

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌在口腔颌面外科中的危险因素和预防控制

高宪超¹综述 季彤²审校

(1.上海市口腔医学重点实验室;

2.上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面外科 上海 200011)

[摘要] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染严重威胁着人类的健康和生命,也是外科手术常见的并发症,可引起严重的疾病状态、伤口延迟愈合、住院病程增加和死亡率增高等。下面就 MRSA 的流行情况、分类、主要临床表现、在口腔颌面外科的危险因素、检测、预防措施和耐药机制等研究进展作一综述。

[关键词] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 预防; 控制

[中图分类号] R 780.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2010.04.015

Prevention and control on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in oral and maxillofacial surgery

GAO Xian-chao¹, JI Tong². (1. Key Laboratory of Shanghai Stomatology, The Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200011, China; 2. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, The Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200011, China)

[Abstract] The incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections is going up rapidly. There were renewed concerns for the severe harm to the life and health of people. MRSA infection is a common complication of surgery, which causes serious illness, and delayed wound healing, increased hospitalization and mortality increased duration, etc. Therefore, this paper reviews the prevalence, classification, major clinical manifestations, risk factors in oral and maxillofacial surgery, detection, prevention measures and the mechanism of drug resistance of MRSA.

[Key words] methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; prevention; control

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)自发现^[1]至今感染率日益增加。1996年,日本报道了1例对万古霉素中介耐药的金黄色葡萄球菌(Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*, VISA)^[2]。2002年,美国检出完全耐万古霉素的金黄色葡萄球菌(Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA)^[3]。2007年,数个欧洲国家发现了MRSA院内感染率下降^[4]。但是,有关MRSA在口腔颌面外科中感染的报道在中国却十分少见。

1 MRSA 的流行情况

MRSA存在着显著的地区差异。在美国主要出现在南部,1999—2002年,冰岛感染率仅为

0.5%,瑞典却为44%^[5];近10年来,MRSA占金黄色葡萄球菌分离株的比率超过50%的国家主要有日本和新加坡等,大部分欧美国家和澳大利亚稍低,印度、加拿大的MRSA相对较低,北欧国家最低^[6]。中国成人MRSA感染占29.8%~53.9%。1998—2000年,中国国家细菌耐药性检测中心对内地6个省、市、地区60余家医院进行的统计资料显示,大中城市MRSA的分离率高达30%^[7]。在中国的湖北地区,MRSA的感染率低于北京和上海^[8]。而在中国的香港和台湾地区,MRSA的检出率更高^[9]。

2 MRSA 的分类和主要临床表现

MRSA主要分为医院获得性MRSA(hospital-acquired MRSA, HA-MRSA)和社区获得性MRSA(community-associated MRSA, CA-MRSA)。HA-MRSA是指对多种抗生素耐药,含有葡萄球菌染色体 mecA 基因盒(staphylococcal cassette chromo-

[收稿日期] 2009-09-18; **[修回日期]** 2010-04-12

[基金项目] 上海市科学技术委员会基金资助项目(08DZ2271100)

[作者简介] 高宪超(1983—),男,黑龙江人,硕士

[通讯作者] 季彤 Tel: 13651658767

Journal Electronic Publishing House 色体 mecA 基因盒(staphylococcal cassette chromo-

some mec, SCCmec) 基因作为主要的抗药决定因素的金黄色葡萄球菌, 感染只发生在医疗接触的患者。CA-MRSA 菌株是指除了对 β -内酰胺类抗生素耐药外, 对其他抗生素基本不耐药, 含有 SCCmec 为主要的耐药决定因素^[10]。CA-MRSA 可能是由社区甲氧西林易感性金黄色葡萄球菌菌株获得了 SCCmec 转化而来, 有些 CA-MRSA 菌株有可能起源于医院^[11]。在 20 世纪 80 年代, CA-MRSA 感染患者开始增加, 这些患者的感染虽然来自社区, 但存在长期接触医疗设备或因慢性疾病多次接受医疗服务的情况。近 10 年来, CA-MRSA 也在没有易患因素的健康人群中出现。因为不同类型的 MRSA 感染具有不同的抗药性和临床表现, 所以对于临床医生而言, 最重要的是区分 HA-MRSA 和 CA-MRSA。目前, 国内规定的院内感染标准常指入院 48 h 以后发生的感染。

