

式组和[HBsAg(+)、HBsAb(+)、HBcAb(+)]阳性模式组中HBVDNA阳性率为100%。HBsAg是HBV感染的特异性指标,HBsAb是由HBsAg暴露的抗原决定簇刺激机体产生的特异性保护抗体,一般在HBV感染机体至HBsAg消失后或注射乙肝疫苗后出现阳性,是HBV感染终止及有免疫力的标志,HBsAb是一种保护性抗体,能中和HBsAg,具有防御HBV感染的作用。理论上两者是不会同时出现阳性,但在临床实际检测中确有一些患者表现为两者同时存在。本研究也显示,在HBV感染者中,确实存在HBsAg与HBsAb同时阳性的现象,且占HBsAg阳性患者一定的比例。另外,由于干扰素既能抑制病毒复制,又能调节宿主免疫,因此对于干扰素治疗的慢性乙肝患者,在治疗中虽出现HBsAb血清转换但由于S基因的变异,而不能将HBsAg清除^[5]。据报道^[6],病情较重的HBV感染者,其HBsAg与HBsAb同时阳性的检出率较高。近年来,治疗后乙肝转阴、出现HBsAb也较常见。但仍有部分患者存在病毒复制,研究较多的是病毒变异的存在。各组与模式1组比较,差异具有统计学意义($P^* < 0.05$)。

从表2可以看出,HBeAg阴性的慢性乙型肝炎组年龄显著大于HBeAg阳性的慢性乙型肝炎组,可能有前者发展而来。HBeAg阳性的慢性乙型肝炎组HBVDNA载量高于HBeAg阴性的慢性乙型肝炎组($P^* < 0.05$),提示前者体内病毒复制水平显著高于后者,间接地证实了e抗原是病毒复制和具有传染性的标志,与血清HBVDNA存在有良好的一致性。本研究还显示,HBeAg阳性的慢性乙型肝炎组中ALT、AST的含量也高于HBeAg阴性的慢性乙型肝炎组。与健康对照组比较,差异具有统计学意义($P^* < 0.01$ 或 $P^* < 0.05$)。

本研究结果显示,乙型肝炎患者血清HBVDNA水平与ALT水平成正比,随着病毒载量的升高ALT的水平呈上升趋势,ALT水平升高是疾病活动的重要预测因素。国内外学者对此已达成共识,强调应及早进行抗病毒治疗,以尽快阻止肝细胞持续坏死^[7]。一些国外专家提出了核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎路线图,其核心内容是核苷(酸)类似物治疗慢性

乙型肝炎时,根据患者血清HBV DNA水平,监测和评价治疗的应答情况,调整治疗方案,降低耐药的发生率,提高长期疗效^[8]。HBVDNA是反映体内HBV感染、复制和传染性强弱的金标准,HBeAg也是说明体内病毒复制的良好指标。HBeAg与HBVDNA载量关系密切,血清ALT、AST与肝细胞受损有直接关系,是体现肝细胞受损与坏死的指标。全面综合分析HBV-M、HBVDNA水平及肝功能指标,才能更加客观和准确地评估病情的变化、严重程度,更好地为临床医师诊疗提供真实、准确可靠的实验数据。

参考文献

[1] 施志农,陈继梅. 1546例乙型肝炎患者HBV-M、HBVDNA、肝功能检测结果分析[J]. 中华全科医学,2011,9(6):966-968.

[2] 程渝,郭运芬. 乙肝病毒不同血清标志物ALT与HBVDNA载量的临床意义[J]. 西部医学,2010,22(5):911-914.

[3] 中华医学会肝病分会、中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.

[4] 刘红,黄从想. HBeAg阴性的慢性乙型肝炎的病理及临床分析[J]. 中外医学研究,2012,10(4):110-111.

[5] 郎江明. 临床免疫诊断学[M]. 广州:广东科技出版社,2003:44.

[6] 尹华发,卢建溪,陈青,等. 乙肝表面抗原及抗体同时阳性的感染者调查[J]. 中国公共卫生,2001,17(7):621-622.

[7] 许德军,王晓伟,徐嘉. 乙型肝炎病毒e抗原阴性慢性乙型肝炎患者的肝组织病理分级分期及丙氨酸转氨酶的关系[J]. 临床内科杂志,2007,24(2):94-95.

