文章编号：1001-8689(1001)09-1072-04

药理与临床

某院新生儿科 6 年间金黄色葡萄球菌临床分离株的分布及耐药情况

肖亚雄　黄薇　彭宇生　王鹏　王模奎　宗小敏　陈丽萍
(四川省宜宾市第一人民医院，宜宾 644600)

摘要：目的　了解该院新生儿科 2012—2017 年间分离出金黄色葡萄球菌 (SA) 临床分布情况及耐药性分析，为临床经验治疗 SA 相关感染和新生儿院内感染控制提供科学依据。**方法**　回顾性分析 2012 年 1 月—2017 年 12 月宜宾市第一人民医院新生儿科住院患者分离的 SA 的标本分布并采用 WHONET 5.6 软件进行耐药性分析。**结果**　6 年间该科共送检细菌培养标本 25543 份，共分离出不重复 SA 509 株检出率为 1.99%。SA 标本来源首位是呼吸道标本占 86.25%，其次为脓液占 5.11%，全血与分泌物标本各占 3.54%；509 株 SA 中甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌 (MSSA)407 株 (79.96%)，检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)102 株，MRSA 检出率为 0.4%，占比为 20.04%；MSSA 除对庆大霉素耐药性高于 MRSA 外，其余抗生素耐药性均较 MRSA 低，差异具有统计学意义 (P<0.05)。MRSA 对红霉素、克林霉素耐药率分别为 77.5% 和 62.7%，对四环素耐药率为 45.1%，对复方磺胺甲噁唑耐药率为 20.6%，对喹诺酮类、氨基糖苷类、利福平的耐药率均在 10% 以下。未发现万古霉素、利奈唑胺非敏感菌株。**结论**　该院新生儿 SA 感染以呼吸道感染为主，新生儿 MRSA 的检出率及占比与国内已有报道存在较大差异，这可能与年龄段及地区差异有关。由于新生儿感染 SA 尤其 MRSA 感染的经验治疗可选抗菌药物非常有限。因此，一旦发生疑似感染应参考本院耐药检测数据及有关诊疗指南积极治疗并进一步采取有效感控措施，减少 SA 尤其是 MRSA 传播感染。

关键词：金黄色葡萄球菌；耐甲氧西林金黄色葡萄球菌；新生儿；感染
中图分类号：R978.1　　**文献标志码**：A

Resistant phenotype and clinical distribution of *Staphylococcus aureus* from neonatal department of a hospital in six years

Xiao Ya-xiong, Huang Wei, Peng Yu-sheng, Wang Peng, Wang Mo-kui, Zong Xiao-min and Chen Li-ping
(The First People's Hospital of Yibin City, Yibin 644600)

Abstract　**Objective**　To investigate the resistant phenotype and clinical distribution of *Staphylococcus aureus* from the neonatal department of a hospital from 2012 to 2017, and to provide scientific basis for selecting antibiotics in empirical therapy of *Staphylococcus aureus* infections and nosocomial infection control. **Methods** The data of resistant phenotype and clinical distribution of *Staphylococcus aureus* from the neonatal department of the First People's Hospital of Yibin City were analyzed by WHONET5.6 from 2012 to 2017. **Results**　In the past six years, the Neonatology sent a total of 25,543 samples of bacterial culture samples. A total of 509 strains of *Staphylococcus aureus* were isolated, the detection rate was 1.99%. The dominant source of pathogens was respiratory tract specimen(86.25%), followed by pus(5.11%), blood(3.54%) and secretion(3.54%). The detection rate of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) was 79.96%(407/509), and the proportion of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) was 20.04%(102/509). The resistance rate of MSSA against gentamycin was higher than that of MRSA and the resistance rates of MSSA against other antibiotics were lower than those of

收稿日期：2018-11-19
基金项目：宜宾市卫计委重点科技计划资助项目 (No. 宜卫办发 [2014]350 号 -16)
作者简介：肖亚雄，男，生于 1981 年，副主任技师，主要从事临床微生物检验与临床输血研究，E-mail: xiaoyaxiong@163.com