MRSA 的临床表现同基础疾病、感染部位、MRSA 分类和患者类型有着密切的联系。MRSA 感染的高危人群是新生儿、早产儿、老年患者、重症患者以及抵抗力低下人群, 在不同类型人群中有着不同的临床表现: 儿童患者主要表现为菌血症^[11]; 外科手术患者主要是手术部位感染、组织坏死, 导致手术失败甚至患者死亡^[12]; 流行性感冒常引起坏死性肺炎^[13]; 在皮肤主要表现为疥、疔等局部感染病灶^[14]; 老年人和抵抗力低的患者感染后症状严重, 易引起严重的并发症^[15], 而并发症主要有呼吸衰竭、心力衰竭、感染性休克和呼吸窘迫综合征等。

3 MRSA 在口腔颌面外科中的危险因素

MRSA 在腹部外科和骨外科中的感染率较高, 在口腔颌面外科中的感染率却较低, 但是某些因素能够增加 MRSA 在口腔颌面外科中的感染率。Ethunandan 等^[16]发现, MRSA 可引起胸大肌皮瓣重建混合性下颌骨缺损术后的皮肤坏死。Shiomori 等^[17]发现, 318 名在耳鼻喉病房和头颈肿瘤病房中接受治疗的癌症患者的 MRSA 的感染率为 14%。Watters 等^[18]认为, 头颈癌症患者接受手术治疗后, MRSA 的感染率为 45%(25/55)。MRSA 在口腔颌面外科中的危险因素主要包括癌症、组织瓣移植、抗生素使用、长时间手术和病房内 MRSA 微粒的大小等。Rogers 等^[19]认为, 癌症状态和游离皮瓣移植术是口腔颌面外科中的危险因素。Avery 等^[20]发现, 手术期短期抗生素治疗较长期抗

生素治疗的 MRSA 感染率低, 抗生素的长期使用增加了 MRSA 感染的危险性。Morimoto 等^[21]发现, MRSA 感染相关因素为手术时间较长、大量出血和抗生素的使用。Shiomori 等^[22]发现, 大约 20% 的 MRSA 颗粒的直径小于 4 μm , 这样的微粒可通过呼吸道传播。MRSA 感染是外科手术的常见并发症, 可加重病情并导致伤口延迟愈合、住院时间增加和死亡率增高等。

4 MRSA 的检测

由于 MRSA 的不均一耐药性给其检测带来了一定的困难, 故目前尚无最佳的检测方法。纸片扩散法最大的优点是快速、简便和价格便宜。琼脂筛选法敏感度为 100%, 常用作校正其他方法的标准, 尤其适用于检测金黄色葡萄球菌, 这是目前 MRSA 最准确的检测方法。此外, 还有肉汤稀释法、浓度梯度法、DNA 探针杂交和 PCR 技术等检测方法。

Jonas 等^[23]发现, 以 mecA、fmeB 复式 PCR 与免疫分析相结合的方法来检测 MRSA, 其敏感性和特异性都明显较传统方法好, 自采集标本至检测完毕仅需要 24 h。Kearns 等^[24]以同时检测凝固酶基因和 mecA 基因为基础, 发展了一种更为快速可靠的复式 PCR 法, 全过程只需 1.5 h。目前, 国内常用的细菌培养有 M-H 平板药敏纸片扩散法, 含质量分数 4% NaCl 的 M-H 平板药敏纸片扩散法和琼脂筛选法。

5 MRSA 的预防措施和控制

5.1 筛检

由于 MRSA 高度耐药且检出率逐年上升, 故金黄色葡萄球菌的检测和治疗尤为重要。为了及时控制感染并改善预后, 应依据药敏试验监测结果选择抗生素。MRSA 的定植和感染患者是医疗卫生设施最重要的传染源。鼻前庭 MRSA 的培养率为 80%, 联合身体其他部位 MRSA 的培养, 培养率可达到 92%^[25]。MRSA 定植者无明显的感染症状, 却是 MRSA 携带者, 可将病原体传播给其他的患者^[26]。Nishikawa 等^[27]认为在高暴发地点对高危人群进行筛检, 也能降低 MRSA 的传播。

