

耐甲氧西林与甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌血流感染的临床特征与耐药性分析

吴 珍, 王莉洁, 喻 航, 杜明梅, 梁志欣, 陈良安
解放军总医院 呼吸科, 北京 100853

摘要: **目的** 探究耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 和甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA) 血流感染的临床特征及药敏情况。**方法** 收集解放军总医院 2010 年 1 月–2014 年 12 月所有确诊为金黄色葡萄球菌血流感染的患者资料, 分析耐甲氧西林金黄色葡萄球菌血流感染与甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌血流感染的临床特征与药敏之间的差异。**结果** 共纳入 183 例患者, 其中男性 118 例, 女性 65 例; 平均年龄 (49.94 ± 15.73) 岁。金黄色葡萄球菌血流感染的致病菌以 MRSA 为主 (59.6%), 其中社区获得性金黄色葡萄球菌血流感染的致病菌 50.8% 仍为 MRSA。MRSA 和 MSSA 血流感染在性别、既往脑梗死病史、感染部位、住院期间手术史、感染性休克发生率、科室分布及死亡率等临床特征方面的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。氨苄西林/舒巴坦, 左氧氟沙星、利福平对 MSSA 的抗菌作用明显强于 MRSA ($P < 0.05$)。**结论** 金黄色葡萄球菌血流感染中 MRSA 占比较高, 且 MRSA 和 MSSA 血流感染在临床特征及耐药性方面差异明显, 在临床诊治上应区别对待。

关键词: 耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌; 血流感染; 药物监测

中图分类号: R 446.5 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2016)12-1241-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.12.006

网络出版时间: 2016-10-09 09:48

网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20161009.0948.002.html

Clinical characteristics of MRSA and MSSA bloodstream infection and their drug resistance

WU Zhen, WANG Lijie, YU Hang, DU Mingmei, LIANG Zhixin, CHEN Liang'an

Department of Respiratory Disease, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: LIANG Zhixin. Email: liangzx301@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of bloodstream infection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and their antimicrobial susceptibility test results. **Methods** From January 2010 to December 2014, clinical and microbial data of patients admitted to Chinese PLA General Hospital for *Staphylococcus aureus* bloodstream infection were collected. Chi-square test was performed to analyze the clinical characteristics and drug resistance between MRSA and MSSA bloodstream infection. **Results** One hundred and eighty-three patients were recruited, including 118 males and 65 females with average age of (49.94 ± 15.73) years. MRSA accounted for 59.6% in all of *Staphylococcus aureus* infections. MRSA also accounted for 50.8% of all community-acquired *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. There were significant differences in male/female ratio, history of cerebral infarction, infection site, history of recent surgery, morbidity of sepsis shock, admitted department and mortality between MRSA and MSSA bloodstream infection ($P < 0.05$). Ampicillin/sulbactam, levofloxacin, rifampin were more susceptible to MSSA than MRSA ($P < 0.05$). **Conclusion** MRSA plays an important role in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. The differences in clinical characteristics and drug-resistance between MRSA and MSSA bloodstream are significant, which are indicative for the diagnosis and treatment on *Staphylococcus aureus* bloodstream infection.

Keywords: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; bloodstream infection; drug monitoring

金黄色葡萄球菌是血流感染的常见病原菌之一, 居医院血流感染的前 3 位^[1]。根据药敏结果,

金黄色葡萄球菌分为耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 和甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA), 两者导致的血流感染在临床特征、耐药情况、临床用药及转归上具有显著差异。为了解 MRSA 血流感染的临床特征、耐药性, 收集本院 2010 年 1 月–2014 年 12 月所有确诊为金黄色葡萄球菌血流感染住院患者的临床和微生物学资料, 进行回顾性分析。

收稿日期: 2016-07-01

基金项目: 部委级资助项目; 全军医学科技“十二五”科研项目 (BW S11J057)

Supported by the 12th Five Years Program for Medicine and Health Science Research of Chinese PLA (BWS11J057)

作者简介: 吴珍, 女, 在读硕士。研究方向: 呼吸病学。Email: wuzhen08261991@163.com

通信作者: 梁志欣, 男, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师。Email: liangzx301@163.com

