

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.32.017

2014—2017 年儿童金黄色葡萄球菌分离株耐药性分析*

池嘉陵¹,傅倩晰¹,何磊²,罗祥文³,任杰⁴,阙萍¹,胡珊¹,傅继美^{4△}

(1. 重钢总医院院感科,重庆 400081;2. 重庆市大足区人民医院院感科 402360;3. 重钢总医院检验科微生物室,重庆 400081;4. 重钢总医院儿科,重庆 400081)

[摘要] **目的** 探讨儿童金黄色葡萄球菌(SA)分布及耐药情况,为临床治疗性用药提供依据。**方法** 回顾性分析重钢总医院 2014—2017 年儿童 SA 分离株药敏结果及临床资料。**结果** 共分离出 436 株 SA,其中甲氧西林敏感 SA(MSSA) 358 株(82.11%),耐甲氧西林 SA(MRSA) 78 株(17.49%)。MSSA 及 MRSA 在年龄、标本类型、年份及性别组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。除阿莫西林克拉维酸钾(ACPT)外,其余抗菌药物 4 年间耐药率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。2014 年 ACPT 耐药率低于 2015、2017 年($P<0.05$)。MRSA 对阿米卡星、ACPT、苯唑西林、红霉素、甲氧苄啶、克林霉素、利福平、四环素 MRSA 的耐药率明显高于 MSSA($P<0.05$),MRSA 对妥布霉素的耐药率低于 MSSA($P<0.05$)。**结论** 近 4 年儿童 SA 对不同抗菌药物耐药性未发生明显变化,万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、利福平、阿米卡星及环丙沙星对 SA 敏感。

[关键词] 儿童;葡萄球菌,金黄色;耐药性**[中图法分类号]** R378.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)32-4149-04**Analysis of Staphylococcus aureus antimicrobial resistance in children form 2014 to 2017***CHI Jialing¹,FU Qianxi¹,HE Lei²,LUO Xiangwen³,REN Jie⁴,QUE Ping¹,HU Shan¹,FU Jimei^{4△}

(1. Department of Infection Control, the General Hospital of Chonggang Company, Chongqing 400081, China; 2. Department of Infection Control, the Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China; 3. Department of Microbiology Laboratory, the General Hospital of Chonggang Company, Chongqing 400081, China; 4. Department of Pediatrics, the General Hospital of Chonggang Company, Chongqing 400081, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution and antibiotic resistance of staphylococcus aureas (SA) in children, in order to guide clinical rational drug selection. **Methods** The drug sensitivity and clinical data of SA were analyzed retrospectively in the General Hospital of Chonggang Company from 2014 to 2017. **Results** A total of 436 pathogenic isolates were detected, 358 strains (82.11%) were methicillin sensitive SA (MSSA), 78 strains (17.49%) were methicillin-resistant SA (MRSA). No significant differences were found in age, demographic characters study year and gender ($P>0.05$). There were no significant differences in drug resistance rate ($P>0.05$) except amoxicillin and clavulanate potassium (ACPT). The drug resistance rate of ACPT in 2014 was lower than that in 2015 and 2017 ($P<0.05$). Compared with MSSA, the drug resistance rates of MRSA of amikacin, ACPT, oxacillin, erythromycin, trimethoprim, clindamycin, rifampicin and tetracycline were higher ($P<0.05$), while the resistance rate of tobramycin was lower ($P<0.05$). **Conclusion** The drug resistances of SA dose not change during recent 4 years, SA is sensitive to vancomycin, teicoplanin, linezolid, rifampicin, amikacin and ciprofloxacin.

[Key words] children; staphylococcus aureus; antimicrobial resistance

金黄色葡萄球菌(staphylococcus aureus, SA)广泛分布于自然界及人类和动物的皮肤、黏膜表面,可以产生多种毒素和侵袭性酶等毒力因子,是引起人类机会性和医院内感染、引发疾病和死亡的主要因素之一。近年来随着广谱、高效抗菌药物的大量使用,SA 的耐药性发生了很大的变化,特别是自 1961 年 Jev-

ons 首次分离出耐甲氧西林 SA (methicillin-resistant SA, MRSA) 以来,MRSA 在各地的感染率和分离率不断增加,由 MRSA 引起的感染已成为临床较为棘手的问题^[1]。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 收集 2014—2017 年重钢总医院住

