

428 株呼吸道革兰阳性菌的临床分布及耐药性趋势分析

黄忠义 马淑青 孙梅 孙大林 解洁 王颖

作者单位: 264200 山东威海, 威海市立医院设备科(黄忠义), 中心实验室(马淑青、孙梅、孙大林、解洁、王颖)

通信作者: 王颖, Email: wangmingyi1973@outlook.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.02.003

【摘要】 目的 分析 2018 年威海地区加入细菌耐药监测网的 8 家医院中呼吸道来源的革兰阳性(G^+)病原菌临床分布情况及耐药趋势, 为临床医师合理选择抗菌药物提供理论依据。方法 8 家入网医院(3 家三级甲等综合性医院、3 家专科三级甲等医院、2 家二级甲等医院)参照统一方案进行细菌耐药性监测, 细菌的药敏试验采用纸片扩散法(K-B 法)、自动化仪器法和 E 试验法, 按照美国临床实验室标准化协会(CLSI) 2017 年标准判读检测结果, 用 Whonet 5.6 软件统计分析呼吸道标本分离菌的分布及耐药性。结果 2018 年 8 家医院共分离出 428 株 G^+ 细菌, 前 3 位依次为金黄色葡萄球菌(63.1%)、肺炎链球菌(23.3%)、凝固酶阴性葡萄球菌(7.0%)。分离菌的药敏试验结果显示: 肺炎链球菌和化脓链球菌对红霉素、克林霉素的耐药率均 $> 80\%$, 但对氟喹诺酮类、万古霉素、利奈唑胺却有较高的敏感性; 金黄色葡萄球菌中未检出对万古霉素、利奈唑胺耐药的菌株。8 家医院耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA) 平均检出率为 19.0%, 明显低于 2017 年全国金黄色葡萄球菌检出率(32.2%)。结论 金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌是呼吸道标本分离培养得到的主要 G^+ 细菌, 存在较为广泛的耐药性, 临床医师应充分了解抗菌药物的当地流行病学耐药情况决定经验治疗, 并根据当地的实际药敏培养结果合理选择相应的抗菌药物, 已达到减少耐药菌株产生的目的。

【关键词】 呼吸道感染; 革兰阳性菌; 耐药性监测

基金项目: 山东省保健科技协会科学技术课题(SDBJKT20180035)

Clinical analyses on distribution and drug resistance trend of 428 Gram-positive bacteria in respiratory tract
Huang Zhongyi, Ma Shuqing, Sun Mei, Sun Dalin, Xie Jie, Wang Ying. Department of Equipment, Weihai Municipal Hospital, Weihai 264200, Shandong, China (Huang ZY); Central Laboratory, Weihai Municipal Hospital, Weihai 264200, Shandong, China (Ma SQ, Sun M, Sun DL, Xie J, Wang Y)
Corresponding author: Wang Ying, Email: wangmingyi1973@outlook.com

【Abstract】 Objective To provide theoretical basis for clinicians to reasonably select bactericidal drugs, the clinical distribution and drug resistance trend of gram-positive (G^+) pathogenic bacteria from respiratory tract sources in hospitals in Weihai region were analyzed. **Methods** The 8 hospitals in the bacterial drug resistance monitoring network in Weihai region in 2018 (including 3 third grade A comprehensive hospital, 4 third grade A specialized hospital, 1 second grade A hospital) carried out bacterial drug resistance surveillance with a reference of a unified approach, applied the disc diffusion method (K-B method), automation instrument method and E test method to perform bacterial susceptibility tests, interpreted the obtained results according to the standards in American Clinical Laboratory Standardization Institute (CLSI) in 2017, and used Whonet 5.6 software for statistical analysis of the distribution and drug resistance of the isolated bacteria from respiratory tract specimens. **Results** In 2018, a total of 428 G^+ bacteria strains were isolated from the 8 hospitals. The top 3 strains were *Staphylococcus aureus* (63.1%), *Streptococcus pneumoniae* (23.3%), and coagulase-negative *Staphylococcus aureus* (7.0%). The results of drug sensitivity test of isolated bacteria showed that the drug resistance rates to erythromycin and clindamycin of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* were all more than 80%, but they were highly sensitive to fluoroquinolones, vancomycin and linezolid; the strains of *Staphylococcus aureus* in the isolates were not resistant to vancomycin and linezolid. The average detection rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the 8 hospitals was 19.0%, significantly lower than that of staphylococcus aureus in 2017 (32.2%) in the whole country. **Conclusions** *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* are the main G^+ pathogens isolated from the cultures of respiratory tract specimens, and the tests of drug resistance show that the above main pathogens have a

wide range of drug resistance. The clinicians should fully understand the local epidemiological resistance situations of anti-bacterial drug to determine the treatment, and based on the actual local drug susceptibility test results of the pathogenic isolate from cultivation, the corresponding antibiotics are reasonably chosen in order to achieve the purpose of reducing the generation of drug resistant strains.