MRSA. These differences have statistical signifficances (P<0.05). The resistant rates of MRSA against erythromycin, clindamycin, tetracycline and sulfamethoxazole compound of MRSA were 77.5%, 62.7%, 45.1%, and 20.6%, respectively. The resistance rates to quinolones, aminoglycosides and rifampicin were below 10%. Vancomycin and linezolid resistant strains were not found. **Conclusion** *Staphylococcus aureus* infections were mainly respiratory infections in the newborns of the hospital. The detection rate of neonatal MRSA was quite different from that reported in China before, which might be related to age and regional differences. Neonatal infections of *Staphylococcus aureus*, especially MRSA infections, are very limited in the treatment of antimicrobial agents. Thus, it is necessary to take active treatment and take effective measures to reduce *Staphylococcus aureus*, especially MRSA, once the suspected infection occurs.

Key words *Staphylococcus aureus*; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Nneonatal; Infection

感染性疾病在住院新生儿患者中占有较大的比例，新生儿与成年人相比较，新生儿除免疫力低耐受力弱外，还受到抗生素 (如限制氨基糖苷类、喹诺酮类，磺胺类、四环素类) 使用的限制，因此新生儿抗感染治疗比其他成年患者难度大得多。金黄色葡萄球 (*Staphylococcus aureus*, SA) 是革兰阳性细菌中毒力很强的细菌，因此一旦新生儿被 SA 感染尤其是被耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染 (methicillin resistanus *Staphylococcus areus*, MRSA)，将使得临床治疗十分棘手 [1]。因此，在病原学报告结果出来前，临床医师根据患儿临床表现结合实验室提供的原始标本直接涂片检查结果及本地区细菌感染分布及抗生素耐药情况，制订合理的经验性抗感染策略具有十分重要的意义。本研究对宜宾市第一人民医院新生儿科 2012—2017 年 6 年间，从新生儿科分离的 SA 进行回顾性统计分析，以期为该院患儿合理使用抗生素提供依据，现报道如下。

1　材料与方法

1.1　一般资料

收集 2012 年 1 月 1 日—2017 年 12 月 31 日从宜宾市第一人民医院新生儿科送检标本中分离的金黄色葡萄球菌。全部菌株来源于新生儿患者 (出生 0~8d)。所有标本采集与培养严格按照有关文献指南操作。其中呼吸道标本主要为吸出痰，由新生儿科有经验的护士经管道吸出置于带螺纹盖的无菌容器中送检 [2]。

1.2　仪器与试剂

仪器与试剂参考文献 [3-4]。

1.3　方法

1.3.1　菌株分离培养

所有临床标本根据《全国临床检验操作规程》[2] 及时接种于相应培养基中；全血培养标本，参照仪器说明书，待血培养仪器自动报阳后，将标本转种于血琼脂平板及不含万古霉素巧克力平板；呼吸道标本接种于血平板、巧克力 (含万古霉素) 与麦康凯 3 种培养基，立即放入含 5%CO_2 浓度微生物培养箱 24~48h 观察，培养分离出可疑致病菌纯菌落进行后续操作。

1.3.2　细菌鉴定与药敏试验

将已经分离纯化的可疑致病菌根据操作说明，将细菌调制成 1.5×10^8~1.86×10^8CFU/mL 菌悬液，利用 Mérieux VITEK-2 Compact 全自动鉴定及药敏试验分析系统进行细菌鉴定与药敏实验。质控菌株为：金黄色葡萄球菌 (ATCC25923-MSSA)，MRSA 质控菌株由卫生部临检中心提供 (ATCC29213)。青霉素纸片、苯唑西林纸片及头孢西丁纸片购于温州市康泰生物科技有限公司。药敏试验折点判断标准参照 2017 年美国临床实验室标准化研究协会 (CLSI)-M100S27。对仪器法给出的青霉素敏感的菌株进行青霉素酶诱导实验检测，抑菌圈边缘锐利或如同“绝壁”提示菌株产生 β- 内酰胺酶，将敏感结果改为耐药，抑菌圈边缘模糊或如同“海滩”，提示菌株不产生 β- 内酰胺酶，实验结果不变。

