

血液感染金黄色葡萄球菌耐药性及甲氧西林耐药株危险因素分析

张昭勇, 张吉才[△], 谢 飞, 娄国平, 李显东(湖北医药学院附属太和医院检验部, 湖北十堰 442000)

【摘要】 目的 分析血液感染金黄色葡萄球菌耐药性及甲氧西林耐药株感染的危险因素。**方法** 对本院 2009~2011 年金黄色葡萄球菌血液感染患者流行病学资料进行回顾性研究。将感染患者分为甲氧西林敏感(MSSA)组和耐药组(MRSA), 然后采用 1:2 成组病例对照方法选取同时期非金黄色葡萄球菌感染患者作为对照组, 对 MRSA 血液感染危险因素进行分析。**结果** 血液标本分离的 289 株金黄色葡萄球菌中 192 株为甲氧西林耐药株, 占 66.90%, MRSA 组耐药性明显高于 MSSA 组。甲氧西林耐药组和敏感组感染患者的病死率均高于对照组, 但是 MRSA 组与 MSSA 组病死率比较差异无统计学意义。Logistic 回归分析显示, 重症监护室(ICU)入住(>7 d)、中心静脉置管、联合用药大于 2 种和抗生素使用时间大于 2 周是 MRSA 感染的独立危险因素。**结论** 血液分离金黄色葡萄球菌 MRSA 株检出率高、耐药性强, 患者的病死率高。MRSA 血液感染具有多个独立危险因素, 加强对这些独立危险因素的控制可有效预防其感染扩散。

【关键词】 血液感染; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 耐药性; 危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.18.013 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)18-2380-03

Analysis of drug resistance of Staphylococcus aureus isolated from bloodstream and risk factors of methicillin-resistant strains ZHANG Zhao-yong, ZHANG Ji-cai[△], XIE Fei, LOU Guo-ping, LI Xian-dong (Department of Clinical Laboratory, Taihe Hospital, Hubei Medical University, Shiyan, Hubei 442000, China)

【Abstract】 Objective To analyze the drug resistance of Staphylococcus aureus (SA) isolated from blood samples of patients with bloodstream infections (BSI) and the risk factors of methicillin-resistant SA (MRSA). **Methods** Data of all SA strains isolated from blood of patients with BSI during 2009 and 2011 were retrospectively analyzed. Patients with BSI were divided into two groups, including methicillin-sensitive SA (MSSA) infection group and MRSA infection group, and infection patients not caused by SA were enrolled as control group. The risk factors of MRSA blood infection were analyzed. **Results** 289 strains of SA were isolated, 66.90% (192/289) of which were MRSA. Drug resistance of MRSA group was higher than the MSSA group. Mortality rates of MRSA group and MSSA group were higher than control group, but the difference between MRSA group and MSSA group was not significant. Logistic regression analysis indicated that ICU occupancy (>7 d), central venous catheter, combined use of antibiotics and therapeutic time of antibiotics more than 2 weeks were the independent risk factors of BSI caused by MRSA. **Conclusion** The detectable rate and drug resistance rate of MRSA, isolated from BSI patients caused by SA, might be extremely serious, and the mortality of patients might be high. BSI caused by MRSA could be correlated with various independent risk factors, which should be effectively controlled.

【Key words】 bloodstream infections; methicillin-resistant Staphylococcus aureus; drug resistance; risk factors

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染是医院感染的重要原因之一,在美国每年因 MRSA 感染导致死亡的患者数相当于艾滋病、结核病和病毒性肝炎的总和^[1],而血液感染是引起患者死亡的主要感染之一。国内尚缺乏 MRSA 感染率及病死率的全国性数据,但 MRSA 分离率及多重耐药性均有增加趋势^[2]。为了解 MRSA 血液感染的流行现状及其对患者预后的影响,控制 MRSA 的传播蔓延,本研究抽取 2009~2011 年金黄色葡萄球菌血液感染的 289 例患者资料作为样本,以同时期非金黄色葡萄球菌感染患者作为对照组,分析 MRSA 感染的危险因素,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料 2009~2011 住院患者血培养中分离出的金黄色葡萄球菌(去除同一患的重复菌株),分为甲氧西林耐药组和敏感组。按 1:2 成组病例对照方法选取同时期非金黄色葡

