

(5):307-311.

[23] 范文生,李亚里,杨怡卓,等. 基因芯片技术检测宫颈病变中 HPV 感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(7): 745-747.

[24] Bachtary B, Obermair A, Dreier B, et al. Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer[J]. Internat J Cancer, 2002, 102(3): 237-243.

• 综 述 •

CD147 在肿瘤诊断、治疗及预后判断中的作用研究进展

聂珍琳, 唐志鹏 综述, 王书奎[△] 审校

(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院中心实验室, 江苏南京 210012)

关键词: CD147; 肿瘤; 诊断; 治疗; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.06.051

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)06-0743-04

CD147 又称细胞外基质金属蛋白酶诱导因子 (EMMPRIN), 是相对分子质量为 $(50 \sim 60) \times 10^3$ 的单次跨膜糖蛋白, 属免疫球蛋白 (Ig) 超家族成员^[1]; 存在于多种物种中, 在不同物种中具有不同名称, 如 M6、Neurothelin、5A11、HT7、OX-47、CE9、EMMPRIN、Basigin 和 gp42。CD147 体内分布范围广, 不仅与肿瘤增殖、扩散密切相关, 还参与多种生理功能, 如淋巴细胞应答、精子产生、植入与受精作用, 神经系统早期功能等。

1 CD147 生物学特点

1.1 CD147 结构和分布 CD147 编码基因位于 19 号染色体 p13.3, 编码 1 个相对分子质量为 29×10^3 的骨干蛋白质; 常见标准亚型是单链 I 型跨膜分子, N 端起始码之前的非编码区长度约 115 bp, 编码区编码 269 个氨基酸, 包括由 21 个氨基酸组成的信号肽, 186 个残基长度的胞外区、21 个氨基酸的跨膜区和 C 端 41 个残基的胞内区。胞外区含有 3 个天冬酰胺糖基化位点, 其中 2 个位于 N 端 Ig 结构域, 1 个位于靠近胞膜的 Ig 结构域。用内切糖苷酶 F 处理 CD147 后, 相对分子质量可降至 28×10^3 。CD147 分子的 N 端高度糖基化, 但糖基化程度具有组织特异性, 而且在不同种属中, 由于分布不同, 其糖基化方式也有所不同, 不同的糖基化方式又使得蛋白发挥不同的功能^[2]。跨膜区包括 3 个亮氨酸和 1 个苯丙氨酸, 且每隔 7 个氨基酸出现 1 次, 为典型的亮氨酸拉链结构, 胞外 4 个半胱氨酸形成 2 个二硫键构成典型的 IgSF 半球型结构域。这些不同区域单元是 CD147 多功能的结构基础。

CD147 在人、鸡、大鼠和小鼠造血和非造血干细胞中均有广泛表达, 如单核细胞、粒细胞、上皮细胞和内皮细胞等。静止的 T 淋巴细胞表达较弱, 活化的 T 淋巴细胞和单核细胞呈高表达。人体胸腺、子宫、骨骼肌、脊髓中表达量较低, 在胎盘、肺、肾、甲状腺、骨髓中较高。CD147 也存在于中枢神经系统, 其表达与中枢神经系统内皮细胞的成熟程度一致, 是血脑屏障形成的标志之一。在表皮细胞基底层、毛囊外根鞘细胞和毛基质细胞中也有 CD147 的表达, 且随着细胞的分化, 表达逐渐减少。CD147 还表达于精子头部、Muller 细胞表面、视网膜色素上皮和光感器细胞, 破坏 CD147 编码基因可导致光感器的退化变性、视网膜电图振幅下降和发育障碍^[2]。CD147 在多种恶性肿瘤中高表达, 包括骨巨细胞瘤、泌尿系统肿瘤、肺癌、乳腺

[25] Ylitalo N, Josefsson A, Melbye M, et al. A prospective study showing long-term infection with human papillomavirus 16 before the development of cervical carcinoma in situ[J]. Cancer Research, 2000, 60(21): 6027-6032.

