

论 著
(临床研究)

糖尿病足患者金黄色葡萄球菌感染率和耐药性分析

宁丽萍,王占科,王勋松,李 奇,王庆莅

【摘要】 目的 调查糖尿病足患者金黄色葡萄球菌感染率及其耐药情况,为临床合理使用抗菌药物提供实验依据。方法 回顾性分析 2014 年 4 月至 2017 年 4 月门诊及住院 141 例糖尿病足感染患者临床资料,采集患者伤口分泌物标本,采用全自动细菌鉴定分析系统鉴定金黄色葡萄球菌,并采用 K-B 纸片琼脂扩散法进行药物敏感试验,分析金黄色葡萄球菌检出率及抗菌药物耐药率。结果 141 例标本中,检出金黄色葡萄球菌 52 株(36.9%),其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)30 株(57.7%),甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)22 株(42.3%);MRSA 对阿莫西林/克拉维酸钾、氨苄西林/舒巴坦、头孢曲松等抗生素的耐药率明显高于 MSSA 菌株,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 糖尿病足患者伤口金黄色葡萄球菌感染率高,大部分为 MRSA,且为多重耐药菌。

【关键词】 糖尿病足;金黄色葡萄球菌;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;多重耐药性

【中图分类号】 R587.2;R446.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2019)01-0065-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.01.015

Study of infection rate and drug resistance analysis of *staphylococcus aureus* in patients of diabetic footNING Li-ping¹, WANG Zhan-ke¹, WANG Xun-song², LI Qi³, WANG Qing-li¹

(1. Clinical Laboratory, the 908th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA, Nanchang 330002, Jiangxi, China; 2. Clinical Laboratory, the Second People Hospital of Jiangxi, Nanchang 330029, Jiangxi, China; 3. Department of Endocrinology, the 908th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA, Nanchang 330002, Jiangxi, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the infection rate and drug resistance of *staphylococcus aureus* (SAU) in diabetic foot (DF) patients and provide experimental basis for rational use of antibacterial drugs in clinical practice. **Methods** Secretion samples of DF patients were collected from April 2014 to April 2017. *Staphylococcus aureus* stains were separated by automatic bacterial identification and analyzed their system. The drug sensitivity tests were performed by Kirby-Bauer paper agar diffusion method. **Results** A total of 52 strains of SAU were detected from 141 secretion samples from DF patients, and shown with 36.9% detection rate. Among them, 30 strains were methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) (57.7%), and 22 strains were methicillin sensitive *staphylococcus aureus* (MSSA) (42.3%). MRSA had higher drug resistance rate to levofloxacin, amoxicillin/clavulanate potassium, ampicillin/Sulbactam and ceftriaxone than MSSA ($P < 0.05$). **Conclusion** The rate of *staphylococcus aureus* caused wound infection was high in diabetic food patients, most of the pathogens were MRSA with multi-drug resistance.

【Key words】 diabetic foot; *staphylococcus aureus*; methicillin-resistant *staphylococcus aureus*; multi-drug resistance

0 引 言

糖尿病足是糖尿病患者主要并发症之一,糖尿病足发生机理涉及患者高血糖、缺氧和氧化应激导致的下肢血管病变等因素^[1]。糖尿病足是与下肢远端神经异常和不同程度周围血管病变相关的足部溃疡、感染和(或)深层组织破坏,轻者表现为

作者单位:330002 南昌,解放军联勤保障部队第九〇八医院检验科(宁丽萍、王占科、王庆莅),内分泌科(李 奇);330029 南昌,江西省第二人民医院检验科(王勋松)