萄球菌感染患者作为对照组,对每一位金黄色葡萄球菌血液感染的患者及对照患者制作回顾性图表统计其临床资料,包括患者年龄、性别、培养前住院日,各种侵入性操作包括是否留置尿路引流管、机械通气、气管插管、鼻饲和中心静脉置管等情况,易感因素包括心血管疾病、神经损伤、慢性阻塞性支气管炎、糖尿病、肝肾功能不全、免疫状况以及抗菌药物使用情况。同时统计患者预后、病死率与平均住院时间。

1.2 仪器与试剂 法国生物梅里埃 Vitek2 细菌鉴定仪、抗菌药物纸片、药敏试验培养基(MH 培养基)。质控菌为金黄色葡萄球菌 ATCC25923。

1.3 方法 菌株培养按全国临床检验操作规程常规方法进行,经法国生物梅里埃 Vitek2 鉴定细菌到种。采用 2009 年美国临床和标准化协会(CLSI)推荐的 Kirby-Bauer 法(K-B 纸片琼脂扩散法)进行药物敏感试验,按 CLSI 2009 年版本的标准

[△] 通讯作者, E-mail: jicaizhang@hotmail.com。

判断结果。MRSA 检测采用表型检测法,方法参照 CLSI 2009 年标准,以 M-H 法头孢西丁小于或等于 21 mm 为 MRSA 阳性株。

1.4 统计学方法 应用 WHONET 5.5 软件进行药敏结果初步统计分析。采用 SPSS19.0 统计软件进行汇总分析。MRSA 危险因素先进行单因素分析(组间率的比较用卡方检验,Fisher 确切概率法计算 P 值),计量资料采用 t 检验,筛选可能的危险因素。以所有可能的危险因素作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,计算每个危险因素的优势比(OR)和 95%可信区间(95%CI),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MRSA 血液感染的分布及耐药性 送检血液标本中共分离出金黄色葡萄球菌 289 株,其中 MRSA 192 株(66.90%)。192 例 MRSA 感染者科室分布为,ICU 74 例,儿科 43 例,神经外科 31 例,普外科 12 例,骨科 11 例,其他科室 21 例。所有分离菌株对万古霉素和利奈唑胺均敏感,对青霉素均高度耐药,对其他抗生素的耐药性 MRSA 组明显高于甲氧西林敏感(MSSA)组,结果见表 1。

2.2 金黄色葡萄球菌血液感染单因素分析 MRSA 组和 MSSA 组血液感染的病死率均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。MRSA 感染患者的平均住院时间较对照组长

($P<0.05$),MSSA 组感染患者平均住院时间与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),结果见表 2。

表 1 血液感染金黄色葡萄球菌的耐药性(%)

抗生素	MRSA(192 株)			MSSA(97 株)		
	耐药	中敏	敏感	耐药	中敏	敏感
复方新诺明	55.7*	17.7	26.6	24.0	1.0	75.0
环丙沙星	92.1*	0.0	7.9	10.3	7.2	82.5
庆大霉素	81.2*	4.7	14.1	17.5	2.1	80.4
头孢西丁	95.3	0.0	4.7	0.0	0.0	100.0
青霉素 G	100.0	0.0	0.0	95.9	0.0	4.1
万古霉素	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0
利奈唑胺	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0
克林霉素	91.7*	1.6	6.8	38.1	13.4	48.5
米诺环素	32.1*	44.2	23.7	1.0	3.1	95.8
左旋氧氟沙星	81.0*	10.4	8.6	6.8	2.3	90.9

