

· 论 著 ·

132 株弗劳地枸橼酸杆菌致重症患者医院感染的原因与耐药性分析

温国辉

(广东省东莞市莞城医院检验科, 广东东莞 523000)

摘 要:目的 分析该院重症监护病房患者弗劳地枸橼酸杆菌医院感染的原因和耐药特点,为今后的临床治疗和预防弗劳地枸橼酸杆菌感染提供依据。方法 收集该院 2011 年 12 月至 2014 年 11 月重症监护病房患者的临床标本,常规分离培养细菌,K-B 纸片法进行药敏试验,利用 WHONET 5.6 软件分析处理实验数据。结果 从重症患者分离的弗劳地枸橼酸杆菌以下呼吸道为主,占 64.4%;产 ESBLs 高,达 35.6%;药敏试验表明该菌对亚胺培南、美罗培南、呋喃妥因、卡那霉素、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦都较敏感,耐药率分别为 3.8%、4.5%、8.3%、9.1%、17.4%、18.1%和 22.7%,其余抗菌药物的耐药率均大于 25.0%。结论 弗劳地枸橼酸杆菌引发的重症患者医院感染已日益严重,下呼吸道是其主要感染部位,该菌对临床常用的头孢类、喹诺酮类、氨基糖苷类及多种 β -内酰胺类抗菌药物呈高度耐药,临床应加强耐药性监测,以减少耐药菌株的产生和医院内扩散。

关键词:弗劳地枸橼酸杆菌; 重症患者; 医院感染; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.15.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)15-2145-03

Analysis of the etiology and drug resistance of hospital infection in critically ill patients caused by 132 *Citrobacter freundii*

Wen Guohui

(Department of Clinical Laboratory, Dongguan Guancheng Hospital of Guangdong, Dongguan, Guangdong 523000, China)

Abstract: Objective To analysis of the causes and drug resistance characteristics in ICU patients with *Citrobacter freundii* hospital infections, for the future of clinical treatment and prevention of *Citrobacter freundii* infection provides the basis. Methods Collected our hospitals from December 2011 to November 2014 clinical samples of ICU patients, conventional isolation and culture of bacteria, K-B disk diffusion susceptibility test, using Whonet5.6 software analysis processing tentative data. Results Isolated from Critically ill patients *Citrobacter freundii* lower respiratory tract, accounted for 64.4%; ESBLs producing high, accounted for 35.6%; susceptibility testing showed the bacteria to imipenem, meropenem, nitrofurantoin, kanamycin, amikacin, cefoperazone/sulbactam and piperacillin/tazobactam were more sensitive, drug resistance rates were 3.8%, 4.5%, 8.3%, 9.1%, 17.4%, 18.1% and 22.7%, the rest of antimicrobial drug resistance rates more than 25.0%. Conclusion *Citrobacter freundii* caused critically ill patients hospital infection have become increasingly serious, lower respiratory tract was the main site of infection, the bacteria used in the clinic for cephalosporin, quinolones, aminoglycosides and a variety of internal β -lactam antibiotics were highly resistant, clinicians should strengthen monitoring of drug resistance, to reduce the resistant strains produced and spread within the hospital.

Key words: *Citrobacter freundii*; critically ill patients; hospital infection; drug resistance

随着新型抗菌药物、免疫抑制剂以及各种侵入性治疗手段在重症监护领域的广泛应用,重症监护患者医院获得性感染的发生率有增加的趋势。弗劳地枸橼酸杆菌为条件致病菌,当机体抵抗力低下时,可引起呼吸道、泌尿生殖道以及消化道感染。近年来,弗劳地枸橼酸杆菌已逐渐成为医院感染的常见致病菌之一,在临床分离的肠杆菌中占第 5 位^[1]。随着临床抗菌药物的广泛应用,分离菌株耐药和多重耐药性严重,常有耐亚胺培南菌株的报道,甚至出现泛耐药菌株^[2]。临床医生对此种较少见且耐药严重菌株感染的治疗,常感到棘手。为了解本院重症监护病房弗劳地枸橼酸杆菌感染的临床分离状况及对常用抗菌药物的耐药性,以指导临床合理用药,现收集本院 2011 年 12 月至 2014 年 11 月重症监护病房患者的临床阳性标本 132 例进行回顾性分析,现将结果报道如下。

