

# 我院2011年新生儿血源性感染凝固酶阴性葡萄球菌菌种分布及耐药性分析

张海琼\*,俞小珍(柳州市妇幼保健院检验科,广西柳州 545001)

中图分类号 R378.2;R446.5;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)10-0901-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.13

**摘要** 目的:了解新生儿血源性感染凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)的菌种分布及耐药性。方法:对我院2011年149株CNS致新生儿败血症血培养病原学及耐药性进行回顾性分析。结果:149株CNS中,有表皮葡萄球菌86株、溶血葡萄球菌32株、人葡萄球菌19株、其他葡萄球菌12株;耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)的检出率为83.9%,MRCNS的药物敏感试验结果显示呈多重耐药,未见万古霉素、利奈唑胺耐药株。MRCNS和甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌(MSCNS)对万古霉素、利奈唑胺、左氧氟沙星的耐药率均较低,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),MRCNS对氯霉素、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑、四环素的耐药率高于MSCNS( $P<0.05$ ),MRCNS对阿莫西林/克拉维酸、克林霉素、头孢唑林、红霉素、庆大霉素、苯唑西林、青霉素的耐药率明显高于MSCNS( $P<0.01$ )。结论:新生儿血培养CNS菌种以表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌、人葡萄球菌为主,MRCNS检出率高且呈多重耐药,万古霉素、利奈唑胺是抗MRCNS的最佳药物。临床医师应根据CNS感染的种类和药物敏感试验结果合理应用抗菌药物。

**关键词** 新生儿;凝固酶阴性葡萄球菌;血源性感染;耐药性

## Distribution and Antibiotic Resistance of Coagulase-negative *Staphylococcus* in Hematogenous Infection among Newborn in Our Hospital in 2011

ZHANG Hai-qiong, YU Xiao-zhen (Dept. of Clinical Laboratory, Liuzhou Maternal and Children Health Hospital, Guangxi Liuzhou 545001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the distribution and drug resistance of neonatal coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS). METHODS: The blood culture and drug resistance of 149 cases of neonatal septicemia caused by CNS in our hospital in 2011 were analyzed retrospectively. RESULTS: Among 149 CNS, there were 86 *Staphylococcus epidermidis* strains, 32 *Staphylococcus hemolyticus* strains, 19 *Staphylococcus hominis* strains, and other 12 *Staphylococcus* strains. The isolated ratio of Methicillin resistant coagulase negative staphylococci (MRCNS) was 83.9%, and susceptibility test showed that the MRCNS were multiple resistant. No strains resistant to vancomycin and linezolid was found. MRCNS and Methicillin resistant coagulase negative staphylococci (MRCNS) had low resistant rate to vancomycin, linezolid and levofloxacin, and their difference had no statistically significance ( $P>0.05$ ). The drug resistance rate of MRCNS to chloramphenicol, ciprofloxacin, Compound sulfamethoxazole and tetracycline was higher than that of MSCNS ( $P<0.05$ ), the drug resistance rate of MSCNS to amoxicillin/clavulanic acid, clindamycin, cefazolin, erythromycin, gentamicin, oxacillin and penicillin was obviously higher than that of MSCNS ( $P<0.01$ ). CONCLUSIONS: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hemolyticus*, *Staphylococcus hominis* are the major strains of CNS in newborns blood culture. The detection rate of MRCNS is high and shows multiple drug resistance. Vancomycin and linezolid are the first choice for MRCNS infections. Clinicians should use antibiotics properly according to the types of CNS infection and results of drug susceptibility test.

**KEY WORDS** Newborn; Coagulase-negative staphylococcus; Hematogenous infection; Drug resistance

新生儿血源性感染是目前新生儿的常见疾病,其病原菌种类和耐药性随时间推移已发生较大变化。凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)导致的血源性感染增多,耐药性也逐渐增大,给临床治疗带来了很大困难。为了解CNS感染的耐药性,笔者对我院2011年新生儿血培养分离到的149株CNS的菌种分布及

耐药情况进行了回顾性分析。

### 1 对象与方法

#### 1.1 研究对象

149株CNS为2011年从我院新生儿科送检的患儿血培养标本检出(剔除同一患儿重复分离菌株)。

iversity hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(3):364.

[4] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006;803-809.

[5] CLSI. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement*[S]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011.

[6] 王婧雯,王磊,刘渝,等.我院下呼吸道感染患者细菌分布

及耐药性分析[J]. *中国药房*, 2011, 22(10):896.

