

ICU 多重耐药菌定植调查及耐药性分析

陈振华, 刘文恩, 邹明祥, 吴安华, 艾宇航

(中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

[摘要] **目的** 了解某院重症监护室(ICU)患者体内多重耐药菌的定植情况和耐药特点。**方法** 应用细菌学监测的方法对 2008 年 11 月—2009 年 4 月入住该院 ICU 的 82 例患者鼻前庭拭子和直肠拭子进行筛查培养, 并做药敏试验。采用 WHONET5.4 软件进行数据分析。**结果** 在 38 例患者标本中检测到多重耐药菌, 定植率为 46.34%。包括 62 株产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌科细菌和 4 株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA), 未检测到多重耐药的鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌。62 株产 ESBLs 肠杆菌科细菌对亚胺培南、美罗培南耐药率(4.84%)低, 对其他抗菌药物耐药率较高, 不同细菌耐药情况不尽相同; 4 株 MRSA 除对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺完全敏感, 对克林霉素、磷霉素和庆大霉素部分敏感外, 对其他抗菌药物均耐药。**结论** 该院 ICU 患者体内多重耐药菌定植率高, 耐药现象严重, 应引起临床医生的高度重视, 加强监测, 避免多重耐药菌在医院暴发流行。

[关键词] 重症监护室; 抗药性; 微生物; 多重耐药; 定植菌; 医院感染; ESBLs; MRSA

[中图分类号] R181.3⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2010)03-0155-05

Colonization and drug-resistance of multidrug-resistant bacteria in intensive care unit

CHEN Zhen-hua, LIU Wen-en, ZOU Ming-xiang, WU An-hua, AI Yu-hang (Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To understand the colonization and resistance characteristics of multidrug-resistant bacteria isolated from ICU patients. **Methods** Nasal vestibular and rectal swabs of 82 patients admitted in a hospital ICU from November, 2008 to April, 2009 were screened by bacteriological surveillance method, and antimicrobial susceptibility were performed. Data were analyzed by WHONET5.4 software. **Results** Multidrug-resistant strains were detected among 38 patients, the colonization rate was 46.34%, which including 62 strains of extended-spectrum β lactamases (ESBLs)-producing Enterobacteriaceae bacteria and 4 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* was not detected. 62 strains of ESBLs-producing strains had lower drug-resistant rates (4.84%) to imipenem and meropenem, but had high sensitive rates to the other antimicrobial agents, resistant rates varied with different bacteria; 4 MRSA strains were all sensitive to vancomycin, teicoplanin and linezolid, some were sensitive to clindamycin, fosfomycin and gentamicin, and all were resistant to other antimicrobials. **Conclusion** Colonization rate of multidrug-resistant bacteria is high in patients in ICU, and drug-resistance is serious, which should be paid attention by clinicians, surveillance should be intensified, so as to avoid the outbreak of multidrug-resistant bacteria infection in hospital.

[Key words] intensive care unit; drug resistance, microbial; multidrug-resistance; colonized bacteria; nosocomial infection; ESBLs; MRSA

[Chin Infect Control, 2010, 9(3): 155-159]

细菌定植是发生医院细菌感染的先兆, 而重症监护室(ICU)是医院感染的高发科室, 主要病原菌常为多重耐药菌(MDRO)^[1-2], 及时发现细菌定植

并采取相应措施对减少医院感染将起到非常重要的作用。为了解我院 ICU 细菌定植的分布特点以及耐药情况, 有效预防和控制 ICU 医院感染的发生,

[收稿日期] 2009-10-22

[作者简介] 陈振华(1982-), 男(汉族), 湖南省衡阳市人, 检验技师, 主要从事临床微生物检验研究。

[通讯作者] 刘文恩 E-mail: liuwenen@hotmail.com

我们应用细菌学监测的方法对 2008 年 11 月—2009 年 4 月入住 ICU 的符合入选病例标准的 82 例患者鼻前庭拭子和直肠拭子进行筛查培养和分析,现将研究结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 主要材料

