

儿童呼吸道感染患者金黄色葡萄球菌的分离与耐药性分析*

刘 青¹, 樊 冰² (1. 深圳市光明新区人民医院检验科, 广东深圳 518106;
2. 深圳市第二人民医院检验科, 广东深圳 518000)

摘要:目的 探讨和分析金黄色葡萄球菌在儿科呼吸道感染患者中的分离与耐药性变化, 为指导临床用药控制感染提供依据。方法 采集2013年1月~2014年12月两年儿科(包括新生儿科)呼吸道感染患者痰液标本共5 413例, 应用MicroScan-As4微生物自动鉴定分析仪对分离后的菌株进行鉴定和药物敏感试验, 用Whonet5.6软件进行统计分析。

结果 从儿科呼吸道感染患者标本中共分离出各种病原菌29种1 540株。其中金黄色葡萄球菌(*S. aureus*, SAU)336株(21.82%, 336/1 540), 超过总病原菌的1/5, 在儿科呼吸道感染分离率占6.21%, 显著高于其它病原菌分离率(除流感嗜血杆菌5%外, 其余均<5%)。在所有检出SAU中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)59株(17.56%, 59/336), 可以看出SAU在儿科呼吸道感染患者中占据首要位置。SAU对万古霉素、利奈唑胺、达托霉素、奎奴普丁这4种抗菌药物耐药率为0, 对其它抗菌药物呈现不同程度耐药性; MRSA对青霉素、氨苄西林、苯唑西林、氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、头孢唑林、头孢曲松耐药率为100%, 对红霉素、克林霉素耐药率超过50%, 对其它抗菌药物耐药性呈低耐药性。

结论 儿童呼吸道感染SAU较多, 尤其MRSA多重耐药现象严重。应加强对金黄色葡萄球菌耐药性监测, 根据药敏试验结果进行个体化、合理化选用抗菌药物, 有效控制和减少耐药菌株产生。

关键词:金黄色葡萄球菌; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 儿科; 呼吸道感染; 耐药性

中图分类号: R378.11; R446.5 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2016)03-150-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.03.042

Separation and Analysis of Drug Resistance of *Staphylococcus Aureus* in Patients with Respiratory Infection of Children

LIU Qing¹, FAN Bing² (1. Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Guangming New District, Guangdong Shenzhen 518106, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Shenzhen, Guangdong Shenzhen 518000, China)

Abstract: **Objective** Discuss and analyze *Staphylococcus aureus* in isolation and drug resistance in patients with pediatric respiratory infection, providing guidelines for clinical treatment on the control of infection. Approaches collect 5 413 cases of respiratory tract infection from Jan. 2013 to Dec. 2014 in patients (including pediatrics neonatology) with sputum specimens, applying MicroScan-As4 automated Microbes Identification analyzer to identify and test drug sensitiveness of the separated strains, using Whonet 5.6 for statistical analysis. **Results** 1 540 strains of 29 different pathogenic bacteria were isolate from pediatric patients with respiratory tract infection, among which there were 336 strains (21.82%, 336/1540) of *Staphylococcus aureus* (SAU, *S. aureus*), more than 1/5 of the total of pathogenic bacteria. And the isolation rate of pediatric respiratory tract infection accounted for 6.21%, significantly higher than that of other pathogenic bacteria isolation rate (with the exception of *Haemophilus influenzae* >5%, the rest all <5%). In all detected SAU, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) occupied 59 strains (17.56%, 59/336), which indicated that SAU played a leading place in patients with pediatric respiratory infection. The antimicrobial drug resistance rate of SAU against vancomycin, Nal thiazoleamine, daptomycin, and Quinupristin was 0, whereas to other antibiotics it showed different degrees of resistance. The drug resistance rate of MRSA to penicillin and ampicillin, oxacillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid and cefazolin, ceftriaxone was 100%, to erythromycin, clindamycin over 50%, to other antimicrobial resistance in low resistance. **Conclusion** There were more SAU in children with respiratory infection; especially MRSA bears multi drug resistance. Therefore, the monitoring of drug resistance of *Staphylococcus aureus* should be strengthened, and antimicrobial drugs should be rationally chosen according to the results of drug sensitive test for individuals, so that resistant strains can be under effective control and kept being reduced from emergence.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; pediatrics; respiratory infections; drug-resistance