院儿童送检标本分离的 SA, 剔除同一患儿相同部位的重复菌株, 共分离出 436 株。患儿年龄 1 d~15 岁。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 所有的基础培养基和鉴定试剂均购于美国 BD 公司; 药敏纸片和培养基(M-H 琼脂)均购于杭州天和微生物试剂有限公司。

1.2.2 检验方法 标本常规培养按《全国临床检验操作规程》(第 3 版)进行, 细菌鉴定应用美国 BD Phoenix-100 鉴定/药敏系统; 药敏试验采用纸片扩散法(K-B 法), 结果根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)的标准(M100-S24)判读。

1.2.3 质量控制 每周用标准菌株同上法做药敏质量控制 1 次, SA 标准株 ATCC25923[敏感质控株, 甲氧西林敏感 SA (meticillin-sensitive SA, MSSA)]、ATCC43300(耐药质控株, MRSA), 均购于国家卫计委临床检验中心。

1.2.4 MRSA 测定 按 CLSI 相关规定用头孢西丁(30 μg)检测。抑菌环直径小于 22 mm 判断为 MRSA, ≥ 22 mm 判断为 MSSA。

1.3 统计学处理 应用 SPSS24.0 软件进行数据分析, 计数资料以构成比或率表示。组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 检验水准 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SA 基本情况构成 2014—2017 年住院患儿各种标本中共分离出 436 株 SA。其中 MSSA 358 株, MRSA 78 株。MSSA 及 MRSA 菌株在年龄、标本类型、年份及性别组间比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

表 1 436 株 SA 基本情况构成比[株(%)]

项目	MSSA(n=358)	MRSA(n=78)	χ^2	P
年龄			1.10	0.78
0~28 d	56(15.64)	10(12.82)		
>28 d~1 岁	164(45.81)	40(51.28)		
>1~3 岁	57(15.92)	13(16.67)		
3~15 岁	81(22.63)	15(19.23)		
标本类型			5.05	0.17
口腔拭子	76(21.23)	16(20.51)		
伤口分泌物	1(0.28)	2(2.56)		
痰液	278(77.65)	59(75.64)		
血液	3(0.84)	1(1.28)		
年份			6.23	0.10
2014 年	86(24.02)	10(12.82)		
2015 年	84(23.46)	19(24.36)		
2016 年	112(31.28)	25(32.05)		
2017 年	76(21.23)	24(30.77)		
性别(男)	190(53.07)	41(52.56)	0.00	0.94

2.2 SA 对主要抗菌药物的耐药分析 436 株 SA 对替考拉宁、万古霉素 100%敏感, 对氨苄西林、青霉素 100%耐药。除阿莫西林克拉维酸钾(ACPT)外, 其余抗菌药物 4 年间耐药率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。2014 年 ACPT 耐药率低于 2015、2017 年耐药率($P<0.05$)。MRSA 对阿米卡星、ACPT、苯唑西林、红霉素、甲氧苄啶、克林霉素、利福平、四环素的耐药率均明显高于 MSSA($P<0.05$), 而 MRSA 对妥布霉素的耐药率低于 MSSA($P<0.05$)。SA 对主要抗菌药物的耐药情况, 见表 2、3。

表 2 436 株 SA 4 年抗菌药物耐药率比较(%)

抗菌药物	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	χ^2	P
阿米卡星	0	2.74	1.82	0	4.27	0.23
ACPT	9.89	24.66	16.36	23.6	8.26	0.04
氨苄西林	100.00	100.00	100.00	95.51	3.09	0.38
苯唑西林	10.87	24.66	18.64	23.08	6.47	0.09
呋喃妥因	0	0	0	1.11	3.14	0.37
复方新诺明	20	15.07	15.25	14.29	1.35	0.72
红霉素	56.52	67.12	54.62	59.78	3.3	0.35
环丙沙星	8.79	1.39	5.45	10.11	6.87	0.07
甲氧苄啶	30.77	27.78	40.00	5.62	4.69	0.19
克林霉素	53.34	64.39	51.35	31.46	3.53	0.32
利福平	3.26	0	0.85	0	5.98	0.11
利奈唑胺	3.33	1.39	0	1.14	4.1	0.25
青霉素	100.00	100.00	100.00	100.00		
庆大霉素	15.22	10.96	11.02	11.11	1.14	0.76
四环素	19.57	26.39	22.04	12.09	1.38	0.71
替考拉宁	0	0	0	0		
妥布霉素	20.00	20.55	21.82	19.32	0.11	0.99
万古霉素	0	0	0	0		