1 材料与方

1.1 菌株来源 收集本院 2011 年 12 月至 2014 年 11 月重症监护病房患者的临床阳性标本 132 例,包括痰液、血液、尿液、无菌体液,其中男 87 例,女 45 例;年龄 34~93 岁,平均(44 士

9)岁。多数伴有基础疾病,如恶性肿瘤、脑外伤、车祸伤、手术创伤、高血压、糖尿病、肺结核等。所有患者均使用过抗菌药物治疗。同一患者多次分离到的菌株不重复计入。参照中华人民共和国卫生部试行的医院感染诊断标准^[3]。

1.2 仪器与试剂 仪器采用法国生物梅里埃 ATB 微生物鉴定仪和 35℃ 恒温培养箱。绵羊血琼脂平皿、药敏 M-H 平皿均由郑州安图生物工程股份有限公司提供,药敏纸片由英国 Oxoid 公司提供。其他试剂如氧化酶、凝固酶、触酶试剂、快速革兰染色液、配套的鉴定相关试剂板条均购自法国生物梅里埃股份有限公司。

1.3 细菌的鉴定和药敏 菌株的分离培养和鉴定严格按《全国临床检验操作规程》^[4]进行。取合格的标本(痰液培养前均进行涂片,镜检显示每低倍镜视野白细胞/上皮细胞大于 25 为合格痰)接种于血平板、巧克力平板,置 35℃ 培养箱培养 18~24 h 后分离出弗劳地枸橼酸杆菌,用 VITEK2 细菌鉴定仪和肠杆菌科鉴定条进行鉴定,药敏试验采用琼脂纸片扩散法(K-B 法),严格按照美国临床实验室标准化协会(CLSI)^[5]规则和

标准进行结果判断。

1.4 超广谱 β-内酰胺酶 (ESBLs) 检测方法 采用美国临床实验室标准化委员会 (CLSI) 推荐的表型筛选及确证试验, 选择头孢他啶的抑菌圈直径小于或等于 22 mm 或头孢噻肟的抑菌圈直径小于或等于 27 mm 的肠杆菌科细菌为可疑产 ESBLs, 再用纸片法进行确证。用头孢他啶 (30 μg) 和头孢他啶/克拉维酸 (30 μg/10 μg), 头孢噻肟 (30 μg) 和头孢噻肟/克拉维酸 (30 μg/10 μg) 分别测定抑菌圈直径, 加克拉维酸和不加克拉维酸的抑菌圈直径差大于或等于 5 mm 可确认为产 ESBLs 菌株^[6]。同时以大肠埃希菌 ATCC25922 为质控阴性菌株, 以肺炎克雷伯菌 ATCC700603 质控阳性菌株, 所有质控菌株由卫计委临检验中心提供。

1.5 统计学处理 采用 Whonet5.6 软件进行分析处理。

2 结 果

2.1 标本来源分布 132 例阳性标本主要来自痰液 (85 例, 64.4%), 其次来自尿液 (24 例, 18.2%)、无菌体液 (16 例, 12.1%) 和血液 (7 例, 5.3%)。

2.2 药敏试验结果 药敏试验表明弗劳地枸橼酸杆菌对临床常用的头孢类、喹诺酮类、氨基糖苷类及多种 β-内酰胺类抗菌药物呈高度耐药, 对亚胺培南、美罗培南、呋喃妥因、卡那霉素、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦都较敏感, 耐药率分别为 3.8%、4.5%、8.3%、9.1%、17.4%、18.1% 和 22.7%, 其余抗菌药物的耐药率均大于 25.0%, 尤其对氨苄西林、头孢唑林和头孢西丁的耐药率最高, 分别为 69.0%、67.4% 和 66.7%。见表 1。

