

2008 ~ 2010 年某院金黄色葡萄球菌感染现状及耐药性变迁分析

翟如波 张昊 孙跃岭 邱广斌

【摘要】 目的 了解本院院内金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性变迁,为临床合理使用抗菌药物提供一定的依据。**方法** 收集分离自 2008 年 1 月至 2010 年 12 月本院住院患者金黄色葡萄球菌共 859 株,采用 VITEK-2 Compact 进行鉴定,采用 K-B 纸片扩散法进行药敏试验,头孢西丁纸片扩散法鉴定耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),采用双纸片扩散法检测诱导型克林霉素耐药情况,应用 WHONET 5.4 软件进行数据处理。**结果** 本研究共检出金黄色葡萄球菌 859 株,主要分离自痰液 524 株(61.0%),伤口分泌物 153 株(17.8%);科室分布情况为:呼吸内科 291 株(33.9%),肿瘤科 157 株(18.3%),神经内科 133 株(15.5%)。本研究分离菌株中 MRSA 共 253 株(29.5%),诱导型克林霉素检测阳性菌 155 株(49.1%)。MRSA 检出率逐年升高,MRSA 对 16 种抗菌药物的耐药率均高于甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA),其中三者对头孢唑啉、头孢呋辛、环丙沙星、左氧氟沙星和利福平的耐药率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),未检出耐万古霉素和利奈唑胺菌株。**结论** 临床中应根据病原学药敏结果合理选择抗菌药物,减少因抗菌药物滥用而导致的耐药菌株的产生。

【关键词】 院内感染;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;耐药

The change of *Staphylococcus aureus* infection and antimicrobial resistance from 2008 to 2010 ZHAI Ru-bo, ZHANG Hao, SUN Yue-ling, QIU Guang-bin. The No. 202 Hospital of PLA, Shenyang 110003, China

Corresponding author: QIU Guang-bin, Email: qiuguangbin@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical distribution of *Staphylococcus aureus* infection and its antimicrobial resistance change in our hospital and to provide a basis for rational use of antibiotic in clinical practice. **Methods** Total of 859 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from various clinical samples during January 2008 to October 2010 were identified with VITEK-2 Compact microbiology analyzer, and antimicrobial susceptibility testing was performed by Kirby-Bauer disk diffusion. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were identified with cefoxitin disk diffusion method, and the inductive clindamycin resistance were tested with double disks diffusion method. The results were analyzed by WHONET 5.4. **Results** Among the 859 strains of *Staphylococcus aureus*, 524 strains (61.0%) were detected out from the sample of sputum, 153 strains (17.8%) were from secretion. The detection rates in respiration internal medicine, oncology and neurology were 33.9% (291 strains), 18.3% (157 strains) and 15.5% (133 strains), respectively. Total of 253 strains of MRSA and 155 strains of *Staphylococcus aureus* with inductive clindamycin resistance were detected. The detection rates of MRSA raised year by year. The drug resistance rate of MRSA was significantly higher than that of methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA). The drug resistance rates among cefazolin, cefuroxime, ciprofloxacin, levofloxacin and rifampicin were significantly different ($P < 0.05$). No vancomycin and linezolid resistant strains were detected. **Conclusions** Clinicians should apply antibiotic reasonably according to the drug sensitive test so as to reduce the emergence of drug-resistant bacteria.

【Key words】 Hospital infection; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); Drug resistance

金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 是医院感染和社区获得性感染的主要病原菌之一,可引起局部组织的化脓感染和创伤感染,也可引起深部组织的化脓性感染、败血症和心内膜炎等全身感染^[1],多见于儿童、老年人、免疫力低下和长期住院患者。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, MRSA) 的多耐药性和交叉耐药性更为复杂,已被列为目前世界范围内最难解决的感染性疾病之一。为了解本院金黄色葡萄球菌分布和对抗菌药物的耐药性变迁,指导临床合理用药,现对 2008 年 1 月至 2010 年 12 月本院临床送检各类标本中所分离的 859 株金黄色葡萄球菌资料进行回顾性分析,结果报道如下。

材料与方法

一、材料

收集 2008 年 1 月至 2010 年 12 月本院住院 48 h 后感染者临床送检各类标本,分离培养参照《全国临床检验操作规程》标准进行^[2],共检出金黄色葡萄球菌共 859 株。同一患者相同部位多次分离的同一菌株,若耐药谱相同,则只统计首次分离菌株数。

