

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.09.004

· 论 著 ·

2011—2015 年四川省金黄色葡萄球菌对万古霉素及利奈唑胺耐药性变迁

张欣, 喻华, 黄湘宁

(四川省医学科学院 四川省人民医院, 四川 成都 610072)

[摘要] **目的** 了解四川省金黄色葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺耐药情况, 为临床抗感染治疗提供参考依据。**方法** 收集四川省 71 所医院 2011—2015 年临床分离的金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA), 并计算每年万古霉素与利奈唑胺对金黄色葡萄球菌、MRSA 的最低抑菌浓度(MIC)值。**结果** 5 年共收集 51 976 株金黄色葡萄球菌, 包括 MRSA 14 361 株, MRSA 检出率由 2011 年的 36.02% 下降至 2015 年的 25.56%, 呈下降趋势($\chi^2 = 160.72, P < 0.05$)。2011—2015 年万古霉素对金黄色葡萄球菌的 MIC₅₀ 值分别为: 1、0.5、0.5、1、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀ 值由 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 上升至 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 利奈唑胺 MIC₅₀ 值均为 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀ 值由 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 上升至 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。2011—2015 年万古霉素对 MRSA 的 MIC₅₀、MIC₉₀ 值变化较明显, 分别由 0.5、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 上升至 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 利奈唑胺 MIC₅₀ 值均为 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀ 值由 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 上升至 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。**结论** MRSA 的检出率有下降趋势, 但万古霉素、利奈唑胺对其 MIC₅₀ 及 MIC₉₀ 值总体有上升趋势, 需继续加强细菌耐药监测, 为临床合理应用抗菌药物提供帮助。**[关键词]** 金黄色葡萄球菌; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; MRSA; 万古霉素; 利奈唑胺; 最低抑菌浓度**[中图分类号]** R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)09-0807-04

Changes in resistance of *Staphylococcus aureus* to vancomycin and linezolid in Sichuan Province in 2011—2015

ZHANG Xin, YU Hua, HUANG Xiang-ning (Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the resistance of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) to vancomycin and linezolid in Sichuan Province, and provide reference for clinical anti-infection treatment. **Methods** *S. aureus* and methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA) from 71 hospitals in Sichuan Province in 2011–2015 were collected, minimum inhibitory concentration(MIC) values of vancomycin and linezolid against *S. aureus* and MRSA in each year were calculated. **Results** A total of 51 976 strains of *S. aureus* were collected in 5 years, 14 361 of which were MRSA, isolation rate of MRSA decreased from 36.02% in 2011 to 25.56% in 2015, which showed a downward trend ($\chi^2 = 160.72, P < 0.05$). From 2011 to 2015, MIC₅₀ of vancomycin against *S. aureus* were 1, 0.5, 0.5, 1, and 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectively, MIC₉₀ increased from 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ to 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$; the mean MIC₅₀ of linezolid was 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀ increased from 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ to 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Change in MIC₅₀ and MIC₉₀ of vancomycin against MRSA in 2011–2015 were obvious, which increased from 0.5, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ to 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectively; the mean MIC₅₀ of linezolid was 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀ increased from 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ to 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$. **Conclusion** The isolates rate of MRSA had a decreasing trend, but there is a upward trend of MIC₅₀ and MIC₉₀ of vancomycin and linezolid against MRSA, bacterial resistance surveillance needs to be strengthened to provide evidence for rational clinical antimicrobial therapy.

