

• 论 著 •

2011—2019 年嗜麦芽窄食单胞菌的临床分布及耐药性分析

王 瑜^{1,2}, 王丽凤², 常 悦², 杨继勇², 韩 瑞¹, 王成彬^{1,2△}

1. 河北北方学院, 河北张家口 075000; 2. 中国人民解放军总医院第一医学中心检验科, 北京 100853

摘 要:目的 调查中国人民解放军总医院第一医学中心患者分离的嗜麦芽窄食单胞菌(PMA)在临床标本中的分布及耐药性变迁,为临床医生合理使用抗菌药物提供参考依据。方法 收集 2011—2019 年中国人民解放军总医院第一医学中心患者送检的各类标本中分离的 PMA,采用 VITEK 2 Compact 细菌鉴定系统或 VITEK MS 质谱仪进行细菌鉴定,抗菌药物药敏试验采用 K-B 法,数据采用 WHONET 5.6 软件进行分析。结果 去除同一患者同一部位分离的重复菌株,共分离 PMA 2 395 株,该菌在中老年(>60 岁)患者中分离率较高,占 67.7%;菌株主要来源于下呼吸道标本(71.8%),其次是尿液标本(7.3%)、引流液(6.2%)、血液(2.8%)。PMA 分离数量前 3 位的科室分别为呼吸科、神经内科和急诊科。在美国临床和实验室标准协会推荐的几种抗菌药物中,PMA 对复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星和米诺环素耐药率均比较低,分别为 1.4%~8.7%、7.5%~14.6%、0.0%~1.3%。不同标本来源的菌株耐药率存在差异,下呼吸道标本和尿液标本中分离的菌株对左氧氟沙星耐药率较高,分别为 11.9%和 17.3%;血液标本分离的菌株对复方磺胺甲噁唑和左氧氟沙星具有较高的耐药率,均为 9.1%。结论 不同标本类型分离的菌株对常用抗菌药物的耐药率存在差异,临床应积极开展细菌耐药性监测,为临床治疗提供用药的参考信息,有助于减少经验性用药,对不同分离部位的菌株选用敏感性较高的药物,有助于减少在大量抗菌药物使用压力下产生的多耐药细菌。

关键词:嗜麦芽窄食单胞菌; 临床分布; 耐药性; 抗菌药物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.23.019 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2021)23-2910-04 **文献标志码:**A

Analysis of clinical distribution and drug resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* from 2011 to 2019

WANG Yu^{1,2}, WANG Lifeng², CHANG Yue², YANG Jiyong², HAN Rui¹, WANG Chengbin^{1,2△}

1. Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. Department of Clinical

Laboratory, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract: Objective To investigate the distribution and drug resistance changes of *Stenotrophomonas maltophilia* (PMA) isolated from patients in the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital in clinical specimens, and to provide reference for the rational use of antibacterial drugs by clinicians. **Methods** Collected PMA separated from various specimens submitted by patients at the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital from 2011 to 2019, used VITEK 2 Compact bacterial identification system or VITEK MS mass spectrometer for bacterial identification, K-B method was used for antimicrobial drug susceptibility test, and the data were analyzed by WHONET 5.6 software. **Results** Removed the duplicate strains isolated from the same part of the same patient, and isolated PMA 2 395 strains. The isolation rate of the bacteria in middle-aged and elderly patients (>60 years old) was relatively high, accounting for 67.7%. Strains were mainly derived from lower respiratory tract specimens (71.8%), followed by urine specimens (7.3%), drainage fluid (6.2%), and blood (2.8%). The top 3 departments in the number of PMA were respiratory department, neurology department and emergency department. Among the several antibacterial drugs recommended by the American Clinical and Laboratory Standards Institute, the resistance rates of PMA to compound sulfamethoxazole, levofloxacin and minocycline were relatively low, respectively 1.4%—8.7%, 7.5%—14.6%, 0.0%—1.3%. The drug resistance rates of strains from different specimen sources were different. The strains isolated from lower respiratory tract specimens and urine specimens had high resistance to levofloxacin, which were

作者简介:王瑜,女,技师,主要从事微生物耐药机制与流行病学方面的研究。△ **通信作者,** E-mail: wangcb301@163.com。

本文引用格式:王瑜,王丽凤,常悦,等. 2011—2019 年嗜麦芽窄食单胞菌的临床分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(23): 2910-2913.