通信作者:王占科, E-mail: wangzhanke@sina.com

足部畸形,皮肤干燥和发凉,重者可出现足部溃疡、坏疽,是糖尿病非外伤性截肢的最主要原因^[2]。糖尿病足部溃疡面常并发细菌感染,金黄色葡萄球菌是临床重要的致病菌,可导致呼吸系统、泌尿生殖系统、血液循环系统感染以及皮肤和软组织化脓性感染等。本文回顾性研究调查金黄色葡萄球菌在糖尿病足感染中的检出率及对抗菌药物耐药率,以供临床治疗参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2014 年 4 月至 2017 年 4 月解放军联勤保障部队第九〇八医院和江西省第二人民医院门诊及住院 141 例糖尿病足感染患者,其中男 102 例,女 39 例,年龄 44~73 岁,符合世界卫生组织(WHO)制定的糖尿病足的诊断标准^[3]。糖尿病足的分级标准采用 Wagner 分级^[4]:1 级 38 例,2 级 63 例,3 级 26 例,4 级 10 例,5 级 4 例。纳入标准:①已经确诊为糖尿病患者,也经过了细胞学检查且具有糖尿病足感染或有溃疡创伤;②未患有严重合并症或器官衰竭等其他并发症;③门诊及住院患者的检查和临床治疗情况资料都能完整收集。排除服用了可能会影响研究效果和结局药物的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集与接种 门诊或入院当日用无菌等渗盐水清洁患者患处及周围皮肤,取无菌棉拭子 2 支伸入创面深部,旋转等待 5 s 后取出分别放入无菌管中,30 min 内送检,实验室立即将一支棉拭子标本接种于血琼脂平板上,放置于 35 ℃ 普通培养箱培养 48 h。将另一支棉拭子同时制作涂片作革兰染色镜检,查找革兰阳性球菌,判断标本来源是否合格。

1.2.2 细菌鉴定与药敏试验 细菌鉴定采用 Walk-Away 40 SI 自动细菌鉴定系统,手工鉴定标准参照《全国临床检验操作规程》^[5],药敏试验采用纸片琼脂扩散 K-B 法,纸片购于温州康泰生物制剂有限公司,万古霉素药敏结果以全自动细菌鉴定系统 MIC 值判读结果,采用 2015 年美国临床实验室标准化协会(CLSI)制定的药物敏感试验标准^[6]。室内质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC29213、ATCC25923,由江西省临床检验中心提供。

1.3 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA) 检测方法

取经鉴定的金黄色葡萄球菌菌落,用无菌等渗盐水配制成 0.5 麦氏单位的细菌悬液,均匀涂布在 M-H 琼脂平板上,干燥后在平板表面贴上头孢西丁药敏纸片,放置于 35 ℃ 普通细菌培养箱,培养 24 h 后测量抑菌圈直径,若 ≤ 21 mm 可判读为 MRSA 阳性。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 11.0 统计软件进行数据分析,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 金黄色葡萄球菌检出率 141 例糖尿病足患者送检的标本中,检出金黄色葡萄球菌 52 株,检出率为 36.9%,其中 MRSA 30 株,占 57.7%,甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin sensitive staphylococcus aureus, MSSA) 22 株,占 42.3%。

2.2 金黄色葡萄球菌耐药率 52 株金黄色葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺的耐药率为 0%,对其他临床常用抗菌药物的耐药率均超过 50%,对青霉素的耐药率为 100%,见表 1。

表 1 金黄色葡萄球菌对抗菌药物的敏感率 ($n=52$)

抗菌药物	敏感		中介 株数	耐药	
	株数	敏感率(%)		株数	耐药率(%)
阿莫西林/克拉维酸钾	22	42.3	0	30	57.7
氨苄西林/舒巴坦	21	40.4	0	31	59.6
青霉素	0	0	0	52	100.0
苯唑西林	22	42.3	0	30	57.7
头孢曲松	21	40.4	0	31	59.6
红霉素	25	48.1	1	26	50.0
克林霉素	25	48.1	1	26	50.0
四环素	20	38.5	2	30	57.7
庆大霉素	23	44.2	0	29	55.8
环丙沙星	21	40.4	3	28	53.8
左氧氟沙星	23	44.2	2	27	52.0
复方新诺明	47	90.4	0	5	9.6
利奈唑胺	52	100.0	0	0	0
万古霉素	52	100.0	0	0	0

2.3 MSSA 与 MRSA 的耐药性分析 MSSA 对抗菌药物的耐药率普遍低于 MRSA,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌与耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对抗菌药物的耐药率比较

