

泛黄河三角洲地区常见致病菌耐药性的临床研究

崔洪泉 宁金堂 李振卿 刘海燕

【摘要】 目的 通过对泛黄河三角洲地区常见致病菌耐药性的临床研究,以期指导因病施治,合理应用抗菌药物,积极减少细菌耐药性的产生。**方法** 采用回顾性调查的方法对 2011 年 1 月~12 月于本院患者标本所分离的各种病原菌进行药敏试验分析。**结果** 临床分离菌株共 5930 株,其中革兰阴性菌 3760 株,占 63.41%;革兰阳性菌 1872 株,占 31.57%;真菌 298 株,占 5.02%。**结论** 该地区常见致病菌分离数普遍低于其他地区,药敏试验结果显示细菌的耐药性与其他地区基本持平。

【关键词】 致病菌;抗药性;临床研究

Analysis on the resistance mechanism of common pathogens in the Pan-yellow river delta region

CUI Hong-quan, NING Jin-tang, LI zhen-qing, LIU hai-yan. The People's Hospital of Dongying City, Dongying 257091, China

Corresponding author: CUI Hong-quan, Email: chquan66@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the rational use of antimicrobial drugs and actively reduce the occurrence of bacterial resistance through the clinical research on resistance of common pathogens in the Pan yellow river delta region. **Methods** Bacteria susceptibility testing in hospitalized patients from January to December 2011 were analyzed, retrospectively. **Results** Total of 5930 clinical isolates were enrolled, 3760 (63.41%) of which were Gram-negative, 1872 (31.57%) of Gram-positive, 298 (5.02%) fungi. **Conclusions** The common pathogens isolation the region are generally lower than in other regions, but susceptibility testing results show that bacterial resistance is basically the same as other regions.

【Key words】 Pathogenic bacteria; Resistance; Clinical research

泛黄河三角洲地区是我国经济较发达的地区,全民享有的公共医疗卫生资源与医疗保健服务水平较高。其抗菌药物的用量及应用抗菌药物的档次也较高。本文通过对该地区常见致病菌耐药性的研究,可观察该地区细菌耐药的特点和变迁,为临床有效治疗各种致病菌导致的细菌感染以及合理应用抗菌药物提供一定的参考依据。

资料与方法

一、菌株来源

收集 2011 年 1 月~12 月本院送检的临床标本中所分离的各种病原菌,共 5930 株。质控菌株为铜绿假单胞菌 ATCC27853、大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC25923、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、白色念珠菌 ATCC90029 和粪肠球菌 ATCC35667,均购自青岛绿谷商贸有限公司。

二、主要仪器和试剂

ATB-Expression 全自动微生物鉴定/药敏分析系

统(法国生物梅里埃公司)及系统配套的细菌鉴定和药敏卡。

三、方法

1. 药敏试验:细菌鉴定及药敏试验均严格按照仪器操作说明进行,仪器自动分析抗菌药物最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC),药敏结果试验判定符合美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 2010 年版标准。

2. 超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的测定:按 CLSI (2010 年版)标准进行,采用双纸片扩散法对临床分离的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及奇异变形杆菌进行 ESBLs 的测定^[1]。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922 (阳性对照)和肺炎克雷伯菌 ATCC700603 (阳性对照)。

3. 高浓度氨基糖苷类抗菌药物耐药肠球菌(high level aminoglycoside resistance, HLAR)和耐万古霉素肠球菌(vancomycin resistant enterococcus, VRE)采用 ATB-Expression 配套的 GPS-111 卡进行筛选。

4. 耐甲氧西林葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)的检测采用头孢西丁

纸片法^[2]。

5. 耐青霉素肺炎链球菌的检测:依据细菌对青霉素抗菌药物的敏感度分为 3 类,即敏感株(*penicill susceptible streptococcus pneumoniae*, PSSP)、中介株(*penicill inresistant streptococcus pneumoniae*, PISP)及耐药株(*penicill resrstant streptococcus pneumoniae*, PRSP)。

五、统计学处理

本研究中所有监测数据均采用 WHONET 5.3 软件进行汇总、处理并进行统计分析,菌株数 < 10 株不作分析, MIC 值的范围:0.002 ~ 2048 $\mu\text{g/ml}$ 。

结 果

一、菌株分布

本研究中分离病原菌共 5930 株,其中革兰阴性菌 3760 株 (63.41%),革兰阳性菌 1872 株 (31.57%),真菌 298 株 (5.02%)。菌株主要分离自痰液等呼吸道分泌物,共 3222 株 (54.33%);分离自尿液 816 株 (13.76%)、伤口分泌物 1020 株 (17.20%)、血液 590 株 (9.95%)、大便及胸腹水等其他标本共 282 株 (4.76%),具体菌株分布见表 1。

