

• 论 著 •

2013—2015 年重症监护室常见病原菌耐药性变迁

张小莉¹, 卢 叶^{2△}

(1 江苏省宜兴市人民医院检验科 214200; 2 江苏省江苏大学医学院, 江苏镇江 212013)

摘要:目的 分析 2013—2015 年该院重症监护室临床标本分离病原菌的耐药性变迁, 指导临床合理用药。方法 细菌鉴定采用美国 BD 公司生产的 Phoenix 100 全自动细菌药敏鉴定仪, 补充药敏试验采用纸片扩散法, 药敏结果根据美国临床和实验室标准协会标准进行判读, 数据使用 WHONET5.6 软件进行统计分析。结果 2013—2015 年该院总共分离出病原菌 1 366 株, 其中革兰阴性细菌占 90.9%, 革兰阳性细菌占 7.5%, 真菌占 1.6%。排名前 4 位的病原菌分别是肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌及黏质沙雷菌, 分别占 34.3%、18.6%、12.5%、9.8%。2013—2015 年除复方磺胺甲噁唑外, 鲍曼不动杆菌对其余各抗菌药物耐药率均在 70.0% 以上, 铜绿假单胞菌对氨基糖苷类的耐药率最高 (70.7%), 2013—2015 年间除头孢他啶、阿米卡星、复方磺胺甲噁唑和氯霉素外, 黏质沙雷菌对其他抗菌药物的耐药率均在 80.0% 以上。结论 重症监护室常见病原菌对抗菌药物耐药率居高不下, 耐药情况严重, 多重耐药菌株检出量增多, 临床需合理使用抗菌药物, 加强院感防控。

关键词:重症监护室; 耐药率; 病原菌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.03.017 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2017)03-0334-03

Drug resistance change of common pathogenic bacteria in ICU during 2013—2015

ZHANG Xiaoli¹, LU Ye^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Yixing Municipal People's Hospital, Yixing, Jiangsu 214200, China;

2. School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212013, China)

Abstract: Objective To analyze the drug resistance change of pathogenic bacteria isolated from ICU during 2013—2015 so as to guide reasonable drug use in clinic. **Methods** The bacterial identification adopted the Phoenix 100 automatic bacterial susceptibility identification system produce by BD Company, the drug susceptibility testing results was interpreted by CLSI and the data of drug susceptibility testing results were performed the statistical analysis by WHONET5.6 software. **Results** A total of 1 366 strains of pathogenic bacteria were isolated in this hospital during 2013—2015, in which Gram-negative bacteria accounted for 90.0%, Gram-positive bacteria accounted for 7.5% and fungi accounted for 1.6%. The top four pathogens were *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* (A.) *baumannii*, *Pseudomonas* (P.) *aeruginosa* and *Serratia* (S.) *marcescens*, accounting for 34.3%, 18.6%, 12.5% and 9.8% respectively. Except for trimethoprim-sulfamethoxazole, the resistance rates of A. *baumannii* to other antibacterial drugs were more than 70.0%; the drug resistance of P. *aeruginosa* to aztreonam was highest (70.7%); except for ceftazidime, amikacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and chloramphenicol, the resistance rates of S. *marcescens* to other antibacterial drugs were more than 80.0%. **Conclusion** The resistance rates of common pathogenic bacteria in ICU to antibacterial drugs stay at the high level, the drug resistance situation is serious, the detection amount of multi-drug resistant bacterial strains is increased. Clinic should rationally use antibacterial drugs. The prevention and control of nosocomial infection should be strengthened.

