

• 调查报告 •

重症监护病房患者感染的非发酵革兰阴性杆菌耐药趋势分析

张 虎¹, 王照峰², 吴 镒¹, 刘 芳¹, 马文杰¹, 焦力群¹, 曹晋桂^{1△}

(空军总医院: 1. 感染控制科; 2. 临床检验中心, 北京 100142)

摘要:目的 了解重症监护病房(ICU)分离的非发酵革兰阴性杆菌的分布和耐药谱的变化趋势,为临床合理使用抗菌药物提供依据。方法 从该院 ICU 住院患者的可能感染部位收集标本进行细菌分离培养,培养出的非发酵革兰阴性杆菌采用纸片扩散法进行药敏试验,参照临床实验室标准化委员会(CLSI)制定的标准进行结果判读,用 WHONET5.6 软件进行统计分析。结果 5 年共分离出非发酵革兰阴性杆菌 624 株,占革兰阴性杆菌的 72.8%(624/857);非发酵革兰阴性杆菌中铜绿假单胞菌占 43.4%(271/624),鲍曼不动杆菌占 42.6%(266/624),嗜麦芽窄食单胞菌占 6.4%(40/624),洋葱伯克霍尔德菌占 3.3%(21/624);鲍曼不动杆菌对其耐药率较低的抗菌药物包括米诺环素(31.2%)、头孢哌酮/舒巴坦(48.1%)、阿米卡星(64.8%);铜绿假单胞菌对其耐药率较低的抗菌药物包括头孢哌酮/舒巴坦(23.5%)、阿米卡星(26.6%)、哌拉西林/他唑巴坦(31.8%)、嗜麦芽窄食单胞菌;洋葱伯克霍尔德菌对临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的抗菌药物敏感率在 80% 以上。鲍曼不动杆菌耐药率逐年上升,其对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率在 2009 年前低于 11%,2010 年以后达到 80% 以上;铜绿假单胞菌的耐药率有逐年下降的趋势,其对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率在 2008 年高于 80%,在 2012 年低于 34%。结论 非发酵革兰阴性杆菌发生多重耐药的情况严重,医院应重视耐药监测以及抗菌药物的合理应用。

关键词:非发酵革兰阴性杆菌; 重症监护病房; 细菌耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.03.021

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)03-0304-03

Trend analysis of drug resistance of non-fermentative gram-negative bacteria in intensive care unit patients

Zhang Hu¹, Wang Zhaofeng², Wu Di¹, Liu Fang¹, Ma Wenjie¹, Jiao Liqun¹, Cao Jingui^{1△}

(1. Department of Infection Control; 2. Clinical Laboratory Center, Air Force General Hospital, Beijing 100142, China)

Abstract: **Objective** To investigate the distribution of the resistance of non-fermenting gram-negative bacteria from Intensive care unit(ICU) patients so as to provide the basis for the clinical use of antibiotics. **Methods** Samples of possible infection site of ICU patients were collected, from which bacteria were isolated. Then the non-fermenting gram-negative bacteria were tested for its drug resistance by using Disc diffusion method. All the data were analyzed by WHONET5.6 software according to the breakpoints of CLSI 2010. **Results** A total of 624 strains of non-fermenting gram-negative bacteria were collected, which accounted for 72.8% (624/857) in gram-negative bacteria. In non-fermenting gram-negative bacteria, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* and *B. cepacia* accounted for 43.4% (271/624), 42.6% (266/624), 6.4% (40/624) and 3.3% (21/624), respectively. The most effective antibacterial agents against *A. baumannii* were minocycline (31.2%), cefoperazone/sulbactam (48.1%) and amikacin (64.8%); the most effective antibacterial agents against *P. aeruginosa* were as follows, cefoperazone/sulbactam (23.5%), amikacin (26.6%), and piperacillin/tazobactam (31.8%). Susceptibility rates of *S. maltophilia* to trimethoprim/sulfamethoxazole, minocycline and levofloxacin were 80% or above. The resistance rate of *A. baumannii* increased with years, before 2009 the resistance rates to carbarpenem was less than 11%, which has increased to be over 80% since 2010. The resistance rates of *P. aeruginosa* to imipenem had decreased, the resistance rate to carbarpenem decreased from higher than 80% in 2008 to less than 34% in 2012. **Conclusion** Multi-drug resistance of non-fermenting gram-negative bacteria is a severe problem in hospital, medical staff should pay more attention to resistance monitoring and the rational use of antibiotics.