二、常见革兰阴性杆菌对抗菌药物的耐药性

临床常见的革兰阴性杆菌排前 8 位的分别为铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种、鲍氏不动杆菌、阴沟肠杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、木糖氧化无色杆菌和产气肠杆菌。药敏试验结果显示,阴性杆菌对多黏菌素 E、万古霉素、呋喃妥因、喹努普汀/达福普汀、替考拉宁、夫西地酸高度敏感(敏感率为 90% ~ 100%);对碳青霉烯类抗菌药物,如亚胺培南和美洛培南比较敏感(敏感率为 70% ~ 100%)。而对氨苄西林/舒巴坦、头孢噻吩、哌拉西林、氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/A 群青霉素、头孢呋辛和哌拉西林等严重耐药(耐药率为 74% ~ 96%),见表 2。

三、常见革兰阳性球菌和其他菌属对抗菌药物的耐药性

革兰阳性球菌中(金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和溶血葡萄球菌)所占比例较大。金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌与对多黏菌素 E、万古霉素、呋喃妥因、喹努普汀/达福普汀、替考拉宁、夫西地酸高度敏感(敏感率为 90% ~ 100%)。对 β -内酰胺类苯唑西林、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、美洛培南、头孢他定、哌拉西林和替卡西林高度耐药(敏感率为 10% ~ 50%)。其他菌属(阴沟肠杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌和木糖氧化无色杆菌)对替

卡西林/棒酸、妥布霉素、头孢吡肟、苯唑西林、复方磺胺甲恶唑、庆大霉素、哌拉西林、替卡西林、氨苄西林 + 舒巴坦高度耐药(耐药率为 79% ~ 95%),见表 3。

表 1 本研究所分离的常见菌株分离率

病原菌	分离率 [株(%)]
革兰阴性菌	3760 (63.41)
铜绿假单胞菌	748 (12.61)
大肠埃希菌	608 (10.25)
肺炎克雷伯菌肺炎亚种	554 (9.34)
干燥奈瑟菌	542 (9.14)
鲍氏不动杆菌	314 (5.30)
阴沟肠杆菌	196 (3.31)
嗜麦芽窄食单胞菌	142 (2.40)
木糖氧化无色杆菌	90 (1.52)
洋葱伯克霍尔德菌	80 (1.35)
产气肠杆菌	78 (1.32)
奇异变形杆菌	66 (1.11)
弗氏柠檬酸杆菌	54 (0.91)
恶臭假单胞菌	36 (0.61)
河生肠杆菌	24 (0.40)
琼氏不动杆菌	24 (0.40)
产酸克雷伯菌	22 (0.37)
粘质沙雷菌	22 (0.37)
其他革兰阴性菌	160 (2.70)
革兰阳性菌	1872 (31.57)
草绿色链球菌	810 (13.66)
金黄色葡萄球菌	290 (4.90)
表皮葡萄球菌	172 (2.90)
溶血葡萄球菌	96 (1.62)
尿肠球菌	72 (1.21)
粪肠球菌	68 (1.15)
白假丝酵母	62 (1.05)
木糖葡萄球菌	38 (0.64)
产色葡萄球菌	32 (0.54)
肠球菌属	24 (0.40)
沃氏葡萄球菌	22 (0.37)
缓慢葡萄球菌	20 (0.34)
模仿葡萄球菌	20 (0.34)
人葡萄球菌	20 (0.34)
其他革兰阳性菌	126 (2.12)
真菌	298 (5.02)
白色念珠菌	218 (3.68)
热带假丝酵母	34 (0.57)
其他真菌	46 (0.78)
合计	5930 (100.00)