二、方法

1. 菌株鉴定与药敏试验:利用全自动微生物鉴定系统 VITEK-2 Compact 鉴定菌种,药敏试验采用 K-B 纸片扩散法,试验方法和判定标准参照美国临床和实验室标准化研究所 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 2007 年的规定进行判定,细菌分离用培养基、药敏试验用 M-H 培养基及药敏纸片均购自英国 OXOID 公司,质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC25923。

2. 耐药菌检测:MRSA 鉴定采用头孢西丁纸片扩散法。诱导型克林霉素耐药检测采用双纸片扩散法 (D 试验),判定标准按照 CLSI 2007 年的规定进行判定^[3]。

三、统计学处理

药敏检测数据应用 WHONET 5.4 软件进行处理,MRSA 和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (methicillin-sensitive *staphylococcus aureus*, MSSA) 的耐药率比较采用 χ^2 检验,采用 SPSS 13.0 统计软件分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、所分离的金黄色葡萄球菌在各类标本及临床科室的构成比

本研究所分离的 859 株金黄色葡萄球菌在各类

标本均有检出,其中以痰液中分离的菌株最多,占 61.0%;其次为伤口分泌物,占 17.8%,在各类标本中分离构成比见表 1。临床各科室中分离菌株最多的是呼吸内科 (33.9%),其次是肿瘤科 (18.3%) 和神经内科 (15.5%),见表 2。

表 1 859 株金黄色葡萄球菌在各类标本中分离的构成比 [株 (%)]

标本	构成比
痰液	524 (61.0)
伤口分泌物	153 (17.8)
浓液	82 (9.6)
尿	51 (5.9)
血液	20 (2.3)
其他	29 (3.4)
合计	859 (100)

表 2 859 株金黄色葡萄球菌于临床各科室分布的构成比 [株 (%)]

科室	株数
呼吸内科	291 (33.9)
肿瘤科	157 (18.3)
神经内科	133 (15.5)
心胸外科	79 (9.2)
肾脏内分泌科	59 (6.9)
烧伤科	44 (5.1)
泌尿外科	35 (4.1)
儿科	27 (3.1)
血液净化科	22 (2.5)
其他	12 (1.4)
合计	859 (100)

二、所分离金黄色葡萄球菌对常用抗菌药物的耐药情况

本研究所分离的 859 株金黄色葡萄球菌对 16 种抗菌药物的耐药率,以青霉素和氨苄西林最高,平均耐药率分别为 95.3% 和 94.2%,其他耐药率 > 50.0% 的有克拉霉素、红霉素和克林霉素,未检出耐万古霉素和利奈唑胺菌株。

三、MRSA 与 MSSA 对 16 种抗菌药物的耐药率分析

本研究所分离的 859 株金黄色葡萄球菌中,共检出 MRSA 菌株 253 株 (29.5%),其中,2008 ~ 2010 年 MRSA 菌株的检出率分别为 25.9%、29.8% 和 33.6%。MRSA 对 14 种抗菌药物的耐药率均高于 MSSA 菌株,耐药率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 3 2008 ~ 2010 年本院所分离金黄色葡萄球菌对 16 种抗菌药物的耐药率 [株数(%)]

抗菌药物	2008 年(<i>n</i> = 305)	2009 年(<i>n</i> = 322)	2010 年(<i>n</i> = 232)	合计(<i>n</i> = 859)
青霉素	292(95.7)	307(95.3)	220(94.8)	819(95.3)
氨苄西林	284(93.1)	306(95.0)	219(94.4)	809(94.2)
头孢唑啉	77(25.2)	96(29.8)	78(33.6)	251(29.2)
头孢呋辛	76(24.9)	97(30.1)	78(33.6)	251(29.2)
四环素	119(39.0)	105(32.6)	79(34.1)	303(35.3)
克拉霉素	262(85.9)	283(87.9)	194(83.6)	739(86.0)
红霉素	266(87.2)	286(88.8)	197(84.9)	749(87.2)
克林霉素	145(47.5)	150(46.6)	139(59.9)	434(50.5)
庆大霉素	96(31.5)	94(29.2)	82(35.3)	272(31.7)
环丙沙星	113(37.0)	106(32.9)	95(40.9)	314(36.6)
左氧氟沙星	96(31.5)	82(25.5)	85(36.6)	263(30.6)
复方新诺明	137(44.9)	125(38.8)	50(21.6)	312(36.3)
利福平	32(10.5)	30(9.3)	24(10.3)	86(10.0)
万古霉素	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
利奈唑胺	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
呋喃妥因	4(13.1)	7(2.2)	8(3.4)	19(2.2)