金黄色葡萄球菌(SAU)是临床一种常见致病菌, 极易引起小儿呼吸道感染。SAU是全球性儿童社区感染重要的病原菌之一, 多继发于呼吸道感染(如流感、麻疹等)。由于婴幼儿免疫机制相

* 作者简介: 刘 青(1972-), 男, 大专, 副主任技师, 主要从事微生物检验工作, Tel: 15920034339, E-mail: 445232653@qq.com。

对不成熟,所以呼吸道感染患者以婴幼儿多见,成人患者少见,病情发展多迅速,有学者把SAU感染同艾滋病、乙肝感染并称为世界三大感染性疾病,并将SAU称为“超级细菌”^[1]。这也进一步证实了SAU在婴幼儿呼吸道感染患者中有重要影响。因此,分析SAU在儿童呼吸道感染患者中的耐药变化对指导临床抗生素合理使用显得尤为重要。我们对2013年1月~2014年12月我院儿科(包括新生儿科)呼吸道感染患者中共采集痰液(剔除咽拭子标本)标本5413份进行细菌培养,对所分离出的SAU所占比重及其耐药性进行以下分析。

1 材料和方法

1.1 研究对象 5413份痰液标本全部以无菌方式采集深圳市光明新区人民医院儿科及新生儿科呼吸道感染患者,统计时间从2013年1月1日~2014年12月31日。

1.2 试剂和仪器

1.2.1 培养基:哥伦比亚血平板(BA),含万古霉素的巧克力平板(CH),以上产品均为广州迪景生物科技有限公司产品。

1.2.2 试剂:痰液化剂(英国OXOID产品);质控菌株:金黄色葡萄球菌(ATCC25923)。

1.2.3 使用仪器:美国Dade Behring公司MicroScan-autoSCAN4自动微生物鉴定分析仪及配套PC33(革兰阳性复合板33)。

1.3 方法 细菌培养及鉴定参照卫生部《全国临

床检验操作规程》第三版^[2],使用MicroScan-autoSCAN4自动微生物鉴定分析仪及配套PC33(革兰阳性复合板33)进行细菌鉴定及药敏试验。根据2012版(美国临床和实验室标准化协会CLSI)标准,苯唑西林 $>2.0\mu\text{g/ml}$ 或头孢西丁 $>4.0\mu\text{g/ml}$,满足其中一项即定为(耐甲氧西林金黄色葡萄球菌MPSA);苯唑西林 $\leq 2.0\mu\text{g/ml}$ 或头孢西丁 $<4.0\mu\text{g/ml}$ 即为(甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌MSSA)。

1.4 统计学分析 应用世界卫生组织细菌耐药性监测网软件WHONET5.6进行统计分析。

2 结果

2.1 病原菌的分布及SAU的特殊地位 从5413份儿科呼吸道感染患者标本中共分离出各种病原菌29种1540株。儿科呼吸道感染的病原菌种类较多,但金黄色葡萄球菌超过总病原菌的1/5,在儿科呼吸道感染分离率占6.21%,显著高于其它病原菌分离率(除流感嗜血杆菌5%外其余均 $<5\%$),显示其在小儿科呼吸道感染患者中占有显著地位,应该值得我们重点关注。表1中可以看出金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、卡他莫拉菌、大肠埃希菌及这6种细菌共有1299株,这6种菌排名前6位占到1540株病原菌的84.35%,为儿科呼吸道感染的主要致病菌;其它所有病原菌共241株,占总病原菌的15.65%。表1为儿科呼吸道感染患者标本中分离出各种病原菌构成比。

表1 病原菌的构成比及SAU中MRSA和MSSA构成比($n=1540$)

