

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.06.018

金黄色葡萄球菌克林霉素诱导耐药率

Inducible clindamycin resistance rate in *Staphylococcus aureus*

宋 涛(SONG Tao),张平安(ZHANG Ping-an)

(武汉大学人民医院,湖北 武汉 430060)

(Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[摘要] 目的 探讨金黄色葡萄球菌(SA)克林霉素诱导耐药的发生情况,指导临床用药。方法 分析某院 2013 年 1 月—2014 年 12 月住院及门诊患者送检的各类临床标本检出的 SA。采用 K-B 法进行药敏试验,并以双纸片法(D-抑菌圈试验)分析红霉素诱导克林霉素耐药发生情况。结果 共检出 779 株 SA,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)占 74.20%。SA 对红霉素耐药、克林霉素敏感有 195 株,占 25.03%,其中 D 试验阳性 147 株,克林霉素诱导耐药率 75.38%,MRSA 和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)D-抑菌圈试验阳性率分别为 78.62% 和 61.11%。结论 克林霉素诱导耐药率较高,选择克林霉素治疗红霉素耐药 SA 感染时应谨慎。

[关键词] 金黄色葡萄球菌;克林霉素;红霉素;诱导耐药;D-抑菌圈试验

[中图分类号] R378.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-9638(2016)06-0430-03

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)是社区和医院获得性感染的重要病原菌,可引起身体多部位感染。近年来,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)比例逐年增高,致病力日趋增强,耐药率越来越高,给临床治疗带来困难^[1]。大环内酯类、林可酰胺类和链阳菌素类抗生素是治疗 SA 感染的常用药物,尤其是克林霉素具有组织渗透性强的特点,常被用于青霉素过敏患者的首选替代药物^[2]。然而红霉素具有诱导克林霉素耐药的作用,因此影响临床医生对克林霉素的正确选择。本研究对 779 株 SA 进行药敏试验和 D-抑菌圈试验检查,分析克林霉素诱导耐药率,以期临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 2013 年 1 月—2014 年 12 月湖北医药学院附属襄阳医院住院及门诊患者送检的各类临床标本检出的 SA,相同患者相同标本类型重复分离的 SA 只分析第一株菌。SA 质控菌株(ATCC25923)购自卫生部临床检验中心。

1.2 药敏纸片及培养基 M-H 平板、血平板均购自广州迪景公司,药敏纸片红霉素、克林霉素、头孢

西丁均为英国 Oxoid 公司产品,VITEK GPI 板条为法国生物梅里埃公司产品。

1.3 细菌鉴定 标本送达实验室后及时接种血平板,经 35℃ 培养 24 h,SA 用 VITEK GPI 板条进行鉴定。MRSA 鉴定:采用头孢西丁纸片,用 K-B 法进行药敏试验,贴头孢西丁纸片于琼脂表面,33~35℃ 孵育 16~18 h 后阅读结果。头孢西丁的抑菌圈直径 ≤ 21 mm 为 MRSA, ≥ 22 mm 为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA)。

1.4 D-抑菌圈试验 采用美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的方法^[3]。涂布 0.5 麦氏单位菌液到 M-H 平板,将红霉素(15 mg)与克林霉素(2 mg)纸片相邻放置,边缘相距 15~26 mm。35℃ 培养 15~18 h 后阅读结果,在靠近红霉素纸片侧的克林霉素抑菌圈出现截平现象(形似大写字母 D),即为诱导型克林霉素耐药试验阳性。

2 结果

2.1 SA 检出情况 2013 年 1 月—2014 年 12 月共检出 SA 779 株,其中 MRSA 578 株(74.20%),MSSA 201 株(25.80%)。MRSA 与 MSSA 的标本

[收稿日期] 2015-09-18

[作者简介] 宋涛(1981-),男(汉族),湖北省襄阳市人,主管技师,主要从事临床病原微生物耐药性研究。

[通信作者] 张平安 E-mail:zhangpingan@yahoo.com.cn

来源均以痰为主,其次为脓性分泌物、伤口渗液及血。来源科室位于前 3 位的为:重症监护病房(ICU)、神经外科和神经内科。见表 1。

表 1 779 株 SA 标本来源构成(株,%)

