

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2013.05.006

· 论 著 ·

## 2010—2012 年万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MIC 值的变化

彭俊, 顾敏, 蒋最明, 金今, 刘佳强, 陈旭鹏

(株洲市一医院, 湖南 株洲 412000)

**[摘要]** 目的 了解万古霉素对不同标本来源的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)最低抑菌浓度(MIC)值的变化。方法 收集某院 2010—2012 年临床分离的 MRSA 菌株,测定 MRSA 万古霉素 MIC 值;并按不同标本来源,对菌株万古霉素 MIC 值进行分析。结果 3 年共收集金黄色葡萄球菌 1 434 株,其中分离自痰标本 857 株,血液标本 239 株,其他标本 338 株;2010—2012 年 MRSA 检出率分别为 41.12%(169/411)、44.96%(214/476)和 48.08%(263/547)。2010—2012 年血液标本分离的金黄色葡萄球菌 MRSA 检出率分别为 29.03%、30.86%、30.21%,痰标本分离的金黄色葡萄球菌 MRSA 检出率分别为 46.89%、51.03%、57.10%;3 年间痰标本 MRSA 检出率均高于血液标本( $\chi^2$  值分别为 6.41、10.36、21.43,均  $P < 0.05$ )。血液及痰标本分离的 MRSA 对万古霉素均敏感。2010—2012 年血液标本分离的 MRSA 万古霉素 MIC  $\geq 1.00 \mu\text{g/mL}$  菌株分别占 38.89%(7 株)、40.00%(10 株)及 37.93%(11 株),3 年间比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.02, P = 0.999$ );痰液分离的 MRSA 万古霉素 MIC  $\geq 1.00 \mu\text{g/mL}$  菌株分别占 36.28%(41 株)、40.94%(61 株)及 49.73%(92 株),3 年比较,差异亦无统计学意义( $\chi^2 = 5.72, P = 0.057$ )。结论 该院 2010—2012 年临床 MRSA 检出率呈增高趋势。痰标本的 MRSA 检出率及万古霉素 MIC 值有所增高;血液标本的 MRSA 检出率及万古霉素 MIC 变化不明显。

**[关键词]** 金黄色葡萄球菌;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;万古霉素;最低抑菌浓度;医院感染;合理用药

**[中图分类号]** R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2013)05-0344-04

## Vancomycin MIC values in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates from 2010 to 2012

PENG Jun, GU Min, JIANG Zui-ming, JIN Jin, LIU Jia-qiang, CHEN Xu-peng (Zhuzhou No. 1 Hospital, Zhuzhou 412000, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze vancomycin minimum inhibitory concentration (MIC) in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from different clinical specimens. **Methods** From 2010 to 2012, MRSA were identified and vancomycin MIC in MRSA was determined by VITEK 2 COMPACT; vancomycin MIC values were analyzed. **Results** A total of 1 434 isolates of *Staphylococcus aureus* were detected, including 857 sputum specimens, 239 blood specimens, and 338 other specimens; MRSA isolation rate of all specimens was 41.12% (169/411), 44.96% (214/476) and 48.08% (263/547) respectively. MRSA isolation rate of blood specimens was 29.03%, 30.86% and 30.21% respectively, and sputum was 46.89%, 51.03% and 57.10% respectively; MRSA isolation rate of sputum was higher than that of blood specimens ( $\chi^2 = 6.41, 10.36, 21.43$  respectively, all  $P < 0.05$ ). All strains were sensitive to vancomycin. The percentage of vancomycin MIC  $\geq 1.00 \mu\text{g/mL}$  in MRSA from blood specimens was 38.89% (7 isolates), 40.00% (10 isolates) and 37.93% (11 isolates) in 2010–2012 respectively ( $\chi^2 = 0.02, P = 0.999$ ), and from sputum specimens was 36.28% (41 isolates), 40.94% (61 isolates) and 49.73% (92 isolates) respectively ( $\chi^2 = 5.72, P = 0.057$ ). **Conclusion** The detection rate of MRSA clinical isolates has shown an increased trend from 2010 to 2012. Detection rate of MRSA from sputum was higher than that of blood specimens; detection rate and vancomycin MIC value of MRSA from sputum specimens increased a little; detection rate

**[收稿日期]** 2013-01-24

**[作者简介]** 彭俊(1980-),男(汉族),湖南省株洲市人,主管检验师,主要从事临床微生物检验及细菌耐药监测研究。

**[通讯作者]** 彭俊 E-mail:46810999@qq.com

and vancomycin MIC value of blood specimens didn't change obviously.

