

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

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 (Methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA) 感染的流行是一个严重的临床医学及公共卫生问题。自 1961 年首次发现 MRSA 以来^[1], MRSA 分离率逐年增加, 成为医院感染重要的革兰阳性细菌, 多重耐药现象日益严重, 国外部分地区已出现对万古霉素耐药或中介的金黄色葡萄球菌^[2]。近年来, 世界各地相继发现了致病力极强的社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (community-acquired MRSA, CA-MRSA), 流行范围不断扩大, 我国也有相关报道^[3, 4]。我国是 MRSA 流行强度较高地区, 防治形势十分严峻。2010 年《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部组织国内部分专家, 对近年来 MRSA 的流行病学、耐药机制、新药研究和临床治疗的新文献进行分析整理, 形成了本《共识》。根据最新研究进展, 近期对《共识》进行了更新, 以期适合我国 MRSA 防治的实际需要。由于我国不同地区、不同医院和科室内的细菌耐药和流行情况差距较大, 建议根据当地的资料进行调整。

一、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌相关术语

1. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌: 含有 *mecA* 基因或者苯唑西林 MIC $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ 的金黄色葡萄球菌菌株, 称为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)。MRSA 对目前已经上市的所有 β -内酰胺类抗生素耐药。

2. 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:

(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 感染可以在医院内发病, 也可在社区内发病。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, 或住在长期护理机构 (养老院等)。医院发病 (hospital-onset) 是指患者入院 48 小时后, 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。

(2) 社区相关性 MRSA (community-associated MRSA, CA-MRSA) 是从门诊、住院 48 小时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。

CA-MRSA 和 HA-MRSA 在微生物学、细菌耐药及临床特点方面有较大差异(见表 1)^[1],根据这些特点可以将两者进行区分。但由于人员在医院和社区间不断流动,CA-MRSA 和 HA-MRSA 的差异日渐缩小。

表 1 医疗机构相关性 MRSA 与社区相关性 MRSA 的区别

	感染人群	感染部位	传播途径	既往病史	感染菌株的毒力	药物敏感性
HA-MRSA	住院患者,老年、体弱、慢性病或危重患者	无明显感染灶的菌血症,外科感染或侵入性导管相关感染、呼吸机相关肺炎	医疗机构内,居家接触很少传播	MRSA 感染或定植史,近期外科手术、住院、使用抗菌药物及血液透析史,留置导管	在社区的传播能力有限,通常没有 PVL 基因	多重耐药
CA-MRSA	门诊患者,多为学生、运动员、军人等健康年轻人	蜂窝织炎、皮肤脓肿,也有坏死性社区获得性肺炎、骨关节感染	社区获得性,可以在家庭或运动队内传播	无病史及接触医疗机构	容易发生社区传播,常有 PVL 基因,引起坏死性皮肤或肺部感染	对多种非 β -内酰胺类抗生素敏感

3. 耐万古霉素的金黄色葡萄球菌:临床与实验室标准学会(The Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 2006 的定义,金黄色葡萄球菌对万古霉素的 MIC < 4 mg/L 为敏感(VSSA),MIC 8 ~ 16 mg/L 为万古霉素中介(Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus, VISA),MIC > 32 mg/L 为耐药(Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus, VRSA)。

二、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药趋势

美国每年因 MRSA 感染导致死亡的患者数相当于 AIDS、结核病和病毒性肝炎的总和^[5]。我国尚无 MRSA 感染率及死亡率的全国性数据,但 MRSA 分离率及多重耐药均有增加趋势。2008 年 Mohnarin 监测资料显示^[6-7],综合医院 MRSA 分离株占金黄色葡萄球菌的 67.6%、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^[7],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%。我国 MRSA 分离株对庆大霉素、克林霉素、大环内酯类和左氧氟沙星等抗菌药物的耐药率基本上都在 80% 左右,对复方磺胺甲噁唑和利福平的耐药率低于 50%,尚未发现对万古霉素、替考拉宁、去甲万古霉素、利奈唑胺耐药或中介的分离株^[8]。我国 MRSA 分离株以 SCCmec III 型为主。

CA-MRSA 在全球的流行范围在逐步扩大,欧美国家比较严重,部分地区 CA-MRSA 占 MRSA 引起的皮肤软组织感染的 75%^[9-10]。CA-MRSA 多引起皮肤软组织感染,少数可以进展为严重的坏死性肺炎或中毒休克综合征(TSS)。CA-MRSA 的耐药性与 HA-MRSA 明显不同,多重耐药相对较少,对非 β 内酰胺类抗菌药物普遍敏感。我国 CA-MRSA 的流行情况尚不清楚,少量研究报道发病率不高,多为 SCCmec IVa 型,多数可产生杀白细胞毒素^[11]。

三、MRSA 耐药机制

MRSA 耐药机制复杂,包括由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。(1) β 内酰胺类耐药机制:MRSA 携带 *mecA* 基因在 MRSA 耐药中起决定性作用,它编码的青霉素结合蛋白 2a(Penicillin-binding protein 2a, PBP2a)与 β 内酰胺类抗菌药物的亲和力极低,使抗菌药物不能阻碍细胞壁肽聚糖层合成,从而产生耐药性。此外,正常 PBP 基因发生修饰使 PBPs 与 β 内酰胺类抗菌药物的亲和力下降,MRSA 产生大量的 β 内酰胺酶能够水解 β 内酰胺类抗菌药物,也是 MRSA 对 β 内酰胺类抗菌药物耐药的重要机制。(2) 万古霉素耐药:通过质粒转移获得 *vanA* 基因簇,细胞壁增厚、肽聚糖交联减少,青霉素结合蛋白 PBP2 产量增加、PBP4 含量降低等,阻碍万古霉素与肽聚糖前体上的靶位结合,从而对万古霉素产生耐药。(3) 多重耐药的机制:多种外源性耐药基因插入葡萄球菌基因组,形成葡萄球菌盒式染色体(Staphylococcal cassette chromosome *mec*, SCC*mec*),由于其携带 *mecA* 基因且 *mecA* 基因与其他耐药基因紧密相邻,形成基因连锁,使 MRSA 容易出现多重耐药。此外,还可通过产生多种灭活酶、多种外排系统等,产生多种抗菌药物耐药。