1.1.1 培养基 产色平板 chromID MRSA 和 chromID ESBL 由法国生物梅里埃公司提供;血平板和中国蓝平板由本院细菌室配制。

1.1.2 试剂及仪器 葡萄球菌乳胶 (Slidex Staph Plus) 鉴定试剂和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌乳胶 (Slidex MRSA) 鉴定试剂、VITEK2 鉴定卡 (GN)、药敏卡 (AST-P535 和 AST-GN04) 由法国生物梅里埃公司提供;VITEK2 型全自动细菌分析仪为法国生物梅里埃公司产品。

1.1.3 药敏试验质控菌株 质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC 25923;大肠埃希菌 ATCC 25922;铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

1.2 方法

1.2.1 入选病例的标准 2008 年 11 月—2009 年 4 月入住本院 ICU 的患者,患者年龄、性别、疾病种类、既往用药不限;排除标准:入住 ICU 未满 24 h 的患者和入住 ICU 后 48 h 内未作第 1 次筛查取样的患者。

1.2.2 标本的收集 分别于患者入住 ICU 时、每周及离开 ICU 时采样,至第 28 天时患者仍未离开 ICU,则将第 28 天视为研究终止日采样。采样种类为鼻前

庭拭子和直肠拭子,2 h 内送至检验科微生物室分别接种于产色平板 chromID MRSA 和 chromID ESBL。

1.2.3 细菌培养、鉴定及药敏试验 35℃ 孵育 18~24 h 后观察产色平板,平板 chromID MRSA 出现绿色菌落,按照试剂盒说明书采用 Slidex Staph Plus 和 Slidex MRSA 试剂鉴定,再结合第 3 版《全国临床检验操作规程》手工生化鉴定菌株,同时应用 VITEK2 型全自动细菌分析仪进行药敏试验。平板 chromID ESBL 出现显色菌落视为该株菌产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs),并采用 VITEK2 型全自动细菌分析仪进行细菌鉴定及药敏试验。用标准菌株进行药敏质量控制,按照美国临床实验室标准化研究所 (CLSI) 推荐的标准判断药敏结果。对于阴性结果 (菌落无色或者无菌落生长),继续培养 24 h 后观察结果。

1.2.4 统计分析 应用 WHONET5.4 软件对药敏结果进行分析。

2 结果

2.1 多重耐药菌定植率 调查期间共有 82 例 ICU 患者符合入选病例标准,送检直肠拭子和鼻前庭拭子各 159 份,在其中 38 例患者标本中检测到多重耐药菌,定植率为 46.34%。包括 62 株产 ESBLs 肠杆菌科细菌和 4 株 MRSA,在产色平板上显示不同颜色,见图 1—4。未检测到多重耐药的鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌。82 例患者定植多重耐药菌具体情况见表 1。



图 1 MRSA 在 chromID MRSA 平板上的菌落特征

Figure 1 The colony characteristics of MRSA on the chromID MRSA medium



图 2 大肠埃希菌在 chromID ESBL 平板上的菌落特征

Figure 2 The colony characteristics of *Escherichia coli* on the chromID ESBL medium

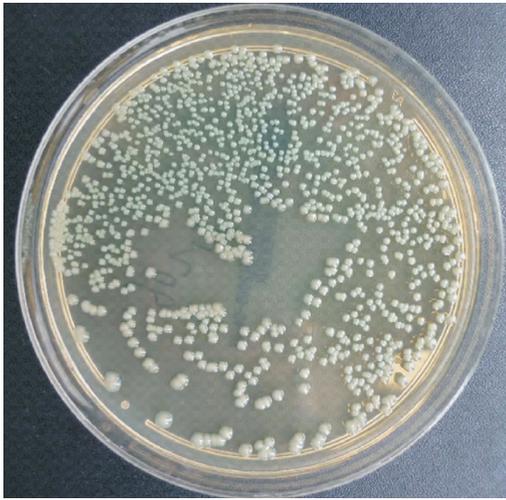


图 3 肺炎克雷伯菌在 chromID ESBL 平板上的菌落特征
Figure 3 The colony characteristics of *Klebsiella pneumoniae* on the chromID ESBL medium

