

文章编号: 1672-3384 (2008) -02-0015-05

MRSA 及临床应对浅议

【作者】 杨启文

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R378.11

【文献标识码】 B

金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)是全世界范围内引起人类感染性疾病的重要病原菌,可以引起从皮肤软组织感染到危及人类生命的一系列疾病,如心内膜炎、肺炎、毒性休克综合征(TSS)等^[1]。第一个抗生素青霉素的发现曾经大大简化了金葡菌的治疗,但不久产 β 内酰胺酶金葡菌的出现使青霉素的应用严重受限。1959年甲氧西林应用于临床后曾有效地控制了金黄色葡萄球菌产酶株的感染,但2年后,英国就报道了耐甲氧西林的金葡菌(Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)。时至今日,MRSA已经在全世界范围内流行,成为院内感染的主要病原菌^[2],并且MRSA已经逐渐扩展到社区感染,出现社区获得性MRSA (community-acquired MRSA, CA-MRSA)^[3]。有学者将MRSA感染、艾滋病和病毒性肝炎并列为世界三大感染性疾病^[4]。本文将从MRSA耐药机制和耐药表型、流行病学以及临床治疗几个方面进行阐述。

1 MRSA 耐药机制和耐药表型

1961年英国首次分离出MRSA,但直到1981年,Hartman及其同事才阐述了MRSA的耐药机制^[5]:即MRSA产生一种新的青霉素结合蛋白(PBP2'),而它对目前使用的所有 β 内酰胺类抗生素的结合力很弱,从而保持了合成细胞壁的功能,细菌因此逃避了药物的抗菌作用。PBP2'由mecA基因编码,而mecA基因又位于一个称为葡萄球菌染色体mec基因盒(staphylococcal cassette chromosome mec, SCCmec)的可移动DNA元件上^[6]。全球目前共报道5种类型的SCCmec,分别为SCCmecI~V型,它们的大小从20kb到68kb,II型和

III型的基因片段较大。SCCmecI, IV和V型不携带除了mecA基因外的其他耐药基因,而SCCmecII型和III型携带多重耐药基因,由于这两型的SCCmec片段较大,一定程度上限制了它们水平转移的能力。

自从1961年MRSA发现以来,其在医院内迅速蔓延,目前已成为很多国家中最常见的院内耐药菌株,即院内获得性MRSA (hospital-acquired MRSA, HA-MRSA),但是长久以来很少有社区感染MRSA的报道,最初几例散发的CA-MRSA报道^[7-9]也未引起足够的重视,直到1999年美国报道了4例死于严重CA-MRSA感染的儿童^[10]后,人们才逐渐认识到CA-MRSA的潜在危害。目前大多数研究发现HA-MRSA的耐药性主要由SCCmecII和SCCmecIII介导,因此常常导致多重耐药,而CA-MRSA是与HA-MRSA分别进化的,其主要携带SCCmecIV型基因(20~25kb)^[3],因此对药物的敏感性表现为对 β 内酰胺类药物耐药,而对非 β 内酰胺类药物如氟喹诺酮类药物、克林霉素、多西环素、复方磺胺等多为敏感。

2 HA-MRSA 和 CA-MRSA

自从MRSA报道以来,HA-MRSA由于其在院内感染中的重要性,一直是人们关注的中心,但在最近几年,CA-MRSA引起感染的报道不断增加,在美国甚至发生了局部的流行^[11]。HA-MRSA和CA-MRSA在进化上属于不同的起源,在感染特性和微生物学特性上有很多不同,特别是CA-MRSA携带的pvl基因可编码致病力极强的杀白细胞毒素(Panton-Valentine leukocidin, PVL),引起严重的皮