表 3 MSSA 与 MRSA 抗菌药物耐药率比较(%)

抗菌药物	MSSA	MRSA	χ^2	P
阿米卡星	0	7.04	24.24	<0.05
ACPT	0	100.00	413.00	<0.05
氨苄西林	99.71	100.00	0.21	0.65
苯唑西林	0	100.00	426.00	<0.05
呋喃妥因	0.29	1.28	1.34	0.25
复方新诺明	16.76	11.54	1.31	0.25
红霉素	53.45	80.77	19.58	<0.05
环丙沙星	6.46	11.27	2.02	0.16
甲氧苄啶	30.79	61.97	24.75	<0.05
克林霉素	50.44	80.56	21.85	<0.05
利福平	0.29	3.84	8.65	<0.05
利奈唑胺	1.77	0	1.29	0.26

续表 3 MSSA 与 MRSA 抗菌药物耐药率比较 (%)

抗菌药物	MSSA	MRSA	χ^2	<i>P</i>
青霉素	100.00	100.00		
庆大霉素	12.97	7.69	1.68	0.2
四环素	18.44	33.33	8.46	<0.05
替考拉宁	0	0		
妥布霉素	22.94	9.86	6.13	0.01
万古霉素	0	0		

3 讨 论

感染性肺炎为发展中国家儿童常见呼吸系统疾病,是引起儿童死亡的重要原因。有研究报道 5 岁以下儿童中感染性肺炎的发病率约为 4%^[2-3]。

本研究中 2014—2017 年 MRSA 的检出率分别为 12.82%、24.36%、32.05%、30.77%,明显低于安徽省 64.7% 和陕西省 52.94% 的检出率^[4-5]。全国 CHINET 监测每年 MRSA 检出率均有变化,2014 年 CHINET 报道 17 所医院 MRSA 检出率平均为 44.6% (29.1%~74.2%),2 所儿童医院检出率为 32.5% 和 34.3%^[6]。2015 年 CHINET 细菌耐药性监测报道,17 所医院 MRSA 检出率平均为 42.2% (22.5%~75.4%),2 所儿童医院检出率为 24.8% 和 43.2%^[7],与之比较,本院儿童 MRSA 检出率远低于 2015 年复旦大学附属儿童医院及上海交通大学附属儿童医院检出率。2016 年中国细菌耐药监测网公布的 30 家监测单位耐药监测数据显示,30 所医院 MRSA 平均检出率平均为 38.4% (9.3%~75.3%),而 4 所儿童医院检出率最低仅为 9.3%,最高可达 43.0%^[8]。本研究检出率与陕西省人民医院数据基本一致,远低于上海、浙江、北京等地区的检出率,同时远低于四川华西医院的检出率(27.8%)。

不同地区、不同医疗机构 MRSA 检出率差距大,儿童医院 MRSA 检出率差距亦较大。2014—2016 年 MRSA 检出率明显低于全国其他地区,2014 年检出率与陈鸿羽等^[9]基本一致。本研究 MRSA 检出率明显低于全国其他地区,一为本研究标本来源于综合医院儿科,由于综合医院与儿科医院收治患者的病种不同,疾病的严重程度不同,因此检出率也不同;二为本研究中儿科抗菌药物使用率最高的为阿奇霉素与美洛西林,头孢类的抗菌药物使用率相对较低,不同地区、不同医疗机构的抗菌药物用药习惯不同可能导致检出率也不同,这可能也是本研究 MRSA 检出率较低的原因之一。

本研究中,MRSA 对包括青霉素及 ACPT 青霉素类抗菌药物耐药率达 100%,对红霉素耐药率为 80.77%。由于 MRSA 对甲氧西林耐药主要因为细菌获得了 *mecA* 基因,其编码产生 PBP2a 可替代正常青霉素结合蛋白的功能,使 β -内酰胺类抗菌药物失去