标本类型	MRSA	MSSA	合计
痰	286(49.48)	80(39.80)	366(46.98)
脓性分泌物	114(19.72)	43(21.39)	157(20.16)
伤口渗液	60(10.38)	37(18.41)	97(12.45)
血	33(5.71)	23(11.44)	56(7.19)
其他	85(14.71)	18(8.96)	103(13.22)
合计	578(74.20)	201(25.80)	779(100.00)

2.2 耐药表型 779 株 SA 中:红霉素耐药、克林霉素敏感共 195 株(25.03%),无红霉素敏感、克林霉素耐药株,两种抗菌药物均敏感 85 株(10.91%),两者同时耐药 499 株(64.06%)。见表 2。

表 2 MRSA 与 MSSA 对红霉素和克林霉素的不同耐药表型(株,%)

菌株	株数	ES+CS	ER+CR	ER+CS
MRSA	578	21(3.63)	398(68.86)	159(27.51)
MSSA	201	64(31.84)	101(50.25)	36(17.91)
合计	779	85(10.91)	499(64.06)	195(25.03)

E:红霉素;C:克林霉素;R:耐药;S:敏感

2.3 克林霉素诱导耐药发生情况 195 株红霉素耐药、克林霉素敏感的 SA 中,D 试验阳性 147 株,诱导耐药率为 75.38%。其中 159 株 MRSA 和 36 株 MSSA 中 D 试验阳性分别为 125、22 株,诱导耐药率分别为 78.62%、61.11%。见表 3。

表 3 MRSA 与 MSSA 对克林霉素诱导耐药发生情况

菌株	株数	D 试验		诱导耐药率 (%)
		阳性	阴性	
MRSA	159	125	34	78.62
MSSA	36	22	14	61.11
合计	195	147	48	75.38

3 讨论

本研究结果显示,SA 主要分离自痰、脓性分泌物、伤口渗液及血,与相关报道相似^[4-6],来源科室主要为 ICU 和神经外科,可能与该病区危重患者多,患者自身疾病重、抵抗力差、侵入性诊疗操作多,同时长期使用抗菌药物,改变了人体的正常微生态平

衡,破坏了机体的免疫力,增加了感染机会^[7]。临床医务人员应对以上易感人群加强感染监测、严格无菌操作,减少感染发生。共检出 MRSA 578 株,占 74.20%,高于相关报道^[4-7]。

大环内酯类、林可酰胺类和链阳菌素类抗生素是 3 类作用密切相关但结构不同的抗菌药物,共同被称为 MLS 群,MLS 群抗菌药物在核糖体水平可抑制敏感微生物蛋白质合成。在葡萄球菌中获得性对大环内酯类和林可霉素耐药很常见^[8]。对大环内酯类耐药有两个不同的机制,一是主动外排,由 *msrA* 基因编码,引起对大环内酯类和 B 型链阳菌素耐药(但不耐克林霉素),称为 MS 表型,即红霉素耐药,克林霉素敏感;二是核糖体靶位改变,由 *erm* 基因编码,引起对大环内酯类、林可霉素类和 B 型链阳菌素耐药(MLSb 耐药)^[9]。*erm* 基因可编码产生甲基化酶,此酶可减少药物与 rRNA 靶位的结合。若 *erm* 基因稳定表达,则表现对红霉素和克林霉素耐药,称为 MLSb 固有表型。然而在某些情况下,*erm* 基因需要诱导剂诱导才能表达对克林霉素耐药,否则体外试验可能会表达对克林霉素敏感,红霉素可作为这种诱导剂。这些分离菌在体外表现对红霉素耐药而对克林霉素敏感,称为 MLSb 诱导型,即克林霉素诱导型耐药。MLSb 诱导型通过常规药敏试验会漏检,需进行 D 试验^[10]。本研究显示,在 779 株 SA 中,对红霉素耐药、克林霉素敏感的 MRSA 和 MSSA 分别为 159 株和 36 株,其中 D 试验阳性的 MRSA 和 MSSA 分别占 78.62% 和 61.11%,即在红霉素耐药而克林霉素敏感时有 78.62% 的 MRSA 和 61.11% 的 MSSA 对克林霉素有耐药性。D 试验阳性菌占有检出 SA 的比例为 18.87%,占红霉素耐药而克林霉素敏感 SA 的 75.38%。与相关文献报道有所差异^[11]。可能与不同地区 SA 红霉素耐药基因构成差异有关,另外也可能与该院的 MRSA 检出较多,而克林霉素诱导耐药多发生在 MRSA 菌株有关。

