

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20211277

· 论 著 ·

## 万古霉素对徐州地区 2015—2019 年 MRSA 最低抑菌浓度值飘移特征

纵 帅<sup>1</sup>, 徐银海<sup>1</sup>, 丁兴龙<sup>2</sup>, 徐萍萍<sup>3</sup>

(1. 徐州医科大学附属医院检验科, 江苏 徐州 221002; 2. 徐州医科大学第二附属医院检验科, 江苏 徐州 221002; 3. 徐州市中心医院检验科, 江苏 徐州 221009)

**[摘 要]** **目的** 回顾性分析万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)最低抑菌浓度(MIC)值变化趋势, 为临床使用万古霉素治疗 MRSA 感染提供参考。**方法** 按医院感染标准筛选 2015—2019 年徐州地区 3 所三级甲等综合性医院临床标本分离的非重复 MRSA 共 900 株, 收集其 MIC 值, 比较重症监护病房(ICU)与非 ICU 科室万古霉素对 MRSA 的 MIC 值, 分析相关特征。**结果** 900 株 MRSA 全部对万古霉素敏感, 2015—2019 年万古霉素对 MRSA 的 MIC 均值分别为  $(1.058 \pm 0.232)$ 、 $(1.100 \pm 0.272)$ 、 $(1.108 \pm 0.266)$ 、 $(1.122 \pm 0.273)$ 、 $(1.147 \pm 0.298)$   $\mu\text{g/mL}$ , 组间整体比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); ICU 科室 MIC 均值分别为  $(1.159 \pm 0.303)$ 、 $(1.253 \pm 0.344)$ 、 $(1.320 \pm 0.331)$ 、 $(1.413 \pm 0.289)$ 、 $(1.451 \pm 0.278)$   $\mu\text{g/mL}$ , 组间整体比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 非 ICU 科室 MIC 均值分别为  $(0.995 \pm 0.134)$ 、 $(1.005 \pm 0.135)$ 、 $(1.005 \pm 0.091)$ 、 $(1.016 \pm 0.155)$ 、 $(1.006 \pm 0.142)$   $\mu\text{g/mL}$ , 组间整体比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2015—2019 年 ICU 和非 ICU 科室 MIC 均值同年份比较, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); 万古霉素对 MRSA 的  $\text{MIC} \geq 1.5 \mu\text{g/mL}$  的比例逐年增加。**结论** 2015—2019 年徐州地区未发现耐万古霉素 MRSA, 万古霉素对 MRSA 的 MIC 值存在漂移, 主要来自 ICU 科室。对 ICU 科室万古霉素  $\text{MIC} \geq 1.5 \mu\text{g/mL}$  的 MRSA 菌株及其感染患者应重点监控, 积极治疗, 防止感染暴发。

**[关 键 词]** 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 万古霉素; 最低抑菌浓度漂移

**[中图分类号]** R378.1 R446.5

## Characteristics of minimum inhibitory concentration drift of vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Xuzhou in 2015—2019

ZONG Shuai<sup>1</sup>, XU Yin-hai<sup>1</sup>, DING Xing-long<sup>2</sup>, XU Ping-ping<sup>3</sup> (1. Department of Laboratory Medicine, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China; 2. Department of Laboratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China)

**[Abstract]** **Objective** To retrospectively analyze the changing trend of minimum inhibitory concentration (MIC) of vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), provide reference for the clinical use of vancomycin in the treatment of MRSA infection. **Methods** 900 strains of non-repetitive MRSA from clinical specimens in 3 tertiary first-class general hospitals in Xuzhou City in 2015–2019 were selected according to the standard of healthcare-associated infection (HAI), MIC values were collected, MICs of vancomycin to MRSA between intensive care units (ICUs) and non-ICUs were compared, and related characteristics were analyzed. **Results** 900 strains of MRSA were all sensitive to vancomycin, the mean MIC values in 2015–2019 were  $(1.058 \pm 0.232)$ ,  $(1.100 \pm$

