

• 论 著 •

医院感染金黄色葡萄球菌的耐药性与临床分布

徐本锦¹, 宋幼林², 严荣荣², 刘 玲¹

(1. 山西医科大学汾阳学院, 山西汾阳 032200; 2. 山西省汾阳医院检验科, 山西汾阳 032200)

摘要:目的 调查该院 2009~2013 年间金黄色葡萄球菌(SA)的耐药性与临床分布, 为临床用药提供指导。方法 对 SA 的耐药性和标本来源进行回顾性调查分析, 使用 ATB 细菌鉴定仪及配套细菌鉴定条进行菌株鉴定, 采用 K-B 法执行药敏试验。结果 共分离到 562 株 SA, 主要来自分泌物、痰液和脓液, 其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)218 株, 占总数的 38.79%。SA 对青霉素的耐药率最高, 其次是红霉素和克林霉素。所有菌株均对万古霉素、阿米卡星、呋喃妥因和利奈唑胺敏感。MRSA 对青霉素、红霉素、复方磺胺甲噁唑、克林霉素、庆大霉素、头孢西丁、四环素和利福平的耐药率高于甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA), 二者的耐药性差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 该院 SA 和 MRSA 分离率有逐年下降的趋势, 但耐药状况仍然严重, 万古霉素依然是临床治疗的首选药物。因此, 加强 SA 耐药性监测, 避免抗菌药物的滥用, 是预防 SA 感染的有效措施。

关键词:金黄色葡萄球菌; 耐药性; 感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.12.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)12-1658-03

Drug-resistance and clinical distribution in nosocomial infections with *Staphylococcus aureus*

Xu Benjin¹, Song Youlin², Yan Rongrong², Liu Ling¹

(1. Fenyang College of Shanxi Medical University, Fenyang, Shanxi 032200, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Fenyang Hospital of Shanxi Province, Fenyang, Shanxi 032200, China)

Abstract: **Objective** To investigate the drug resistance and distribution of *Staphylococcus aureus* isolated from infected patients in our hospital from 2009 to 2013, and provide basis for clinical treatment. **Methods** Retrospective review was adopted to analyze the antibiotic resistance and the specimen source of 562 SA strains. ATB Expression and ID 32 STAPH were used to identify SA. Antibiotic susceptibility testing was performed by K-B method. **Results** 562 SA strains, including 218 MRSA, are mainly from secretions, sputum and pus. Resistance was most frequently observed on penicillin, followed by erythromycin and clindamycin. None of the isolates was resistant to vancomycin, amikacin, nitrofurantoin and linezolid. The resistance rates of MRSA to penicillin, erythromycin, cotrimoxazole, clindamycin, gentamicin, cefoxitin, tetracycline and rifampicin were obviously higher than that of MSSA, and there are very significant differences between them ($P<0.05$). **Conclusion** There is a declining trend in the isolation rates of SA and MRSA in our hospital, but the drug resistance situation remains serious. Vancomycin is still the first option for the cure of MRSA infections. Therefore, strengthening SA resistance monitoring and avoiding misuse of antimicrobial drugs is an effective way to prevent SA infection.

Key words: *Staphylococcus aureus*; drug resistance; infection

金黄色葡萄球菌(SA)是一种重要的致病微生物,也是引起人类和多种动物感染的主要原因^[1]。近年来,随着抗菌药物的广泛使用,医院感染 SA 的比例逐渐升高,特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),自引入甲氧西林之后迅速在医院出现^[2],其多重耐药和交叉耐药给临床治疗带来极大困难。据报道,MRSA 在 SA 引起的医院感染中占有很高的比例^[3],由其造成的感染及高的发病率和病死率已明显给医疗保健资源带来了重负^[4]。为了解山西省汾阳医院 SA 耐药情况,有效治疗临床感染患者,研究者对 2009~2013 年临床各类标本中分离的 SA 进行回顾性分析,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 分离自本院 2009 年 1 月至 2013 年 12 月临床送检标本,严格按《全国临床检验操作规程》,质控菌株为 ATCC25923 和 ATCC29213。

1.2 分离鉴定与药敏试验 采用法国生物梅里埃公司生产的 ATB Expression 细菌鉴定仪及配套 ID 32 STAPH 细菌鉴定条对 SA 进行鉴定。采用 K-B 法进行药敏试验,依据临床和实