注:与 MSSA 组耐药率比较,* $P<0.05$ 。

表 2 金黄色葡萄球菌血液感染单因素分析

危险因素	MRSA($n=192$) 对照组($n=384$)		P	MSSA($n=97$) 对照组($n=194$)		P
性别(男)	93	204	0.29	54	83	0.04
年龄大于 60 岁	63	101	0.10	27	49	0.64
ICU 入住时间(>7 d)	34	23	<0.01	10	16	0.56
多部位分离细菌	29	37	0.05	7	13	0.87
机械通气	98	153	0.01	17	53	0.07
引流管	47	82	0.40	11	30	0.34
导尿	41	86	0.78	18	25	0.20
气管插管	26	69	0.18	8	19	0.67
鼻饲	12	19	0.51	5	17	0.27
中心静脉置管	39	14	<0.01	9	10	0.18
抗生素使用史	153	251	<0.01	23	31	0.11
联合用药大于 2 种	102	134	<0.01	13	42	0.09
使用时间大于 2 周	119	131	<0.01	18	41	0.61
慢性阻塞性支气管炎(COPT)	23	67	0.09	14	35	0.44
神经损伤	14	19	0.25	5	8	0.69
心血管疾病	47	98	0.79	19	27	0.21
糖尿病	53	92	0.34	25	68	0.11
免疫抑制剂使用	13	15	0.13	8	12	0.51
白细胞小于 3.0×10^9 个/升	28	39	0.12	16	20	0.13
平均住院时间(d)	26.5±8.6	17.8±9.3	<0.01	17.1±6.3	16.9±10.2	>0.05
病死率	21	17	0.003	11	7	0.01

注:Fisher 确切概率法计算 P 值。

2.3 MRSA 血液感染危险因素 Logistic 回归分析 以 MSSA 组为对照组,对 MRSA 感染相关因素进行多因素非条件 Logistic 回归分析,结果显示,ICU 入住时间大于 7 d、中心静脉置

管、抗生素使用时间大于 2 周和联合用药大于 2 种与 MRSA 株感染的发生有关。MRSA 组与 MSSA 组比较,两者的病死率差异无统计学意义($\chi^2=0.011,P>0.05$),耐药组的平均住

院时间明显长于敏感组($t=9.54, P<0.05$)。结果见表 3。

表 3 MRSA 血液感染危险因素分析

危险因素	MRSA($n=192$)	MSSA($n=97$)	χ^2	P	OR	95%CI
ICU 入住时间(>7d)	34	10	2.72	0.099	1.87	0.883~3.972
中心静脉置管	39	9	5.65	0.018	2.49	1.153~5.387
联合用药大于 2 种	102	13	42.30	<0.01	7.32	3.826~14.018
使用时间大于 2 周	119	18	48.57	<0.01	7.15	3.970~12.894
病死率	21	11	0.011	0.918	0.96	0.443~2.082

3 讨 论

目前随着抗菌药物的大量使用,使临床出现了大量的耐药致病菌,特别是 MRSA 的大量出现并呈不断增多趋势^[3],给临床抗感染治疗带来了新的困难。MRSA 可引起多种组织化脓性感染及全身性感染,由其引起的血液感染患病率高、耐药性强,可对患者生命造成严重威胁,病死率可高达 50%^[4],严重威胁住院患者的生命。MRSA 血液感染具有多种因素,对这些感染危险因素进行分析研究有利于我们减少耐药株的产生和控制感染的播散。

多重耐药的 MRSA 几乎对所有 β -内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、克林霉素类高度耐药,其耐药机制比较复杂,其中细菌获得编码低亲和力的青霉素结合蛋白 2a (PBP2a) 的 mecA 基因从而获得耐药性是最主要的耐药机制,其他耐药机制包括细菌大量产生青霉素酶和产生其他低亲和力青霉素结合蛋白等^[5-6]。对本院血液感染金黄色葡萄球菌药敏结果分析显示,MRSA 对常规检测的抗生素均高度耐药,仅对万古霉素和利奈唑胺高度敏感(见表 1)。比较分析可见,MRSA 株对多种抗生素的耐药性明显高于 MSSA 株。目前对于 MRSA 血液感染治疗手段有限,万古霉素作为首选药物,对 MRSA 保持高度的敏感性但是该药物不良反应大,限制了其使用,利奈唑胺虽然高度敏感,但是其在治疗血液感染的疗效尚有待研究。