细菌名称	株数	构成比(%)	细菌名称	株数	构成比(%)
金黄色葡萄球菌	336	21.82	化脓链球菌	14	0.91
MRSA	59	17.56	产酸克雷伯菌	11	0.71
MSSA	277	82.44	溶血性葡萄球菌	9	0.58
流感嗜血杆菌	300	19.48	表皮葡萄球菌	4	0.26
肺炎链球菌	208	13.51	无乳链球菌	4	0.26
肺炎克雷伯菌	183	11.88	嗜麦芽黄单胞菌	3	0.19
卡他莫拉菌	167	10.84	停乳链球菌	2	0.13
大肠埃希氏菌	105	6.82	黏质沙雷菌	2	0.13
铜绿假单胞菌	59	3.83	奇异变形杆菌	2	0.13
鲍曼不动杆菌	51	3.31	产气肠杆菌	2	0.13
白色假丝酵母菌	40	2.60	其余9种菌	9	0.58
阴沟肠杆菌	29	1.88			

2.2 金黄色葡萄球菌的抗菌耐药性分析 金黄色葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺、达托霉素、奎奴普丁这4种抗菌药物目前还未发现耐药。MRSA呈现较为严重多重耐药性;MSSA对除青霉素类外抗

生素都呈现极好抗菌活性或低耐药性。对MRSA及MSSA药敏结果均参照2012版美国临床和实验室标准化协会CLSI标准来执行,具体抗菌药物耐药及敏感情况见表2。

表2 金黄色葡萄球菌抗菌药物耐药率及敏感率(%)

抗生素名称	MRSA(59株)		MSSA(277株)		抗生素名称	MRSA(59株)		MSSA(277株)	
	R 耐药	S 敏感	R 耐药	S 敏感		R 耐药	S 敏感	R 耐药	S 敏感
青霉素	100	0	88.8	11.2	左旋氧氟沙星	8.3	86.1	4.3	93
氨苄西林	100	0	88.8	11.2	莫西沙星	8.6	85.7	2.3	88.9
苯唑西林	100	0	0	100	复方新诺明	0	100	0.5	99.5
阿莫西林/克拉维酸	100	0	0.5	99.5	克林霉素	55.6	38.9	14.4	63.8
氨苄西林/舒巴坦	100	0	4.1	73.7	达托霉素	0	100	0	100
头孢唑林	100	0	0	100	红霉素	83.3	13.9	39.9	45.7
头孢曲松	100	0	0	100	利奈唑胺	0	100	0	100
庆大霉素	5.6	94.4	6.4	92.6	万古霉素	0	100	0	100
利福平	2.8	94.4	2.1	95.2	奎奴普丁/达福普丁	0	97.2	0	100
环丙沙星	5.6	94.4	1.6	94.7	四环素	28.8	72.2	27.1	71.8

3 讨论 金黄色葡萄球菌(SAU)已成为医院儿科呼吸道感染分离出的主要病原菌之一。我们经统计分析发现,SAU在儿科呼吸道感染患者所有病原菌检出中占首要位置,这与吴军华等^[3]统计报道相似。我院地处人口稠密及儿童人口较多的地区,这也可能是导致SAU呼吸道感染相对较多的原因,也有报道儿童呼吸道感染SAU较低^[4,5],不同地区、不同国家都存在较大差异,这在一些文献中已得到证实^[6,7]。自1959年英国的Jevons首次发现MRSA以来,MRSA感染几乎遍及全球,已成为院内感染及社区感染的重要病原菌之一。从表1中显示检出SAU中MRSA占到17.56%,这与我国儿童MRSA多在10%~20%之间的相关报道相符^[8],但在同级别医院比对当中,我院儿科呼吸道感染患者MRSA检出率明显高出^[4,9],这说明我院临床小儿科MRSA分离检出率较高,应该引起儿科医生重视。

