

慢性鼻窦炎中金黄色葡萄球菌药敏结果分析

刘洋¹ 范立² 汤燕琴² 张志远²

[摘要] **目的:**了解慢性鼻窦炎(CRS)及健康对照者鼻腔金黄色葡萄球菌感染情况及药物敏感性。**方法:**对 71 例 CRS 患者(实验组)和 103 例健康对照者(对照组)中鼻道分泌物行细菌培养和药敏试验,分析金黄色葡萄球菌感染情况及药物敏感性。**结果:**实验组 71 例患者中,分离出金黄色葡萄球菌 29 株,阳性率为 40.85%;103 例对照组中,分离出 12 株,阳性率为 11.65%。菌株对氨基糖苷类、糖肽类药物敏感性较高,实验组与对照组耐药率无差异。共检出 13 株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,未出现对喹诺酮类、氨基糖苷类和万古霉素耐药的菌株。**结论:**部分 CRS 患者发病可能与金黄色葡萄球菌感染有关,使用抗生素治疗 CRS,应根据鼻腔分泌物的细菌培养和药敏结果选择药物。

[关键词] 鼻窦炎;细菌培养;抗生素类

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.11.016

[中图分类号] R765.4 **[文献标志码]** A

Analysis of drug sensitivity of *Staphylococcus aureus* in patients with chronic sinusitis

LIU Yang¹ FAN Li² TANG Yanqin² ZHANG Zhiyuan²

(¹Department of ENT and Stomatology, First People's Hospital of Fuzhou, Fuzhou, 344000, China;²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, First Affiliated Hospital of Nanchang University)

Corresponding author: ZHANG Zhiyuan, E-mail: zzyent@126.com

Abstract Objective: To investigate the prevalence and drug sensitivity of nasal *Staphylococcus aureus* infection in patients with chronic sinusitis and healthy controls. **Method:** Bacterial culture and drug sensitivity test were performed in 71 patients with CRS (experimental group) and 103 healthy controls (control group). The infection rate of *Staphylococcus aureus* and the sensitivity of the drug were analyzed based on these results. **Result:** Twenty-nine *Staphylococcus aureus* strains were isolated from 71 cases of patients in the experimental group, and the positive rate was 40.85%; 12 *Staphylococcus aureus* strains were isolated from 103 cases of patients in the control group, and the positive rate was 11.65%. There was no significant difference between the experimental group and the control group in the sensitivity of the strains to aminoglycosides and glycopeptides. A total of 13 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were detected, and there was no strains which had resistance to quinolones, aminoglycosides and vancomycin. **Conclusion:** The incidence of CRS may be related to the infection of *Staphylococcus aureus*. The use of antibiotics in the treatment of CRS should be based on the results of bacterial culture and drug sensitivity test.

Key words sinusitis; bacterial culture; antibiotics

慢性鼻窦炎(chronic sinusitis, CRS)是耳鼻咽喉

科的常见疾病之一,对患者生活质量有严重影响。虽然 CRS 发病率高,但目前对其发病机制的认识尚未统一,呼吸道变态反应、鼻窦黏膜清洁功能障碍、呼吸道微生物(细菌、真菌及病毒)感染、鼻局部解剖

¹抚州市第一人民医院耳鼻咽喉口腔科(江西抚州,344000)

²南昌大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:张志远, E-mail: zzyent@126.com

[7] 许建芳,胡锡琪,周燕南,等. Castleman 病 16 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2002, 18(4): 360-362.

[8] YOSHIZAKI K, MURAYAMA S, ITO H, et al. The Role of Interleukin-6 in Castleman Disease[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32: 23-36.

[9] SHAH D, DARJI P, LODHA S, et al. Unicentric Castleman's disease of abdomen[J]. J Radiol Case Rep, 2013, 7: 26-33.

[10] DESUTER G, LONNEUX M, PLOUIN-GAUDON I, et al. Parapharyngeal metastases from thyroid cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2004, 30: 80-84.