表 1 132 株弗劳地枸橼酸杆菌对常用 19 种抗菌药物药敏试验情况

抗菌药物	耐药		中介		敏感	
	株数	耐药率	株数	耐药率	株数	耐药率
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
亚胺培南	5	3.8	30	22.7	97	73.5
美罗培南	6	4.5	27	20.4	99	75.0
头孢哌酮/舒巴坦	24	18.1	22	16.7	86	65.2
哌拉西林/他唑巴坦	30	22.7	24	18.1	78	59.1
氨苄西林	91	69.0	6	4.5	35	26.5
头孢唑林	89	67.4	7	5.3	36	27.3
头孢呋辛	67	50.8	13	9.8	52	39.4
头孢他啶	56	42.4	13	9.8	63	47.8
头孢噻肟	54	40.9	12	9.1	66	50.0
头孢吡肟	34	25.8	11	8.3	87	65.9
氨基曲南	55	41.6	16	12.1	61	46.3
头孢西丁	88	66.7	11	8.3	33	25.0
环丙沙星	51	38.7	11	8.3	70	53.0
左氧氟沙星	54	40.9	14	10.6	64	48.5
阿米卡星	23	17.4	30	22.7	79	59.9
庆大霉素	52	39.4	12	9.1	68	51.5
复方磺胺甲噁唑	71	53.8	11	8.3	50	37.9
卡那霉素	12	9.1	26	19.7	94	71.2
呋喃妥因	11	8.3	24	18.2	97	73.5

2.3 产超广谱 β-内酰胺酶 (ESBLs) 菌检测结果 132 株弗劳地枸橼酸杆菌产 ESBLs 为 47 株, 阳性率达 35.6%。

3 讨 论

弗劳地枸橼酸杆菌广泛分布于自然界和医院环境中, 属于条件致病菌, 是重要的医院感染致病菌, 与腹泻和某些肠道外感染有关, 主要引起免疫力功能低下者的医院感染, 近年来, 由该菌引发的感染有所增加, 且感染的部位广泛^[2]。本次调查表明弗劳地枸橼酸杆菌可引起呼吸道、泌尿道、无菌部位甚至血流感染, 以呼吸道为主 (64.4%), 与刘广义^[7]报道相一致。重症监护病房患者易引发医院获得性感染可能与以下因素有关^[8]: (1) 多数伴有基础疾病, 如恶性肿瘤、脑外伤、车祸伤、慢性肝病、手术创伤、高血压、糖尿病、肺结核、化放疗等, 机体免疫功能低下, 是易感人群; (2) 不合理的使用广谱抗菌药物和免疫抑制剂使得机体内菌群失调, 造成条件致病菌感染; (3) 侵入性的检查与治疗如中央静脉插管、气管插管、机械通气、手术创伤、血液透析也易造成条件致病菌感染; (4) 入住 ICU 时间较长, 使得与条件致病菌接触的机会显著增加而造成感染。

本次调查药敏试验表 1 表明弗劳地枸橼酸杆菌对临床常用的头孢类、喹诺酮类、氨基糖苷类及多种 β-内酰胺类抗菌药物呈高度耐药。对氨基青霉素氨苄西林、一代头孢菌素头孢唑林和头霉素类头孢西丁的耐药率最高, 分别为 69.0%、67.4% 和 66.7%, 对二代头孢菌素头孢呋辛的耐药率为 50.8%, 对三代头孢菌素头孢他啶、头孢噻肟的耐药率, 分别为 42.4%、40.9%, 对四代头孢菌素头孢吡肟的耐药率为 25.8%, 对单环 β-内酰胺类氨曲南的耐药率也高达 41.6%, 与石叶夫等^[9]报道相近, 弗劳地枸橼酸杆菌对 β-内酰胺类抗菌药物的耐药机制主要是产 AmpC 酶和超广谱 β-内酰胺酶 (ESBLs), 有些菌株甚至能同时产 AmpC 酶和超广谱 β-内酰胺酶 (ESBLs), 使其对 β-内酰胺类药物的耐药性更加严重, 这些酶可以水解青霉素类、第一、二、三、四代头孢菌素、单环 β-内酰胺类抗菌药物使其失去活性, 本次调查弗氏柠檬酸杆菌的 ESBLs 检出率高达 35.6%, 与相关调查一致^[10]; 对磺胺类复方磺胺甲噁唑的耐药率为 53.8%, 对喹诺酮类环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率分别为 38.7%、40.9%, 临床使用此类药物必须依据药敏试验结果, 对喹诺酮类的耐药机制主要有靶点的改变、耐药性质粒的表达、细菌细胞膜通透性改变^[11]; 对氨基糖苷类卡那霉素、阿米卡星、庆大霉素的耐药率分别为 8.3%、17.4%、39.4%, 卡那霉素、阿米卡星可用于治疗弗劳地枸橼酸杆菌引发的感染^[1], 对氨基糖苷类的耐药机制主要是修饰酶活性的改变, 使氨基糖苷类修饰酶乙酰化, 导致氨基糖苷类结构的改变, 阻止这类抗菌药物和它的核糖体靶位相互作用, 从而产生耐药; 对碳青霉烯类亚胺培南、美罗培南的耐药率最低, 分别为 3.8%、4.5%, 可作为临床治疗弗劳地枸橼酸杆菌感染的首选药物, 但也有耐药菌株的产生, 应引起临床的重视, 其耐药机制为由 KPC 酶、AmpC 酶、ESBLs、膜孔蛋白缺失等共同作用所形成, 多数耐药基因定位在质粒上引起耐药性的播散^[12]; 对呋喃类呋喃妥因、含酶抑制剂头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦都较敏感, 耐药率分别为 9.1%、18.1% 和 22.7%, 与胡龙华等^[13]报道基本相一致, 可作为临床治疗的首选药物。

