

## 产β-内酰胺酶葡萄球菌在临床标本中的检出及耐药性

孔繁林, 储从家, 管新龙, 李杰芬, 杨宇溪, 孙 丽

(玉溪市人民医院, 云南 玉溪 653100)

**[摘要]** **目的** 了解某院产β-内酰胺酶葡萄球菌在临床标本中的检出及耐药现状, 为防治葡萄球菌感染提供依据。**方法** 回顾性分析该院2005—2010年临床各科送检标本分离的1 725株产β-内酰胺酶葡萄球菌的临床和实验室资料。**结果** 近6年产β-内酰胺酶葡萄球菌总检出率为94.83%(1 725/1 819), 各年度(2005—2010年)检出率分别为88.68%(94/106)、89.69%(174/194)、91.72%(155/169)、97.58%(242/248)、96.10%(591/615)、96.30%(469/487), 有逐年上升趋势( $\chi^2 = 51.11, P < 0.01$ ); 各菌种以松鼠葡萄球菌β-内酰胺酶阳性率最高(99.50%, 198/199), 耳葡萄球菌最低(80.37%, 86/107), 种间差异有统计学意义( $\chi^2 = 58.08, P < 0.01$ )。药敏结果显示, 除万古霉素、利奈唑啉、呋喃妥因和利福平外, 产β-内酰胺酶葡萄球菌对青霉素、氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、苯唑西林、头孢唑林、环丙沙星、四环素、克林霉素、红霉素、庆大霉素和复方磺胺甲噁唑呈高度耐药(耐药率51.74%~100.00%)和多重耐药, 且产酶菌的耐药性均高于非产酶菌( $\chi^2$ 在7.00~485.39之间,  $P < 0.01$ )。苯唑西林耐药菌株占产β-内酰胺酶金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌的72.86%和78.30%, 是产酶葡萄球菌的主要组成菌群。**结论** 产β-内酰胺酶葡萄球菌的高检出率和对临床常用抗菌药物的高耐药率形势严峻, 加强对产酶细菌的监测, 遏制其快速增长非常必要。

**[关键词]** β-内酰胺酶; 葡萄球菌属; 抗药性; 微生物; 金黄色葡萄球菌; 凝固酶阴性葡萄球菌

**[中图分类号]** R378.1<sup>+</sup>1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2012)05-0366-04

## Detection and drug resistance of β-lactamase-producing *Staphylococcus* from clinical specimens

KONG Fan-lin, CHU Cong-jia, GUAN Xin-long, LI Jie-fen, YANG Yu-xi, SUN Li (Yuxi People's Hospital, Yuxi 653100, China)

**[Abstract]** **Objective** To realize the detection and drug resistance of β-lactamase-producing *Staphylococcus* isolated from clinical specimens in a hospital, so as to provide reference for preventing and treating *Staphylococcus* infection. **Methods** Clinical and laboratory data of 1 725 β-lactamase-producing *Staphylococcus* isolated from clinical specimens between 2005 and 2010 were analyzed retrospectively. **Results** The total detection rate of β-lactamase-producing *Staphylococcus* was 94.83% (1 725/1 819). The detection rate of each year was 88.68% (94/106), 89.69% (174/194), 91.72% (155/169), 97.58% (242/248), 96.10% (591/615) and 96.30% (469/487) respectively, there was an increased tendency ( $\chi^2 = 51.11, P < 0.01$ ); The detection rate of β-lactamase was the highest in *Staphylococcus sciuri* (99.50%, 198/199) and the lowest in *Staphylococcus auricularis* (80.37%, 86/107) ( $\chi^2 = 58.08, P < 0.01$ ). Antimicrobial susceptibility testing results showed that β-lactamase-producing *Staphylococcus* isolates were sensitive to vancomycin, linezolid, furantoin and rifampicin, but were highly and multiply resistant to penicillin, ampicillin, ampicillin/sulbactam, oxacillin, cefazolin, ciprofloxacin, tetracycline, clindamycin, erythromycin, gentamicin and sulfamethoxazole/trimethoprim, the resistant rate was between 51.74% and 100.00%, and resistant rate of β-lactamase-producing *Staphylococcus* was higher than non-β-lactamase-producing *Staphylococcus* ( $\chi^2 = 7.00 - 485.39, P < 0.01$ ). 72.86% of β-lactamase-producing *Staphylococcus aureus* and 78.30% of β-lactamase-producing coagulase negative *Staphylococcus* were oxacillin-resistant strains. **Conclusion** The high detection rate and high drug resistant rate of β-lactamase-producing *Staphylococcus* is serious, it is necessary to intensify the

**[收稿日期]** 2012-03-01

**[作者简介]** 孔繁林(1940-), 男(汉族), 云南省华宁县人, 主任检验师, 主要从事临床微生物学研究。

**[通讯作者]** 储从家 E-mail: yxchucongjia@sina.com

monitor and stop quick increase of  $\beta$ -lactamase-producing *Staphylococcus*.