[收稿日期] 2021-03-26

[基金项目] 江苏省徐州市科技计划项目(KC14SH116)

[作者简介] 纵帅(1981-),男(汉族),江苏省徐州市人,副主任技师,主要从事临床微生物耐药分子机制研究。

[通信作者] 徐萍萍 E-mail: pp2810@163.com

0.272), (1.108 ± 0.266), (1.122 ± 0.273) and (1.147 ± 0.298)  $\mu\text{g/mL}$  respectively, and there were significant differences among groups ( $P < 0.05$ ); the mean MICs of ICU were (1.159 ± 0.303), (1.253 ± 0.344), (1.320 ± 0.331), (1.413 ± 0.289) and (1.451 ± 0.278)  $\mu\text{g/mL}$  respectively, there were significant differences among groups ( $P < 0.05$ ); the mean MICs of non-ICUs were (0.995 ± 0.134), (1.005 ± 0.135), (1.005 ± 0.091), (1.016 ± 0.155) and (1.006 ± 0.142)  $\mu\text{g/mL}$  respectively, there were no significant differences among groups ( $P > 0.05$ ). The mean MICs between ICUs and non-ICUs in the same year of 2015 – 2019 were all significantly different (all  $P < 0.05$ ); proportion of MIC  $\geq 1.5 \mu\text{g/mL}$  of vancomycin against MRSA had an increasing trend year by year. **Conclusion** Vancomycin-resistant MRSA was not found in Xuzhou in 2015 – 2019; vancomycin has MIC drift to MRSA, which mainly comes from ICUs. MRSA strains with vancomycin MIC  $\geq 1.5 \mu\text{g/mL}$  and infected patients in ICU should be given stress surveillance and active treatment to prevent infection outbreak.

**[Key words]** methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; vancomycin; minimal inhibitory concentration drift

全国细菌耐药监测网监测数据<sup>[1]</sup>显示,2014—2019 年耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)检出率为 30.2%~36.0%,MRSA 一直是最重要的医院感染革兰阳性多重耐药菌之一。糖肽类抗生素(如万古霉素和替考拉宁等)是治疗革兰阳性菌的主要手段,尤其是万古霉素一直是临床治疗革兰阳性菌感染的“最后一线药物”。万古霉素以高亲和力结合到革兰阳性菌细胞壁前体肽聚糖末端的丙氨酸,阻断构成细菌细胞壁高分子肽聚糖合成,造成细胞壁缺损而杀死细菌,尤其对正在分裂增殖的细菌呈现快速杀菌作用,同时对胞浆中的 RNA 合成也有抑制作用。万古霉素是目前临床治疗 MRSA 感染最重要和最有效的抗生素之一,但其对 MRSA 的 MIC 值近年报道有升高趋势,且国内外各地区漂移状况不尽相同。本研究回顾性分析 2015—2019 年徐州地区万古霉素对 MRSA 的 MIC 值特征,以明确该地区近 5 年万古霉素对 MRSA 的最低抑菌浓度(MIC)值是否存在漂移,以及漂移的主要来源,为临床预防和治疗提供前瞻性信息,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

1.1.1 纳入标准 试验菌株的选取采用随机性原则;均为入院 48 h 后感染分离的菌株;同一病区每月最多仅可纳入一株;同一患者分离的重复菌株不纳入,同一病区连续月份分离的菌株仅可纳入 1 株。

1.1.2 试验菌株 按上述标准收集徐州 3 所三级甲等综合性医院 2015 年 1 月—2019 年 12 月分离自住院患者医院感染的非重复 MRSA 菌株,每所医

院每月 5 株,3 所医院 5 年共 900 株,其中 ICU 科室(包括重症医学 ICU、急诊 ICU、儿科 ICU、心内科 ICU、神经内科 ICU、神经外科 ICU、呼吸科 ICU 等)432 株,非 ICU 科室 468 株。