抗生素使用对耐药菌株的筛选作用是引起多重耐药菌株产生的一个重要因素^[7]。本研究中联合用药大于 2 种,是 MRSA 感染的独立危险因素,其 OR 值为 7.32(95%CI:3.826~14.018)。联合使用抗生素对耐药菌株的筛选作用引起多重耐药菌株的产生已有报道^[8],但对 MRSA 的筛选作用报道较少,本研究通过病例对照分析显示联合使用抗生素对 MRSA 产生同样具有重要作用。抗生素的使用时间是 MRSA 感染的另外一个重要危险因素,研究中抗生素使用时间大于 2 周,OR 值为 7.15(95%CI:3.970~12.894)。ICU 是 MRSA 血液感染最严重的科室,其原因可能是 ICU 住院患者病情相对严重,住院时间长,患者发生院内感染的机率高,接触耐药菌的机会多,加上 ICU 患者接受各种侵入性操作多,患者黏膜遭受到损伤,使机体保护的天然屏障被破坏,细菌更容易进入血液引起感染。研究中,患者 ICU 入住时间和中心静脉置管在 MRSA 血液感染中均起到重要作用,是引起感染的两个重要危险因素。

有研究表明,金黄色葡萄球菌耐药株感染与患者病死率有明显相关性^[9]。在本次对照研究中,MRSA 感染组与 MSSA 感染组的病死率均高于对照组,但是并未发现耐药组感染患者病死率与敏感组之间差异有统计学意义($\chi^2=0.011, P>0.05$)。对甲氧西林耐药表型缺乏对病死率影响的解释是血液感染引起患者死亡的主要因素与菌株的毒力有关,而耐药株的

毒力并不比敏感株强。但是,MRSA 感染患者的平均住院时间明显长于敏感组($t=9.54, P<0.05$),其原因是 MRSA 耐药性强,经常导致经验治疗失败,而正确的培养药敏结果一般需要较长时间才能获得。

总之,血液感染 MRSA 流行极其严重,其耐药性强,感染患者的病死率高、平均住院时间长。血液 MRSA 感染具有多个独立危险因素,加强抗生素的管理和应用,特别是不合理的联合用药和过长时间用药,减少不必要的侵入性治疗措施,严格实施隔离和消毒措施是控制和预防产 MRSA 血液感染播散的有效方法。

参考文献

[1] Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(Suppl 5):344-349.

[2] 郭远瑜, 沈利蒙, 楚旭, 等. 2006—2010 年浙江省萧山地区金黄色葡萄球菌临床分离与耐药变迁[J]. 疾病监测, 2012, 27(2):117-120.

[3] 刘德华, 胡大春, 马婷. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 6 年发生率及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(11):1253-1255.

[4] 赵晓辉, 李中华. 本院耐甲氧西林金黄色葡萄球菌院内感染临床分析[J]. 中国药业, 2011, 20(15):19-20.

[5] Barros EM, Ceotto H, Bastos MC, et al. *Staphylococcus haemolyticus* as an important hospital pathogen and carrier of methicillin resistance genes[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(1):166-168.

[6] 刘雪梅, 谈华, 迟富丽, 等. 分离自儿童血培养标本耐甲氧西林葡萄球菌菌种分布和耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(5):541-542.

[7] 崔泽林, 郭晓奎. 食物链中抗生素耐药性基因的转移[J]. 中国微生物学杂志, 2011, 23(1):89-92.

[8] 石磊, 陈涛, 肖增璜. 多重耐药临床菌株中整合子结构的检测与分析[J]. 中国抗生素杂志, 2007, 32(1):43-48.

[9] de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(4):1598-1605.