Key words: intensive care unit; drug resistance rate; pathogenic bacteria

重症监护室患者具有病情严重和机体免疫力低下等特点, 加上侵入性治疗和长期使用广谱抗菌药物, 使得重症监护室患者更易受到细菌感染。同时, 多重耐药和泛耐药菌株的出现, 对抗菌药物的使用提出了巨大的挑战。因此了解重症监护室主要病原菌的耐药性变迁十分重要, 不仅可以指导临床合理使用抗菌药物, 还可以对重症监护室常见病原菌耐药率进行长期的监测, 对医院感染及合理用药作出评价。本研究对 2013—2015 年本院重症监护室病原菌的耐药率进行回顾性分析, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 回顾性分析本院重症监护室 2013 年 1 月至 2015 年 12 月临床送检标本, 剔除同一患者同一部位分离出的相同菌株, 共有 1 366 株病原菌纳入统计。

1.2 仪器与试剂 细菌鉴定与药敏试验采用美国 BD 公司生产的 Phoenix100 全自动细菌鉴定仪, 药敏纸片购于英国 Oxoid

公司, MH 培养基购于科玛嘉公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及处理 按《临床微生物检验标准化操作》进行标本的采集与培养。

1.3.2 药敏试验与结果判读 质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853。病原菌鉴定程序按《全国临床检验操作规程 (第 3 版)》进行, 药敏试验根据美国临床实验室标准协会 (CLSI2013 版) 标准判断结果。

1.4 统计学处理 所有数据录入采用 WHONET5.6 统计软件。

2 结 果

2.1 病原菌分布 2013—2015 年从本院重症监护室送检标本中共检出 1 366 株病原菌, 其中革兰阴性菌 1 242 株 (90.9%); 革兰阳性菌 102 株 (7.5%), 真菌 22 株 (1.6%)。病

原菌主要以革兰阴性菌为主,排名前 4 位的病原菌分别是肺炎克雷伯菌(34. 3%)、鲍曼不动杆菌(18. 6%)、铜绿假单胞菌(12. 5%)、黏质沙雷氏菌(9. 8%)。

表 1 2013—2015 年肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药率及敏感率(%)

抗菌药物	2013 年 (n=115)		2014 年 (n=206)		2015 年 (n=147)	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
哌拉西林	73. 5	22. 1	71. 8	4. 9	70. 3	27. 6
阿莫西林/克拉维酸	60. 9	36. 5	61. 7	1. 9	62. 6	34. 0
氨苄西林/舒巴坦	69. 4	25. 2	68. 9	1. 5	68. 1	29. 2
哌拉西林/他唑巴坦	60. 9	38. 3	63. 1	1. 9	64. 7	34. 0
头孢他啶	37. 7	42. 1	27. 7	29. 1	29. 9	47. 6
头孢吡肟	61. 7	33. 0	55. 6	6. 3	52. 4	39. 5
氨曲南	65. 2	33. 0	65. 0	34. 5	61. 9	38. 1
亚胺培南	43. 5	53	49. 5	47. 1	46. 3	51. 7
美罗培南	27. 2	72. 8	27. 0	70. 6	34. 0	66. 0
阿米卡星	1. 7	97. 4	1. 9	98. 1	1. 4	98. 6
庆大霉素	21. 1	78. 9	39. 2	60. 3	37. 8	62. 2
环丙沙星	11. 5	85. 8	5. 9	91. 7	20. 0	79. 3
左氧氟沙星	7. 9	90. 4	4. 9	93. 6	16. 6	82. 1
复方磺胺甲噁唑	31. 3	67. 8	36. 4	63. 1	38. 1	61. 9
氯霉素	23. 0	75. 2	21. 2	75. 9	20. 0	75. 7
四环素	29. 8	70. 2	42. 2	57. 8	40. 0	59. 3
多粘菌素 B	0. 0	100. 0	0. 0	100. 0	0. 0	100. 0

表 2 2013—2015 黏质沙雷菌对抗菌药物的耐药率及敏感率(%)