抗菌药物	MSSA (n=22)		MRSA (n=30)	
	株数	耐药率 (%)	株数	耐药率 (%)
阿莫西林/克拉维酸钾	0	0	30	100.0*
氨苄西林/舒巴坦	1	4.5	30	100.0*
青霉素	22	100.0	30	100.0
苯唑西林	0	0	30	100.0*
头孢曲松	1	4.5	30	100.0*
红霉素	4	18.2	22	73.3*
克林霉素	4	18.2	22	73.3*
四环素	5	22.7	25	83.3*
庆大霉素	5	22.7	24	80.0*
环丙沙星	5	22.7	23	76.7*
左氧氟沙星	4	18.2	23	76.7*
复方新诺明	0	0	5	16.7
利奈唑胺	0	0	0	0
万古霉素	0	0	0	0

与 MSSA 菌株比较, * $P < 0.01$

3 讨 论

糖尿病足是最常见、最严重的糖尿病慢性并发症之一,也是导致糖尿病患者截肢残废的主要原因^[7-8]。神经病变和血管病变是引起糖尿病病足的基本原因,神经病变和血管病变又互相影响引起一系列的临床足病,主要有足趾疾病、溃疡及皮肤损害,严重者最终需截肢保证生命。糖尿病足的临床发病率明显增加,这与社会老龄化人口的增长及全球糖尿病患者数量增加有关^[9],糖尿病足患者的溃疡部位和组织环境利于病原菌生长^[10],革兰阳性菌为主,本研究统计显示,其中金黄色葡萄球菌占到 36.9%,与糖尿病病足感染的病原菌报道结果类似^[11-12],持续的高血糖水平可使患者机体免疫力下降,病情严重者还会出现混合感染^[13]。在临床上导致糖尿病足发生感染溃疡的致病菌主要为金黄色葡萄球菌,而对于金黄色葡萄球菌感染的糖尿病足临床耐药情况研究的文献比较少^[14]。

本研究采集 2014 年 4 月至 2017 年 4 月门诊及住院糖尿病足患者患足伤口分泌物标本 141 例,利用全自动细菌鉴定分析系统鉴定分离出 52 株金黄色葡萄球菌菌株,进行药物敏感试验,分析糖尿病足患者金黄色葡萄球菌感染的临床特点和耐药率情况,结果显示:141 份送检标本检出 52 株金黄色葡萄球菌,检出率为 36.9%,其中 MSSA 有 22 株,占

42.3%,MRSA 有 30 株,占 57.7%,52 株金黄色葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺的敏感率均为 100%,而 MRSA 对其他的临床常用抗菌药物的耐药率均超过 50%,其中对青霉素的耐药率高为 100%。MRSA 对复方新诺明的耐药率(16.7%)较低,可能与临床未把磺胺类抗菌药物作为首选经验用药有关。医院内多药耐药菌感染和蔓延,已成为重要的公共卫生问题^[15],糖尿病患者抵抗力低,高血糖利于细菌繁殖,糖尿病足溃疡伤口感染多药耐药菌,治疗困难,应引起高度重视。由于抗菌药物在伤口处较难形成有效的抗菌浓度,致使临床治疗效果不佳,增加了多重耐药菌的产生概率和感染的风险^[16],表 2 可以看出 MSSA 菌株对青霉素的耐药率也达到了 100%,其余抗生素的耐药率均不高于 23%,MRSA 的耐药率普遍要高于 MSSA,与已有研究结果一致^[17]。

糖尿病足合并金黄色葡萄球菌感染者的病情一般比较重,因为糖尿病足患者在病程前期 0 级、1 级的时候很多都未引起足够重视,早期诊断预防及正确合理的治疗是提高糖尿病患者生活质量和生命的重要手段^[18],尤其是临床上 MRSA 耐药率高,乃至出现超级细菌,应及时做清创处理,避免继发感染。同时需要慎用糖肽类抗生物,防止诱导产生新型耐药菌,应根据药物敏感试验结果采用合理的治疗的措施^[19],严格执行各项感控消毒,重视病房环境消毒,减少院内感染的发生^[20-22],同时可采用伤口局部用药和静脉给药相结合的方式合理使用抗菌药物,帮助糖尿病足患者减少耐药菌产生和降低临床治疗的难度,有效改善预后。

