

烧伤患者难愈性创面多重耐药菌 回顾性分析

倪俊 许献荣 陈瑞彩

【摘要】目的 分析烧伤外科病房难愈性创面多重耐药菌(MDRO)定植感染情况,为临床感染防控提供依据。**方法** 对2012年1月至2017年12月中国人民解放军海军第九〇五医院烧伤外科住院患者难愈性创面的细菌学资料进行调查,回顾性分析MDRO的分布、检出率及特殊耐药情况。**结果** 难愈性创面分离出270株MDRO,其中革兰阳性菌128株(47.41%),革兰阴性菌142株(52.59%)。居前5位的MDRO依次为金黄色葡萄球菌(125株)、铜绿假单胞菌(56株)、大肠埃希菌(30株)、肺炎克雷伯菌(19株)和鲍曼不动杆菌(18株)。MDRO平均检出率为77.14%,以上前5位MDRO检出率分别为88.65%、65.12%、90.91%、100.00%和90.00%。特殊耐药菌株中,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌共118株,碳青霉烯类耐药的铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌分别为42株、12株和5株。**结论** 烧伤外科病房难愈性创面MDRO分布广泛、检出率高,应采取有效的感染防控措施。

【关键词】 难愈性创面; 多重耐药菌; 临床分布; 烧伤外科

Retrospective analysis of multidrug resistance organism isolated from refractory wound in patients with burns Ni Jun, Xu Xianrong, Chen Ruicai. Department of Burns and Plastic Surgery, The 905th Hospital of PLA Navy, Shanghai 200052, China

Corresponding author: Ni Jun, Email: nijunmd@163.com

【Abstract】Objective To investigate the multidrug resistance organism (MDRO) isolated from refractory wound in burns surgery wards, and to provide reference for prevention and control of refractory wound MDRO infection. **Methods** Refractory wound bacteriological data of patients who were treated in Burns Surgery Wards in the 905th Hospital of PLA Navy from January 2011 to December 2017 were collected. The distribution and detection rate of MDRO, specific drug resistance organism were analyzed, retrospectively. **Results** There were 270 MDRO strains isolated from refractory wound, among which Gram-positive and Gram-negative MDRO accounted for 47.41% and 52.59%, respectively. The top five MDRO strains were *Staphylococcus aureus* (125 strains), *Pseudomonas aeruginosa* (56 strains), *Escherichia coli* (30 strains), *Klebsiella pneumoniae* (19 strains) and *Acinetobacter baumannii* (18 strains). The average detection rate of MDRO was 77.14%. The detection rate of the above top five MDRO were 88.65%, 65.12%, 90.91%, 100.00% and 90.00%, respectively. Among those MDRO, there were 118 strains of methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA), 42 strains of carbapenem-resistance *Pseudomonas aeruginosa* (CR-PA), 12 strains of carbapenem-resistance *Acinetobacter baumannii* (CR-AB) and 5 strains of carbapenem-resistance *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP), respectively. **Conclusions** MDRO isolated from refractory wound in burns surgery wards are diverse and the detection rates are high. Measures need to be strengthened for prevention and treatment of refractory wound MDRO infection.

【Key words】 Refractory wound; Multidrug resistance organism; Clinical distribution; Burns surgery

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.01.005

基金项目: 上海市卫生局科研基金 (No. 20134489)

作者单位: 200052 上海, 中国人民解放军海军第九〇五医院烧伤整形外科

通信作者: 倪俊, Email: nijunmd@163.com

各种原因导致的经1个月以上治疗未能愈合,也无愈合倾向的创面称为难愈性创面。难愈性创面的发病机制复杂、病程长、治疗费用高、疗效不理想,给患者带来沉重的身心压力和经济负担^[1]。既往研究表明,烧伤外科患者创面细菌多重耐药的比例高达68.89%,难愈性创面为创面细菌多重耐药的危险因素^[2]。探讨难愈性创面多重耐药菌(multidrug resistance organism, MDRO)的分布、检出率及特殊耐药情况,可为防控MDRO定植感染提供理论依据;本研究对中国人民解放军海军第九〇五医院烧伤外科病房难愈性创面的细菌检验结果进行分析,现报道如下。

