

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.10.008

· 论 著 ·

427 株黏质沙雷菌临床分布及耐药性

杨 芳, 刘文恩, 钟一鸣, 晏 群, 刘清霞, 李虹玲, 李艳明, 邹明祥

(中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

[摘要] **目的** 了解临床分离的黏质沙雷菌临床分布及耐药情况, 为临床合理使用抗菌药物、预防和控制感染提供依据。**方法** 对某院 2012 年 1 月 1 日—2015 年 12 月 31 日临床分离的 427 株黏质沙雷菌进行分析, 采用纸片扩散法检测其对常用抗菌药物的敏感性。**结果** 427 株黏质沙雷菌标本来源以呼吸道为主(70.26%), 主要为痰(64.87%); 科室分布主要为重症监护病房(ICU, 19.44%), 其次为中西医结合科(15.46%)和康复科(13.58%)。黏质沙雷菌对头孢哌酮/舒巴坦、厄他培南、头孢吡肟、头孢他啶、阿米卡星、亚胺培南、左氧氟沙星和哌拉西林/他唑巴坦的耐药率均 $<10\%$; 对环丙沙星、庆大霉素、妥布霉素、头孢曲松、复方磺胺甲噁唑和氨曲南的耐药率为 $10\% \sim 30\%$ 。4 年间耐药率变化有统计学意义($P < 0.05$)的有头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、头孢曲松、阿米卡星、氨曲南和复方磺胺甲噁唑; 2012—2013 年黏质沙雷菌对头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、头孢曲松、氨曲南和复方磺胺甲噁唑耐药率明显增加, 之后耐药率趋于平稳; 对头孢哌酮/舒巴坦则耐药性降低。**结论** 黏质沙雷菌对大部分常用抗菌药物的敏感性较好, 但耐药性有增加的趋势; 其中厄他培南、头孢他啶、左氧氟沙星和哌拉西林/他唑巴坦敏感率高, 可作为临床治疗相关感染的经验用药。

[关键词] 黏质沙雷菌; 分布; 耐药性; 抗药性; 微生物; 合理用药

[中图分类号] R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2016)10-0752-05

Clinical distribution and antimicrobial resistance of 427 *Serratia marcescens* isolates

YANG Fang, LIU Wen-en, ZHONG Yi-ming, YAN Qun, LIU Qing-xia, LI Hong-ling, LI Yan-ming, ZOU Ming-xiang (Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To understand clinical distribution and antimicrobial resistance of clinically isolated *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), and provide basis for rational use of antimicrobial agents, as well as prevention and control of infection. **Methods** 427 *S. marcescens* strains isolated between January 1, 2012 and December 31, 2015 were analyzed, antimicrobial susceptibility testing were performed by disk diffusion method. **Results** 427 *S. marcescens* strains were mainly from respiratory tract (70.26%), among which the majority were from sputum (64.87%). *S. marcescens* were primarily from intensive care unit (ICU, 19.44%), department of integrated traditional Chinese and Western medicine (15.46%) as well as rehabilitation department (13.58%). The resistance rates of *S. marcescens* to cefoperazone/sulbactam, ertapenem, cefepime, ceftazidime, amikacin, imipenem, levofloxacin, and piperacillin/tazobactam were all $<10\%$; resistance rates to ciprofloxacin, gentamicin, tobramycin, ceftriaxone, sulfamethoxazole/trimethoprim (SMZ/TMP), and aztreonam were $10\% - 30\%$. Difference in the resistance rates of *S. marcescens* to cefoperazone/sulbactam, ciprofloxacin, ceftriaxone, amikacin, aztreonam, and SMZ/TMP during 4 years were statistically significant ($P < 0.05$). In 2012-2013, resistance rates of *S. marcescens* to cefoperazone/sulbactam, ciprofloxacin, ceftriaxone, aztreonam, and SMZ/TMP increased obviously, then resistance rates

[收稿日期] 2016-02-12

[基金项目] 湖南省教育厅湘教通(2012)594号

[作者简介] 杨芳(1991-), 女(汉族), 湖南省永州市人, 技师, 主要从事临床微生物研究。

[通信作者] 刘文恩 E-mail: wenenliu@163.com

tend to be stable, while resistance rates to cefoperazone/sulbactam decreased. **Conclusion** Susceptibility of *S. marcescens* to most antimicrobial agents are high, but resistance had increasing tendency; susceptible rates of *S. marcescens* to ertapenem, ceftazidime, levofloxacin, and piperacillin/tazobactam are all high, and can be used as the empirical medication for the treatment of related infection.

