

## 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的研究进展

### Recent advances in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

郭利平(GUO Li-ping) 综述 王晓彦(WANG Xiao-yan) 审核

(内蒙古医学院附属医院皮肤科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

(The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010050, China)

[关键词] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 抗药性; 微生物; 耐药机制; 社区获得性 MRSA; 医院获得性 MRSA

[中图分类号] R378.1 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2012)01-0078-04

近年来,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)在金黄色葡萄球菌感染中所占的比例越来越高,感染程度越来越严重,已成为医院感染和社区感染的重要病原菌之一。MRSA 因耐药谱广、耐药机制复杂、传播速度快而成为全世界关注的焦点,特别是万古霉素耐药株的不断出现使 MRSA 的治疗更加棘手。本文就其流行特征、耐药机制及治疗现状作一综述。

#### 1 流行特征

1.1 MRSA 的流行 对甲氧西林、苯唑西林、头孢西丁耐药或 *mecA* 基因阳性的金黄色葡萄球菌被定义为 MRSA。它是导致高发病率和病死率的医院感染病原菌之一<sup>[1]</sup>;其感染者病死率随获得菌血症前住院时间的延长而增高,即在医院内住院时间较长的患者更容易获得耐甲氧西林的菌株<sup>[2]</sup>。

根据获得地点的不同,MRSA 分为医院获得性(hospital-acquired MRSA, HA-MRSA)和社区获得性(community-acquired MRSA, CA-MRSA)。在 20 世纪 60 年代,HA-MRSA 是医院获得性感染的主要病原菌。1986 年,在加拿大首次报道了 CA-MRSA<sup>[3]</sup>。20 世纪 90 年代开始,社区感染 MRSA 的报道日益增多,这种 MRSA 经常在没有医院经历和医院感染可能的健康人群(多数为小孩)中分离获得,而且呈日益增长的趋势<sup>[4]</sup>。美国洛杉矶一家研究所的统计数据表明,2001—2004 年 CA-MRSA 引起的皮肤和软组织感染从 29% 上升至 64%<sup>[5]</sup>。最

近的一项研究<sup>[6]</sup>显示,在北美,44.6% 的皮肤和软组织感染是由金黄色葡萄球菌引起的,而其中 35.9% 是 MRSA 所致。

1.2 MRSA 的感染特征 HA-MRSA 感染多发生于医院或医疗机构中,特别常见于老年人和危重患者。MRSA 主要涉及肺部、皮肤及皮肤软组织、血流感染等。一般认为,人的上皮和黏膜是 MRSA 的主要储存库,主要定植和感染的部位是鼻、喉、会阴、腹股沟、受损皮肤、外科伤口以及肛周和直肠侵袭性装置等。周宏等<sup>[7]</sup>研究显示,在 MRSA 医院感染的部位分布中,以下呼吸道感染最多(66.9%),其次为手术切口(14.29%)和血流感染(11.6%)。

CA-MRSA 是皮肤和软组织感染的主要原因,常常伴发败血症和坏死性肺炎。最新的研究显示,59% 的皮肤及皮肤软组织感染是由 CA-MRSA 引起的;美国多家研究中心的研究结果显示,97% 的 CA-MRSA 感染是由 USA300 菌株导致,其基因组中含有可移动精氨酸代谢元件(ACME),这大大增强了细菌的定植能力和适应能力<sup>[4,8-9]</sup>。另外,CA-MRSA 还携带一种双组分葡萄球菌细胞膜毒素-杀白细胞素(panton-valentine leukocidin, PVL),其常见于 CA-MRSA 引起的流行性严重深在皮肤感染、疔病、坏死性肺炎、坏死性筋膜炎等<sup>[10]</sup>。CA-MRSA 菌株分泌的胶原植物血凝素蛋白(CNA)与化脓性关节炎、骨髓炎有关,可能还与感染性心内膜炎中感染性血栓的形成有关。目前认为疔病是 CA-MRSA 感染最常见的临床综合征,其次是脓肿或蜂窝组织炎,疱疹性皮炎和脓疱疮较少见。感染通常

[收稿日期] 2011-06-10

[基金项目] 内蒙古自治区 2010 年医疗卫生计划项目(2010129)

