

· 临床论著 ·

嗜麦芽窄食单胞菌合并多重耐药菌感染危险因素及耐药性分析

谢金兰 秦颖 邵俊 姚惠 朱小平 李贤文 王静成

【摘要】目的 了解嗜麦芽窄食单胞菌合并多重耐药菌感染的危险因素及耐药情况,为临床合理使用抗菌药物提供依据。**方法** 采用回顾性调查的方法,调查本院2012~2013年血液、痰液等标本中所检出的嗜麦芽窄食单胞菌检出情况,对患者一般情况、基础疾病、抗菌药物使用、施行的各项有创操作及预后等15个相关因素采用SPSS 13.0统计软件进行单因素及多因素分析;嗜麦芽窄食单胞菌及金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌等多重耐药菌采用WHONET 5.4软件进行耐药性分析。**结果** 159例嗜麦芽窄食单胞菌感染者中,合并金黄色葡萄球菌感染占38.99%、鲍曼不动杆菌感染占47.80%、铜绿假单胞菌感染占49.06%、肺炎克雷伯菌感染占45.91%、大肠埃希菌感染占15.09%。ICU和神经外科是多重耐药菌导致肺部感染的主要科室,多重耐药菌是肺部感染的主要病原体,多因素Logistic回归分析结果显示机械通气、使用糖皮质激素以及使用碳青霉烯类抗菌药物均是嗜麦芽窄食单胞菌合并多重耐药菌感染者死亡的危险因素(P 均 <0.05)。嗜麦芽窄食单胞菌对米诺环素、左氧氟沙星和复方新诺明的耐药率均 $<15\%$;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌占80.65%;耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌占72.37%。铜绿假单胞菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药率为100%;耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 $<5\%$ 。**结论** 预防嗜麦芽窄食单胞菌合并多重耐药菌混合感染,应切实加强非抗菌药物策略的落实,谨慎使用碳青霉烯类抗菌药物,从而降低细菌耐药性,提高危重患者的救治率。

【关键词】 嗜麦芽窄食单胞菌;多重耐药菌;危险因素;耐药性;抗菌药物

Risks and drug resistance analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* co-infection with multidrug-resistant organism Xie Jinlan, Qin Ying, Shao Jun, Yao Hui, Zhu Xiaoping, Li Xianwen, Wang Jingcheng. Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China
Corresponding author: Wang Jingcheng, Email: sbjywj@163.com

【Abstract】Objective To investigate the risks and drug resistances of *Stenotrophomonas maltophilia* co-infection with multidrug-resistant organism (MDROs), and to provide the reasonable basis for clinical use of antimicrobial agents. **Methods** Total of 159 hospitalized cases with *Stenotrophomonas maltophilia* co-infection with MDROs from 2012-2013 were statistically analyzed, retrospectively. **Results** Among the 159 cases with *Stenotrophomonas maltophilia* infection, the cases who were co-infection with *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* were account for 38.99%, 47.80%, 49.06%, 45.91% and 15.09%, respectively. Cases with lung infection were mainly from the Department of ICU and Neurosurgery. MDROs were the main pathogen of lung infection. The results of multivariate Logistic regressive analysis showed that using mechanical ventilation, using glucocorticoid and using carbapenems antibiotics were all the risk factors of patient's death when taking the drug mixed *Stenotrophomonas maltophilia* with MDROs. The resistant rate to minocycline, levofloxacin and paediatric compound sulfamethoxazole of *Stenotrophomonas maltophilia* were all below 15%. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was 80.64%, and carbapenem resistant *Acinetobacter bauman* was 72.37%. The resistant rate to beta-lactam antibiotic of *Pseudomonas aeruginosa* was 100%. Carbapenem's resistant rate of *Enterobacteriaceae* was below 5%. **Conclusions** In order to prevent the co-infection by *Stenotrophomonas maltophilia* and MDROs, the antibiotic strategy implementation should be strengthen, and the carbapenems antibiotics should be used with caution, thus could reduce the bacterial drug resistance and improve the cure rate of critically ill patients.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.02.005

基金项目: 中国医院协会医院感染预防与控制能力建设项目(No. CHA-2012-XSPX-0629-1); 扬州大学临床医学学院院级基金项目(No. Yzucms201227)

