

2018 年某地区呼吸道革兰阴性菌分布及耐药性分析

韩杰 马淑青 于旭云 张积平 毕艳妮 孙梅 孙大林 解洁 王颖

作者单位: 264200 山东威海, 威海市立医院中心实验室

通信作者: 王颖, Email: 616081896@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.02.002

【摘要】 目的 了解 2018 年威海地区 8 家医院呼吸道革兰阴性(G⁻)病原菌的分布及其对临床常用抗菌药物的耐药性,为临床合理使用抗菌药物提供参考依据。**方法** 8 家入网医院按照统一方法统计分析细菌耐药性,药敏试验采用自动化仪器法、纸片扩散法(K-B 法)以及 E 试验法,参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)2017 年标准判读结果,应用 Whonet 5.6 软件对引起呼吸道感染的 G⁻ 分离菌的分布情况和耐药性进行统计分析。**结果** 2018 年 8 家医院共分离 G⁻ 细菌 2 443 株,检出率前 5 位细菌依次为铜绿假单胞菌(27.2%)、肺炎克雷伯菌(26.8%)、鲍曼不动杆菌(13.3%)、流感嗜血杆菌(7.6%)、大肠埃希菌(4.7%)。药敏试验结果显示:流感嗜血杆菌对头孢曲松、左氧氟沙星的敏感率均>85%;肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率分别为 1.7%、6.8%、64.3% 和 9.3%;鲍曼不动杆菌对替加环素、黏菌素的敏感率均>95%;铜绿假单胞菌对庆大霉素、阿米卡星、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦的敏感率均>70%。**结论** G⁻ 菌是引起呼吸道感染的主要病原菌,产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的检出率均低于全国平均检出率,但耐碳青霉烯类大肠埃希菌的检出率高于全国平均检出水平。

【关键词】 呼吸道感染; 革兰阴性菌; 耐药性监测

基金项目: 国家科技重大专项(2013ZX10004217);山东省保健科技协会科学技术课题(SDBJKT20180035)

Analyses on distribution and drug resistance of Gram-negative bacteria in respiratory tract of a region in 2018

Han Jie, Ma Shuqing, Yu Xuyun, Zhang Jiping, Bi Yanni, Sun Mei, Sun Dalin, Xie Jie, Wang Ying. Central Laboratory, Weihai Municipal Hospital, Weihai 264200, Shandong, China

Corresponding author: Wang Ying, Email: 616081896@qq.com

【Abstract】 Objective To understand the distribution of gram-negative (G⁻) pathogenic bacteria in respiratory tract in Weihai hospitals and their resistance to commonly used antibiotics in order to provide a reference for rational use of antibiotics in clinical practice. **Methods** According to a unified method, statistical analysis of bacterial drug resistance was carried out in 8 hospitals enrolled in a network. The drug sensitivity test was conducted by automated instrument method, disk diffusion method (K-B method) and E test method. The criteria in American Clinical Laboratory Standardization Institute (CLSI) 2017 edition were used as the references, the results were judged, and Whonet 5.6 software was applied to statistically analyze the distribution and drug resistance of G⁻ pathogenic bacteria isolated from the respiratory tract specimens. **Results** A total of 2 443 G⁻ bacterial strains were isolated from the 8 hospitals in 2018, and the top five bacterial detection rates in sequence from high to low were *Pseudomonas aeruginosa* (27.2%), *Klebsiella pneumoniae* (26.8%), *Acinetobacter baumannii* (13.3%), *Haemophilus influenzae* (7.6%) and *Escherichia coli* (4.7%). The susceptibility test results showed that the susceptibility rates of haemophilus influenzae to ceftriaxone and levofloxacin were more than 85%; the drug resistance rates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem were 1.7%, 6.8%, 64.3% and 9.3% respectively; the sensitivity rates of *Acinetobacter baumannii* to tigacycline and myxomycin were all more than 95%; the sensitivity rates of *Pseudomonas aeruginosa* to gentamicin, amikacin, ceftazidime, piperacillin/tazobatan and cefoperazone/sulbactan were all more than 70%. **Conclusions** G⁻ bacteria are the main pathogenic bacteria of respiratory tract infection. The detection rates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* producing extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) are lower than those of the national average, but the detection rate of

carbapenem-resistant *Escherichia coli* is higher than that of the national average.