[作者简介] 郭利平(1985-),女(满族),河北省承德市人,研究生,主要从事感染性皮肤病学研究。

[通讯作者] 王晓彦 E-mail:xyw4766@yahoo.com.cn

局限于皮肤和软组织,也可并发菌血症、败血症、中毒性休克综合征等。CA-MRSA 感染的最初损害往往是大片红斑和炎症包绕的坏死性丘疹,皮损不明显,经常被误诊为是褐色隐居蜘蛛咬伤所致,对于类似病例临床医生应该提高警惕。

**1.3 MRSA 感染的危险因素** HA-MRSA 感染的危险因素常见于以下情况:危重症、经过手术打击、多脏器功能不全的患者;高龄导致脏器功能老化,免疫系统反应差;糖尿病和恶性肿瘤致代谢异常;脑血管病和慢性阻塞性肺气肿患者大多行动不便或长期卧床、病程长,病变累及脏器多、程度深;实施侵袭性治疗、使用抗菌药物种类、入住神经外科病房。其中入住神经外科病房及实施侵袭性治疗是发生金黄色葡萄球菌感染的重要危险因素。魏全珍等<sup>[11]</sup>调查显示,医护人员、陪护、患者之间可以通过接触互相传播 MRSA,包括直接接触和间接接触,如触碰毛巾、床单、康复设备等,这是造成病区 MRSA 感染散发或局部流行暴发的潜在危险因素。

CA-MRSA 多见于年轻人感染,特别是未成年儿童,也在拥挤的监狱中流行;容易在男同性恋者的皮肤接触过程中传染;运动员、军人、小学生、新生儿也是 CA-MRSA 感染的高危人群。来自瑞典的调查研究<sup>[12]</sup>显示,MRSA 的广泛流行与出国返回的旅行者、移民以及收养的国外子女也有很大关系。Young 等<sup>[13]</sup>回顾性分析 2000 年 7 月 1 日—2003 年 6 月 30 日在旧金山 ISTIS(Integrated Soft Tissue Infection Services)就诊的患者发现,无家可归的流浪人员和静脉吸毒者也是 CA-MRSA 感染的高危人群。近期住院史、近期使用抗菌药物、长期入住健康护理院及与医务人员接触、近期有手术或侵入性操作等,均是 CA-MRSA 感染和定植的危险因素<sup>[14]</sup>。根据 Lloyd 等<sup>[15]</sup>报道,CA-MRSA 更易分离于患有糖尿病等基础疾病患者的皮肤感染。

## 2 MRSA 的耐药机制

**2.1 *mecA* 介导的耐药** *mecA* 基因是 MRSA 特有的耐药基因,在其耐药性中起决定性的作用。*mecA* 基因能编码新的青霉素结合蛋白(penicillin-binding protein, PBP2a),它对  $\beta$ -内酰胺类抗生素具有低的亲和力,与金黄色葡萄球菌固有的 PBP<sub>2</sub> 对  $\beta$ -内酰胺类抗生素的高亲和力刚好相反,但二者具有相同的作用,即参与细菌细胞壁的合成。因此,当 PBP<sub>2</sub> 被  $\beta$ -内酰胺类抗生素结合失活后, PBP2a 能

替代结合失活的 PBP<sub>2</sub> 发挥转肽酶的功能,促进细胞壁合成,使细菌继续生存下去,抵御  $\beta$ -内酰胺类药物的杀灭作用。

*mecA* 的转录受 2 套调控系统控制,即 *mecR1* • *mecI* 系统和 *BlaR1* • *BlaI* 系统。研究表明,这 4 种基因具有高度的同源性。Mec 复合体分为 4 种,即 classA: *mecI*-*mecR1*-*mecA*; classB:  $\Delta$ IS1272-*mecR1*-*mecA*; classC: IS431L- $\Delta$ *mecR1*-*mecA*, 其中 C1、C2 的 IS431L 方向相反; classD:  $\Delta$ *mecR1*-*mecA*。*mecI*、*mecR1* 是位于 *mecA* 启动子上游的转录调节基因,前者编码抑制蛋白 MECI,后者编码细菌产生 PBP2a 所必需的诱导蛋白 MECR1。诱导蛋白 MECR1 接触到诱导剂青霉素或其他  $\beta$ -内酰胺类抗生素,与之结合从而被活化。一般情况下,*mecI* 编码的抑制蛋白 MECI 结合在 *mecA* 基因的启动子部位,使 *mecA* 基因不能被转录,而活化的 *mecR1* 蛋白能够去除 MECI 对 *mecA* 的阻遏作用,使 *mecA* 得以转录而产生 PBP2a。*BlaR1* • *BlaI* 系统的作用机制可能为当 *BlaR1* (一种跨膜蛋白)接触到  $\beta$ -内酰胺抗生素刺激后,立即将信号传向胞内,与 *mecA* 基因启动子结合的 *BlaI* 蛋白接受信号后即从结合位点脱落,从而使 *mecA* 基因转录,最终产生  $\beta$ -内酰胺酶 2a<sup>[16]</sup>。