5.2 隔离

感染或定植了 MRSA 的患者应被隔离, 或与其他 MRSA 患者同住。Cooper 等^[28]认为, 隔离并联合其他预防措施能够有效地降低 MRSA 的传

播。Kalenic等^[29]在文献中建议医疗保健工作者在照料 MRSA 患者时应戴上手套,接触 MRSA 患者后的隔离服应该清洗干净。

5.3 院内控制

医疗保健工作者短暂的手污染,被认为是把 MRSA 传染给患者的主要的方式。德国疾病控制和预防中心建议,医院应有适当的日常护理常规过程:清洁环境表面,床、床单、床边,其他经常接触的物体表面应常规消毒^[30]。但是,MRSA 患者病房的彻底消毒是否有助与降低 MRSA 的传播,仍需进一步的研究。

5.4 去定植治疗

是否对定植 MRSA 的患者和医院工作人员进行常规的去定植治疗,目前尚无一致的意见。标准的去定植治疗方法^[31]包括鼻内莫匹罗星软膏、氯己定口腔冲洗、5 d 的氯己定肥皂全身洗澡,肠道和产道 MRSA 定植者分别口服万古霉素和磺胺甲基异恶唑,阴道 MRSA 定植者使用聚维酮碘。鉴于鼻内莫匹罗星在根治多部位定植 MRSA 患者的失败,应该避免广泛地或长期使用此药,以免导致耐莫匹罗星的 MRSA 出现^[20]。如果此治疗方法失败,再应用其他的抗生素。万古霉素是目前治疗 MRSA 感染最有效的抗生素^[32],但也出现了耐万古霉素的 MRSA^[3],这给临床用药带来了新的困难。

5.5 综合性的 MRSA 控制计划

综合性的 MRSA 控制规划在 MRSA 控制和降低传播方面已有成功的报道^[33]。措施包括对高危人群进行筛检,对 MRSA 患者或定植者进行隔离,恰当的医院内感染控制措施,感染患者再次入院的自动警告,应用去定植化等。迄今,尚无抗生素能降低医院 MRSA 传播的报道。

6 MRSA 的耐药机制

MRSA 具有广泛的耐药性且机制复杂。总体而言,MRSA 的耐药可分为固有耐药和获得性耐药^[34]。染色体介导的固有耐药性,是 MRSA 从未知宿主中获得了一种 *mecA* 基因,编码产生新的青霉素结合蛋白(Penicillin-binding protein, PBP),对现有的抗生素亲和力较低,当 PBP 被 β -内酰胺类药物结合而失去活性时,PBP-2 α 能维持金黄色葡萄球菌的生长和成活,表现为高度耐药。这种耐药常呈不均一性, β -内酰胺酶抑制剂对其无效。质粒介导的获得性耐药是耐药因子产生的

大量的 β -内酰胺酶使 β -内酰胺类抗生素缓慢失活,细菌表现出的耐药性。这种耐药呈均一性,多表现为临界耐药。HA 与 CA 的基因区别。

7 结语

MRSA 虽然在口腔颌面外科的感染率较低,但却在口腔颌面部恶性病变中普遍存在。MRSA 耐药性极强,几乎所有的抗生素对其都没有好的疗效,而且易引起严重的术后并发症,给患者和社会带来沉重的经济负担,所以口腔颌面外科医师应该更加重视 MRSA 的预防和控制。这就要求临床医师要对 MRSA 高危人群进行常规的细菌培养和筛检,并且对这部分人群的术后护理和治疗要给予更高的关注。

8 参考文献

- [1] Eriksen KR. "Celbenin"-resistant *Staphylococci*[J]. Ugeskr Laeger, 1961, 123:384-386.
- [2] Sievert DM, Bouhon MI, Stoltm AN, et al. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin :Nited States, 2002[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002, 51(26) 565-567.
- [3] Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(1) 275-280.
- [4] Health Protection Agency. Commentary on quarterly, six-monthly and annual data for MRSA bacteraemia derived from mandatory surveillance [J]. Centre for Infections, 2007(1) :1-9.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* : New York, 2004[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2004, 53(15) : 322-323.
- [6] Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, et al. Emergence and resurgence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat[J]. Lancet, 2006, 368(9538) 874-885.
- [7] 马越,姚雷,陈鸿波,等. 临床常见细菌的耐药性问题[J]. 中国抗生素杂志, 2002, 27(3) :129-137.
- [8] 马越,陈鸿波,李景云,等. 1999—2000年北京和湖北地区金黄色葡萄球菌耐药性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 18(3) :185-187.
- [9] McDonald LC, Lauderdale TL, Shiao YR, et al. The status of antimicrobial resistance in Taiwan among Gram-positive pathogens :The Taiwan surveillance of antimicrobial resistance(TSAR) programme, 2000[J]. Int J Antimicrob Agents, 2004, 23(4) 362-370.
- [10] Hill EE, Vanderschueren S, Verhaegen J, et al. Risk factors for infective endocarditis and outcome of patients

