

# 2009 ~ 2010 年儿童血培养 283 株葡萄球菌耐药性分析

罗巧二 何娟妃 陈 盛

**摘要 目的** 了解笔者医院儿童血培养葡萄球菌的分离情况、菌种分布和耐药特点。**方法** 血标本增菌、划种后以细菌鉴定卡和药敏卡经 Vitek 系统进行菌株鉴定和药敏试验,用 WHONET 5.4 软件分析耐药性,统计分析采用  $\chi^2$  检验。**结果** 2009 年 6 月 ~ 2010 年 12 月共分离到葡萄球菌 283 株,分离率为 1.4%,占阳性结果的构成比达 58.0%,其中 83.4% 的菌株来自新生儿;最多见的是表皮葡萄球菌,占 48.4%,其次是模仿葡萄球菌,占 13.4%,第 3 位是溶血葡萄球菌,占 12.7%。药敏结果显示 98.8% 的菌株产生  $\beta$  内酰胺酶而对青霉素 G 耐药,76.7% 的菌株对苯唑西林耐药,对红霉素、复方新诺明、克林霉素、左氧氟沙星、庆大霉素的耐药率分别为 86.6%、60.1%、39.6%、38.9% 和 33.9%。所有菌株均对万古霉素和利奈唑胺敏感。表皮葡萄球菌对苯唑西林的耐药率为 65.7%,显著低于模仿葡萄球菌和溶血葡萄球菌中 97.4% ( $\chi^2 = 13.44, P < 0.05$ ) 和 94.4% ( $\chi^2 = 10.23, P < 0.05$ ) 的耐药率。**结论** 儿童血培养来源的葡萄球菌对苯唑西林的耐药率维持在高水平,但表皮葡萄球菌对苯唑西林的耐药率低于其他菌种,临床应根据药敏结果合理选择抗生素。

**关键词** 葡萄球菌 血培养 儿童 耐药性

**Drug Resistance of 283 *Staphylococcus* Strains Isolated from Blood Culture in Children During 2009 ~ 2010.** Luo Qiaoer, He Juanfei, Chen Sheng. Ningbo Women's and Children's Hospital, Zhejiang 315012, China

**Abstract Objective** To study the drug resistance rates of 283 *staphylococcus* strains isolated from blood culture in children. **Methods** Blood specimens in medium in bottle were cultured and then rowed on solid medium containing blood. The bacteria were identified with Vitek system and additional analysis on drug resistance was finished with WHONET 5.4 software.  $\chi^2$  test was used in the study. **Results** Two hundred and eighty - three *staphylococcus* strains were isolated and the constituent ratio was 58.0%, and 83.4% of the strains were isolated from neonate. *Staphylococcus epidermidis* (48.4%) was the most common strains, followed by *staphylococcus simulation* (13.4%) and *staphylococcus haemolyticus* (12.7%). Only 5 *staphylococcus aureus* strains (1.8%) were identified in the study. Of all 283 strains, 98.8% were  $\beta$  lactamase positive and resistant to penicillin G, and 76.7% of all strains were resistant to oxacillin. The resistant rates to erythromycin, sulfamethoxazole, clindamycin, levofloxacin and gentamicin were 86.6%, 60.1%, 39.6%, 38.9% and 33.9%, respectively. All strains were sensitive to vancomycin and linezolid. The resistant rate to oxacillin of *staphylococcus epidermidis* was 65.7%, which was significantly higher than that of *staphylococcus simulation* 97.4% ( $\chi^2 = 13.44, P < 0.05$ ) and *staphylococcus haemolyticus* 94.4% ( $\chi^2 = 10.23, P < 0.05$ ). **Conclusion** The resistant rates of *staphylococcus* to oxacillin were high, however, the resistant rate of *staphylococcus epidermidis* to oxacillin was lower than that in other *staphylococcus*. It is imperative to choose antibiotics according to the results of drug sensitive test.