[**Key words**] *Serratia marcescens*; distribution; drug resistance; drug resistance, microbial; rational antimicrobial use

[Chin J Infect Control, 2016, 15(10): 752-756]

沙雷菌属(*Serratia spp.*)是肠杆菌科中能引起医院感染的一个重要的菌属,可分为黏质沙雷菌(*Serratia marcescens*, *Sm*)、液化沙雷菌复合群(*Serratia liquefaciens complex*)、深红沙雷菌(*Serratia rubidaea*)、气味沙雷菌(*Serratia oderifera*)、普城沙雷菌(*Serratia plymuthica*)、无花果沙雷菌(*Serratia ficaria*)和泉居沙雷菌(*Serratia fonticola*)。沙雷菌属曾一度被认为是无害的环境污染菌,直至 1951 年首次报道黏质沙雷菌引起医院感染^[1],现已成为引起肠道外感染的主要病原菌,与许多医院感染的暴发流行有关,可致肺炎、内源性眼炎、菌血症、输液感染和外科手术部位感染、软组织感染及泌尿系感染等^[2-6],尤其是新生儿。近年来发现黏质沙雷菌对常用抗菌药物耐药亦日益严重,给临床抗感染治疗带来困难。为了解本院主要沙雷菌属细菌医院感染的现状及耐药特点,以指导临床合理用药,对本院临床分离的黏质沙雷菌进行研究,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2012 年 1 月 1 日—2015 年 12 月 31 日中南大学湘雅医院临床标本中分离、鉴定的所有黏质沙雷菌,同一患者多次分离的同种菌株只取初次分离的菌株。质控菌株为铜绿假单胞菌 ATCC 27853、大肠埃希菌 ATCC 25922,均来自卫生部临床检验中心。

1.2 仪器与试剂 法国生物梅里埃公司 Vitek 2 全自动微生物鉴定分析及配套试剂革兰阴性杆菌鉴定卡(GNI),美国 BD 公司 BACTEC 9120 自动血培养仪及配套血培养瓶。培养基购自杭州天和微生物试剂有限公司,药敏纸片购自英国 Oxoid 公司。

1.3 细菌培养鉴定 细菌培养方法按照《全国临床检验操作规程》第 4 版要求进行。采用自动化仪器进行鉴定,以 API 系统补充鉴定分析。药敏试验采

用纸片扩散(K-B)法,试验结果的解释参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)当年的标准,其中头孢哌酮/舒巴坦药敏折点参考头孢哌酮的标准。

1.4 数据分析 应用世界卫生组织细菌耐药性监测网提供的 WHONET 5.4 及统计软件 SPSS 18.0 进行数据处理及分析。耐药率采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法进行比较, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 标本来源与科室分布 共分离黏质沙雷菌 427 株,均来源于住院患者。患者平均年龄(47.40 ± 21.61)岁,中位数年龄 49.00 岁,其中男性患者 298 例(69.79%),平均年龄(47.64 ± 21.07)岁,中位数年龄 49.50 岁;女性患者 129 例(30.21%),平均年龄(46.90 ± 21.80)岁,中位数年龄 49.00 岁。标本来源:以呼吸道为主(70.26%),主要为痰(64.87%),其次为创面分泌物(9.37%)和血(6.32%)。科室分布:主要为重症监护病房(ICU, 19.44%),其次为中西医结合科(15.46%)和康复科(13.58%)。见表 1~2。

表 1 427 株黏质沙雷菌标本构成

Table 1 Constitute of specimens of 427 *S. marcescens* isolates

标本	株数	构成比(%)
痰	277	64.87
支气管灌洗液	23	5.38
创面分泌物	40	9.37
血	27	6.32
尿	14	3.28
切口分泌物	14	3.28
前列腺液	6	1.41
导管尖端	6	1.41
其他	20	4.68
合计	427	100.00

表 2 427 株黏质沙雷菌科室来源分布

Table 2 Department distribution of 427 *S. marcescens* isolates

科室	株数	构成比(%)
ICU	83	19.44
中西医结合科	66	15.46
康复科	58	13.58
神经外科	26	6.09
儿科	23	5.39
呼吸内科	15	3.51
骨科	15	3.51
皮肤科	13	3.04
内分泌科	11	2.57
烧伤外科	11	2.57
口腔科	7	1.64
血管外科	7	1.64
新生儿科	6	1.41
泌尿外科	6	1.41
其他科	80	18.74
合计	427	100.00

表 3 427 株黏质沙雷菌对常用抗菌药物的体外抗菌活性(%)