[7] Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, et al. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K.pneumoniae*[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2009, 30(12):1 180.

[8] Chong Y, Ito Y, Kamimura T. Genetic evolution and clinical impact in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Infect Genet Evol*, 2011, 11(7):1 499.

(收稿日期:2012-11-20 修回日期:2012-12-05)

\*主管技师。研究方向:临床微生物检验及临床用药指导。电话:0772-2802127。E-mail:zhq9734@163.com.cn

## 1.2 血培养与菌株鉴定

无菌采集静脉血3~5 ml,注入安图双相血培养瓶,每天观察血培养情况;将阳性瓶取出,转种血平板置于35℃孵育箱培养后分离致病菌。鉴定及药物敏感试验均采用MicroScan WalkAway 40 SI仪器及配套试剂进行,质控菌株为ATCC 29212、ATCC 29213。

## 1.3 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)的检测方法

采用头孢西丁纸片法。依据美国临床实验室标准化协会(CLSI)2007年版的规定判断,抑菌圈 $\leq 24$  mm即判定为MRCNS。

## 1.4 统计学分析

采用WHONET 5.4软件进行药物敏感结果分析,显著性差异采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 149株CNS菌种分布及MRCNS的检出率

149株CNS中,分离到9种葡萄球菌,以表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌、人葡萄球菌居多;共检出MRCNS 125株,检出率为83.9%,见表1。

表1 149株CNS菌种分布及MRCNS的检出率

Tab 1 Distribution of 149 strains of CNS and percentages of MRCNS isolated from blood culture

CNS菌种种类	菌株数	构成比,%	MRCNS	
			株数	检出率,%
表皮葡萄球菌	86	57.7	71	82.6
溶血葡萄球菌	32	21.5	26	81.3
人葡萄球菌	19	12.8	18	94.7
模仿葡萄球菌	4	2.7	4	100
沃氏葡萄球菌	3	2.0	3	100
猪葡萄球菌	2	1.3	1	50.0
木糖葡萄球菌	1	0.7	0	0
松鼠葡萄球菌	1	0.7	1	100
科氏葡萄球菌	1	0.7	1	100
合计	149	100	125	83.9

### 2.2 CNS对常用抗菌药物的耐药率

CNS对万古霉素、利奈唑胺、左氧氟沙星的耐药率较低,对其他抗菌药物均有不同程度的耐药,见表2。

表2 CNS对常用抗菌药物的耐药率统计

Tab 2 Drug resistance of CNS to commonly used antibiotics

药品名称	CNS(n=149)	
	耐药株数	耐药率,%
阿莫西林/克拉维酸	126	84.6
氯霉素	53	35.6
克林霉素	62	41.6
头孢唑林	127	85.2
环丙沙星	40	26.8
红霉素	115	77.2
庆大霉素	86	57.7
左氧氟沙星	21	14.1
苯唑西林	125	83.9
青霉素	140	94.0
利福平	28	18.8
复方磺胺甲噁唑	66	44.3
四环素	58	38.9
万古霉素	0	0
利奈唑胺	0	0

### 2.3 MRCNS与甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌(MSCNS)的耐药率比较

除万古霉素、利奈唑胺、左氧氟沙星外,MRCNS的耐药率均高于MSCNS,见表3(注:“-”表示耐药率无差别)。

表3 MRCNS与MSCNS对常用抗菌药物的耐药率统计

Tab 3 Drug resistance of MRCNS and MSCNS to commonly used antibiotics

药品名称	MRCNS(n=125)		MSCNS(n=24)		$\chi^2$	P
	耐药株数	耐药率,%	耐药株数	耐药率,%		
阿莫西林/克拉维酸	125	100	1	4.2	142.66	0.000
氯霉素	49	39.2	4	16.7	4.46	0.035
克林霉素	58	46.4	4	16.7	7.33	0.007
头孢唑林	125	100	2	8.3	134.43	0.000
环丙沙星	38	30.4	2	8.3	4.99	0.025
红霉素	104	83.2	11	45.8	15.96	0.000
庆大霉素	79	63.2	7	29.2	9.56	0.002
左氧氟沙星	19	15.2	2	8.3	0.78	0.376
苯唑西林	125	100	0	0	149.00	0.000
青霉素	125	100	15	62.5	49.89	0.000
利福平	28	22.4	0	0	6.62	0.010
复方磺胺甲噁唑	61	48.8	5	20.8	6.38	0.012
四环素	54	43.2	4	16.7	5.96	0.015
万古霉素	0	0	0	0	-	-
利奈唑胺	0	0	0	0	-	-