资料与方法

一、调查对象

2012年1月至2017年12月中国人民解放军海军第九〇五医院烧伤整形外科难愈性创面住院患者的创面分泌物细菌检验结果。

二、调查方法

采用回顾性调查方法,制定统一调查表。内容包括患者一般资料,创面分泌物病原菌鉴定和药敏试验结果。因部分患者有多个创面,同一患者、同一时间、同一创面采集的多个样本,结果有重复者记为1个阳性样本;同一患者、同一时间、不同创面采集的样本,不论结果是否重复,均计为多个;同一患者间隔少于1周内采集的同类样本,结果有重复者也仅记为1个阳性样本^[1]。

三、细菌分离鉴定与药敏

全部样本按照《全国临床检验操作规程》(第3版)进行培养分离,培养基为M-H琼脂(广州市迪景微生物科技有限公司),35℃培养18~24 h。采用VITEK-2全自动微生物分析系统及配套的鉴定卡(法国生物梅里埃公司)对细菌进行鉴定。体外药敏试验采用K-B纸片扩散法,抗菌药物纸片为英国Oxoid公司产品,按照美国临床实验室标准化研究所(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)2012年至2016年版标准进行结果判定。质控菌株为金黄色葡萄球菌ATCC25923、铜绿假单胞菌ATCC27853和大肠埃希菌ATCC25922^[1]。

四、MDRO和特殊耐药菌的定义

2012年由欧洲和美国疾病预防控制中心共

同发起,欧美多国专家参与制定MDR、广泛耐药(extensively drug-resistant, XDR)及全耐药(pandrug-resistant, PDR)定义的共识,目前国内多参照此共识对不同程度细菌耐药进行定义。该共识中的耐药是指获得性耐药,不包括天然耐药^[3-4]。根据该共识本研究对通常敏感的3类或3类以上(每类中1种或1种以上)抗菌药物不敏感(包括耐药和中介)的细菌定义为MDRO^[4]。

特殊耐药菌:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)定义为对甲氧西林或头孢西丁耐药者,碳青霉烯类耐药细菌定义为对亚胺培南、美罗培南或厄他培南中任一药物耐药者^[5]。

五、数据处理

对各种病原菌中MDRO比例、MDRO构成比等资料进行描述性分析。

结 果

一、创面病原菌检出情况

创面分泌物培养阳性的患者266例,其中男性147例,女性119例,平均年龄为52.58岁。创面分泌物阳性结果330次,分离出病原菌350株。20个标本分离出2种病原菌,其中15个标本培养出1种革兰阴性菌和1种革兰阳性菌,5个标本培养出2种革兰阴性菌。

二、难愈性创面MDRO的分布

难愈性创面分离出MDRO 270株,其中革兰阳性菌128株(占47.41%),革兰阴性菌142株(占52.59%)。居前5位的MDRO依次为金黄色葡萄球菌(125株)、铜绿假单胞菌(56株)、大肠埃希菌(30株)、肺炎克雷伯杆菌(19株)和鲍曼不动杆菌(18株)(图1)。

三、难愈性创面MDRO的检出率

350株病原菌中难愈性创面MDRO检出率为77.14%(270/350)。多重耐药的金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌和鲍曼不动杆菌的检出率分别为88.65%、65.12%、90.91%、100.00%和90.00%,见表1。

本研究中MDRO的特点:在文献^[4]定义各类细菌MDR的抗菌药物类别中,多重耐药金黄色葡萄球菌对大环内酯类、林可酰胺类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类的耐药率均高于75%;多重耐药铜绿假单