【Key words】 Respiratory infections; Gram-positive strain; Drug resistance monitoring

Fund program: Science and Technology Project of Shandong Health Science and Technology Association (SDBJKT20180035)

随着医疗技术的不断提高,抗菌药物种类也在不断增加,临床滥用抗菌药物的现象日趋严重,呼吸道病原菌对抗菌药物耐药性的增加已成为全球性公共威胁,如何有效治疗呼吸道感染也成为了人们重点关注的卫生健康问题^[1]。有研究表明,分离自呼吸道病原菌的药物敏感性正逐渐发生变化,临床需合理使用抗菌药物以减少耐药菌株的出现和播散^[2]。虽然抗菌药物耐药在全球范围内呈上升趋势,但在不同地理位置的耐药性分布存在显著差异^[3]。本研究对 2018 年威海地区 8 家医院呼吸道标本分离的革兰阳性(G⁺)菌种类及耐药性进行分析,旨在指导临床制定适当的策略治疗呼吸道感染,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、痰液、支气管肺泡灌洗液、支气管吸出物等呼吸道来源的细菌,仅分析相同患者的第一株细菌,剔除重复菌株。

1.2 仪器与试剂 全自动鉴定药敏仪器包括 VITEK 2 Compact(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);抗菌药物纸片、药敏卡片和 E 试验条(英国 OXOID 公司);血琼脂平板,麦康凯平板及含有万古霉素的巧克力平板(法国梅里埃公司);MH 琼脂,肺炎链球菌和各种链球菌用含有 5% 脱纤维羊血 MH 琼脂(法国梅里埃公司)。

1.3 质控菌株 金葡菌 ATCC 25923、肺炎链球菌 ATCC 49619、粪肠球菌 ATCC 25922。

1.4 检测方法

1.4.1 培养与鉴定 鼻咽拭子接种于血琼脂平板,下呼吸道标本分别接种于血琼脂平板、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 参照 2017 年美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)推荐方法操作和判读药敏试验^[4],采用纸片

扩散法(K-B 法)、自动化仪器法判断药敏结果。采用青霉素 E 试验条法检测肺炎链球菌菌株最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC),根据非脑膜炎分离株标准判断青霉素敏感性。

1.5 统计学方法 采用 WHONET 5.6 软件分析数据。

2 结果

2.1 病原菌检出率 8 家医院呼吸道标本共分离 G⁺ 菌 428 株,主要为金黄色葡萄球菌 270 株(占 63.1%)、肺炎链球菌 100 株(占 23.3%)、凝固酶阴性葡萄球菌 30 株(占 7.0%)、化脓链球菌 18 株(占 4.2%),其他类型菌株所占比例较低(10 株,占 2.3%)。

2.2 病原菌年龄分布 儿童(≤18 岁)标本检出病原菌 60 株(占 14%),主要以金黄色葡萄球菌(26 株)和化脓链球菌(12 株)为主;成人(19~64 岁)标本检出病原菌 217 株(占 50.7%),主要以金黄色葡萄球菌(148 株)和肺炎链球菌(45 株)为主;老人(≥65 岁)标本检出病原菌 151 株(占 35.3%),以金黄色葡萄球菌(96 株)和肺炎链球菌为主(46 株)。

2.3 主要病原菌的药敏分析

2.3.1 苛养菌的药敏分析 8 家医院共分离肺炎链球菌 100 株,其中 46 株来自成人,45 株来自老人,9 株来自儿童。儿童、成人、老人分离株中耐青霉素肺炎链球菌(penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP)检出率分别为 38.9%、19.6%、16.2%。肺炎链球菌对莫西沙星和左氧氟沙星的敏感性较高,均大于 80%;对红霉素和克林霉素高度耐药,耐药率均大于 80%;对头孢菌素、万古霉素和利奈唑胺 100% 敏感。未发现化脓链球菌对利福平、青霉素、万古霉素、莫西沙星、头孢菌素、利奈唑胺的耐药菌株;对左氧氟沙星耐药率为 26.7%;对红霉素和克林霉素高度耐药,均为 83.3%。

2.3.2 金黄色葡萄球菌的耐药性 8 家医院呼吸道标本中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)平均检出率为 19.0%,明显低于 2017 年全国金黄色葡萄球菌检出率(32.2%),其中儿童 MRSA 检出率最高(23.1%),成人检出率为 18.4%,老人检出率为 20.0%。MRSA 与

甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA) 除对青霉素表现为高度耐药外, 对其他类型抗菌药物的耐药率大小不一。MRSA 对苯唑西林耐药率高达 100%, 而 MSSA 对苯唑西林却表现为 100% 敏感; MRSA、MSSA 对庆大霉素、利福平、环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、四环素敏感率均大于 70%, 对克林霉素耐药率分别为 68.6%、54.6%, 对红霉素的耐药率分别为 76.5% 与 65.1%。但无论是 MRSA 还是 MSSA, 对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、替加环素均 100% 敏感。

