

重症监护室耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药性及联合药敏分析

刘家云, 徐修礼, 张鹏亮, 樊 新, 孙怡群

(第四军医大学西京医院全军临床检验医学中心, 陕西 西安 710032)

[摘要] **目的** 了解 38 株分离自重症监护室的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)分布及联合药物体外抗菌活性,以指导临床合理选择抗菌药物。**方法** 以常规方法培养分离细菌,用金黄色葡萄球菌乳胶试剂盒及 VITEK-II 细菌分析仪鉴定到种;采用乳胶凝集试剂盒鉴定 MRSA。以微量稀释法测定利奈唑胺等 5 种抗菌药物对 MRSA 的体外抗菌活性,按美国临床实验室标准化研究所标准进行。**结果** 38 株 MRSA 对利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁均敏感;对左氧氟沙星和利福平的耐药率分别为 100.00%和 78.95%。利福平分别与利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁联合,联合抑菌指数(FIC) <1 者占 13.16%~31.58%;左氧氟沙星分别与利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁联合,FIC <1 者占 2.63%~36.84%;各组联合药物间差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 对 ICU 病区 MRSA 感染者治疗时,应参考药敏试验结果并结合患者个体情况合理选择抗菌药物,制定个体优化治疗方案。

[关键词] 重症监护室;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;抗菌药物;抗药性;微生物;最低抑菌浓度;联合用药

[中图分类号] R378.1⁺1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2011)04-0269-03

Drug resistance and antimicrobial combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from ICU patients

LIU Jia-yun, XU Xiu-li, ZHANG Peng-liang, FAN Xin, SUN Yi-qun (Center for Clinical Laboratory Medicine of People's Liberation Army, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate drug resistance and antimicrobial combination against 38 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from intensive care unit (ICU) patients, so as to select rational antimicrobial agents to treat MRSA infection. **Methods** The isolates were identified by VITEK-2 automatic bacterial identification system and *Staphylococcus aureus* latex coagulation method, MRSA were detected with *Staphylococcus aureus* latex coagulation method. Drug susceptibility tests were performed with micro-broth dilution method based on Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Standard. **Results** Thirty-eight MRSA stains were sensitive to linezolid (LZD), vancomycin (VAN), and teicoplanin (TEC); the resistant rate to levofloxacin (LVX) and rifampicin (RIF) was 100.00% and 78.95% respectively. The fractional inhibitional concentration (FIC) <1 of RIF combining with LZD, VAN and TEC was 13.16% - 31.58%; The FIC <1 of LVX combining with LZD, VAN and TEC was 2.63% - 36.84%, the difference between antimicrobial combination had statistical significance ($P<0.01$). **Conclusion** Rational choice of antimicrobial agents to treat MRSA infection in ICU patients should be according to antimicrobial agents and patients' state.

[Key words] intensive care unit; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; antimicrobial resistance; drug resistance, microbial; minimum inhibiting concentration; antimicrobial combination

[Chin Infect Control, 2011, 10(4):269-271]

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)是医院感染的重要病原菌,其感染发生率呈上升趋势。因其

为多重耐药菌株,重症患者治疗困难且病死率高。对重症监护室(ICU)MRSA 的分布及其耐药性进行

研究,有利于临床及时有效地预防和有力控制 MRSA 感染及流行,合理选择抗菌药物治疗。为此,笔者分析了本院 ICU 患者感染标本中分离的 38 株 MRSA 的分布及体外抗菌活性,为 ICU 病区治疗 MRSA 感染提供实验室依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株来源 38 株 MRSA 均分离自本院 ICU 病区 2007 年 9 月—2008 年 12 月住院患者的感染标本(排除同一患者重复标本)。

1.1.2 主要试剂与仪器 金黄色葡萄球菌乳胶试剂盒(法国生物梅里埃公司);MRSA 乳胶凝集试剂盒(法国生物梅里埃公司);全自动细菌鉴定分析仪 VITEK-II(法国生物梅里埃公司);电子比浊仪(法国生物梅里埃公司);头孢西丁(FOX)纸片(温州康泰生物公司);微量稀释法最低抑菌浓度(MIC)测试板,包括万古霉素(VAN)、替考拉宁(TEC)、利奈唑胺(LZD)、左氧氟沙星(LVX)、利福平(RIF)单药及 LVX、RIF 分别与 VAN、TEC、LZD 联合药敏试验测试板(温州康泰生物公司)。