皮肤软组织感染和坏死性肺炎^[12]。表1比较了HA-MRSA和CA-MRSA在流行病学和微生物学特征上的差异^[13]。

最初,许多研究者把CA-MRSA定义为门诊或入院48h内检出的MRSA,但目前看来,此定义需加以改进。因为病人HA-MRSA在引发感染前可在人体内定植几年之久,另外,由CA-MRSA引发的院内感染已有报道,因此,仅根据流行病学特征来定义CA-MRSA的敏感性和特异性均较差。基于此,Limin Wijaya等^[3]建议在流行病学资料上再辅以基因分型特征来定义CA-MRSA,因为CA-MRSA与HA-MRSA在遗传背景上是完全不同的。至于基因分型技术,目前较为广泛应用的有脉冲场凝胶电泳(PFGE)和多位点序列分析(MLST),PFGE可较准确地分辨某个地区某一时间金葡菌的爆发和相互传播情况,但不能进行全球性的流行病学监测。MLST是以7个相距一定距离,且基本覆盖整个染色体的管家基因(arcc、aroe、glp、gmk、pta、tpi、yqiI)为基础的分析方法,这7个基因既相对保守,又可以允许局部碱基发生点突变,同时结合e-BURST软件在全球范围内进行金葡菌亲缘性的比较,结果用序列分型(sequence type, ST)来表示。对于CA-MRSA的定义,英国学者B.C.Millar等^[13]则提出使用5个标准来定义CA-MRSA并将其分为

PVL阳性CA-MRSA, PVL阴性CA-MRSA和院内CA-MRSA,见表2。

表2 B.C.Millar等建议的CA-MRSA定义和分类

- ①菌株确证为MRSA (mecA基因PCR阳性或PBP2'阳性,凝固酶阳性)
- ②流行病学特征(病人在社区环境中获得MRSA感染,没有MRSA感染的危险因素)
- ③抗生素敏感性(对β内酰胺类药物耐药,但对大多数其他类型药物敏感)
- ④临床表现(大多数CA-MRSA引起皮肤软组织感染,小部分菌株引起其他类型感染,如肺炎、败血症)
- ⑤SCCmec分型(主要为IV和V型)

注: PVL阳性CA-MRSA: 满足所有5个标准并且携带pvl基因
PVL阴性CA-MRSA: 满足所有5个标准但不携带pvl基因
院内CA-MRSA: 满足标准①、③、⑤,可携带或不携带pvl基因。

就院内CA-MRSA感染而言,目前的报道主要发生在新生儿ICU病房,鲜有在医院其他科室发生的报道^[14]。

3 MRSA的流行病学

MRSA在全世界的分布具有不均一性,但在大多数国家,MRSA已经成为最常见的院内感染耐药菌。最近一项SENTRY全球耐药监测项目表明,目前在亚太和欧美许多地区,MRSA的发生率高达40%~50%。在欧洲,MRSA的发生率呈现出从北到

表1 HA-MRSA和CA-MRSA在流行病学和微生物学特征上的差异

特征	HA-MRSA	CA-MRSA
感染人群	主要为住院病人、老年人、新生儿、免疫功能低下者	常为社区中的健康人群,没有HA-MRSA的危险因素
感染部位	呼吸道和尿路感染,血流和伤口感染	主要为皮肤软组织感染,也可引起坏死性肺炎,偶见菌血症
危险因素	内置装置、插管、血液透析、长期住院、长期使用抗生素	密切的身体接触,皮肤损伤,公共卫生条件差
传播途径	①人间传播,如医护人员与病人;②从环境到人传播	①人间传播,如共用设施;②从环境到人传播
微生物学特性		
对甲氧西林敏感性	不敏感	不敏感
对其他抗生素敏感性 (如氟喹诺酮类、氨基糖苷类、红霉素、克林霉素)	不敏感	大多数敏感
pvl基因携带率	低(<5%)	高(>95%)
SCCmec型别	主要为I、II、III型	主要为IV、V型