四、MRSA 的实验室检查

临床与实验室标准学会(CLSI)推荐用于金黄色葡萄球菌甲氧西林耐药的标准检测方法有:纸片扩散法和琼脂筛选法、肉汤和琼脂稀释法。这些检测方法均需要在 33 ~ 35℃ 条件下孵育 24 小时^[1, 12-13]。

1. 纸片扩散法:常用 1 μ g 苯唑西林和 30 μ g 头孢西丁纸片来预测 *mecA* 基因介导的苯唑西林耐药。头孢西丁纸片检测 MRSA 的敏感性和特异性高,终点容易判读,是首选的初筛方法。头孢西丁纸片结果为耐药,应报告为苯唑西林耐药。由于存在非 *mecA* 基因介导的苯唑西林耐药,如果苯唑西林纸片法结果为耐药,要检测苯唑西林最低抑菌浓度(MIC),如 $MIC \geq 4 \mu\text{g/ml}$,即使 *mecA* 基因和 PBP2a 检测为阴性,也要报苯唑西林耐药。

2. 苯唑西林琼脂筛选试验:筛选琼脂平板中含苯唑西林 6 $\mu\text{g/ml}$ 、氯化钠 4% (W/V),是很好的检测 MRSA 的方法,可以作为其他试验的确诊试验。

3. 分子生物学方法:检测 MRSA 的 *mecA* 基因,快速且特异,尤其是实时 PCR 法可以在 2 ~ 4 小时内鉴定出 MRSA。但由于凝固酶阴性葡萄球菌也可以携带 *mecA* 基因,存在假阳性的可能。

推荐 1: 选择头孢西丁筛查试验进行 MRSA 的初筛试验,初筛阳性菌株可选择以 PBP2a 乳胶凝集试验或含 6 $\mu\text{g/ml}$ 苯唑西林的琼脂平板进行确证试验。

五、常用 MRSA 治疗药物

1. 万古霉素:万古霉素(Vancomycin)是糖肽类抗生素的代表,是治疗 MRSA 感染的经典药物。万古霉素的常见不良反应是过敏反应、红人综合征和肾损害,属于妊娠 C 类药物。其在体外对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(MSSA)的杀菌作用明显慢于 β 内酰胺类,治疗 MSSA 菌血症和感染性心内膜炎方面的疗效显著低于 β 内酰胺类,因此不能将万古霉素作为金黄色葡萄球菌感染的一线药物^[14]。

近年来已经出现了 VRSA 和敏感株的 MIC 逐渐升高现象,部分治疗效果差与万古霉素剂量不足有关,因此需要根据药敏试验和血药浓度监测来指导万古霉素的使用^[2,14-15]。预测万古霉素疗效最好的药代动力学参数是 AUC/MIC 比值,目标是 AUC/MIC ≥ 400 。如果 MIC $\leq 1 \mu\text{g/ml}$,要达到此目标需要的万古霉素谷浓度为 15 ~ 20 $\mu\text{g/ml}$;如果 MIC $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ 则全部能够达到此目标;如果 MIC $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ 则即使应用强化治疗,也不能达到目标。在肾功能正常者,要使万古霉素谷浓度达到 15 ~ 20 $\mu\text{g/ml}$,推荐剂量为 15 ~ 20 mg/kg/次静脉注射(按实际体重计算)、每 8 ~ 12 小时 1 次,单次最大剂量不超过 2 g。对于怀疑为 MRSA 感染的危重病例(脓毒症、肺炎、脑膜炎或感染性心内膜炎),可以考虑应用万古霉素 25 ~ 30 mg/kg(实际体重)作为负荷剂量,但应延长输注时间到 2 小时。给药 4 ~ 5 次后,万古霉素的谷浓度可以达到稳定状态。对于严重感染者以及有病态性肥胖、肾功能不全或者分布容积随时变化的患者,建议监测万古霉素的谷浓度。

如果分离株对万古霉素的 MIC $\leq 2 \mu\text{g/ml}$,根据临床反应决定是否继续使用万古霉素,如有临床或微生物应答则可以继续应用并严密随访,否则建议应用其他替代药物。万古霉素 MIC $> 2 \mu\text{g/ml}$ 的分离株(如 VISA、VRSA),应使用其他替代药物。

2. 去甲万古霉素:去甲万古霉素是我国研制的糖肽类抗菌药物,其作用、不良反应与万古霉素相当,未发现对去甲万古霉素耐药的 MRSA^[2,16-21]。我国批准的剂量为成人每日 0.8 ~ 1.6 g,分 2 ~ 4 次静滴。儿童每日 16 ~ 32 mg/kg,分 2 次给药。近年来研究,AUC/MIC 是预测去甲万古霉素疗效的较好指标,据此推算肾功能正常成人剂量应为静脉输注 1000 mg/次、每日 2 次,体重 $> 60 \text{ kg}$ 者剂量为 1200 mg/次、每日 2 次,轻度肾功能不全者剂量为 1000 mg/次、每日 1 ~ 2 次,中度肾功能不全者剂量为 800 mg/次、给药间隔为 1 ~ 2.5 天,重度肾功能不全者剂量为 800 mg/次、给药间隔为 6 ~ 13 天,上述剂量调整尚需进一步研究^[22]。