抗菌药物	2013 年 (n=23)		2014 年 (n=65)		2015 年 (n=41)	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
哌拉西林	95. 2	4. 8	98. 4	1. 6	95. 6	4. 4
哌拉西林/他唑巴坦	91. 3	4. 3	90. 8	9. 2	80. 4	19. 6
头孢他啶	21. 7	26. 1	6. 2	13. 8	6. 5	17. 4
头孢噻肟	95. 5	4. 5	98. 4	1. 6	95. 7	4. 3
头孢吡肟	91. 3	8. 7	98. 5	1. 5	93. 5	6. 5
氨曲南	91. 3	8. 7	90. 8	9. 2	82. 2	6. 7
亚胺培南	91. 3	8. 7	92. 3	7. 7	80. 4	19. 6
美罗培南	91. 3	8. 7	92. 3	7. 7	80. 4	19. 6
阿米卡星	0. 0	100. 0	0. 0	100. 0	0. 0	100. 0
庆大霉素	87. 0	13. 0	96. 9	3. 1	87. 0	13. 0
环丙沙星	86. 4	4. 5	96. 9	1. 5	89. 1	8. 7
左氧氟沙星	82. 6	17. 4	98. 5	1. 5	89. 1	8. 7
复方磺胺甲噁唑	9. 1	86. 4	1. 5	98. 5	0. 0	100. 0
氯霉素	18. 2	0. 0	9. 5	0. 0	6. 8	0. 0

2. 2 病原菌耐药率 3 年内肺炎克雷伯菌对阿米卡星、左旋氧氟沙星、氯霉素耐药率较低;对哌拉西林耐药率最高,3 年间耐药率均大于 70. 0%;对头孢他啶的耐药率低于头孢吡肟;碳青霉烯酶类药物:亚胺培南耐药率较稳定,但高于美罗培南。

复方酶抑制剂类药物和氨曲南耐药率均较稳定为 60. 0%,具体数据见表 1。2013—2015 年间黏质沙雷菌对阿米卡星的耐药率为 0. 0%,对哌拉西林、头孢噻肟、头孢吡肟在 3 年内的耐药率均高于 90. 0%;对头孢他啶的耐药率明显低于头孢噻肟、头孢吡肟;对哌拉西林/他唑巴坦、氨曲南、复方磺胺甲噁唑和氯霉素耐药率从 2014 年开始下降;对环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率在 2014 年达到最高(>96. 0%);黏质沙雷菌对亚胺培南和美罗培南耐药率 3 年间均大于 80. 0%,具体数据见表 2。鲍曼不动杆菌的检出量逐年增加,药敏实验结果显示,3 年内鲍曼不动杆菌对抗菌药物的耐药率除复方磺胺甲噁唑外总体都在 70. 0%以上,具体数据见表 3。3 年间铜绿假单胞菌对阿米卡星的耐药率最低(<10. 0%);2013 年除氨曲南以外的抗菌药物的耐药率均<30. 0%,而 2015 年除庆大霉素外其余抗菌药物的耐药率均>50. 0%,具体数据见表 4。

表 3 2013—2015 年鲍曼不动杆菌对抗菌药物的耐药率及敏感率(%)

抗菌药物	2013 年 (n=54)		2014 年 (n=124)		2015 年 (n=147)	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
氨苄西林/舒巴坦	76. 5	17. 6	81. 4	16. 9	84. 7	15. 3
哌拉西林/他唑巴坦	81. 5	18. 5	83. 7	16. 3	84. 2	14. 5
头孢他啶	81. 5	16. 7	82. 3	17. 7	86. 7	13. 3
头孢吡肟	79. 6	20. 4	83. 1	15. 3	85. 5	14. 5
氨曲南	92. 2	3. 9	98. 4	1. 6	96. 1	0. 0
亚胺培南	79. 6	20. 4	80. 6	17. 7	83. 7	14. 3
美罗培南	79. 6	20. 4	79. 0	19. 4	83. 7	14. 3
阿米卡星	72. 2	27. 8	71. 8	25. 8	84. 2	14. 5
庆大霉素	77. 8	13. 0	83. 9	6. 5	84. 2	14. 5
环丙沙星	80. 4	19. 6	83. 1	16. 9	84. 2	15. 8
左氧氟沙星	81. 5	18. 5	81. 5	18. 5	84. 2	15. 8
复方磺胺甲噁唑	53. 7	44. 4	65. 3	33. 9	47. 9	43. 8
四环素	78. 4	11. 8	87. 1	12. 1	81. 7	16. 9
多粘菌素 B	0. 0	100. 0	0. 0	100. 0	0. 0	100. 0