Key words: non-fermenting negative bacteria; intensive care units; resistant of bacteria

非发酵革兰阴性杆菌包括假单胞菌属、不动杆菌属、产碱杆菌属、窄食单胞菌属、洋葱伯克菌属、黄杆菌属、莫拉菌属、巴斯德菌属、心杆菌属等,是一类条件致病菌。近年来,由于β-内酰胺类抗菌药物、免疫抑制剂、肿瘤化疗等药物的广泛使用以及各种侵入性操作的增多,该类细菌引起的感染问题日益突出,耐药性日趋严重,甚至出现广泛耐药^[1],给临床治疗带来极大的困难。重症监护病房(ICU)患者接受侵入性操作机会多,且常使用大剂量广谱抗菌药物或免疫抑制剂等药物,院内感染发生率高,致病菌也越来越多地表现出多重耐药甚至泛耐药。笔者对 2008 年 1 月至 2012 年 12 月分离自本院 ICU 住院患者标本的非发酵革兰阴性杆菌的耐药情况进行总结,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 1 月至 2012 年 12 月,从本院 ICU 住院患者的可能感染部位收集标本(包括痰、尿液、血液、胸腔积液、引流液、切口及创面分泌物等)进行细菌分离培养,培养出的非发酵革兰阴性杆菌。根据《医院感染诊断标准(试行)》^[2]剔除非医院感染菌株。同一患者、同一部位、耐药性相同的重复菌株视为 1 例。

1.2 方法 菌株鉴定采用法国梅里埃公司 VitekCampact 全自动细菌鉴定仪,药敏试验采用 K-B 纸片琼脂扩散法,试验结果严格按照临床实验室标准化委员会(CLSI)2010 制定的标准判断药物敏感度,药敏纸片由英国 Oxoid 公司提供。

1.3 质控菌株 质控菌株为铜绿假单胞菌(ATCC 27853)、大肠埃希菌(ATCC 25922)及金黄色葡萄球菌(ATCC 25923),均购自卫生部临检中心。

1.4 诊断依据 参照卫生部医政司医院感染监控小组 2001 年制定的《医院感染诊断标准(试行)》。每例患者均有相应的感染症状、体征、实验室及其他相关检查资料。

1.5 统计学处理 资料采用杏林医院感染管理软件进行统计分析;细菌耐药率采用 WHONET5.6 软件进行统计分析。

2 结 果

2.1 非发酵革兰阴性杆菌在革兰阴性杆菌中的比例 2008 年 1 月至 2012 年 12 月,ICU 共分离出革兰阴性杆菌 857 株,其中非发酵革兰阴性杆菌占 72.8%(624/857)。非发酵阴性杆菌的检出数量逐年递增,5 年来分离的非发酵革兰阴性杆菌在革兰阴性杆菌中所占比率均超 70%,且仍有缓慢上升的趋势,见表 1。

表 1 2009~2012 年从 ICU 患者标本分离得到的非发酵革兰阴性杆菌在革兰阴性杆菌中的比例

年份(年)	革兰阴性杆菌(n)	非发酵革兰阴性杆菌[n(%)]
2008	120	85(70.8)
2009	155	111(71.6)
2010	140	100(71.4)
2011	169	128(75.7)
2012	273	200(73.3)

表 2 2008~2012 年不同类型的非发酵革兰阴性杆菌所占比例[n(%)]

细菌名称	2008 年 (n=85)	2009 年 (n=111)	2010 年 (n=100)	2011 年 (n=128)	2012 年 (n=200)
铜绿假单胞菌	49(57.6)	82(73.9)	30(30.0)	34(26.6)	76(38.0)
鲍曼不动杆菌	22(25.9)	20(18.0)	58(58.0)	76(59.4)	90(45.0)
嗜麦芽窄食单胞菌	8(9.4)	8(7.2)	6(6.0)	6(4.7)	12(6.0)
洋葱伯克霍尔德菌	1(1.2)	0(0.0)	2(2.0)	5(3.9)	16(8.0)
其他	5(5.9)	1(0.9)	4(4.0)	7(5.5)	6(3.0)

2.2 各种非发酵革兰阴性杆菌的所占比例 铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌,为非发酵革兰阴性杆菌中的主要种类,占到全部分离得到的非发酵革

兰阴性杆菌菌株的 94%。其中铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌占比分别为 43.4%(271/624)、42.6%(266/624)。铜绿假单胞菌所占比例在 2009 年高达 73.9%,以后明显下降。鲍曼不动杆菌所占比例逐年升高,2010 年为 58.0%,首次超过铜绿假单胞菌。洋葱伯克霍尔德菌在 2011~2012 年所占比例明显升高。见表 2。