[26] 蔡兰兰, 樊冰, 张松, 等. TCT 与高危型 HPV DNA 检测在宫颈病变中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(9): 949-950.

(收稿日期: 2011-12-12)

癌等; 在许乳腺癌、卵巢癌、肺癌和膀胱癌的癌细胞中 CD147 表达水平和肿瘤恶性程度相关^[3]。

1.2 CD147 功能 CD147 是受体免疫球蛋白家族成员之一, 与免疫系统的生成、发育及功能密切相关。CD147 在精子发生、淋巴细胞应答、单羧酸转运蛋白 (MCT) 的表达中具有重要作用。CD147 作为 γ 分泌酶的调节亚基, 与阿尔茨海默病的淀粉蛋白 B 肽的生成有关^[4-6]。CD147 基因敲除小鼠缺乏基质金属蛋白酶 (MMP) 调节、精子生成、淋巴细胞应答及神经系统早期功能, 可导致雌鼠不育^[4]。CD147 还与质膜的 MCT-1 和 MCT-3 的运输有关, 在 CD147 基因敲除小鼠的视网膜上, 这些转运蛋白的积聚明显减少。血脑屏障中包含 CD147, 且与结合素类有关, 说明 CD147 与细胞黏附功能有关。CD147 还与许多病理过程相关, 如风湿性关节炎、实验性肺损伤、动脉粥样硬化、丙型肝炎病毒所致慢性肝病、局部心肌缺血损伤和心力衰竭。由于具有抑制 T 细胞活性的功能, 抗 CD147 抗体可用于移植患者的治疗。

2 CD147 与肿瘤

2.1 在肿瘤发生、发展中的作用 CD147 在肿瘤生长、浸润和转移中具有重要作用; 多种肿瘤都存在不同程度的 CD147 高表达, 可能与促进淋巴转移和肿瘤生长有关。CD147 促进肿瘤生长的具体分子机制尚不明确, 可能通过改变肿瘤生长微环境, 刺激成纤维细胞分泌 MMP, 从而引起细胞外基质降解, 促进肿瘤细胞侵袭和转移。作为 MMP-1、MMP-2 和 MMP-3 的主要刺激因子, CD147 在许多恶性肿瘤细胞中的表达明显增高, 并与肿瘤浸润和转移相关。有研究显示, 表达于肿瘤细胞表面的 CD147 可通过肿瘤细胞与肿瘤间质中成纤维细胞的相互作用促进成纤维细胞分泌 MMP-1、MMP-2 和 MT1-MMP, 也可通过肿瘤细胞与肿瘤细胞间的相互作用促进肿瘤细胞分泌 MMP-2^[7]。随着研究的深入, Tang 等^[8]发现 MMP 的增加又可促进肿瘤基质中可溶性 CD147 的表达。

CD147 具有诱导血管生成的功能, 可通过分泌血管内皮生长因子 (VEGF) 促进肿瘤新生血管的形成。Tang 等^[8]的研究证实 CD147 介导肿瘤和基质之间的相互作用, 加速肿瘤血管生成。CD147 的过度表达可促进 VEGF 和 MMP 的大量产生, 加速肿瘤血管的生成和生长。因此, CD147、MMP、VEGF

[△] 通讯作者, E-mail: sk_wang@njmu.edu.cn.