[8] Keefe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients needing oral therapy for chronic hepatitis[J]. Clin. Gastroenterol Hepatol; the Official Clinicalpractice Journal of the American Gastroenterological Association, 2007, 5(8):890-897.

(收稿日期:2013-03-18)

• 经验交流 •

常见非发酵革兰阴性杆菌的临床分布及耐药性分析*

凌华志,沈继录,王中新,徐元宏
(安徽医科大学第一附属医院检验科,安徽合肥 230022)

摘要:目的 分析非发酵革兰阴性杆菌的临床分布及对常用抗菌药物的敏感性。方法 临床标本常规分离培养后采用MicroScan WalkAway 96 PLUS及VITEK 2 COMPACT全自动细菌鉴定仪鉴定,按CLSI 2012标准,采用纸片扩散法进行药敏试验,WHONET 5.6软件进行耐药性分析, χ^2 检验比较耐药率。结果 1 192株非发酵革兰阴性菌中第1位为鲍曼不动杆菌(AB),占非发酵革兰阴性菌的40.5%(482株),其次为铜绿假单胞菌(PA),占37.4%(446株);菌株主要来自痰(70.1%),其次为尿(7.1%)和分泌物(6.0%)。非发酵菌在临床科室分布广泛,前2位的科室为ICU(26.5%)和呼吸内科(10.8%)。AB对除米诺环素外的被测抗菌药物敏感率均低于50%,PA对除氯曲南及哌拉西林外的多数被测抗菌药物的敏感率在60%~80%。亚胺培南不敏感PA及AB对多数被测抗菌药物的耐药率高于亚胺培南敏感菌株($P < 0.05$)。嗜麦芽窄食单胞菌和洋葱伯克霍尔德菌对所测药物的敏感率分别为76.3%~85.3%和33.3%~64.7%。结论 非发酵革兰阴性杆菌,特别是鲍曼不动杆菌的耐药性相当严重,应当引起临床医生及医院感染监控人员的高度重视。其中,亚胺培南耐药的鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌的多重耐药性尤其值得关注。

关键词:革兰氏阴性菌; 抗药性;微生物; 医院感染; 监测
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.14.069 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2013)14-1910-02

非发酵革兰阴性杆菌是指不能通过发酵糖类为细菌生长、繁殖提供能量的革兰阴性需氧或兼性厌氧杆菌,多为条件致病

* 基金项目:安徽医科大学第一附属医院青年科学基金资助项目(2011KJ07)。

菌^[1],同时也是引起医院感染的重要病原菌,主要包括假单胞菌属、不动杆菌属、嗜麦芽窄食单胞菌和洋葱伯克霍尔德菌等。由于此类细菌具有产酶、改变药物作用靶位、产生外排泵、减少膜通透性等多种耐药机制,极易表现为多重耐药^[2],并且近年来随着肿瘤及糖尿病等患病率的增高以及侵入性操作、新型抗菌药物的广泛使用^[3],由非发酵菌导致的具有严重基础性疾病或免疫低下患者发生感染,而造成医院感染的流行及耐药性问题日益突出。本文作者对分离自临床的一年间去重复非发酵革兰阴性菌进行菌种及临床分布调查并对常见的临床分离菌进行耐药性分析,为临床合理用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集安徽医科大学第一附属医院 2012 年 1~12 月分离自临床住院患者的非发酵革兰阴性杆菌。同一患者相同部位重复菌株只统计第 1 株。

1.2 细菌鉴定 细菌的培养分离严格按照《全国临床检验操作规程》(第三版)进行,菌株鉴定采用美国西门子公司 MicroScan WalkAway 96 PLUS 全自动细菌鉴定仪及法国梅里埃公司 VITEK 2 COMPACT 全自动细菌鉴定仪进行。

1.3 药敏试验 采用 K-B 纸片扩散法按 CLSI 2012^[4] 标准进行,M-H 琼脂及抗菌药物纸片均购自英国 Oxoid 公司。以铜绿假单胞菌 ATCC27853 和大肠埃希菌 ATCC25922 为质控菌株。