结合靶位^[10],同时 *mecA* 基因还可以通过垂直传播或转座子、质粒在菌株之间进行水平传播^[11]。MRSA 对红霉素耐药可能与 *mec* 基因复合体中 Tn554 转座子携带红霉素甲基化酶 *ermA* 基因相关^[12]。检出 MRSA 株后,根据 CLSI 指南提示,凡 MRSA 菌株应报告对所有 β -内酰胺类(包括青霉素类、头孢类、含酶抑制剂的复方制剂、碳青霉烯类、单环 β -内酰胺类)耐药,体外均无活性。因此不推荐此 3 种抗菌药物用于 SA 经验性用药^[13]。

本研究中 MSSA 与 MRSA 两组间阿米卡星、阿莫西林克拉维酸钾、红霉素、甲氧苄啶、克林霉素、利福平、四环素及妥布霉素耐药率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。其中阿米卡星、环丙沙星、利福平耐药率低,且耐药率均低于南京、广州及上海地区^[14-15]。本研究中 2014 年阿米卡星及环丙沙星耐药率低于陈鸿羽等^[9]研究,利福平高于陈鸿羽等^[9];其他药物与陈鸿羽等^[9]研究年份之间耐药率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。虽同地区同类抗菌药物对 SA 耐药率有差异,但在重庆地区,阿米卡星、环丙沙星及利福平对 SA 耐药敏感度高。

本研究中 MRSA 和 MSSA 对替考拉宁及万古霉素均敏感,MRSA 对利奈唑胺敏感。有学者研究无论是微生物体外药物敏感实验或用于治疗 MRSA 所致肺炎临床的治愈率上,利奈唑胺优于万古霉素^[16]。有研究证明如给予足够剂量的替考拉宁,临床疗效与万古霉素相近,且不良反应发生率会更低^[17],而利奈唑胺尤其适用于肾功能减退者,无静脉通路必须口服者,门诊治疗患者,病原菌的万古霉素抑菌环浓度(MIC) > 1 mg/L,或异质性万古霉素中介 SA(hVISA)或 VISA 所致感染或不能耐受糖肽类抗菌药物者,且疗程不宜超过 28 d^[18-19]。儿童推荐使用万古霉素等糖肽类抗菌药物或利奈唑胺,后者剂量: ≥ 12 岁患者剂量与成人相同; < 12 岁患儿 10 mg/kg,每 8 小时 1 次口服或静脉给药。新生儿 MRSA 脓毒症推荐静脉万古霉素或去甲万古霉素或替考拉宁,利奈唑胺亦可作为非血管内感染的替代用药^[20]。结合本研究结果,本地区在治疗儿童 SA 感染时尚可不使用万古霉素、替考拉宁及利奈唑胺亦能达到治疗目的。

综上所述,近 4 年儿童 SA 对不同抗菌药物耐药性未发生明显变化。虽本研究 MRSA 检出率明显低于其他地区,但也呈现出上升趋势。万古霉素、替考拉宁及利奈唑胺对 SA 现今仍敏感,本地区环丙沙星等喹诺酮类药物对 SA 敏感度较高。作者严格按照《全国临床检验操作规程》(第 3 版)及“专家共识”^[17]等进行菌株鉴定及标准判定,结合临床症状、体征,严格剔除重复菌、定植菌和污染菌,能准确反映本地区基层医疗机构 SA 感染情况。临床医师及药师应根据本地区的 SA 分布及耐药性选用不同的治疗方案。