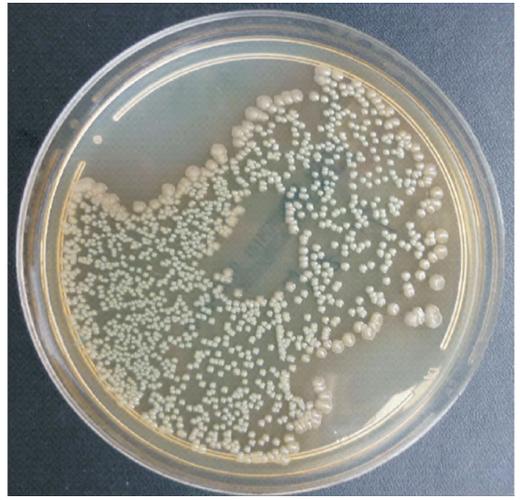


图 4 产气肠杆菌和阴沟肠杆菌在 chromID ESBL 平板上的菌落特征
Figure 4 The colony characteristics of *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae* on the chromID ESBL medium

表 1 82 例患者定植多重耐药菌检出结果

Table 1 The results of colonized multidrug-resistant bacteria detected in 82 patients

定植菌种类	例数	%
MRSA	2	2.44
产 ESBLs 肠杆菌科细菌	34	41.46
上述两菌均有	2	2.44
未检出上述两菌	44	53.66
合计	82	100.00

2.2 产 ESBLs 肠杆菌科细菌种类及构成比 62 株多重耐药肠杆菌科细菌全部为产 ESBLs 的细菌, 其中大肠埃希菌 43 株(69.35%), 阴沟肠杆菌 8 株(12.90%), 肺炎克雷伯菌 7 株(11.29%), 产气肠杆菌 4 株(6.45%)。未检测到其他产 ESBLs 的菌株。

2.3 不同时段多重耐药菌分离情况 见表 2。

表 2 66 株多重耐药菌在不同时段的检出情况(株)

Table 2 Isolation of 66 strains of multidrug-resistant bacteria in each period (strain)

时段	大肠埃希菌	阴沟肠杆菌	肺炎克雷伯菌	产气肠杆菌	金黄色葡萄球菌
2008 年 11 月	8	2	1	1	0
2008 年 12 月	7	0	2	1	2
2009 年 1 月	4	0	0	0	0
2009 年 2 月	10	2	1	2	0
2009 年 3 月	11	2	2	0	2
2009 年 4 月	3	2	1	0	0
合计	43	8	7	4	4

2.4 产 ESBLs 肠杆菌科细菌药敏情况 62 株产 ESBLs 肠杆菌科细菌对 17 种抗菌药物的药敏结果见表 3。除亚胺培南、美罗培南、头孢替坦、哌拉西林/他唑巴坦、妥布霉素、阿米卡星外, 其他 11 种抗菌药物的耐药率均 >50.00%。

表 3 62 株产 ESBLs 肠杆菌科细菌药敏结果(%)

Table 3 Antimicrobial susceptibility test results of 62 ESBLs-producing Enterobacteriaceae bacteria strains(%)

抗菌药物	大肠埃希菌(43 株)			肺炎克雷伯菌(7 株)			阴沟肠杆菌(8 株)			产气肠杆菌(4 株)		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S
氨苄西林	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
哌拉西林	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
氨苄西林/舒巴坦	83.72	9.30	6.98	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
哌拉西林/他唑巴坦	2.33	6.98	90.69	42.86	0.00	57.15	50.00	25.00	25.00	0.00	25.00	75.00
头孢呋辛	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
头孢他啶	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	75.00	0.00	25.00
头孢噻肟	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	75.00	25.00	0.00