[参考文献]

- [1] 袁 媛,赵 明.糖尿病足截肢患者下肢血管缺氧诱导因子-1 α 及血管内皮生长因子的表达[J].医学研究生学报,2011,24(5):490-494.
- [2] 葛均波,徐永健.内科学[M].8 版.北京:人民卫生出版社,2013:739.
- [3] Haleem A, Schultz JS, Heilmann KP, et al. Concordance of nasal and diabetic footulcer staphylococcal colonization[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2014, 79(1):85-89.
- [4] 郑丛丛,王鹏华,褚月韵,等.糖尿病足溃疡合并外周动脉病变患者运动处方的有效性及安全性研究[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(1):18-23.
- [5] 叶应妩,王毓三.全国临床检验操作规程[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2015:578-579.

- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards For Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-fifth Informational Supplement [S]. Document M100-S25. Wayne, PA: CLSI, 2015.
- [7] Mertz L. One Step at a Time; Making strides toward a solution for the diabetic foot problem [J]. *IEEE Pulse*, 2014, 5(3): 35-39.
- [8] 陈海燕, 宝 轶, 叶 菲, 等. 老年 2 型糖尿病患者胰岛素样生长因子 1 及胱抑素 C 与糖尿病肾病的关系 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(4): 342-345.
- [9] 赵满红, 郑双双, 王兆品, 等. 宁波市某社区糖尿病患者血糖控制的影响因素分析 [J]. *中国预防医学杂志*, 2016, 17(3): 187-192.
- [10] 邸铁涛, 张春玲, 陈 露, 等. 糖尿病足溃疡的发病机制及难愈合原因分析 [J]. *贵阳中医学院学报*, 2017, 39(1): 98-101.
- [11] Sato A. The necessity and effectiveness of mineralocorticoid receptor antagonist in the treatment of diabetic nephropathy [J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(6): 367-374.
- [12] 张旭环, 方 辉, 王 辉. 糖尿病肾病患者感染导致急性肾损伤临床分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(14): 3238-3240.
- [13] 徐 涛, 石 梅, 邱云霞, 等. 终末期糖尿病肾病患者医院感染病原菌分布与耐药性分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(17): 3884-3886.
- [14] Joseph WS, Quast T, Cogo A, *et al.* Daptomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* diabetic foot infections [J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2014, 104(2): 159-168.
- [15] 吴金凤, 程桂娥, 张 林, 等. 2014 年医院感染现患率调查分析 [J]. *东南国防医药*, 2016, 18(5): 515-518.
- [16] Shiau MY, Lee MS, Huang TL, *et al.* Mycobacterial prevalence and antibiotic resistance frequency trends in Taiwan of mycobacterial clinical isolates from 2002 to 2014 [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(12): 2942.
- [17] Lubin AS, Snyderman DR, Ruthazer R, *et al.* Predicting high vancomycin minimum inhibitory concentration in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(8): 997-1002.
- [18] 闫振成. 糖尿病足的诊治进展 [J]. *重庆医科大学学报*, 2017, 42(3): 263-267.
- [19] 乐忠宏, 汤晓姣, 崔婷婷, 等. 糖尿病足感染患者病原学特点及耐药性分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(3): 590-592, 601.
- [20] 杨 雪, 孙晓菲, 范慧洁, 等. 糖尿病足患者多药耐药菌感染的危险因素 logistic 回归分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(4): 815-818.
- [21] 周利希, 周秋红, 陈玉华, 等. 糖尿病足多药耐药菌感染分析及控制策略 [J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(21): 80-83.
- [22] Derese B, Kedir H, Teklemariam Z, *et al.* Bacterial profile of urinary tract infection and antimicrobial susceptibility pattern among pregnant women attending at Antenatal Clinic in Dil Chora Referral Hospital, Dire Dawa, Eastern Ethiopia [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 18(12): 251-260.

(收稿日期: 2018-03-10; 修回日期: 2018-06-18)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 朱一超)