1.4 结果判读和数据分析 按 CLSI 2012 进行结果判读,WHONET 5.6 软件进行耐药性统计分析。耐药率的比较采用 IBM SPSS20.0 进行 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 细菌分布及标本构成 一年间共分离临床去重复非发酵革兰阴性杆菌 1 192 株,占革兰阴性菌的 35.9%(1 192/3 324),包括 17 种细菌,其中菌株数大于 10 株的有 7 种细菌,依次为鲍曼不动杆菌 40.5%(482/1 192)、铜绿假单胞菌 37.4%(446/1 192)、嗜麦芽窄食单胞菌 10.8%(129/1 192)、洋葱伯克霍尔德菌 3.5%(42/1 192)、鲁氏不动杆菌 2.1%(25/1 192)、木糖氧化产碱杆菌 1.6%(19/1 192)、萤光假单胞菌 1.5%(18/1 192)。1 192 株非发酵革兰阴性杆菌中,来自前 10 位的标本依次为:痰 70.1%(836/1 192)、尿 7.1%(85/1 192)、分泌物 6.0%(72/1 192)、切口分泌物 3.0%(36/1 192)、血 1.9%(23/1 192)、创面 1.8%(22/1 192)、气管套管 1.6%(19/1 192)、引流液 1.5%(18/1 192)、胸水 1.2%(14/1 192)、导管 1.1%(13/1 192)。

2.2 细菌的临床科室分布 所有非发酵革兰阴性杆菌分布于 34 个科室的 83 个病区,其中前 10 位的科室为 ICU 26.5%(316/1 192)、呼吸内科 10.8%(129/1 192)、神经外科 6.5%(78/1 192)、神经内科 4.9%(58/1 192)、骨科 4.4%(53/1 192)、普外科 4.4%(52/1 192)、内分泌科 3.4%(41/1 192)、胸外科 3.4%(40/1 192)、烧伤科 3.2%(38/1 192)、急诊内科 3.1%(37/1 192)。

2.3 常见分离菌的药物敏感性

2.3.1 鲍曼不动杆菌 除米诺环素(敏感率 52.3%)外,鲍曼不动杆菌对其他被测药物敏感率均低于 50%。其中对头孢菌素类敏感率为 13.5%~33.7%,对 β 内酰胺酶抑制剂复合物及碳青霉烯类敏感率均在 32%左右。亚胺培南敏感鲍曼不动杆菌对除头孢曲松和头孢噻肟外的其他抗菌药物的敏感率多数在 60%以上;但亚胺培南不敏感鲍曼不动杆菌则表现出多重耐药性,除对米诺环素敏感率为 38.1%外,其他被测药物敏感率全部低于 25%,结果见表 1。统计学结果显示,亚胺培南

不敏感不动杆菌对所测抗菌药物的耐药率均显著高于亚胺培南敏感鲍曼不动杆菌($P<0.05$)。

表 1 鲍曼不动杆菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

抗菌药物	所有菌株 (n=482)		亚胺培南敏感 菌株(n=154)		亚胺培南不敏感 菌株(n=328)	
	R	S	R	S	R	S
哌拉西林	70.2	22.0	27.8	54.8	90.5	7.6
氨苄西林/舒巴坦	54.4	31.7	28.2	67.2	67.5	13.3
哌拉西林/他唑巴坦	63.6	31.4	10.2	81.6	92.4	4.8
头孢他啶	68.4	29.7	27.1	70.1	90.1	8.6
头孢曲松	70.7	13.5	29.7	30.3	91.9	4.2
头孢噻肟	71.6	14.2	32.2	33.6	92.0	4.8
头孢吡肟	58.4	33.7	10.0	82.9	81.7	10.3
亚胺培南	63.2	32.2	0.0	100.0	93.2	0.0
美洛培南	67.0	31.7	5.8	92.0	96.3	3.0
阿米卡星	50.0	41.2	15.4	75.6	68.1	23.7
庆大霉素	67.8	29.9	29.7	68.3	87.9	9.8
环丙沙星	68.0	30.1	27.4	67.8	89.2	10.5
左旋氧氟沙星	69.2	23.1	20.0	80.0	72.4	19.0
复方新诺明	73.9	25.1	42.1	54.3	91.4	8.6
米诺环素	32.7	52.3	14.3	76.2	43.5	38.1

