

## · 临床论著 ·

## 4 066 株病原菌分布及耐药性检测结果分析

翟如波 李云慧 孙跃岭 邱广斌

**【摘要】目的** 回顾性分析临床分离的病原菌种类分布及对抗菌药物的耐药现状,以指导临床合理使用抗菌药物。**方法** 对解放军第202医院2013年1月至12月临床送检的各类标本进行分离培养,采用DL-96细菌测定系统进行细菌鉴定及药敏试验,判定依据按照CLSI 2012标准判定。**结果** 共分离出病原菌4 066株,以革兰阴性杆菌为主,病原菌前4位依次为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌。产ESBLs大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌检出率分别为41.1%和66.9%。肠杆菌科细菌对氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦及阿米卡星的耐药率均< 10.0%,且对碳青霉烯类抗菌药物具有高度敏感性,这些仍可作为肠杆菌科细菌引起重症感染的首选抗菌药物。铜绿假单胞菌对头孢吡肟、左氧氟沙星、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南和美洛培南具有较高的敏感性。鲍曼不动杆菌对所有抗菌药物的耐药率均较高,多重耐药非发酵菌检出呈逐年上升。MRSA检出率为27.2%,MRCNS检出率为54.9%。未检出耐万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺的葡萄球菌和肠球菌,但屎肠球菌的检出率远高于粪肠球菌,屎肠球菌对青霉素、氨苄西林、环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率显著高于粪肠球菌。**结论** 细菌耐药现象日趋严重,及时准确监测病原菌变化及耐药趋势,针对不同耐药菌的耐药情况,合理选择抗菌药物,预防和延缓耐药菌的产生和传播。

**【关键词】** 病原菌; 敏感性; 多重耐药; 医院感染

**Analysis of the distribution and the drug resistance of 4 066 strains of pathogens** Zhai Rubo, Li Yunhui, Sun Yueling, Qiu Guangbin. Department of Clinical Laboratory, The 202th Hospital of People's Liberation Army, Shenyang 110003, China

Corresponding author: Qiu Guangbin, Email: qiuguangbin@163.com

**【Abstract】Objective** To analyze the distribution and the drug resistance of pathogens in clinical specimens retrospectively, and to guide the rational use of antimicrobial agents. **Methods** Pathogens isolated from the clinical specimens in No. 202 Hospital of PLA since January to December 2013 were cultured, pathogen identification and drug susceptibility test were performed by DL-96 microorganism analyze system, judging criteria based on CLSI2012 Guideline. **Results** Total of 4 066 strains of pathogens were isolated, Gram negative bacteria were the major. The top four pathogens were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. The detection rates of *E. coli* and *K. pneumoniae* producing ESBLs were 41.1% and 66.9%. The drug resistance rates of *Enterobacteriaceae* to ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam and amikacin were all less than 10%, and *Enterobacteriaceae* were high susceptibility to carbapenems; these drugs could be used as the first choice of severe infection caused by *Enterobacteriaceae*. The drug susceptibility of *P. aeruginosa* to cefepime, levofloxacin, amikacin, piperacillin/tazobactam, imipenem and meropenem were high. The drug resistance rates of *Acinetobacter baumannii* to all antimicrobial agents were relatively high, appearance of multi-drug resistant non-fermentative bacteria presented a upward tendency. The detected rates of MRSA and MRCNS were 27.2% and 54.9%. No vancomycin, teicoplanin and linezolid resistant *Staphylococcus* and *Enterococcus* were detected, the detection rate of *Enterococcus faecium* was much higher than *Enterococcus faecalis*. The drug resistance rates of *Enterococcus faecium* to penicillin, ampicillin, ciprofloxacin, levofloxacin were significantly higher than that of *Enterococcus faecalis*. **Conclusions** The current antibiotic resistance becomes more serious then ever, to monitor the change and the trend of drug resistance in pathogens timely and accurately, and use antimicrobial agents rationally according for the drug resistance of different resistant

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.04.010

基金项目: 全军“十二五”科技计划项目 (No. CSY12J007)

作者单位: 110003 沈阳市, 解放军第二〇二医院检验科

通讯作者: 邱广斌, Email: qiuguangbin@163.com

strains, in order to prevent and delay the production and dissemination of drug resistant bacteria.