3. 替考拉宁:替考拉宁(Teicoplanin)是从放线菌中提取的糖肽类抗生素,抗菌谱及抗菌活性与万古霉素相似,体外试验对金黄色葡萄球菌和肠球菌的抗菌活性与万古霉素相比相当或稍优,临床研究显示其与万古霉素疗效无差异,肾毒性和红人综合征等不良反应的发生率低于万古霉素^[23-25]。替考拉宁口服不吸收,肌注后的生物利用度为 94%,蛋白结合率为 90% ~ 95%,绝大部分以原型经肾脏排出。静脉注射后其血清浓度为双相分布,快速分布期的半衰期为 0.3 小时,延长分布期的半衰期约为 3 小时,随后缓慢被排出,其最终清除半衰期大约为 150 小时。每次 6 mg/kg 的剂量静脉输注 30 分钟,于 0、12、24 小时分别给药 1 次,随后每 24 小时给药 1 次,要达到 10 mg/L 的血清谷浓度需 4 天。替考拉宁组织穿透性能好,尤其是在皮肤和骨,在肾、支气管、肺和肾上腺也能达到很高的浓度,它可以进入白细胞内,不进入红细胞、脑脊液和脂肪。可用于 MRSA 引起的皮肤软组织感染、脓毒症、肺炎、骨关节感染、心内膜炎和腹膜炎。可应用于成人和 2 月龄以上的儿童,孕妇和哺乳期禁用。不良反应少见,主要有过敏反应、血小板减

少、肝肾损害等。

4. 特拉万星:特拉万星是一种糖肽类抗菌药物,通过与肽聚糖链的前体结合从而抑制细胞壁合成,对 MRSA、VISA 和 VRSA 具有杀菌作用,我国尚未批准上市。美国 FDA 批准其用于成人的皮肤软组织感染,为妊娠 C 类药物。其肾毒性较万古霉素更为常见,需要监测肌酐水平,并根据肌酐清除率来调整药物剂量^[2]。

5. 复方磺胺甲噁唑:复方磺胺甲噁唑(SMZ-TMP)对 95%~100% 的 CA-MRSA 株敏感,是门诊治疗皮肤软组织感染(SSTI)的主要选择药物之一。此外,SMZ-TMP 在治疗 MSSA 的骨关节感染、深部葡萄球菌感染(如菌血症、心内膜炎)也有一定疗效。其主要不良反应是过敏反应、溶血性贫血和中性粒细胞减少,禁用于重度肝肾功能损害者、妊娠妇女和 2 月以下儿童。由于增加发生高钾血症的风险,慎用于老年人,尤其是有慢性肾功能不全或接受肾素-血管紧张素抑制剂治疗时。

6. 克林霉素:克林霉素在欧美国家被广泛应用于敏感的 CA-MRSA 引起的儿童患者侵袭性感染的治疗,包括骨髓炎、化脓性关节炎、肺炎和淋巴结炎。克林霉素有很好的组织穿透能力,尤其是在骨和脓肿,而穿透血脑屏障的能力有限。克林霉素为抑菌剂,不建议用于治疗血流感染。体外实验表明克林霉素对 CA-MRSA 的敏感率高于 HA-MRSA,尽管存在地区差异。主要不良反应是腹泻,发生率达到 20%,常见难辨梭菌感染。儿童口服该药耐受性差,属于妊娠 B 类药物。

7. 达托霉素:达托霉素(Daptomycin)是脂肽类抗生素,通过与细胞膜结合从而干扰细胞膜功能,属于剂量依赖型的杀菌剂,仅对革兰阳性细菌有作用^[26-28]。达托霉素对金黄色葡萄球菌的敏感折点为 $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ 。蛋白结合率为 90%~95%,平均半衰期 7~11 小时,肾功能受损时半衰期可达 28 小时,78% 以原型经肾脏排泄。由于其与肺表面活性物质结合而被灭活,不能用于 MRSA 所致的肺炎。达托霉素治疗左侧心内膜炎的预后较差,因此不用于左侧心内膜炎的治疗。可用于金黄色葡萄球菌菌血症、右侧心内膜炎和皮肤软组织感染的治疗^[2,29]。治疗皮肤软组织感染的推荐剂量为 4 mg/kg、每日 1 次静脉注射或输注,治疗菌血症和右侧心内膜炎的推荐剂量为 6 mg/kg、每日 1 次静脉注射或输注,严重肾功能不全时需调整剂量。不良反应主要是肌酸磷酸激酶升高,可引起肌肉疼痛和无力,少数患者可引起严重的嗜酸细胞肺炎^[30]。与他汀类降脂药同时使用可以引起肌病和横纹肌溶解,因此应用达托霉素时应暂停使用他汀类降脂药。达托霉素属于妊娠 B 类药物,目前尚无在 18 岁以下人群中应用的资料。

8. 利奈唑胺:利奈唑胺(Linezolid)是第一个应用于临床的噁唑酮类抗菌药物,作用于 50 S 亚基上核糖体 23S 结合位点,抑制细菌蛋白质的合成,属于抑菌剂^[31-32]。口服生物利用度 100%,分布于灌注良好的组织,蛋白结合率约为 31%。非肾脏清除率约占斯沃总清除率的 65%,平均血清半衰期 5 小时。我国批准其可用于治疗 MRSA 引起的成人及儿童社区及非社区获得性肺炎、皮肤软组织感