作者单位: 225001 扬州市, 扬州大学临床医学院

通讯作者: 王静成, Email: sbjywj@163.com

【Key words】 *Stenotrophomonas maltophilia*; Multidrug-resistant organism; Risk factor; Drug resistance; Antibiotics

近年来,嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*, SMA)、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌等呈现多耐药或泛耐药现象,临床抗菌药物选择极为有限,其危险因素较多。本研究对2012至2013年本院收治的159例嗜麦芽窄食单胞菌合并多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)感染的危险因素及耐药性进行统计分析,为临床合理使用抗菌药物提供依据。

资料与方法

一、调查方法

采用回顾性调查方法,调查本院2012年1月至2013年12月嗜麦芽窄食单胞菌感染患者进行分析,其中合并金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌感染等多重耐药菌患者159例,分布在ICU、神经内外科等12个科室,其中男性128例、女性31例;年龄17~89岁;死亡62例(死亡组),余97例为生存组。对159例患者的一般资料、基础疾病和抗菌药物使用、施行的各项有创操作及预后等资料进行收集。

二、实验室方法

标本来源为2012年1月至2013年12月住院患者送检的痰液、血液、尿液、分泌物、引流液及胸、腹水。根据《全国临床检验操作规程》进行细菌培养,采用法国生物梅里埃公司VITEK-2全自动细菌鉴定仪进行细菌及药敏鉴定,嗜麦芽窄食单胞菌采用

纸片扩散法(K-B法)进行,根据美国临床实验室标准化研究所(CLSI)2004年规则操作并判读结果。采取标准菌株大肠埃希菌ATCC 25922、铜绿假单胞菌ATCC 27853和金黄色葡萄球菌ATCC 25923进行质量控制,结果根据CLSI的临界值判定。

三、统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件对一般资料、基础疾病、抗菌药物使用、施行的各项有创操作等15个变量进行单因素和多元Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。嗜麦芽窄食单胞菌、金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌感染菌株采用WHONET 5.4软件进行耐药性分析。

结 果

一、嗜麦芽窄食单胞菌合并多重耐药菌检测情况分布

159例嗜麦芽窄食单胞菌感染者中,合并金黄色葡萄球菌感染62例(占38.99%);鲍曼不动杆菌感染76例(占47.80%);铜绿假单胞菌感染78例(占49.06%);肺炎克雷伯菌感染73例(占45.91%);大肠埃希菌感染24例(占15.09%)。社区及外院感染116例(占72.96%),医院感染43例(占27.04%)。入组病例主要分布在ICU和神经外科等12个科室,见表1。嗜麦芽窄食单胞菌、金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺

表1 159例嗜麦芽窄食单胞菌合并多重耐药菌感染科室分布及构成比[株(%)]

科室	嗜麦芽窄食单胞菌 (n=159)	金黄色葡萄球菌 (n=62)	鲍曼不动杆菌 (n=76)	铜绿假单胞菌 (n=78)	肺炎克雷伯菌 (n=73)	大肠埃希菌 (n=24)
ICU	68 (42.77)	30 (48.38)	49 (64.46)	20 (25.64)	34 (46.57)	7 (29.17)
神经外科	39 (24.52)	18 (29.03)	13 (17.11)	32 (41.03)	23 (31.51)	5 (20.83)
呼吸内科	14 (8.80)	3 (4.83)	4 (5.26)	12 (15.39)	4 (5.48)	2 (8.33)
神经内科	9 (5.66)	2 (3.23)	3 (3.95)	3 (3.85)	3 (4.11)	3 (12.50)
急诊医学科	8 (5.03)	2 (3.23)	4 (5.26)	6 (7.69)	5 (6.85)	2 (8.33)
血液内科	6 (3.77)	2 (3.23)	0 (0.00)	2 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)
肾脏内科	4 (2.52)	2 (3.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
骨科	3 (1.89)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.28)	0 (0.00)	2 (8.33)
胃肠外科	2 (1.26)	1 (1.61)	1 (1.32)	1 (1.28)	1 (1.37)	0 (0.00)
心脏内科	2 (1.26)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
烧伤整形科	2 (1.26)	2 (3.23)	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (1.37)	1 (4.17)
老年医学科	2 (1.26)	0 (0.00)	1 (1.32)	1 (1.28)	2 (2.74)	1 (4.17)
合计	159 (100.00)	62 (100.00)	76 (100.00)	78 (100.00)	73 (100.00)	24 (100.00)