11.9% and 17.3%, respectively; the strains isolated from blood specimens had high resistance rates to compound sulfamethoxazole and levofloxacin, both of which were 9.1%. **Conclusion** Strains isolated from different specimen types have different resistance rates to commonly used antibacterial drugs. The clinic should actively carry out bacterial resistance monitoring to provide reference information on medication for clinical treatment, which helps to reduce empirical medication, and selects more sensitive drugs for the strains of different isolated parts, which helps to reduce the multi-drug resistant bacteria that are produced under the pressure of a large number of antibacterial drugs.

Key words: *Stenotrophomonas maltophilia*; clinical distribution; drug resistance; antibacterial drugs

嗜麦芽窄食单胞菌(PMA)是一种需氧生长的革兰阴性非发酵菌,广泛存在于自然界与医院环境中^[1-2]。PMA 主要导致免疫力低下的人群发生严重感染,近年来,PMA 引起的感染发病率逐年上升,位列于铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌之后^[3]。PMA 对一些常用于治疗院内感染的抗菌药物天然耐药,这给临床治疗造成了较大的挑战^[4],导致感染患者接受有效抗菌药物治疗延迟。因此,本研究回顾性分析中国人民解放军总医院第一医学中心(下称本院)2011—2019 年分离的 2 395 株 PMA(去除同一患者、同一部位的重复菌株)的临床分布和耐药率变迁,以便及时掌握本院 PMA 的病原学特征,为临床合理使用抗菌药物提供相应的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2011—2019 年各科室送检标本(包括痰液、尿液、血液、胸腔积液、腹水等)分离的 PMA 为研究对象,去除同一患者、同一部位的重复菌株。本研究使用菌种库中留存的细菌,故无需伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 Bio-Merieux VITEK MS 质谱仪和 VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定药敏仪(法国 BioMerieux 公司);游标卡尺(日本 Mitutoyo 公司)。哥伦比亚血琼脂平板、中国蓝平板和 M-H 琼脂培养基(郑州安图生物工程股份有限公司);抗菌药物纸片(英国 Oxoid 公司);质控菌株:大肠埃希菌 ATCC 25922、ATCC 8739,铜绿假单胞菌 ATCC 27853(原中华人民共和国卫生部临床检验中心)。

1.3 方法 严格按照《全国临床检验操作规程》进行菌株分离培养,在生物安全柜中将患者标本接种于哥伦比亚血琼脂平板(含 5% 羊血)与中国蓝平板上,将平板置于 35℃ 恒温培养箱中孵育 24 h。分离出单个细菌菌落以后,采用 Bio-Merieux VITEK MS 质谱仪和 VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定药敏仪进行细菌鉴定。复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星、米诺环素的药敏试验采用 K-B 法,挑取 3~5 个单个菌落配置成 0.5 麦氏浊度的菌悬液。用无菌棉拭子蘸取菌液,在管内壁将多余的菌液旋转挤去后,在水解酪蛋白 M-H 琼脂培养基的琼脂表面均匀涂抹接种 3 次,每次旋转

平板 60°,最后沿平板内缘涂抹一周。平板置室温下干燥 3~5 min,用无菌镊子将含有定量抗菌药物的纸片紧贴于琼脂表面。将平板置于 35℃ 孵育 16~18 h 后查看培养结果,用游标卡尺测量抑菌圈直径。按照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2020 年版的标准判读结果。

1.4 统计学处理 采用 WHONET 5.6 软件对药敏试验结果进行统计分析。

2 结果

2.1 PMA 检出情况 2011—2019 年本院共分离 PMA 2 395 株(去除同一患者、同一部位的重复菌株)。患者年龄分布:0~20 岁 51 株(2.1%);>20~40 岁 207 株(8.6%),>40~60 岁 515 株(21.5%),>60~80 岁 984 株(41.1%),>80~100 岁 638 株(26.6%)。60 岁以上中老年患者是 PMA 分离的主要人群,其中男性 1 651 株(68.9%),女性 744 株(31.1%),男性患者分离居多。