【Key words】 Pathogens; Susceptibility; Multi-drug resistant; Nosocomial infection

由于抗菌药物的广泛不合理应用,使得细菌耐药现状日益严峻,多药耐药甚至泛耐药菌株不断增加,为抗菌药物的选择及临床抗感染治疗带来很大困难<sup>[1]</sup>。细菌耐药具有一定的时间性和地域性,及时、准确地掌握本地区本单位病原菌耐药株流行与耐药性变迁状况,对指导临床合理使用抗菌药物,控制和延缓病原菌耐药性的传播非常重要<sup>[2]</sup>,现将解放军第202医院2013年临床分离的病原菌耐药性监测数据进行统计分析,结果报道如下。

## 资料与方法

### 一、标本来源

收集2013年1月至12月本院住院患者送检各类细菌培养标本23 722例,包括痰液7 373例、尿液4 152例、血液3 457例、分泌物3 027例以及胸腹水649例等。

### 二、菌株鉴定与药敏试验

分离培养按《全国临床检验操作规程》第3版<sup>[3]</sup>要求进行,将分离的细菌按照肠杆菌科细菌、非发酵菌、链球菌和葡萄球菌进行分类,采用DL-96细菌测定系统进行细菌鉴定及药敏试验,判定标准按照美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 2012的标准判定<sup>[4]</sup>,去除同一患者相同部位的重复菌株。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853、金黄色葡萄球菌 ATCC 29213。

### 三、统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行统计分析,药敏检测数据应用WHONET 5.6进行统计,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、病原菌种类分布

23 722例标本共分离出病原菌4 066株,分离率为17.1%,其中革兰阴性杆菌2 957株,占病原菌总数的72.7%,主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和不动杆菌属;革兰阳性球菌1 109株,占病原菌总数的27.3%,主要为金黄色葡萄球菌、肠球菌属、凝固酶阴性葡萄球菌和肺炎链球菌,详细种类构成比见表1。

### 二、肠杆菌科细菌耐药情况

大肠埃希菌中产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs) 477株,检出率为41.1%(477/810);肺炎克雷伯

表1 病原菌种类构成比(%)

细菌种类名称	株数	构成比
革兰阴性杆菌	2 957	72.7
大肠埃希菌	810	19.9
肺炎克雷伯菌	759	18.7
铜绿假单胞菌	612	15.0
不动杆菌属	275	6.8
变形杆菌属	103	2.5
阴沟肠杆菌	89	2.2
嗜麦芽窄食单胞菌	66	0.6
其他肠杆菌属	243	6.0
革兰阳性球菌	1 109	27.3
金黄色葡萄球菌	467	11.5
肠球菌属	265	6.5
凝固酶阴性葡萄球菌	193	4.7
肺炎链球菌	71	1.8
无乳链球菌	48	1.2
化脓链球菌	23	0.6
其他革兰阳性球菌	42	1.0
合计	4 066	100.0

表2 所分离的肠杆菌科细菌对常见抗菌药物的耐药率[株(%)]