表 4 MRSA 与 MSSA 对 16 种抗菌药物的耐药率比较 [株数(%)]

抗菌药物	MRSA(<i>n</i> = 253)	MSSA(<i>n</i> = 606)	χ^2	<i>P</i>
青霉素	253(100.0)	307(50.7)	191.4	< 0.05
氨苄西林	253(100.0)	306(50.5)	192.4	< 0.05
头孢唑啉	250(98.8)	96(15.8)	510.8	< 0.05
头孢呋辛	250(98.8)	97(16.0)	508.3	< 0.05
四环素	128(50.6)	105(17.3)	99.9	< 0.05
克拉霉素	238(94.1)	283(46.3)	167.8	< 0.05
红霉素	241(95.3)	286(47.2)	173.8	< 0.05
克林霉素	202(79.8)	150(24.8)	223.9	< 0.05
庆大霉素	174(68.8)	94(15.5)	235.8	< 0.05
环丙沙星	200(79.1)	106(17.5)	294.3	< 0.05
左氧氟沙星	183(72.3)	82(13.5)	289.2	< 0.05
复方新诺明	125(49.4)	125(20.6)	71.6	< 0.05
利福平	63(24.9)	30(5.0)	73.5	< 0.05
万古霉素	0(0)	0(0)	—	—
利奈唑胺	0(0)	0(0)	—	—
呋喃妥因	10(4.0)	7(1.2)	7.2	< 0.05

注: —:表示可信区间有重合,认为耐药率相同,未经统计学分析

四、诱导型克林霉素的检出结果

859 株金黄色葡萄球菌中,红霉素耐药、克林霉素敏感菌共 316 株,诱导型克林霉素检测阳性菌共 155 株,占 49.1%。

讨 论

金黄色葡萄球菌是临床常见的致病菌之一,近年来,随着新型广谱抗菌药物的广泛应用,MRSA 所致感染在医院感染中逐年上升,由于该细菌分布广、传播快、耐药现象严重、治疗困难、病死率较高,给临床治疗及医院感染的控制带来了极大的困难。

本研究显示,本院金黄色葡萄球菌主要分离自痰液、伤口分泌物和脓液中,提示金黄色葡萄球菌易

感部位为呼吸道、皮肤黏膜和烧伤创面等部位,与文献报道一致^[4]。临床科室中金黄色葡萄球菌分离较多的是呼吸内科、肿瘤科、神经内科和心胸外科,由于该病区患者有严重呼吸系统及其他系统慢性疾病,免疫力低下,长期、大量使用抗菌药物,反复接受各种侵入性检查和治疗,在接受治疗的同时也打破了自身的免疫屏障,为金黄色葡萄球菌的侵入提供了条件,因此,对该类患者应加强医院感染的管理,采取严格消毒隔离措施,预防和控制感染的暴发流行^[5]。

本研究结果显示,2008 ~ 2010 年本院金黄色葡萄球菌的耐药性虽然保持相对平稳状态,但仍可见金黄色葡萄球菌对多种抗菌药物存在不同程度耐

药,其中以青霉素和氨苄西林最高,平均耐药率为 95.3% 和 94.2%,克拉霉素、红霉素的平均耐药率分别为 86.0% 和 87.2%,故已不适合临床经验性用药。现已证明,早期应用喹诺酮类药物治疗金黄色葡萄球菌感染效果较好,但易产生耐药,临床应慎用^[6]。本院 3 年来环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率差异无统计学意义,这与本院进一步加强院内感染防控措施有关。克林霉素是治疗金黄色葡萄球菌引起的皮肤和软组织感染的常用药物,可作为青霉素过敏患者的首选替代药物^[7],但近年来,该类药物的耐药率不断上升,尤其是红霉素对克林霉素的诱导耐药,其耐药表型分为结构型和诱导型,结构型表现为红霉素和克林霉素均耐药,诱导型表现为红霉素敏感和克林霉素耐药。本研究中红霉素耐药、克林霉素敏感共菌株 316 株,诱导型克林霉素检测阳性菌株 155 株(49.1%),与李红凌等^[8]报道相近。诱导型耐药的测定给金黄色葡萄球菌感染的治疗提供了十分重要的参考依据。尽管利福平对金黄色葡萄球菌有较高的活性,因其易产生耐药,故不宜单独使用。虽然呋喃妥因的耐药率较低,平均耐药率仅为 2.2%,因其在血中的药物浓度较低,而尿液中浓度高,故仅用于泌尿系感染治疗。