**Key words** *Staphylococcus*; Blood culture; Children; Drug resistance

葡萄球菌是菌血症或败血症患儿血培养最常分离到的病原菌,该菌属包含金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌等众多菌种。根据葡萄球菌能否产生凝固酶,可将该菌种分成凝固酶阳性葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌两大类,前者以金黄色葡萄球菌为代表,金葡菌之外的葡萄球菌被统称为凝固酶阴性葡萄球菌(coccal negative staphylococcus, CNS)。敏感抗生素的应用是治疗葡萄球菌

败血症的有效手段,但是随着抗生素的广泛应用,葡萄球菌耐药现象已相当严重,耐甲氧西林葡萄球菌的比例已大幅度上升,给临床抗生素治疗带来严重挑战。为了解笔者医院近年血培养来源葡萄球菌的耐药情况及不同葡萄球菌菌种间的耐药率差异,遂对笔者医院 2009 年 6 月 1 日 ~ 2010 年 12 月 31 日间疑诊为菌血症或败血症的患儿进行病原分离和耐药性研究。

## 材料与方法

作者单位:315012 宁波妇女儿童医院

通讯作者:罗巧二,电子信箱:luoqiaoer@yahoo.com.cn

1. 标本来源:为 2009 年 6 月 1 日 ~ 2010 年 12 月 31 日笔者医院儿科疑诊为菌血症或败血症的患儿血培养标本,共

19870 份。

2. 试剂材料:细菌鉴定卡、药敏卡和细菌自动鉴定系统 Vitek 购自法国 bioMérieux 公司,一次性空无菌培养瓶购自法国生物梅里埃公司。

3. 细菌鉴定和药敏试验:细菌经增菌后划种于血培养基隔夜培养,革兰蓝色和调整细菌浊度后经 Vitek 系统的细菌鉴定卡和药敏卡进行菌种鉴定和药敏试验。药敏试验按照 2009 年美国临床与实验室标准化研究所的指南(CLSI-M100-S19 版)操作。金葡菌标准株 ATCC25923 作为质控菌株。细菌药敏结果分析用 WHONET 5.4 软件。

4. 统计学方法:组间率的比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  具有统计学意义。

结 果

1. 儿童血标本中葡萄球菌的分离情况:2009 年 6 月 1 日~2010 年 12 月 31 日笔者医院血培养共 19870 人次,共有 488 人次培养出病原菌,阳性率 2.5%。其中培养出葡萄球菌 283 株,构成比达 58.0%,分离率为 1.4%。283 株葡萄球菌中来自男性患儿 158 株,女性患儿 125 株,男女性比例 1.26:1。年龄范围为 1 天~15 岁,其中新生儿(0~28 天)236 株,占 83.4%。

2. 菌种分布:分离到的 283 株葡萄球菌中,最常见的是表皮葡萄球菌,共 137 株,占 48.4%;第 2 位是模仿葡萄球菌,共 38 株,占 13.4%;第 3 位是溶血葡萄球菌,共 36 株,占 12.7%。这 3 种细菌也是血培养中分离率最高的 3 个菌种。2009 年 6 月~2010 年 12 月笔者医院血培养 283 株葡萄球菌的菌种分布见表 1。

表 1 2009 年 6 月~2010 年 12 月宁波妇女儿童医院血培养 283 株葡萄球菌的菌种分布

| 菌株名称    | 菌株数(n) | 构成比(%) |
|---------|--------|--------|
| 表皮葡萄球菌  | 137    | 48.4   |
| 模仿葡萄球菌  | 38     | 13.4   |
| 溶血葡萄球菌  | 36     | 12.7   |
| 人葡萄球菌   | 25     | 8.8    |
| 腐生葡萄球菌  | 9      | 3.2    |
| 松鼠葡萄球菌  | 9      | 3.2    |
| 头状葡萄球菌  | 7      | 2.5    |
| 金黄色葡萄球菌 | 5      | 1.8    |
| 科氏葡萄球菌  | 5      | 1.8    |
| 沃氏葡萄球菌  | 5      | 1.8    |
| 耳葡萄球菌   | 5      | 1.8    |
| 木糖葡萄球菌  | 2      | 0.6    |
| 合计      | 283    | 100.0  |