抗菌药物	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌		阴沟肠杆菌 (n=89)	变形杆菌属 (n=103)
	产 ESBLs (n=477)	非产 ESBLs (n=333)	产 ESBLs (n=251)	非产 ESBLs (n=508)		
氨苄西林	477 (100.0)	220 (66.0)	251 (100.0)	508 (100.0)	—	100 (97.1)
头孢唑林	471 (98.8)	55 (15.5)	251 (100.0)	74 (14.6)	—	79 (76.9)
头孢呋辛	471 (98.8)	12 (3.6)	251 (100.0)	29 (5.7)	—	89 (86.4)
头孢噻肟	473 (99.1)	3 (0.8)	251 (100.0)	8 (1.6)	40 (44.9)	20 (19.4)
头孢他啶	237 (49.6)	0 (0.0)	145 (57.8)	4 (0.8)	27 (30.3)	23 (22.3)
头孢曲松	476 (99.7)	6 (1.7)	251 (100.0)	10 (2.0)	38 (42.7)	23 (22.3)
头孢吡肟	172 (36.0)	0 (0.0)	99 (39.5)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)
氨基糖苷	325 (68.2)	4 (1.1)	151 (60.2)	7 (1.4)	24 (27.0)	10 (9.7)
阿米卡星	41 (8.7)	8 (2.3)	25 (10.0)	9 (1.8)	1 (1.1)	6 (5.8)
庆大霉素	280 (58.6)	102 (30.6)	161 (64.0)	69 (13.6)	20 (22.5)	25 (24.3)
环丙沙星	325 (68.2)	99 (29.8)	139 (55.4)	84 (16.6)	14 (15.6)	29 (28.2)
左氧氟沙星	300 (62.8)	72 (21.6)	125 (49.8)	54 (10.6)	12 (13.4)	22 (21.4)
亚胺培南	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
美罗培南	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
氨苄西林/舒巴坦	30 (6.3)	2 (0.5)	15 (6.0)	7 (1.4)	—	—
哌拉西林/他唑巴坦	20 (4.1)	0 (0.0)	24 (9.7)	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)

注:“—”表示天然耐药或无药敏结果

菌中产ESBLs共251株,检出率为66.9%(508/759),显著高于产ESBLs大肠埃希菌( $\chi^2=10.8$ ,  $P=0.001$ )。产酶株对碳青霉烯类、 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合物类抗菌药物仍保持较高敏感性。阴沟肠杆菌对氨苄西林,一、二代头孢类抗菌药物存在固有耐药,对阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、环丙沙星和左氧氟沙星保持较高的敏感性,未检出耐亚胺培南和美罗培南的肠埃希菌科菌株,具体耐药情况见表2。

### 三、非发酵菌的耐药情况

铜绿假单胞菌对头孢吡肟、左氧氟沙星、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南和美洛培南均具有较高的敏感性。鲍曼不动杆菌(除头孢哌酮/舒巴坦)对所有抗菌药物的耐药率均较高,对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为27.1%和29.2%。耐药情况,见表3。

### 四、革兰阳性球菌的耐药情况

在467株金黄色葡萄球菌中,甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)340株,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)127株,检出率为27.2%;193株凝固酶阴性葡萄球菌中,甲氧西林敏感凝固

酶阴性葡萄球菌(MSCNS)87株,耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)106株,检出率为54.9%,MRCNS检出显著高于MRSA( $\chi^2=15.4$ ,  $P=0.0001$ )。未检出耐万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺的葡萄球菌和肠球菌,但屎肠球菌的检出率远高于粪肠球菌,屎肠球菌对青霉素、氨苄西林、环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率显著高于粪肠球菌,具体耐药情况详见表4。

## 讨 论

2013年本院临床送检标本23 722例,其中痰液7 373例(31.1%)、尿液4 152例(17.5%)、血液3 457例(14.6%)、分泌物3 027例(12.8%),共分离出医院感染常见病原菌4 066株,分离率17.1%,其中革兰阴性杆菌2 957株(72.7%),革兰阳性球菌1 109株(27.3%),革兰阴性杆菌检出显著高于革兰阳性球菌。病原菌检出前5位分别为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞、金黄色葡萄球菌和不动杆菌属,与Mohnarin 2011年东北地区数据一致<sup>[5]</sup>。

表3 非发酵菌对抗菌药物的耐药率 [株 (%)]

抗菌药物	铜绿假单胞菌 (n=612)	鲍曼不动杆菌 (n=199)	嗜麦芽窄食单胞菌 (n=66)
哌拉西林	104 (17.0)	77 (38.7)	—
头孢噻肟	—	78 (39.2)	—
头孢他啶	132 (21.5)	—	41 (62.1)
头孢吡肟	49 (8.0)	54 (27.1)	—
氨曲南	83 (13.5)	—	—
环丙沙星	82 (13.4)	85 (42.7)	—
左氧氟沙星	57 (9.3)	60 (30.2)	3 (4.6)
庆大霉素	162 (26.4)	81 (40.7)	—
阿米卡星	49 (8.0)	73 (36.7)	—
替卡西林/棒酸	—	—	29 (43.8)
哌拉西林/他唑巴坦	52 (8.5)	69 (34.7)	—
头孢哌酮/舒巴坦	—	13 (6.5)	—
亚胺培南	65 (10.6)	54 (27.1)	—
美洛培南	45 (7.3)	56 (29.2)	—
氯霉素	—	—	21 (31.3)
复方新诺明	—	77 (38.7)	7 (10.6)