2.2 PMA 标本类型分布情况 PMA 在多种标本中均有检出,其标本类型分别为下呼吸道标本 1 720 株(71.8%),尿液 174 株(7.3%),引流液 149 株(6.2%),血液 66 株(2.8%),胆汁 54 株(2.3%),胸腔积液/腹水 51 株(2.1%),分泌物 40 株(1.7%),其他 141 株(5.9%)。其中下呼吸道标本包括痰液、气管吸出物、肺泡灌洗液。

2.3 PMA 检出科室分布情况 PMA 检出科室分布广泛,菌株分离数量分别为呼吸科 529 株(22.1%),神经内科 208 株(8.7%),急诊科 206 株(8.6%),肝胆外科 183 株(7.6%),外科监护室 174 株(7.3%),肾病科 124 株(5.2%),心血管内科 121 株(5.1%),血液病科 112 株(4.7%),其他 738 株(30.8%)。

2.4 PMA 药敏试验结果 药敏试验结果显示,2011—2019 PMA 对复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星、米诺环素的总体耐药率分别为 4.6%、11.7%、0.5%,按年份进行统计分析,其耐药率范围分别为:1.4%~8.7%、7.5%~14.6%、0.0%~1.3%。在上述几种抗菌药物中,米诺环素耐药率最低,见表 1。对 PMA 分离数量较高的 4 种标本类型分别进行耐药率分析,结果显示,下呼吸道标本和尿液标本中分离的 PMA 对左氧

氟沙星耐药率均较高,分别为 11.9%和 17.3%;血液标本分离的 PMA 对复方磺胺甲噁唑和左氧氟沙星均有较高耐药率,均为 9.1%。见表 2。

表 1 2011—2019 年 PMA 对 3 种常用抗菌药物的耐药率(%)

年份	复方磺胺甲噁唑	左氧氟沙星	米诺环素
2011 年	8.7	14.0	1.3
2012 年	8.4	10.4	0.5
2013 年	8.5	7.5	—
2014 年	3.9	7.9	0.4
2015 年	1.4	13.7	0.0
2016 年	1.4	7.9	0.0
2017 年	2.1	12.5	0.3
2018 年	4.6	14.6	0.6
2019 年	5.2	14.1	0.8

注:—表示无数据。

表 2 不同标本来源 PMA 的耐药率(%)

标本类型	复方磺胺甲噁唑	左氧氟沙星	米诺环素
下呼吸道标本	4.2	11.9	0.7
尿液	6.3	17.3	0.0
引流液	4.0	6.8	0.0
血液	9.1	9.1	0.0

3 讨 论

PMA 广泛分布于自然界,也可从健康人口腔、咽部、痰液、粪便中检出,是一种重要的院内感染的机会致病菌^[1,5]。近年来,由 PMA 引起感染的发病率呈逐年上升,常引起免疫力低下患者的肺部感染、血流感染、尿路感染、腹腔感染等,免疫力低下患者的病死率高达 37.5%^[6]。

本研究结果显示,本院 2011—2019 年共分离到非重复 PMA 2 395 株,其中 60 岁以上患者分离的 PMA 占 67.7%,可见老年患者是分离 PMA 的主要人群,老年患者发生感染时,要考虑 PMA 感染的可能。菌株分离数量最高的标本为下呼吸道标本[1 720 株(71.8%)],这与邵宜波等^[7]、王亚华等^[8]相关报道相符,说明 PMA 容易定植或感染呼吸道,成为呼吸道的重要条件致病菌之一,并且可导致基础疾病较为严重或免疫力低下的患者发生感染。PMA 的分离主要集中于呼吸科(22.1%),其次是神经内科(8.7%)和急诊科(8.6%),这与尹利娟等^[9]报道的 ICU 病区检出率最高差异较大,可能与地区之间的差异及各个科室送检等因素有关。分析原因:这几个科室的患者大多数免疫力低下,大量使用广谱抗菌药物使其机体内正常菌群被破坏^[10];同时,PMA 易附着于呼吸机、气管插管等非生物体表面,当进行各种侵入性手术或操