续表 3

抗菌药物	大肠埃希菌(43 株)			肺炎克雷伯菌(7 株)			阴沟肠杆菌(8 株)			产气肠杆菌(4 株)		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S
头孢替坦	2.33	0.00	97.69	0.00	0.00	100.00	87.50	12.50	0.00	100.00	0.00	0.00
头孢吡肟	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	25.00	0.00	75.00
亚胺培南	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	25.00	0.00	75.00	25.00	0.00	75.00
美罗培南	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	25.00	0.00	75.00	25.00	0.00	75.00
氨曲南	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	87.50	0.00	12.50	50.00	0.00	50.00
庆大霉素	76.74	9.30	13.96	57.14	0.00	42.86	87.50	0.00	12.50	25.00	0.00	75.00
妥布霉素	25.58	37.21	37.21	14.28	42.86	42.86	37.50	50.00	12.50	25.00	0.00	75.00
阿米卡星	4.65	0.00	95.35	14.29	0.00	85.71	37.50	0.00	62.50	0.00	0.00	100.00
环丙沙星	76.74	0.00	23.26	71.42	14.29	14.29	62.50	0.00	37.50	25.00	0.00	75.00
左氧氟沙星	76.74	0.00	23.26	57.14	0.00	42.86	62.50	0.00	37.50	25.00	0.00	75.00

2.5 MRSA 药敏情况 4 株 MRSA 除对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺完全敏感,对红霉素、克林霉素、磷霉素和庆大霉素部分敏感外,对其他抗菌药物均耐药。

3 讨论

ICU 集中收治各种危重患者,这些患者处于严重病理生理紊乱和机体免疫功能下降状态,容易发生各种并发症,以病原菌感染最为常见。近年来,随着第三代头孢菌素的大量、广泛使用,耐药菌株不断增加,使得病原菌感染的菌谱构成及其对抗菌药物的敏感性发生了明显变化。产 ESBLs 肠杆菌科、MRSA、多重耐药的鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌检出率逐年升高,耐药率明显上升^[3-5]。据国外文献报道^[6],入院后有细菌定植者较无定植者医院感染率高。在本次调查中,检测到定植多重耐药菌的 38 例患者中有 33 例位发生了感染,痰培养等检查中培养出多重耐药病原菌,与文献报道一致。

本资料中,ICU 患者定植的多重耐药菌主要是大肠埃希菌,其次是阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯菌、产气肠杆菌和 MRSA。由于这些菌株广泛存在于自然环境和正常人皮肤,对外界环境的抵抗力较强,存活时间长,因此,这些多重耐药菌必须引起临床医务工作者的高度重视。本调查临床资料显示,分离出产 ESBLs 肠杆菌科细菌或者 MRSA 的直肠拭子和鼻前庭拭子标本送检离入院(包括直接入住本院 ICU、其他科室和入住外院)时间均 > 48 h,提示这些多重耐药菌可能是医院获得并且定植。定植菌在医院可通过空气、接触等途径传播,所以应采取严格的消毒隔离措施和医院感染监测制度,预防其感染和暴发流行。文献报道^[2,7-8],ICU 感染病原菌主要

是非发酵菌,其次是肠杆菌科细菌,这可能与细菌的黏附力、定植数量、定植环境和研究所用标本的种类等因素有关。另外,本研究还发现^[1,9],在给予气管插管、中心静脉置管、导尿等介入性操作,或基础病变严重、住院时间较长,在此期间又应用了第三、四代头孢菌素或者碳青霉烯类抗生素等多种危险因素并存的患者,定植多重耐药菌的检出率增高,发生多重耐药菌感染的机会明显增加,这与国内外报道一致。