[Key words] *Staphylococcus aureus*; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA; vancomycin; linezolid; minimum inhibitory concentration

[Chin J Infect Control, 2017, 16(9): 807–809, 824]

[收稿日期] 2016-08-22

[作者简介] 张欣(1981-), 女(汉族), 山西省太原市人, 主管技师, 主要从事临床微生物学与分子生物学研究。

[通信作者] 喻华 E-mail: yvhua2002@163.com

金黄色葡萄球菌是医院及社区感染中最常见的病原菌之一。近年来,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的检出率较往年有增高趋势。而万古霉素与利奈唑胺是临床上治疗金黄色葡萄球菌,尤其是 MRSA 感染的常用药物。但是,随着万古霉素的广泛应用,耐万古霉素金黄色葡萄球菌已出现^[1],给临床医生选用抗菌药物,有效治疗和控制 MRSA 的感染带来压力。因此,本研究分析 2011—2015 年四川省 71 所医院住院患者分离的金黄色葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺的耐药性变迁。

1 对象与方法

1.1 菌株来源 2011 年 1 月—2015 年 12 月四川省 71 所医院送检的痰、脓液、鼻咽拭子、尿、血、前列腺液和引流物等各种标本分离的金黄色葡萄球菌,不计重复分离菌。

1.2 细菌鉴定及药敏试验

1.2.1 细菌鉴定 采用 VITEK 系统、API 系统、BD100 系统或手工方法进行细菌鉴定。

1.2.2 药敏测定 最低抑菌浓度(MIC)法:采用 VITEK 系统、BD 系统、ATB 系统进行 MIC 的测定。药敏纸片法:采用纸片扩散法(Kirby-Bauer 法),药敏纸片使用 BBL 公司或 Oxoid 公司生产的商品,药敏试验培养基使用 MH 琼脂。

1.3 质量控制 按照各年度美国临床实验室标准化协会(CLSI)要求进行质量控制。质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC 25923、金黄色葡萄球菌 ATCC 29213,在实验条件稳定下每周 1 次进行常规质量控制。

1.4 数据分析 药敏判读标准:参照 2011—2015 年 CLSI 指南细菌药敏折点进行结果判读,所得结果用 WHONET 5.6 软件和 SPSS 16.0 进行分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MRSA 检出情况 2011—2015 年四川省金黄色葡萄球菌及 MRSA 检出株数呈逐年递增趋势,但 MRSA 检出率由 2011 年的 36.02% 下降至 2015 年的 25.56%,呈下降趋势($\chi^2 = 160.72, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2011—2015 年金黄色葡萄球菌及 MRSA 检出情况

Table 1 Detection of *S. aureus* and MRSA in 2011—2015

年份	金黄色葡萄球菌(株)	MRSA(株)	MRSA 检出率(%)
2011	3 495	1 259	36.02
2012	9 315	2 805	30.11
2013	12 152	3 335	27.44
2014	12 764	3 319	26.00
2015	14 250	3 643	25.56
合计	51 976	14 361	27.63

2.2 金黄色葡萄球菌和 MRSA 的 MIC 值

2011—2015 年万古霉素、利奈唑胺对金黄色葡萄球菌和 MRSA 的 MIC 值见表 2~3。2011—2015 年万古霉素对金黄色葡萄球菌的 MIC₅₀ 值基本无改变,但 MIC₉₀ 由 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 上升至 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$;利奈唑胺的 MIC₅₀ 值基本无变化, MIC₉₀ 值则由 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 上升至 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。未发现对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺不敏感的金黄色葡萄球菌。2011—2015 年万古霉素对 MRSA 的 MIC₅₀、MIC₉₀ 值变化较明显,分别由 0.5、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 上升至 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$;利奈唑胺 MIC₅₀ 值均为 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀ 值由 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 上升至 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

表 2 2011—2015 年万古霉素和利奈唑胺对金黄色葡萄球菌 MIC 值($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Table 2 MIC values of vancomycin and linezolid against *S. aureus* in 2011—2015 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

年份	金黄色葡萄球菌(株)	万古霉素		利奈唑胺	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
2011	3 495	1	1	2	2
2012	9 315	0.5	1	2	2
2013	12 152	0.5	1	2	2
2014	12 764	1	2	2	4
2015	14 250	1	2	2	4

表 3 2011—2015 年万古霉素和利奈唑胺对 MRSA 的 MIC 值($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Table 3 MIC values of vancomycin and linezolid against MRSA in 2011—2015 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