胞菌对抗假单胞菌属头孢菌素、抗假单胞菌属青霉素 + 酶抑制剂的耐药率高于75%；多重耐药大肠埃希菌对青霉素类、四环素类、叶酸代谢抑制剂、广谱头孢菌素类：第三、四代头孢菌素的耐药率高于75%；多重耐药肺炎克雷伯菌对青霉素类、非广谱头孢菌素类：第一、二代头孢菌素、广谱头孢菌素类：第三、四代头孢菌素、四环素类、单环β内酰胺类的耐药率高于75%；多重耐药鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类、广谱头孢菌素类、抗假单胞菌属氟喹诺酮类、四环素类、抗假单胞菌属青霉素 + 酶抑制剂的耐药率高于75%。因只要是MRSA则可定义为MDR，对β-内酰胺类和头孢类抗菌药物均耐药。

四、难愈性创面特殊耐药菌检出情况

本组难愈性创面检出的特殊耐药菌包括：MRSA 118株，检出率为83.69%；碳青霉烯类耐药的铜绿假单胞菌（carbapenem-resistance *Pseudomonas aeruginosa*, CR-PsA）42株，检出率为48.84%；碳青霉烯类耐药的鲍曼不动杆菌（carbapenem-resistance *Acinetobacter baumannii*, CR-AB）12株，检出率为60.00%；碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯杆菌（carbapenem-resistance *Klebsiella pneumoniae*, CR-KP）5株，检出率为26.32%。肠杆菌科中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的ESBLs阳性率分别为69.70%（23/33）和57.89%（11/19）。

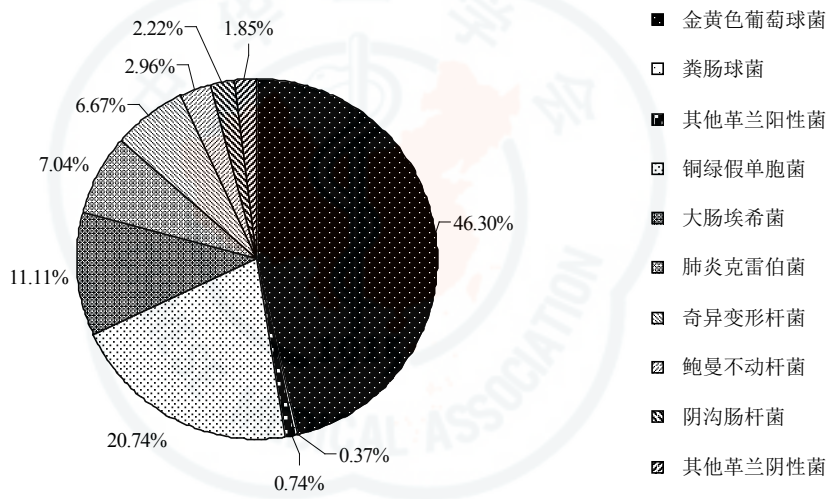


图1 难愈性创面MDRO构成

表 1 难愈性创面病原菌种类

病原菌名称	检出菌株数	MDRO株数	MDRO比例 (%)
革兰阳性菌			
金黄色葡萄球菌	141	125	88.65
粪肠球菌	6	1	16.67
其他革兰阳性菌	7	2	28.57
革兰阴性菌			
铜绿假单胞菌	86	56	65.12
大肠埃希菌	33	30	90.91
肺炎克雷伯菌	19	19	100.00
鲍曼不动杆菌	20	18	90.00
奇异变形杆菌	16	8	50.00
阴沟杆菌	6	6	100.00
粘质沙雷菌	5	0	0.00
其他革兰阴性菌	11	5	45.45
合计	350	270	77.14

讨 论

本调查分析中,难愈性创面病原菌中MDRO检出率高于文献报道的创面分泌物MDRO检出率^[2,6-7]。与下列因素有关:①长时间未愈合的创面不仅局部血供差,坏死组织多,细菌易繁殖,而且外源性MDRO定植感染机会显著增加;②存在病程长、多次住院、操作治疗多、伴有基础疾病、全身营养免疫功能低下、反复使用抗菌药物等MDRO定植感染的危险因素^[2];③难愈性创面细菌易形成生物膜,导致细菌不易清除^[6,8-10]。上述原因导致了难愈性创面MDRO的定植感染较为严重,在MRSA、碳青霉烯类耐药的革兰阴性菌中尤为明显。