对象和方法

1 研究对象 本院 2010 年 1 月 - 2014 年 12 月确诊血流感染金黄色葡萄球菌患者共 183 例, 重复送检患者只纳入初次阳性结果。其中男 118 例, 女 65 例。平均年龄为 (49.94 ± 15.73) 岁。

2 诊断标准 金黄色葡萄球菌血流感染指 1 次或多次血培养提示分离得到金黄色葡萄球菌, 且患者至少有以下 1 项临床症状或体征: 发热、寒战或低血压, 除外其他疾病或由于其他原因无法解释。MRSA 按美国临床实验室标准化协会 (CLSI) 抗生素药物敏感试验执行标准^[2], 用苯唑西林纸片进行筛选确认。

3 研究方法 采用法国梅里埃公司 VITEK2-Compact 全自动细菌分析仪进行血样本菌种鉴定。使用琼脂扩散法 (K-B 法) 进行药敏试验, 细菌培养鉴定方法及判定标准严格遵照美国临床实验室标准化协会 (CLSI) 标准。质控菌株为金黄色葡萄球菌标准株 ATCC 29213。按照药敏结果将本研究中纳入的患者分为 MRSA 血流感染组与 MSSA 血流感染组, 比较两组临床特征; 根据药敏结果比较 MRSA 与 MSSA 对各抗生素耐药的差异; 进一步根据两组患者有差异的临床特征比较得出 MRSA 血流感染相较于 MSSA 血流感染的高危因素。

4 统计学分析 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 并以 χ^2 检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 一般资料 本研究中, MRSA 占血流感染分离的金黄色葡萄球菌总数的 59.56%。入选患者中医院获得性金黄色葡萄球菌血流感染占 66.7%, 科室分布上以 ICU(27.32%) 为首, 前三位还有肝胆外科 (10.93%) 和肿瘤科 (7.65%)。在入组患者中, 95%(174/183) 具有 1 种或 1 种以上基础疾病, 最常见的基础疾病为肿瘤病史 (23.6%)。详见表 1。

2 MRSA 和 MSSA 血流感染的临床特征比较 在 MRSA 血流感染中, 年龄 > 60 岁患者比例 (67.9%) 及既往脑梗死病史比例 (12.8%) 均大于 MSSA 血流感染中对应的比例 (59.5% 和 2.7%, $P < 0.05$); 与 MSSA 血流感染相比, 感染源在肺部或腹部比例 (44.0% vs 23.0%; 21.1% vs 5.4%)、住院期间手术患者比例 (37.6% vs 21.6%) 及发生感染性休克患者比例 (15.6% vs 5.4%), MRSA 血流感染组均处于较

高水平 ($P < 0.05$); ICU、肝胆外科、神经内科及呼吸内科发生 MRSA 血流感染比例多于 MSSA 感染 ($P < 0.05$); 而骨关节、肾内科和皮肤科患者感染 MSSA 比例多于 MRSA 感染 ($P < 0.05$)。见表 2。

3 MRSA 和 MSSA 耐药性分析 MRSA 对青霉素和氨苄西林 / 舒巴坦 100% 耐药, 耐药率较高的还有厄他培南 (93.5%)、左氧氟沙星 (81.7%) 和红霉素 (79.6%)。MSSA 耐药率较高的抗生素有青霉素 (100%)、红霉素 (62.5%)、厄他培南 (62.5%) 和克林霉素 (60%)。氨苄西林 / 舒巴坦, 左氧氟沙星、利福平对 MSSA 的抗菌作用明显强于 MRSA ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 183 例金黄色葡萄球菌血流感染患者的临床特征 (n, %)

Tab. 1 Clinical characteristics of 183 patients with bloodstream infection caused by *Staphylococcus aureus* (n=183)

Variable	n (%)
Sex	
Male	118(64.5)
Female	65(35.5)
Mean age	49.94 ± 15.73
Type of infection	
Hospital-acquired	122(66.7)
Community-acquired	61(33.3)
Admitted department	
ICU	50(27.3)
Hepatobiliary	20(10.9)
Neurology	13(7.1)
Respiratory	12(6.6)
Orthopaedics	9(4.9)
Dermatology	5(2.7)
Others	74(40.5)
Underlying disease	
Tumor	43(23.6)
Cerebral infarction	16(8.7)
Liver and kidney ill	31(16.9)
Others	93(50.8)