年份	MRSA(株)	万古霉素		利奈唑胺	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
2011	1 259	0.5	1	2	2
2012	2 805	0.5	1	2	2
2013	3 335	1	1	2	2
2014	3 319	2	2	2	4
2015	3 643	2	2	2	4

3 讨论

金黄色葡萄球菌引起的感染一直是我国医院获得性和社区细菌感染的主要组成部分。随着大量新型抗生素的开发和临床应用,金黄色葡萄球菌对常用抗菌药物的耐药性也发生了改变,尤其是用于治疗 MRSA 的万古霉素和利奈唑胺对金黄色葡萄球菌的 MIC₅₀ 以及 MIC₉₀ 值均有所提高。

MRSA 在临床标本中分布广泛,几乎见于所有的临床标本,是引起医院感染和社区获得性感染的主要病原菌之一。各地区报道的 MRSA 分离率差异较大,但均有增长趋势^[2]。本组数据显示,MRSA 检出率呈下降趋势,从 2011 年的 36.02% 下降至 2015 年的 25.56%,低于中国 CHINET 同期历年数据^[3-6]。一方面,可能与抗菌药物的合理使用,以及临床对于微生物标本的送检率提高有关;另一方面,通过对 MRSA 的主动筛查,对感染或定植 MRSA 患者进行隔离,加强手卫生等干预措施,降低了 MRSA 的传播。

MRSA 具有多重耐药性,糖肽类抗生素仍是目前治疗 MRSA 感染的主要药物。万古霉素是糖肽类抗生素的主要代表药物,已应用于临床数十年。随着 MRSA 检出率的上升,糖肽类抗生素的大量应用,MRSA 对糖肽类抗生素的敏感性降低。

2011—2015 年四川省分离的 MRSA 万古霉素 MIC₅₀ 及 MIC₉₀ 值总体呈上升趋势,原因可能与临床上万古霉素的大量使用有关。国外调查发现,金黄色葡萄球菌虽对万古霉素仍敏感,但 MIC 值有逐渐增高趋势,称为万古霉素 MIC 漂移^[7]。2012—2013 年万古霉素 MIC₅₀ 有所下降,这种现象与我们上文得出的结论有一定的矛盾。但此现象有两种解释,一是由于临床上对于万古霉素剂量的增加,导致万古霉素 MIC 值的折点发生改变;另一种情况就是利奈唑胺的使用,降低了万古霉素的使用量,从而减少细菌对万古霉素耐药性。万古霉素 MIC 值与 MRSA 的检出率升高存在着一定的相互关系。总体而言,MRSA 对万古霉素的敏感性有下降的趋势,虽然未发现万古霉素不敏感菌株,若此种趋势得不到控制的话,耐万古霉素金黄色葡萄球菌的出现将只是时间问题。

利奈唑胺是一种噁唑烷酮类抗生素,其作用机制是作为细菌蛋白质合成抑制剂,作用于细菌 50 s 核糖体亚单位。由于利奈唑胺的作用部位和抑菌机

制与传统的抗菌药物有所不同,对于革兰阳性耐药菌同样具有抑菌杀菌作用,此外,特殊的抑菌作用机制使自然选择在耐药菌优势繁殖过程中不起作用,减少了耐药菌的出现^[8]。对 MRSA 感染的治愈率、清除率与万古霉素相似,甚至高于万古霉素,是治疗 MRSA 的有效药物。本组结果显示,金黄色葡萄球菌,甚至 MRSA 对利奈唑胺的 MIC₅₀ 值基本未发生变化,仍保持在一个较低的水平,说明该药是一个较好的替代治疗药物;MIC₉₀ 值出现了一定的上升,所以也需注意其用药管理。