验室标准化协会(CLSI)的标准判读结果。

1.3 MRSA 判定方法 采用 K-B 法,将 SA 临床分离株和质控菌分别涂布于 MH 平板,贴头孢西丁(每片 30 μ g)纸片,35 $^{\circ}$ C 孵育 24 h,抑菌环直径小于或等于 21 mm 定为 MRSA。

1.4 统计学处理 采用 ATB CIRS 微生物中文软件进行数据统计;采用 χ^2 检验对 MRSA 与甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)的耐药率进行统计学分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SA 分离率 本院 2009~2013 年共计分离到 SA 562 株,分离率为 5.86%,其中 MRSA 218 株,占 SA 总数的 38.79%,见表 1。

2.2 SA 耐药性 SA 对青霉素的耐药率最高,为 84.74%,其次是红霉素(71.96%)和克林霉素(57.43%),所有菌株均对万古霉素、阿米卡星、呋喃妥因和利奈唑胺敏感,见表 2。

2.3 MRSA 与 MSSA 耐药性比较 MRSA 和 MSSA 的耐药性结果见表 3,二者对青霉素、红霉素、复方磺胺甲噁唑、克林

霉素、庆大霉素、头孢西丁、四环素和利福平的耐药性差异具有统计学意义($P<0.05$),对阿米卡星、呋喃妥、利奈唑胺和万古霉素的耐药率均为 0。

表 1 不同年份的 SA 分离率比较

时间 (年)	总数 (<i>n</i>)	SA 数目 (<i>n</i>)	SA 分离率 (%)	MRSA 数目 (<i>n</i>)	MRSA 分离率 (%)
2009	1 017	111	10.91	76	68.47
2010	1 634	100	6.12	65	65.00
2011	1 538	82	5.33	17	20.73
2012	2 671	158	5.92	32	20.25
2013	2 725	111	4.07	28	25.23
合计	9 585	562	5.86	218	38.79

表 2 SA 对抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	总耐 药率
青霉素	81.95	88.80	85.00	78.34	92.79	84.74
红霉素	83.76	80.60	58.80	63.69	73.87	71.96
复方磺胺甲噁唑	48.68	42.10	31.30	38.85	30.63	38.64
克林霉素	85.60	74.50	42.50	38.85	51.35	57.43
庆大霉素	80.19	61.20	22.50	21.02	19.82	39.84
头孢西丁	68.44	65.30	21.30	20.25	24.78	38.83
四环素	67.55	62.90	17.50	16.56	18.02	35.30
利福平	65.79	36.70	2.50	7.01	3.60	22.57
米诺环素	1.22	1.45	1.68	1.91	2.82	1.84

表 3 MRSA 与 MSSA 对抗菌药物的耐药率

抗菌药物	MRSA(<i>n</i> =218)		MSSA(<i>n</i> =344)		<i>P</i>
	耐药数(<i>n</i>)	耐药率(%)	耐药数(<i>n</i>)	耐药率(%)	
青霉素	218	100.00	234	68.02	<0.05
红霉素	204	93.58	186	54.07	<0.05
复方磺胺甲噁唑	115	52.75	99	28.78	<0.05
克林霉素	196	89.91	158	45.93	<0.05
庆大霉素	169	77.52	120	34.88	<0.05
头孢西丁	218	100.00	0	0.00	<0.05
四环素	185	84.86	46	13.37	<0.05
利福平	108	49.54	82	23.84	<0.05
米诺环素	4	1.83	3	0.87	>0.05

2.4 SA 的临床分布 SA 在分泌物中检出率最高(45.20%),其次是痰液(23.67%)和脓液(20.47%);MRSA 在分泌物中检出率最高(15.48%),其次是痰液(14.95%)和脓液(7.12%)。

3 讨 论

金黄色葡萄球菌是引起医院感染的重要病原菌,尤其是 MRSA,已成为全球医学界关注的重点。过去几十年里,MRSA 在全球范围内迅速增加,并在许多医院普遍流行[5]。

近年来,世界各地分离的 SA 中 MRSA 所占比率呈上升

趋势[6],我国报道的检出率在 32%~89% [7]。本调查显示,本院 MRSA 占 SA 总数的 38.79%,这与钟海英等[6]报道的 40.49%一致,低于孙自镛等[8]和朱德妹[9]报道的 53.7%与 69.5%。另外,2009~2010 年 MRSA 分离率都在 65%以上,提示医院应将 MRSA 作为重点防治对象,若发现感染患者,应立即隔离,防止其在院内传播流行。然而从总体来看,SA 和 MRSA 分离率有逐年下降趋势。