三者共同作用刺激肿瘤血管的生成,从而促进肿瘤转移。

2.2 在肿瘤诊断中的作用 Mamori 等^[9]报道 CD147 在肿瘤组织中的染色程度明显高于非肿瘤组织,甚至可用于直径小于 15 mm 早期肝细胞癌(HCC)针吸活检组织样本的病理学诊断。Newman 等^[10]研究发现,全身性荧光标记抗 CD147 抗体能发现头颈鳞状细胞癌的异种移植瘤(FaDu 细胞过度表达 CD147)。该方法有望用于诊断根治性前列腺切除术后的前列腺癌微转移和残余癌细胞的转移。Tsai 等^[11]研究表明,HCC 中 CD147 高表达及 matriptase 免疫染色评分与肿瘤分期及 TNM 分级明显相关,说明 CD147 和 matriptase 都是 HCC 诊断和疗效判断的有效标志物。

CD147 是早期前列腺癌和微小转移灶中最广泛表达的蛋白,在绝大多数具有转移性的前列腺癌细胞系中都存在高表达,为以 PET/CT 的分子成像系统为基础,发展新的 CD147 引导 18 氟(18F)标记的靶向肿瘤微粒来诊断微转移前列腺癌提供了理论依据。Reimers 等^[12]认为 CD147 是可用于乳腺癌分级的重要参数,与许多病理学危险参数有关,如肿瘤分级、肿瘤大小、雌(孕)激素受体、有丝分裂指数以及生存期;90%的 CD147 阳性乳腺癌患者存在骨髓微转移灶。

2.3 与肿瘤治疗的关系

2.3.1 CD147 与亲环素类 亲环素类是一类具有肽基-脯氨酸顺返异构酶活性的蛋白家族,广泛分布于细胞内外,且与细胞内通信有关^[13];CD147 为细胞表面亲环蛋白(Cyp)A 和 CypB 的共同受体,CypA 和 CypB 在多种细胞中都能转换信号。与正常腺体组织比较,腺体癌组织中 CD147 与 CypA 均呈高表达。外源性 CypA 以剂量依赖性效应模式刺激肿瘤细胞增殖,且该效应可被抗 CD147 抗体的预处理所阻断。CypA 刺激胞外信号相关激酶 1/2(ERK1/2)和 P38 胞外信号调节激酶(MAPK)信号途径,增加 Panc-1 细胞 IL-5 和 IL-17 的分泌。炎症或促炎反应均参与肿瘤形成。IL-5 与变态反应性疾病的发病机制有关,可调节疾病所致组织损伤中嗜酸性细胞的生成、活化和定位。IL-17 可刺激包含细胞核因子 κ B (NF κ B)结合位点及启动序列的炎症趋化因子的分泌,包括 IL-8 和单核细胞化学吸引蛋白-1(MCP-1)。CypA 和巨噬细胞抑制因子(MIF)是非小细胞肺癌最主要的表达蛋白,且另有一种与 CypA 类似的新的亲环素与肿瘤转移有关。CypA 在膀胱癌、HCC、肉瘤和乳腺癌中均有过量表达。Cyp60 能与 CD147 跨膜区中含有脯氨酸的区域结合,将 CD147 从高尔基复合体运输到细胞膜上,从而调节 CD147 在细胞膜的表达。若编码脯氨酸残基的基因发生突变或用环孢菌素 A 阻断 Cyp 60 与 CD147 结合,可降低 CD147 在细胞表面的表达,为开发 CD147 表达异常所致疾病(肿瘤、风湿性关节炎、艾滋病等)的治疗方法奠定了基础。

2.3.2 CD147 与 MCT CD147 作为一种辅助蛋白,可促进 MCT 的表达和功能。酸性微环境是肿瘤细胞产生侵袭性和多药耐药性的必要条件。恶性肿瘤细胞在有氧条件下仍具有活跃的糖摄取和糖酵解功能,这种现象被称为“Warburg 效应”。绝大多数实体瘤内有缺氧区,该区域内的细胞糖酵解增加,产生大量乳酸盐,为避免胞内乳酸盐积聚引起的中毒,肿瘤细胞通过上调细胞膜转运蛋白以维持细胞内的正常 pH 值。乳酸盐的外排使细胞周围微环境酸化,从而促进肿瘤侵袭、转移和药物抵抗。目前已发现至少 14 种 MCT,MCT3 似乎只表达于视网膜,而 MCT1 和 MCT4 广泛表达于各种组织。CD147 与 MCT1 或 MCT4 共同组成功能性转运蛋白,将胞内乳酸盐转运至胞外。MCT1 和 MCT4 在内质网需与 CD147 结合才能转

