

## 社区获得甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌

汪 复

关键词: 耐甲氧西林金葡菌; 葡萄球菌基因盒染色体; 杀白细胞素; 脉冲场电泳

中图分类号: R978.11 文献标识码: A 文章编号: 1009-7708(2005)06-0376-05

### Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

WANG Fu. (*Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Shanghai 200040, China*)

金葡菌是引起感染性疾病的重要致病菌,侵袭性金葡菌感染常可导致患者死亡。上世纪 40 年代青霉素应用于临床后患者的预后获显著改善,但不久便出现产青霉素酶的耐药菌株,甲氧西林等耐酶青霉素能有效抑制该耐药株。随后迅即出现遍布世界各地医院的耐甲氧西林金葡菌(MRSA),该菌对所有内酰胺类抗生素耐药,但迄今 MRSA 在社区中仍很少发现<sup>[1-4]</sup>。

早在 1982 年国外已有社区发生 MRSA 感染爆发流行的报道<sup>[3-4]</sup>,但通常被认为系由 1 株医院获得 MRSA (HA-MRSA) 在社区播散所致。直至 20 世纪 90 年代后期,美国和澳大利亚先后报道社区获得(或社区相关)MRSA (CA-MRSA) 感染,多数患者临床表现为皮肤软组织感染,但也有少数严重侵袭性感染的报道。1999 年美国 CDC 报道 4 例儿童患者死于 CA-MRSA 引起的脓毒症,其中 3 例合并坏死性肺炎和(或)脓胸<sup>[5]</sup>,由此引起临床的高度关注。此后许多国家地区都有 CA-MRSA 感染逐渐增多的报道,包括英国、法国、加拿大、芬兰、沙特阿拉伯、新西兰、日本和我国台湾等<sup>[6]</sup>。

#### 一、CA-MRSA 发生率

目前关于 CA-MRSA 菌株和 CA-MRSA 感染还缺乏统一的定义,因此尚无法获知 CA-MRSA 的确切发生率。有作者荟萃分析 1996 年 1 月至 2002

年 2 月间已发表的关于 CA-MRSA 文献发现,不同作者对于 CA-MRSA 至少采用了 8 种不同的定义<sup>[7]</sup>。一般认为 CA-MRSA 应是自社区发生的感染患者,或在其入院 48 h 内分离所得的 MRSA 菌株,并且该患者以往身体健康,无发生 HA-MRSA 感染的危险因素,近期亦无医疗保健机构接触史<sup>[8]</sup>。但实际情况远非如此简单,这是因为: HA-MRSA 感染患者出院后,其中部分患者仍可带菌达数月至数年之久(有报道最长可达 40 个月),这些带菌者可能在社区中播散 HA-MRSA; CA-MRSA 感染的患者虽然绝大部分临床表现为皮肤软组织感染,但个别严重病例(例如表现为脓毒症或坏死性肺炎)可能需住院治疗。已有医院内 CA-MRSA 感染爆发流行的报道。因此有的学者建议 CA-MRSA 应改为社区发病 (community onset) MRSA (CO-MRSA) 更为确切,说明系在社区中发病,但病原菌不一定从社区获得;因而使 CA-MRSA 与 HA-MRSA 难以区分。最近 CDC 建议鉴别两者的标准为: CA-MRSA 应是: 自患者在门诊或入院 48 h 以内分离的菌株; 该患者 1 年内无住院或与托儿所、护理院、收容所等机构接触史; 无留置导管或人工医疗装置<sup>[8]</sup>。

1996 年 1 月至 2002 年 2 月有关 CA-MRSA 的文献荟萃分析,重点分析: 住院患者 MRSA 分离株中 CA-MRSA 的百分率; 社区人群中 MRSA 的带菌率。结论是: 医院 MRSA 分离株中 CA-MRSA 占 30.2% (回顾性分析) 和 37.3% (前瞻性分析); 8 350 名社区人群中分离获得 MRSA 者占