本研究采用了欧美多国专家建议的MDRO暂行标准定义^[4],其包含的耐药菌范围较国内监测的MRSA、ESBLs阳性或耐碳青霉烯类肠杆菌更广。采用该MDRO标准定义,不仅可避免克雷伯菌中ESBLs检出率低^[11],还可按相同定义标准对不同细菌的MDRO检出率进行比较。本研究中常见MDRO检出率存在差异,这与病原菌耐药机制差异有关。是否与患者自身状态、诊疗操作、创面外用药、全身应用抗菌药物的种类和疗程等差异有关,尚有待进一步研究。

皮肤软组织感染的病原菌以革兰阳性菌为主^[12],创面MDRO中以革兰阴性菌为主^[2]。本研究发现,难愈性创面MDRO以革兰阴性菌为主,多重耐药金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌居前两位。与其他科室多重耐药菌分布存在显著差异^[13-14]。制定感控措施和临床抗感染治疗方案时应重视以上差异。

对特殊耐药菌检查率调查提示,难愈性创面病原菌耐药情况严重。近年国内相关细菌耐药性监测提示,金黄色葡萄球菌中MRSA菌株检出率呈逐年下降的趋势。2013年至2014年、2015年至2016年国内19家三甲医院细菌耐药监测结果显示,MRSA检出率分别为43.9%和39.9%^[15-16]。在CHINET细菌耐药性监测中,2015年MRSA检出率为42.2%^[5],2016年为38.4%^[17]。近年细菌耐药监测还发现,铜绿假单胞菌的耐药率保持稳定,铜绿假单胞菌对亚胺培南耐药率均为近30%^[5,17-19]。本研究发现,在难愈性创面中MRSA和CR-PsA检出率显著高于前述文献报道。这与MRSA在烧伤难愈性创面最常见,铜绿假单胞菌在压疮等慢性创面最常见等因素有关^[20]。应加强对这两类MDRO的监测和防控。

碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌,尤其是肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌检出率快速上升,导致临床的抗感染治疗面临巨大挑战^[5,21]。近年国内细菌耐药性监测表明^[5,11,17,19],肠杆菌科细菌中均出现少数碳青霉烯类耐药株,以肺炎克雷伯菌最多,其对亚胺培南和美罗培南的耐药率均高于10%,鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类的耐药率已接近70%,与本研究结果相似。

难愈性创面MDRO不仅为传播源,而且还影响创面愈合,导致患者住院时间延长、住院费用增加、病死率增高^[22-25]。应采取有效的感染控制措施,防止耐药菌在病区中流行或引起大范围播散^[5]。本研究提示:①注重手卫生、加强环境和器械消毒、及时隔离患者等措施以有效切断病原菌传播途径;②建立MDRO风险评估体系,加强创面细菌学监测,以尽早发现MDRO,延缓耐药菌株的发展与传播^[18];③根据创面细菌学结果,选择适当的消毒剂、抗菌外用药、中药制剂、抗菌敷料等控制难愈性创面细菌感染,以减少全身抗菌药物使用,减轻抗菌药物选择压力^[2,26];④对伴全身症状的难愈性创面感染,经验性抗菌治疗时需考虑MDRO检出率高,合理选择抗菌药物;⑤积极治疗原发病,避免创面成为感染源,引起其他部位或其他患者感染。