**2.2 多重耐药** 到目前为止,对于 MRSA 的型别,国际上已经明确了 8 个与流行病学相关的 SCCmec 型及 26 个亚型<sup>[17]</sup>。SCCmec I 型、IV 型、VII 型通常仅对  $\beta$ -内酰胺抗生素耐药,而 II—III 型通常对多种抗菌药物耐药。MRSA 产生多重耐药的机制在于主动外排系统和 *mec* 盒的存在。

**2.2.1 主动外排系统** 主动外排系统是细菌的正常生理结构,在敏感株中同样也存在。位于金黄色葡萄球菌细胞膜上的多药泵出蛋白有 3 种: *QacA*/*B*、*NorA*、*Smr*。其中亚洲地区 MRSA 菌株耐药基因中起关键作用的是 *QacA*/*B*<sup>[18]</sup>。另有研究<sup>[19]</sup>显示,氯己定最低抑菌浓度值比较高的 MRSA 菌株大多携带 *QacA*/*B*,并可以推测此基因与特种 MRSA 的克隆有关。目前报道 *QacB* 有 3 种变异,即 *QacB* II、*QacB* III 及 *QacB* IV,它们与质粒 pSK23 编码的 *QacB* I 不同。而 *QacA* 有 2 种变异。目前已证实 *QacB* 320 位上的氨基酸残基对喹诺酮类药物的耐药性起到了重要作用<sup>[20]</sup>。多药泵出蛋白均属于质子驱动蛋白(PMF):不依赖于 ATP 水解释放能量,而是通过细胞膜两侧  $H^+$  形成的电化学梯度进行物质交换;通常是一个反转过程:即  $H^+$  从胞外到

胞内,而胞内有害物质如染料、抗菌药物从胞内流向胞外。当长时间受到环境中底物诱导时,系统的基因被激活,表达增加,外排药物的功能大大增强,因此表现出耐药性。

2.2.2 SCCmec SCCmec 是耐药基因插入、堆积的部位,几乎所有耐药基因均位于此处,因此,有人将其称为金黄色葡萄球菌的耐药岛(resistance island, RI)。它可自发切除、重组的特性和耐药岛功能使它成为耐药基因传递的运载工具,也是耐药谱不断扩大的根本原因,且该元件还携带除 *mecA* 基因外的其他抗菌药物耐药基因,造成多重耐药<sup>[21]</sup>。

2.3 其他 另外,葡萄球菌属细菌可通过基因突变,致 DNA 旋转酶靶位改变或减少外膜蛋白,从而减少药物积累而引起耐药。对克林霉素和红霉素的耐药均由核糖体 RNA 甲基化酶修饰所致。对万古霉素耐药是由于肠球菌质粒 Tn1546 上的 *VanA* 基因转移所致。