运至细胞膜,缺乏 CD147 时,则被降解。MCT1 是 MCT 家族中表达最为广泛的成员,在多种肿瘤中表达增加,MCT4 则在糖酵解水平较高的组织中优先表达。在转移性乳腺癌细胞 MDA-MB231 质膜上存在局限化的 MCT4 和 CD147,而这两种蛋白的运载体是相互依赖的。抑制 MCT4 表达则可降低肿瘤细胞的转移能力,可能与抑制了 CD147 的功能有关。

若干研究通过干扰 CD147 编码基因的翻译,或通过单克隆抗体抑制蛋白质,分析 CD147 及 MCT 对细胞存活、迁移和增殖的影响。Slomiany 等^[14]的研究表明,CD147 促进 MCT 在乳腺癌细胞膜的局限化和功能调节,以 RNA 干扰技术降低 CD147 表达水平可抑制乳腺癌细胞乳酸盐外排能力和 MCT 向细胞膜的转运。Schneiderhan 等^[15]进一步通过胰腺癌体内和体外模型研究证实,沉默 CD147 基因可抑制乳酸盐的转运和肿瘤的恶性能力。Su 等^[16]的研究表明,高表达的 CD147 与 MCT1、MCT4 相互作用,促进肿瘤细胞糖酵解,加速恶性黑色素瘤的进展。用小干扰 RNA(siRNA)沉默 A375 细胞的 CD147/basigin,通过下调糖酵解可以抑制恶性黑色素瘤细胞的增殖、侵袭和 VEGF 的生成。Baba 等^[17]报道 LOVO 细胞 CD147 和 MCT1 局限于细胞表面,抗 CD147 单克隆抗体 MEM-M6/1 可抑制这些分子的结合。MEM-M6/1 抑制乳酸的摄取和释放,降低胞内 pH 值,阻断肿瘤细胞内 CD147 诱导的通过消耗糖酵解能量代谢引起的细胞死亡。

2.3.3 CD147 与肿瘤耐药性 肿瘤产生耐药性是导致化疗失败的主要原因之一。在多药耐药肿瘤细胞中,CD147 表达增加。Yang 等^[18]研究指出,CD147 高表达可增加多药耐药细胞系耐药性发展过程中的 MMP 活性;进一步的研究证实多药耐药乳腺癌治疗过程中,肿瘤细胞通过调节 CD147、MMP2、MMP9 和表皮生长因子受体(EGFR)的生成影响治疗效果^[19]。Zou 等^[20]报道,通过 RNA 干扰抑制 CD147 基因表达能减少肿瘤细胞侵袭性和致瘤性,增加 HO-8910pm 卵巢癌细胞对紫杉醇的化学敏感性。Yang 等^[21]研究表明,在顺铂耐药卵巢癌细胞系(SKOV3/DDP)中,MDR1/Pgp 和 CD147/CD98hc 复合物高表达,而在其母系细胞(SKOV3)中低表达;以 RNA 干扰技术降低 CD98hc 或 CD147 表达水平,可同时减少靶基因和 Pgp 的表达及耐药性肿瘤细胞对顺铂的 50%细胞存活剂量(IC50)。Kuang 等^[22]的蛋白质组学研究表明,在人类口腔鳞癌多药耐药细胞中存在大量 CD147 分子的相互作用;进一步研究表明,针对 CD147 的 siRNA 可诱导多药耐药人类口腔鳞癌 KB/V 细胞的凋亡,可能与凋亡抑制蛋白 XIAP 消耗有关^[23]。Jia 等^[24]报道,在鼠类淋巴瘤 P388D1 细胞中用 RNA 干扰技术沉默 CD147 能抑制肿瘤进展,增加化疗敏感性。因此,CD147 是抑制肿瘤转移和降低肿瘤耐药性的有效治疗靶点。