2.3 非发酵革兰阴性杆菌的耐药情况 鲍曼不动杆菌耐药的情况最为严重,对以下抗菌药物的耐药率较低,米诺环素(31.2%)、头孢哌酮/舒巴坦(48.1%)、阿米卡星(64.8%),对其他抗菌药物的耐药率均在 70%以上;铜绿假单胞菌对头孢哌酮/舒巴坦(23.5%)、阿米卡星(26.6%)、哌拉西林/他唑巴坦(31.8%)的耐药率较低,对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率在 55%左右。嗜麦芽窄食单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌对 CLSI 推荐的抗菌药物的耐药率低于 16%,见表 3。鲍曼不动杆菌的耐药率逐年上升,对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率在 2009 年前低于 11%,2010 年以后耐药率达到 80%以上;铜绿假单胞菌的耐药率有逐年下降的趋势,对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率在 2008 年高于 80%,2012 年低于 34%,见表 4、5。

表 3 常见非发酵革兰阴性杆菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	2008 年 (n=22)	2009 年 (n=20)	2010 年 (n=58)	2011 年 (n=76)	2012 年 (n=80)
阿米卡星	45.1	20.7	23.3	24.2	22.4
环丙沙星	66.7	15.9	51.7	20.6	30.7
庆大霉素	78.4	25.0	46.4	26.5	37.8
美罗培南	81.6	69.7	60.0	26.5	31.5
亚胺培南	80.4	72.0	60.0	29.4	33.3
哌拉西林/他唑巴坦	25.0	52.8	33.3	15.6	18.3
头孢哌酮/舒巴坦	8.2	36.2	41.7	18.2	16.2
左旋氧氟沙星	64.6	26.2	66.7	26.5	30.6
哌拉西林	64.7	54.9	66.7	26.5	30.7
氨曲南	60.8	54.9	53.3	24.2	33.3
头孢噻肟	96.0	91.1	95.5	37.5	64.9
头孢吡肟	43.8	49.4	41.4	8.8	24.7
头孢他啶	58.8	43.9	43.3	14.7	14.7

表 4 2008~2012 年鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌(n=271)	鲍曼不动杆菌(n=266)	嗜麦芽窄食单胞菌(n=40)	洋葱伯克霍尔德菌(n=24)
阿米卡星	26.6	64.8	—	—
环丙沙星	33.9	82.5	—	—
庆大霉素	41.2	87.7	—	—
复方磺胺甲噁唑	—	83.5	8.5	7.1
美罗培南	54.6	73.3	—	0.0
亚胺培南	56.2	72.7	—	—
哌拉西林/他唑巴坦	31.8	86.5	—	—
头孢哌酮/舒巴坦	23.5	48.1	—	—
左旋氧氟沙星	38.4	76.2	15.6	—
哌拉西林	47.4	88.6	—	—

续表 4 2008~2012 年鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌(n=271)	鲍曼不动杆菌(n=266)	嗜麦芽芽孢单胞菌(n=40)	洋葱伯克霍尔德菌(n=24)
氨曲南	46.1	90.9	—	—
头孢噻肟	78.2	86.3	—	—
头孢吡肟	35.4	83.3	—	—
头孢他啶	34.9	85.3	—	8.2
米诺环素	—	31.2	—	4.1

—:CLSI 未提供药敏折点。

表 5 2008~2012 铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	2008 年 (n=22)	2009 年 (n=20)	2010 年 (n=58)	2011 年 (n=76)	2012 年 (n=80)
阿米卡星	40.0	50.0	75.0	68.4	61.8
环丙沙星	50.0	50.0	84.8	94.7	82.3
庆大霉素	75.0	78.6	89.4	94.7	83.5
复方磺胺甲噁唑	60.0	78.6	80.4	95.9	79.7
美罗培南	10.0	7.7	80.9	89.5	82.3
亚胺培南	5.0	7.1	81.2	89.5	82.3
哌拉西林/他唑巴坦	15.0	64.3	77.2	92.5	87.2
头孢哌酮/舒巴坦	10.5	38.5	39.3	39.7	26.6
左旋氧氟沙星	42.1	30.8	78.0	88.0	78.5
哌拉西林	70.0	85.7	88.0	94.7	89.9
氨曲南	80.0	92.9	87.5	93.4	92.4
头孢噻肟	75.0	78.6	84.6	94.7	83.3
头孢吡肟	63.2	76.9	83.0	92.0	83.1
头孢他啶	75.0	78.6	84.8	93.4	81.0
米诺环素	13.6	25.0	25.9	39.4	37.5