### 3 MRSA 感染的治疗

目前,万古霉素类药物虽仍是治疗 MRSA 感染最有效的药物之一。但长期大量应用有诱导产生 VRSA 及 VRE 的危险。

2008 年,《英国社区 MRSA 感染的诊断与处理指南》重新规定了关于皮肤感染的治疗方案:CA-MRSA 所致轻症皮肤软组织感染或较小脓肿(直径 <5 cm),不需全身应用抗菌药物;较小脓肿不伴蜂窝组织炎时应切开引流,不需全身应用抗菌药物;较大脓肿或家庭其他成员也有感染时,应切开引流并予全身经验治疗或针对性抗菌药物治疗。对重症患者,应依据临床表现和当地细菌敏感性选用抗菌药物,经验治疗应同时覆盖化脓性链球菌。CA-MRSA 感染可口服多西环素或甲氧苄啶联合利福平治疗。复方磺胺甲噁唑或多西环素单用治疗门诊 CA-MRSA 皮肤软组织感染患者亦有效。不能服用或不能耐受上述药物者,可改用利奈唑胺。如疑为化脓性链球菌感染者,应选用  $\beta$ -内酰胺类抗生素或克林霉素口服。CA-MRSA 重症感染者需住院治疗,初始治疗选用万古霉素、替考拉宁、达托霉素(不用于肺炎)或利奈唑胺。替加环素抗菌谱覆盖更广,亦可选用。严重感染伴有中毒性休克或坏死性筋膜炎时,需 2 种或 3 种药物联合治疗,如利奈唑胺联合克林霉素或利福平。

目前常用的治疗 MRSA 感染的抗菌药物为万

古霉素和利奈唑胺,但这 2 种抗菌药物对革兰阴性菌没有抗菌活性。最近 Ceftaroline(CPT)的出现可以使临床医生不必联合用药,即可治疗革兰阳性细菌和革兰阴性细菌的混合感染<sup>[22]</sup>。CPT 是由 Forest Laboratories 公司开发的一种新型注射用广谱头孢菌素,适用于治疗包括 MRSA、多重耐药肺炎链球菌(MDRSP)等革兰阳性菌以及常见革兰阴性菌感染<sup>[23]</sup>。Ceftobiprole 也被证实具有类似的效果,而且可以单独使用,其疗效比万古霉素联合头孢他啶的疗效还要高<sup>[24]</sup>。此外,文献<sup>[25]</sup>还报道了作用于其他靶点的新型合成抗菌化合物,如作用于谷氨酰胺消旋酶、二氢叶酸还原酶、锌脱酰胺酶等的药物。这些新作用靶点为寻找新型抗菌药物,解决耐药性问题提供了新的希望。

了解 MRSA 的流行情况,隔离传染源和切断传播途径,减少危险因素的发生是控制 MRSA 感染的根本。为寻找有效的治疗方法,必须深入研究 MRSA 的耐药机制及各种机制间的相互作用,争取对 MRSA 的感染做到早发现、早诊断、早治疗。

### [参考文献]

- [1] Griffin B R, Hamilton L A. Progression of a recurrent community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection[J]. Lab Medicine, 2010, 41(6): 329-333.
- [2] Deurenberg R H, Nulens E, Valvatne H, et al. Cross-border dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Euregio Meuse-Rhin Region[J]. Emerg Infect Dis, 2009, 5(15): 727-734.
- [3] Mulvey M R, MacDougla H L, Cholin B, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada[J]. Emerg Infect Dis, 2005, 11(6): 844-50.
- [4] Grayson M L. The treatment triangle for staphylococcal infections[J]. N Engl J Med, 2006, 355(7): 724-727.
- [5] Moran G J, Amii R N, Abrahamian F M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired skin infections[J]. Emerg Infect Dis, 2005, 11(6): 928-930.
- [6] Moet G J, Jones R N, Biedenbach D J, et al. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004)[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007, 57(1): 7-13.
- [7] 周宏,康海全,任玲,等. MRSA 医院感染的特点及预防措施的研究[J]. 中华全科医学, 2009, 7(10): 1043-1044.
- [8] Moran G J, Krishnadasan A, Gorwitz R J, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department[J]. N Engl J Med, 2006, 355(7): 666-674.

忙的 ICU、PICU、RICU、新生儿室等重点科室,严重影响了医护人员洗手依从性。院感科抓住卫生部医疗质量万里行和医疗安全百日专项检查契机,向院领导申请并在重点科室实施一次性擦手纸干手,受到各科室医护人员的热烈欢迎,洗手的积极性大大提高,改善了洗手依从性。免洗快速手消毒剂的推广使用,为临床医护人员的处置和操作提供了更加方便的条件。院感科根据临床科室洗手频次的不同,针对不同科室指导使用相适应的手消毒剂,使得洗手和手消毒既方便又人性化。

目标监测管理和绩效考核管理为规范手卫生提供了强制性的手段,配合洗手液和手消毒剂消耗量反馈机制,共同增加了各科室主任和护士长对所管科室的监督检查力度,提高了临床手卫生执行率。另外,感染控制活动周等灵活的培训方式调动了科