2.3.4 CD147 与肿瘤预后 Davidson 等^[3]研究晚期卵巢癌患者渗出液、原发性病灶和转移性病灶时发现,79%(63/80)的卵巢癌患者癌细胞和 85%(64/75)的卵巢癌患者渗出液中都可检测到 CD147 mRNA 和蛋白质,在胸腔和腹腔渗出液中的表达水平相同;在实体癌中,CD147 主要出现在癌细胞,但约 1/3 的患者基质和上皮细胞中也有表达,CD147 mRNA 在癌细胞中的表达主要见于腹腔转移灶($P=0.03$),CD147 在实体癌细胞中的表达与 MMP29 高度相关($P=0.018$);生存率分析发现,CD147 在原发性病灶细胞中的表达和所有实体癌上皮细胞中的表达与低生存率有关,说明 CD147 是可用于卵巢癌预后判断的标记物,并且和许多与肿瘤转移有关的分子

共同表达。在其他肿瘤中, CD147 的表达与大肠癌、胃癌的病理类型、转移方式相关, 在未分化癌中显著高表达, 伴血液系统和淋巴系统转移者亦呈高表达。CD147 表达与胃癌、非小细胞肺癌的淋巴结转移和病理分期明显相关。

3 小 结

CD147 分子之间及其与其他蛋白分子的相互作用还不十分明确。siRNA 是目前药物研发的焦点, 也可采用单克隆抗体阻断 CD147 的功能。如何将 siRNA 定向导入肿瘤细胞还需进一步研究。尽管 CD147 与肿瘤耐药性关系已初步阐明, 但其与多药耐药性的潜在效应机制仍不清楚。针对 CD147 能穿越血脑屏障可进行单克隆抗体治疗研究。另一方面, 肿瘤细胞具有的 Warburg 效应, 而该效应可抑制 CD147 单克隆抗体, 干扰 MCT 和氨基酸转运体, 使得肿瘤细胞易受 CD147 的调节。临床试验前期应评估单克隆抗体是否具有抗体依赖性细胞毒性, 从而选定最合适的单克隆抗体。通过调节 CD147 功能可引起免疫抑制, 但尚不能建立类似的体内效应模型。自从发现金属蛋白酶具有预防和抗肿瘤活性后, 关于 CD147 对 MMP 的抑制作用一直存在争议。CD147 对肿瘤间质相互作用的调节更需详细研究。但在肿瘤侵袭、增殖、血管发生, 肿瘤细胞新陈代谢(如糖酵解)、调节促存活信号、多药耐药性和 PI3K/Akt 信号转导等方面, CD147 都具有极重要的意义。

CD147 广泛分布于人体内, 在多种生理或病理过程中发挥重要作用, 其在肿瘤生长、浸润及转移过程中的作用是现今研究的热点。已有研究证实抗 CD147 单克隆抗体可抑制肝细胞癌异种移植物的生长和远处转移^[25]。CD147 有望成为某些肿瘤的早期诊断、预后评估及恶性分级的重要指标。相信随着研究的深入, CD147 将成为肿瘤诊断及预防的可靠指标, 也将为肿瘤治疗提供新的策略和方案。

参考文献

[1] Biswas C, Zhang Y, DeCastro R, et al. The human tumor cell-derived collagenase stimulatory factor (renamed EMMPRIN) is a member of the immunoglobulin superfamily [J]. *Cancer Res*, 1995, 55(2): 434-439.

[2] Ochrietor JD, Moroz TP, Clamp MF, et al. Inactivation of the Basigin gene impairs normal retinal development and maturation[J]. *Vision Res*, 2002, 42(4): 447-453.