1.1.3 质控菌株 试验采用金黄色葡萄球菌标准菌株 ATCC 29213 作为质控菌株。

### 1.2 研究方法

1.2.1 MRSA 的判定标准 MRSA 的判定采用美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的肉汤微量稀释法测定苯唑西林对菌株的 MIC 值。当苯唑西林的 MIC  $> 4 \mu\text{g/mL}$  时判定为 MRSA。试验菌株的判定全部由法国生物梅里埃公司产品 VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析系统完成。

1.2.2 MIC 均值 将 900 株 MRSA 的 MIC 值从 WHONET 数据库导出,计算 MIC 均值及标准差等参数。

1.3 统计学方法 应用 WHONET 5.6 软件统计 MIC 值原始结果,应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,多组间均值总体比较采用方差分析(ANOVA),两组间均值比较采用  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2015—2019 年万古霉素对 MRSA 的 MIC 值分布 900 株 MRSA 对万古霉素均敏感,MIC 值均  $\leq 2.0 \mu\text{g/mL}$ ,未发现耐万古霉素的 MRSA。万古霉素对 MRSA 的 MIC  $\geq 1.5 \mu\text{g/mL}$  的比例由 2015 年的 15% 增加至 2019 年的 25.5%。MIC 值分布见表 1。

表 1 2015—2019 年万古霉素对 MRSA 的 MIC 值分布

MIC 值 ( $\mu\text{g/mL}$ )	2015 年		2016 年		2017 年		2018 年		2019 年	
	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)
0.5	8	4.4	6	3.3	4	2.2	2	1.1	3	1.7
1.0	145	80.6	138	76.7	139	77.2	140	77.8	131	72.8
1.5	25	13.9	30	16.7	31	17.2	30	16.7	36	20.0
2.0	2	1.1	6	3.3	6	3.4	8	4.4	10	5.5
合计	180	100.0	180	100.0	180	100.0	180	100.0	180	100.0

2.2 万古霉素对 MRSA 的 MIC 均值 2015—2019 年万古霉素对 MRSA 的 MIC 均值呈上升趋势,组间整体比较,差异有统计学意义( $F = 2.661$ ,  $P = 0.032$ )。见表 2、图 1。

表 2 2015—2019 年万古霉素对 MRSA 的 MIC 均数  
Table 2 Mean MIC values of vancomycin against MRSA in 2015 – 2019

年份	MIC 均值( $\mu\text{g/mL}$ )
2015 年	1.058 $\pm$ 0.232
2016 年	1.100 $\pm$ 0.272
2017 年	1.108 $\pm$ 0.266
2018 年	1.22 $\pm$ 0.273
2019 年	1.147 $\pm$ 0.298

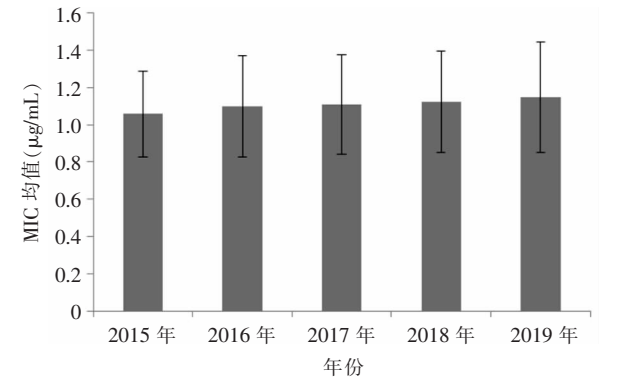


图 1 2015—2019 年万古霉素对 MRSA 的 MIC 值变化趋势  
Figure 1 Changing trend of MICs of vancomycin against MRSA in 2015 – 2019

2.3 不同科室万古霉素对 MRSA 的 MIC 均值 2015—2019 年 ICU 万古霉素对 MRSA 的 MIC 均值多组间总体比较,差异有统计学意义( $F = 12.650$ ,  $P < 0.001$ );非 ICU 科室均值多组间总体比较,差异无统计学意义( $F = 0.315$ ,  $P = 0.868$ )。2015—2019 年 MIC 均值同年份间比较,ICU 均高于非