染、菌血症。在体外对 VISA 和 VRSA 敏感。已出现利奈唑胺耐药的 MRSA,但很少见,耐药主要与 23S 核糖体 RNA 突变或 *cfr* 基因介导的 2503 位腺嘌呤甲基化有关。长期应用的不良反应主要是血液系统毒性,包括血小板减少症、贫血和白细胞减少,其次是周围神经及视神经病变、乳酸酸中毒。骨髓抑制通常是可逆的,但周围神经病变和视神经病变是不可逆的或仅部分可逆。利奈唑胺是一种弱的、非选择性和可逆的单胺氧化酶抑制剂,如同时服用选择性血清素受体抑制剂可导致血清素综合征。属于妊娠 C 类药物。

9. 奎奴普丁/达福普汀:奎奴普丁(quinupristin)和达福普汀(dalfopristin)为普那霉素的半合成衍生物,属于链阳霉素类抗菌药物。其与 70S 核糖体的 50S 亚基不可逆地结合,从而抑制细菌蛋白质合成,达福普汀与细菌核糖体结合后引起核糖体构象改变,使奎奴普丁与细菌核糖体的亲和力提高。主要经肝脏清除,血清半衰期为 1~3 小时。我国尚未批准该药用于临床,欧美国家批准用于成人及 16 岁以上儿童的皮肤软组织感染,也可作为万古霉素治疗失败的深部 MRSA 感染的补救治疗。剂量为 7.5 mg/kg,以 5% 葡萄糖注射液输注,时间在 60 分钟以上。其毒性包括关节疼痛、肌肉疼痛、恶心和输液相关不良反应,禁用于肝肾功能不全者,属于妊娠 B 类药物。

10. 利福平:利福平对金黄色葡萄球菌具有杀菌活性,在细胞内可达较高浓度且能够穿透生物膜。单独应用容易快速出现耐药,因而主要与其他抗菌药物联合使用。有文献报道支持利福平用于 MRSA 的辅助治疗,但缺乏有力的对照研究文献。利福平剂量范围较大,600 mg/日单次给药或者 900 mg/日、分 2~3 次给药。

11. 替加环素:替加环素(Tigecycline)是一种四环素衍生物,美国 FDA 批准用于成人的皮肤软组织感染和腹腔感染,我国尚未批准上市。替加环素的组织分布容积很大、组织浓度高,血清浓度较低(1 $\mu\text{g/ml}$),因此慎用于菌血症。Ⅲ/Ⅳ期临床试验显示其可增加全因病死率,FDA 发出警示:对于严重感染患者要考虑其他药物。由于其有潜在的牙齿釉质脱色和影响骨骼生长,不建议用于 8 岁以下儿童。替加环素为妊娠 D 类药物。

12. 夫西地酸:夫西地酸(Fusidic acid)通过阻止核糖体延伸因子的更新而抑制细菌蛋白质的合成,为抑菌剂。其组织渗透能力极好,体内分布广泛,在脓液、痰液、骨关节、脑脓肿和眼内等血管分布较少的组织中也具有高浓度。夫西地酸在肝脏代谢,主要由胆汁排出。夫西地酸对多数 MRSA 菌株敏感,但由于其产生耐药的基因屏障较低,一般不用于严重的 MRSA 感染。主要作为局部用于治疗 MRSA 引起的皮肤软组织感染,口服或静脉输注用于骨关节感染。不良反应以血栓性静脉炎和静脉痉挛常见,可引起黄疸、酸中毒。因此,每次输注时间不应少于 2~4 小时,需注意监测肝功能。夫西地酸与喹诺酮类有拮抗作用,不应联合应用。禁用于妊娠后期。

六、MRSA 的治疗

由于医院获得性 MRSA 的分离率高,尤其在 ICU 和烧伤科,几乎均为多重耐

药。MRSA 感染的病情严重程度和病死率均高于甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(MSSA),对疑似重度 MRSA 感染的患者,在细菌学结果出来前针对 MRSA 进行经验性治疗可以降低病死率。

