

乐山地区多重耐药菌感染的临床分析与耐药性监测

陈科帆¹, 杨建科¹, 张梅², 范虹³, 袁术生¹

1. 乐山市人民医院, 四川 乐山 614000; 2. 武警四川总队医院, 四川 乐山 614000

3. 乐山市中医医院, 四川 乐山 614000

摘要: **目的** 探讨乐山地区多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)感染情况与耐药性。**方法** 选择 2017 年 1 月—2018 年 12 月在乐山市 3 家三甲医院住院患者送检的各类标本分离出的耐药菌为研究对象, 进行细菌鉴定和药敏试验, 分析 MDRO 的来源、临床分布和耐药性特征。**结果** 2017 年 1 月—2018 年 12 月乐山市 3 家三甲医院共分离出非重复菌株 13 287 株, 其中 MDRO 3 257 株(占 24.51%), MDRO 主要为产超广谱 β 内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamases, ESBLs)大肠埃希菌、产 ESBLs 肺炎克雷伯菌和多重耐药鲍曼不动杆菌(multi-drug resistance *Acinetobacter baumannii*, MDR-AB), MDRO 标本主要来源为痰标本(44.67%)和尿液(19.25%); MDRO 标本主要临床来源为重症监护室(intensive care unit, ICU)(19.19%), 其次为新生儿科(15.23%)和神经外科(14.15%)。产 ESBLs 大肠埃希菌、产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对美罗培南和亚胺培南敏感, MDR-AB 对氨苄西林/舒巴坦敏感, 多重耐药/泛耐药铜绿假单胞菌(MDR-PA/PDR-PA)仅对左氧氟沙星敏感, 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌对替加霉素敏感, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)对万古霉素、替加霉素敏感。**结论** 乐山地区多重耐药菌以产 ESBLs 大肠埃希菌最多, 其次为产 ESBLs 肺炎克雷伯菌和 MDR-AB, 临床治疗时应结合 MDRO 药敏结果合理使用抗菌药, 严格掌握药物指征, 同时积极采取预防措施, 减少医院感染暴发流行。

关键词: 多重耐药菌; 医院感染; 耐药性; 监测

中图分类号: R978.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2020)11-1329-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.11.012

Clinical analysis and drug resistance monitoring of multidrug-resistant organism infection in Leshan region

CHEN Ke-fan¹, YANG Jian-ke¹, ZHANG Mei², FAN Hong³, YUAN Shu-sheng¹

1. The People's Hospital of Leshan, Leshan, Sichuan 614000, China;

2. Armed Police Corps Hospital of Sichuan Province, Leshan, Sichuan 614000, China;

3. Leshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Leshan, Sichuan 614000, China

Corresponding author: YUAN Shu-sheng, E-mail: 425681682@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the infection status and drug resistance of multidrug-resistant organism (MDRO) in Leshan region. **Methods** Drug-resistant bacteria isolated from all kinds of specimens from patients in three tertiary grade A hospitals in Leshan city from January 2017 to December 2018 were selected as the research subjects. Bacterial identification and drug sensitivity test were conducted, and the source, clinical distribution and drug resistance characteristics of MDRO were analyzed. **Results** A total of 13,287 non-repetitive strains were isolated from three tertiary grade A hospitals in Leshan city from January 2017 to December 2018, including 3,257 strains of MDRO (accounting for 24.51%). The detected strains of MDRO were mainly extended-spectrum β -lactamases (ESBLs)-producing *Escherichia coli*, ESBLs-producing *Klebsilla pneumoniae* and multi-drug resistance *Acinetobacter baumannii* (MDR-Ab). The main sources of MDRO specimens were sputum (44.67%) and urine (19.25%). The clinical source of MDRO specimens was mainly from intensive care unit (19.19%), followed by neonatology department (15.23%) and neurosurgery department (14.15%). ESBLs-producing *Escherichia coli* and ESBLs-producing *Klebsilla pneumoniae* were sensitive to meropenem and imipenem, MDR-AB to ampicillin/sulbactam, multi-drug resistant/pan-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDR-PA/PDR-PA) only to levofloxacin, carbapenem-resistant *Klebsilla pneumoniae* to tigecycline, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to vancomycin and tigecycline. **Conclusions** ESBLs-producing