讨论

金黄色葡萄球菌导致的血流感染中, MRSA 的分离率逐年增加, 在医院感染中占有重要地位^[3-5]。同时金黄色葡萄球菌导致的社区获得性感染中 MRSA 来源所占的比例也越来越高^[6]。根据 2011-2012 年度全国细菌耐药监测网血流感染细菌耐药报告显示, 金黄色葡萄球菌占有血流感染分离菌株的 11.4%, 仅次于大肠埃希菌和凝固酶阴性葡萄球菌, 其中 MRSA 的分离率占金黄色葡萄球菌的 54.5%^[1]。本研究结果显示, 金黄色葡萄球菌血

表 2 183 例血流感染 MRSA 或 MSSA 的患者临床特征分析
Tab. 2 Clinical characteristics of 183 patients with MRSA or MSSA bloodstream infection (n, %)

Variable	MRSA (n=109)	MSSA (n=74)	Total	P
Age (> 60 years old)	53(48.6)	21(28.3)	74	0.009
Sex				0.029
Male	74(67.9)	44(59.5)	118	
Female	35(32.1)	30(40.5)	65	
Hospital-acquired infection	78(71.5)	44(59.4)	122	0.110
Underlying disease				
Tumor	25(22.9)	18(24.3)	43	0.860
Cerebral infarction	14(12.8)	2(2.7)	16	0.016
Liver and kidney diseases	17(15.6)	14(18.9)	31	0.555
Others	53(48.7)	40(54.1)	93	0.471
Infection site				
Pulmonary	48(44.0)	17(23.0)	65	0.008
Abdominal	23(21.1)	4(5.4)	27	0.003
Osteoarticular	3(2.75)	9(12.1)	12	0.026
Catheter-related	5(4.6)	6(8.1)	11	0.505
Others	30(27.5)	38(51.5)	68	0.001
Surgery during hospitalization	41(37.6)	16(21.6)	57	0.024
Invasive manipulation	36(33.0)	15(20.3)	51	0.066
Septic shock	17(15.6)	4(5.4)	21	0.036
Admitted department				
ICU	39(35.8)	11(14.9)	50	0.002
Hepatobiliary	18(16.5)	2(2.7)	20	0.003
Neurology	12(11.0)	1(1.4)	13	0.016
Respiratory	12(11.0)	0(0.0)	12	0.002
Orthopaedics	2(1.8)	7(9.5)	9	0.032
Dermatology	0(0.0)	5(6.8)	5	0.022
Others	26(23.9)	48(64.7)	74	0.000
Mortality	21(19.3)	2(2.7)	23	0.001

表 3 MRSA 和 MSSA 药敏结果
Tab. 3 Antimicrobial susceptibility test results for MRSA and MSSA (n, %)

Antibiotics	MRSA (n=109)	MSSA (n=74)	P
Penicillin	109(100)	74(100)	-
Ampicillin/sulbactam	109(100)	33(45.0)	0.000
Erythromycin	87(79.6)	46(62.5)	0.011
Clindamycin	82(75.3)	44(60.0)	0.022
Ertapenem	102(93.5)	40(60.0)	0.000
Gentamycin	76(70.0)	33(45.0)	0.001
Levofloxacin	89(81.7)	9(12.5)	0.000
Fosfomycin	59(53.8)	33(45.0)	0.230
Rifampin	66(60.2)	0(0.0)	0.000
Sulfamethoxazole	25(22.6)	19(25.0)	0.726
Linezolid	1(1.2)	0(0.0)	1.000
Teicoplanin	0(0.0)	0(0.0)	-
Quinupristin-dalfopristin	0(0.0)	0(0.0)	-
Vancomycin	0(0.0)	0(0.0)	-