【Key words】 Respiratory tract infection; Gram-negative bacteria; Drug resistance monitoring

Fund program: Major National Science and Technology Project (2013ZX10004217); Science and Technology Project of Shandong Health Science and Technology Association (SDBJKT20180035)

革兰阴性(G⁻)菌是住院患者呼吸道感染的主要病原菌,种类复杂且分布广泛。临床广谱抗菌药物的长期使用造成耐药菌数量不断增加,尤其是“超级细菌”的出现,使临床治疗面临巨大挑战^[1-2]。因此长期进行细菌耐药性监测,及时了解呼吸道病原菌种类及耐药性的变化,对临床合理使用抗菌药物具有重要的指导意义。本研究分析 2018 年威海地区 8 家医院呼吸道标本分离的 G⁻ 菌种类和耐药性,旨在为临床诊治提供参考依据,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2017 年 10 月 1 日—2018 年 9 月 30 日威海市细菌耐药监测网 8 家医院所有分离自鼻咽拭子、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)、痰液等呼吸道来源的细菌,相同患者仅分析其第一株细菌,剔除重复菌株。

1.2 仪器与试剂 抗菌药物纸片、药敏卡片和 E 试验条(英国 OXOID 公司);哥伦比亚血平板,麦康凯平板,含万古霉素的巧克力平板, MH 平板(法国梅里埃公司);流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌用嗜血杆菌属专用含 SRI58 营养补充剂 HTM 平板(法国梅里埃公司); MicroScan walkAway-9(德国西门子公司); BioTyper™ MALDI-TOF(德国布鲁克公司); VITEK 2 Compact(法国梅里埃公司)。

1.3 质控菌株 大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853、流感嗜血杆菌 ATCC 49247。

1.4 检测方法

1.4.1 培养与鉴定 鼻咽拭子仅接种于血平板,下呼吸道标本分别接种于血平板、麦康凯平板、含万古霉素的巧克力平板, 35℃左右 5%CO₂ 培养箱培养 48 h,利用全自动鉴定仪鉴定细菌。苛养菌用 BioTyper™ MALDI-TOF 鉴定。

1.4.2 药敏试验 药敏试验参照 2017 年美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)推荐的方法进行操作和结果判读^[3],主要采用自动化仪器法或纸片扩散法(K-B 法);卡他莫拉菌药敏试验采用 E 试验条法和 K-B 法。

1.4.3 β-内酰胺酶检测 采用头孢噻吩纸片法检测流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌中 β-内酰胺酶。

1.5 统计学分析 采用 WHONET 5.6 软件对所有

数据进行统计分析。

2 结果

2.1 病原菌的检出率 8 家医院呼吸道标本共分离 G⁻ 菌 2 443 株,主要病原菌为铜绿假单胞菌 664 株(占 27.2%)、肺炎克雷伯菌 654 株(占 26.8%)、鲍曼不动杆菌 325 株(占 13.3%)、流感嗜血杆菌 186 株(占 7.6%)、大肠埃希菌 116 株(占 4.7%)、嗜麦芽窄食单胞菌 115 株(占 4.7%)、阴沟肠杆菌 78 株(占 3.2%)、卡他莫拉菌 49 株(占 2.0%)。

2.2 主要病原菌的耐药性

2.2.1 苛养菌的耐药性 成人(19~64 岁)和老人(≥65 岁)分离的流感嗜血杆菌对 β-内酰胺酶类抗菌药物的耐药率分别为 77.8% 和 66.7%;对氨苄西林、复方新诺明有较高耐药性,均>70%;对头孢曲松、左氧氟沙星的敏感性较高,均>85%;未发现对碳青霉烯类抗菌药物的耐药株。卡他莫拉菌对除四环素外的其他抗菌药物均高度敏感。

2.2.2 肠杆菌科细菌的耐药性 654 株肺炎克雷伯菌中,产超广谱 β-内酰胺酶(extended spectrum beta-lactamases, ESBLs)检出率为 27.5%,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出率为 4.1%;116 株大肠埃希菌中,ESBLs 检出率为 61.8%,耐碳青霉烯类大肠埃希菌检出率为 2.6%。肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌对亚胺培南的耐药率分别为 1.7% 和 6.8%。654 株肺炎克雷伯菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦的耐药率分别为 3.1%、5.6%;对氨基糖苷类及喹诺酮类抗菌药物的耐药率均<15%。

2.2.3 非发酵 G⁻ 杆菌的耐药性

2.2.3.1 664 株铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 10.4% 和 8.2%;对哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦的耐药率较低,分别为 7.5% 和 11.3%;对头孢他啶和头孢吡肟的耐药率分别为 11.4% 和 10.2%;对左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率分别为 15.0% 和 12.5%;对阿米卡星的耐药率为 3.9%。

2.2.3.2 325 株鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 83.4% 和 87.6%;对第 3 代、第 4 代头孢菌素的耐药率也较高,均>60%;对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率为 49.5%;对氨苄西林/舒巴

坦的耐药率为 53.2%；对哌拉西林 / 他唑巴坦的耐药率为 73.5%；对氨基糖苷类和喹诺酮类抗菌药物的耐药率约为 50%；对替加环素和黏菌素的敏感性均 >95%。