推荐 2: 在 MRSA 高度流行的医院或科室,对疑似重度 MRSA 感染的患者,首先经验性选择抗 MRSA 药物进行治疗,再根据药敏结果降级到敏感的其他药物。

不同器官的 MRSA 感染的严重程度不同,选择的药物、剂量、疗程、给药途径有较大差异(见表 2),以下分别进行阐述。

表 2 MRSA 感染抗生素的选择

药物	是否单独用药	适应证	不良反应	注释
氨基糖苷类	否	预防	耳毒性,尤其是肾功能损害的患者;肾毒性,特别是联合应用万古霉素	
氯霉素	是	中枢神经系统感染	罕见骨髓再生障碍	
克林霉素	是	皮肤软组织感染;骨和关节感染	艰难梭形杆菌肠炎及抗生素相关性腹泻	对大环内酯类耐药株有效,但有发生耐药的风险
复方新诺明	是	皮肤软组织感染;联合用于根除治疗	斯-琼氏综合征,磺胺相关的骨髓再生障碍	甲氧苄氨嘧啶单独使用可能更好
达托霉素	是	菌血症;皮肤软组织感染	骨骼肌坏死,监测肌酸磷酸激酶	被肺泡表面活性物质灭活,不能用于呼吸道感染。肾功能严重损伤时要调整剂量
夫西地酸	否,除非局部应用	皮肤软组织感染;定植菌的去除;骨感染的辅助治疗	静脉用药时可能出现黄疸;高蛋白结合率	已出现耐药,经肝脏排泄
利奈唑胺	是	肺炎;严重软组织感染;菌血症;GISA;GRSA	5%~10% 出现骨髓移植;肝功不良者慎用;周围神经病变;皮质性盲;与麻醉药及单胺氧化酶抑制剂的相互作用	尚无用于 MRSA 联合治疗的资料;个别患者出现严重肾损害;推荐用于骨和关节感染的疗程为 28 天;有口服制剂
莫匹罗星	是(单纯鼻腔定植)	皮肤脓疱病;根除性治疗	轻微	高度耐药是个难题
奎奴普汀/达福普汀	是	备选药物;GISA;GRSA	流感样症状及关节疼痛;血小板减少;经 P450 代谢药物的相互作用	需经中心静脉通路给药;没有口服制剂
利福平	从不	骨和关节感染;皮肤软组织感染;根除性治疗;人工假体感染的辅助治疗(如人工关节和血管内支架感染)	联合夫西地酸可能出现黄疸;肝酶变化;药物相互作用和肝酶诱导	耐药的危害;在生物膜上有抗菌活性
替考拉宁	是	严重软组织感染;菌血症(需给 3 次负荷剂量)	高蛋白结合	口服不吸收;根据肾功能调整剂量;很难预测血药浓度,在严重感染需要监测
四环素类	是	皮肤软组织感染;UTIs;定植菌的根治	避免用于肾损伤或应用多西环素	
耐药替加环素	是	皮肤软组织感染	恶心	
甲氧苄氨嘧啶	是	UTIs;用于联合治疗	缺乏治疗 MRSA 的资料	
万古霉素	是	菌血症;严重皮肤软组织感染;骨感染	与氨基糖苷类药物应用导致肾毒性	口服不吸收;根据肾功能调整剂量;很难预测血药浓度,在严重感染需要监测

(一) 皮肤及软组织感染

皮肤软组织感染多为社区感染,金黄色葡萄球菌是皮肤软组织感染的主要病原菌,国内文献报道 CA-MRSA 感染并不常见。我国皮肤软组织感染的金黄色葡萄球菌分离株对青霉素、红霉素、克林霉素高度耐药,对夫西地酸、莫匹罗星、半合成青霉素、头孢菌素类敏感,62.6% 对 SMZ-TMP 仍敏感^[33]。皮肤软组织感染种类繁多,轻者可能无需抗菌药物治疗,重者则可危及生命,需要进行针对性的抗菌治疗。

推荐 3: 社区获得性皮肤脓疱病及皮肤溃疡,建议应用夫西地酸或莫匹罗星软膏局部治疗。糖尿病患者的足部皮肤溃疡如有 MRSA 定植,应考虑针对 MRSA 进行全身治疗。

推荐 4: 单纯皮肤脓肿或者疖,切开和引流是主要治疗,不需要常规使用抗菌药物。对多部位皮肤脓肿,难以引流的脓肿(面部、手、生殖器等部位),应用免疫抑制者、高龄或幼小者的皮肤脓肿,脓肿周围出现蜂窝组织炎,有全身症状和体征时,如切开和引流治疗效果不好者,建议应用抗菌药物治疗。

推荐 5: 对于门诊的蜂窝组织炎患者,在细菌培养结果出现前,轻症患者可应用 SMZ-TMP、半合成青霉素、第 1 代或 2 代头孢菌素治疗。对于全身中毒症状重及上述治疗效果不佳者,建议针对 CA-MRSA 进行经验性治疗。建议疗程为 5~10 日,但要根据临床反应进行个体化调整。

推荐 6: 对于门诊的皮肤软组织感染患者,针对 CA-MRSA 的经验治疗可以选择口服 TMP-SMX、四环素类(多西环素或米诺环素)和利奈唑胺。

推荐 7: 对于复杂皮肤软组织感染的住院患者(定义为有深部软组织感染、外科或创伤伤口的感染、较大的脓肿、蜂窝组织炎、皮肤溃疡和烧伤部位感染),建议外科清创联合广谱抗菌药物治疗,在培养结果出来之前要考虑经验性针对 MRSA 治疗。可选择以下药物之一:万古霉素静脉注射,利奈唑胺口服或静脉注射,或达托霉素静脉注射。对于非化脓性蜂窝组织炎的住院患者,如果针对 MRSA 治疗的效果不佳,建议考虑应用 β 内酰胺类抗生素(比如头孢唑啉)。建议疗程为 7~14 天,但应根据临床应答情况进行个体化调整。

(二) 泌尿系统感染

我国 Mohnarin 监测显示^[34-35],泌尿系统感染的金黄色葡萄球菌中 MRSA 分离率为 36.4%,MRSA 分离株对四环素、甲氧苄胺嘧啶、呋喃妥因的耐药率分别为 90%、43.8% 和 12.9%。由于磷霉素对 MRSA 耐药率低,抗菌谱广,已广泛用于泌尿系感染。对于复杂泌尿系感染,尤其是存在外科脓毒症时,应全身应用糖肽类抗生素治疗。替加环素、利奈唑胺、奎奴普丁/达福普汀等仅少部分经尿液排除,在尿液中不能达到有效的治疗浓度。

推荐 8: 单纯的泌尿系感染,建议根据体外药敏结果来选用呋喃妥因、磷霉素、甲氧苄胺嘧啶、复方新诺明等口服药物治疗。复杂的泌尿系感染,建议应用糖肽类或达托霉素治疗。