[3] Davidson B, Goldberg I, Berner A, et al. EMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer) is a novel marker of poor outcome in serous ovarian carcinoma[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2003, 20(2): 161-169.

[4] Muramatsu T, Miyauchi T. Basigin (CD147): a multifunctional transmembrane protein involved in reproduction, neural function, inflammation and tumor invasion[J]. *Histol Histopathol*, 2003, 18(3): 981-987.

[5] Iacono KT, Brown AL, Greene MI, et al. CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology[J]. *Exp Mol Pathol*, 2007, 83(3): 283-295.

[6] Huet E, Gabison EE, Mourah S, et al. Role of emmprin/CD147 in tissue remodeling[J]. *Connect Tissue Res*, 2008, 49(3): 175-179.

[7] Sun J, Hemler ME. Regulation of MMP-1 and MMP-2 production through CD147/extracellular matrix metalloproteinase inducer interactions[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5): 2276-2281.

[8] Tang Y, Kesavan P, Nakada MT, et al. Tumor-stroma interaction: positive feedback regulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) expression and matrix metalloprotein-

ase-dependent generation of soluble EMMPRIN[J]. *Mol Cancer Res*, 2004, 2(2): 73-80.

[9] Mamori S, Nagatsuma K, Matsuura T, et al. Useful detection of CD147 (EMMPRIN) for pathological diagnosis of early hepatocellular carcinoma in needle biopsy samples[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(21): 2913-2917.

[10] Newman JR, Gleysteen JP, Baranano CF, et al. Stereomicroscopic fluorescence imaging of head and neck cancer xenografts targeting CD147[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(7): 1063-1070.

[11] Tsai WC, Chao YC, Lee WH, et al. Increasing EMMPRIN and matriptase expression in hepatocellular carcinoma: tissue microarray analysis of immunohistochemical scores with clinicopathological parameters[J]. *Histopathology*, 2006, 49(4): 388-395.

[12] Reimers N, Zafrakas K, Assmann V, et al. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer on micrometastatic and primary mammary carcinoma cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(10): 3422-3428.

[13] Yurchenko V, Constant S, Bukrinsky M. Dealing with the family: CD147 interactions with cyclophilins[J]. *Immunology*, 2006, 117(3): 301-309.

[14] Slomiany MG, Grass GD, Robertson AD, et al. Hyaluronan, CD44, and emmprin regulate lactate efflux and membrane localization of monocarboxylate transporters in human breast carcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(4): 1293-1301.

[15] Schneiderhan W, Scheler M, Holzmann KH, et al. CD147 silencing inhibits lactate transport and reduces malignant potential of pancreatic cancer cells in in vivo and in vitro models[J]. *Gut*, 2009, 58(10): 1391-1398.

[16] Su J, Chen X, Kanekura T. A CD147-targeting siRNA inhibits the proliferation, invasiveness, and VEGF production of human malignant melanoma cells by down-regulating glycolysis[J]. *Cancer Lett*, 2009, 273(1): 140-147.

[17] Baba M, Inoue M, Itoh K, et al. Blocking CD147 induces cell death in cancer cells through impairment of glycolytic energy metabolism[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 374(1): 111-116.

[18] Yang JM, Xu Z, Wu H, et al. Over expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer in multidrug resistant cancer cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2003, 1(6): 420-427.

[19] Li QQ, Wang WJ, Xu JD, et al. Involvement of CD147 in regulation of multidrug resistance to P-gp substrate drugs and in vitro invasion in breast cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(7): 1064-1069.

[20] Zou W, Yang H, Hou X, et al. Inhibition of CD147 gene expression via RNA interference reduces tumor cell invasion, tumorigenicity and increases chemosensitivity to paclitaxel in HO-8910pm cells[J]. *Cancer Lett*, 2007, 248(2): 211-218.