参 考 文 献

- [1] 倪俊,许献荣,陈瑞彩. 难愈性创面感染的病原菌分布及定植感染相关因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2018,12(1):35-39.
- [2] 倪俊,许献荣,陈瑞彩,等. 创面感染多重耐药菌的分布及感染因素研究[J]. 中国消毒学杂志,2017,34(2):151-152.
- [3] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断,抗菌治疗及医院感染控制:中国专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(1):82-93.
- [4] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. Clin Microbiol Infect,2012,18(3):268-281.
- [5] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2015年CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(6):685-694.
- [6] Clinton A, Carter T. Chronic Wound Biofilms: pathogenesis and potential therapies[J]. Lab Med,2015,46(4):277-284.
- [7] Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: differential diagnosis and evaluation of chronic wounds[J]. J Am Acad Dermatol,2016,74(4):589-605.
- [8] Di Domenico EG, Farulla I, Prignano G, et al. Biofilm is a major virulence determinant in bacterial colonization of chronic skin ulcers independently from the multidrug resistant phenotype[J]. Int J Mol Sci,2017,18(5):E1077.
- [9] 倪俊,许献荣. 中药抗难愈性创面耐甲氧西林金黄色葡萄球菌研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2015,27(9):1105-1110.

- [10] 王盟. 2012至2014年某三级综合医院住院患者多耐药菌感染分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病学杂志(电子版),2016,10(3):333-336.
- [11] 李耘, 吕媛, 薛峰, 等. 中国细菌耐药监测研究2013至2014年肠杆菌科及嗜血杆菌监测报告[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(2):103-119.
- [12] 齐心, 孙立颖, 温冰, 等. 皮肤软组织感染的病原菌分布与耐药性分析[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(11):999-1003.
- [13] 冯保英, 耿荣华. 呼吸科多重耐药菌感染的相关因素及预防措施[J/CD]. 中华实验和临床感染病学杂志(电子版),2015,9(4):513-515.
- [14] 郭卫红, 宋宏先, 王娟, 等. 某院多重耐药菌菌群分布及耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病学杂志(电子版),2016,10(6):716-720.
- [15] 李耘, 吕媛, 薛峰, 等. 中国细菌耐药监测研究2013至2014年革兰阳性菌监测报告[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(2):120-129.
- [16] 李耘, 吕媛, 郑波, 等. 中国细菌耐药监测研究2015-2016革兰氏阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(23):2543-2556.
- [17] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(5):481-491.
- [18] 李耘, 吕媛, 薛峰, 等. 中国细菌耐药监测研究2013至2014年非发酵革兰阴性菌监测报告[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(2):130-138.
- [19] 李耘, 吕媛, 郑波, 等. 中国细菌耐药监测研究2015-2016革兰氏阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(23):2521-2542.
- [20] 倪俊, 顾海峰, 许献荣, 等. 烧伤病房难愈性创面病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志,2013,25(2):184-186.
- [21] Qin X, Yang Y, Hu F, et al. Hospital clonal dissemination of *Enterobacter aerogenes* producing carbapenemase KPC-2 in a Chinese teaching hospital[J]. J Med Microbiol,2014,63(Pt2):222-228.
- [22] Witte W, Cuny C, Klare I, et al. Emergence and spread of antibiotic-resistant Gram-positive bacterial pathogens[J]. Int J Med Microbiol,2008,298(5-6):365-377.
- [23] Timsit JF, Soubirou JF, Voiriot G, et al. Treatment of bloodstream infections in ICUs[J]. BMC Infect Dis,2014,14:489.
- [24] 徐必生, 袁华兵, 杨萍. 某三级综合医院多重耐药菌相关感染经济负担评估[J/CD]. 中华实验和临床感染病学杂志(电子版),2017,11(5):455-459.
- [25] Tam VH, Rogers CA, Chang KT, et al. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia on patient outcomes[J]. Antimicrob Agents Chemother,2010,54(9):3717-3722.
- [26] van Langeveld I, Gagnon RC, Conrad PF, et al. Multiple-drug resistance in burn patients: a retrospective study on the impact of antibiotic resistance on survival and length of stay[J]. J Burn Care Res,2017,38(2):99-105.

(收稿日期: 2018-09-11)

(本文编辑: 孙荣华)

倪俊, 许献荣, 陈瑞彩. 烧伤患者难愈性创面多重耐药菌回顾性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病学杂志(电子版), 2019,13(1):23-27.