[参考文献]

[1] 黄晓莉,刘娇娇,赵奇,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药机制及研究现状[J].中国实验诊断学,2012,16(9):1738-1739.
 [2] Drinkovic D, Fuller ER, Shore KP, et al. Clindamycin treatment of *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance [J]. J Antimicrob Chemother, 2001,48(2):315-316.

- C-reactive protein is a poor predictor of treatment outcome in prosthetic joint infection[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(7):1590-1593.
- [4] Van Goethem JW, Parizel PM, van den Hauwe L, et al. The value of MRI in the diagnosis of postoperative spondylodiscitis [J]. Neuroradiology, 2000, 42 (8):580-585.
- [5] Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections; a prospective case series [J]. Diag Microbiol Infect Dis, 2007, 59(2):173-179.
- [6] Dubée V, Lenoir T, Leflon-Guibout V, et al. Three-month antibiotic therapy for early-onset postoperative spinal implant infections[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(11):1481-1487.
- [7] Sendi P, Zimmerli W. Challenges in periprosthetic knee-joint infection[J]. Int J Artif Organs, 2011, 34(9):947-956.
- [8] 高川渤,袁绍辉. 人工关节置换术后感染病原菌谱的临床意义 [J]. 中国骨与关节杂志, 2015, 4(4):319-323.
- [9] Sierra-Hoffman M, Jinadatha C, Carpenter JL, et al. Postoperative instrumented spine infections: a retrospective review [J]. South Med J, 2009, 103(1):25-30.
- [10] Collins I, Wilson-MacDonald J, Chami G, et al. The diagnosis and management of infection following instrumented spinal fusion[J]. Eur Spine J, 2008, 17 (3): 445-450.
- [11] Kim JI, Suh KT, Kim SJ, et al. Implant removal for the management of infection after instrumented spinal fusion[J]. J Spinal Disord Tech, 2010, 23(23):258-265.
- [12] Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(16):1508-1518.

(本文编辑:孟秀娟)

(上接第 431 页)

- [3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. M100-S19, CLSI, 2009.
- [4] 李丽民, 吴先华, 徐礼锋. 金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(4):787-789.
- [5] 贾珉, 王永涛, 贾征夫. 临床不同标本分离金黄色葡萄球菌的药物敏感性[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(6):454-456, 460.
- [6] 付艳霞. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的临床调查[J]. 中国消毒学杂志, 2013, 30(10):938-939.
- [7] 徐红云, 刘春林, 袁文丽, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2012, 11(1):52-54.
- [8] Sadeghi J, Mansouri S. Molecular characterization and antibiotic resistance of clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* obtained from Southeast of Iran (Kerman)[J]. APMIS, 2014, 122(5):405-411.
- [9] 杨士华, 刘冬青. 金黄色葡萄球菌中红霉素对克林霉素诱导耐药的研究[J]. 中国医学装备, 2012, 9(4):70-72.
- [10] 陶晓霞, 崔志刚, 刘国栋, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MLVA 分型研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(2):81-83, 104.
- [11] 宋娟. 220 株金黄色葡萄球菌中红霉素对克林霉素诱导耐药分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(17):2384-2385.

(本文编辑:付陈超)