ICU 科室(均  $P < 0.001$ )。见表 3、图 2。

表 3 2015—2019 年 ICU 和非 ICU 科室万古霉素对 MRSA 的 MIC 均数比较( $\mu\text{g/mL}$ )

年份	ICU	非 ICU	<i>t</i>	<i>P</i>
2015 年	1.159 $\pm$ 0.303	0.995 $\pm$ 0.134	4.893	$< 0.001$
2016 年	1.253 $\pm$ 0.344	1.005 $\pm$ 0.135	6.641	$< 0.001$
2017 年	1.320 $\pm$ 0.331	1.005 $\pm$ 0.091	8.779	$< 0.001$
2018 年	1.413 $\pm$ 0.289	1.016 $\pm$ 0.155	11.677	$< 0.001$
2019 年	1.451 $\pm$ 0.278	1.006 $\pm$ 0.142	13.392	$< 0.001$

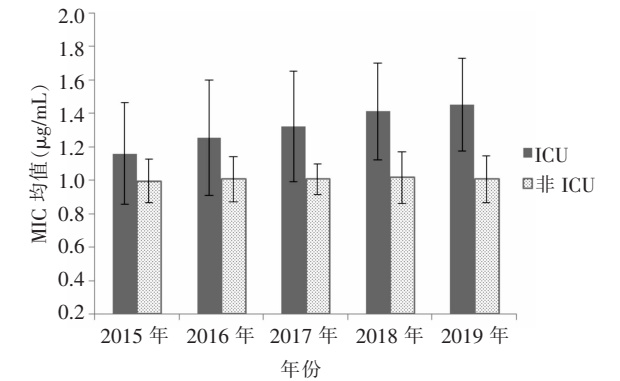


图 2 2015—2019 年 ICU 和非 ICU 科室万古霉素对 MRSA 的 MIC 值变化趋势  
Figure 2 Changing trend of mean MIC values of vancomycin against MRSA between ICU and non-ICU in 2015 – 2019

3 讨论

MRSA 自被发现以来在全球迅速蔓延,现已成为世界各国医院感染中最重要的革兰阳性多重耐药菌之一,由于其越来越严重的多重耐药性,临床治疗棘手,费用高昂<sup>[2-3]</sup>。万古霉素仍被公认为是目前治

疗 MRSA 感染的最重要手段,因此监测万古霉素对 MRSA 的 MIC 值有着特殊的意义。

为保证试验菌株的地区代表性,试验选取本地区 3 所三级甲等综合性教学医院并按照统计学随机性原则收集近 5 年的标本及数据,具有地区代表性。同时,为保证试验菌株的可靠性,从试验菌株中随机选取 2015 年磁珠法保存的 54 株(6%)MRSA,采用金标准—PCR 扩增 *mecA* 基因进行验证,方法参照前期研究方法<sup>[4]</sup>,经 MIC 法和 PCR 法鉴定 MRSA 的符合率为 100%。

万古霉素 MIC 漂移是指体外分离培养菌株对万古霉素药物敏感试验(AST)结果在敏感范围内,但其 MIC 值逐渐上升的现象<sup>[5]</sup>,可能导致在使用万古霉素治疗感染时出现治疗失败。因此,临床治疗上开始重视万古霉素常规治疗剂量以及在感染组织中能否达到有效抑菌浓度。本次试验选取较大样本量研究徐州地区万古霉素对 MRSA 的 MIC 值水平,900 株 MRSA 试验结果显示,该地区 2015—2019 年万古霉素 MIC 值存在漂移现象,万古霉素对 MRSA 的敏感性有下降趋势。目前,国内外不同地区对万古霉素 MIC 漂移的研究结论并不一致,湖南报道 MIC 无漂移<sup>[6]</sup>,四川、浙江等地报道存在 MIC 漂移<sup>[7-8]</sup>。国内某医院 2006—2010 年万古霉素对 MRSA 的 MIC 存在漂移现象,且 MIC = 1  $\mu\text{g/mL}$  的比率由 37.0% 升高至 75.7%<sup>[9]</sup>;日本东京 2016—2019 年研究也表明存在 MIC 漂移<sup>[10]</sup>。其原因可能与不同国家地区间万古霉素的临床使用剂量、强度、频度和时长等存在差异有关。MRSA 对万古霉素耐药压力选择不同,同时也可能与菌株的选择纳入范围有关,导致 MIC 值存在差异。