作时,造成该菌定植或感染患者^[11-12],因此,这几个科室成为该菌分离率较高的科室。

PMA 对多种常用抗菌药物天然耐药,因此,治疗该菌引起感染的药物选择十分有限^[3]。CLSI 推荐的有折点的药物主要有以下 3 种:复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星、米诺环素,采用 K-B 法对 PMA 进行这 3 种药物的药敏试验,结果显示,左氧氟沙星耐药率较高,达到 11.7%,复方磺胺甲噁唑和米诺环素耐药率均低于 5.0%。PMA 对左氧氟沙星耐药的主要机制为细菌染色体上携带的 *Smqnr* 可以介导 PMA 对喹诺酮类药物耐药^[13]。本研究中 PMA 对复方磺胺甲噁唑的耐药率为 1.4%~8.7%,与之前国内解翠花等^[14]报道的耐药率(9.0%)及国外 CHUNG 等^[15]报道的均低于 10.0%一致。近年来,有研究报道耐复方磺胺甲噁唑的 PMA^[16],这主要是由于 *sul1* 与 *sul2* 基因介导的耐药^[17]。PMA 对米诺环素耐药率较低,为 0.0%~1.3%,因此,当复方磺胺甲噁唑或左氧氟沙星治疗疗效较差时,米诺环素可作为一种优秀的替代药物。本院常规药敏试验没有进行 PMA 对头孢他啶的药敏试验,存在一定的局限性。之前邵宜波等^[7]、王亚华^[8]、尹利娟等^[9]的研究结果显示,PMA 对头孢他啶具有较高的耐药率,分别为 52.10%~62.86%、59.37%、74.31%,提示头孢他啶不宜作为治疗 PMA 感染的首选药物。头孢他啶耐药机制主要是由于 PMA 可以产生染色体介导的 β -内酰胺酶 L1、L2,可以水解碳青霉烯类、头孢菌素类、青霉素类抗菌药物,表现为对这些药物耐药^[18]。

2011—2019 年 PMA 对复方磺胺甲噁唑、米诺环素的耐药率均呈先下降,再升高的趋势,这与熊丽蓉等^[19]及保勇等^[20]报道的这两种药物的耐药率先上升,再下降的趋势有差异,这可能与不同地区、不同医院使用抗菌药物的习惯不同有关,具体耐药机制有待进一步探索。近年来,本院分离的 PMA 对复方磺胺甲噁唑、米诺环素的耐药率升高,提示应重视抗菌药物的合理使用。本研究结果显示,不同标本类型分离的 PMA 对常用抗菌药物的耐药率存在差异,在 PMA 分离数量较高的 4 种标本中,下呼吸道标本和尿液标本中分离的 PMA 对左氧氟沙星耐药率较高,血液标本分离的 PMA 对复方磺胺甲噁唑和左氧氟沙星均有较高的耐药率。4 种标本中分离的 PMA 对米诺环素的耐药率均较低,因此,临床医生经验性用药治疗时,对不同分离部位的 PMA 应选用敏感性较高的药物。

由于本院 PMA 常规的药敏试验仅涉及复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星和米诺环素这 3 种药物,而头孢他啶不做常规报告,所以结果中缺失 PMA 对头孢他啶的耐药情况,本研究存在一定的局限性。本研究对 PMA 菌株的临床分布及耐药表型进行了分析,将对

PMA 菌株的耐药基因与同源关系做进一步分析,探索该菌是否存在有多耐药传播,为临床预防机会致病菌的传播提供更多参考信息。

本院 2011—2019 年分离的 PMA 主要来源于呼吸科患者的下呼吸道标本,60 岁以上患者是分离 PMA 的主要人群,该菌对复方磺胺甲噁唑和米诺环素耐药率比较低,不同标本类型分离的 PMA 对常用抗菌药物的耐药率存在差异。对于 PMA 引起下呼吸道及尿路感染的患者来说,宜采用复方磺胺甲噁唑或米诺环素治疗;对于 PMA 引起菌血症的患者来说,宜采用米诺环素治疗。因此,临床应该积极开展细菌耐药性监测,为临床治疗提供用药参考信息,有助于减少经验性用药,对不同分离部位来源的 PMA 选用敏感性较高的药物,有助于减少在大量抗菌药物使用压力下产生的多耐药细菌。作为医务人员,应时刻遵守实验室生物安全规定,树立无菌操作意识,预防机会致病菌在医疗环境中的传播与蔓延。