[Key words]  $\beta$ -lactamase; *Staphylococcus spp.*; drug resistance, microbial; *Staphylococcus aureus*; coagulase negative *Staphylococcus*

[Chin Infect Control, 2012, 11(5): 366-369]

葡萄球菌属细菌是引起感染的常见病原菌之一。 $\beta$ -内酰胺酶的产生是该菌对  $\beta$ -内酰胺类抗生素形成耐药性的主要因素。现将本院近 6 年来有关产酶葡萄球菌属细菌的临床和实验室资料分析如下。

## 1 材料与方法

1.1 标本来源 2005—2010 年本院临床送检各类标本中分离有  $\beta$ -内酰胺酶检测记录的葡萄球菌属细菌 1 819 株, 其中血标本分离 526 株, 痰标本 701 株, 咽拭子标本 106 株, 尿标本 88 株, 体液及其他穿刺液、分泌物标本 385 株, 阴道拭子标本 10 株, 粪便标本 3 株。

1.2 细菌鉴定 血(体)液标本经 BacT/ALERT 3D 培养仪培养、Vitek-AMS 鉴定; 其他标本按《全国临床检验操作规程》(第 3 版)要求<sup>[1]</sup>以常规方法培养分离菌株, 多数用 Vitek-AMS 鉴定, 部分用手工方法鉴定。采用 GPS-SH 卡或 GPS-119 卡在 VITEK 仪与药敏试验中同步检测  $\beta$ -内酰胺酶; 检测的代表酶为革兰阳性菌产生的青霉素酶。

1.3 药敏试验 采用 VITEK 系统专用药敏卡测定细菌的药物敏感性。抗菌药物为: 青霉素(PEN)、氨苄西林(AMP)、氨苄西林/舒巴坦(SAM)、苯唑西林(OXA)、头孢唑林(CFZ)、环丙沙星(CIP)、左氧氟沙星(LVX)、莫西沙星(MXF)、四环素(TET)、克林霉素(CLI)、红霉素(ERY)、庆大霉素(GEN)、万古霉素(VAN)、呋喃妥因(NIT)、利福平(RIF)、利奈唑胺(LIN)、复方磺胺甲噁唑(SXT)。金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 作室内质控。上述仪器和试卡均为法国生物梅里埃公司产品; 常规试剂购于杭州天和微生物试剂厂。

1.4 统计方法 采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

2.1  $\beta$ -内酰胺酶阳性葡萄球菌检出率 1 819 株葡萄球菌属细菌中,  $\beta$ -内酰胺酶阳性 1 725 株, 阳性检出率 94.83%。2005—2010 年各年度检出率分别为 88.68% (94/106)、89.69% (174/194)、91.72% (155/169)、97.58% (242/248)、96.10% (591/615)、

96.30% (469/487), 采用趋势  $\chi^2$  检验, 结果差异有统计学意义, 检出率有逐年上升趋势 ( $\chi^2 = 29.638, P = 0.000$ )。

2.2 菌株分布 各类标本  $\beta$ -内酰胺酶阳性葡萄球菌的检出率: 口痰 96.43% (676/701), 体液 94.81% (365/385), 咽拭子 94.34% (100/106), 血液 94.30% (496/526), 尿液 95.45% (84/88), 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 6.69, P > 0.05$ ); 另 13 份阴道拭子和粪便标本因份数少未进行统计分析, 其中检出 4 株  $\beta$ -内酰胺酶阳性葡萄球菌。各临床科室  $\beta$ -内酰胺酶阳性葡萄球菌的检出率: 呼吸科 93.41% (170/182), 神经内科 93.60% (117/125), 急诊内科 93.50% (115/123), 肾内科 95.38% (62/65), 干部医疗科 94.87% (37/39), 新生儿科 93.63% (191/204), 儿内科 90.29% (93/103), 神经外科 95.65% (66/69), 普通外科 96.23% (51/53), 其他科室 96.14% (823/856), 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 10.11, P > 0.05$ )。各菌种  $\beta$ -内酰胺酶阳性检出率: 松鼠葡萄球菌阳性率最高 (99.50%), 耳葡萄球菌最低 (80.37%), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 58.08, P < 0.01$ ), 详见表 1。金黄色葡萄球菌与凝固酶阴性葡萄球菌  $\beta$ -内酰胺酶阳性检出率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 6.57, P < 0.05$ ); 凝固酶阴性葡萄球菌各菌种间比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 58.08, P < 0.01$ )。