为明确 MIC 漂移的主要来源,本试验按随机性原则纳入 48%(432/900)的 ICU 科室分离株,综合分析 ICU 和非 ICU 科室的 MIC 均值特点,结果显示同年份 ICU 科室的 MIC 值均高于非 ICU 科室,而非 ICU 科室 MIC 值无明显变化。说明本地区万古霉素的 MIC 漂移主要是来源于 ICU 科室 MIC 增加,非 ICU 科室未发现万古霉素的 MIC 漂移现象。综合相关研究,其原因分析如下:ICU 是 MRSA 分离的主要科室,国内外报道约 20%~40%,甚至高达 59.5%<sup>[3, 11]</sup>;常规微生物药敏报告时间长,ICU 科室患者通常感染严重,病情凶险,在出现 MRSA 感染症状后,在尚无培养鉴定和药敏结果的情况下临床会根据经验使用万古霉素控制感染,且通常使用时间较长,剂量较大,导致 ICU 科室 MR-

SA 菌株对万古霉素的选择压力高于非 ICU 科室,继而导致 MIC 增加。同 ICU 科室相比,非 ICU 科室使用 MRSA 的选择压力相对较小,因而 MIC 变化不明显。本组研究结果与课题前期研究<sup>[4]</sup>结果(提示 MIC 无漂移)不一致,分析原因是前期研究采用的 MRSA 株主要来自非 ICU 科室,而本次 MRSA 菌株的选择综合考虑了 ICU 的因素,增加了 ICU 科室菌株的比例,进一步完善了万古霉素漂移及其主要来源的研究结论。

MIC 漂移意味着高 MIC 值,后者给临床治疗带来额外的风险。研究<sup>[12]</sup>结果表明,万古霉素的高 MIC 值会导致 MRSA 感染患者住院日数和治疗时间延长。虽然对高 MIC 值 MRSA 是否引起万古霉素治疗失败率和病死率升高尚有争议<sup>[13]</sup>,但基于住院时间延长产生的高昂治疗费用<sup>[14]</sup>和可能出现的治疗失败与死亡风险,国外学者建议对万古霉素高 MIC 值 MRSA 感染患者及时根据药敏结果改用达托霉素或利奈唑胺等治疗,尤其是当 MIC  $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$  时<sup>[15-16]</sup>。本次研究未发现万古霉素中介金黄色葡萄球菌(VISA)、耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA),万古霉素对 MRSA 的敏感率为 100%,本地区近五年 MIC = 2  $\mu\text{g/mL}$  比率为 1.1%~5.6%,与国内其他地区报道<sup>[17]</sup>接近,但其比率逐年增加,尤其是 MIC  $\geq 1.5 \mu\text{g/mL}$  的比率最高已达 20%。基于上述风险,对疑似 MRSA 感染的患者尽早进行培养鉴定和药敏检测,对万古霉素高 MIC 值菌株加强监控,及时使用敏感、有效及高浓度的抗菌药物进行治疗<sup>[18]</sup>,而不应将万古霉素作为治疗万古霉素高 MIC 值 MRSA 感染的首选药物<sup>[19]</sup>。

综上所述,定期监测万古霉素对 MRSA 的 MIC 值及其变化趋势,尤其是 ICU 的 MIC 均值和变化趋势,对于评估 MRSA 感染和评价临床使用万古霉素治疗效果均具有重要临床意义。