1.1.3 标准菌株 金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 和 ATCC 25923。

1.2 方法

1.2.1 菌株鉴定 常规培养分离细菌,操作按《全国临床检验操作规程》(第 3 版)进行。应用金黄色葡萄球菌乳胶试剂及 VITEK-II 全自动细菌鉴定分析仪鉴定细菌;MRSA 通过 FOX K-B 法筛选,抑菌圈直径 <22 mm 为阳性,判断标准为美国临床实验

室标准化研究所(CLSI)2009 年标准,并用乳胶凝集试剂确定 MRSA。

1.2.2 MIC 测定及联合药敏试验 采用微量肉汤稀释法进行 MIC 测定及联合药敏试验,严格按照试剂盒说明书操作。取生长于血平板的单纯菌落数个加入 2.0 mL 无菌生理盐水中混匀(经电子比浊仪测定为 2.0 McF),取 400 μ L 加入显色培养基中混匀,每孔加入 100 μ L,加 2 滴无菌液体石蜡封板,并设空白对照孔。(35 \pm 1) $^{\circ}$ C、18~24 h 观察并记录结果。判断标准参考 CLSI 2009 年标准。联合药敏试验结果判断:联合抑菌指数(FIC) <0.5 有协同作用,0.5 \leq FIC <1 有相加作用,1 \leq FIC <2 为无关作用,FIC ≥ 2 有拮抗作用。

1.2.3 统计分析 应用 WHONET 5.4 和 SPSS 10.0 统计软件进行统计学分析,采用多个独立数据的非参数检验分析方法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株标本来源 38 株 MRSA 主要分离自痰液,其次为分泌物标本,构成比分别为 94.74%(36/38)和 5.26%(2/38);科室来源:神经外科 ICU 14 株(36.84%),呼吸内科 ICU 13 株(34.21%),神经内科 ICU 9 株(23.68%),其他 ICU 2 株(5.26%)。

2.2 5 种抗菌药物的 MIC 及耐药率 见表 1。MRSA 对 VAN、TEC 和 LZD 均敏感,未发现耐药株;对 LVX 和 RIF 的耐药率分别为 100.00% 和 78.95%。

表 1 5 种抗菌药物对 MRSA 的 MIC 及耐药率

Table 1 MIC and drug-resistant rates of MRSA to 5 antimicrobial agents

Antimicrobial agents	MIC _g	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range of MIC	Antimicrobial-resistant rates(%)
VAN	1.11	1.00	2.00	0.50-2.00	0.00
TEC	3.33	4.00	4.00	2.00-8.00	0.00
LZD	1.34	1.00	2.00	1.00-2.00	0.00
LVX	17.57	16.00	64.00	8.00-256.00	100.00
RIF	55.31	256.00	256.00	0.125-256.00	78.95

2.3 联合药敏试验结果 RIF 分别与 LZD、VAN 和 TEC 联合,FIC <1 者占 13.16%~31.58%;LVX 分别与 LZD、VAN 和 TEC 联合,FIC <1 者占 2.63%~36.84%,详见表 2。应用 SPSS 10.0 统计软件,采用多个独立样本的非参数检验分析,各组联

合药物间差异有统计学意义($P<0.01$)。LVX、RIF 分别与 VAN、LZD 联合,RIF 组优于 LVX 组,差异有统计学意义($P<0.01$);LVX、RIF 分别与 TEC 联合,LVX 组优于 RIF 组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 2 LVX、RIF 与 3 种药物联合的 FIC 值及分布(%)

Table 2 FIC values and distribution of LVX and RIF combined with 3 antimicrobial agents (%)