表2 159例嗜麦芽窄食单胞菌合并多重耐药菌感染标本分布及构成[株(%)]

标本	嗜麦芽窄食单胞菌 (n=159)	金黄色葡萄球菌 (n=62)	鲍曼不动杆菌 (n=76)	铜绿假单胞菌 (n=78)	肺炎克雷伯菌 (n=73)	大肠埃希菌 (n=24)
痰液	136 (85.53)	43 (69.35)	60 (78.94)	59 (75.64)	54 (75.64)	8 (33.33)
血液	5 (3.14)	10 (16.13)	5 (6.58)	3 (3.85)	5 (6.85)	2 (8.33)
尿液	4 (2.52)	4 (6.45)	5 (6.58)	10 (12.82)	9 (12.33)	10 (41.67)
分泌物	11 (6.92)	3 (4.85)	3 (3.95)	4 (5.13)	3 (5.13)	2 (8.33)
引流液	2 (1.26)	1 (1.61)	1 (1.32)	1 (1.28)	1 (1.37)	1 (4.17)
胸、腹水	1 (0.63)	1 (1.61)	2 (2.63)	1 (1.28)	1 (1.37)	1 (4.17)
合计	159 (100.00)	62 (100.00)	76 (100.00)	78 (100.00)	73 (100.00)	24 (100.00)

炎克雷伯菌以分离自痰标本为主;大肠埃希菌以分离自尿液标本为主,见表2。

二、危险因素

单因素分析气管切开、机械通气、中心静脉置管、使用糖皮质激素、使用3种以上抗菌药物和使用碳青霉烯类抗菌药物等因素生存组和死亡组差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。多因素 Logistic 回归分析结果显示,机械通气、使用糖皮质激素和碳青霉烯类抗菌药物均是嗜麦芽窄食单胞菌合并耐药菌感染者死亡的危险因素($P < 0.05$),见表4。

三、药敏试验结果

159株嗜麦芽窄食单胞菌对米诺环素、左氧氟沙星和复方新诺明的耐药率分别为1.89%、10.69%和12.58%。革兰阳性菌中,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)占80.65%;非发酵菌中,耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌占72.37%,铜绿假单胞菌对 β -内酰胺类耐药率为100%,肠杆菌科细菌以肺炎克雷伯菌为主,其中耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 $< 5\%$,见表5~6。

讨 论

近年来,随着广谱抗菌药物和免疫抑制剂的广泛应用及侵入性诊疗技术的普遍开展,嗜麦芽窄食单胞菌、耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等多重耐药菌在临床标本中的分离率有不断增加的趋势^[1],危重患者往往呈现混合感染现象。本研究调查了159例嗜麦芽窄食单胞菌感染合并1种或多种耐药菌感染的患者,其中合并铜绿假单胞菌最多(49.06%),其次是鲍曼不动杆菌(47.80%)、肺炎克雷伯菌(45.91%)、金黄色葡萄球菌(38.99%)和大肠埃希菌(15.09%)。入组患者共死亡62例,病死率为39%。多重耐药菌的预防与治疗已成为临床难题^[2-3]。

ICU和神经外科是多重耐药菌感染的高危科室,嗜麦芽窄食单胞菌、金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯氏菌是肺部感染的主要病原体^[4-5]。意识丧失、基础疾病、各类

表3 两组嗜麦芽窄食单胞菌合并多重耐药菌感染者临床资料的比较(%)

临床资料	生存组($n=97$)	死亡组($n=62$)	χ^2	P
性别(男)	81.4	79.0	0.14	0.71
年龄 > 65 岁	52.6	59.7	0.77	0.38
高血压	42.3	38.7	0.20	0.66
慢性肺部疾病	50.5	51.6	0.02	0.89
糖尿病	19.6	22.6	0.21	0.65
脑卒中	48.5	61.3	2.51	0.11
肿瘤	16.5	22.6	0.92	0.34
气管切开	64.9	87.1	9.55	0.00
机械通气	40.2	69.4	12.87	0.00
留置尿管	58.5	64.6	0.60	0.44
中心静脉置管	42.3	71.0	12.52	0.00
手术	27.8	27.4	0.00	0.95
使用糖皮质激素	48.5	71.0	7.83	0.00
使用3种以上抗菌药物	86.6	98.4	6.55	0.01
使用碳青霉烯类抗菌药物	44.3	77.4	16.92	0.00