## 3 讨论

小儿血源性感染的主要致病菌在我国以往主要为金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌,近年来随着CNS的感染率逐年上升,已跃居小儿血培养菌的首位<sup>[1]</sup>。张晓洁等<sup>[2]</sup>报道,新生儿血培养病原菌中,革兰阳性菌明显多于革兰阴性菌,CNS居首位。2011年我院新生儿血培养共分离出149株CNS,其中表皮葡萄球菌86株,占57.7%,与彭敬红等<sup>[3]</sup>的报道一致,提示新生儿血流感染不可忽视表皮葡萄球菌的感染。但表皮葡萄球菌是人体正常菌群,在临床新生儿采血过程中,由于操作时间过长或消毒不充分及使用各种侵入性医疗器械都会造成感染。应强调医务人员在进行检查和医疗操作前认真洗手的重要性,严格执行各种消毒制度,以减少医院感染的机会。

本次研究的149株CNS中,共分离出9种葡萄球菌,主要为表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌、人葡萄球菌,菌种分布与国内报道一致<sup>[4]</sup>。由表1可见,MRCNS的检出率为83.9%,稍高于国内相关研究。由于临床对抗感染药的使用情况不同,及抗菌药物选择性压力导致的细菌耐药性变异与菌株来源、医院类别等因素,不同地区、不同医院MRCNS的分离率的报道有一定差别,但检出率呈上升趋势<sup>[4]</sup>,临床应引起高度重视。

由表2可见,CNS对青霉素的耐药率为94.0%,对苯唑西林的耐药率为83.9%,这与临床广泛应用第3代头孢菌素有关。第3代头孢菌素对革兰阴性杆菌的作用强大,但对革兰阳性球菌的抗菌活性较差,使其成为患者体内的优势菌群,长期预防用药易筛选出耐甲氧西林的葡萄球菌。由表2可见,CNS对阿莫西林/克拉维酸、头孢唑林、红霉素、青霉素、苯唑西林的耐药率较高,对左氧氟沙星、利福平的耐药率较低。由于左氧氟沙星会对人体骨骼发育产生不良影响,因此应避免用于18岁以下的未成年人;利福平的不良反应该较多,新生儿不宜应用。本组数据表明,CNS对万古霉素、利奈唑胺高度敏感,未见有耐药现象。但近年来国内已有报道对万古霉素敏感性下降的耐甲氧西林溶血葡萄球菌<sup>[5]</sup>,提示糖肽类耐药菌株有可能出现和蔓延,建议临床医师对万古霉素进行保护性应用,严格掌握适应证。利奈唑胺是一种新型抗菌药物,已被批准用于新生儿和儿童,此类药对各类耐药的革兰阳性球菌具有抗菌活性,为蛋白合成抑制剂,与其他抑制合成的抗菌药物很少见交叉耐药,且体外不易诱导细菌耐药性的产生,不失为治疗

# 我院治疗药物监测全程质量控制体系初建和持续改进体会

程丽静\*, 马俊, 李倩, 赵冠人, 冯端浩(解放军第309医院药剂科, 北京 100091)

中图分类号 R95;R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)10-0903-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.14

**摘要** 目的:建立并优化治疗药物监测(TDM)的质量控制体系,提高血药浓度监测质量。方法:建立并完善TDM制度和标准操作规程,规范各项试验记录,分析质控结果。结果:建立并完善各种制度和仪器的标准操作规程共计34个、记录表格7个;通过质控图回顾分析质控结果,查找失控原因;定期对人员进行培训和考核。从各个环节提高了血药浓度监测值的准确性。结论:通过不同岗位的责任者共同建立TDM全程质量控制体系,为患者合理、安全、经济用药起到了越来越重要的作用。

**关键词** 治疗药物监测;质量控制;持续改进

## Experience of Establishment and Continuous Improvement of Therapeutic Drug Monitoring Quality Control System in Our Hospital

CHENG Li-jing, MA Jun, LI Qian, ZHAO Guan-ren, FENG Duan-hao (Dept. of Pharmacy, No. 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish and optimize therapeutic drug monitoring (short for "TDM") quality control system, and to improve the quality of blood concentration monitoring. METHODS: By means of establishment or improvement of TDM regulation and operation rules, all the experiments' records were standardized and results of quality control were analyzed. RESULTS: 34 systems and standard operation rules of equipments and 7 records were established and improved. Results of quality control were analyzed using quality control diagram to find out-of-control reasons. Regular personnel training and assessment guaranteed the accuracy of blood concentration monitoring in all aspects. CONCLUSIONS: All responsible personnel in different positions work together to establish TDM monitoring quality control system, which will play an important role in reasonable, safe and economical drug use.