MRSA 耐药机制复杂,主要是 *mecA* 基因通过 R 质粒或转座子转入金黄色葡萄球菌,其编码一个 78 kD 的青霉素结合蛋白 2a (penicillin-binding protein 2a, PBP2a), PBP2a 与 β -内酰胺类抗菌药物的亲和力极低, β -内酰胺类药物不能阻碍 MRSA 细胞壁肽聚糖层合成,从而产生耐药^[9]。由于 MRSA 可携带多种耐药基因,典型特征表现为多重耐药性,通常对所有 β -内酰胺类、氨基糖苷类、大环内酯类、喹诺酮类、克林霉素和四环素等产生多重耐药;另一个显著特性是异质性,即同一菌株耐药性随培养条件和使用抗菌药物的不同发生改变,MRSA 的异质性和多重耐药性导致临床诊断治疗的困难性^[10]。本组资料显示,本院 2008 ~ 2010 年 MRSA 检出率逐年升高,分别为 25.9%、29.8% 和 33.6%,平均 29.5%,高于吴伟元等^[11] MRSA 检出率(20.7%)的报道,低于 2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测中 MRSA 检出率(52.7%)^[12],这与地域、患者病种轻重、病程长短及标本来源有关。通过 MRSA 与 MSSA 对多种抗菌药物的耐药率的比较可以发现,16 种药物中除对青霉素、氨苄西林、克拉霉素、红霉素、万古霉素、利奈唑胺和呋喃妥因的耐药率比较差异无统计学意

义外($P > 0.05$),对其他抗菌药物 MRSA 与 MSSA 耐药率差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示 MRSA 具有多重耐药性。未检出耐万古霉素和利奈唑胺的金黄色葡萄球菌,提示二者均可作为金黄色葡萄球菌引起的严重感染的首选治疗药物^[13]。

总之,随着抗菌药物种类的增多,感染的危险性增大,联合用药或频繁更换抗菌药物易导致耐药菌产生,从而发生院内感染。因此,严格抗菌药物的分级使用管理制度,依据病原学药敏试验结果,强化消毒隔离意识,防止交叉感染,做到及时、准确地诊断,正确选用抗菌药物,选择最佳给药途径,使用适当的剂量,确定适宜的疗程,有利于减少因抗菌药物滥用而导致耐药菌的产生。

参 考 文 献

- 1 周庭银主编. 临床微生物学诊断与图解. 2 版. 上海:上海科学技术出版社. 2007:69-72.
- 2 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床经验操作过程. 3 版. 南京:东南大学出版社. 2006:736-753.
- 3 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Nineteenth Information Supplement. [M100-S17]. 2007.
- 4 杨丽伟,王玲玲. 2007 年-2009 年金黄色葡萄球菌感染现状及耐药性分析. 中国卫生检验杂志,2010,20(8):1979-1980.
- 5 刘庆中,周铁丽,李超,等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌暴发流行菌株的基因型研究. 中华医院感染学杂志,2006,16(10):1086-1088.
- 6 杨长顺,刘文恩,廖经忠,等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的流行病学研究. 中国感染控制杂志,2009,8(3):77-80.
- 7 刘春林,徐红云,李红,等. 苯唑西林耐药金黄色葡萄球菌的临床分离和耐药情况分析. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(5):1408-1411.
- 8 李红凌,罗湘蓉,陈俐. 葡萄球菌对克林霉素诱导性耐药的检测及分析. 检验医学与临床,2011,8(9):1037-1038.
- 9 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. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2010,4(2):215-223.
- 10 李娟,韩艳. 连续 5 年金黄色葡萄球菌耐药性监测. 中华医院感染学杂志,2010,20(24):4008-4011.
- 11 吴伟元,吴劲松,卢月梅,等. 金黄色葡萄球菌和肠球菌属对 17 种抗菌药物敏感性分析. 中华医院感染学杂志,2008,18(6):871-873.
- 12 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志,2010,10(5):325-334.
- 13 马玉国,赵二强,任秀华,等. 烧伤创面感染 531 例病原菌分布及耐药性分析. 临床误诊误治,2010,23(3):201-203.

(收稿日期:2012-01-16)

(本文编辑:孙荣华)

翟如波,张昊,孙跃岭,等. 2008 ~ 2010 年某院金黄色葡萄球菌感染的现状及耐药性变迁分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(4):304-307.