Combinations of antimicrobial agents	Range of FIC	FIC<0.5	0.5≤FIC<1	1≤FIC<2	FIC≥2
VAN+LVX	0.52-1.25	0.00	2.63	97.37	0.00
VAN+RIF	0.52-1.50	0.00	15.79	76.32	7.89
TEC+LVX	0.50-2.25	0.00	36.84	63.16	0.00
TEC+RIF	0.50-4.25	0.00	13.16	81.58	5.26
LZD+LVX	0.26-1.06	0.00	13.16	81.58	5.26
LZD+RIF	0.25-2.02	2.63	31.58	52.63	13.16

3 讨论

本组 MRSA 在痰液中分离率最高,占 94.74%,其次为分泌物 5.26%,与相关报道^[1]一致。ICU 病区的 MRSA 主要分离自神经外科(36.84%)、神经内科(34.21%)和呼吸内科(23.68%),以脑外伤、呼吸系统疾病患者多见,与周爱春^[2]报道相一致。上述 3 个科室 ICU 病区患者多病情危重、复杂,脑外伤、气管插管等均易造成 MRSA 定植甚至感染。MRSA 感染后会加重病情,间接致死,增加死亡率。警示我们应该加强预防、监测意识,注意医护人员手卫生、空气及物体表面消毒,严格执行无菌操作,尤其是一些侵入性医疗行为。严格管理抗菌药物使用,以避免或减少 MRSA 定植污染、传播及感染的危险因素,达到降低 MRSA 感染率的目的^[3]。同时应提高各种感染标本的送检率,以达到有效治疗并获得更全面的监测数据。

试验结果显示,VAN、TEC、LZD 对 MRSA 均敏感,但其 MIC 与国内相关报道^[4]相比,均升高 1 倍左右;LVX、RIF 的耐药率均高于全国水平^[4],说明抗菌药物的应用存在明显的地区差异,特别是 LVX 的广泛应用,应引起临床的高度重视,严格掌握喹诺酮类抗菌药物应用的范围和适应证并加强对该类药物的耐药性监测。联合药敏试验用于增强抗菌活性,防止耐药的发生^[5]。本组 5 种药物的 6 种联合药敏试验结果显示,无关作用均>50%,协同和相加作用甚少,与以往报道^[6]不同,可能是 ICU 病区 MRSA 耐药性高于普通病区;或与近年喹诺酮类药物广泛使用,上述 5 种药物长时间单药应用,糖肽类药物的异质性、MRSA 的耐药性变迁以及本试验

菌株数量和标本种类的局限性有关。警示我们治疗 MRSA 重症感染,应严格依据药敏试验结果及患者病情合理选择抗菌药物和治疗方案,同时应收集更全面的感染资料以供临床参考。

由于 MRSA 耐药性强、感染病死率高、危害严重,故被称为超级细菌,尤其是在 ICU 病区会导致更为严重的后果。警示我们在从事医疗服务时,应加强环境卫生管理,对 MRSA 应及时发现,严格隔离,有效控制,评估感染的危险因素等级管理,协助医生合理使用抗菌药物并加强有关 MRSA 的知识教育及培训,以达到预防感染,有效治疗,挽救患者生命的目的。

[参考文献]

- [1] 岳阳,董玉莹,于芝颖. 抗甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌药物的临床研究进展[J]. 中国新药杂志, 2010,19(13):1131-1136.
- [2] 周爱春. 我院近 4 年耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药性变化[J]. 中国医药导报,2009,6(1):73-74.
- [3] 王丽春,李大江,熊中华,等. 金黄色葡萄球菌医院感染的临床及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(10):1485-1488.
- [4] 孙宏莉,王辉,陈民钧,等. 2008 年中国十二家教学医院革兰阳性球菌耐药性研究[J]. 中华检验医学杂志,2010,33(3):224-230.
- [5] Athamna A, Athamna M, Nura A, *et al.* Is in vitro antibiotic combination more effective than single-drug therapy against anthrax? [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(4): 1323-1325.
- [6] 徐修礼,樊新,孙怡群,等. 抗菌药物联用对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌体外抗菌活性研究[J]. 中国抗生素杂志,2004,29(11):660-661.