达托霉素是继万古霉素之后第二代糖肽类抗生素,其作用机制与其他抗生素不同。达托霉素通过扰乱细胞膜对氨基酸的转运,从而阻碍细菌细胞壁肽聚糖的生物合成,改变细胞质膜的性质;另外,其还能通过破坏细菌的细胞膜,使其内容物外泄而达到杀菌的目的。研究^[9-10]表明,当使用达托霉素治疗 MRSA 引起的菌血症时,与单纯使用万古霉素治疗时相比,30 d 治疗有效性和生存率均有所提高。当万古霉素处于高 MIC 值,其治疗 MRSA 效果不理想时,可以替换使用达托霉素进行治疗。达托霉素也有其使用局限性,目前只能用于复杂皮肤和软组织感染,以及金黄色葡萄球菌感染引起的心内膜炎和菌血症,不能用于细菌性肺炎的治疗。

综上所述,了解 MRSA 的流行情况,切断传染源和传播途径是控制 MRSA 感染的根本,抗菌药物的轮换使用是减缓耐糖肽类抗生素——耐万古霉素金黄色葡萄球菌出现的有效措施。曾有报道限制及轮换使用敏感抗菌药物 1 年后,耐药菌的耐药率下降 60%^[7,11]。因此,减少糖肽类抗生素的使用频率,选择其他 MRSA 敏感的抗菌药物是减缓 MRSA 对糖肽类抗生素耐药的有效措施。

[参考文献]

- [1] 张光艳,卓越,黎晓强. 2007—2009 年金黄色葡萄球菌对万古霉素 MIC 值变化的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(9): 699-702.
- [2] 陈栋江,周铁丽,吴庆,等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺的 MIC 值的 5 年监测[J]. 浙江检验医学, 2009, 7(1): 32-34.
- [3] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(5): 321-329.
- [4] 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 321-330.

状调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(17):4228 - 4230.

[6] 张金秀. 11 所基层卫生院医院感染管理的现状及改进措施 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(2): 349 - 350.

[7] 刘卫平, 海云婷, 张凯, 等. 医院管理者对医院感染管理工作人员任职条件认识程度调查 [J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(12): 750 - 753.

[8] 张丽, 姜淑华, 邵金花. 科主任与护士长在医院感染管理中的地位和作用 [J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35(3): 102.

[9] 李六亿, 贾会学, 朱其凤, 等. 综合医院感染管理科设置现状的调查分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(11): 1386 - 1387.

[10] 海波. 二级医院手术室医院感染管理及监控对策 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(4): 741 - 742.

[11] 李卫光, 朱其凤, 李红军, 等. 山东省医院感染管理专职人员现状调查 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(20): 4270 - 4272.

[12] 王燕, 齐海燕, 赵小莲, 等. 医院管理者对医院感染管理科主任任职条件的认识度调查 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(22): 5505 - 5507.

[13] 赵勇, 张建勇, 崔霞. 加强医院感染管理的工作方法探讨 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(6): 836.

[14] 林燕. 医院感染管理中存在的问题分析与对策 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(11): 2371 - 2372.

[15] 李金娜, 刘彦君, 秦小金, 等. 陕西省 33 所医院医院感染管理现状调查 [J]. 护理学杂志, 2013, 28(19): 86 - 88.

[16] 王燕, 张俭, 张浩军, 等. 医院管理者对医院感染管理工作认识程度的调查 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(21): 4841 - 4843.

(本文编辑:刘思娣、左双燕)

(上接第 809 页)

[5] 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.

[6] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401 - 410.

[7] Steinkraus G, White R, Friedrich L, et al. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001 - 05 [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60(4): 788 - 794.

[8] 王华, 苍金荣, 张利侠, 等. 四种抗生素对西安地区耐甲氧西林金黄色葡萄球菌体外抗菌活性观察 [J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(5): 138, 140

[9] Culshaw D, Lamp KC, Yoon MJ, et al. Duration of prior van-

comycin therapy and subsequent daptomycin treatment outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2015, 83(2): 193 - 197.

[10] Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, et al. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study [J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(1): 51 - 58.

[11] 王岱明. 耐药菌院内感染及其防治 [J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(8): 455 - 456.

(本文编辑:左双燕)