南逐渐升高的趋势^[15],在斯堪的纳维亚地区的医院,MRSA 的发生率不到 2%,而到了地中海地区,MRSA 的发生率可高于 40%,并且这种 MRSA 的分布格局在过去的十多年里没有变化,值得注意的是,在瑞士,丹麦、芬兰等国家 MRSA 的发生率极低,这与这些国家院内感染控制措施实行较早而且得力有很大关系^[16,17]。在北美,根据美国统计局 1998~2005 年的数据显示^[18],住院病人中 MRSA 的发生率为 49.9% (New England) ~63% (East South Central),而门诊病人的 MRSA 发生率也达到 36.3% (Mid-Atlantic) ~63% (East South Central)。2005 年我国 5 家教学医院监测的结果显示^[19],MRSA 发生率平均为 51.3%,上海高达 78.4%。近年来世界各地都报道了 HA-MRSA 感染的爆发。Edgeworth 等^[20]报道了英国 ICU 病房由 MRSA 引起的菌血症;Melles 等^[21]报道了荷兰的一次 MRSA 大爆发,发生在两个医院之间,持续时间达 2 年,共 371 名患者和 113 名医护人员被感染。就感染类型而言,HA-MRSA 几乎可以涉及所有类型的院内感染,据一项入组了 15 439 例金葡菌感染的 SENTRY 耐药监测分析^[22],HA-MRSA 最常见于肺部感染 (46% 的肺部感染)、尿路感染 (38% 的尿路感染)、血流感染 (30% 的血流感染) 和皮肤软组织感染 (30% 的皮肤软组织感染)。最近的研究表明,生物膜在 MRSA 感染中充当了重要角色^[23]。当病人被插入导管 (气管内插管,静脉插管,导尿管等) 后,生物膜很快就可以覆盖导管壁,从而为 MRSA 定植提供了相对保护性的生长环境,而 MRSA 的定植和繁殖又可以增强生物膜的形成。世界范围的 MRSA 流行不仅加重了治疗复杂性,延长了住院时间,还增加了治疗费用,对临床危害极大。

4 MRSA 感染的治疗

4.1 皮肤和软组织 MRSA 感染的治疗

在 MRSA 引起的皮肤和软组织感染治疗中,对脓肿进行切开和引流极为重要。不进行切开引流就单纯使用抗生素是不予推荐的^[24]。事实上,对于简单的皮肤软组织感染,只要引流得当是不

需要使用抗生素治疗的。即使要使用抗生素,也应根据病人的危险因素、临床症状和感染的严重程度来合理用药^[25]。在美国的某些地区,口服克林霉素和复方磺胺已经作为治疗皮肤感染的一线药物^[26]。脓肿治疗中引流的重要性在很多文章中均有报道。Lee 等^[27]对 69 名 CA-MRSA 引起的皮肤和软组织感染的儿童进行了前瞻性研究,发现进行引流但未接受敏感抗生素治疗的患儿以及进行引流也接受了敏感抗生素治疗的患儿的临床有效率没有统计学差异。

4.2 严重的侵袭性 MRSA 感染的治疗

不论是 CA-MRSA 还是 HA-MRSA 都可以引起严重的、侵袭性的感染,如肺炎、败血症^[28]。对于 CA-MRSA 引起的感染,一般可以根据药物敏感性选择合适的抗生素。在澳大利亚北部地区,对于怀疑 MRSA 感染的败血症病人已经使用万古霉素静脉治疗^[29]。但目前大多数严重的 MRSA 感染仍是由 HA-MRSA 引起的,而 HA-MRSA 多为多重耐药菌株,临床上治疗难度较大。万古霉素作为治疗侵袭性 MRSA 感染的一线药物已经有很多年了,然而,目前一些报道已经指出了他的局限性,从而使人们不得不重新评价他在治疗 MRSA 重症感染中的作用。万古霉素的治疗失败与其对 MRSA 的最低抑菌浓度 (MIC) 升高以及杀菌速率降低有关。万古霉素本身的局限性包括低的组织穿透能力 (特别是肺部)、相对缓慢的杀菌速率以及他的毒性。另外,万古霉素中介的金黄色葡萄球菌 (VISA) 和万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌 (VRSA) 的出现预示着万古霉素对金葡菌的敏感性正在下降。基于以上因素,当我们在使用万古霉素时,一定要正确诊断疾病,正确作好药敏并且监测药物浓度来保证足够剂量给药^[30]。