表4 嗜麦芽窄食单胞菌合并多重耐药菌感染者死亡危险因素的多元回归分析

危险因素	P	OR	95%CI
机械通气	0.008	2.763	1.311 ~ 5.822
使用糖皮质激素	0.021	2.462	1.144 ~ 5.298
使用碳青霉烯类抗菌药物	0.000	4.001	1.840 ~ 8.700

表5 嗜麦芽窄食单胞菌及金黄色葡萄球菌对抗菌药物的耐药率[株(%)]

抗菌药物	嗜麦芽窄食单胞菌 ($n=159$)	金黄色葡萄球菌 ($n=62$)
万古霉素	—	0 (0.00)
克林霉素	—	52 (83.87)
利奈唑烷	—	0 (0.00)
利福平	—	14 (22.58)
呋喃妥因	—	0 (0.00)
四环素	—	45 (72.58)
复方新诺明	14 (12.58)	9 (14.52)
奎努普汀/达福普汀	—	0 (0.00)
左氧氟沙星	17 (10.69)	42 (67.74)
庆大霉素	—	0 (0.00)
替加环素	—	0 (0.00)
环丙沙星	—	45 (72.58)
红霉素	—	54 (87.10)
苯唑西林	—	50 (80.65)
莫西沙星	—	16 (25.81)
青霉素G	—	62 (100.00)
米诺环素	3 (1.89)	—

注:“—”表示未行该药敏试验

表6 非发酵菌及肠杆菌科细菌对抗菌药物耐药率 [株(%)]

抗菌药物	鲍曼不动杆菌 (n=76)	铜绿假单胞菌 (n=78)	肺炎克雷伯菌 (n=73)	大肠埃希菌 (n=24)
亚胺培南	55 (72.37)	18 (23.08)	0 (0.00)	0 (0.00)
厄他培南	—	—	3 (4.11)	0 (0.00)
呋喃妥因	76 (100.00)	78 (100.00)	24 (32.88)	0 (0.00)
哌拉西林 / 他唑巴坦	55 (72.37)	3 (3.85)	0 (0.00)	4 (16.67)
复方新诺明	60 (78.95)	78 (100.00)	42 (57.53)	14 (58.33)
头孢吡嗪	60 (78.95)	3 (3.85)	36 (49.32)	18 (75.00)
头孢哌酮 / 舒巴坦	0 (0.00)	—	—	—
头孢唑林	76 (100.00)	78 (100.00)	60 (82.19)	22 (91.67)
头孢曲松	60 (78.95)	78 (100.00)	55 (75.34)	22 (91.67)
妥布霉素	38 (50.00)	12 (15.38)	21 (28.77)	4 (1.67)
左氧氟沙星	32 (42.11)	18 (23.08)	24 (32.88)	16 (66.67)
庆大霉素	55 (72.37)	—	21 (28.77)	6 (25.00)
替加环素	0 (0.00)	78 (100.00)	18 (24.66)	0 (0.00)
氨曲南	69 (90.79)	—	42 (57.53)	20 (83.33)
氨苄西林	76 (100.00)	78 (100.00)	73 (100.00)	24 (100.00)
氨苄西林 / 舒巴坦	49 (64.47)	—	60 (82.19)	20 (83.33)
环丙沙星	58 (76.32)	18 (23.08)	27 (36.99)	16 (66.67)
丁胺卡那	—	3 (3.85)	6 (8.22)	2 (8.33)

注：“—”表示未行该药敏试验

侵袭性操作以及抗菌药物及免疫抑制剂的使用是多重耐药菌感染的高危因素^[6]。本研究结果显示,气管切开、机械通气、中心静脉置管、使用糖皮质激素、使用3种以上抗菌药物和碳青霉烯类抗菌药物等方面,生存组和死亡组患者差异具有统计学意义;其中机械通气、使用糖皮质激素和使用碳青霉烯类抗菌药物是嗜麦芽窄食单胞菌合并耐药菌感染者死亡的危险因素。