基金项目: 乐山市 2017 年重点科技计划项目(编号:17SZD229)

作者简介: 陈科帆(1986-), 男, 四川乐山人, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事感染性疾病的基础与临床研究工作。

通信作者: 袁术生, E-mail: 425681682@qq.com。

Escherichia coli is the most common multidrug-resistant bacterium in Leshan region, followed by ESBLs-producing *Klebsilla pneumoniae* and MDR-AB. As for clinical treatment, antibiotics should be reasonably used in combination with drug sensitivity results of MDRO, drug indications should be strictly controlled, and preventive measures should be taken simultaneously and actively so as to reduce the outbreak of nosocomial infection.

Key words: multidrug-resistant bacteria; nosocomial infection; drug resistance; monitoring

多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)是指对临床上使用的三类或以上抗菌药物同时表现耐药的细菌^[1]。自从抗生素发明以来,人类第一次取得了与细菌对抗的胜利,极大降低了细菌感染的致死率。然而随着抗菌药物不断更新和不规范使用,一些致病菌也逐渐对抗菌药物产生了耐药性,并且通过耐药基因的遗传和获得外源性耐药基因使更多细菌获得耐药性,甚至导致 MDRO 的产生。近年来,随着媒体对“超级细菌”的报道日益增多,越来越多非医务人员也开始关注 MDRO^[2],MDRO 感染致死率是一般细菌感染的 2 倍,且治疗费用更高^[3],WHO 发布的全球抗菌药物耐药监测报告指出,每年约有 70 万人因为耐药菌感染死亡^[4],仅美国一年因为 MDRO 感染导致的支出达 35 亿美元^[5]。我国抗菌药物使用长期不规范,每年使用量达到全球的一半,公民使用量达 8 万吨,公民使用比例高达 85%,人均使用量为 138 g,相当于美国人的 10 倍^[6],中国细菌耐药监测网检测数据显示我国年耐药菌检测株数从 2005 年的 22 774 株增加至 2016 年的 1 537 084 株,增加约 70 倍^[7],提示我国耐药菌感染防控形势相当严峻。耐药细菌和 MDRO 不仅威胁人民生命健康,同时给家庭和社会造成巨大的经济负担和医疗负担,因此需要加强防控力度,本研究对四川省乐山市 3 家三级甲等医院分离的多重耐药菌进行分析,掌握菌株种类、来源、分布以及耐药变化趋势,为本地区控制多重耐药菌株暴发流行及经验性应用抗菌药物提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选择 2017 年 1 月—2018 年 12 月在乐山市 3 家三甲医院住院的患者送检的各类标本分离出的耐药菌为研究对象,剔除同一患者的重复标本,同一患者不同部位的标本分别计数。纳入标准:①符合《医院感染诊断标准》的定义,且致病菌对 3 类或 3 类以上抗菌药物同时耐药^[8];②本地区的常住居民,病历资料完整。排除标准:①诊断为 MDRO 定值而非临床感染者;②污染标本、不合格标本;③天然耐药菌株。监测的菌株包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐

万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)、产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌、耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)、产 ESBLs 肺炎克雷伯菌、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌、多重耐药鲍曼不动杆菌(multi-drug resistance *Acinetobacter baumannii*, MDR-AB)、多重耐药/泛耐药铜绿假单胞菌(multi-drug resistant/pan-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDR-PA/PDR-PA)。

1.2 培养和鉴定标准 细菌分离和培养参照《全国临床检验操作规程》^[9]进行操作,将收集的标本通过无菌操作接种在培养基上,35℃ 5%~10% CO₂ 浓度温箱内培养 18~24 h,观察菌落特点,对疑似菌落进行细菌鉴定和药敏试验;细菌鉴定和抗菌药物敏感性试验采用法国生物梅里埃全自动细菌分析仪进行分析,药敏试验方法采用 MIC 稀释法,药敏试验参照 2016 年美国临床和实验室标准协会推荐^[10]的执行标准对药敏试验结果进行判断,试验所用培养基、药敏试纸、培养瓶全部购自梅里埃(上海)生物制品有限公司,试验用标准质控菌株来自国家卫生健康委临床检验中心。