3. 药敏试验:分离到的 283 株菌株中,280 株产生  $\beta$  内酰胺酶,产酶率 98.9%。98.9% 的菌株对青霉素 G 耐药,对苯唑西林的耐药率为 76.7%,所有菌株均对利奈唑胺和万古霉素敏感。表皮葡萄球菌对苯唑西林的耐药率为 65.7%,显著低于模仿葡萄球菌和溶血葡萄球菌中 97.4% ( $\chi^2 = 13.44, P < 0.05$ ) 和 94.4% ( $\chi^2 = 10.23, P < 0.05$ ) 的耐药率;表皮葡萄球菌对克林霉素的耐药率为 36.5%,与模仿葡萄球菌和溶血葡萄球菌中 47.4% ( $\chi^2 = 1.48, P > 0.05$ ) 和 52.8% ( $\chi^2 = 3.15, P > 0.05$ ) 的耐药率无显著性差异;表皮葡萄球菌对庆大霉素的耐药率为 30.7%,显著低于模仿葡萄球菌和溶血葡萄球菌中 65.8% ( $\chi^2 = 15.54, P < 0.05$ ) 和 69.4% ( $\chi^2 = 18.07, P < 0.05$ ) 的耐药率。2009 年 6 月~2010 年 12 月笔者医院儿童血培养葡萄球菌菌属和主要菌种耐药性分析见表 2。

表 2 2009 年 6 月~2010 年 12 月宁波妇女儿童医院儿童血培养葡萄球菌菌属和主要菌种耐药性分析(%)

| 抗生素   | 葡萄球菌总体 283 株 |      |      | 表皮葡萄球菌 137 株 |      |      | 模仿葡萄球菌 38 株 |      |       | 溶血葡萄球菌 36 株 |      |       | 金黄色葡萄 5 株 |      |       |
|-------|--------------|------|------|--------------|------|------|-------------|------|-------|-------------|------|-------|-----------|------|-------|
|       | S            | I    | R    | S            | I    | R    | S           | I    | R     | S           | I    | R     | S         | I    | R     |
| 青霉素 G | 1.1          | 0.0  | 98.9 | 0.7          | 0.0  | 99.3 | 0.0         | 0.0  | 100.0 | 0.0         | 0.0  | 100.0 | 0.0       | 0.0  | 100.0 |
| 苯唑西林  | 21.9         | 1.4  | 76.7 | 34.3         | 0.0  | 65.7 | 2.6         | 0.0  | 97.4  | 5.6         | 0.0  | 94.4  | 60.0      | 0.0  | 40.0  |
| 利福平   | 90.8         | 1.4  | 7.8  | 92.7         | 0.7  | 6.6  | 81.5        | 5.3  | 13.2  | 94.4        | 0.0  | 5.6   | 80.0      | 0.0  | 20.0  |
| 红霉素   | 13.0         | 0.4  | 86.6 | 15.1         | 0.0  | 84.9 | 10.5        | 0.0  | 89.5  | 8.3         | 0.0  | 91.7  | 20.0      | 0.0  | 80.0  |
| 克林霉素  | 59.0         | 1.4  | 39.6 | 63.5         | 0.0  | 36.5 | 50.0        | 2.6  | 47.4  | 44.4        | 2.8  | 52.8  | 60.0      | 0.0  | 40.0  |
| 四环素   | 68.6         | 3.5  | 27.9 | 68.6         | 5.1  | 26.3 | 68.4        | 2.6  | 29.0  | 69.4        | 0.0  | 30.6  | 60.0      | 0.0  | 40.0  |
| 万古霉素  | 100.0        | 0.0  | 0.0  | 100.0        | 0.0  | 0.0  | 100.0       | 0.0  | 0.0   | 100.0       | 0.0  | 0.0   | 100.0     | 0.0  | 0.0   |
| 复方新诺明 | 39.2         | 0.7  | 60.1 | 37.2         | 0.0  | 62.8 | 44.7        | 0.0  | 55.3  | 41.7        | 0.0  | 58.3  | 80.0      | 0.0  | 20.0  |
| 左氧氟沙星 | 43.4         | 17.7 | 38.9 | 50.4         | 15.3 | 34.3 | 26.6        | 31.3 | 42.1  | 25.0        | 22.2 | 52.8  | 60.0      | 20.0 | 20.0  |
| 利奈唑胺  | 100.0        | 0.0  | 0.0  | 100.0        | 0.0  | 0.0  | 100         | 0.0  | 0.0   | 100.0       | 0.0  | 0.0   | 100.0     | 0.0  | 0.0   |
| 庆大霉素  | 58.7         | 7.4  | 33.9 | 63.5         | 5.8  | 30.7 | 23.7        | 10.5 | 65.8  | 19.5        | 11.1 | 69.4  | 80.0      | 20.0 | 0.0   |