[Key words] *Staphylococcus aureus*; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; vancomycin; minimum inhibitory concentration; healthcare-associated infection; rational drug use

[Chin Infect Control, 2013, 12(5): 344-346, 350]

近年来,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率日益升高,临床常用万古霉素对 MRSA 感染进行治疗。虽然目前罕见对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌菌株,但随着万古霉素使用量的增加,金黄色葡萄球菌对万古霉素最低抑菌浓度(MIC)值升高<sup>[1]</sup>,而随着 MIC 值升高,万古霉素对金黄色葡萄球菌的临床治疗失败率增高<sup>[2]</sup>。美国临床实验室标准化研究所(CLSI)已将万古霉素敏感折点由 4.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  下调至 2.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。为监测近年来万古霉素对我院分离的 MRSA MIC 值的变化,同时分析不同标本来源菌株是否存在差异,我们收集了 2010—2012 年临床分离的金黄色葡萄球菌菌株,了解本院 MRSA 检出率及血液和痰液分离的 MRSA 万古霉素 MIC 值,评估是否存在万古霉素 MIC 的改变。

## 1 对象与方法

1.1 试验菌株 收集本院分离的金黄色葡萄球菌(非重复菌株)1 434 株,其中 2010 年 411 株,2011 年 476 株,2012 年 547 株。质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 和 ATCC 29213,均购自卫生部临床检验中心。

1.2 仪器与试剂 血培养、细菌鉴定及 MIC 测定

分别采用法国生物梅里埃公司 Bact-ALERT 3D 血培养仪和 VITEK 2 COMPACT 全自动微生物分析仪,金黄色葡萄球菌鉴定卡采用 GP 卡, MIC 测定采用 GP67 卡。金黄色葡萄球菌万古霉素 MIC 值测定区间为 0.50、1.00、2.00、4.00、8.00、16.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

1.3 统计分析 数据首先导入 WHONET 5.4 软件,同一患者重复菌株采用首次检测数据。应用 SPSS 13.0 统计软件和 Excel 软件完成统计分析,  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2010—2012 年 MRSA 检出率 3 年共收集金黄色葡萄球菌 1 434 株,其中分离自痰标本 857 株,血液标本 239 株,其他标本 338 株;2010—2012 年 MRSA 检出率分别为 41.12%(169/411)、44.96%(214/476)和 48.08%(263/547)。痰及血液标本分离菌株的 MRSA 检出率见表 1。2010—2012 年痰标本分离株 MRSA 检出率均高于血液标本( $\chi^2$  值分别为 6.41、10.36、21.43,均  $P < 0.05$ );2010—2012 年血液标本分离株 MRSA 检出率无明显变化( $\chi^2 = 0.057, P = 0.972$ );痰标本分离株 MRSA 检出率,差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.00, P = 0.05$ )。

表 1 2010—2012 年血液及痰标本分离的金黄色葡萄球菌中 MRSA 检出率

Table 1 Detection rate of MRSA isolated from blood and sputum from 2010 to 2012

年份	血液标本		痰标本	
	金黄色葡萄球菌(株)	MRSA(株,%)	金黄色葡萄球菌(株)	MRSA(株,%)
2010	62	18(29.03)	241	113(46.89)
2011	81	25(30.86)	292	149(51.03)
2012	96	29(30.21)	324	185(57.10)
合计	239	72(30.13)	857	447(52.16)

2.2 血液及痰标本分离的 MRSA 万古霉素 MIC 值分布 2010—2012 年血液及痰标本分离 MRSA 对万古霉素均敏感, MIC 值分布见表 2。2010—2012 年血液标本分离 MRSA 万古霉素 MIC  $\geq 1.00$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  菌株分别占 38.89%(7 株)、40.00%(10 株)及 37.93%(11 株),3 年间比较,差异无统计学意义

( $\chi^2 = 0.02, P = 0.999$ );痰标本分离的 MRSA 万古霉素 MIC  $\geq 1.00$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  菌株分别占 36.28%(41 株)、40.94%(61 株)及 49.73%(92 株),3 年比较,差异亦无统计学意义( $\chi^2 = 5.72, P = 0.057$ )。见图 1。

表 2 2010—2012 年血液及痰标本分离的 MRSA 万古霉素 MIC 值分布(株数,%)

Table 2 Distribution of vancomycin MIC in MRSA isolated from blood and sputum from 2010 to 2012(No. of isolates,%)