3 讨论

3.1 检出情况 呼吸道感染是医院最常发生的感染, 其病程长、易反复, 了解相关病原菌的分布及耐药性变迁趋势, 对临床合理利用抗菌药物, 遏制细菌耐药有重要意义^[5]。本研究显示, 2018 年引起威海地区呼吸道感染的 G⁺ 病原菌以金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌为主。相比较而言, 肺炎链球菌和化脓性链球菌的检出率较低, 尤其是化脓性链球菌。呼吸道标本以痰标本为主, 痰标本在留取和运送过程中的不规范操作易影响标本质量, 导致培养阳性率偏低, 与临床不相符, 影响诊断结果, 造成抗菌药物的不合理使用。因此微生物实验室应加强检验前标本的质量水平, 提高临床送检标本的合格率, 重视涂片显微镜检查, 提高检出率和阳性的正确率。

3.2 金黄色葡萄球菌耐药趋势 金黄色葡萄球菌依旧是引起医院和社区呼吸道感染的重要病原菌, 其耐药菌株主要是 MRSA, 耐药机制复杂多样, 主要与 mecA 基因编码 PBP2a 产生有关^[6]。本研究未检出对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺耐药的金黄色葡萄球菌, 但万古霉素的 MIC 值也有上升趋势。因此临床应该根据药敏结果及万古霉素的治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM), 合理利用万古霉素。MRSA 平均检出率为 19.0%, 低于 2017 年全国细菌耐药监测网 (China Antimicrobial Resistance Surveillance System, CARSS) 检测水平^[7], 儿童分离株中 MRSA 检出率高于成人 (23.1% 比 18.4%); 与全国 2016 年检测数据不符, 可能因为本次统计儿童呼吸道标本少, 因此分离株少, 造成数据分析误差, 也可能与儿科大量使用头孢菌素类药物有关。

3.3 肺炎链球菌耐药趋势 目前社区获得性呼吸道感染的主要病原菌仍然是肺炎链球菌。化脓性链球菌是引起上呼吸道感染的主要病原菌, 由于目前临床多采用大量使用大环内酯类、氟喹诺酮类等抗菌

药物的方式治疗社区获得性肺炎, 导致耐药菌株相继出现^[8-9]。本研究表明, 来自儿童的肺炎链球菌中 PRSP 检出率为 38.9%, 成人的肺炎链球菌检出率为 19.6%, 明显高于 2016 年中国细菌耐药监测网 (Chinese Bacterial Resistance Surveillance Network, CHINET) 监测数据及国内其他机构的监测数据^[7]。儿童分离株的 PRSP 检出率如此之高, 可能原因: ① 儿童肺炎链球菌检出数仅 9 株, 菌株过少造成统计误差过大; ② 某些医院用血平板而非 MH 平板进行肺炎链球菌药敏检测^[10]。化脓性链球菌对青霉素类药物和 β -内酰胺类抗菌药物 100% 敏感, 临床医师可根据患者实际情况选择适合患者自身病情的抗菌药物。肺炎链球菌、化脓性链球菌对大环内酯类抗菌药物 (除阿齐霉素外) 有高耐药性, 与 2016 年 CHINET 检测数据一致^[7]。对左氧氟沙星等喹诺酮类抗菌药物敏感性较高, 故喹诺酮类仍是威海地区成人社区获得性肺炎经验性治疗的首选抗菌药物。

综上所述, 威海地区呼吸道 G⁺ 分离菌的耐药形势非常严峻, 临床医师应根据药敏结果, 合理使用抗菌药物, 确保精准治疗, 从而减少耐药菌株的产生, 提高临床治疗效果, 实现临床抗感染的精准治疗。

参考文献

- Rodrigo-Troyano A, Sibila O. The respiratory threat posed by multidrug resistant Gram-negative bacteria [J]. *Respirology*, 2017, 22(7): 1288-1299. DOI: 10.1111/resp.13115.
- 王陈龙, 曾庆洋, 冯洁娥, 等. 某院 100 株下呼吸道感染致病菌的分布及其对抗菌药物的耐药情况分析 [J]. *抗感染药学*, 2018, 15(6): 954-956. DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2018.06-009.
- Veeraraghavan B, Jesudason MR, Prakash JAJ, et al. Antimicrobial susceptibility profiles of gram-negative bacteria causing infections collected across India during 2014-2016: Study for monitoring antimicrobial resistance trend report [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2018, 36(1): 32-36. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM_17_415.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement [S]. 2017, M100-S21.
- 吴传湘, 周康仕. 老年人下呼吸道感染病原菌及耐药性分析 [J]. *中国处方药*, 2018, 16(1): 44-45. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2018.01.028.
- 闫文萍, 李俊洁, 张敬治, 等. 耐甲氧西林葡萄球菌的临床感染特点及抗菌药物应用分析 [J]. *实用检验医师杂志*, 2016, 8(3): 138-141. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.003.
- 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.
- 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.
- 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.
- 闫东辉. β 溶血性链球菌药敏试验如何进行质量控制? [J]. *中华检验医学杂志*, 2006, 29(1): 94.

(收稿日期: 2019-05-05)

(本文编辑: 张耘菲)