参考文献

- [1] BROOKE J S. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(1): 2-41.
- [2] CHANG Y T, LIN C Y, LU P L, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection: comparison between community-onset and hospital-acquired infections[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2014, 47(1): 28-35.
- [3] EBRAHIM-SARAIE H S, HEIDARI H, SOLTANI B, et al. Prevalence of antibiotic resistance and integrons, sul and Smqnr genes in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* from a tertiary care hospital in Southwest Iran[J]. Iran J Basic Med Sci, 2019, 22(8): 872-877.
- [4] CHO S Y, LEE D G, CHOI S M, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection in patients with hematologic malignancies: a retrospective study and in vitro activities of antimicrobial combinations[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 69-76.
- [5] MOJICA M F, OUELLETTE C P, LEBER A, et al. Successful treatment of bloodstream infection due to metallo- β -lactamase-producing *Stenotrophomonas maltophilia* in a renal transplant patient[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(9): 5130-5134.
- [6] CHEN Y, SUO J, DU M, et al. Clinical features, outcomes, and risk factors of bloodstream infections due to *Stenotrophomonas maltophilia* in a tertiary-care hospital of China: a retrospective analysis[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 4931501.
- [7] 邵宜波, 顾有为. 嗜麦芽窄食单胞菌耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(13): 1847-1848.

- [8] 王亚华, 祝永明, 吴晓燕, 等. 1 212 株嗜麦芽窄食单胞菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中国医药导报, 2017, 14(13): 124-127.
- [9] 尹利娟, 杨振华, 杨乐园. 2014—2016 年嗜麦芽窄食单胞菌感染临床分布及耐药性分析[J]. 医学信息, 2018, 31(3): 128-129.
- [10] 潘佩玲. 神经内科重症监护室内感染原因分析及护理对策[J]. 中国民康医学, 2014, 26(14): 64-66.
- [11] CROSSMAN L C, GOULD V C, DOW J M, et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants[J]. Genome Biol, 2008, 9(4): R74.
- [12] 刘欢, 黄云丹. 护理安全管理在急诊重症监护室多重耐药菌医院感染控制中的应用效果[J]. 当代护士(中旬刊), 2020, 27(1): 178-181.
- [13] GORDON N C, WAREHAM D W. Novel variants of the Smqnr family of quinolone resistance genes in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(3): 483-489.
- [14] 解翠花, 王丽. 嗜麦芽窄食单胞菌 96 例临床分布及耐药性分析[J]. 实用医技杂志, 2016, 23(8): 837-838.
- [15] CHUNG H S, HONG S G, KIM Y R, et al. Antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from Korea, and the activity of antimicrobial combinations against the isolates[J]. J Korean Med Sci, 2013, 28(1): 62-66.
- [16] TOLEMAN M A, BENNETT P M, BENNETT D M, et al. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes[J]. Emerg Infect Dis, 2007, 13(4): 559-565.
- [17] RIZEK C F, JONAS D, GARCIA PAEZ J I, et al. Multi-drug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*: description of new MLST profiles and resistance and virulence genes using whole-genome sequencing[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2018, 15: 212-214.
- [18] BOSTANGHADIRI N, GHALAVAND Z, FALLAH F, et al. Characterization of phenotypic and genotypic diversity of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from selected hospitals in Iran[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1191-1196.
- [19] 熊丽蓉, 冯伟, 向荣凤, 等. 我院 2005—2017 年嗜麦芽窄食单胞菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中国药房, 2018, 29(16): 2248-2251.
- [20] 保勇, 史梦, 胡俊峰. 四川省细菌耐药监测网 2011—2016 年非发酵革兰阴性杆菌的耐药性分析[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(4): 89-92.