1.3 统计学方法 采用 Excel 进行数据整理,采用 SPSS 21.0 进行统计学分析,计数资料采用构成比和百分率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验,分析 MDRO 的来源、临床分布和耐药性特征等情况, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MDRO 检出情况 共计收集标本 27 184 份,分离出非重复菌株 13 287 株(2017 年 6 663 株,2018 年 6 624 株),培养阳性率为 48.88%,其中 MDRO 3 257 株,占比 24.51%。2017 年分离出的 6 663 菌株中 MDRO 检出 1 628 株,占 24.43%,2018 年分离出的 6 624 菌株中检出 MDRO 1 629 株,24.59%,两者差异无统计学意义($\chi^2 = 0.045$, $P = 0.831$)。构成比最高的三种 MDRO 为产 ESBLs 大肠埃希菌、产 ESBLs 肺炎克雷伯菌和 MDR-AB,MDRO 检出情况,见表 1。

表 1 不同种类 MDRO 检出情况

多重耐药菌株	2017 年		2018 年		合计	
	检出数	构成比(%)	检出数	构成比(%)	检出数	构成比(%)
产 ESBLs 大肠埃希菌	920	56.51	853	52.36	1 773	54.44
产 ESBLs 肺炎克雷伯菌	234	14.37	258	15.84	492	15.11
MDR-AB	161	9.89	179	10.99	340	10.44
MDR-PA/PDR-PA	107	6.57	62	3.81	169	5.19
耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌	89	5.47	132	8.10	221	6.79
MRSA	82	5.04	106	6.51	188	5.77
CRE	35	2.15	37	2.27	72	2.21
VRE	0	0.00	2	0.12	2	0.06
合计	1 628	100.00	1 629	100.00	3 257	100.00

2.2 MDRO 标本来源分布 3 257 株 MDRO 标本主要来源为痰标本(44.67%),其次为尿液(19.25%),见表 2;MDRO 标本临床来源主要为重症监护室(intensive care unit,ICU)(19.19%),其次为新生儿科(15.23%)和神经外科(14.15%),见表 3。

表 2 MDRO 标本来源分布

标本种类	MDRO 株数	构成比(%)
痰	1 455	44.67
尿	627	19.25
皮肤分泌物	433	13.29
血液	273	8.38
胸腹水	171	5.25
粪便	134	4.11
其他	164	5.04
合计	3 257	100.00

2.3 药敏试验结果 选择分离株数在 100 以上的 MDRO 进行耐药性分析,结果显示 MDRO 对 β-内酰胺类、β-内酰胺酶抑制剂、氨基糖苷类、喹诺酮类、头孢菌素类、磺胺类、碳青霉烯类等药物均有不同程度的耐

药。产 ESBLs 大肠埃希菌、产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对美罗培南和亚胺培南敏感,MDR-AB 对氨苄西林/舒巴坦敏感,MDR-PA/ PDR-PA 仅对左氧氟沙星敏感,耐碳青霉烯肺炎克雷伯对替加霉素敏感,MRSA 对万古霉素、替加霉素敏感。具体耐药情况见表 4。

表 3 MDRO 感染临床科室分布

科室	MDRO 株数	构成比(%)
ICU	625	19.19
新生儿科	496	15.23
神经外科	461	14.15
肛肠外科	315	9.67
泌尿外科	258	7.92
呼吸内科	226	6.94
皮肤科	176	5.40
儿科	161	4.94
消化内科	142	4.36
心胸外科	136	4.18
骨科	103	3.16
乳腺外科	87	2.67
其他	71	2.18
合计	3 257	100.00

表 4 主要 MDRO 对抗菌药的耐药性分析(n,%)