参考文献

- [1] 陈斌泽,李泽慧,冯强生,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药机制与分子分型研究进展[J].检验医学与临床,2016,13(19):2824-2827.
- [2] 刘春艳,李程.2011年泸州地区小儿肺炎感染病原学调查[J].中国医药导报,2013,10(9):97-99.
- [3] 屈建强.新生儿感染性肺炎病原菌监测及药敏分析[J].海南医学,2012,23(12):104-105.
- [4] 张勋,林吴兵,孙念,等.2015年安徽省细菌耐药监测分析[J].安徽医药,2016,20(10):1944-1949.
- [5] 徐修礼,陈潇,郝晓柯,等.西安地区2014年度细菌耐药监测分析[J].国际检验医学杂志,2016,37(3):294-296.
- [6] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2014年CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(5):401-410.
- [7] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2015年CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2016,16(6):685-694.
- [8] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2016年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(5):481-491.
- [9] 陈鸿羽,李媛媛,邓春.2010至2014年我院新生儿肺炎主要病原菌分布及耐药性变迁[J].重庆医科大学学报,2017,42(1):42-49.
- [10] 温壮飞,孙虹,卓珠琳,等.儿童社区获得性肺炎耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药性及定植危险因素分析[J].儿科药学杂志,2016,22(7):38-41.
- [11] 尚杰,梁德玲,严仔敦,等.耐甲氧西林葡萄球菌肺炎患者危险因素与耐药分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(5):972-974.
- [12] ITO T, KUWAHARA K, HIRAMATSU K. Staphylococcal cassette chromosome mec (SCC mec) analysis of MRSA[J]. *Methods Mol Biol*, 2007, 391(1): 131-148.
- [13] 耿先龙,董亮,张秀红.5452株金黄色葡萄球菌临床分布及耐药性分析[J].现代预防医学,2017,44(3):546-549.
- [14] 袁挺,应春妹.成人和儿童金黄色葡萄球菌感染分子流行病学研究[J].检验医学,2015,30(11):1119-1124.
- [15] 黄莲芬,谢永强,邓秋连,等.647株金黄色葡萄球菌儿童分离株的分布和耐药性分析[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(2):163-166.
- [16] DAVES M, ZAGLER E M, CEMIN R, et al. Sample stability for complete blood cell count using the Sysmex XN haematological analyser[J]. *Blood Transfusion*, 2015, 13(4): 576-582.
- [17] SVETITSKY S, LEIBOVICI L, PAUL M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(10): 4069-4079.
- [18] 汪复,张婴元.利奈唑胺-实用抗感染治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2012:390-393.
- [19] BRESSLER A M, ZIMMER S M, GILMORE J L, et al. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid[J]. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4(8): 528-531.
- [20] 中华医学会甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染治疗策略专家组.中华医学会感染与抗微生物治疗策略高峰论坛:甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染的治疗策略——专家共识[J].中国感染与化疗杂志,2011,11(6):401-416.
- (收稿日期:2018-04-02 修回日期:2018-06-24)
-
- (上接第4148页)
- 所致肺损伤中核因子 κ B的作用[J].临床麻醉学杂志,2008,24(7):611-613.
- [2] 李沛函,韩雪萍,孙政,等.盐酸右美托咪啶对食管癌根治术患者围术期肺功能及炎性反应的影响[J].郑州大学学报(医学版),2013,48(4):540-543.
- [3] 孙大康,李柏青.电泳迁移率变动分析化学发光法检测T细胞NF- κ B活性[J].蚌埠医学院学报,2006,31(1):1-4.
- [4] DOS SANTOS C C, SLUTSKY A S. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective[J]. *J Appl Physiol*, 2000, 89(4): 1645-1655.
- [5] WILSON J A. Tumor necrosis factor alpha and colitis-associated colon cancer[J]. *N Eng J Med*, 2008, 358(25): 2733-2734.
- [6] FAN J, YE R D, MALIK A B. Transcriptional mechanisms of acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 281(5): 1037-1050.
- [7] 张荣智,石翊飒,张亚敏,等.不同剂量右美托咪啶对单肺通气患者围术期炎性反应的炎性[J].中华麻醉学杂志,2011,31(12):1443-1445.
- [8] 马丽斌,孟凡民,张加强,等.丙泊酚或七氟醚复合瑞芬太尼对食管癌根治术患者单肺通气时中性粒细胞NF- κ B活性的影响[J].中华麻醉学杂志,2013,33(4):451-454.
- [9] 闫东来,于泳浩,刘宏伟,等.右美托咪啶对脂多糖诱导大鼠外周血单核细胞Toll样受4mRNA表达的影响[J].中华麻醉学杂志,2011,31(1):115-117.
- [10] SHI Q Q, WANG H, FANG H. Dose-response and mechanism of protective functions of selective alpha-2 agonist dexmedetomidine on acute lung injury in rats[J]. *Saudi Med J*, 2012, 33(4): 375-381.
- [11] 何绮霞,卢燕,陈翠平,等.右美托咪啶对脂多糖诱导大鼠外周血中性粒细胞TREM-1mRNA表达的影响[J].重庆医学,2015,44(35):4907-4909.
- [12] 方传奇,李建中.右美托咪啶对脂多糖致伤大鼠肾小管上皮细胞Toll样受体4表达的影响[J].江苏医药,2016,42(2):137-139.
- (收稿日期:2018-04-12 修回日期:2018-06-11)