(三) 骨及关节感染

骨及关节感染需要外科治疗和抗感染相结合,抗感染疗程较长,要根据药敏结果和外科措施来调整。利奈唑胺治疗人工关节感染和慢性骨髓炎,疗程超过 4 周时不良反应增多,主要为严重贫血和周围神经病^[36-37],长期应用须注意监测肝功能、血常规和凝血功能。达托霉素在聚甲基丙烯酸甲酯混合物中有较好分布,治疗骨和关节感染有效^[38]。

推荐 9:MRSA 所致的骨和关节感染应以外科综合治疗为基础,建议首选糖肽类静脉输注或联合静脉应用利福平、夫西地酸钠治疗。急性假体 MRSA 感染,早期(症状出现 2 天内)手术对保存假体很重要。对于慢性假体感染,应进行外科清创、取出假体并根据情况调整治疗时间。

(四) 菌血症和心内膜炎

随着静脉导管、人工装置和外科手术的增多,葡萄球菌已经成为菌血症和心内膜炎等血流感染最常见的病原体。万古霉素和替考拉宁治疗 MRSA 血流感染的临床学失败率、细菌学失败率无显著差异,替考拉宁的肾毒性、红人综合征发生率显著低于万古霉素^[23, 39-40]。达托霉素治疗葡萄球菌菌血症及右侧感染性心内膜炎与万古霉素疗效相当,达托霉素的耐药率为 5%,肾脏毒性较万古霉素少^[41-43]。

推荐 10:建议应用糖肽类或利奈唑胺治疗 MRSA 菌血症,疗程至少为 2 周。对体内有植入假体、转移性感染灶或有发生感染性心内膜炎高危因素者,疗程应延长至 4~6 周。对于成人感染性心内膜炎,建议静脉治疗至少 6 周。达托霉素 8~10 mg/kg 每日 1 次,可以作为替代选择。

推荐 11:对于有人工瓣膜的感染性心内膜炎,应用糖肽类药物静脉治疗,可联合静脉或口服利福平 600 mg、每 8 小时 1 次、疗程至少 6 周,或联合静脉应用庆大霉素 1 mg/kg/次、每 8 小时 1 次、疗程 2 周。

推荐 12:建议对血流感染者常规行超声心动图检查,食道超声心动图(TEE)优于经胸超声心动图(TTE)。在初次血培养阳性后 2~4 日再次进行血培养,并且此后同样需要反复血培养,直至证明菌血症被清除。

推荐 13:应寻找感染来源并评价严重程度,评价对感染灶进行清创术或根除的必要性和时机。对于人工瓣膜的感染性内膜炎、瓣膜上大的赘生物(直径 > 10 mm)、在治疗的最初 2 周内发生 1 次及以上的栓塞事件、瓣膜功能严重不全、瓣膜穿孔或撕裂、心力衰竭失代偿期、瓣周或心肌脓肿、新发生的传导阻滞、持续发热或菌血症的感染性心内膜炎,建议尽早评估心脏瓣膜置换手术的价值。

(五) 呼吸道感染

万古霉素治疗 MRSA 肺炎的临床失败率在 40% 以上,治疗失败与剂量不足有关,建议其血清谷浓度要在 15~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上^[44]。万古霉素与利福平或氨基糖苷类抗生素的联合作用尚待验证。荟萃分析显示利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁在医院获得性肺炎治疗中,临床治愈率、微生物清除率、总病死率和肾损伤方面

无差异,利奈唑胺引起血小板减少和胃肠道不良事件的发生率高于糖肽类^[45-46]。奎奴普丁/达福普汀的疗效较万古霉素差。国内 MRSA 分离株对红霉素、克林霉素耐药率高,不建议用于 MRSA 肺炎的治疗^[32,47]。针对 MRSA 肺炎进行抗 MRSA 经验性治疗能够降低 MRSA 感染的病死率,但要严格掌握经验性抗 MRSA 的指征,防止抗 MRSA 药物的过度使用。

推荐 14:对于需要入住 ICU 的重症社区获得性肺炎、肺部有坏死或空洞浸润影或脓胸的患者,建议进行经验性抗 MRSA 治疗,直到获得痰和(或)血培养的结果。对于并发脓胸的 MRSA 肺炎患者,抗 MRSA 治疗同时应进行胸腔引流。

推荐 15:对于重度医院获得性肺炎具有下列特征者,建议进行经验性抗 MRSA 治疗,并积极进行痰和(或)血培养,根据细菌学结果和临床反应再考虑改为针对性抗菌药物。这包括晚发性呼吸机相关肺炎,特别是机械通气 >7 天者;长期住院尤其是 ICU 住院者;来自护理院或长期护理机构;已接受多种或长时间抗菌药物治疗,特别是应用第 3 代头孢菌素或氟喹诺酮类治疗者;流行性感冒、糖尿病、肾功能衰竭、颅脑创伤、昏迷并发肺炎者;静脉吸毒者;呼吸机相关肺炎患者下呼吸道分泌物涂片发现革兰阳性球菌或快速筛查试验检测到 MRSA 者。

推荐 16:对于 MRSA 肺炎患者,建议静脉应用糖肽类或利奈唑胺治疗。如果为夫西地酸、磷霉素、克林霉素敏感株感染的轻、中度肺炎,可选择夫西地酸、磷霉素和克林霉素静脉治疗^[48]。推荐根据感染的严重程度治疗 7~21 天。