S:药物敏感;I:中度敏感;R:耐药

## 讨 论

本组资料显示,笔者医院儿童血培养 19870 人次,培养出病原菌 488 人次,阳性率 2.5%,血标本培养的阳性率较低。分离到的细菌以葡萄球菌最为多见,构成比达 58.0%,其中 83.4% 的菌株来自新生儿,符合我国败血症的年龄分布以新生儿为主和病原以葡萄球菌为主的特点<sup>[1-3]</sup>。最常见的病原菌是表皮葡萄球菌,其次是模仿葡萄球菌和溶血葡萄球菌,与国内近年研究报道一致<sup>[4]</sup>。近几年我国败血症患儿血培养分离到的病原以上述凝固酶阴性葡萄球菌为主,其比例逐年上升,而金黄色葡萄球菌的比例逐年下降。敖当等<sup>[1]</sup>对广州新生儿患者 10 年期间血培养菌株进行分析,发现金葡菌占有血培养分离株的构成比从 1997~2002 年的 28.4% 降至 2002~2007 年的 12.8%,CNS 的构成则从 32.3% 升至 54.0%。无锡市人民医院 2001~2002 年血培养分离的葡萄球菌菌株中,金黄色葡萄球菌的构成比达 44.9%,CNS 占 55.1%,到 2007 年金黄色葡萄球菌的构成比仅 6.9%,93.1% 的菌株为 CNS<sup>[4]</sup>;本研究中金黄色葡萄球菌仅 5 株,构成比仅 1.8%,符合国内儿童血培养菌株的分布变迁特点。凝固酶阴性葡萄球菌虽然致病力弱,但其细胞黏质等致病因子有一定的致病能力,已成为新生儿败血症最主要的病原菌。此种状况可能与新生儿尤其是早产儿自身免疫力低下,屏障功能差,临床又常常使用静脉插管等创伤性操作极易导致这类机会菌感染。

药敏结果显示,98.9% 的菌株产生  $\beta$  内酰胺酶而对青霉素 G 耐药,即对于葡萄球菌感染的治疗,青霉素 G 已退出历史舞台。菌株对耐酶青霉素苯唑西林的耐药率为 76.7%,高于敖当等<sup>[1]</sup>报道的 65.8% 的耐药率,与张申等<sup>[4]</sup>2007 年儿童菌株中 79.3% 的耐药率接近。葡萄球菌对苯唑西林的高耐药率说明,对于该菌感染的治疗,苯唑西林的临床效率已降低至低水平。苯唑西林是国内半合成耐酶青霉素的代表,国外多用甲氧西林,耐甲氧西林与耐苯唑西林是等效的,耐苯唑西林的葡萄球菌,往往对第 3 代头孢菌素也耐药<sup>[5]</sup>,因此,治疗葡萄球菌感染,第 3 代头孢菌素并不比苯唑西林优越。菌株对红霉素和复方新诺明的耐药率高达 86.6% 和 60.1%,对庆大霉素和左氧氟沙星的耐药率稍低,为 33.9% 和 38.9%,对利福平体外较敏感,耐药率仅 7.8%,但后 3 种抗生素应其不良反应或快速诱发耐药不用于儿童葡萄球菌感染的治疗。菌株对克林霉素相对敏感,耐药率 39.6%,但不适用于新生儿。

