

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.04.018

妇幼感染中金黄色葡萄球菌的耐药性与抗菌药物相关性分析*

屠银芳,付燕,朱燕,袁勇,王卫华,李心怡

(云南省昆明市妇幼保健院,云南昆明 650031)

摘要:目的 为妇幼抗菌药物的合理使用及抗感染治疗提供参考。方法 综合分析医院2015至2018年耐药金黄色葡萄球菌分布构成、耐药数据,以及单个和各类抗菌药物使用与耐药性的相关性。结果 妇幼感染中耐药金黄色葡萄球菌主要分布于儿科和新生儿科(标本取自痰液和咽拭子);对阿奇霉素、大环内酯类、克林酰胺类的耐药率与相应用药频度具有显著相关性($P < 0.05$),多类抗菌药物间上述两指标具有显著相关性。结论 金黄色葡萄球菌耐药菌株主要定植感染婴幼儿的呼吸道,抗菌药物的使用对耐药率有直接影响和间接相互影响,应控制抗菌药物整体使用频度,以减缓细菌耐药。

关键词:金黄色葡萄球菌;耐药性;相关性分析;抗菌药物;合理用药

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)04-0053-04

Correlation Analysis Between Drug-Resistance and Antibacterial Drugs of *Staphylococcus Aureus* in Maternal and Child Infection

TU Yinfang, FU Yan, ZHU Yan, YUAN Yong, WANG Weihua, LI Xinyi

(Kunming City Maternal and Child Health Hospital, Kunming, Yunnan, China 650031)

Abstract: Objective To provide reference for the rational use of antibacterial drugs and anti-infective treatment for women and children.

Methods Comprehensive analysis was conducted on the distribution and composition of drug-resistant *staphylococcus aureus* in the hospital from 2015 to 2018, as well as the data on drug resistance, and the correlation between the use of single and various antibacterial drugs and drug resistance. **Results** Drug-resistant *Staphylococcus aureus* was mainly distributed in pediatrics and neonatal departments (samples were taken from sputum and throat swabs). The resistance rates to azithromycin, macrolides, and clindamycin were directly positively correlated with the corresponding DDDs ($P < 0.05$), and there was a significant positive correlation between multiple antibiotics. **Conclusion** *Staphylococcus aureus*-resistant strains mainly colonize the respiratory tract of infants and young children. The use of antibacterial drugs has a direct and indirect effect on the rate of resistance. The overall frequency of antibacterial drugs should be controlled to reduce bacterial resistance.

Key words: *staphylococcus aureus*; drug resistance; correlation analysis; antibacterial drugs; rational drug use

随着抗菌药物在临床的广泛使用,细菌的耐药性问题愈加严峻,细菌耐药速度远超新抗菌药物的研发速度,若不采取有效措施,人类将无抗菌药物可用^[1]。婴幼儿和孕产妇为特殊人群,抗菌药物的选择范围也相对较小,其合理用药显得尤为重要。金黄色葡萄球菌是院内感染和社区感染的常见病菌,包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和产 β -内酰胺酶(产 β -Lac)金黄色葡萄球菌,也在妇幼感染的耐药菌中占较大比例。本研究中分析了金黄色葡萄球菌的分布和耐药情况,结合同期抗菌药物的使用进行分析,探讨抗菌药物使用对耐药性的影响,为抗菌药物合理使用和抗感染治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象:收集医院2015年至2018年儿科、新生儿科、妇科、产科的感染病例中检出耐金黄色葡萄球菌的耐药菌报告和药物敏感性试验(简称药敏试验)结果,

同一患者重复送检以第一次阳性结果为准。

判定标准:药敏试验结果判定标准参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)M100-S26(2016)药敏试验指南。MRSA判定依据为,对于金黄色葡萄球菌,头孢西丁最低抑菌浓度(MIC) ≥ 8 mg/L或苯唑西林 MIC ≥ 4 mg/L。

1.2 方法

临床医护人员按规范操作采集试验标本,及时密封并送至医院微生物实验室进行检测,标准菌株金黄色葡萄球菌(ATCC29213)为质控菌株,按《全国临床检验操作规程》,以VITEK全自动微生物分析仪药敏试验卡结合纸片扩散法进行药敏试验。