3 讨 论

本研究显示,非发酵革兰阴性杆菌是 ICU 革兰阴性杆菌医院感染中最主要的病原菌,5 年分离的非发酵革兰阴性杆菌在全部革兰阴性杆菌中的比例均超过 70%。远高于 2011 年卫生部全国细菌耐药监测网 40.3% 的分离比率^[2]。与孙悦波等^[3]的研究一致。ICU 分离的非发酵革兰阴性杆菌主要是铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌,各年所占比例均在 85% 以上,与卫生部 2011 年全国细菌耐药监测网数据一致^[2]。铜绿假单胞菌的分离数量逐年增高,但自 2010 年起在非发酵革兰阴性杆菌中所占比例呈下降趋势;鲍曼不动杆菌自 2010 年起分离数量明显增加,在非发酵革兰阴性杆菌中的比例呈上升趋势。2008~2009 年以铜绿假单胞菌的分离率最高,自 2010 年开始鲍曼不动杆菌的分离率超过铜绿假单胞菌。这种趋势的发生比国内相关报道要晚 2 年^[4]。可能与医院感染控制工作相关,具体原因有待进一步分析。

在 ICU 非发酵革兰阴性杆菌医院感染中,鲍曼不动杆菌的耐药情况最为严重,耐药率逐年增加,特别是对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率达到 80% 以上。该菌所引起的感染治疗困难,病死率高。鲍曼不动杆菌的耐药机制主要包括耐药酶的产生,外膜蛋白的减少、缺失或突变,药物“外排泵”的形成,药物作用靶位的改变,整合子等耐药基因转移元素的参与 5 个方

面^[5]。有报道表明大剂量的头孢哌酮/舒巴坦联合米诺环素、黏菌素或多黏菌素 B 是可选择的治疗方案^[6]。铜绿假单胞菌的耐药率有逐年降低的趋势,对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率在 2008 年曾高达 80% 以上,所以应该密切监测其在今后的耐药趋势。有研究表明耐亚胺培南的铜绿假单胞菌携带多种金属酶基因,但主要是由于外膜通道蛋白基因 *OprD2* 缺失引起,阿米卡星与头孢他啶或头孢哌酮/舒巴坦联合治疗有效^[7]。

ICU 是对危重症患者集中进行病情监测和治疗的单位,是医院感染的高发区域,患者病情危重,且多伴慢性基础疾病及免疫功能低下,一旦发生医院内感染,将延长患者住院时间,导致医疗总费用的增加,并增加死亡的风险^[8]。非发酵革兰阴性杆菌对抗菌药物不断增强的耐药性已成为抗感染治疗领域的严重问题。因此,ICU 医生应全面评估患者的状况,制定合理的抗感染治疗方案,减少耐药菌的出现,同时加强自身的无菌观念,注重手卫生。医院应建立细菌耐药监测预警制度,发现有耐药菌流行的趋势立即采取措施以减少医院内感染的发生,控制耐药菌在医院内的传播。

参考文献

- [1] Lomovskaya O, Warren MS, Lee A, et al. Identification and characterization of inhibitors of multidrug resistance efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*; novel agents for combination therapy [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(1):105-116.
- [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] 孙悦波,周杰,韩志梅,等. 非发酵菌在 ICU 与非 ICU 病房中的分布及耐药率比较[J]. *中国初级卫生保健*, 2009, 23(4):104-105.
- [4] 朱任媛,张小江,杨启文,等. 卫生部全国细菌耐药监测网 2011 年 ICU 来源细菌耐药监测[J]. *中国临床药理学杂志*, 2012, 28(12): 905-909.
- [5] 朱任媛,张小江,赵颖,等. CHINET 2011 年北京协和医院细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2012, 12(6):428-434.
- [6] Maltezou HC. Metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria: introducing the era of pan-resistance? [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 33(5):405.
- [7] 时东彦,魏宏莲. 5 年间耐亚胺培南铜绿假单胞菌耐药性监测及耐药机制探讨[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(12):1654-1656.
- [8] Rosenthal VD, Guzman S, Orellano PW. Nosocomial infections in medical-surgical intensive care units in Argentina: attributable mortality and length of stay [J]. *Am J Infect Control*, 2003, 31(5):291-295.

(收稿日期:2013-09-15)