作者单位: 复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 上海 200040。

作者简介: 汪复, 女, 教授。

通讯作者: 汪复。

1.3%,其中无危险因素者4 825名中CA-MRSA的带菌率0.2%。因此作者认为有效的控制HA-MRSA在社区人群中的传播是当务之急<sup>[7]</sup>。一项美国的调查报道5 000名正常人中CA-MRSA的带菌率为0.4%。另一份调查发现无危险因素的健康儿童中MRSA的带菌率为0.8%~3%<sup>[9]</sup>。不少作者报道CA-MRSA近年有增多趋势。1990至1997年美国三级医疗机构中儿童患者CA-MRSA的带菌率自1%增至8%。另一份报道中美国自1999年至2001年儿童中CA-MRSA感染增加14倍<sup>[10]</sup>。Naimi等对1 100例MRSA感染患者进行脉冲场电泳(PFGE)和葡萄球菌外毒素基因测试,结果表明12%的感染菌是CA-MRSA,85%为HA-MRSA;约75%皮肤软组织感染由CA-MRSA引起。另一份研究中1996—1998年的354例CA-MRSA感染患者,其分离菌均经PFGE分析确定。约84%的患者系皮肤软组织感染,约86%的菌株其PFGE图谱与HA-MRSA菌株截然不同,药敏试验结果CA-MRSA株较HA-MRSA株敏感。有报道指出湿疹继发感染患者可能是CA-MRSA的储存库<sup>[6]</sup>。

## 二、危险因素

发生CA-MRSA感染的危险因素尚未充分阐明,可能的有关因素有:拥挤的环境(例如同狱室、运动队、军队、同寝室、共用理发工具、同性恋者等,均有爆发CA-MRSA感染的报道),皮肤感染的高发率,和经常使用广谱抗生素及经常与保健机构接触等<sup>[11-12]</sup>。美国报道CA-MRSA感染易发生在土著居民和有色少数民族,经济条件差的地区居民,以儿童及青年患者多(CA-MRSA感染患者平均年龄23岁,HA-MRSA感染患者平均68岁)。也有报道年龄>1岁、近1个月内与保健机构接触为CA-MRSA感染的危险因素<sup>[10]</sup>。

CA-MRSA的特点:均带有SCC *mec* 型(staphylococcal cassette chromosome),其中含*mec A*基因,对内酰胺类抗生素耐药,但无其他非内酰胺类的耐药基因<sup>[10,13]</sup>;在金葡菌中已鉴定出有5种SCC *mec*基因盒,其中所含基因的大小、组成及抗菌药物耐药性的表达均不相同。SCC *mec* 型主要存在于HA-MRSA,该菌种中*mec A*复合体的下游带有多个质粒及转座子。SCC *mec* 及与非内酰胺类耐药性有关。SCC *mec* 通常存在于CA-MRSA和非多重耐药MRSA菌株中,其分

子较小,不带其他多重耐药基因,SCC *mec* 与相似,除*mec A*外也不带其他耐药基因,主要存在于CA-MRSA和非多重耐药MRSA中(表1),因SCC *mec* IV的分子较小,易移动并通过质粒或噬菌体传播至不同遗传背景的金葡菌株,容易在人群中传播和定植。CA-MRSA菌株均带有PVL毒力基因(Panton-Valentine leucocidin),PVL是一种杀白细胞的外毒素,由噬菌体携带后与金葡菌染色体结合,可破坏人体白细胞,使人体遭受严重组织破坏,在儿童和成人患者产生坏死性皮肤损害和坏死性肺炎等<sup>[14-15]</sup>。此外,不同CA-MRSA株尚可产生不同的外毒素,如各种肠毒素、表皮剥脱毒素、溶血素等<sup>[6,12]</sup>。CA-MRSA的生长繁殖速度较快,菌量增加一倍仅需28.79 min(HA-MRSA则需38.81 min)。由于该菌并不带有其他抗菌药的耐药基因,故药敏试验结果可对多种非内酰胺类敏感。

表1 5种*mec*基因复合体

SCC <i>mec</i> type	Size (kb)	Features
	34.3	Lacks antibiotic resistance genes
	53.0	Associated with multiple drug resistance
	66.9	Associated with multiple drug resistance
	20.9-24.3	Resistant to $\beta$ -lactam antibiotics
	28.0	Lacks antibiotic resistance genes other than <i>mec A</i>