表 4 2013—2015 年铜绿假单胞对抗菌药物的耐药率及敏感率(%)

抗菌药物	2013 年(n=46)		2014 年(n=84)		2015 年(n=46)	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
哌拉西林	33. 3	55. 6	60. 7	38. 1	58. 5	39. 0
哌拉西林/他唑巴坦	31. 8	56. 8	58. 3	41. 7	56. 1	41. 5
头孢他啶	19. 6	67. 4	50. 6	47. 0	58. 5	39. 0
头孢吡肟	28. 3	54. 3	59. 5	33. 3	65. 9	31. 7
氨曲南	54. 3	37. 0	65. 1	27. 7	70. 7	22. 0
亚胺培南	26. 1	69. 6	53. 6	38. 1	65. 9	34. 1
美罗培南	21. 7	69. 6	51. 8	44. 6	58. 5	36. 6
阿米卡星	8. 7	91. 3	4. 8	95. 2	9. 8	90. 2
庆大霉素	17. 4	73. 9	17. 9	77. 4	17. 1	78. 0
环丙沙星	17. 4	82. 6	54. 2	43. 4	52. 5	45. 7
左氧氟沙星	17. 4	69. 6	54. 8	42. 9	52. 5	45. 7
多粘菌素 B	0. 0	100. 0	0. 0	100. 0	0. 0	100. 0

3 讨 论

本研究共统计重症监护室临床分离的病原菌 1 366 株,其中排名前 4 位的病原菌分别是肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和黏质沙雷菌,与王毅等^[1]、黄艳等^[2]报道的重症监护室的主要病原菌构成不同,本院黏质沙雷菌的检出率高于王毅等^[1]的报道结果。

肺炎克雷伯菌对阿米卡星、左氧氟沙星和氯霉素的耐药率低,可能与临床使用量较少有关。 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂(阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦等)类抗菌药物作为肺炎克雷伯菌轻度感染的首选药物,3 年耐药率均高于 60.0%,而作为治疗产 ESBLs 肠杆菌科细菌重症感染的碳青霉烯酶类抗菌药物仍然对肺炎克雷伯菌有较低耐药率^[3]。肺炎克雷伯菌对碳青霉烯酶类抗菌药物的耐药机制包括碳青霉烯酶的产生、AmpC 酶的过度表达合并外膜孔蛋白的丢失、碳青霉烯酶类高亲和位点 PBP2 的数量下降、缺失或亲和力下调等等,其中最常见的是产碳青霉烯酶类水解酶。目前我国报道的耐药机制以产 KPC-2 型碳青霉烯酶为主,同时 CTX-M-9、SHV、TEM 型 β -内酰胺酶也是造成多重耐药的原因^[4]。

本研究黏质沙雷菌仅对复方磺胺甲噁唑、氯霉素、阿米卡星的耐药率较低,对其他抗菌药物的耐药率多数都大于 85.0%,对三代、四代头孢类抗菌药物的耐药率最高达到了 98.5%,提示临床如使用头孢他啶时需加大用药剂量。黏质沙雷菌对 β -内酰胺类抗菌药物的耐药机制主要是产生各种染色体和质粒介导的 β -内酰胺酶,包括 AmpC 酶、超广谱 β -内酰胺酶和碳青霉烯酶。谢在海等^[5]的研究中,黏质沙雷菌的超广谱 β -内酰胺酶的耐药基因型主要为 CTX-M 型,该耐药基因的特点是对头孢噻肟的水解活性要远大于头孢他啶,本组资料中黏质沙雷菌对头孢噻肟的耐药率要远高于头孢他啶,可能与此有关,具体有待进一步研究证实。2013 年黏质沙雷菌对碳青霉烯类抗菌药物(亚胺培南、美罗培南)耐药率达到了 91.3%,虽然 2015 年耐药率有所下降,但仍远高于 2014 年中国细菌耐药性监测网(CHINET)的监测数据^[6]。张嵘等^[7]在 2007 年首次报道产 KPC-2 型碳青霉烯酶的黏质沙雷菌,其他还包括 A 类金属酶 SME-1、SME-2 和 B 类金属酶 IMP-1、IMP-6 和 VIM-2,另外主动外排机制的过度表达和外膜通透性增加也是相关因素^[8]。重症监护病房里耐碳青霉烯类肠杆菌菌株数量的增加,可能与克隆菌株在病房里流行传播有关,这将给患者的治疗和预后增加威胁。