抗菌药物	产 ESBLs 大肠埃希菌 (n=1 773)	产 ESBLs 肺炎克雷伯菌 (n=492)	MDR-AB (n=340)	MDR-PA/ PDR-PA (n=169)	耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌 (n=221)	MRSA (n=188)
庆大霉素	1 438(81.11)	372(75.61)	270(79.41)	71(42.01)	47(21.27)	62(32.98)
复方新诺明	1 328(74.90)	369(75.00)	176(51.76)	150(88.76)	194(87.78)	48(25.53)
哌拉西林/他唑巴坦	252(14.21)	51(10.37)	—	104(61.54)	221(100.00)	—
头孢西丁	317(17.88)	63(12.80)	334(98.24)	70(41.42)	221(100.00)	—
美罗培南	0(0.00)	0(0.00)	136(40.00)	54(31.95)	221(100.00)	—
亚胺培南	0(0.00)	0(0.00)	127(37.35)	60(35.50)	221(100.00)	—
阿米卡星	428(24.14)	220(44.72)	107(31.47)	53(31.36)	25(11.31)	—
环丙沙星	1 248(70.39)	263(53.46)	333(97.94)	149(88.17)	221(100.00)	79(42.02)
氨苄西林/舒巴坦	—	—	0(0.00)	169(100.00)	—	—
哌拉西林	—	—	249(73.24)	134(79.29)	—	—
莫西沙星	—	—	—	—	—	43(22.87)
左氧氟沙星	—	—	79(23.24)	0(0.00)	—	30(15.96)
林可霉素	—	—	—	—	—	167(88.83)
红霉素	—	—	—	—	—	181(96.28)
四环素	—	—	—	—	—	113(60.11)
利福平	—	—	—	—	—	39(20.74)
万古霉素	—	—	—	—	—	0(0.00)
替加环素	—	—	—	—	0(0.00)	0(0.00)
青霉素	—	—	—	—	—	188(100.00)
苯唑西林	—	—	—	—	—	188(100.00)

注:—表示未进行药物测试。

3 讨论

抗菌药物的快速发展,使各种侵入性操作得到广泛使用,但抗菌药的不合理使用及超范围使用,导致医院感染和多重耐药菌感染不断增加^[2]。MDRO 导致的感染治疗难度大,容易发生二重感染,给患者康复造成严重影响,是当前学界关注的重点之一^[11]。国家卫健委明文要求医院感染科应监测包括 MRSA、VRE、产 ESBLs 细菌、CRE 等在内的 MDRO,本研究收集 2017—2018 年乐山市内 3 家三级甲等医院感染科的数据,住院患者 MDRO 检出率占致病菌总数的 24.51%,低于姚蕾等^[12]报道的水平。本地区 MDRO 菌种主要为产 ESBLs 大肠埃希菌、产 ESBLs 肺炎克雷伯菌和 MDR-AB,占比分别为 54.44%、15.11%、10.44%,其余菌种依次为 MDR-PA/PDR-PA、耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌、MRSA、CRE、VRE,占比均低于 10%。我国大部分地区产 ESBLs 大肠埃希菌都是主要的 MDRO,占比接近 50%^[13],其次为 MRSA 和 MDR-AB^[14],本研究中 MRSA 占比仅 5.77%,而产 ESBLs 肺炎克雷伯菌占比高达 15.11%,提示在临床用药中需考虑本地区 MDRO 流行水平,结合耐药性特征选用合适的抗菌药。在 MDRO 标本来源上,主要为痰标本(44.67%),其次为尿液(19.25%)和皮肤分泌物(13.29%),这与标本获取容易程度有关,痰标本、尿液和分泌物最容易采集,对患者也没有创伤,但与之对应的是上述标本容易被污染^[15],因此不能单纯依靠培养结果进行诊断,还要结合患者临床症状和其他辅助检查进行判断。在标本科室分布方面,各科室都有不同程度的发生率,但主要来自于 ICU(19.19%),其次为新生儿科(15.23%)和神经外科(14.15%),ICU 作为危急重症患者的聚集区,患者住院时间久、抵抗力弱、侵袭操作多、抗菌药物使用强度大,增加了院内感染和交叉感染的风险。因此,也是发生 MDRO 感染的主要科室,神经外科患者病情通常比较严重,需要大量侵入性操作和大量抗生素使用,导致 MDRO 感染高发,新生儿则是因为患者免疫功能低下、反复使用抗生素以及侵入性操作的比较多^[16]。因此,需要提高预防控制措施,如患者单间隔离、定期对患者周围环境及物品消毒、医疗器械操作完后严格消毒等,减少 MDRO 感染发生。