总之, 弗劳地枸橼酸杆菌已成为医院感染菌分离率较高的肠杆菌科细菌, 易引起重症患者不同部位感染, 该菌耐药性强, 尤其对 β-内酰胺类抗菌药物, 抗菌药物选择范围窄, 治疗困难, 临床应重视对多重耐药弗劳地枸橼酸杆菌的 (下转第 2149 页)

精液液化时间为(29.3±8.2)min,而健康男性平均为(23.9±6.7)min,精液液化时间过长也会影响精子向前运动的速率,进一步加重受孕困难。AsAb 检测呈阳性的患者精子存活率更低,平均为(40.3±8.7)%,并且这部分患者 a+b 级精子活力也相对较弱,精液液化时间长,血清中炎性因子数量也相应增多,证实 AsAb 的检测与精液主要参数有一定程度的相关性^[16]。

由于免疫反应在不育男性体内产生的 AsAb 一般临床上采用肾上腺皮质激素类药物如泼尼松进行小剂量的持续给药治疗,大剂量间断给药或者冲击治疗^[17]。但肾上腺皮质激素类药物容易引起不良反应,停药后也容易引起“反跳现象”,因此也不可完全依赖激素治疗^[18-19]。不论是育男性还是健康男士都要有一定的预防意识,健康饮食,避免抽烟酗酒,培养良好的生活作息习惯,才能更好的成功孕育新生命。

综上所述,血液中抗精子抗体与精液各项参数有一定的关联,精液与血液中抗精子抗体的检测可以作为一种诊断不育症患者的手段,值得广泛推荐。

参考文献

[1] 侯丽艳,周猷,茅群霞,等. 安徽省蚌埠市新婚人群不孕症发生率分析[J]. 中国计划生育学杂志,2011,19(5):285-287.

[2] 张磊磊,张祥盛,邢绍芝,等. 血清抗精子抗体与热休克蛋白在不孕症子宫内膜表达的相关性[J]. 中国妇幼保健,2011,26(9):1353-1354.

[3] 高爱梅,郭东晓,裴凌云,等. 不孕不育症影响因素的研究[J]. 中国妇幼保健,2011,26(21):3280-3281.

[4] 何江,余伍忠,邹红云,等. 吸烟对男性不育患者精子活力和动态参数的影响及相关性研究[J]. 检验医学,2011,26(4):217-221.

[5] 汤丽莎,许娟,周明连,等. 江苏连云港地区不育症规范化诊治情况[J]. 江苏医药,2011,37(10):1161-1163.

[6] 冯晓军,张嵘,张斌,等. 不孕不育症家庭男性成员抑郁焦虑状况及相关因素[J]. 中国心理卫生杂志,2012,26(2):96-97.

(上接第 2146 页)

监测和控制。一旦发生感染,应及时采集标本送检,根据药敏试验结果合理选用抗菌药物。同时加强重症监护病房的环境监测和消毒,防止耐药菌株的产生和传播,尽早控制感染。在经验治疗上可选用亚胺培南、美罗培南、呋喃妥因、卡那霉素、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦。

参考文献

[1] 刘红梅,姜玉昌. 枸橼酸杆菌医院感染特点及耐药性检测[J]. 中国实验诊断学,2011,15(6):1083-1085.