流感染的致病菌以 MRSA 为主 (59.6%), 其中社区获得性金黄色葡萄球菌血流感染的致病菌 50.8%

仍为 MRSA。MRSA 导致的血流感染与 MSSA 导致的血流感染在年龄、入住科室、感染部位等临床特征上差异明显。

以往报道提示, MRSA 在社区获得性金黄色葡萄球菌血流感染致病菌中的比例为 2.5% ~ 39%^[7-9]。社区获得性 MRSA 血流感染与患者在中度细菌或病毒感染时没有处方指导的自我用药有关^[10]。本研究证实 MRSA 血流感染在社区获得性金黄色葡萄球菌血流感染中占比为 50.8%, 与以往报道相比处于较高水平, 这可能与我院收治的患者入院前曾反复抗感染治疗且效果不佳有关。因此, 在金黄色葡萄球菌导致的社区获得性感染中要提高对于 MRSA 感染的警惕性, 同时完善抗生素的管理以促进抗生素的合理使用以降低社区获得性 MRSA 的患病率。

据统计, ICU 病房分离出的金黄色葡萄球菌 80% 为 MRSA^[11]。Mohnarin2010 年度报告结果表明, 在 ICU 病房中 MRSA 占分离出的所有金黄色葡萄球菌的 79.4%^[12]。ICU 患者多病情危重, 接受有创操作较多, 且机体免疫力差, 易导致耐药菌感染。本研究证实入 ICU 病房会增加 MRSA 血流感染的风险, 这与既往研究结果一致。由 G+ 菌导致的肺部感染中最常见的是金黄色葡萄球菌, 而金黄色葡萄球菌引起的肺炎患者血中分离出的 MRSA 可高达 85%^[13]。本研究发现肺部是金黄色葡萄球菌血流感染最常见的感染部位, 且其中发生 MRSA 血流感染的患者比例为 73.8%。以上研究结果提示我们对于由金黄色葡萄球菌导致的肺部感染不能除外 MRSA, 且需要根据本地域以往 MRSA 药敏结果给予试验性抗感染治疗。

外科手术患者是脓毒症的高危人群^[14]。导致脓毒症的病原菌中, 金黄色葡萄球菌居前五位, 而患者年龄、糖尿病史、手术部位、切口清洁程度及手术时间均增加感染的概率^[15]。肝胆外科患者多接受腹腔开放性手术, 术前多有胆道感染, 切口清洁程度不高, 从而增加术后 MRSA 血流感染的概率^[16]。研究表明, 住院期间接受手术的患者, 发生 MRSA 血流感染的人数是 MSSA 血流感染人数的 2.56 倍。MRSA 血流感染组有 37.6% 的患者在住院期间接受过手术, 而 MSSA 血流感染组只有 21.6% 的患者有上述手术史 ($P=0.024$)。以上结果表明, 住院期间接受手术尤其是肝胆外科术后发生 MRSA 血流感染的概率增大, 术后给予经验性抗菌治疗时应根据患者病史及临床表现考虑覆盖 MRSA。

金黄色葡萄球菌血流感染对不同种类抗菌药物的耐药性存在时间和地域的差异。这可能与所在地域医疗水平、收治患者严重程度、既往治疗方案等因素相关。本研究 MRSA 的药敏结果与既往国内报道一致^[17]。既往报道中对利奈唑胺耐药的 MRSA 较少,本组患者中存在 1 例利奈唑胺耐药患者,该患者来源为 ICU 病房,且治疗早期时给予利奈唑胺,这与文献报道的 MRSA 耐利奈唑胺的高危因素—早期大量使用利奈唑胺、长期住 ICU 病房一致^[18]。为避免 MRSA 对利奈唑胺耐药率的进一步增加,在培养结果回报前,应该严格控制其使用。另外本研究的 MSSA 耐药情况较以往研究不同, MSSA 对较多抗生素的耐药率处于较高水平,特别是厄他培南的耐药率高达 60%^[17-18],这可能与近年来抗生素的不合理应用有关,尤其是厄他培南近年来在社区获得性肺炎中的广泛应用有关^[19]。比较 MRSA 和 MSSA 对各抗生素耐药率的差异, MRSA 对氨苄西林/舒巴坦、红霉素、克林霉素、厄他培南、庆大霉素、左氧氟沙星及利福平的耐药率均高于 MSSA 对同类抗生素的耐药率 ($P < 0.05$)。因此建议对于 MRSA 血流感染首选万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁等敏感药物,而 MSSA 药物则根据药敏结果选择除青霉素以外的其他敏感抗生素。