1.4　统计学处理

药敏统计采用 WHONET 5.6 软件分析。一周内两次分离出同一菌株的只统计 1 次。率的比较采用 χ^2 检验，统计软件为 SPSS 13.0 软件包。P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　历年标本送检量及 SA、MRSA 分离情况

2012—2017 年间，新生儿科历年共计送检微生物培养标本 25543 份，共分离出 SA 509 株总分离率为 1.99%；共分离出 MRSA102 株，MRSA 总分离率为 0.40%。2012—2017 年间，标本送检总量呈逐年递增趋势，SA 分离率及 MRSA 分离率均在 2015 年最高，分别为 2.63% 和 0.56%，详见表 1。

表 1　2012—2017 年标本送检量及 SA、MRSA 分离率及 MRSA 占比

Tab. 1　The detection rate of SA and MRSA and the proportion of MRSA from 2012 to 2017

年度	标本送检数	SA 株数 /%	MRSA 株数 /%	MRSA/SA/%
2012 年	2283	35(1.53)	4(0.18)	11.43
2013 年	2781	47(1.69)	8(0.29)	17.02
2014 年	3685	65(1.76)	13(0.35)	20
2015 年	5404	142(2.63)	30(0.56)	21.13
2016 年	5699	124(2.18)	27(0.47)	21.77
2017 年	5691	96(1.69)	20(0.35)	20.83
总计	25543	509(1.99)	102(0.40)	20.04

2.2　细菌来源临床分布情况

509 株 SA 中呼吸道来源标本为首位占 86.25%，其次为脓液占 5.11%，全血与分泌物标本占 3.54%，粪便标本占 1.18%，尿和穿刺液标本仅 2013 年各分离出 1 株占 0.2%，具体见表 2。

2.3　药敏结果分析

MRSA 菌株除对青霉素和苯唑西林全耐药外，对红霉素、克林霉素耐药率分别为 77.5% 和 62.7%，对四环素耐药率为 45.1%。复方磺胺甲噁唑耐药率为 20.6%，喹诺酮类抗生素左氧氟沙星耐药率为 9.9%，环丙沙星耐药率为 8.9%，莫西沙星耐药率为 5.9%。庆大霉素耐药率为 6.9%，利福平耐药率为 2.9%。MRSA 对于 β- 内酰胺类、大环内酯类、四环素类、磺胺类和喹诺酮类等抗菌药物的耐药率均显著高于 MSSA，差异具有统计学意义 (P<0.05)；MSSA 对青霉素 G 耐药率为 89.6%，对红霉素、克林霉素耐药率分别为 50.0%、21.3%，对四环素耐药率为 21.5% 均较 MRSA 耐药率低。但是 MSSA 对于庆大霉素耐药率为 14.2%，高于 MRSA 6.9% 的耐药率，差异具有统计学意义 (χ^2=3.96, P=0.046) 在所有菌株中均未发现万古霉素、利奈唑胺耐药的菌株。所有药敏结果均从 LIS 系统中导出，所有数据均来源于仪器法直接产生数据、少量与纸片法验证不相符数据未纳入统计分，详见表 3。

表 2　2012—2017 年 SA 标本来源分布情况

Tab. 2　The specimen source distribution of SA from 2012 to 2017

标本类型	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	合计 /[n(%)]
呼吸道标本	24	36	57	123	111	88	439(86.25%)
脓液	9	4	4	3	5	1	26(5.11%)
全血	2	4	3	4	4	1	18(3.54%)
分泌物	0	1	0	9	3	5	18(3.54%)
粪便	0	0	1	3	1	1	6(1.18%)
尿	0	1	0	0	0	0	1(0.20%)
穿刺液	0	1	0	0	0	0	1(0.20%)
总计	35	47	65	142	124	96	509(100%)