革兰阳性菌中,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)占金黄色葡萄球菌的80.65%,对β-内酰胺类、大环内酯类、氟喹诺酮类和氨基糖苷类均表现高度耐药,对万古霉素、利奈唑烷、替加环素耐药率为0,对利福平、莫西沙星耐药率<30%。对于MRSA重症感染的患者,糖肽类仍然是最有效的药物^[7]。随着抗菌药物使用率上升必然会导致细菌耐药率的增加,值得临床医生高度警惕。

革兰阴性菌中,引起医院感染的主要致病菌以鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌为主^[8-9]。鲍曼不动杆菌对亚胺培南耐药率>70%,对头孢哌酮/舒巴坦、替加环素耐药率最低;铜绿假单胞菌对β-内酰胺类抗菌药物的耐药率达100%,对亚胺培南、左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率均<25%;肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌是产ESBL的代表菌株^[10],耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌<5%。

嗜麦芽窄食单胞菌对β-内酰胺类、氨基糖苷类和大环内酯类药物耐药严重,对碳青霉烯类(亚胺培南和美罗培南)天然耐药^[11]。对米诺环素、左氧氟沙星和复方新诺明耐药率分别为1.89%、10.69%和12.58%。危重患者多为混合感染,铜绿假单胞菌及肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物敏感,该类药物使用可导致患者嗜麦芽窄食单胞菌耐药,从而增加了临床对抗菌药物选择的难度。

谢金兰,秦颖,邵俊,等.嗜麦芽窄食单胞菌合并多重耐药菌感染危险因素及耐药性分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(2):170-173.

切实加强非抗菌药物策略的落实,加强多重耐药菌预防与控制^[12-13],合理使用抗菌药物,尤其是碳青霉烯类抗菌药物的使用,降低或延缓细菌耐药性^[14-15],从而进一步提高危重患者救治率。

参考文献

- 1 Koutsogiannou M, Drougka E, Liakopoulos A, et al. Spread of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clones in a university hospital[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(2):665-668.
- 2 Perez F, Endimiani A, Ray A, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* across a hospital system: impact of post-acute care facilities on dissemination[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(8):1807-1818.
- 3 Barbier F, Wolff M. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: towards a therapeutic dead end?[J]. Med Sci (Paris), 2010, 26(11):960-968.
- 4 王万海, 徐岷, 张傅山. ICU患者下呼吸道感染病原菌的分布及其耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2013, 7(3):36-40.
- 5 Tumbarello M, Repetto E, Trecarichi EM, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality[J]. Epidemiol Infect, 2011, 139(11):1740-1749.
- 6 Soo Hoo GW. Overview and assessment of risk factors for pulmonary embolism[J]. Expert Rev Respir Med, 2013, 7(2):171-191.
- 7 Bertrand X. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an ever emerging threat[J]. Future Med, 2010, 7(2):169-178.
- 8 黄月莹, 刘弘, 何卡乐. 2010-2012年我院临床细菌分布及耐药性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(10):917-919.
- 9 冯莉. 院内鲍曼不动杆菌耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2013, 7(6):884-886.
- 10 魏全珍, 钟馥霞, 刘丽华, 等. 超广谱β-内酰胺酶细菌检测及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(2):221-223.
- 11 王雪英. 94株嗜麦芽窄食单胞菌耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(19):2017-2018.
- 12 魏绪廷, 李厚景, 滕清良. 重症监护病房常见细菌的耐药性及分布情况[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2013, 7(6):900-901.
- 13 Lowe C, Katz K, McGeer A, et al. Disparity in infection control practices for multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. Am J Infect Control, 2012, 40(9):836-839.
- 14 李倩妮, 王文军, 周麒, 等. 2007至2011年某院铜绿假单胞菌耐药率变迁与抗菌药物使用强度的相关性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2014, 2(1):76-79.
- 15 于莹, 何晓静, 张智洁, 等. 2007-2010年左氧氟沙星用药频度与细菌耐药相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(7):1681-1683.

(收稿日期: 2014-06-25)

(本文编辑: 孙荣华)