注: “—”表示天然耐药或无药敏结果

表4 革兰阳性球菌对抗菌药物的耐药率 [株 (%)]

抗菌药物	金黄色葡萄球菌		凝固酶阴性葡萄球菌		粪肠球菌 (n=101)	屎肠球菌 (n=164)
	MSSA (n=340)	MRSA (n=127)	MSCNS (n=87)	MRCNS (n=106)		
青霉素	328 (96.5)	127 (100.0)	58 (66.7)	106 (100.0)	21 (20.8)	133 (80.8)
氨苄西林	—	—	—	—	17 (16.8)	133 (80.8)
头孢唑啉	28 (8.2)	127 (100.0)	3 (3.5)	106 (100.0)	—	—
头孢呋辛	16 (4.7)	127 (100.0)	4 (4.6)	106 (100.0)	—	—
四环素	65 (19.2)	76 (59.8)	15 (17.2)	39 (36.8)	—	—
氯霉素	—	—	—	—	39 (38.6)	33 (20.2)
红霉素	175 (51.5)	120 (94.5)	58 (66.7)	86 (81.1)	84 (83.2)	145 (88.5)
克林霉素	2 (0.6)	104 (81.9)	51 (58.6)	66 (62.2)	—	—
庆大霉素	43 (12.7)	62 (48.8)	6 (6.9)	41 (38.7)	—	—
环丙沙星	74 (21.8)	116 (91.3)	31 (35.6)	74 (69.8)	46 (45.5)	144 (87.5)
左氧氟沙星	66 (19.4)	94 (74.2)	26 (29.9)	64 (60.4)	40 (39.6)	142 (86.5)
复方新诺明	163 (47.9)	68 (53.5)	39 (44.8)	70 (66.4)	—	—
利福平	1 (0.3)	52 (40.9)	0 (0.0)	5 (4.7)	—	—
万古霉素	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
替考拉宁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
利奈唑胺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注: “—”表示天然耐药或无药敏结果



肠杆菌科细菌中产ESBLs的大肠埃希菌检出率为41.1%，显著低于产ESBLs的肺炎克雷伯菌的检出率66.9%，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。产酶株均低于2011年本地区文献报道<sup>[6]</sup>，与本院严格按照《抗菌药物临床应用指导原则》，落实抗菌药物的分级管理制度有关。产ESBLs的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对青霉素类、头孢菌素类、单酰胺类、氟喹诺酮类的耐药率均 $> 49.6\%$ ，甚至达到100%，而对氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦及阿米卡星的耐药率均 $< 10.0\%$ ，且对碳青霉烯类抗菌药物具有高度敏感性，这些仍可作为肠杆菌科细菌引发重症感染的首选抗菌药物<sup>[7]</sup>。阴沟肠杆菌由于对氨苄西林，一、二代头孢类抗菌药物存在固有耐药，临床不宜选用。