[11] SOM P M, BRANDWEIN M, LIDOV M, et al. The varied presentations of papillary thyroid carcinoma cervical nodal disease: CT and MR findings [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1994, 15: 1123-1128.

(收稿日期: 2018-02-23)

结构异常是目前公认的可导致 CRS 的主要因素^[1]。国内外学者^[2-4]比较 CRS 患者与健康对照者细菌学特点时,发现在 CRS 患者中金黄色葡萄球菌丰度较健康对照者明显增高。因而了解 CRS 患者与健康对照者鼻腔金黄色葡萄球菌流行情况及药物敏感性,有利于了解 CRS 的发病机制,还可为本地区使用抗生素治疗 CRS 提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015-05-2016-05 在南昌大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科手术治疗的 CRS 患者 71 例(实验组),其中男 42 例,女 29 例;年龄 15~73 岁,平均 42.6 岁;病程 3 个月~38 年,平均 16.2 个月,均符合 CRS 诊断标准^[5]。同期以非 CRS 者(鼻内镜及鼻窦 CT 检查均未见明显异常)103 例作为对照组。全部受检者 4 周内无局部或全身急性炎症感染,取样前 4 周内局部或全身未使用过抗生素和类固醇激素等药物。

1.2 主要试剂和仪器

哥伦比亚基础琼脂干粉, MH 琼脂培养液, 7.5%氯化钠肉汤,各种抗生素药物敏感测定纸片, VITEK 2 全自动微生物鉴定分析系统,质控菌株 ATCC29213。

1.3 标本采集、细菌培养及鉴定和药敏试验

鼻内镜下取中鼻道分泌物,置入 7.5%氯化钠肉汤增菌液中,立即送细菌培养室。应用全自动微生物鉴定分析系统鉴定细菌种类。将鉴定为金黄色葡萄球菌的菌株采用纸片琼脂扩散法(K-B 法),判断标准为美国临床实验室标准委员会(CLSI)制定的 2013 年版。药敏质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC29213,由中国食品药品检定研究院提供。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。青霉素及复方新诺明 P 值采用的是 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

实验组 71 例患者中,分离出金黄色葡萄球菌 29 株,阳性率为 40.85%(29/71);103 例对照组中,分离出 12 株,阳性率为 11.65%(12/103)。实验组金黄色葡萄球菌阳性率明显高于对照组($\chi^2 = 16.778, P < 0.05$),结果提示部分 CRS 患者发病可能与金黄色葡萄球菌感染有关。

药敏试验结果的判断标准为美国临床和实验室标准化协会(CLSI)制定的 2013 年版。分析实验组的耐药情况,发现有 10 种药物存在耐药,依次为青霉素(96.55%)、氯林可霉素(68.97%)、红霉素(65.52%)、头孢曲松(34.48%)、苯唑西林(31.03%)、头孢西丁(31.03%)、阿莫西林

(24.14%)、亚胺培南(13.79%)、四环素(13.79%)、复方新诺明(3.45%),其余 6 种药物均未检出耐药菌株。2 组耐药率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

若头孢西丁抑菌圈直径 ≤ 21 mm,则判定为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA)。2 组共检出 13 株 MRSA,占全部菌株的 31.71%(13/41),其中对照组检出 4 株,实验组检出 9 株,见表 2。MRSA 和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin sensitive staphylococcus aureus, MSSA)对青霉素耐药性均较高,且均未出现对喹诺酮类、氨基糖苷类及万古霉素耐药的菌株,可作为 MRSA 感染治疗的首选药物。MRSA 耐药率显著高于 MSSA 的药物有苯唑西林、阿莫西林、头孢西丁、头孢曲松、红霉素、氯林可霉素及亚胺培南($P < 0.05$)。耐药率无差别的分别是青霉素、四环素和复方新诺明($P > 0.05$)。