抗菌药物在临床的广泛使用,加强了 SA 的“选择压力”,导致其耐药性逐渐增强,多重耐药现象普遍出现,给临床用药带来极大困难。从表 2 可以看出,SA 对青霉素和红霉素的耐药率均在 70.0%以上,表明这两种药物已不适于 SA 感染的治疗。SA 对克林霉素的耐药率仅次于红霉素,这可能与红霉素诱导克林霉素耐药有关[10]。SA 对利福平、庆大霉素、头孢西丁、四环素和复方磺胺甲噁唑的耐药率有下降趋势,但仍要足够重视,从另一方面也说明近年来我国对临床用药的监管产生了好效果。米诺环素通过与细菌 tRNA 结合来抑菌,本院 SA 对米诺环素的耐药率较低。

MRSA 超级耐药是由于获得了外源性 *mecA* 基因,该基因编码的青霉素结合蛋白,对 β-内酰胺类药物的亲和性很低[11]。本院 MRSA 对 β-内酰胺类药物的高耐药率可能与其表达 *mecA* 基因有关;莫晓能等[12]报道 MRSA 携带的 *qac* 基因能外排利福平,本院 MRSA 对利福平的高耐药率可能是菌株携带并表达 *qac* 基因所致。另外,MRSA 对青霉素、红霉素、复方磺胺甲噁唑、克林霉素、庆大霉素、头孢西丁、四环素和利福平的耐药率明显高于 MSSA($P<0.05$),提示临床治疗时要重视 MRSA 检测,合理用药。万古霉素通过抑制细胞壁合成而杀死细菌,对 MRSA 感染的治疗和清除效果上,利奈唑胺与万古霉素相当或高于万古霉素[13]。值得注意的是,本院未发现耐万古霉素、利奈唑胺、阿米卡星和呋喃妥因的 SA。基于这一结果,建议将这 4 种药物作为临床治疗 SA 感染的首选药物,但要注意合理用药。

本院 SA 在分泌物中检出率最高,其次是痰液和脓液,表明 SA 是呼吸道和伤口感染的主要病原。因此,临床医护人员应加强对患者易感部位的观察与护理,更好地防控医院感染的发生。

总之,本研究从耐药表型的角度对本院 SA 的耐药情况进行了分析,但要更好地治疗和预防 SA 引起的院内感染,还有待从分子水平对其基因型和耐药机制做进一步的研究。

参考文献

[1] Fluit AC. Livestock-associated Staphylococcus aureus[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(8): 735-744.

[2] Chambers HF, Deleo F. Waves of resistance; Staphylococcus aureus in the antibiotic era[J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7(9): 629-641.

[3] DeLeo FR, Chambers HF. Reemergence of antibiotic-resistant Staphylococcus aureus in the genomics era[J]. J Clin Invest, 2009, 119(9): 2464-2474.

[4] Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(5): 344-349.

[5] Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(4): 273-282.

(下转第 1662 页)

表 4 观察组与对照组患者之间临床诊断的比较[n(％)]					
组别	支气管肺炎	大叶性肺炎	重症肺炎	急性上呼吸道感染	急性毛细支气管炎
观察组	31(81.58)	4(10.53)	2(5.26)	0(0.00)	1(2.63)
对照组	22(88.00)	2(8.00)	0(0.00)	1(4.00)	0(0.00)
χ^2	0.108 9	0.010 9	1.358 9	1.544 5	0.668 5
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨 论

HBoV 由瑞典科学家于 2005 年首次发现,他结合生物学方法以及随机 PCR 扩增测序法对下呼吸道感染患儿呼吸道分泌物标本进行分析,从而发现这一细小病毒科细小病毒亚科病毒。目前研究认为 HBoV 是诱发儿童急性呼吸道感染尤其是急性下呼吸道感染的常见病原体之一,仅次于呼吸道合胞病毒、鼻病毒而居第 3 位。本研究中急性下呼吸道感染患儿 HBoV 阳性检出率为 6.97%,与国内其他地区报道大致相近^[5-6]。

目前临床上诊断 HBoV 急性下呼吸道感染的主要方法是应用 PCR 法检测 HBoV DNA,其标本类型可以采用血清、痰液(咽拭子)、肺泡灌洗液等。值得注意的是,这 3 种标本类型单独检测时均存在不足之处,如 HBoV 在患者体内可以持续代谢,并且常常合并其他感染,因此单凭血清或痰液(咽拭子)HBoV DNA 检测结果作为 HBoV 急性下呼吸道感染的诊断依据尚值得商榷^[7];肺泡灌洗液 HBoV DNA 又存在取材困难、患儿家庭经济负担沉重等问题。在此背景下,作为 HBoV 感染血清学依据的血清 HBoV 抗体是否可以弥补上述指标的不足尚值得研究^[8-9]。