目前已经有一些万古霉素的替代药物通过了美国 FDA 的批准,它们包括利奈唑胺 (linezolid)、达托霉素 (daptomycin)、替加环素 (tigecycline) 和奎奴普丁/达福普丁 (quinupristin/dalfopristin),还有一些正在研究的药物对 MRSA 也有很好的抗菌活

性,如头孢比普(ceftobiprole)和3种新的糖肽类药物:oritavancin、dalbavancin和telavancin。利奈唑胺^[31]是合成的恶唑烷酮类药物,与50S核糖体作用从而阻止细菌蛋白质的合成,他被FDA批准用于治疗复杂的皮肤和软组织感染以及院内获得性肺炎。替加环素^[32]是米诺环素的衍生物,与30S核糖体亚基结合从而阻止蛋白质的合成,被批准用于治疗复杂的皮肤和软组织感染。达托霉素^[33]是一种环化的脂肽类药物,可以引起细菌细胞膜的去极化,可用于治疗MRSA引起的皮肤软组织感染和血流感染,但不能用于MRSA引起的肺炎,因为它的活性可被肺泡表面活性剂抑制。Dalbavancin^[34]是一种半合成的糖肽类药物,可以组织细胞壁的合成,在体外有抗MRSA的活性。Telavancin^[35]是另一种半合成的糖肽类药物,其作用机制是阻止细胞壁的合成和破坏细胞膜的屏障功能。Oritavancin^[36]也是一种半合成的糖肽类药物,其作用机制是破坏跨膜蛋白,对万古霉素耐药的葡萄球菌有抗菌活性。头孢比普^[37]的作用机制是能与MRSA产生的PBP2'紧密结合,从而阻止MRSA细胞壁合成,其即将被FDA批准用于治疗复杂的皮肤软组织感染和医护相关肺炎。虽然有很多万古霉素的替代药物,但需要注意的是,这些药物的费用也较为昂贵,可能会限制这些药物的使用。

综上所述,MRSA是目前最常见的院内感染耐药菌,并且在社区MRSA的发生率也在升高,造成了很大的临床困难,因此对MRSA进行长期的监测,作好院内感染控制措施,是所有医护人员的责任。

【参考文献】

- [1] Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med, 1998, 339 (80): 520-532
- [2] Appelbaum PC. MRSA—the tip of the iceberg. Clin Microbiol Infect, 2006, 12 (Suppl) 20: 3-10
- [3] Wijaya L, Hsu LY, Kurup A. Community-associated Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Overview and Local Situation. Ann Acad Med Singapore, 2006, 35 (70): 479-486
- [4] Nada T, Ichihama S, Osada Y, et al. Comparison of DNA fingerprinting by PFGE and PCR-RFLP of the coagulase gene to distinguish MRSA isolates. J Hosp Infect, 1996, 32 (40): 305-317
- [5] Hartman B, Tomasz A. Altered penicillin-binding proteins in methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother, 1981, 19: 726-735
- [6] Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, et al. Dissemination of new methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones in the community. J Clin Microbiol, 2002, 40: 4289-4294
- [7] Centers for Disease Control (CDC). Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections—Michigan. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1981, 30: 185-187
- [8] Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Western Australia. J Hosp Infect, 1993, 25: 97-108
- [9] Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children with no identified predisposing risk. JAMA, 1998, 279: 593-598
- [10] Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus—Minnesota and North Dakota, 1997-1999. JAMA, 1999, 282: 1123-1125
- [11] Zetola N, Francis JS, Nuernberger EL, et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an emerging threat. Lancet Infect Dis, 2005, 5: 275-286
- [12] Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the role of Pantone-Valentine leukocidin. Lab Invest, 2007, 87 (10): 3-9
- [13] Millar BC, Loughrey A, Elborn JS, et al. Proposed definition of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA). J Hosp Infect, 2007, 67: 109-113
- [14] Kuint J, Barzilai A, Regev-Yochay G, et al. Comparison of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia to other staphylococcal species in a neonatal intensive care unit. Eur J Pediatr, 2007, 166: 319-325
- [15] Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant

- staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9 (120): 1179-1186
- [16] Kerttula AM, Lyytikäinen O, Kardén-Lilja M, et al. National trends in molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Finland, 1997-2004. *BMC Infect Dis*, 2007, 7: 94-102
- [17] Faria NA, Oliveira DC, Westh H, et al. Epidemiology of Emerging methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Denmark: a Nationwide study in a country with low prevalence of MRSA infection. *J Clin Microb*, 2005, 43: 1836-1842
- [18] Shorr AF. Epidemiology of Staphylococcal Resistance. *Clin Infect Dis*, 2007, 45 (Suppl30) S171-S176
- [19] 王辉, 孙宏莉, 陈民钧, 等. 2005 年我国五家教学医院革兰阳性球菌耐药监测研究. *中华检验医学杂志*, 2006, 29: 873-877
- [20] Edgeworth JD, Yadegarfar G, Pathek S, et al. An outbreak in an intensive care unit of a strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 239 associated with an increased rate of vascular access device-related bacteremia. *Clin Infect Dis*, 2007, 44: 493-501
- [21] Melles DC, Hendriks WD, Ott A, et al. Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the Rijnmond region: the largest outbreak in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2004, 148: 1038-1043
- [22] Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al. Survey of infections due to staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*, 2001, 32 (Suppl20) S114-S132
- [23] Edmiston CE Jr, Goheen MP, Seabrook GR, et al. Impact of selective antimicrobial agents on staphylococcal adherence to biomedical devices. *Am J Surg*, 2006, 192: 344-354
- [24] Chambers HF. Community-associated MRSA-resistance and virulence converge. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1485-1487
- [25] Young DM, Harris HW, Charlebois ED, et al. An epidemic of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* soft tissue infections among medically underserved patients *Arch surg*, 2004, 139: 947-951
- [26] Buescher ES. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatrics. *Curr Opin Pediatr*, 2005, 17: 67-70
- [27] Lee MC, Rios AM, Aten MF, et al. Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23: 123-127
- [28] Elston DM. Status update: hospital-acquired and community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Cutis*, 2007, 79 (Suppl60) S37-S42
- [29] Murray RJ, Lim TT, Pearson JC, et al. Community-onset methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia in Northern Australia. *Int J Infect Dis*, 2004, 8: 275-283
- [30] Kollef MH. limitation of vancomycin in the management of resistant staphylococcus infections. *Clin Infect Dis*, 2007 (supple), 45: S191-S5
- [31] Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob agents Chemother*, 2005, 49: 2260-2266
- [32] Rose WE, Rybak MJ. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. *Pharmacotherapy*, 2006, 26: 1099-1110
- [33] Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*, 2004, 38: 1673-1681
- [34] Pope SD, Roecker AM. Dalbavancin: a novel lipoglycopeptide antibacterial. *Pharmacotherapy*, 2006, 26: 908-18
- [35] Kanafani ZA. Telavancin: a new lipoglycopeptide with multiple mechanisms of action. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2006, 4: 743-749
- [36] Ward KE, Mersfelder TL, LaPlante KL. Oritavancin-an investigational glycopeptide antibiotic. *Expert Opin Investig Drugs*, 2006, 15: 417-429
- [37] Chambers HF. Ceftobiprole: in-vivo profile of a bactericidal cephalosporin. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12 (suppl 20) 17-22