表 1 葡萄球菌各菌种  $\beta$ -内酰胺酶阳性检出率

Table 1  $\beta$ -lactamase-producing rate of each specie of *Staphylococcus*

菌种	受检株数	阳性株数	阳性率(%)
金黄色葡萄球菌	773	745	96.38
凝固酶阴性葡萄球菌	1 046	980	93.69
表皮葡萄球菌	306	298	97.39
松鼠葡萄球菌	199	198	99.50
溶血葡萄球菌	187	176	94.12
耳葡萄球菌	107	86	80.37
人葡萄球菌	59	54	91.53
模仿葡萄球菌	51	45	88.24
腐生葡萄球菌	40	35	87.50
其他葡萄球菌 <sup>△</sup>	97	88	90.72

<sup>△</sup>其他葡萄球菌包括头状葡萄球菌 19 株, 沃氏葡萄球菌 17 株, 缓慢葡萄球菌 17 株, 科氏葡萄球菌 16 株, 木糖葡萄球菌和猪葡萄球菌各 14 株

2.3 药敏结果 除 VAN、LIN、NIT 和 RIF 外,β-内酰胺酶阳性葡萄球菌对其他抗菌药物的耐药率均显著高于 β-内酰胺酶阴性葡萄球菌( $\chi^2$  值在 7.00~485.39 之间,均  $P < 0.01$ ),见表 2。β-内酰胺酶阳性的金黄色葡萄球菌与凝固酶阴性葡萄球菌对抗菌药物的耐药率比较,CLI、ERY、NIT、RIF、SXT 差异无统计学意义( $\chi^2$  在 0.01~0.87 之间,  $P > 0.05$ );SAM、OXA、CFZ、CIP、LVX、MXF、TET 和

GEN 差异有统计学意义( $\chi^2$  值在 4.45~39.39 之间,  $P < 0.05$  或  $< 0.01$ )。

对 2010 年检出的 258 株 β-内酰胺酶阳性金黄色葡萄球菌按耐甲氧西林株 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)和甲氧西林敏感株 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA) 分类统计,其药敏结果见表 3。

表 2 产 β-内酰胺酶与非产 β-内酰胺酶葡萄球菌耐药率比较(%)

Table 2 Comparison in drug-resistant rates between β-lactamase-producing and non-β-lactamase-producing isolates(%)

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(n=567)				凝固酶阴性葡萄球菌(n=631)			
	β-内酰胺酶阳性	β-内酰胺酶阴性	$\chi^2$	P	β-内酰胺酶阳性	β-内酰胺酶阴性	$\chi^2$	P
PEN	100.00(542/542)	24.00(6/25)	424.58	<0.01	100.00(581/581)	18.75(9/48)	485.39	<0.01
AMP	100.00(283/283)	17.65(3/17)	215.18	<0.01	100.00(371/371)	14.89(7/47)	339.20	<0.01
SAM	72.14(391/542)	12.00(3/25)	41.00	<0.01	78.43(451/575)	8.00(4/50)	115.25	<0.01
OXA	72.86(392/538)	12.00(3/25)	41.91	<0.01	78.30(451/576)	8.33(4/48)	109.83	<0.01
CFZ	78.22(237/303)	11.76(2/17)	34.21	<0.01	70.43(262/372)	6.82(3/44)	68.65	<0.01
CIP	62.78(167/266)	23.53(4/17)	10.40	<0.01	51.74(178/344)	18.60(8/43)	17.17	<0.01
LVX	62.30(266/427)	0.00(0/22)	-	-	40.76(172/422)	5.88(2/34)	16.28	<0.01
MXF	38.35(51/133)	0.00(0/8)	-	-	26.12(35/134)	0.00(0/6)	-	-
TET	56.79(297/523)	29.17(7/24)	7.00	<0.01	68.83(382/555)	30.43(14/46)	27.82	<0.01
CLI	72.73(392/539)	34.78(8/23)	15.62	<0.01	70.21(403/574)	41.67(20/48)	16.45	<0.01
ERY	87.41(472/540)	44.00(11/25)	33.27	<0.01	87.44(508/581)	42.00(21/50)	69.91	<0.01
GEN	61.71(303/491)	8.70(2/23)	25.33	<0.01	52.41(250/477)	4.65(2/43)	35.88	<0.01
VAN	0.00(0/542)	0.00(0/25)	-	-	0.00(0/581)	0.00(0/50)	-	-
NIT	0.37(2/542)	0.00(0/25)	-	-	0.70(4/575)	0.00(0/50)	-	-
RIF	10.71(30/280)	0.00(0/19)	-	-	12.43(45/362)	4.55(2/44)	2.39	>0.05
LIN	0.00(0/256)	0.00(0/8)	-	-	1.44(3/208)	0.00(0/6)	-	-
SXT	68.45(371/542)	28.00(7/25)	17.29	<0.01	70.74(411/581)	42.00(21/50)	17.50	<0.01