年份	血液标本				痰标本			
	MRSA(株)	MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			MRSA(株)	MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
		0.50	1.00	2.00		0.50	1.00	2.00
2010	18	11(61.11)	6(33.33)	1(5.56)	113	72(63.72)	32(28.32)	9(7.96)
2011	25	15(60.00)	8(32.00)	2(8.00)	149	88(59.06)	46(30.87)	15(10.07)
2012	29	18(62.07)	9(31.03)	2(6.90)	185	93(50.27)	72(38.92)	20(10.81)

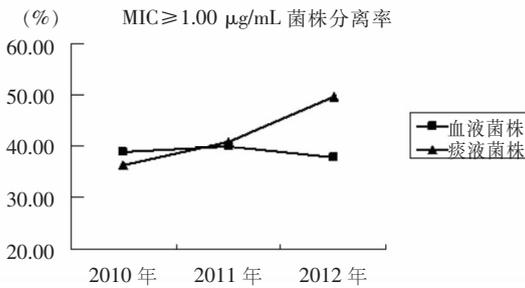


图 1 2010—2012 年血液及痰标本分离的 MRSA 万古霉素 MIC  $\geq 1.00 \mu\text{g}/\text{mL}$  菌株率

Figure 1 Percentage of vancomycin MIC  $\geq 1.00 \mu\text{g}/\text{mL}$  in MRSA isolated from blood and sputum from 2010 to 2012

### 3 讨论

万古霉素自 1958 年由美国食品药品监督管理局批准使用至今,依然罕见耐万古霉素的金黄色葡萄球菌。但近年,国内外均存在 MRSA 检出率上升及万古霉素 MIC 漂移的报道<sup>[1,3-4]</sup>。本院 2010—2012 年分离的金黄色葡萄球菌中 MRSA 检出率由 41.12% 上升至 48.08%, 整体趋势与众多报道<sup>[1,3-4]</sup>一致。虽然 3 年间痰液标本分离的 MRSA 万古霉素 MIC  $\geq 1.00 \mu\text{g}/\text{mL}$  比例尚无统计学意义,但其值由 2010 年的 36.28% 上升至 2012 年的 49.73%, 如果延长观察年限,可能会具有统计学意义。张光艳等<sup>[5]</sup>报道重庆医科大学附属第一医院 2007—2009 年 MRSA 万古霉素 MIC  $\geq 1.00 \mu\text{g}/\text{mL}$  菌株比率分别为 68.40%、82.90% 和 91.60%; 梁晶晶等<sup>[5]</sup>报道中山大学附属第三医院 2003—2006 年下呼吸道分离的 MRSA 万古霉素 MIC 值  $\geq 1.00 \mu\text{g}/\text{mL}$  菌株占 62.50%~85.00%, 均高于我院。表明 MRSA 万古霉素 MIC 值可能存在较大的地区差异。此外,大型医院收治的感染患者病情相对更复杂,所以医院的级别与规模可能也是导致 MRSA 万古霉素 MIC 差异的一个重要原因。

本院 3 年间痰标本分离的菌株 MRSA 检出率

不一致,但血液标本分离的菌株 MRSA 检出率无差异,且 3 年间万古霉素 MIC  $\geq 1.00 \mu\text{g}/\text{mL}$  菌株比例基本一致,均在 39.00% 左右。常规剂量下,万古霉素在血液中的药物浓度远高于肺组织药物浓度<sup>[6]</sup>,表明相对于肺部来源的菌株,常规剂量万古霉素更容易杀死血液中的金黄色葡萄球菌,不易产生抗性。此外,痰液标本存在部分定植菌,易检出医院内交叉感染菌株,而血液中的金黄色葡萄球菌均为致病菌,致病性 MRSA 可能与定植性 MRSA 万古霉素 MIC 变化速度存在较大差异,这些原因可能是导致两类来源菌株存在不同的因素。由于本研究只统计了 3 年的数据,时间较短,血液来源的菌株数量相对较少,这可能是血源性 MRSA 万古霉素 MIC 未见明显差异的原因。此外,由于本院金黄色葡萄球菌大部分来源于痰标本,3 年间所占比例均接近 60%,对总体的影响很大。所以,按菌株来源加以分析更具有代表性。

即使万古霉素体外试验敏感,在治疗肺炎时,也存在许多治疗失败的例子,尤其是当 MIC  $\geq 1.00 \mu\text{g}/\text{mL}$  时<sup>[7-8]</sup>。2005 年美国感染病和美国胸科联合委员会(IDSA/ATS)指南推荐利奈唑胺替代万古霉素治疗 MRSA 感染。所以,随着 MRSA 万古霉素 MIC 值的上升,在治疗呼吸道 MRSA 感染时,应及时监测万古霉素 MIC,并考虑选择在肺组织分布浓度较高的利奈唑胺替代万古霉素。

### [参考文献]

[1] Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001 - 2005 [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60(4): 788 - 794.