**KEY WORDS** Therapeutic drug monitoring; Quality control; Continuous improvement

治疗药物监测(TDM)结果的准确性直接影响到个体化用药方案的质量。一个准确的测定结果可为临床医(药)师制订个体化给药方案提供可靠的依据,反之则可能导致错误的给药方案,造成不良后果。从患者服药开始,护士抽取血样,血样送检,监测报告出具,最后医师制订给药方案,每一步都需严格质量控制,才能确保正确的监测结果。所以,建立并完善

MRCNS的首选用药。

由表3可知,MRCNS和MSCNS对万古霉素、利奈唑胺、左氧氟沙星的耐药率均较低,差异无统计学意义( $P>0.05$ );MRCNS对氯霉素、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑、四环素的耐药率高于MSCNS( $P<0.05$ );MRCNS对阿莫西林/克拉维酸、克林霉素、头孢唑林、红霉素、庆大霉素、苯唑西林、青霉素的耐药率明显高于MSCNS( $P<0.01$ )。MRCNS对 $\beta$ -内酰胺类耐药主要是因为获得mecA基因,mecA编码的青霉素结合蛋白使细胞对 $\beta$ -内酰胺类亲和力降低以致对甲氧西林、苯唑西林及所有头孢菌素、碳青霉烯类、青霉素+酶抑制剂复合抗菌药物均耐药。MRCNS对红霉素耐药是获得erm基因表达红霉素核糖体甲基化酶,使细菌核糖体红霉素作用靶位点发生甲基化,从而使大环内酯类药与细菌核糖体的结合减弱而产生耐药性。MRCNS对四环素耐药主要是获得tetM基因,tetM基因编码细菌核糖体保护蛋白,能阻止四环素与核糖体结合从而使四环素失去抑菌作用。MRCNS对庆大霉素的耐药率高于MSCNS,是因为产生氨基糖苷类修饰酶和氨基糖苷类药作用靶位16SrRNA基因突变所致。位于细菌染色体上的耐药基因是决定细菌耐药的基础,并且耐药基因可在同种和不同种细菌之间传播,造成耐药菌株不断增多。对于我院分离的125株

TDM的全程质量控制体系十分重要。我院2010年1月至2012年5月在TDM的全程质量控制体系建立和持续改进方面积累了一些经验,现分析如下。

### 1 材料

#### 1.1 TDM所需仪器

TdX全自动血药浓度分析仪(美国雅培公司);AxSYM全

MRCNS携带的相关耐药基因,还有待进一步研究。药物敏感试验结果显示,MRCNS对大环内酯类、磺胺类、氟喹诺酮类及氨基糖苷类有较高的耐药性,是一种多重耐药菌。因此区分MRCNS与MSCNS对指导临床用药非常重要。

目前,对于新生儿感染用药,临床医师大多选用“高档次”的抗菌药物联用以快速控制感染,由此给整个微生态环境制造出了更多的耐药菌株,给临床治疗带来了很大难度。因此,必须根据本地区病原菌的流行分布和抗菌药物的耐药情况合理用药,以减少耐药菌的产生,从而更有效地预防和控制感染。

### 参考文献

- [1] 李天娇,钟海英,郭红荔,等.新生儿血培养出凝固酶阴性葡萄球菌的分析[J].中国实验诊断学,2010,14(9):1451.
- [2] 张晓洁,邱胜丰,葛高霞,等.南京地区新生儿血培养病原菌分布及耐药性分析[J].中国药房,2012,23(10):893.
- [3] 彭敬红,吕军,吴均竹,等.凝固酶阴性葡萄球菌致新生儿败血症的耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(5):1034.
- [4] 段纯,朱岩,龙峰.新生儿血培养凝固酶阴性葡萄球菌菌种分布及耐药监测[J].中华疾病控制杂志,2010,14(6):1090.

\*主管药师。研究方向:治疗药物监测。电话:010-66775099。

E-mail: rui0715@163.com

(收稿日期:2012-06-24 修回日期:2012-07-16)