## 三、CA-MRSA的来源与传播

研究表明MRSA菌株中所带*mec A*基因并非固有的。凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)中的松鼠葡萄球菌染色体中的*mec*同系物(并不导致内酰胺类耐药),可能是*mec A*的前体。人类足部皮肤真菌产生的内酰胺类物质,可能促使皮肤上的表皮葡萄球菌选择出耐甲氧西林株(MR-CNS)。研究证实不少CNS菌种中均含*mec A*基因,如溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、山羊葡萄球菌等。SCC *mec*片段可能在临床使用甲氧西林前早已存在于葡萄球菌中,SCC *mec*型可能从CNS转入金葡菌(尚无直接证明),包括共生菌和医院分离株。根据MLST(multilocus sequence type多位点序列分型,ST型)测定结果,CA-MRSA和HA-MRSA可能均来源于具有等位基因的MSSA(某些CA-MRSA株与广泛传播的HA-MRSA根本无法区别)。CA-MRSA的表型和基因型具有明显不均一性,说明

SCC *mec* 的移动性较大,在长期进化过程中吸纳或插入来源较广的 DNA 片段,包括来自某些毒力强的 MSSA。在自然环境中 SCC *mec* 片段可能经转导或经转化进入葡萄球菌体内<sup>[6]</sup>。

#### 四、CA-MRSA 的鉴别技术

采用多种分子遗传学方法可鉴定 CA-MRSA: 常用的方法有: PCR 检测 SCC *mec* : CA-MRSA 均具有 SCC *mec* 型,而 HA-MRSA 多数带有 SCC *mec* 型(个别菌株亦可带型)。PFGE 检测不同菌株的同源性,但由于 CA-MRSA 的移动性强,菌株的遗传背景复杂,不同菌株的 PFGE 图谱有时可出现多个不同条带,因而难以识别。

MLST,可以鉴定范围更广菌株间的关系。葡萄球菌蛋白 A 可变区的 DNA 序列分析(Spa A 分型)。

其他如核酸分型、凝固酶基因分型等。目前采用 MLST 和 SCC *mec* 分型是最常用的检测方法<sup>[1,6,13]</sup>。

#### 五、CA-MRSA 感染

主要表现为皮肤软组织感染(最多见),如疔、痈、蜂窝组织炎等,此外亦有报道引起产后乳腺炎、筋膜炎等。此外可引起坏死性肺炎等,多见于儿童患者,临床表现为高热、心动过速、胸腔积液、咳血,中性粒细胞减低,甚至休克等,患者需入院治疗。不同地区住院患者的临床表现及其严重程度可有很大差异(表 2)<sup>[10,16]</sup>。

表 2 CA-MRSA 感染的临床表现<sup>[10]</sup>

Table 2. Clinical features of community-acquired MRSA infections

Location	Study period	No. of cases in children (%) *	Diagnosis	Mortality (%)
Chicago: Children's Hospital	1993-1995	22(100)	82 % skin/ soft tissue , 13.5 % pneumonia	—
Hawaii: Army hospital	1992-1996	14(43)	93 % skin/ soft tissue , 7 % pneumonia	0
Minnesota: American Indian reservation	1997	42( ?)	89 % skin/ soft tissue	0
Minnesota: multiple laboratories	1996-1998	354 (> 60)	84 % skin/ soft tissue , 3 % pneumonia 4 % otitis media , 3 % bursitis , 3 % osteomyelitis	0.6
Alaska: Eskimo village	1999-2000	109( ?)	100 % skin/ soft tissue	0
Texas: Children 's hospital	2000	63(100)	89 % skin/ soft tissue , 3 % pneumonia , 3 % osteomyelitis	—
Minnesota: multiple laboratories facilities	2000	131(43)	75 % skin/ soft tissue 7 % otitis media , 8 % pneumonia	—
France: multiple cities	1999-2001	14(57)	79 % skin/ soft tissue , 14 % pneumonia	14

\* (%) percentage of children below 18 years old.

#### 六、CA-MRSA 感染的治疗

通常认为社区发生的葡萄球菌感染由 MSSA 引起,传统的抗菌治疗采用头孢菌素类,但近年出现的 CA-MRSA 感染产生了新的问题,已有多起 CA-MRSA 感染死亡的报道,引起临床医师的高度重视

和反思。目前对于 CA-MRSA 感染的治疗尚缺乏系统的临床实践经验和统一认识,总的情况是病死率低,死亡病例多为坏死性肺炎。Eady 等<sup>[6]</sup>建议根据患者不同的危险因素可将患者分为 4 组,供处理时的参考(表 3)。

表 3 CA-MRSA (SCC *mec* ,不均一性耐甲氧西林,非多耐株)感染的危险因素

Table 3. Risk factors of patients with community-associated infections (SCC *mec* + ve, methicillin heteroresistant and non-multiresistant)