3　讨论

SA 是引起人类及动物化脓性感染的主要病原菌，也是临床分离最多的病原性球菌。该菌可引起细菌性肺炎、心包炎、食物中毒腹泻、脑膜炎、败血症、脓毒血症等全身感染引起死亡 [5]，因此 SA 尤其是 MRSA 相关研究一直是临床关注的热点。新生儿由于免疫器官发育不完全，免疫力较成年人低，因此一旦发生 SA 感染对于临床治疗是一个极大的挑战。

首先，就本研究的标本分布情况来看，该院新生儿送检标本主要为呼吸道来源标本 (86.25%)，而无菌体液、血培养标本 (3.54%) 较少。这也符合临床

表 3　MRSA 与 MSSA 药敏统计表

Tab. 3　The drug sensitivity statistics of MSSA and MRSA

抗生素名称	折点 (mg/L)	MRSA(株数)				MSSA(株数)			
		n	R/%	I/%	S/%	n	R/%	I/%	S/%
青霉素 G	S ≤ 0.125　R ≥ 0.5	102	100*	0	0	407	89.6	0	10.4
庆大霉素	S ≤ 4　R ≥ 16	102	6.9	0	93.1	401	14.2△	0	85.8
利福平	S ≤ 1　R ≥ 4	102	2.9*	1	96.1	407	0	0.7	99.3
环丙沙星	S ≤ 1　R ≥ 4	101	8.9*	5	86.1	402	3.5	2.5	94
左氧氟沙星	S ≤ 1　R ≥ 4	101	9.9*	2	88.1	399	3.5	0.8	95.7
莫西沙星	S ≤ 0.5　R ≥ 2	102	5.9*	3.9	90.2	406	3.2	0.2	96.6
复方磺胺甲噁唑	S ≤ 2　R ≥ 4	102	20.6	0	78.4	405	19.5	0	80.5
克林霉素	S ≤ 0.5　R ≥ 4	102	62.7*	1	36.3	404	21.3	0	78.7
红霉素	S ≤ 0.5　R ≥ 8	102	77.5*	0	22.5	402	50	1.2	48.8
呋喃妥因	S ≤ 32　R ≥ 128	102	1	0	99	405	0.7	0	99.3
利奈唑胺	S ≤ 4　R ≥ 8	102	0	0	100	407	0	0	100
万古霉素	S ≤ 2　R ≥ 16	102	0	0	100	407	0	0	100
四环素	S ≤ 4　R ≥ 16	102	45.1*	1	53.9	405	21.5	0	78.5

注：“*”表示与 MSSA 组比较差异具有统计学意义；“△”表示与 MRSA 组比较差异具有统计学意义

上新生儿肺部感染较其他感染更为多见的情况 [7-8]。但是需要关注的是由于呼吸道标本受影响因素较多，很难保证标本不被患儿口腔或者上呼吸道定值菌的污染，因此医生在临床诊断时还应该结合临床表现及其他检查手段综合分析，不能仅仅根据细菌培养结果而下诊断。

目前国内 CARSS 网和 CHINET 两大耐药监测网每年均对 SA 进行监测并报告，但是并未将新生儿标本单独例出来进行统计报告。四川省及宜宾地区关于新生儿 SA 感染及治疗的相关报道也较少。在本研究的新生儿科 2012—2017 年 6 年间共送检各类细菌培养标本 25543 份，检出 SA 509 株，检出率为 1.99%；检出 MRSA 102 株检出率为 0.40%，MRSA 总体占比为 20.04%，2012—2017 年间该院新生儿科 MRSA 占比除 2012 年仅为 11.43% 外，其余 5 年均在 20% 左右。2015 年全国 MRSA 平均占比 35.8%，四川地区为 26.7%[6]。可见该院新生儿 MRSA 占比较全国及四川地区检出率低。但是需要注意的是在全国耐药监测报告中的菌株来源包括各年龄段人群，未将新生儿独立进行分析。CHINET 网专门对儿童医院 MRSA 检出情况进行了报道 [9]，其中复旦儿童医院 MRSA 占比为 24.8%，上海儿童医院高达 43.2%，远高于该院新生儿科的检出情况。