表 2 常见革兰阴性细菌对常用抗菌药物的敏感率

抗菌药物	铜绿假单胞菌			大肠埃希菌			肺炎克雷伯菌			鲍氏不动杆菌			阴沟肠杆菌		
	R%	I%	S%	R%	I%	S%	R%	I%	S%	R%	I%	S%	R%	I%	S%
阿米卡星	18.82	2.96	78.23	13.53	0	86.47	21.38	0	78.62	44.59	8.28	47.13	11.22	0	88.78
庆大霉素	60.22	12.63	27.15	70.30	0	29.70	43.84	0	56.16	58.60	0	41.40	22.45	0	77.55
奈替米星	-	-	-	50.66	0	49.34	26.91	0	73.09	28.57	0	71.43	21.65	0	78.35
妥布霉素	59.14	0.54	40.32	68.65	0	31.35	38.77	0	61.23	50.96	6.37	42.68	22.45	0	77.55
环丙沙星	43.55	9.68	46.77	77.56	1.32	21.12	37.68	0.72	61.59	52.87	1.91	45.22	24.49	2.04	73.47
复方磺胺甲恶唑	99.73	0	0.27	72.61	0	27.39	42.39	0	57.61	59.24	0	40.76	21.43	0	78.57
头孢噻吩/第一代头孢	-	-	-	84.11	0	15.89	59.27	0	40.73	100	0	0	100	0	0
哌拉西林	-	-	-	87.42	0	12.58	59.78	39.86	0.36	57.96	0	42.04	56.12	0	43.88
替卡西林	-	-	-	88.08	0	11.92	98.19	1.81	0	52.87	0	47.13	57.14	0	42.86
氨苄西林 + 舒巴坦	100	-	-	0	100	0	100	0	0	49.65	0	50.35	100	0	0
阿莫西林	-	-	-	91.50	0.33	8.17	100	0	0	42.86	50.00	7.14	94.90	5.10	0
A 群青霉素	-	-	-	72.52	0	27.48	54.18	0	45.82	100	0	0	89.69	0	10.31
头孢呋辛	18.28	37.90	43.82	66.34	0	33.66	50.00	0	50.00	36.94	20.38	42.68	32.65	0	67.35
头孢吡肟	-	-	-	63.58	0	36.42	51.45	0	48.55	51.59	0	48.41	58.16	0	41.84
第三代头孢	-	-	-	59.27	7.28	33.44	39.64	10.18	50.18	21.43	0	78.57	43.30	11.34	45.36
替卡西林-克拉维酸	37.10		62.90	100	0	0	-	-	-	0	0	100	-	-	-
替卡西林 PYO	39.25		60.75	100	0	0	-	-	-	0	0	100	-	-	-
阿莫西林/棒酸	-	-	-	10.60	28.48	60.93	8.36	26.91	64.73	28.57	28.57	42.86	87.63	12.37	0
哌拉西林-他唑巴坦	30.91		69.09	0	0	100	-	-	-	0	0	100	-	-	-
哌拉西林/他唑巴坦	-	-	-	10.60	0	89.40	27.90	0	72.10	48.08	0	51.92	32.65	0	67.35
哌拉西林 PYO	32.53		67.47	100	0	0	-	-	-	0	0	100	-	-	-
头孢西丁	-	-	-	29.47	0	70.53	10.91	0	89.09	100	0	0	100	0	0
亚胺培南	21.51	5.38	73.12	0	0	100	0	0	100	2.55	1.27	96.18	0	3.06	96.94
美洛培南	19.89	9.14	70.97	0	0	100	0	0	100	3.82	19.75	76.43	6.12	0	93.88
头孢他啶	19.89	18.28	61.83	66.34	0.33	33.33	50.00	0	50.00	45.86	1.91	52.23	51.02	1.02	47.96

注: - :表示该类抗菌药物其抗菌谱和药敏实验均不包含该菌种;革兰阴性杆菌分非发酵菌和发酵菌。药敏试验时,所用药物剂量不同,为区分非发酵菌、发酵菌,用 PYO 标识非发酵菌,以示在统计表中加以区别

四、居前 10 位的菌株对抗菌药物的敏感度

本研究所分离的 5930 株病原菌(其中革兰阴性菌 3760 株;革兰阳性菌 1872 株;真菌 298 株)中居前 10 位的菌株分别是:铜绿假单胞菌(748/3760, 19.89%)、大肠埃希菌(608/3760, 16.17%)、肺炎克雷伯菌肺炎亚种(554/3760, 14.73%)、鲍氏不动杆菌(314/3760, 8.35%)、阴沟肠杆菌(196/3760,

5.21%)、嗜麦芽窄食单胞菌(142/3760, 3.78%)、木糖氧化无色杆菌(90/3760, 2.39%)、金黄色葡萄球菌(290/1872, 15.74%)、表皮葡萄球菌(172/1872, 9.18%)、溶血葡萄球菌(96/1872, 5.12%)和白色念珠菌(218/298, 73.15%),以上菌种对主要常用抗菌药物的敏感度平均值见表 4。