## [参 考 文 献]

- [1] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 15-31.
- [2] Yuasa A, Murata T, Imai K, et al. Treatment procedures and associated medical costs of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Japan: a retrospective analysis using a database of Japanese employment-based health insurance [J]. SAGE Open Med, 2019, 7: 2050312119871181.
- [3] Goetghebuer M, Landry PA, Han D, et al. Methicillin-resis-

- tant *Staphylococcus aureus*; a public health issue with economic consequences[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2007, 18(1): 27–34.
- [4] 纵帅, 徐萍萍, 顾兵, 等. 徐州地区 116 株 MRSA 耐药性分析与分子流行病学调查[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(2): 104–108.
- [5] Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin: minimum inhibitory concentration matters[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(6): 772–774.
- [6] 彭俊, 顾敏, 蒋最明, 等. 2010—2012 年万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MIC 值的变化[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(5): 344–346, 350.
- [7] 张欣, 喻华, 黄湘宁. 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[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(9): 807–809, 824.
- [8] 朱葵向, 应华永. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的药敏性变化分析[J]. 中华全科医学, 2016, 14(4): 635–638.
- [9] Chang W, Ma XL, Gao P, et al. Vancomycin MIC creep in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates from 2006 to 2010 in a hospital in China[J]. Indian J Med Microbiol, 2015, 33(2): 262–266.
- [10] Arshad F, Saleem S, Jahan S, et al. Assessment of vancomycin MIC creep phenomenon in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in a tertiary care hospital of lahore[J]. Pak J Med Sci, 2020, 36(7): 1505–1510.
- [11] 赵建平, 张叶毛, 武芳, 等. 2011—2016 年耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的分离及耐药率变化趋势分析[J]. 中国医药, 2018, 13(5): 765–769.
- [12] 杨薇, 贺蓓, 宁永忠, 等. 万古霉素对呼吸道分离的甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌最低抑菌浓度的变化及其意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 288–292.
- [13] Adani S, Bhowmick T, Weinstein MP, et al. Impact of vancomycin MIC on clinical outcomes of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin at an institution with suppressed MIC reporting[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(4): e02512–17.
- [14] 马玲, 郑鹏程, 郑瑞, 等. 万古霉素与利奈唑胺在中国治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的医院获得性肺炎的成本-效果分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(22): 2314–2318.
- [15] Asaad AM, Qureshi MA. Increased vancomycin minimum inhibitory concentrations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial isolates in Southwestern Saudi Arabia[J]. Am J Epidemiol Infect Dis, 2013, 1(4): 59–62.
- [16] Lin CY, Wang JH, Lin KH, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility in Taiwan[J]. Ci Ji Yi Xue Za Zhi, 2018, 30(3): 135–140.
- [17] 纪风兵, 王丹, 许颖, 等. 2015—2019 年重症监护病房医院获得性肺炎患者中 MRSA 菌株的临床分布及耐药性分析[J]. 西南军医, 2020, 22(4): 318–322.
- [18] 宣娟娟, 姚钧, 徐网兰. 万古霉素敏感性降低的 MRSA 菌血症患者 30 d 病死率的危险因素分析[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(12): 1882–1884.
- [19] Sharma R, Hammerschlag MR. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in children: a reappraisal of vancomycin[J]. Curr Infect Dis Rep, 2019, 21(10): 37.

(本文编辑:左双燕)

**本文引用格式:**纵帅, 徐银海, 丁兴龙, 等. 万古霉素对徐州地区 2015—2019 年 MRSA 最低抑菌浓度值飘移特征[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(11): 991–995. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20211277.

**Cite this article as:** ZONG Shuai, XU Yin-hai, DING Xing-long, et al. Characteristics of minimum inhibitory concentration drift of vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Xuzhou in 2015–2019[J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(11): 991–995. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20211277.