非发酵菌是医院感染的主要条件致病菌之一，常见的有铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌，对多种抗菌药物具有天然及获得性耐药<sup>[8]</sup>。铜绿假单胞菌主要耐药机制包括外膜低通透性、外膜蛋白D<sub>2</sub>的丢失、独特的药物主动外排系统、细菌生物膜、产生 $\beta$ -内酰胺酶和氨基糖苷类钝化酶、改变药物作用的靶位等<sup>[9]</sup>。易定植、变异，一旦感染，临床治疗非常困难。铜绿假单胞菌对头孢他啶、头孢吡肟、氨基曲南、环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南和美罗培南耐药率菌均 $< 30\%$ ，具有良好的抗菌活性，可作为治疗铜绿假单胞菌引起感染的首选。多药耐药和泛耐药鲍曼不动杆菌所致感染是临床面临的新挑战，多重耐药的形成主要通过携带多种耐药基因的可移动元件的水平传播；染色体基因编码的外排泵系统的高表达。外排泵可以在质粒、整合子等遗传元件上存在，使多重耐药快速传递<sup>[10]</sup>。对于 $\beta$ -内酰胺类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类和复方新诺明的耐药率保持在30%~40%，低于国内其他报道<sup>[11]</sup>。在所有 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物中，碳青霉烯类抗菌活性最强，是治疗多重耐药感染的首选抗菌药物之一。随着碳青霉烯类及广谱抗菌药物的广泛使用，鲍曼不动杆菌对亚胺培南、美洛培南的耐药率不断增长，达到27.1%和29.2%，应引起高度重视。嗜麦芽窄食单胞菌对头孢他啶的耐药率较高，不再适合临床使用，左氧氟沙星抗菌活性最强，耐药率为4.6%，复方新诺明耐药率为10.6%，可作为治疗该菌引起感染的首选抗菌药物。

在革兰阳性球菌中，以金黄色葡萄球菌检出为

主，MRSA的检出率为27.2%，MRCNS的检出率为54.9%，检出率显著高于MRSA，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )，耐甲氧西林的葡萄球菌携带多种耐药基因，呈现严重的多药耐药性，对所有 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物均耐药<sup>[12]</sup>，未检出耐万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺的葡萄球菌和肠球菌，但屎肠球菌的检出率远高于粪肠球菌，屎肠球菌对青霉素、氨苄西林、环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率显著高于粪肠球菌，均 $> 80\%$ ，不适合临床使用，屎肠球菌对氯霉素的耐药率较低为20.2%，因此，对于肠球菌属必须鉴定到种，临床治疗该菌属引起的严重感染一定要根据药敏试验结果谨慎选用<sup>[13]</sup>。万古霉素作为治疗革兰阳性球菌特别是MRSA感染治疗最有效的药物，随着国内外耐药株的检出，临床要根据实际情况保护性使用，避免耐药株产生。

总之，定期总结分析病原菌的分布及对常用抗菌药物的耐药率，建立耐药菌预警机制，为临床合理用药提供及时有力的依据，以减缓耐药菌株的产生和传播。

## 参考文献

- 1 张碧莹, 杜萍萍, 邢方, 等. 某院1682株病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, (13): 1605-1606.
- 2 郭爱萍, 于秀娟, 刘新风, 等. 3 589株临床分离病原菌的分布及耐药性[J]. 山东大学学报(医学版), 2013, 51(7): 87-91.
- 3 叶应妩, 王毓三, 申子瑜主编. 全国临床经验操作过程[M]. 3版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 736-753.
- 4 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing[S]. 2012: M100-S22.
- 5 张伟丽, 崔大伟, 孔海深, 等. Mohnarin 2011年度报告: 东北地区细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(22): 4953-4958.
- 6 王静, 郭连霞, 许光银, 等. 某综合医院病原菌分布特征与耐药性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(13): 2816-2819.
- 7 朱光喜, 费广鹤. 我院2009至2012年常见非发酵菌耐药性动态分析[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(2): 199-202.
- 8 肖永红, 沈萍, 魏泽庆, 等. Mohnarin 2011年度全国细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(22): 4946-4952.
- 9 宋玉兰, 赵丽, 申子路, 等. 铜绿假单胞菌耐药机制研究现状[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(6): 898-900.
- 10 王悦, 宋诗铎, 何屏, 等. 鲍曼不动杆菌多重耐药及其播散机制的研究进展[J]. 山东医药, 2013, 53(35): 92-95.
- 11 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 321-330.
- 12 邹自英, 朱冰, 曾平, 等. 医院临床分离病原菌抗菌药物敏感性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(4): 399-401.
- 13 陈蓉, 童应勇, 周宇. 2010-2012年革兰阳性球菌耐药现状调查与耐药性变迁分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(5): 1076-1078.

(收稿日期: 2014-09-26)

(本文编辑: 孙荣华)