综上,本研究中金黄色葡萄球菌血流感染的致病菌以 MRSA 为主 (59.6%),其中社区获得性金黄色葡萄球菌血流感染的致病菌 50.8% 仍为 MRSA。对于金黄色葡萄球菌血流感染尤其是社区获得性金黄色葡萄球菌血流感染要优先考虑 MRSA 为致病菌的可能。MRSA 导致的血流感染患者具有高龄特征,住院科室中 ICU、肝胆外科和呼吸内科发生 MRSA 血流感染的患者比例高于 MSSA,肺部感染、腹腔感染发生金葡菌血流感染后结果为 MRSA 的比例更高。本研究存在样本量较小、年份及科室细分不足。下一步计划增大样本量,细化不同年份、不同科室的金黄色葡萄球菌耐药情况,比较不同感染类型在治疗方法选择上的差异及其与预后的相关性,进一步指导金黄色葡萄球菌血流感染的相关诊治。

参考文献

1 吕媛,李耘,薛峰,等. 卫生部全国细菌耐药监测网 (Mohnarim)

- 2011-2012 年度血流感染细菌耐药监测报告 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30 (3): 278-288.
- Performance standards for antimicrobialsusceptibility testing:twenty-second informational supplement [S]. CLSI M02-S2.
 - Matouskova I, Janout V. Current knowledge of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2008, 152 (2): 191-202.
 - 陈荣,王磊利,沈定霞,等. 医院获得性血流感染的 6 种常见病原菌耐药性及患者死亡情况分析 [J]. 军医进修学院学报, 2010, 31 (4): 326-328.
 - 龚美亮,周玉,徐雅萍,等. 老年病房患者血培养病原菌分布和耐药性分析 [J]. 军医进修学院学报, 2012, 33 (12): 1259-1261.
 - Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, et al. *Staphylococcus aureus* Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63 (3): 300-309.
 - 陈柳勤,孙诚,陈晓丽,等. 2007—2011 年血流感染金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性分析 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28 (24): 4169-4171.
 - Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units [J]. JAMA, 2009, 302 (21): 2323-2329.
 - Song JH, Hsueh PR, Chung DR, et al. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66 (5): 1061-1069.
 - Abdel-Maksoud M, El-Shokry M, Ismail G, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* recovered from healthcare- and Community-Associated infections in Egypt [J/OL]. <http://europepmc.org/abstract/MED/27433480>.
 - Rosenthal VD, Maki DG, Mehta A, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary for 2002-2007, issued January 2008 [J]. Am J Infect Control, 2008, 36 (9): 627-637.
 - 沈萍,魏泽庆,陈云波,等. Mohnarim2010 年度报告: ICU 细菌耐药性监测 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22 (3): 481-485.
 - 王良兴,杨乐和,余方友,等. 金黄色葡萄球菌致肺部感染的耐药谱分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21 (4): 769-771.
 - 姜可伟,吕游,郭鹏,等. 2008—2011 年北京大学人民医院外科血流感染病原菌的分布及耐药性分析 [J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33 (6): 500-503.
 - 茅一萍,徐耀初. 外科手术部位感染及其危险因素研究进展 [J]. 中华疾病控制杂志, 2009, 13 (6): 707-710.
 - Nitta H, Beppu T, Itoyama A, et al. Poor outcomes after hepatectomy in patients with ascites infected by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015, 22 (2): 166-176.
 - 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14 (5): 365-374.
 - Kaur S, Harjai K, Chhibber S. In vivo assessment of phage and linezolid based implant coatings for treatment of methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) mediated orthopaedic device related infections [J]. PLoS One, 2016, 11 (6): e0157626.
 - 王桦,赵晟珣,张艳芳,等. 厄他培南治疗老年下呼吸道感染疗效观察 [J]. 疑难病杂志, 2012, 11 (9): 705-707.