表 3 葡萄球菌与其他常见细菌对常用抗菌药物的敏感率

抗菌药物	金黄色葡萄球菌			表皮葡萄球菌			嗜麦芽窄食单胞菌			溶血葡萄球菌			木糖氧化无色杆菌		
	R%	I%	S%	R%	I%	S%	R%	I%	S%	R%	I%	S%	R%	I%	S%
阿米卡星	-	-	-	-	-	-	100	0	0	-	-	-	84.44	8.89	6.67
庆大霉素	70.14	-	29.86	46.51	1.16	52.33	100	0	0	75.00	10.42	14.58	91.11	2.22	6.67
妥布霉素	-	-	-	-	-	-	100	0	0	-	-	-	91.11	2.22	6.67
米诺环素	2.08	44.44	53.47	0	1.16	98.84	-	-	-	0	0	100	-	-	-
四环素	63.19	-	36.81	33.72	3.49	62.79	-	-	-	33.33	0	66.67	-	-	-
诺氟沙星	53.47	0.69	45.83	54.65	13.95	31.40	-	-	-	95.83	0	4.17	-	-	-
左氧氟沙星	52.08	0	47.92	36.05	17.44	46.51	-	-	-	87.50	2.08	10.42	-	-	-
复方磺胺甲恶唑	25.00	0	75.00	77.91	0	22.09	8.45	0	91.55	56.25	0	43.75	24.44	-	75.56
克林霉素	80.56	1.39	18.06	37.21	8.14	54.65	-	-	-	66.67	8.33	25.00	-	-	-
红霉素	86.81	6.94	6.25	83.72	0	16.28	-	-	-	95.83	0	4.17	-	-	-
青霉素	93.06	0	6.94	100	0	-	-	-	-	100	0	-	-	-	-
苯唑西林(凝固酶阴性)	100	0	0	97.67	0	2.33	-	-	-	97.92	0	2.08	-	-	-
头孢吡肟	-	-	-	-	-	-	94.37	5.63	0	-	-	-	91.11	2.22	6.67
苯唑西林	60.14	-	39.86	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
美洛培南	-	-	-	-	-	-	94.37	4.23	1.41	-	-	-	20.00	-	80.00
头孢他啶	-	-	-	-	-	-	78.87	4.23	16.90	-	-	-	20.00	-	80.00

注: - :表示该类抗菌药物其抗菌谱和药敏实验均不包含该菌种

表 4 分离菌株居前 10 位的细菌
对主要抗菌药物敏感度平均值

抗菌药物	R%	I%	S%
多黏菌素 E	0	0	100
万古霉素	0	0	100
呋喃妥因	0	0	100
喹努普汀/达福普汀	0	0	100
多黏菌素 E	9.32	0	90.68
替考拉宁	1.44	8.99	89.57
夫西地酸	1.44	8.99	89.57
亚胺培南	12.48	1.89	85.63
美洛培南	12.25	5.14	82.60
米诺环素	1.08	23.38	75.54
利福平	28.42	0	71.58
阿米卡星	27.23	2.12	70.65
哌拉西林-他唑巴坦	30.67	0	69.33
哌拉西林/他唑巴坦	30.70	0	69.30
哌拉西林 PYO	32.62	0	67.38
头孢西丁	33.43	0	66.57
奈替米星	36.63	0	63.37
替卡西林-克拉维酸	37.17	0	62.83
替卡西林 PYO	39.30	0	60.70
阿莫西林/棒酸	20.93	25.58	53.49
头孢他啶	50.00	0	50.00
四环素	48.92	1.08	50.00
头孢他定	45.39	5.75	48.87
环丙沙星	49.02	7.41	43.57
替卡西林/棒酸	57.01	0	42.99
第三代头孢	48.40	8.87	42.73
妥布霉素	56.66	0.98	42.36
左氧氟沙星	53.24	5.76	41.01
头孢吡肟	45.76	13.46	40.77
苯唑西林	60.14	0	39.86
复方磺胺甲恶唑	60.56	0	39.44
庆大霉素	60.06	3.38	36.56
诺氟沙星	61.15	4.68	34.17
头孢呋辛	68.17	0	31.83
克林霉素	64.75	4.68	30.58
头孢噻吩/第一代头孢	76.74	0	23.26
哌拉西林	69.23	11.59	19.18
替卡西林	80.82	0.53	18.65
氨苄西林 + 舒巴坦	84.48	2.98	12.54
红霉素	87.41	3.60	8.99
阿莫西林 A 群青霉素	94.38	1.87	3.75
青霉素	96.40	0	3.60
苯唑西林(凝固酶阴性)	97.78	0	2.22