[21] Yang H, Zou W, Li Y, et al. Bridge linkage role played by CD98hc of anti-tumor drug resistance and cancer metastasis on cisplatin-resistant ovarian cancer cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(6): 942-947.

[22] Kuang YH, Chen X, Su J, et al. Proteome analysis of multidrug resistance of human oral squamous carcinoma cells using CD147 silencing[J]. *J Proteome Res*, 2008, 7(11): 4784-4791.

[23] Kuang YH, Chen X, Su J, et al. RNA interference targeting the CD147 induces apoptosis of multi-drug resistant cancer cells related to XIAP depletion[J]. *Cancer Lett*, 2009, 276(2): 189-195.

[24] Jia L, Wei W, Cao J, et al. Silencing CD147 inhibits tumor progression and increases chemosensitivity in murine lymphoid neo-

plasm P388D1 cells[J]. Ann Hematol, 2009, 88(8): 753-760.

(2): 435-444.

[25] Chen ZN, Mi L, Xu J, et al. Targeting radioimmunotherapy of hepatocellular carcinoma with iodine (131I) metuximab injection: clinical phase I/II trials[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65

(收稿日期: 2011-12-03)

• 综 述 •

耐万古霉素肠球菌的流行病学及临床检测方法研究进展

朱成宾, 窦 露 综述, 夏永祥 审校

(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院检验科, 江苏南京 210006)

关键词: 耐万古霉素肠球菌; 实验室检测; 流行病学; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.06.052

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)06-0746-03

随着抗菌药物的广泛应用, 肠球菌耐药株日益增多, 氨基糖苷类高水平耐药肠球菌 (high-level aminoglycoside-resistant enterococcus, HLAR) 和耐万古霉素肠球菌 (Vancomycin resistant enterococcus, VRE) 分离率更是快速增长^[1-3]。相关文献报道, 部分美国医院肠球菌所致重症监护病房患者感染中 28% 由 VRE 所引起^[4]。近年来, 美国国家医院感染监测系统已将其列为导致医院感染的第 4 大病原菌。VRE 的出现增加了临床治疗难度。研究显示, 粪肠球菌对抑制细菌核酸合成的药物 (如喹诺酮类) 和抑制细菌细胞壁合成的氨基西林较敏感, 而 VRE 对目前广泛应用的新型链阳菌素奎奴普汀/达福普具有耐药性^[5-6]。本文主要就 VRE 流行病学及临床检测方法研究进展作一综述。

1 肠球菌属基本特点

肠球菌属为革兰阳性球菌, 触酶阴性、水解 40% 胆汁七叶苷; 血琼脂平板上生长菌落呈灰白色、隆起、细小、 α -溶血或 γ -溶血, 极个别菌株可见 β -溶血; 在含硫乙醇酸盐肉汤中的培养物趋向卵圆形, 呈球杆菌; 兼性厌氧, 部分菌种有动力。多数菌种产吡咯烷酮肽酶 (pyrrolidone peptidase, PYRase) 和亮氨酸氨基肽酶 (leucine aminopeptidase, LAPase); 不能合成吡啶, 不产生细胞色素酶。多数菌种细胞壁产生甘油磷壁酸, 作为 Lancefield D 群抗原而被识别, Lancefield 血清分型系统中列为 D 群链球菌^[7]。肠球菌属建立于 1984 年, 已由当时的粪肠球菌和屎肠球菌 2 个菌种, 增加至目前的鸟粪肠球菌、铅黄肠球菌、坚忍肠球菌、鹌鹑肠球菌和病臭肠球菌等至少 31 个菌种^[8]。