1.3 抗菌药物的使用强度

按世界卫生组织(WHO)规定的剂量确定限定日剂量(DDD),用药频度(DDDs) = 某药品的年消耗总量/相应DDD值,其值越大,说明使用频率越高,临床用药选择的倾向性越强。抗菌药物类别按《新编药理学》(第

*基金项目:云南省昆明市卫生和计划生育委员会医药卫生科技计划项目[2017-13-01-004]。

第一作者:屠银芳,女,硕士研究生,药师,研究方向为抗菌药物的合理使用,(电子信箱)1051235882@qq.com。

16 版)中分类标准,按季度统计各类抗菌药物的总 DDDs。数据取自医院信息系统。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计学软件分析。对细菌耐药率与 DDDs 进行 Pearson 相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,即细菌的耐药率与抗菌药物的使用强度相关。

2 结果

2.1 耐药菌株来源分布

结果见表 1。2015 年至 2018 年检出金黄色葡萄球菌 264 株,占葡萄球菌属耐药菌总检出数的 51.97%。其中,产 β -Lac 株 238 株,占比为 90.15%;MRSA 26 株,占比为 9.85%。

表 1 葡萄球菌属耐药菌株在各标本中的分布[株(%)]

标本类型	2015 年($n=71$)	2016 年($n=71$)	2017 年($n=60$)	2018 年($n=62$)
痰液	43(60.56)	37(52.11)	38(63.33)	32(51.61)
宫颈分泌物	10(14.08)	16(22.54)	12(20.00)	19(30.65)
咽拭子	15(21.13)	11(15.49)	9(15.00)	7(11.29)
血液	-	3(4.23)	-	-
脓液	3(4.23)	2(2.82)	-	1(1.61)
粪便	-	-	-	2(3.23)
耳拭子	-	-	-	1(1.61)
皮肤	-	1(1.41)	-	-
切口分泌物	-	1(1.41)	1(1.67)	-

注:“-”表示无检出。

2.2 耐药菌株科室分布

重点监测的 MRSA 共检出 26 株,其中 84.62% 分布于新生儿科和儿科。详见表 2。

2.3 耐药率与抗菌药物 DDDs 的相关性分析

耐药性分析:2016 年至 2018 年检出的金黄色葡萄

表 2 各科室耐药菌株的分布(株)

年份	耐药菌	新生儿科	儿科	妇科	产科	合计
2015	产 β -Lac 株	43	10	5	10	68
	MRSA	1	2	0	0	3
2016	产 β -Lac 株	18	31	5	13	67
	MRSA	2	2	0	0	4
2017	产 β -Lac 株	16	19	6	8	49
	MRS 株	4	5	1	1	11
2018	产 β -Lac 株	13	22	3	16	54
	MRSA	4	2	2	0	8
合计		101	93	22	48	264

球菌,无对美罗培南、亚胺培南西司他丁钠和万古霉素耐药的菌株,碳青霉烯类和糖肽类对金黄色葡萄球菌的敏感度保持较高水平。对头孢菌素类、喹诺酮类、氨基苄类、利福霉素类的耐药率均低于 20%,对大环内酯类、林可酰胺类的耐药率维持在 40%~65%,对青霉素类的苯唑西林、阿莫西林钠克拉维酸钾、哌拉西林钠他唑巴坦钠等的耐药率为 0~50%,而对青霉素的耐药率居高不下($>75\%$)。

单个抗菌药物与耐药率的相关性:金黄色葡萄球菌对阿奇霉素的耐药率与阿奇霉素 DDDs 具有显著相关性($r=0.841$, $P<0.01$),对克林霉素的耐药率与克林霉素的 DDDs 具有显著相关性($r=0.586$, $P<0.05$),对其他药物两指标间差异均无统计学意义。组间相关性分析,金黄色葡萄球菌对阿奇霉素的耐药率与对克拉霉素 DDDs 具有显著相关性($r=0.730$, $P<0.05$),克林霉素的耐药率与阿奇霉素、克拉霉素 DDDs 具有显著相关性($r=0.659$, $P<0.05$, $r=0.635$, $P<0.05$)。详见表 3。