ESBLs 是由质粒介导,常见于大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,能水解不耐酶的青霉素类、头孢菌素类和单环内酰胺类抗菌药物,可在菌株间转移和传播。由于 ESBLs 的编码质粒常常携带氨基糖苷类、喹诺酮类等抗菌药物的耐药基因,因而产 ESBLs 菌株多表现为多重耐药。本次调查结果显示,对产 ESBLs 的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,亚胺培南的抗菌活性最强,耐药率为 0.00%;哌拉西林/他唑巴坦、头孢替坦、妥布霉素、阿米卡星耐药率 < 50.00%;其他抗菌药物耐药率均 > 50.00%。因此,亚胺培南等碳青霉烯类药可作为治疗产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的首选药物。阴沟肠杆菌除对亚胺培南、美罗培南、阿米卡星耐药率(37.50%)较低外,对其他抗菌药物耐药率(50.00%~100.00%)均较高,可能是由于其同时产 ESBLs 和 AmpC 酶等多种 β-内酰胺酶,或者存在其他耐药机制^[10-11]。产气肠杆菌耐药谱与阴沟肠杆菌相似,但对环丙沙星和左氧氟沙星耐药率(均为 25.00%)稍低。值得注意的是,还出现了耐亚胺培南和美罗培南的泛耐药定植菌——阴沟肠杆菌(2 株)和产气肠杆菌(1 株)。据 Manzur 等^[11]报道,ESBLs 和 AmpC 酶是 ICU 中 G⁻ 杆菌产生耐药的重要机制,并且产 ESBLs 的耐药性更强的阴沟肠杆菌耐药株不断增多,有时还可能引起暴发流行。因此,有必要加强对临床耐药菌

株的监测,以便给予正确治疗。

根据 CLSI 规定,MRSA 对 β -内酰胺类抗生素即使实验室结果敏感,也应向临床报告耐药,而其他用于治疗 MRSA 感染的药物有明显的毒副作用,所以目前临床上使用的药物有很大的局限,病死率较高^[12]。有学者认为^[13],几乎所有 ICU 获得性 MRSA 感染,平均 7 d 前均存在带菌状态。因此,对 ICU 患者定期监测其鼻前庭、伤口等部位的带菌情况,对控制和治疗 MRSA 感染具有重要意义。

综上所述,笔者认为,对 ICU 患者进行细菌学监测,掌握细菌定植的规律、耐药情况及其流行病学特点,有助于指导临床医生合理应用抗菌药物,控制多重耐药菌传播,防止医院感染的暴发。

[参 考 文 献]

[1] 曹玉,孙伟,冷萍,等. ICU 呼吸机相关性肺炎病原菌的构成及耐药性临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(4): 443 - 445.

[2] Wilks M, Wilson A, Warwick S, *et al.* Control of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* colonization and infection in an intensive care unit (ICU) without closing the ICU or placing patients in isolation[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006, 27(7): 654 - 658.

[3] Thom K A, Johnson J A, Strauss S M, *et al.* Increasing prevalence of gastrointestinal colonization with ceftazidime-resistant gram-negative bacteria among intensive care unit patients [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007, 28(11): 1240 - 1246.

[4] 袁咏梅,顾平,丁晓萍,等. 重症监护病房医院感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(12): 1426 - 1428.

[5] Grundmann H, Bärwolff S, Tami A, *et al.* How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(5): 946 - 951.

[6] Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, *et al.* A multifaceted intervention to reduce panderug - resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in 3 intensive care units in a Thai tertiary care center: a 3 - year study[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(6): 760 - 767.

[7] Lockhart S R, Abramson M A, Beekmann S E, *et al.* Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004[J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(10): 3352 - 3359.

[8] Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(7): 1155 - 1161.

[9] Magnason S, Kristinsson K G, Stefansson T, *et al.* Risk factors and outcome in ICU-acquired infections[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008, 52(9): 1238 - 1245.

[10] 邵良荣,邵杰,缪宇锋,等. 重症监护病房感染常见革兰阴性杆菌 AmpC 酶、ESBLs 及耐药性的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(1): 1 - 3.

[11] Manzur A, Tubau F, Pujol M, *et al.* Nosocomial outbreak due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacter cloacae* in a cardiothoracic intensive care unit[J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(8): 2365 - 2369.

[12] Ferrara A M. Treatment of hospital-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 30(1): 19 - 24.

[13] Lepelletier D. Methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*: incidence, risk factors and interest of systematic screening for colonization in intensive care unit[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2006, 25(6): 626 - 632.

欢迎登录“中国医院感染网(www.yygr.cn)”

中国医院感染网 www.yygr.cn 于 2008 年 5 月由全国医院感染监控管理培训基地和深圳宁远科技有限公司共同创办,以“扎根基层,服务基层”为理念,宣传、推广医院感染预防与控制知识,为广大医院感染专职人员和各临床科室人员服务。欢迎登录并期待您的关注与参与!