1997[J]. Morb Mortal Weekly Rep, 1997,46: 813-815
- [7] Sievert D et al. *Staphylococcus aureus* to vancomycin-United States[J]. Morbid Mortal Weekly Rep, 2002,51: 565-567
- [8] Smith TL et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*[J]. N Engl J Med, 1999,340: 493-501
- [9] Fridkin SK et al. Vancomycin-intermediate and -resistant *Staphylococcus aureus*: what the infectious disease specialist needs to know[J]. Clin Infect Dis, 2001, 32: 108-115
- [10] Kim M, et al. Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in Korea[J]. J Clin Microbiol, 2000,38: 879-881
- [11] Ploy MC et al. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus* in a French hospital[J]. Lancet, 1998,351: 1212
- [12] Chang S et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene [J]. N Engl J Med, 2003,348: 1342-1347
- [13] Centers for Disease Control and Prevention CDC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-Pennsylvania, 2002 [J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2002,51: 902.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention CDC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-New York 2004 [J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2004,53: 322-323
- [15] Hiramatsu M et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance [J]. Lancet Infect Dis, 2001,1: 147-155
- [16] Kim M et al. Clonal spread of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a university hospital in Korea [J]. J Clin Microbiol, 2002,40 :1376-1380
- [17] Steinkrans A et al. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-2005[J]. J Antimicrob Chemother, 2007,60: 788-794
- [18] Wang B et al. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-years period[J]. J Clin Microbiol, 2006,44: 3883-3886
- [19] Sakoulas C et al. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. J Clin Microbiol, 2004,42: 2398-2402
- [20] Moise D et al. Microbiological effects of prior vancomycin use in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia [J]. J Antimicrob Chemother, 2008,61: 85-90
- [21] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing: sixteenth informational supplement CLSI document M100-S16 [C]. Vol 26 Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006. 1-177
- [22] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing: nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S19 [C]. Vol 29 Pennsylvania : Clinical and Laboratory Standards Institute,2009, 1-149
- [23] Song E et al. Emergence in Asian Countries of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004,48: 4926-4928
- [24] 马筱玲. 异质万古霉素耐药葡萄球菌分离及生物学特性观察[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2004,24: 583-586
Ma Xiao-ling. *Staphylococcus* hetero-resistance to vancomycin: detection and biological characteristics[J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2004,24: 583-586
- [25] 余办友. 万古霉素对金黄色葡萄球菌体外抗菌活性研究[J]. 中国微生物生态学杂志, 2006, 18: 240-242
Yu Fang-you. Survey on resistance of the isolates of *Staphylococcus aureus* to Vancomycin in vitro [J]. Chinese Journal of Microecology, 2006, 18: 240-242
- [26] 廖康. 异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌的检测与分析[J]. 中华临床实用医学, 2008, 12: 4-5
- [27] Abstracts of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona, Spain, April 19-22, 2008[J]. Clin Microbiol Infect,2008,14 Supp 7
- [28] Maor Y et al. Prevalence and characteristics of heteroresistant vancomycin -intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia in a Tertiary Care Center[J]. J Clin Microbiol, 2007,45: 1511-1514
- [29] Noble WC et al. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*[J]. FEMS Microbiol Lett, 1992,72: 195-198
- [30] Weigel Q et al. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*[J]. Science, 2003,302: 1569-1571
- [31] Showsh P et al. Vancomycin resistance plasmid in *Enterococcus faecalis* that encodes sensitivity to a sex pheromone also produced by *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001,45: 2177-2178
- [32] Sakoulas G et al. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains [J]. Clin Infect Dis, 2008,46 Suppl 5: S360-s367
- [33] Kuroda H et al. Two-component system *VraSR* positively modulates the regulation of cell-wall biosynthesis pathway in *Staphylococcus aureus*[J]. Mol Microbiol, 2003, 49: 807-821

(下转第 186 页)

一线、二线城市的大医院,而三线以下城市及乡镇医院每年需要做导管介入手术的患者数量不足,这些医院无法开展相应介入诊疗服务,这就导致某个地区所有的患者都集中在个别大医院,造成大医院出现看病难、住院难的问题。而一些偏远地区的居民由于地理条件、经济条件等的限制,很少去大城市的医院进行看病查体,往往忽视对冠心病和外周血管疾病的防治和发现,耽误病情,甚至威胁生命。