表 3 金黄色葡萄球菌耐药率与单个抗菌药物 DDDs 的相关性分析

时间	阿奇霉素		红霉素		左氧氟沙星		青霉素		苯唑西林	头孢西丁		克林霉素		
	DDDs	耐药率(%)	DDDs	耐药率(%)	DDDs	耐药率(%)	DDDs	耐药率(%)	耐药率(%)	DDDs	耐药率(%)	DDDs	耐药率(%)	
2016 年	1~3 月	325.00	54.17	415.00	54.17	34.40	4.17	34.27	62.50	4.17	0.67	4.17	161.33	50.00
	4~6 月	216.00	44.83	254.00	55.17	151.60	0	54.93	65.52	0	22.00	0	165.00	51.72
	7~9 月	257.08	57.89	849.17	57.89	186.80	10.53	33.33	84.21	0	7.92	5.26	165.33	52.63
	10~12 月	488.33	71.43	519.50	71.43	100.00	4.76	35.73	95.45	9.09	21.83	13.64	144.25	65.20
2017 年	1~3 月	446.50	61.90	417.50	40.00	75.20	—	55.87	95.24	12.50	6.92	14.29	180.50	52.38
	4~6 月	248.00	60.00	287.75	40.00	68.80	8.33	10.53	100.00	45.45	9.17	0	218.00	50.00
	7~9 月	197.33	50.00	196.50	43.48	57.60	4.55	17.87	73.68	22.22	7.00	23.08	141.67	34.78
	10~12 月	172.83	50.00	386.50	40.00	36.00	5.00	9.20	80.00	10.00	33.50	15.38	93.66	36.84
2018 年	1~3 月	83.50	—	220.00	76.47	34.80	5.88	30.00	100.00	29.41	112.17	—	90.25	27.27
	4~6 月	61.33	—	156.50	43.75	20.80	6.25	13.60	93.75	12.50	140.42	—	115.50	43.75
	7~9 月	57.67	—	130.75	50.00	44.80	0	45.87	100.00	0	43.00	—	122.63	50.00
	10~12 月	277.92	—	111.00	50.00	38.40	7.14	30.27	92.86	7.14	0	—	130.08	42.86
r 值	0.841**		0.223		0.133		0.099		0.584 ^a		0.133		0.586 [*]	
P 值	0.009		0.487		0.696		0.760		0.065		0.754		0.045	

注:**表示在 0.01 级别(双尾),相关性显著;*表示在 0.05 级别(双尾),相关性显著;表 4 同。a 表示与青霉素 DDDs 的相关性。

表4 金黄色葡萄球菌耐药率与各类抗菌药物 DDDs 的相关性分析

时间	头孢菌素类		大环内酯类		林可酰胺类		喹诺酮类		青霉素类		氨基苷类	
	DDD _s ($\times 10^4$)	耐药率(%)	DDD _s ($\times 10^3$)	耐药率(%)	DDD _s	耐药率(%)	DDD _s	耐药率(%)	DDD _s	耐药率(%)	DDD _s	耐药率(%)
2016年 1~3月	1.07	4.17	0.82	52.78	161.33	50.00	34.40	4.17	812.4	33.33	44.00	8.33
4~6月	1.18	0	0.49	51.72	165.00	51.72	151.60	0	827.2	32.76	67.00	6.90
7~9月	1.27	5.26	1.12	57.89	165.33	52.63	186.80	7.89	883.5	42.11	61.00	15.79
10~12月	1.40	13.64	1.08	70.35	144.25	65.20	101.60	4.76	1198.4	52.27	64.00	0
2017年 1~3月	1.21	14.29	0.95	54.60	180.50	52.38	75.20	6.35	1048.8	53.87	65.27	0
4~6月	0.95	0	0.56	53.33	218.00	50.00	68.80	18.44	992.2	72.73	95.53	18.18
7~9月	0.98	23.08	0.40	47.83	141.67	34.78	57.60	5.99	762.7	47.95	115.07	15.79
10~12月	0.99	15.38	0.56	47.95	93.66	36.84	36.00	8.10	822.3	45.00	82.20	5.00
2018年 1~3月	0.83	-	0.31	47.71	90.25	27.27	34.80	7.52	737.5	64.71	53.33	0
4~6月	0.73	-	0.22	43.75	115.50	43.75	20.80	6.25	638.6	53.13	50.60	18.75
7~9月	0.81	-	0.19	50.00	122.63	50.00	44.80	0	581.5	50.00	80.73	25.00
10~12月	0.80	-	0.39	50.00	130.08	42.86	38.40	9.52	744.2	50.00	17.60	14.29
r 值	0.028		0.804**		0.587*		0.133		0.162		0.204	
P 值	0.947		0.002		0.045		0.681		0.615		0.525	