Risk factor type 1	Risk factor type 2	Risk factor type 3	Risk factor type 4
Previous healthy	Patients with primary skin infections (e.g. furuncles, impetigo, scalded skin syndrome);	Ethnic minority group	Age: risk decreases as age increases
No recent direct or indirect hospital/care facility exposure	Patients with abscess or cellulitis	Low socioeconomic status	
Patients with risk factor for MSSA			

处理原则 具有 1 组危险因素者不需做培养和药敏试验;具有 4 组危险因素者需送标本做培养和药敏试验。多数 CA-MRSA 株对非 内酰胺类抗菌药较 HA-MRSA 株为敏感(表 4)<sup>[8,10,15]</sup>。

表 4 抗菌药对 CA-MRSA 和 HA-MRSA 的最低抑菌浓度

Table 4. Phenotypic expression of SCC *mec* types and isolates

Antibiotics	MIC range (mg/L)	
	CA-MRSA (55) <i>mec</i>	HA-MRSA (30) <i>mec</i> and
Daptomycin	0.0625-1.0	0.0625-2.0
Clindamycin	0.06-0.125	0.125- > 32
Linezolid	1-4	1-4
Erythromycin	0.5-32	> 32- > 512
Doxycycline	0.125-8	0.25- > 512
Oxacillin	4-64	32- > 512
Vancomycin	1-4	2-8
TMP-SMZ	0.06/ 1.2-1/ 20	0.06/ 1.2-32/ 640
Imipenem	0.06-2	0.5-128
Cefaclor	64-128	> 128
Ciprofloxacin	0.5-64	2- > 64
Moxifloxacin	0.12-8	—

另一报道 111 例住院患者中分离的 CA-MRSA,药敏试验敏感率为:利福平 100%,克林霉素 94%,庆大霉素 99%,四环素 75%,复方磺胺甲噁唑 (TMP-SMZ) 75%,环丙沙星 84%。

但在实际应用时,细菌对克林霉素存在诱导耐药的可能,诱导耐药株在疗程中易产生突变成为固有耐药菌;已有克林霉素治疗失败的病例报道。TMP-SMZ 用于 CA-MRSA 感染有良好疗效的报道,但临床资料尚少,不同 CA-MRSA 菌株对本品的敏感性有很大差异,并有治疗失败者。本品引起过敏反应的发生率 10%,应引起注意。利福平单用易引起耐药性,必须与其他抗菌药联合应用。米诺环素与四环素治疗 MRSA 的临床资料很少,目前该

类药物治疗 MRSA 感染的疗效未获确证。氟喹诺酮类治疗 MRSA 感染须慎重,已知大量使用该类药物可选择出 MRSA 菌株,该类药物治疗 MRSA 感染时细菌可迅速产生耐药<sup>[17]</sup>。新一代氟喹诺酮类治疗复杂性皮肤软组织感染可能有一定作用,但尚需进行更多临床研究。

长期以来万古霉素(及去甲万古霉素)是治疗严重 MRSA 感染的首选药物,但近年来已陆续出现了 GISA、VRSA 菌株。因此需要研究新的有效抗菌药。新近上市的利奈唑胺有口服和注射剂,但已报道有耐药株出现,应谨慎应用和防止过多使用。奎奴普丁-达福普汀已批准用于 MSSA 所致的复杂性皮肤软组织感染,但尚未批准用于 MRSA 感染,该药国内尚无供应。2003 年美国 FDA 已批准达托霉素用于复杂性皮肤软组织感染,包括 MRSA 所致感染,但该药尚无治疗 CA-MRSA 感染的临床资料<sup>[10,12,16]</sup>。

CA-MRSA 主要引起皮肤软组织感染,因此以往常规采用 内酰胺类抗生素治疗社区皮肤软组织感染的做法需要重新评价。对于具有多种危险因素的社区金葡菌感染患者应做培养和药敏试验,以确定是否由 MRSA 引起。对局部浅表感染可用莫匹罗星局部短期应用,轻症患者可先给予一般治疗及切开引流等措施,无效时或免疫缺陷患者需加用抗菌药。对有葡萄球菌感染危险因素的患者应给予抗菌药物,如 TMP-SMZ、环丙沙星或左氧氟沙星、克林霉素等。CA-MRSA 亦可引起严重皮肤软组织感染、肺炎等或其他危及生命的严重感染,患者需住院治疗,给予静脉应用万古(或去甲万古霉素)或其他新的有效抗菌药。应注意某些药物易引起细菌耐药性,如莫匹罗星、红霉素、克林霉素、氟喹诺酮类(可导致鼻腔寄殖 CNS 对之耐药)等,并最终可能导致多重耐药 HA-MRSA 在社区中播散,取代 MSSA 和非多重耐药的 CA-MRSA。