2 VRE 流行病学特点

法国和英国学者于 1986 首次报道了 VRE^[9-10]。目前 VRE 已在许多国家成为医院感染最常见病原菌。同时, 国际性 SENTRY 抗菌药物监测计划研究结果显示, VRE 在血液感染中的比例大幅度增加, 尤其是拉丁美洲和北美洲, 拉丁美洲从 1997 年的 0% 增加到 2002 年的 5%, 北美则从 13% 增加到 18%, 同期欧洲 VRE 感染率则保持在 4%~5%^[11]。但基于地区监测的泛欧抗菌药物耐药性监测项目 (Pan-European Antimicrobial Resistance. Using Local Surveillance, PEARLS) 的研究表明, VRE 在欧洲的耐药情况可能比预想严重^[12]。VRE 感染中, 屎肠球菌占了大部分, 但 90% 的肠球菌感染曾由粪肠球菌引起。

2.1 传染源 VRE 主要存在于 VRE 感染患者粪便、尿液和血液中, 也可存在于患者伤口、口腔、胃肠道和皮肤黏膜表面, 医疗器械也是其可能感染源。VRE 在欧洲的流行可能与欧洲各国在家禽饲养中使用含 avoparcin (一种糖肽类化合物) 的饲

料有关, 人食用此类家禽后, 肠球菌易在人体内定植^[13]。VRE 在欧洲的流行好发于肾病科和血液病科, 病原菌通常是含多克隆 vanA 基因型的屎肠球菌。

2.2 传播途径 接触传播是 VRE 的主要传播途径, 因此, 医疗过程中对手的消毒非常重要。研究显示, 室温条件下, VRE 在干棉球上的存活时间长达数周^[14]。肠球菌为正常菌群, 有必要对分离自尿路感染和褥疮等患者标本的肠球菌进行鉴定, 确定是否为 VRE, 防止 VRE 播散。VRE 对氯己定、苯扎氯铵、聚维酮碘等消毒剂具有很高的敏感性, 且含乙醇的制剂可强化杀菌作用, 使用上述消毒剂进行消毒处理有利于减少 VRE 播散。

2.3 危险因素 免疫功能低下、留置导管和长期使用多种抗菌药物的患者易发生 VRE 感染, 以重症监护病房患者多见。研究表明, 对抗菌药物耐药和患者胆汁分泌减少是导致 VRE 在人体肠道内定植和生长的重要因素^[15]。

2.4 感染控制

2.4.1 控制感染源 过早接受抗菌药物治疗是肠球菌定植和生长的重要危险因素。下列情况不提倡应用万古霉素: 外科手术患者常规预防用药; 中性粒细胞减少伴发热患者的经验性治疗, 除非有证据表明感染由革兰阳性球菌引起, 且所在医院耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin resistant Staphylococcus aureus, MRSA) 分离率较高; 只有 1 次血培养结果为凝固酶阴性葡萄球菌; β -内酰胺类耐药革兰阳性球菌培养阴性患者的长期经验性治疗; 预防中心静脉留置导管和外周血管内导管感染或细菌定植; 消化道选择性脱污染; 消除 MRSA 定植; 抗菌药物相关性肠炎的初始治疗。

2.4.2 切断传播途径 由于 VRE 主要通过接触传播, 消毒在切断传播途径中尤为重要。医护人员经常洗手是很有效的措施之一。对 VRE 感染患者应进行隔离治疗, 防止交叉感染。

3 VRE 的检测方法

3.1 耐药性检测 美国临床和实验室标准化协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 公布了糖肽类抗生素 (万古霉素) 药敏试验的判断标准: 纸片扩散法 (K-B 法) 抑菌环直径不小于 17 mm 为敏感, 不大于 14 mm 为耐药; 稀释法药敏试验, 即最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 法, MIC \leq 4 μ g/mL 为敏感, MIC \geq 32 μ g/mL 为耐药。肠球菌属中不同种细菌对抗菌药物的耐药性有差异, 如屎肠球菌万古霉素耐药率是粪肠球菌的 10 倍以上, 因此肠球菌菌种鉴定有助于流行病学研究和耐药性监测。

3.1 K-B 法 该方法是 CLSI 推荐方法, 采用 M-H 培养基,