R:耐药率;S:敏感率。

表 2 铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

抗菌药物	所有菌株 (n=446)		亚胺培南敏感 菌株(n=294)		亚胺培南不敏感 菌株(n=152)	
	R	S	R	S	R	S
哌拉西林	44.6	43.8	34.3	54.3	63.6	24.2
哌拉西林/他唑巴坦	34.7	56.9	24.3	69.0	55.0	33.8
头孢他啶	37.6	55.7	27.8	67.0	57.1	33.1
头孢吡肟	20.4	71.9	9.9	84.7	41.2	46.4
氨曲南	82.4	4.1	79.4	4.0	88.4	4.2
亚胺培南	27.2	65.8	0.0	100.0	79.4	0.0
美洛培南	27.5	64.3	3.9	88.2	73.1	18.6
阿米卡星	15.1	81.4	6.0	90.9	31.9	64.5
庆大霉素	22.2	72.7	10.1	83.4	46.4	51.0
环丙沙星	23.9	67.5	12.2	80.9	46.6	41.2
左旋氧氟沙星	25.4	67.3	13.8	78.1	48.6	45.0
多粘菌素 B	3.5	96.5	2.7	97.3	5.3	94.7

R:耐药率;S:敏感率。

2.3.2 铜绿假单胞菌 与鲍曼不动杆菌不同的是,除氨曲南(敏感率 4.1%)及哌拉西林(敏感率 43.8%)外,铜绿假单胞菌对所测多数抗菌药物的敏感率在 60%~80%,其中对多粘菌素 B 绝大部分敏感(敏感率 96.5%)。与鲍曼不动杆菌相似的是,亚胺培南不敏感铜绿假单胞菌对除多粘菌素(下转插 II)

(上接第 1911 页)

B(敏感率 94.7%)和阿米卡星(敏感率 64.5%)外的绝大多数被测抗菌药物敏感率低于 50%,而亚胺培南敏感铜绿假单胞菌对过半所测抗菌药物的敏感率超过 80%,结果见表 2。亚胺培南不敏感铜绿假单胞菌对除多粘菌素 B($P=0.19$)外的所有被测抗菌药物耐药率明显高于亚胺培南敏感菌株($P<0.05$)。

2.3.3 嗜麦芽窄食单胞菌和洋葱伯克霍尔德菌 嗜麦芽窄食单胞菌对米诺环素、左氧氟沙星、复方新诺明敏感率分别为 85.3%、81.8%、76.3%,均高于 75%。洋葱伯克霍尔德菌对美洛培南敏感率较低,仅 33.3%敏感,对头孢他啶、复方新诺明、米诺环素的敏感率分别为 51.3%、62.2%、64.7%。

3 讨 论

近年来,非发酵菌成为医院感染最常见的菌种,其耐药率也一直居高不下^[5]。此次调查分析一年间非发酵革兰阴性杆菌的检出率发现其占所分离革兰阴性菌的 35.9%,而之前 2009~2011 年全国平均检出率分别为 37.6%、40.9%^[6]及 40.3%^[2],检出率略低于全国平均水平。其临床分离株以鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌为主,三者占所分离全部非发酵阴性菌的 88.7%,这与 2010 年华东地区^[6]及 2011 年全国细菌耐药监测网^[2]的数据基本一致。所不同的是,2010 年华东地区及 2011 年全国细菌耐药监测网报道的铜绿假单胞菌的分离率均高于鲍曼不动杆菌,而此次监测结果表明安徽医科大学第一附属医院住院患者鲍曼不动杆菌分离率高于铜绿假单胞菌,这一点与 2010 年四川省人民医院的耐药监测结果^[7]相似。

从非发酵革兰阴性杆菌的标本构成来看,痰标本占绝对优势(70.1%),这要比 2011 年全国平均水平的 56.1%^[2]要高,第二、三位的尿和分泌物的占比与全国平均水平接近。由于呼吸道是开放性通道,在机体免疫力极度低下的情况下,体表及体外的条件致病菌非发酵菌极易进入呼吸道成为致病性感染源,这一点从非发酵菌在 ICU 病房中的分离率最高也可以得到佐证。

从非发酵菌的临床科室分布来看,胸外科和烧伤科作为感染风险率极高的科室,全年仅检出非发酵菌 40 和 38 例,这表明该院这两个科室在感染预防方面做得相当不错。ICU 与呼吸内科仍是非发酵菌感染的重点科室,这与 ICU 患者基础免疫力极度低下及呼吸内科患者多有呼吸道感染的就诊特征有关^[8]。