## 七、预防

家庭中 CA-MRSA 的播散,美国 CDC 推荐的措施:应覆盖开放性感染的伤口,勤洗手,不与他人共用私人物品,用热水洗布料床单,衣服熨干等<sup>[18-19]</sup>。

## 八、应进行研究的问题

CA-MRSA 感染及其在社区中的播散是近年出现的新问题,其流行病学、传播途径、发病机制、病原菌的发生和演变、治疗和预防等尚未充分阐明,国内有关的调查研究资料更少。今后应在下列方面进行调查: 调查和监测当地 CA-MRSA 的分布及感染的流行情况; 国内 CA-MRSA 的遗传学特点及其与 HA-MRSA 和 MSSA 的相关性; 重新探讨社区获得金葡菌皮肤、软组织感染的经验治疗方案; CA-MRSA 向多重耐药株演变的可能性。应强调对 CA-MRSA 感染,预防更为重要,尤应加强个人卫生措施<sup>[1,4,13]</sup>。

## 参考文献:

- [ 1 ] Stevens DL. Community-acquired Staphylococcus aureus Infections: increasing virulence and emerging methicillin resistance in the new millennium[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2003, 16:189-191.
- [ 2 ] Saravolatz LD, Markowitz N, Arking L, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Epidemiologic observations during a community-acquired outbreak[J]. *Ann Intern Med*, 1982, 96:11-16.
- [ 3 ] Saravolatz LD, Pohlod DJ, Arking LM. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a new source for nosocomial outbreaks[J]. *Ann Intern Med*, 1982, 97:325-329.
- [ 4 ] Chambers HF. Community-associated MRSA-resistance and virulence converge[J]. *New Engl J Med*, 2005, 352:1485-1487.
- [ 5 ] Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus: Minnesota and North Dakota, 1997-1997 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1999, 48:707-710.
- [ 6 ] Eady EA, Cove JH. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus-an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2003, 16:103-124.
- [ 7 ] Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a meta-analysis of prevalence and risk factors[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36:131-139.
- [ 8 ] Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus disease in three communities [J]. *New Engl J Med*, 2005, 352:1436-1444.
- [ 9 ] Suggs AH, Maranan MC, Boyle-Vavra S, et al. Methicillin-resistant and borderline methicillin-resistant asymptomatic Staphylococcus aureus colonization in children without identifiable risk factors [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1999, 18:410-414.
- [ 10 ] Johnson LB, Saravolatz LD. Community-acquired MRSA: Current epidemiology and management issues[J]. *Infect Med*, 2005, 22:16-20.
- [ 11 ] Maguire GP, Auther AD, Boustead PJ, et al. Clinical experience and outcomes of community-acquired and nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a northern Australian hospital[J]. *J Hosp Infect*, 1998, 38:373-281.
- [ 12 ] Rybak MJ, LaPlante KL. Community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus: a review[J]. *Pharmacotherapy*, 2005, 25:74-85.
- [ 13 ] Said-Salim B, Mathema B, Kreiswirth BN. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an emerging pathogen[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003, 24:451-455.
- [ 14 ] Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Pantor-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia[J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 29:1128-1132.
- [ 15 ] Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying Pantor-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence [J]. *Emerging Infect Dis*, 2003, 9:978-984.
- [ 16 ] Marcinak JF, Frank AL. Treatment of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2003, 16:265-269.
- [ 17 ] Daum TE, Schaberg DR, Terpenning MS, et al. Increasing resistance of Staphylococcus aureus to ciprofloxacin[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34:1862-1863.
- [ 18 ] Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated MRSA. Information from the U. S. Centers for Disease Control and Prevention, 2003[OL]. [http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Aresist/mrsa\\_comm\\_fag.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Aresist/mrsa_comm_fag.htm).
- [ 19 ] Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, et al. Dissemination of new methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones in the community[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40:4289-4294.

收稿日期:2005-07-12