从药敏统计分析来看，除庆大霉素 MSSA 耐药性 (14.2%) 较 MRSA 耐药性 (6.9%) 高外，其余抗生素耐药性均较 MRSA 低。MSSA 对于青霉素 G 耐药性高达 89.6%，MSSA 对于红霉素的耐药性也高达 50%，因此青霉素 G 和红霉素均不能够作为该科新生儿 SA 感染经验用药的首选治疗药物；对 MRSA 而言所有的 β- 内酰胺类抗生素及含酶抑制剂抗生素都是无效的，就本研究来看 MRSA 对于红霉素、克林霉素耐药性分别为 77.5% 和 62.7%，对于四环素耐药性高达 45.1%。对于喹诺酮类、氨基糖苷类抗生素、呋喃妥因耐药性均在 10% 以下，但是这些药物对于新生儿的使用均有限制性。因此剩余有效治疗药物非常有限，结合有关专家共识及治疗指南 [10-11]，目前糖肽类抗生素依然是作为 MRSA 感染治疗首选药物，但是在选择该药物进行治疗时一定要考虑新生儿的病理生理学特点，在抗生素治疗的同时积极的支持治疗也是必不可少的。随着万古霉素在临床上的大量使用，国内外已有 hVISA 及 VISA 的报道 [12]，虽然在本研究的新生儿科未发现该类菌株，但是也应该引起新生儿科医生的重视。

总之，由于新生儿病理生理的特殊性，因此一旦发生疑似 SA 感染在获得确切的病原学资料及药敏报告之前，实验室应该尽可能的提供原始标本涂片检查信息、同时临床医师应结合本院本科室病原性流行病学数据进行经验性治疗。在治疗的同时，临床医生及护理人员还应该加强消毒管理加强患儿的基础护理，对于发生 MRSA 感染的患者除规范治疗外，隔离防护措施也应该加强严防新生儿科 MRSA 的暴发流行。

参 考 文 献

[1] 阮培森 , 吴军华 . 新生儿重症监护病房内耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染 [J]. 中国微生态学杂志 , 2017, 19(1): 118-121.

[2] 尚红 , 王毓三 , 申子瑜 . 全国临床检验操作规程 [M]. 第 4 版 . 北京 : 人民卫生出版 , 2015: 629-645.

[3] 肖亚雄 , 彭宇生 , 王鹏 , 等 . 生物梅里埃 ATB STAPH 5 葡萄球菌药敏试剂盒的局限性分析 [J]. 现代检验医学杂志 , 2015, (3): 122-125.

[4] 肖亚雄 , 沈伟 , 朱波 , 等 . 川南某医院老年患者标本细菌分布及耐药性分析 [J]. 检验医学与临床 , 2013, 10(6): 666-668.

[5] Chessa D, Ganau G, Mazzarello V. An overview of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* with a focus on developing countries[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2015, 9(6): 547-550.

[6] 国家卫生计生委合理用药专家委员会 . 2015 年全国细菌耐药监测报告 [J]. 中国执业药师 , 2016, 13(3): 3-8.

[7] 谢爱香 . 新生儿感染性疾病主要致病菌及诱发感染的危险因素分析 [J]. 安徽医药 , 2019, 23(3): 513-517.

[8] 顾雯雯 . 新生儿感染性疾病危险因素分析与对策 [J]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2016, 10(1): 93-95.

[9] 胡付品 , 朱德妹 , 汪复 , 等 . 2015 年 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志 , 2016, 16(6): 685-694.

[10] 肖永红 . 美国感染病学会耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染治疗指南要点 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2011, 3(2): 53-57.

[11] 葛瑛 .《耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识》解读 [J]. 中国临床医生 , 2014, 42(3): 11-12.

[12] 刘明涛 , 常刚 , 李凯述 , 等 . 万古霉素分别联合三种抗菌药物对异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌耐药突变选择窗的影响 [J]. 中华医院感染学杂志 , 2017, 27(14): 3147-3149.