凝固酶阴性葡萄球菌的耐药情况一般比金黄色葡萄球菌严重,本研究分离到的金黄色葡萄球菌仅 5 株,构成比仅 1.8,低于国内同类研究的比例,可能主要与地区差异和研究年限的差异有关。因本组金葡菌数量少,代表性不够,未进行耐药率比较。本组凝固酶阴性葡萄球菌不同菌种间进行耐药率比较发现,表皮葡萄球菌对苯唑西林的耐药率显著低于模仿葡萄球菌和溶血葡萄球菌,对庆大霉素的耐药率也有明显差异,说明同样是凝固酶阴性葡萄球菌,不同菌种间的主要耐药模式不同,与国内 CNS 的耐药性结果一致<sup>[6]</sup>。本组表皮葡萄球菌对苯唑西林的耐药率 65.7%,即 34.3% 的菌株对苯唑西林敏感,这小部分菌株对第 3 代头孢菌素也有效。研究中所有菌株均对万古霉素或利奈唑胺敏感。目前国内对于耐苯唑西林葡萄球菌感染的治疗,主要依赖万古霉素。但近几年葡萄球菌对万古霉素的敏感性正逐年降低<sup>[7,8]</sup>,国外已有多例耐万古霉素金葡菌报道<sup>[9]</sup>,国内已有报道耐万古霉素溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌的存在,这一现象不容忽视。因此有必要对万古霉素进行最低抑菌浓度监测,了解该药敏感性的变迁,指导临床合理用药并强调避免抗生素滥用,延缓耐药性的发生。

由此可见,对于儿科临床常用的抗生素,葡萄球菌的耐药率均处高水平,临床药物的选择范围已极为有限,万古霉素作为治疗革兰阳性球菌感染的最后一道抗生素屏障,应严格控制、合理使用,临床应根据药敏试验的结果,合理选择抗生素。

## 参考文献

- 敖当,张慧琼,蔡娜莉.新生儿败血症病原菌十年变迁及耐药性分析[J].中国新生儿科杂志,2008,23(5):261-264
- 刘玲,王春香.新生儿败血症的细菌分布和耐药率分析[J].中华医院感染学杂志,2006,16(5):582-585
- 欧阳颖,梁立阳,苏浩彬.新生儿败血症病原学分析[J].中国新生儿科杂志,2007,22(5):302
- 张申,沈波,王春新.新生儿凝固酶阴性葡萄球菌败血症病原菌分布及耐药性分析[J].临床儿科杂志,2009,27(11):1061-1063
- 华春珍,李建平,俞惠民,等.金黄色葡萄球菌儿童株耐药性研究和 mecA 基因检测[J].中华儿科杂志 2006,44(5):360-363
- 刘红.3600 株凝固酶阴性葡萄球菌的耐药分析[J].临床肺科杂志,2010,15(4):575-576
- 任文贵,邹云,王东,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对万古霉素敏感性的监测[J].中华医院感染学杂志,2004,14(8):31-33
- 马越,陈鸿波,姚雷,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对万古霉素敏感性的变迁[J].中华内科杂志,2002,41(1):31-33
- 杨薇,贺蓓.2004 年美国纽约耐万古霉素金黄色葡萄球菌菌株的新特点[J].中华医学杂志,2004,84(21):1803

(收稿:2011-01-13)