[2] 骆俊,朱德妹,徐晓刚,等. 泛耐药弗劳地枸橼酸杆菌 β-内酰胺酶及同源性[J]. 中华传染病杂志,2006,24(5):291-295.

[3] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志,2001,81(5):314-316.

[4] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[S]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2011:801-822.

[5] Clinical and Laboratory Standards Institute. M07/A8-2014 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Wayne,PA,USA:CLSI,2014.

[7] 崔仁杰,傅强,包玉倩,等. 2 型糖尿病男性患者性功能及性激素水平的临床研究[J]. 中国糖尿病杂志,2013,21(12):1108-1111.

[8] 胡瑞义. 老年男性性功能障碍危险因素[J]. 中国老年学杂志,2013,33(17):4240-4241.

[9] 于建春,王苏梅,刘秀丽,等. 育龄人群不孕不育影响因素分析[J]. 中国妇幼保健,2012,27(4):579-581.

[10] 曾文军,陈群,皮红泉,等. 解脲脲原体生物群及抗精子抗体与男性不育的相关性探讨[J]. 山东医药,2011,51(7):80-82.

[11] 陈延斌,吕祺. 女性不孕及流产患者 5 种免疫抗体检测分析[J]. 中国妇幼保健,2012,27(10):1524-1525.

[12] 李亚玲,娄庆文,陈晓光,等. 精子质量、性激素、排卵联合检测在不孕不育症病因分析中的应用[J]. 山东医药,2011,51(3):100.

[13] 乜照燕,吴海峰,张娜,等. 不同年龄不育症患者精液质量检查结果分析[J]. 山东医药,2011,51(47):74-75.

[14] 卢礼兵,陈娇,冯云,等. 炎症细胞因子诱导 Tca8113 细胞表达 PD-L1 的作用研究[J]. 四川大学学报:医学版,2013,44(1):42-45.

[15] 黄玉青,田丹. 益肾活血法联合中医周期疗法治疗抗精子抗体阳性不孕患者的临床观察[J]. 广州中医药大学学报,2012,29(3):236-238.

[16] 陈雪峰,朱卫中. 血清、精液抗精子抗体检测方法评价[J]. 中国计划生育学杂志,2011,19(6):372-374.

[17] 詹扬,韦英杰,王长梅,等. 淫羊藿总黄酮对泼尼松龙诱导斑马鱼致骨质疏松的防治作用[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(4):251-255.

[18] 蒋亚玲,邢福祺,李冰,等. 口服泼尼松在预防中、重度卵巢过度刺激综合征中的应用[J]. 实用医学杂志,2011,27(1):91-93.

[19] 龚道元,李子萍,庄锡伟,等. 男性不育症患者精子 DNA 完整性与精液分析参数相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(19):2321-2322.

(收稿日期:2015-04-30)

[6] 李永祥,祝建军,宋秀兰,等. 不同时期肠杆菌科细菌产 ESBLs 及耐药性的监测[J]. 中国微生态学杂志,2012,24(5):430-436.

[7] 刘广义. 156 株弗氏柠檬酸杆菌感染的分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(14):3040-3041.

[8] 李霞,王利平,张珊珊. ICU 医院感染的危险因素分析及预防对策[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(2):367-368.

[9] 石叶夫,吕玉明. 97 株枸橼酸杆菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志,2013,23(4):958-962.

[10] 张彩霞,徐妍娜. 肠杆菌科细菌肺部感染病原菌分布与耐药性监测[J]. 中国微生态学杂志,2014,26(5):578-581.

[11] 许建成,周琪,刘韶晖,等. 连续 5 年临床分离弗劳地枸橼酸杆菌的耐药变迁[J]. 现代预防医学,2009,36(9):1741-1742.

[12] 胡丽庆,孙定河,史煜波,等. 碳青霉烯类药物耐药的弗劳地枸橼酸杆菌耐药机制研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2011,31(12):1099-1103.

[13] 胡龙华,胡雪飞,熊建球,等. 弗劳地枸橼酸杆菌的临床分布及耐药特性分析[J]. 中国微生态学杂志,2010,22(8):724-729.

(收稿日期:2015-04-08)