讨 论

细菌分离结果提示本地区常见致病菌分离数普遍低于国内其他地区,药敏试验结果显示本地区细菌的耐药情况与其他地区基本持平^[3]。

ESBLs 检测结果显示,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的 ESBLs 检出率分别为 16.17% 和 14.73%,较朱德妹等^[4-5]报道偏低。但大肠埃希菌对哌拉西林 PYO、替卡西林/克拉维酸、替卡西林 PYO、哌拉西林和阿莫西林 A 群青霉素耐药性均高达 88.12% ~ 100%;肺炎克雷伯菌对替卡西林、氨苄西林 + 舒巴坦、阿莫西林 A 群青霉素耐药性高达 98.25% ~ 100%,应引起高度重视。

铜绿假单胞菌广泛分布于自然界中,为条件致病菌,常引起肺部感染、泌尿系统感染及烧伤创面感染,是目前院内肺部感染的首要病原菌^[6]。铜绿假单胞菌的检出率为 19.89% (748/3760),其耐药机制相当复杂,主要通过产生抗菌药物灭活酶或钝化酶、改变药物的作用靶位、外膜通透性下降、主动外排系统过度表达以及形成生物膜及外源耐药基因的获得等方式产生耐药性^[7]。但对亚胺培南、美洛培南、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、哌拉西林 PYO、替卡西林/克拉维酸、替卡西林 PYO 的敏感度高达 61% ~ 75%,上述抗菌药物可作为常规用药^[8-9]。

MRSA 自 1961 年首次发现以来,其分离率逐年增加,尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌比例日益增高^[10],已成为医院感染重要的革兰阳性细菌。MRSA 常表现为多重耐药,且耐药机制复杂,包括染色体介导的固有耐药、质粒转移的获得性耐药、主动

外排泵的作用产生的耐药等^[11]。葡萄球菌(金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和溶血葡萄球菌)作为皮肤及软组织、泌尿系统、骨、关节、菌血症和心内膜炎等感染的主要病原菌^[12],其检出率分别为 15.74% (290/1872)、9.18% (172/1872) 和 5.12% (96/1872)。其耐药性的特点是对呋喃妥因、喹努普汀/达福普汀、万古霉素、夫西地酸、替考拉宁、米诺环素和利福平高度敏感(敏感率为 70% ~ 100%),可作为该类细菌感染治疗的首选药。

按照《抗菌药物临床应用指导原则》的要求,建立和完善抗菌药物的临床应用与细菌耐药的预警机制,并采取相应的干预措施:①对主要目标细菌耐药率 > 30% 的抗菌药物,应及时将预警信息通报本机构医务人员;②对主要目标细菌耐药率 > 40% 的抗菌药物,应慎重经验用药;③对主要目标细菌耐药率 > 50% 的抗菌药物,应参照药敏试验结果选用;④对主要目标细菌耐药率 > 75% 的抗菌药物,应暂停该类抗菌药物的临床应用,根据追踪细菌耐药监测结果,再决定是否恢复其临床应用。通过细菌分离与药敏试验结果因病施治,合理应用抗菌药物,进而减少细菌耐药性的产生。

参 考 文 献

- 1 苏扬. 2009 年我院临床常见病原菌分布及耐药性分析, 临床和实验医学杂志, 2011, 10(2):117-120.
- 2 CDC DoHaHS. Laboratory detection of: Oxacillin/Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. 2005. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Lab/FactSheet/mrsa.htm>.
- 3 付红霞, 吕军, 张昭勇, 等. 临床分离菌株 3699 株的耐药性研究. 中国误诊学杂志, 2011, 11(1):24-26.
- 4 朱德妹, 汪复, 胡付品, 等. 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(5):321-329.
- 5 产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染防治专家委员会. 产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染防治专家共识. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2010, 4(2):207-214.
- 6 王顺. ICU 医院获得性感染铜绿假单胞菌的分布及耐药性分析. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(18):2483-2484.
- 7 刘春明. 铜绿假单胞菌耐药机制的研究进展. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(21):4634-4637.
- 8 王晓娟, 易有峰. 420 株铜绿假单胞菌肺部感染的耐药性分析. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(1):76-78.
- 9 王浩平, 赖燕燕, 赵善富. ICU 病房铜绿假单胞菌肺部感染 247 例分析. 广东医学, 2007, 5(28):219-220.
- 10 宁东, 吕小鸥, 陈凤芬, 等. 耐甲氧西林葡萄球菌的临床感染特点及耐药性分析. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(2):384-386.
- 11 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2010, 4(2):215-223.
- 12 高磊, 肖永红. Mohnarin 2006-2007 年度报告: 尿标本细菌耐药监测研究. 中国抗生素杂志, 2008, 33(10):586-591, 634.

(收稿日期:2012-02-27)

(本文编辑:孙荣华)

崔洪泉, 宁金堂, 李振卿, 等. 泛黄河三角洲地区常见致病菌耐药性的临床研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(5):430-434.