(六)眼部及中枢神经系统感染

抗菌药物穿透血脑屏障的能力可影响药物疗效。万古霉素穿透血脑屏障能力很弱,未发生脑膜炎时约为 1%,发生脑膜炎时约为 5%。利奈唑胺有很好的血脑屏障穿透力,脑脊液中浓度可达到血药浓度的 66%。TMP-SMX 穿透血脑屏障的能力在有无炎症时是相同的,TMP 为 13%~53%、SMX 为 17%~63%。利福平进入 CSF 的能力为 22%。利奈唑胺可以治疗中枢神经系统 MRSA 感染,但研究较少。

推荐 17:对 MRSA 引起的眼部深部感染和中枢神经系统感染,建议应用万古霉素单独或联合利福平治疗,根据药敏试验结果也可备选利奈唑胺或复方新诺明^[49]。庆大霉素、夫西地酸钠或氯霉素可以用于敏感细菌引起的眼部浅部感染。

推荐 18:对有脑室引流道、中枢神经系统有化脓灶或脓肿者,在抗 MRSA 治疗同时,尽早考虑拔出引流道或进行脓肿切开引流。

(七)外科手术感染的预防

推荐 19:(1) 对有 MRSA 定植或感染且不能确定已经根除者,外科手术时需应用糖肽类以预防感染。如 MRSA 带菌可能性大或患者来自 MRSA 高流行的机构,建议应用糖肽类进行治疗。(2) 对于无 MRSA 带菌风险的患者,建议应用氨基糖苷类以预防葡萄球菌感染。

七、预防 MRSA 发生和传播

MRSA 定植和感染者是医院内 MRSA 最重要的宿主。长期护理机构、脊柱

科、烧伤科和 ICU, MRSA 定植率较高。前鼻孔拭子可以筛查出 80% 的 MRSA 携带者, 结合其他部位的拭子可以将敏感性提高到 92%。MRSA 带菌者为重要的传染源。

1. 建议对 ICU、拟行血管外科或心脏外科手术、透析和老年患者, 在入院前进行鼻拭子筛查 MRSA。

2. 医护人员中的鼻部 MRSA 带菌者为 MRSA 的另一来源, 建议短期应用抗生素或严格规定使用保护性装置(口罩、手套、洗手或手消毒等)。接触 MRSA 定植或感染者的医护人员, 应筛查是否携带 MRSA。

3. 去定植治疗: 不建议口服万古霉素用于预防 MRSA 感染或清除局部定植。对于软组织病变, 清除 MRSA 应选择有全身活性的口服制剂, 并联合应用有效的鼻软膏(如莫匹罗星)。

4. 隔离病房及屏蔽程序: 建议将 MRSA 定植或感染者收治于单间病房, 有条件者应收治在负压隔离病房。对 MRSA 感染者进行诊疗时, 医护人员应该穿着隔离衣并且带一次性手套和口罩。

5. 洗手和手消毒: 在处理 MRSA 感染者时, 应戴一次性手套, 并在戴手套前及脱手套后进行洗手和手消毒。洗手时, 建议使用含有乙醇的手消毒液。

专家委员会(按拼音顺序): 曹彬、陈慧中、成军、何礼贤、刘景院、卢洪洲、曲芬、沈叙庄、施毅、斯崇文、王辉、肖永红、徐英春、于岩岩、郑波

参 考 文 献

- 1 Matouskova I, Janout V. Current knowledge of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2008, 152(2): 191-202.
- 2 Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children. Clinical Infectious Diseases, 2011, 52(3): e18-e55.
- 3 章锐锋, 徐志江. 社区获得性 MRSA 感染的临床特征和耐药性分析. 中华微生物学和免疫学杂志, 2004, 7(7): 573-576.
- 4 Mera RM, Suaya JA, Amrine-Madsen H, et al. Increasing Role of *Staphylococcus aureus* and Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States: A 10-Year Trend of Replacement and Expansion. Microb Drug Resist, 2011, 17(2): 321-328.
- 5 Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis, 2008, 46(Suppl 5): S344-S349.
- 6 肖永红, 王进, 朱燕, 等. Mohnarin 2008 年度全国细菌耐药监测. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(16): 2377-2383.
- 7 王进, 梁军, 肖永红. 2008 年 Mohnarin 血流感染病原菌构成及耐药性. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(16): 2399-2404.
- 8 徐修礼, 张鹏亮, 樊新, 等. Mohnarin 2008 年度报告: 葡萄球菌和肠球菌耐药监测. 中国抗生素杂志, 2010, 35(7): 536-542.
- 9 Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(5): 976-994.
- 10 Farley JE. Epidemiology, clinical manifestations, and treatment options for skin and soft tissue infection caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Am Acad Nurse Pract, 2008, 20(2): 85-92.
- 11 李因, 范红, 陈慧莉等. 三株社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的基因分型研究. 中华医学杂志, 2008, 88(20): 1380-1383.