耐药性分析结果显示,产 ESBLs 大肠埃希菌对庆大霉素、复方新诺明、环丙沙星的耐药性均在 70% 以上,对亚胺培南等碳青霉烯类抗菌药物敏感,尚未检出相关耐药菌株。其他耐药性在 30% 以下的还有哌拉西林/他唑巴坦、头孢西丁、阿米卡星,其中头孢西丁作为常用药物,敏感性较好;产 ESBLs 肺炎克雷伯菌同样对

碳青霉烯类抗菌药敏感,未检出耐药菌株,但对庆大霉素、复方新诺明、阿米卡星、环丙沙星的耐药性均在 40% 以上,对哌拉西林/他唑巴坦、头孢西丁的耐药性低于 20%。耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌对复方新诺明、哌拉西林/他唑巴坦、头孢西丁、美罗培南、亚胺培南、环丙沙星耐药性均大于 80%,仅对替加环素敏感,庆大霉素和阿米卡星有一定敏感性,但有报道显示其对庆大霉素的耐药率也逐年升高,在一些地区检测出的菌株甚至高达 89%^[17],抗菌药物选择压力较大,新生儿肺炎克雷伯菌感染较高,若感染耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌将给新生儿治疗带来极大挑战。本研究发现 MDR-AB 对庆大霉素、复方新诺明、头孢西丁、美罗培南、环丙沙星、哌拉西林均有较高耐药性,仅对氨苄西林/舒巴坦敏感,鲍曼不动杆菌为条件致病菌,近年来才成为高耐药的细菌之一,有学者认为与以往大量使用三代头孢菌素类和碳青霉烯类抗菌药有关^[18],结合本研究 MDRO 科室分布,建议 ICU 的临床医师在选择抗生素要明确用药指征,把握用药剂量,避免大剂量应用、不合理联合用药等。MDR-PA/PDR-PA 仅对左氧氟沙星过敏,其余抗菌药物均有一定耐药性,铜绿假单胞菌具有极强的环境适应能力,是社区获得性肺炎主要致病菌,也是伤口感染、泌尿道感染的常见细菌,有研究显示其对多粘菌素 B 敏感^[19],若常规抗生素治疗效果不佳时,可以考虑使用多粘菌素。MRSA 对万古霉素、替加霉素敏感,未检测出耐药菌株,提示万古霉素、替加霉素是治疗 MRSA 感染的首选药物。

综上所述,本地区多重耐药菌以产 ESBLs 大肠埃希菌最多,其次为产 ESBLs 肺炎克雷伯菌和多重耐药鲍曼不动杆菌,临床治疗时应结合 MDRO 药敏结果合理使用抗菌药,严格掌握药物指征,同时积极采取预防措施,减少医院感染暴发流行。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)[J]. 药物不良反应杂志,2011,13(2):108-109.
- [2] 张隐妹,潘春予,黄柳娇,等. 医院多重耐药菌感染危险因素分析[J]. 实用预防医学,2018,25(12):1485-1487.
- [3] 崔煦然,赵京霞,郭玉红,等. 细菌耐药背景下中药抗菌作用研究进展[J]. 世界中医药,2016,11(10):1940-1944.
- [4] 冯晶晶,王小万,靖瑞锋. 控制抗生素滥用的国际经验及启示[J]. 中国抗生素杂志,2014,39(1):14-18.
- [5] 杨亚红,张浩军,蔡玲. 多种干预措施对 ICU 患者多重耐药菌感染的作用[J]. 中国感染控制杂志,2017,16(9):881-886.
- [6] 曾化松,王艳琳. 抗生素滥用的现状及应对策略[J]. 中国卫生事业管理,2012,29(5):341-343.
- [7] 国家卫生计生委合理用药专家委员会全国细菌耐药监测网. 2015 年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国执业药师,2016,11(3):3-8.