表 3 258 株 β-内酰胺酶阳性 MRSA 和 MSSA 耐药率比较(%)

Table 3 Comparison in drug-resistant rates between 258 β-lactamase-producing MRSA and MSSA isolates(%)

组别	OXA	PEN	SAM	TET	CLI	ERY	GEN	LVX	SXT
MRSA(n=178)	100.00	100.00	100.00	60.67	84.27	93.26	66.85	61.80	70.22
MSSA(n=80)	0.00	100.00	1.25	62.50	61.25	82.50	50.00	31.25	73.75
$\chi^2$	-	-	244.15	0.07	14.50	7.23	6.63	20.85	0.32
P	-	-	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	>0.05

### 3 讨论

笔者曾报道本院 2004—2007 年金黄色葡萄球菌与凝固酶阴性葡萄球菌 β-内酰胺酶的阳性检出率为 92.75%和 86.89%<sup>[2]</sup>,而在本组此两项检出率分别为 96.38%和 93.69%,两组比较,差异有统计学意义( $\chi^2$  值分别为 3.97 和 22.35,  $P < 0.05$  和  $< 0.01$ ),提示 β-内酰胺酶阳性葡萄球菌检出率呈显著上升。β-内酰胺酶能水解 β-内酰胺类抗菌药物,是该细菌对 β-内酰胺类抗菌药物产生耐药性的主要原

因<sup>[3]</sup>。不加选择地使用广谱抗菌药物,尤其是 β-内酰胺类抗菌药物,势必造成大量 β-内酰胺酶阴性葡萄球菌受到抑制而 β-内酰胺酶阳性葡萄球菌不断繁殖、滋生和蔓延的不利局面,是产 β-内酰胺酶葡萄球菌检出率呈上升态势的重要原因。这种情况如果不能得到及时有效的监控,不久的将来势必会造成产 β-内酰胺酶葡萄球菌的检出率居高不下,葡萄球菌属细菌感染的防治将变得更严峻。