- 12 施瑜. 耐甲氧西林葡萄球菌检测方法评价. 检验医学与临床, 2008, 5(24): 1517-1518.
- 13 Sturenburg E. Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from clinical samples: methods, effectiveness and cost considerations. Ger Med Sci, 2009, 7: Doc06.
- 14 Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis, 2009, 49(3): 325-327.
- 15 Kullar R, Davis SL, Levine DP, et al. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. Clin Infect Dis, 2011, 52(8): 975-981.
- 16 于兰. 万古霉素与去甲万古霉素耳毒性研究. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(34): 5407-5408.
- 17 刘晓东, 原思佳. 万古霉素与去甲万古霉素不良反应文献分析. 药物流行病学杂志, 2010, 19(9): 531-533.
- 18 赵子文, 熊剑辉, 钟维农, 等. 进口万古霉素与国产去甲万古霉素治疗耐甲氧西林金葡萄球菌下呼吸道感染的对比研究. 中国抗生素杂志, 2003, 28(4): 242-245.
- 19 石红霞, 许兰平, 刘代红, 等. 去甲万古霉素在造血干细胞移植患者中应用的安全性和有效性研究. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(2): 85-89.
- 20 梁蓓蓓, 王睿. 利奈唑胺、去甲万古霉素等抗菌药物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌活性. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(9): 1044-1047.
- 21 刘杨, 吴菊芳, 萧正伦. 1031 例患者应用去甲万古霉素不良反应观察. 中华内科杂志, 2004, 43(11): 815-819.
- 22 张菁, 张婴元, 施耀国, 等. 去甲万古霉素群体药代动力学与药效学分析及给药方案的优化. 中华传染病杂志, 2007, 25(9): 547-552.
- 23 Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(10): 4069-4079.
- 24 Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, et al. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 16(6): CD007022.
- 25 Rose WE, Kaatz GW, Sakoulas G, et al. Teicoplanin pharmacodynamics in reference to the accessory gene regulator (*agr*) in *Staphylococcus aureus* using an in vitro pharmacodynamic model. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(5): 1099-1102.
- 26 Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. Clin Infect Dis, 2004, 38(7): 994-1000.
- 27 Tally FP, DeBruin MF. Development of daptomycin for gram-positive infections. J Antimicrob Chemother, 2000, 46(4): 523-526.
- 28 Vilay AM, Griot M, Depestel DD, et al. Daptomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis. Crit Care Med, 2011, 39(1): 19-25.
- 29 Rybak MJ, Bailey EM, Lamp KC, et al. Pharmacokinetics and bactericidal rates of daptomycin and vancomycin in intravenous drug abusers being treated for gram-positive endocarditis and bacteremia. Antimicrob Agents Chemother, 1992, 36(5): 1109-1114.
- 30 袁瑾懿, 王明贵. FDA 药物安全通报: Cubicin(达托霉素)使用相关嗜酸性粒细胞性肺炎. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(3): 198.
- 31 Arnold SR ED, Buckingham SC, et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Pediatr Orthop, 2006, 26(6): 703-708.
- 32 朱德妹, 胡付品, 汪复, 等. 2009 年中国 CHINET 葡萄球菌属细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(6): 414-420.
- 33 徐修礼, 陈潇, 樊新, 等. Mohnarin 2008 年度报告: 外科细菌耐药监测分析. 中国抗生素杂志, 2010, 35(8): 596-601, 613.
- 34 高磊, 肖永红. Mohnarin 2008 年度报告: 男性尿标本细菌耐药监测研究. 中国抗生素杂志, 2010, 35(8): 633-638, 645.
- 35 朱燕, 肖永红. Mohnarin 2008 年度报告: 女性尿标本细菌耐药监测研究. 中国抗生素杂志, 2010, 35(8): 639-640, S1-S5.
- 36 Swoboda S, Helbig L, Kommerell M, et al. Bone tissue and plasma concentrations of linezolid and vancomycin in rabbits with prosthesis-related infection due to MRSA. Pharmazie, 2009, 64(6): 407-409.
- 37 Nam JR, Kim MS, Lee CH, et al. Linezolid Treatment for Osteomyelitis due to *Staphylococcus Epidermidis* with Reduced Vancomycin Susceptibility. J Korean Neurosurg Soc, 2008, 43(6): 307-310.
- 38 Picazo JJ, Betriu C, Culebras E, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: changes in the susceptibility pattern to daptomycin during a 10-year period (2001-2010). Rev Esp Quimioter, 2011, 24(2): 107-111.
- 39 Sacar M, Sacar S, Cevahir N, et al. Comparison of antimicrobial agents as therapy for experimental endocarditis: caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Tex Heart Inst J, 2010, 37(4): 400-404.
- 40 Guskey MT, Tsuji BT. A comparative review of the lipoglycopeptides: oritavancin, dalbavancin, and telavancin. Pharmacothera-

- py, 2010, 30(1):80-94.
- 41 Chen LY, Huang CH, Kuo SC, et al. High-dose daptomycin and fosfomycin treatment of a patient with endocarditis caused by daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus*: Case report. *BMC Infect Dis*, 2011, 11:152.
- 42 Vilay AM, Depestel DD, Mueller BA. Daptomycin pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med*, 2011, 39(5):1243-1245.
- 43 Wu G, Abraham T, Rapp J, et al. Daptomycin: evaluation of a high-dose treatment strategy. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 38(3):192-196.
- 44 Haque NZ, Zuniga LC, Peyrani P, et al. Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia. *Chest*, 2010, 138(6):1356-1362.
- 45 Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*, 2011, 139(5):1148-1155.
- 46 Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*, 2003, 124(5):1789-1797.
- 47 肖永红, 王进, 朱燕, 等. Mohnarin 2008 年度报告:肺与肺泡灌洗液分离菌耐药性分析. *中国抗生素杂志*, 2010, 35(8):614-619.
- 48 杨新良, 刘玮, 王雪松. 夫西地酸治疗 37 例耐甲氧西林金黄色葡萄球菌性呼吸机相关性肺炎临床观察. *国际呼吸杂志*, 2009, 29(24):1478-1480.
- 49 肖永红. 美国感染病学会耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染治疗指南要点. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2011, 3(2):53-57.

(收稿日期:2011-07-12)

(本文编辑:温少芳)

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/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2011, 5(3):372-384.