在本研究中,研究者以血清、痰液(咽拭子)、肺泡灌洗液 HBoV DNA 阳性作为确诊急性下呼吸道感染 HBoV 感染的金标准,其具体操作是所有研究对象均接受血清以及痰液(咽拭子)HBoV DNA 检测,而对接受电子支气管镜下肺泡灌洗术的患儿再取肺泡灌洗液行 HBoV DNA 检测,上述 3 种标本类型只要有 1 种为阳性即将患儿定义为病例组,3 种标本类型全为阴性即将患儿定义为非病例组。本研究结果显示血清 HBoV 抗体诊断儿童急性下呼吸道感染 HBoV 感染的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断准确度分别为 60.32%、90.25%、31.67%、96.81%、88.16%。由这个结果可知,血清 HBoV 抗体诊断儿童急性下呼吸道感染 HBoV 感染的灵敏度、阳性预测值较低,特异性与阴性预测值较高,这说明尽管血清 HBoV 抗体

难以确诊急性下呼吸道 HBoV 感染,但是它的排除诊断性能却不容忽视,因此在临床应用过程中,可以先对急性下呼吸道感染患儿进行血清 HBoV 抗体检测,阳性结果可以进行 HBoV DNA 检测确诊,而阴性结果则可以初步排除急性下呼吸道感染 HBoV 感染。

在进一步研究过程中,将血清 HBoV 抗体阳性病例组患者定义为观察组,将血清 HBoV 抗体阴性病例组患者定义为对照组,对两组患者的一般资料、临床表现、临床诊断进行对比分析,结果显示观察组喘息发生率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。分析其原因,可能是由于血清 HBoV 抗体阳性提示患儿为 HBoV 高病毒载量感染、阴性则提示患儿为 HBoV 低病毒载量感染,而 HBoV 高病毒载量感染具有单独致病性,低病毒载量感染则更容易与其他病原体混合感染,因此导致两者在临床表现方面有一定的区别^[10],但是其具体机制有待进一步研究。

参考文献

[1] 付建光,蒋翠莲,秦圆方,等. 2010~2011 年苏州地区腹泻婴幼儿感染人博卡病毒的分子特征研究[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(12):1216-1218.

[2] 许会卿,张新钢,朱利华. 下呼吸道感染住院患儿人博卡病毒感染的临床特征[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(3):585-587.

[3] 李玲,王美娟,严永东,等. 血清特异性抗体检测在儿童急性下呼吸道感染人博卡病毒感染诊断中的应用[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(5):378-382.

[4] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2002:1171-1215.

[5] 王琼,林广裕,曾凡胜,等. 广东地区急性呼吸道感染儿童人类博卡病毒的流行状况[J]. 中华传染病杂志, 2010, 28(2):89-93.

[6] 陈倩,曹新,胡正,等. 南京地区急性呼吸道感染患儿人博卡病毒的检出与分析[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(5):437-442.

[7] 黄弋,貌盼勇,王汉中. 人博卡病毒感染的流行病学和诊断研究[J]. 传染病信息, 2009, 22(1):58-61.

[8] 赵智慧,薛鹏浩,魏建民,等. 人博卡病毒 VP2 蛋白单克隆抗体的制备[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2012, 26(1):63-65.

[9] 蒿叶霞,高基民,金玉人,等. 博卡病毒 VP2 蛋白的原核表达及血清学检测方法的建立[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2012, 26(1):18-21.

[10] 尹芳,周卫芳,王美娟,等. 人类博卡病毒载量与儿童呼吸道感染临床特征的相关性[J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(6):343-348.

(收稿日期:2015-02-28)

(上接第 1659 页)

[6] 钟海英,周贞学,王旭明,等. 132 株 MRSA 的临床分布情况和耐药性分析[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(6):1079-1082.

[7] 王华,苏宝凤,苍金荣,等. 239 株金黄色葡萄球菌的分布及耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(5):9-10.

[8] 孙自镛,徐金莲,朱旭慧,等. 2005 年武汉同济医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(4):238-243.

[9] 朱德妹. 2005 年中国 CHINET 葡萄球菌属耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(4):269-273.

[10] Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, et al. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci

[J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(10):4740-4744.

[11] Monecke S, Coombs G, Shore AC, et al. A field guide to pandemic, epidemic and sporadic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. PLoS One, 2011, 6(4):17936.

[12] 莫晓能,李建国,唐英春,等. 主动外排系统在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌多重耐药中的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1):40-43.

[13] 梁蓓蓓,王瑾,白楠,等. 利奈唑胺与万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌抗生素后效效应的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(1):31-33.

(收稿日期:2015-01-08)