室的主动参与意识,提高了执行手卫生的积极性,很大程度地改变了医护人员的群体态度。

实践中我们也体会到,手卫生执行率的观察需要人力,没有很自然的观察指标,而洗手液和手消毒剂消耗量反馈和目标管理等反馈机制比较直观,能直接观察到科室洗手依从效果,是可行的指标。

#### [参 考 文 献]

- [1] 黄梅,李蓉琼. 干预措施对医务人员手卫生依从性的影响研究[J]. 华西医学, 2010, 25(7): 1375 - 1376.
- [2] 刘伟. 手卫生在控制医院感染中的效果分析[J]. 当代医学, 2010, 16(14): 205 - 206.
- [3] 黄新华. 手卫生设施现状调查与改进对策[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(12): 1755.
- [9] Hota B, Ellenbogen C, Hayden M K, *et al.* Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections at a public hospital: do public housing and incarceration amplify transmission? [J]. Arch Intern Med, 2007, 167(10): 1026 - 1032.
- [10] Lari A R, Pourmand M R, Moghadam S O, *et al.* Prevalence of PVL-containing MRSA isolates among hospital staff nasal carriers[J]. Lab Medicine, 2011, 42(9): 283 - 286.
- [11] 魏全珍, 刘丽华, 张惠珍, 等. 医务人员患者及陪护、环境 MRSA 带菌状况调查研究[J]. 中国实用医药, 2008, 3(9): 15 - 16.
- [12] Stenhem M, Ortqvist A, Ringberg H, *et al.* Imported methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Sweden[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(2): 189 - 196.
- [13] Young D M, Harris H W, Charlebois E D, *et al.* An epidemic of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* soft tissue infections among medically underserved patients[J]. Arch Surg, 2004, 139(9): 947 - 953.
- [14] 章锐锋, 万欢英. 社区获得性 MRSA 感染与定植的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(7): 938 - 940.
- [15] Lloyd K M, Schammel L M. Clinical progression of CA-MRSA skin and soft tissue infections: A new look at an increasingly prevalent disease[J]. Arch Dermatol, 2008, 144(7): 952 - 954.
- [16] Kallen A J, Mu Y, Bulens S, *et al.* Healthcare-associated invasive MRSA infections, 2005 - 2008[J]. JAMA, 2010, 304(6): 641 - 647.
- [17] Cai L, Kong F, Wang Q, *et al.* A new multiplex PCR-based reverse line-blot hybridization (mPCR/RLB) assay for rapid staphylococcal cassette chromosome mec(SCCmec) typing[J]. J Med Microbiol, 2009, 58(8): 1045 - 1057.
- [18] Noguchi N, Suwa J, Narui K, *et al.* Susceptibilities to antiseptic agents and distribution of antiseptic resistance genes *qacA/B* and *smr* of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Asia during 1998 and 1999[J]. J Med Microbiol, 2005, 54(6): 557 - 565.
- [19] Wang J T, Sheng W H, Wang J L, *et al.* Longitudinal analysis of chlorhexidine susceptibilities of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a teaching hospital in Taiwan[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(3): 514 - 517.
- [20] Nakaminami H, Noguchi N, Sasatsu M. Fluoroquinolone efflux by the plasmid-mediated multidrug efflux pump QacB Variant QacBIII in *Staphylococcus aureus*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(10): 4107 - 4111.
- [21] Feng Y, Chen C J, Su L H, *et al.* Evolution and pathogenesis of *Staphylococcus aureus*: lessons learned from genotyping and comparative genomics[J]. FEMS Microbiol Rev, 2008, 32(1): 23 - 37.
- [22] Parish D, Scheinfeld N. Ceftaroline fosamil, a cephalosporin derivative for the potential treatment of MRSA infection[J]. Curr Opin Invest Drugs, 2008, 9(2): 201 - 209.
- [23] Barbour A, Derendorf H. Resistance and the management of complicated skin and skin structure infections: the role of ceftobiprole[J]. Ther Clin Risk Manage, 2010, 6: 485 - 495.
- [24] 孟现民, 姚晓英, 许寅, 等. 头孢类新药 ceftaroline[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(1): 7 - 12.
- [25] 张国钧. 治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的抗菌药物新进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(15): 2064 - 2067.

(上接第 80 页)