微型移动导管手术室在平时可以通过定期到各个三线以下城市乡镇的医院巡诊帮助解决这一难题。通过带去先进的医疗设备和高水平的专家团队,服务于民众,既方便了以往只能到大医院接受心血管介入诊治的患者,又可以发现一些不去大医院检查的高危患者,同时还可以缓解大医院患者过多、医院压力过大的困境。巡诊服务范围主要包括冠脉造影检查、支架植入术、射频消融术、先心病封堵术、瓣膜置换术等心血管系统常规介入检查治疗以及外周血管闭塞性疾病的诊断和治疗。相信随着经济的不断发展,公民卫生保健意识的不断提高,日常体检项目的逐渐拓展,这种微型移动导管手术室的巡诊模式一定会越来越普及。

微型移动导管手术室的研制及其民用模式的研究,将对我国医疗卫生系统产生巨大深远影响,提升卫生保障及救治水平,拓展卫生保障及救治范围,革新现有卫生保障及救治的相关理念。

参考文献(References)

[1] Amman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(2): 210-247

[2] McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, et al. Hospital improvement in time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 1999 to 2002 [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(1): 45-51

[3] Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM) -3/4 analysis[J]. Circulation, 2005, 111(6): 761-767

[4] Zhang Q, Zhang RY, Qiu JP, Shen W F, et al. Prospective multicenter randomized trial comparing physician versus patient transfer for primary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction. [J] Chin Med J (Engl), 2008, 121 (6): 485-491

[5] Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is time (almost) everything? [J] Am J Cardiol, 2003, 92:824-826

[6] Aguirre FV, Varghese JJ, Kelley MP, et al. Rural inter-hospital transfer of ST-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary revascularization: the Stat Heart Program [J]. Circulation, 2008, 117(9): 1145-1152

[7] 姜芸, 卢祖洵, 余万霖. 586 例车祸重伤员救治的公共卫生相关问题分析 [J]. 中国社会医学杂志, 2006, 23(4): 228-230

Jang Yu, Lu Zu-xun, Yu Wan-xian. The Analysis of the Public Health Problems from 586 Serious Injured Cases at Traffic Accidents [J]. Chinese Journal of Social Medicine, 2006, 23(4): 228-230

[8] 吴恒义. 地震伤的特点和救治策略 [J]. 创伤外科杂志, 2008, 10(5): 413-415

Wu Heng-yi. Characteristics and treatment strategies of the wound in earthquake [J]. J Trauma Surg, 2008, 10(5): 413-415

(上接第 197 页)

[34] Sieradzki R et al. Decreased susceptibilities to teicoplanin and vancomycin among coagulase-negative methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998,42

[35] Cottrelvalin A. Vancomycin resistance in gram-positive cocci [J]. Clin Infect Dis, 2006,42 Suppl 1: 25-34

[36] Hanaki H et al. Activated cell wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strains Mu3 and Mu50[J]. J Antimicrob Chemother, 1998,42: 199

[37] Hanaki H et al. Increase in glutaminon-acetylated muropeptide in the peptidoglycan of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus strain Mu50[J]. J Antimicrob Chemother, 1998,42:315-320

[38] Cui L et al. Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus [J]. J Clin Microbiol, 2003,41: 5214

[39] Palazzo I et al. First report of vancomycin-resistant staphylococci isolated from healthy carriers in Brazil [J]. J Clin Microbiol, 2005,43: 179-185

[40] Sieradzki K et al. Alterations of cell wall structure and metabolism

accompany reduced susceptibility to vancomycin in all isogenic series of clinical isolates of Staphylococcus aureus[J]. J Bacteriol, 2003,185: 7103-7110

[41] Avison M et al. Preliminary analysis of the genetic basis for vancomycin resistance in Staphylococcus aureus strain Mu50 [J]. J Antimicrob Chemother, 2002,49: 255-260

[42] Boyle-Vavra S et al. Transcriptional induction of the penicillin-binding protein 2 gene in Staphylococcus aureus by cell wall-active antibiotics oxacillin and vancomycin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003,47: 1028-1036

[43] Moreim B et al. Increased production of penicillin binding protein, increased detection of other penicillin binding proteins, and decreased coagulase activity associated with glycopeptide resistance in Staphylococcus aureus [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997,41: 1788-1793

[44] Finan T et al. Role of penicillin-binding protein 4 in expression of vancomycin resistance among clinical isolates of oxacillin-resistant Staphylococcus aureus [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001,45: 3070-3075