有研究报道,SAU产生耐药的主要原因是细菌的耐药质粒上的耐药基因造成^[10]。由于绝大部分SAU产 β -内酰胺酶,统计分析显示青霉素及氨苄西林耐药率均>85%,说明青霉素类药物已不适合SAU儿科呼吸道感染患者使用,这在各级医院中已基本形成共识^[3,9,11]。从MRSA及MSSA对比中可以分析出,庆大霉素、利福平、环丙沙星、左旋氧氟沙星、莫西沙星、复方新诺明及四环素差异无统计学意义($P>0.05$);对苯唑西林、氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、头孢唑林、头孢曲松、红霉素、克林霉素差异有统计学意义($P<0.05$)。MRSA对万古霉素、利奈唑胺、达托霉素、奎奴普丁、复方新诺明有极好的抗菌活性;对氟喹诺酮类、氨基糖苷类、利福平及四环素也呈现低耐药性,与其他报道的抗菌药物较类似^[3],但跟成年组感染MRSA抗菌药物区别较大^[11](本文中未作对比)。因成人与婴幼儿在身体机能上有很大不同,

在MRSA感染儿科患者时,一些抗菌药物如庆大霉素、环丙沙星、左旋氧氟沙星、莫西沙星、利福平对儿童的毒副作用大,这些都不能作为选用抗菌药物,感染严重者我们跟王群等^[8]报道一样临床首选还是万古霉素,利奈唑胺是近年研制的一种分子量比万古霉素小的新型抗菌药物,美国FDA 2000年4月批准使用于成人,由于良好的安全性和耐受性,2002年12月批准用于新生儿和儿童,所以目前治疗MRSA感染也可以采用利奈唑胺,较轻感染者也可以使用达托霉素、奎奴普丁、复方新诺明,效果也较理想。MSSA儿科感染患者用药相对较为简单,MSSA对苯唑西林、头孢唑林、头孢曲松、万古霉素、利奈唑胺、达托霉素、奎奴普丁均有极好的抗菌活性;除青霉素类抗菌药物外,对其它抗菌药物均呈现低耐药性。临床一般首选头孢唑林、头孢曲松治疗,其次氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、复方新诺明等都是不错的选择,抗菌效果都较好。因研究对象原因,我们这里没有对儿童组和成年组感染SAU进行比较,只根据我们所有统计结果作了一句说明。

综上所述,金黄色葡萄球菌(SAU)作为一种极为常见的小儿呼吸道感染病原菌,其引起小儿呼吸道感染率呈现上升趋势,多重耐药现象较为严重,已引起全球性临床医生重视。因此,加强儿科呼吸道感染SAU检测及药敏监测是提供临床医生合理选用抗菌药物的重要依据,临床医生应了解本院儿科呼吸道感染患者SAU菌株特征及耐药性,合理选择、切记滥用抗生素,以提高治疗效果,控制和减少耐药菌株的产生;同时我们认为及时了解不同地区儿童呼吸道感染SAU的耐药趋势,对我们以后预防和控制感染工作也有很好的帮助。

参考文献:

(下转155页)

平具有很好的关联性,即显著的正相关。表明 miR-21 对 IL-12 可能具有调控性,但具体的调控机制有待本研究下一步探究。

总之,本研究数据为进一步探究 COPD 的发病机制提供新思路,为寻求 COPD 分子标志物打下一定基础。

参考文献:

- [1] Sato T, Liu X, Nelson A, et al. Reduced miR-146a increases prostaglandin E2 in chronic obstructive pulmonary disease fibroblasts[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(8): 1020-1029.
 - [2] 郭素娟, 牛莉娜, 牛丽鑫, 等. COPD 急性期患者血清白介素 B 及胱抑素 C 水平与肺功能的关系[J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(12): 1177-1179.
Guo SJ, Niu LN, Niu LX, et al. Relevance of serum interleukin 13 and cystatin C level to lung function in COPD patients at acute stage[J]. J Shanxi Med Univ, 2014, 45(12): 1177-1179.
 - [3] Zhang JG, Wang JJ, Zhao F, et al. Micro RNA-21 (miR-21) represses tumor suppressor PTEN and promotes growth and invasion in non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(11/12): 846-852.
 - [4] Tian G, Wang X, Zhang N, et al. Down-regulation of cPLA2 γ expression inhibits EGF-induced chemotaxis of human breast cancer cells through Akt pathway[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2011, 409(3): 506-512.
 - [5] Stagakis E, Bertsias G, Verginis P, et al. Identification of novel micro RNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis: miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PD-CD4 expression[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(8): 1496-1506.
收稿日期: 2016-02-23 修回日期: 2016-05-11
-
- (上接 152 页)
- [1] Foster TJ. The *Staphylococcus aureus* "superbug" [J]. J Clin Invest, 2004, 114(12): 1693-1696.
 - [2] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[S]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 780.
Ye YW, Wang YS, Shen ZY. National guide to clinical laboratory procedures [S]. 3th Edition. Nanjing: Southeast University Press, 2006: 780.
 - [3] 吴军华, 季伟, 吕勤. 金黄色葡萄球菌儿童急性呼吸道感染的分布及耐药[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(7): 580-582.
Wu JH, Ji W, Lu Q. Distribution and drug resistance of *Staphylococcus aureus* in children with acute respiratory tract infection[J]. China Journal of Contemporary Pediatrics, 2010, 12(7): 580-582.
 - [4] 李明, 吴润转. 我院儿科下呼吸道感染分离的金黄色葡萄球菌耐药性分析[J]. 中国医药导报, 2010, 7(26): 63-64.
Li M, Wu RZ. Analysis of drug resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from children with lower respiratory tract infection in our hospital [J]. China Medical Herald, 2010, 7(26): 63-64.
 - [5] 王恒秋, 张广清. 上呼吸道感染儿童金黄色葡萄球菌和药物敏感试验结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(12): 1386-1387.
Wang HQ, Zhang GQ. Analysis of *Staphylococcus aureus* and the result of drug sensitivity test in the upper respiratory tract infection in children[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2011, 32(12): 1386-1387.
 - [6] 杨相升, 宁乐平, 彭少华. 下呼吸道感染金黄色葡萄球菌耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(8): 1008-1010.
Yang XS, Ning LP, Peng SH. Drug resistance of *Staphylococcus aureus* causing lower respiratory infection[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2009, 19(2): 1008-1009.
 - [7] 詹燕华, 周世锋. 儿童下呼吸道感染病原菌分布和药敏分析[J]. 医药前沿, 2012, 2(18): 118-119.
Zhan YH, Zhou SF. Children with lower respiratory tract infection pathogenic bacteria distribution and drug sensitivity analysis in Maoming area[J]. Journal of Frontiers of Medicine, 2012, 2(18): 118-119.
 - [8] 王群, 高燕, 沈叙庄. 我国儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的分离与耐药状况[J]. 华夏医学, 2010, 23(1): 99-101.
Wang Q, Gao Y, Shen XZ. Isolation and drug resistance status of children in China of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Acta Nosocomi Medicine Sinica, 2010, 23(1): 99-101.
 - [9] 吴建宁, 吴佳音, 黄革玲. 2009~2011 年儿童呼吸道感染金黄色葡萄球菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(15): 3764-3766.
Wu JN, Wu JY, Hung GL. Drug resistance of *Staphylococcus aureus* causing respiratory tract infections in children from 2009 to 2011[J]. Chin J Nosocomi, 2013, 23(15): 3764-3766.
 - [10] 黄静. 医院呼吸道感染金黄色葡萄球菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(13): 2911-2913.
Huang J. Drug resistance of *Staphylococcus aureus* causing nosocomial respiratory tract infections[J]. Chinese Journal of Nosocomi, 2012, 22(13): 2911-2913.
 - [11] 王华, 苏宝凤, 苍金荣. 239 株金黄色葡萄球菌的分布及耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(5): 9-10.
Wang H, Su BF, Cang JR. Analysis of distribution and drug resistance of 239 strains of *Staphylococcus aureus*[J]. J Mod Lab Med, 2012, 27(5): 9-10.
收稿日期: 2015-04-05 修回日期: 2015-08-03