各类抗菌药物与耐药率的相关性:金黄色葡萄球菌对头孢菌素类、青霉素类、喹诺酮类和氨基苷类的耐药率与相应的 DDDs 无显著相关性,对林可酰胺类的耐药率与林可酰胺类的 DDDs 具有显著相关性($r=0.587$, $P<0.05$),对大环内酯类耐药率与大环内酯类的 DDDs 具有显著相关性($r=0.804$, $P<0.01$)。组间相关性分析,头孢菌素类总 DDDs 与林可酰胺类、大环内酯类的耐药率具有显著相关性($r=0.725$, $P<0.01$, $r=0.828$, $P<0.01$),青霉素类总 DDDs 与大环内酯类、林可酰胺类的耐药率均有显著相关性($r=0.831$, $P<0.01$, $r=0.606$, $P<0.05$),大环内酯类总 DDDs 与林可酰胺类耐药率具有显著相关性($r=0.636$, $P<0.05$)。详见表4。其中耐药率以抗菌药物大类为单位,耐药率取该类抗菌药物耐药率平均值。

3 讨论

3.1 耐药菌的分布

金黄色葡萄球菌包括 MRSA 和产 β -Lac 耐药菌株,妇幼感染中主要是产 β -Lac 耐药菌株。产 β -Lac 金黄色葡萄球菌的耐药菌株主要源于儿科和新生儿科的痰液、咽拭子等呼吸道标本,婴幼儿抵抗力低下,呼吸道是金黄色葡萄球菌感染和定植的主要部位,其次是妇产科的宫颈分泌物和少量咽拭子,妇女中宫颈及女性生殖道是金黄色葡萄球菌感染和定植的主要部位。重点监测菌 MRSA,主要分布于新生儿科,其重症监护病房是耐药菌株产生的高发地。新生儿的免疫力还未健全,感染发病较复杂,抗菌药物治疗时间长、气管插管和早产儿均是耐药菌感染的高危因素,临床应严格控制抗菌药物的适应证,根据病情的进展调整用药,做好医院感染控制措施,加强对耐药菌的监测,结合科室实际情况,重

点监控本科室的各项高危因素^[2-3]。

3.2 耐药性分析

金黄色葡萄球菌对青霉素存在普遍耐药问题^[4],临床经验治疗不宜选择青霉素,红霉素、阿奇霉素和克林霉素的耐药率也达到 40%~50%,根据《抗菌药物临床应用指导原则》,临床需谨慎经验用药,应结合临床实际情况,参照药敏试验结果用药。

3.3 抗菌药物对耐药性的影响

抗菌药物的直接影响:金黄色葡萄球菌对阿奇霉素、克林霉素的耐药率与相应抗菌药物使用强度呈正相关;对大环内酯类、林可酰胺类的耐药率与相应抗菌药物类的使用强度呈正相关。

同类抗菌药物的相互影响:金黄色葡萄球菌对阿奇霉素的耐药率与克拉霉素 DDDs 均显著相关。

不同类抗菌药物的相互影响:金黄色葡萄球菌对大环内酯类的耐药率分别与头孢菌素类、青霉素类的使用强度呈显著正相关,对克林霉素的耐药率分别与头孢菌素类、大环内酯类、青霉素类的使用强度显著相关。

相关性分析结果:对某抗菌药物的耐药性不仅受该抗菌药物使用强度的影响,还受其他多种抗菌药物的影响。不同种类抗菌药物的使用对耐药率的影响错综复杂,用量较大的抗菌药物,如头孢菌素类和青霉素类,对细菌的耐药性会产生更广泛和深远的影响,因此,耐药菌控制策略应针对整体抗菌药物的使用进行制订。

3.4 耐药菌控制—抗菌药物的合理使用

2011 年以来全国开展抗菌药物临床应用专项整治活动,监测的几类抗菌药物总 DDDs 呈逐年下降趋势^[5]。金黄色葡萄球菌的耐药菌检出率和耐药率均呈下降趋势,住院患者抗菌药物 DDDs 最大的为头孢菌素