表 1 2 组药敏结果比较

抗生素	耐药株比例/%		总耐药率	P 值
	对照组 (n=12)	实验组 (n=29)		
青霉素	100.00	96.55	97.56	1.000
苯唑西林	25.00	31.03	29.27	0.993
阿莫西林	16.67	24.14	21.95	0.911
头孢西丁	33.33	31.03	31.71	1.000
头孢曲松	41.67	34.48	36.59	0.938
亚胺培南	8.33	13.79	12.20	1.000
红霉素	58.33	65.52	63.41	0.938
氯林可霉素	66.67	68.97	68.29	1.000
四环素	33.33	13.79	19.51	0.316
复方新诺明	0.00	3.45	2.43	1.000
庆大霉素	0.00	0.00	0.00	—
妥布霉素	0.00	0.00	0.00	—
莫西沙星	0.00	0.00	0.00	—
环丙沙星	0.00	0.00	0.00	—
左氧氟沙星	0.00	0.00	0.00	—
万古霉素	0.00	0.00	0.00	—

3 讨论

近年来鼻内镜技术的迅速发展,CRS 的治愈率较之前有所提高,但仍有 2.5%~30.0%^[6]的患者症状复发或不能得到改善。目前对 CRS 发病机制的认识尚未统一,呼吸道微生物(细菌、真菌及病毒)感染为目前公认的可导致 CRS 的主要因素之一,许多学者在对 CRS 患者鼻腔分泌物研究时发现,金黄色葡萄球菌为鼻腔内常见感染细菌之一。目前在临床实践中,使用抗生素仍是一种重要的治疗 CRS 的方案,且能达到较好效果。

本研究中,实验组分离出金黄色葡萄球菌 29 株,阳性率为 40.85%,低于 Puglisi 等^[7]报道的

表 2 MRSA 和 MSSA 耐药水平比较

抗生素	MRSA(n=13)	MRSA 耐药率/%	MSSA(n=28)	MSSA 耐药率/%	P 值
青霉素	13	100.00	27	96.43	1.000
苯唑西林	13	100.00	0	0.00	0.000
阿莫西林	7	53.85	2	7.14	0.003
头孢西丁	13	100.00	0	0.00	0.000
头孢曲松	11	84.62	4	14.29	0.000
亚胺培南	4	30.77	1	3.57	0.050
红霉素	13	100.00	13	46.43	0.003
氯林可霉素	13	100.00	15	53.57	0.009
四环素	3	23.08	5	17.86	1.000
复方新诺明	0	0.00	1	3.57	1.000
庆大霉素	0	0.00	0	0.00	—
妥布霉素	0	0.00	0	0.00	—
莫西沙星	0	0.00	0	0.00	—
环丙沙星	0	0.00	0	0.00	—
左氧氟沙星	0	0.00	0	0.00	—
万古霉素	0	0.00	0	0.00	—

48.94%，远高于李泽卿等^[8]报道的 7.50%，出现如此大差异可能与地区分布、人群使用抗生素频率、病例选择、取材方式、取材部位、样本转送、培养媒介及实验室培养条件^[9]等有关。实验组金黄色葡萄球菌阳性率明显高于对照组($\chi^2 = 16.778, P < 0.05$)，该结果提示部分 CRS 患者发病可能与金黄色葡萄球菌感染有关。有学者研究发现，金黄色葡萄球菌在鼻腔内生长繁殖时会分泌毒素作用于鼻腔黏膜，Yun 等^[10]在体外采用不同浓度的 α 毒素处理离体人鼻腔黏膜，通过检测纤毛摆动频率，发现 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上浓度的 α 毒素可降低纤毛活性，随着浓度及接触时间的增加，纤毛活性的损害越重；Min 等^[11]应用金黄色葡萄球菌肠毒素 A(SEA)进行了类似研究，发现 1.5 ng/ml 以上浓度的 SEA 也可降低纤毛活性，纤毛活性越低，鼻腔对吸入的病原微生物的清除作用越小，罹患 CRS 风险越大。因而可推测鼻腔内形成有利于金黄色葡萄球菌生长繁殖的微环境，其再通过分泌毒素，引起黏膜肿胀，致使鼻窦黏膜纤毛清除功能下降，进一步致使鼻腔内形成有利于金黄色葡萄球菌成长的环境，致使恶性循环，从而引起 CRS。