β-内酰胺酶阳性葡萄球菌检出率,临床科室和临床标本的差异均无统计学意义,但细菌种类差异却有统计学意义( $P < 0.01$ ),其中以松鼠葡萄球

菌检出率最高(99.50%),耳葡萄球菌最低(80.37%),原因有待进一步研究。

药敏结果显示,除 VAN、LIN、NIT 和 RIF 外,产  $\beta$ -内酰胺酶葡萄球菌对大多数临床防治葡萄球菌感染的常用抗菌药物均表现为高度耐药和多重耐药,且  $\beta$ -内酰胺酶阳性葡萄球菌的耐药率显著高于  $\beta$ -内酰胺酶阴性葡萄球菌( $P < 0.01$ )。其耐药机制除最主要和最常见  $\beta$ -内酰胺酶对青霉素类和头孢菌素类抗生素结构中的  $\beta$ -内酰胺环的水解或修饰,从而使抗菌药物失去抗菌活性导致细菌耐药外,MRSA 还有青霉素结合蛋白(PBPs)的改变,例如其携带 *mecA* 基因致产生青霉素结合蛋白 2a(PBP2a),以及携带的多种耐药基因等<sup>[4-5]</sup>。值得关注的是,以 OXA 药敏结果对产  $\beta$ -内酰胺酶葡萄球菌的构成进行分析,2010 年的 MRSA/MSSA 和 MRCNS/MSCNS 值分别为 68.99/31.01 和 94.26/5.74,金黄色葡萄球菌与凝固酶阴性葡萄球菌均以 OXA 耐药菌株为主,尤以凝固酶阴性葡萄球菌所占比例更大( $\chi^2 = 46.68$ ,  $P < 0.01$ )。 $\beta$ -内酰胺酶阴性葡萄球菌中,OXA 耐药菌株相对较少,仅占 9.59%(7/73)。表 3 显示,在耐药性方面,MRSA 与 MSSA 最显著的区别是,MRSA 对 SAM 全部耐药,而 MSSA 的产酶可被舒巴坦抑制,表现对氨苄西林的敏感;此外,MRSA 对多数临床常用抗菌药物(CLI、ERY、GEN、LVX)的耐药率也明显高于 MSSA( $\chi^2$  值在 6.63~20.85 之间,  $P \leq 0.01$ )。OXA 的抗性是判断 MRS 和 MSS 的重要参数,其耐药与否对临床评估葡萄球菌的耐药性和合理选择

用药有重要价值。按照美国临床实验室标准化研究所(CLSI)的解释,苯唑西林或头孢西丁的方法均可用于检测葡萄球菌 *mecA* 介导的耐药性,但对于金黄色葡萄球菌与凝固酶阴性葡萄球菌,头孢西丁的纸片扩散比苯唑西林更易于判读,因此纸片扩散试验应首选头孢西丁<sup>[6]</sup>。

综上所述,仪测  $\beta$ -内酰胺酶和 OXA 的检验结果,已成为综合评价葡萄球菌属细菌耐药性最重要的两个指标,对葡萄球菌属细菌耐药性的评估和指导临床用药具有十分重要的意义。临床实验室必须准确有效地检测并报告  $\beta$ -内酰胺酶和 OXA 的药敏结果,为临床选择用药提供参考。

#### [参考文献]

- [1] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:755-762.
- [2] 孔繁林,储从家,管新龙,等. 345 株临床分离的凝固酶阴性葡萄球菌耐药性分析[J]. 中国感染控制杂志,2008,7(2): 122-125.
- [3] Ramphal R, Ambrose P G. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current date[J]. Clin Infect Dis, 2006,42: S164-172.
- [4] 张秀珍,朱德妹. 临床微生物检验问与答[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:493.
- [5] 张永标,梁彩倩,张扣兴,等. 凝固酶阴性葡萄球菌菌谱与药敏谱调查[J]. 中国微生态学杂志,2006,18(5):395-396.
- [6] 中华检验医学杂志 CLSI 临床检验标准编译小组. 需氧菌稀释法抗微生物敏感试验执行标准—第八版[S]. 中华检验医学杂志,2010,特刊(CLSI 文件 M07—A8):23-24.

(上接第 373 页)

饮水知识教育,引导其养成良好的饮水卫生习惯<sup>[7]</sup>。本院通过加强管理和整改,成品水、直饮水合格率都得到提升,降低了水源性感染的风险。

#### [参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部. GB/T5750.12-2006 生活饮用水标准检验方法微生物指标[S]. 北京:中国标准出版社,2006.
- [2] 中华人民共和国建设部. 饮用净水水质标准(CJ94-2005)[S]. 北京:中国标准出版社,2005.
- [3] 任南. 实用医院感染监测方法学[M]. 长沙:湖南科学技术出版

社,2012:185-187.

- [4] 李贻汉,蔡妙森,郑爱华,等. “末梢水”和“直饮水”微生物指标结果对比分析[J]. 中国卫生检验杂志,2007,17(1):114-115.
- [5] 丁耀泉,陈瑞娟. 东莞市住宅小区直饮水卫生现状调查及管理机制的探讨[J]. 医学理论与实践,2010,23(8):1025-1027.
- [6] 甘日化,张永慧,叶兵,等. 广东省管道直饮水系统卫生学调查[J]. 环境与健康杂志,2009,26(1):45-49.
- [7] 史济峰,范忠飞,张振东,等. 上海市浦东新区管道直饮水供水小区居民饮水卫生习惯调查[J]. 环境与健康杂志,2007,24(5):316-317.