2.2.3.3 115 株嗜麦芽窄食单胞菌对头孢他啶、左旋氧氟沙星的耐药率较低，均 <30%。

3 讨论

3.1 呼吸道标本病原菌检出情况 本研究表明，2018 年威海地区呼吸道标本 G⁻ 病原菌主要以肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌为主，与 2016 年全国细菌耐药监测网 (China Antimicrobial Resistance Surveillance System, CARSS) 统计数据相似^[4-5]。本研究还显示，二级医院流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌等的检出率较低。因此基层微生物实验室应加强分析前标本的质量控制，重视标本涂片染色显微镜检查。

3.2 G⁻ 苛养菌的耐药情况 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌是社区获得性肺炎的主要病原菌，产生原因多为使用大环内酯类、氟喹诺酮类、头孢菌素类抗菌药物进行经验性治疗后导致耐药菌株相继出现^[6-7]。β-内酰胺酶阴性氨苄西林耐药菌株 (即 BLNAR 菌株) 与 β-内酰胺酶阳性氨苄西林耐药菌株应区别对待，即使 BLNAR 菌株对某些药物在体外显示敏感，也应认为其对氨苄西林 / 舒巴坦、阿莫西林 / 克拉维酸、拉氧头孢和二代头孢等 β-内酰胺类抗菌药物耐药^[7]。

3.3 肠杆菌科的耐药情况 肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物仍保持最强的抗菌活性，但耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的出现对临床抗菌药物及院内防控构成了严重的威胁^[8]。本研究显示，威海地区主要 G⁻ 菌为大肠埃希菌，其次为肺炎克雷伯菌。耐亚胺培南肺炎克雷伯菌的耐药性比耐亚胺培南大肠埃希菌的耐药性强，耐亚胺培南肺炎克雷伯菌的主要耐药机制为产碳青霉烯酶^[9]，常同时携带多种耐药基因，表现为多重耐药甚至泛耐药^[10]。有研究显示，替加环素、多黏菌素类抗菌药物对产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌保持较高的敏感性^[11]，但指南不建议单独使用该类药物。

3.4 非发酵菌的耐药情况 非发酵菌中的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌是威海地区医院获得性肺炎的主要病原菌，与顾国忠等^[2]的研究相符。该菌主要分离自接受侵袭性操作治疗以及慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化患者^[12]。本研究显示，威海地区耐碳

青霉烯类铜绿假单胞菌检出率低于 2016 年全国平均检出率，耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌检出率则高于 2016 年全国平均检出率^[5]。呼吸道标本检出鲍曼不动杆菌时，一定要根据药敏结果联合用药^[13]。

综上所述，虽然威海地区呼吸道分离菌的耐药现状优于全国，但其耐药形势依然严峻。因此临床应根据威海地区细菌的耐药特点，为患者制定适宜的治疗方案，并采取有效的院感防控措施以遏制耐药菌株进一步播散。

参考文献

- 1 卢仁辉, 陈婉婷, 孙晓丽, 等. 老年呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27 (5): 1027-1030. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-162725.
- 2 顾国忠, 侯衍修, 才立萍, 等. 某院住院患者下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28 (14): 2094-2096. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-186032.
- 3 Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S21 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement [S]. CLSI, Wayne: 2017.
- 4 王琳. 病原菌临床检验在呼吸道感染患者治疗中的应用价值分析 [J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5 (74): 159-160. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2018.74.096.
- 5 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. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.05.001.
- 6 孙宏莉, 陈玲, 陈绪林, 等. 2013-2014 年中国二级医院社区获得性呼吸道感染病原菌耐药性监测 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39 (1): 30-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.01.009.
- 7 Torres A, Liapikou A. Levofloxacin for the treatment of respiratory tract infections [J]. Expert Opin Pharmacother, 2012, 13 (8): 1203-1212. DOI: 10.1517/14656566.2012.688952.
- 8 Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: the impact and evolution of a global menace [J]. J Infect Dis, 2017, 215 (Suppl 1): S28-S36. DOI: 10.1093/infdis/jiw282.
- 9 Maltezou HC, Giakkoupi P, Maragos A, et al. Outbreak of infections due to KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece) [J]. J Infect, 2009, 58 (3): 213-219. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.01.010.
- 10 马宇廷, 邹映雪. 肺炎克雷伯菌的耐药性研究及院内感染的控制 [J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8 (4): 242-244. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.04.017.
- 11 Lai CC, Tan CK, Lin SH, et al. Comparative in vitro activities of nemoxacin, doripenem, tigecycline and 16 other antimicrobials against *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia asteroides* and unusual *Nocardia* species [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 64 (1): 73-78. DOI: 10.1093/jac/dkp144.
- 12 胡容, 丁贵梅, 向小节. 鲍曼不动杆菌感染病原菌院内分布及耐药性: 一个区域医疗中心 2014-2016 年的数据分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10 (1): 40-42, 46. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.01.013.
- 13 黄露萍, 刘俊慧. 499 株鲍曼不动杆菌临床分布及耐药性分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8 (2): 97-99. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.010

(收稿日期: 2019-05-20)

(本文编辑: 张耘菲)