此次耐药性监测结果显示,鲍曼不动杆菌对临床常用抗菌药物绝大多数表现出了较高的耐药性,对 β 内酰胺酶抑制剂复合物及碳青霉烯类这些新型抗菌药物的敏感率也仅在 32%左右,这可能与其复杂的耐药及传播机制等有关^[9],同时也提醒我们临床医生应高度重视控制此类细菌在临床上的出现及蔓延。铜绿假单胞菌由于耐药机制复杂,对多种药物天然耐药,近年来一直是人们研究及监测的重点,然而本次调查显示其除对氨曲南及哌拉西林耐药率较高外,对其他 CLSI 推荐检测的抗菌药物的耐药率大多在 30%以下,2011 年全国细菌耐药监测网报道的耐药率甚至还低,其资料还表明铜绿假单胞菌对主要监测药物耐药率自 2006~2010 年有缓慢下降趋势^[2]。这也许与临床医生近年来对此类细菌感染耐药性的重视有关。但

值得高度关注的是,无论是鲍曼不动杆菌还是铜绿假单胞菌,亚胺培南耐药株通常表现为多重耐药或泛耐药,这一现象与国内外同行的报道^[2,5,10]大抵相似,可能与新型药物的选择性及细菌的环境适应性有关,其具体原因及机制有待进一步研究。

由于嗜麦芽窄食单胞菌可产金属酶水解碳青霉烯类抗菌素,对亚胺培南、美罗培南天然耐药^[11],其耐药性问题的近年来也得到较高重视,但此次监测结果显示该菌目前在安徽医科大学第一附属医院对 CLSI 推荐的抗菌药物敏感性都还比较高。相较于嗜麦芽窄食单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌对 CLSI 推荐的抗菌药物敏感性要低,总体只保持在 50%~60%的敏感率,对美洛培南的敏感率仅为 33.3%,这比 2011 年全国细菌耐药监测网报道的 78.3%的敏感率要低的多^[2],这也许与此次调查的样本量有限有关,又或许与其耐药性的地区差异有关。

参考文献

- [1] 汪小珍,潘文合.两种非发酵菌的临床分布及耐药性分析[J].中国医院药学杂志,2012,32(23):1906-1908.
- [2] 李耘,吕媛,郑波.卫生部全国细菌耐药监测网 2011 年度非发酵革兰阴性杆菌耐药监测[J].中国临床药理学杂志,2012,28(12):883-887.
- [3] 江云兰,鲁梅丽.3 种常见非发酵革兰阴性菌的耐药性探讨[J].中华医院感染学杂志,2012,22(2):389-390.
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibilitytesting; Twenty-Second Informational Supplement[S]. Clinical and Laboratory Standards Institute,2012;M100-S22.
- [5] 李耘,吕媛,王珊.2010 年度卫生部全国细菌耐药监测报告:非发酵革兰阴性杆菌耐药监测[J].中华医院感染学杂志,2011,21(24):5133-5137.
- [6] 张伟博,孙景勇,倪语星.卫生部全国细菌耐药监测网 2010 年华东地区细菌耐药监测[J].中国临床药理学杂志,2011,27(12):959-964.
- [7] 林健梅,杨兴祥,喻华,等.2010 年四川省人民医院细菌耐药性监测[J].中国抗生素杂志,2012,37(12):930-934.
- [8] 鲁厚清,吴忠展,邵仁德,等.ICU 感染鲍曼不动杆菌的病例特征分析[J].现代预防医学,2012,39(20):5382-5383.
- [9] Okamoto K,Gotoh N,Nishino T. Alterations of susceptibility of Pseudomonas aeruginosa by over production of multidrug efflux systems,MexAB-OprM,MexCD-OprJ,and MexXY/OprM to carbapenems;substrate specificities of the efflux systems[J]. J Infect Chemother.2002,8(4):371-373.
- [10] Japoni S,Farshad S,Abdi Ali A,et al. Antibacterial susceptibility patterns and cross-resistance of acinetobacter,isolated from hospitalized patients,southern iran[J]. Iran Red Crescent Med J,2011,13(11):832-836.
- [11] 包丽丽,包佳琪,博晓真,等.2007 年至 2009 年 3 种非发酵革兰阴性杆菌耐药性分析[J].中国微生态学杂志,2011,23(8):717-719,722.

(收稿日期:2012-10-28)