虽然 CRS 是由多种因素造成的黏膜慢性炎症反应，但在实际临床治疗中，对 CRS 患者行抗生素治疗已取得一定疗效。王志刚等^[12]、Scadding 等^[13]报道有效的抗生素治疗不但可以杀死细菌，还可以增加纤毛摆动频率，有助于纤毛细胞运动功能的恢复。Suzuki 等^[14]报道抗生素可以抑制 IL-8 基因表达，进而抑制一些引起炎性细胞聚集的细胞黏附分子的表达。CRS 的诊断和治疗指南(昆明，2012 年)^[15]也提出鼻内局部糖皮质激素、抗生素、黏液促排剂和鼻腔冲洗规范化联合药物治疗方案。

对于抗生素的选择应根据鼻窦分泌物细菌培养和药敏结果来确定，但在实际临床诊疗中，取鼻窦分泌物较为困难，且细菌培养结果需要等待，患者常难以接受，故临床上多采用经验用药，因而导致耐药现象比较严重。本研究中，实验组中的金黄色葡萄球菌对 10 种抗生素存在耐药情况，有 6 种药物耐药率超过 30%，还发现 9 株 MRSA。其中对庆大霉素和环丙沙星无耐药情况，对四环素和亚胺培南耐药率为 13.79%，而 Chen 等^[15]对呼吸道内金黄色葡萄球菌药敏结果的分析，发现其对庆大霉素(43.31%)、环丙沙星(56.45%)及四环素(51.58%)耐药率远高于本研究结果；赵运华等^[16]对鼻腔内分离的金黄色葡萄球菌行药敏研究，发现亚胺培南和环丙沙星耐药率达 100%；刘新等^[17]进行类似研究，其结果表明，庆大霉素耐药率达 50.00%。耐药率出现这么大差异的原因，考虑与地方性经验用药有关，也可能与本研究的菌株数目较小有关。本研究中红霉素耐药率高达 65.52%，高于仇广翠等^[18-19]从血液、分泌物、痰液分离出的金黄色葡萄球菌耐药率，可能与指南中建议把大环内酯类药物作为抗生素治疗 CRS，进而导致大环内酯类药物耐药率增高有关。本研究中青霉素耐药率高达 96.55%，意味着伴金黄色葡萄球菌感染的 CRS 患者，青霉素抗菌活性几乎没有，因而发挥的治疗作用也非常有限。尽管本研究结果显示氨基糖苷类、糖肽类等抗生素对金黄色葡萄球菌敏感性高，但考虑到氨基糖苷类药物存在耳毒性及肾毒性，糖肽类药物使用权限较高，都不合实际。结合本研究结果，在本地区使用抗生素治疗伴金黄色葡萄球菌感染的 CRS 可首选喹诺酮类、磺胺类等耐药率低的药物，但剂量与疗程应有效保证，可以在

治疗疾病的同时,降低耐药率,从而达到减少 MR-SA 的产生。

本研究比较了 CRS 患者与健康对照者鼻腔内金黄色葡萄球菌感染率及菌株对 16 种常见抗生素的耐药情况,结果表明实验组金黄色葡萄球菌阳性率明显高于对照组,提示部分 CRS 患者发病可能与金黄色葡萄球菌感染有关;药敏结果显示氨基糖苷类、糖肽类等抗生素对金黄色葡萄球菌敏感性高,结合实际情况,在本地区使用抗生素治疗伴金黄色葡萄球菌感染的 CRS 可首选喹诺酮类、磺胺类等耐药率低的药物,再根据鼻腔分泌物的细菌培养和药敏结果选择敏感的抗生素治疗。