[2] Sakoulas G, Moise-Broder P A, Schentag J, et al. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(6): 2398 - 2402.

医院感染的发生。(6)糖尿病是恶性肿瘤患者发生医院感染的危险因素,与患者免疫力低下、中性粒细胞游走、吞噬杀菌能力低下,有利于细菌入侵、繁殖有密切关系;合并慢性支气管炎、肺功能障碍的患者,其肺弹性回缩减弱,小气道阻力闭合,气量和残气量增加,增加了分泌物的排泄难度,易造成分泌物潴留,导致肺不张及肺部感染。因此,对伴有糖尿病、慢性支气管炎、肺功能障碍等基础疾病的患者,术前应积极治疗基础疾病,加强围手术期呼吸道管理。(7)患者行放(化)疗后,随着骨髓抑制发生,机体免疫力下降,病原菌大量繁殖,易导致医院感染。因此,对术前放(化)疗的患者,要定期检查血常规,白细胞到正常范围后,方可进行手术治疗。(8)留置静脉导管可损伤患者血管内膜,破坏患者机体的免疫屏障,导致微生物定植机会增加,患者易感性增加。因此,医务人员置管、更换贴膜时应严格执行无菌操作,且动作要轻柔,尽量避免机械性损伤。(9)在肿瘤治疗过程中,为预防放(化)疗并发症和药物不良反应,常配合使用免疫抑制剂,本组调查显示,使用免疫抑制剂的患者医院感染发生率明显高于未使用免疫抑制剂者。因此,应尽量限制免疫抑制剂的使用,以减少医院感染发生。

综上所述,胸部肿瘤手术患者医院感染发生率较高,危险因素较多,医务人员应高度重视胸部肿瘤手术患者医院感染的预防和控制,针对不同阶段的高危因素,采取有效的预防控制措施,减少患者医院感染的发生。

#### [参考文献]

- [1] 范珊红,金霞,吕桂芝,等. 综合性医院医院感染患病率及危险因素调查[J]. 中国感染控制杂志, 2010, 9(4): 245 - 247.
  - [2] 王彬,袁顺达,崔健. 普胸外科手术患者医院感染易感因素的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(16): 3363 - 3365.
  - [3] 叶惠韶,张常然,吴文辉,等. 外科手术切口感染因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(18): 2782 - 2783.
  - [4] 秦颖,孙俊. 剖胸术后手术部位感染的直接经济损失评价[J]. 中国感染控制杂志, 2009, 8(6): 400 - 402.
  - [5] 郑珊红. 老年肺癌患者医院感染及其危险因素分析[J]. 中国感染控制杂志, 2012, 11(5): 355 - 359.
  - [6] Trussell J, Gerkin R, Cates B, *et al.* Impact of a patient care pathway protocol on surgical site infection rates in cardiothoracic surgery patients[J]. *Am J Surg*, 2008, 196(6): 883 - 889.
  - [7] 张贤平,姜亦虹,史婷奇. 心脏外科手术部位感染目标性监测[J]. 中国感染控制杂志, 2012, 11(1): 62 - 65.
- 
- (上接第 346 页)
- [3] Ho P L, Lo P Y, Chow K H, *et al.* Vancomycin MIC creep in MRSA isolates from 1997 to 2008 in a healthcare region in Hong Kong[J]. *J Infect*, 2010, 60(11): 140 - 145.
  - [4] 张光艳,卓超,黎晓强. 2007—2009 年金黄色葡萄球菌对万古霉素 MIC 值变化的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(9): 699 - 702.
  - [5] 梁晶晶,吴本权,朱家馨,等. 万古霉素对下呼吸道分离的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MIC 漂移的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(23): 4885 - 4887.
  - [6] Cruciani M, Gattr G, Lazzarini L, *et al.* Penetration of vancomycin into human lung tissue[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1996, 38: 865 - 869.
  - [7] Haque N Z, Zuniga L C, Peyrani P, *et al.* Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or healthcare-associated pneumonia[J]. *Chest*, 2010, 138(6): 1356 - 1362.
  - [8] Lodise T P, Graves J, Evans A, *et al.* Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(9): 3315 - 3320.