- with *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. Mayo Clin Proc, 2007, 82(10) :1165-1169.
- [11] Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes : Worldwide emergence[J]. Emerg Infect Dis, 2003, 9(8) 978-984.
- [12] 张文双, 杨永弘. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的流行状况及其起源进化[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(3) : 426-430.
- [13] Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza[J]. Am J Med, 2008, 121(4) 258-264.
- [14] King MD, Humphrey BJ, Wang YF, et al. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* U S A 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections[J]. Ann Intern Med, 2006, 144(5) 309-317.
- [15] Malani PN, Rana MM, Banerjee M, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections : The association between age and mortality and functional status[J]. J Am Geriatr Soc, 2008, 56(8) :1485-1489.
- [16] Ethunandan M, Ansell M, Mellor TK, et al. Skin necrosis of a pectoralis major myocutaneous flap, caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2004, 42(1) 38-40.
- [17] Shiomori T, Miyamoto H, Uda T, et al. Clinical features of head and neck cancer patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Acta Otolaryngol, 2007, 127(2) :180-185.
- [18] Watters K, O'dwyer TP, Rowley H. Cost and morbidity of MRSA in head and neck cancer patients : What are the consequences[J]. J Laryngol Otol, 2004, 118(9) 694-699.
- [19] Rogers SN, Proczek K, Sen RA, et al. Which patients are most at risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* : A review of admissions to a regional maxillofacial ward between 2001 and 2005[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2008, 46(6) 439-444.
- [20] Avery CM, Ameerally P, Castling B, et al. Infection of surgical wounds in the maxillofacial region and free flap donor sites with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2006, 44(3) 217-221.
- [21] Morimoto Y, Sugiura T, Tatebayashi S, et al. Reduction in incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) after radical surgery for head and neck cancer[J]. Spec Care Dentist, 2006, 26(5) 209-213.
- [22] Shiomori T, Miyamoto H, Makishima K. Significance of airborne transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an otolaryngology-head and neck surgery unit[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001, 127(6) 644-648.
- [23] Jonas D, Grundmann H, Hartung D, et al. Evaluation of the *mecA femB* duplex polymerase chain reaction for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1999, 18(9) 643-647.
- [24] Kearns AM, Seiders PR, Wheeler J, et al. Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococci* by multiplex PCR[J]. J Hosp Infect, 1999, 43(1) 33-37.
- [25] Hassan K, Paturi A, Hughes C, et al. The prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in orthopaedics in a non-selective screening policy[J]. Surgeon, 2008, 6(4) 201-203.
- [26] Moore C, Dhaliwal J, Tong A, et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) acquisition in roommate contacts of patients colonized or infected with MRSA in an acute-care hospital[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008, 29(7) 600-606.
- [27] Nishikawa M, Tanaka T, Nakashima K, et al. Screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage on admission to a geriatric hospital[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2009, 49(2) 242-245.
- [28] Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, et al. Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : A review of the literature with epidemiological and economic modeling[J]. Health Technol Assess, 2003, 7(39) :191-194.
- [29] Kalenić S, Pal MP, Palcevski VV, et al. Guidelines for prevention, control and treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)[J]. Li-jec Vjesn, 2008, 130(Suppl 1) 7-32.
- [30] Bertz H, Auner HW, Weissinger F, et al. Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemo-/radiotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation : Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) [J]. Ann Hematol, 2003, 82(Suppl 2) S167-S174.
- [31] Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2003, 24(5) 362-386.
- [32] 孙建文, 方晓云, 代 龙, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(3) :154-155.
- [33] Nijssen S, Bonten MJ, Weinstein RA. Are active microbiological surveillance and subsequent isolation needed to prevent the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(3) 405-409.
- [34] Hautala N, Koskela M, Hautala T. Major age group-specific differences in conjunctival bacteria and evolution of antimicrobial resistance revealed by laboratory data surveillance[J]. Curr Eye Res, 2008, 33(11) 907-911.

(本文编辑 汤亚玲)