本研究中鲍曼不动杆菌耐药严重,且为多重耐药菌。除复方磺胺甲噁唑外,鲍曼不动杆菌对其余各抗菌药物耐药率均在 70.0%以上,且耐药率在逐年上升。其中亚胺培南和美罗培南的耐药率远高于 2014 年中国 CHINET 细菌耐药性监测网的数据^[6],这可能与 OXA-23 型基因在鲍曼不动杆菌中传播并且与医院存在定植株、克隆株有关,同时产生的抗菌药物灭活酶、药物作用靶位的改变、外排泵的过度表达、生物被膜的形成等都是导致其多重耐药的重要因素^[9-10]。

铜绿假单胞菌耐药机制复杂,且对多种抗菌药物固有耐药。本研究结果显示本院重症监护室检出的铜绿假单胞菌对阿米卡星的耐药率低,小于 10.0%,对头孢类、碳青霉烯类、喹诺酮类抗菌药物耐药率均增高明显。其耐药机制主要为产生

多种水解酶、外膜的通透性障碍、主动外排系统的表达等^[11]。铜绿假单胞菌对 β -内酰胺类药物产生耐药的主要原因是产生 β -内酰胺酶如超广谱 β -内酰胺酶、碳青霉烯酶、AmpC 酶等。OprD 孔道是亚胺培南和部分美罗培南进入细菌的特异性通道,该孔道的缺失是引起碳青霉烯酶类药物耐药的主要原因^[12]。

综上所述,重症监护病房里主要病原菌耐药情况严重,尤其是对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率居高不下,所以,加强对重症监护室病原菌的流行及耐药性监测,根据药敏结果合理、有针对性用药是控制重症监护室耐药菌出现的重要措施,同时提高医护人员的手卫生管理、严格执行环境、医疗器械消毒措施也是减少重症监护室感染发生的重要环节。

参考文献

[1] 王毅,徐恩洁,季萍,等. ICU 患者感染病原菌分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(15): 3402-3404.

[2] 黄艳,汪宏良,柯俊. ICU 患者病原菌的分布及耐药性分析[J]. 实验与检验医学, 2014, 32(4): 448-449.

[3] 周华,李光辉,陈佰义,等. 中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染对应策略专家共识[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(24): 1847-1856.

[4] 李桂秋,崔兰英,陈淑兰,等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌的耐药机制研究[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(11): 1272-1274.

[5] 谢在海,朱元祺,李莉,等. 粘质沙雷菌 β -内酰胺类耐药基因研究[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(3): 431-434.

[6] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401-410.

[7] 张嵘,蔡加昌,周宏伟,等. 对亚胺培南耐药粘质沙雷菌中质粒介导 KPC-2 型碳青霉烯酶的研究分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2007, 27(8): 734-738.

[8] Mataseje LF, Boyd DA, Delport J, et al. Serratia marcescens harbouring SME-type class A carbapenemases in Canada and the presence of blaSME on a novel genomic island, SmarGII-1[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(7): 1825-1829.

[9] 曹伟,姚冬梅,郑荣,等. 鲍氏不动杆菌耐药性与产 β -内酰胺酶的关系分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(16): 2185-2187.

[10] Evans BA, Hamouda A, Amyes SG. The rise of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(2): 223-238.

[11] 张妍. 铜绿假单胞菌对碳青霉烯酶类抗菌药物的耐药机制研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(17): 2548-2550.

[12] 左虹. 铜绿假单胞菌医院感染现状及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(2): 159-160.