参考文献

- [1] CAIN R B, LAL D. Update on the management of chronic rhinosinusitis[J]. *Infect Drug Resist*, 2013, 6:1-14.
- [2] 李军,吴彦桥,李晓明,等.慢性鼻-鼻窦炎伴或不伴息肉患者细菌培养及药敏试验分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2016,30(2):115-118.
- [3] FEAZEL L M, ROBERTSON C E, RAMAKRISHNAN V R, et al. Microbiome complexity and *Staphylococcus aureus* in chronic rhinosinusitis. [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122: 467-472.
- [4] SAM B, ANDREW F, EDWARD C, et al. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, molecular diagnostics and biofilm detection[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13:210-210.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组.慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年,昆明)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2013,48(2):92-94.
- [6] HOSEMANN W. Postoperative measures to prevent recurrence of chronic pansinusitis and polyposis nasi [J]. *HNO*, 2003, 51:279-279.
- [7] PUGLISI S, PRIVITERA S, MAIOLINO L, et al. Bacteriological findings and antimicrobial resistance in odontogenic and non-odontogenic chronic maxillary sinusitis[J]. *J Med Microbiol*, 2011, 60(Pt 9):1353-1359.
- [8] 李泽卿,王秋萍,江满杰,等.慢性鼻窦炎细菌学普通培养结果分析[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*,2006,20(2):82-84.
- [9] JIANG R S, HSU C Y, JANG J W. Bacteriology of the maxillary and ethmoid sinuses in chronic sinusitis [J]. *J Laryngol Otol*, 1998, 112:845-848.
- [10] YUN Y S, MIN Y G, RHEE C S, et al. Effects of alpha-toxin of *Staphylococcus aureus* on the ciliary activity and ultrastructure of human nasal ciliated epithelial cells [J]. *Laryngoscope*, 1999, 109: 2021-2024.
- [11] MIN Y G, OH S J, WON T B, et al. Effects of staphylococcal enterotoxin on ciliary activity and histology of the sinus mucosa [J]. *Acta Otolaryngol*, 2006,126:941-947.
- [12] 王志刚,张镭,赵海源,等.鼻内镜下直接采取上颌窦内分泌物的细菌学及药敏分析[J]. *中国现代医生*, 2011,49(27):93-94.
- [13] SCADDING G K, LUND V J, DARBY Y C. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis [J]. *J Laryngol Otol*, 1995, 109:24-26.
- [14] SUZUKI H, ASADA Y, IKEDA K, et al. Inhibitory effect of erythromycin on interleukin-8 secretion from exudative cells in the nasal discharge of patients with chronic sinusitis [J]. *Laryngoscope*, 1999,109:407-410.
- [15] CHEN K, HUANG Y, SONG Q, et al. Drug-resistance dynamics of *Staphylococcus aureus* between 2008 and 2014 at a tertiary teaching hospital, Jiangxi Province, China [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17:97-97.
- [16] 赵运华,刘学兵,陈磊,等.110例慢性鼻窦炎患者鼻腔分泌物细菌培养及药敏试验结果分析[J]. *山东医药*,2010,50(42):37-38.
- [17] 刘新,谷京城,陈亚雄.慢性鼻窦炎鼻窦内分泌物的细菌培养及药敏实验[J]. *辽宁医学院学报*,2004,25(4):18-19.
- [18] 仇广翠,孙明忠,金浩.220株金黄色葡萄球菌的临床分布特点及耐药性分析[J]. *中国实验诊断学*,2016,20(2):269-271.
- [19] 伍晨辉,宋秋月,李培群,等.不同科室分离金黄色葡萄球菌耐药差异及意义探讨[J]. *实验与检验医学*, 2016,34(4):435-438.

(收稿日期:2017-12-19)