Table 3 In vitro activity of commonly-used antimicrobial agents against 427 *S. marcescens* isolates(%)

抗菌药物	2012 年(n=102)			2013 年(n=98)			2014 年(n=123)			2015 年(n=104)			合计(n=427)			4 年耐药率比较	
	敏感率	中介率	耐药率	敏感率	中介率	耐药率	敏感率	中介率	耐药率	敏感率	中介率	耐药率	敏感率	中介率	耐药率	χ^2	P
哌拉西林/他唑巴坦	92.16	5.88	1.96	95.92	3.06	1.02	87.80	10.57	1.63	98.08	0.96	0.96	93.21	5.39	1.40	-	0.95*
头孢他啶	95.10	0.00	4.90	89.80	2.04	8.16	86.18	4.88	8.94	93.27	0.96	5.77	90.87	2.11	7.02	1.84	0.61
头孢曲松	85.29	0.98	13.73	62.25	1.02	36.73	69.11	0.00	30.89	70.19	0.96	28.85	71.66	0.70	27.64	14.66	<0.01
头孢吡肟	89.22	2.94	7.84	74.49	18.37	7.14	78.86	8.13	13.01	75.96	15.39	8.65	79.62	11.01	9.37	2.83	0.42
头孢哌酮/舒巴坦	88.24	9.80	1.96	73.47	10.20	16.33	79.67	15.45	4.88	93.27	5.77	0.96	83.61	10.54	5.85	27.03	<0.01
氨基糖苷	88.24	0.00	11.76	64.29	0.00	35.71	69.11	0.00	30.89	71.15	3.85	25.00	73.07	0.94	25.99	17.14	<0.01
亚胺培南	79.41	18.63	1.96	61.22	32.66	6.12	75.61	21.95	2.44	87.50	5.77	6.73	76.11	19.67	4.22	-	0.19*
厄他培南	98.04	0.98	0.98	95.92	1.02	3.06	96.74	1.63	1.63	92.31	1.92	5.77	95.78	1.41	2.81	-	0.20*
阿米卡星	86.27	13.73	0.00	86.73	0.00	13.27	89.43	10.57	0.00	89.42	0.00	10.58	88.06	6.32	5.62	29.01	<0.01
庆大霉素	92.16	1.96	5.88	82.65	0.00	17.35	82.93	0.81	16.26	86.54	1.92	11.54	85.95	1.17	12.88	7.61	0.06
妥布霉素	60.78	19.61	19.61	76.53	6.12	17.35	69.11	8.13	22.76	83.65	6.73	9.62	72.37	10.07	17.56	7.13	0.07
左氧氟沙星	94.12	4.90	0.98	90.82	8.16	1.02	91.05	7.32	1.63	89.42	88.65	1.92	91.33	7.26	1.41	-	1.00*
环丙沙星	93.14	1.96	4.90	79.59	1.02	19.39	86.99	1.63	11.38	82.70	2.88	14.42	85.72	1.87	12.41	10.19	0.02
复方磺胺甲噁唑	96.08	0.00	3.92	84.69	0.00	15.31	86.18	0.00	13.82	84.62	0.00	15.38	87.82	0.00	12.18	8.71	0.03

* :采用 Fisher 确切概率法

3 讨论

近年来,随着抗菌药物的广泛使用,黏质沙雷菌对多种抗菌药物表现出逐渐增高的耐药趋势,已报道产超广谱 β -内酰胺酶^[7]、金属 β -内酰胺酶^[8-11] 的多重耐药黏质沙雷菌,甚至出现携带 *bla*_{NDM-1} 的全耐药黏质沙雷菌^[12]。Ma 等^[13] 在国内首次报道同时携带 16S rRNA 甲基化酶基因 *rmtB*、喹诺酮类耐药基因,以及多种 β -内酰胺酶基因的多重耐药黏质沙雷菌,该菌对部分 β -内酰胺类和所有氨基糖苷类、氟喹诺酮类药物均耐药。研究^[14] 表明,对碳青霉烯类

2.2 药敏试验结果 黏质沙雷菌对头孢哌酮/舒巴坦、厄他培南、头孢吡肟、头孢他啶、阿米卡星、亚胺培南、左氧氟沙星和哌拉西林/他唑巴坦的耐药率均 <10%;对环丙沙星、庆大霉素、妥布霉素、头孢曲松、复方磺胺甲噁唑和氨基糖苷的耐药率为 10%~30%。4 年间耐药率变化有统计学意义($P < 0.05$) 的是头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、头孢曲松、阿米卡星、氨基糖苷和复方磺胺甲噁唑;2012—2013 年黏质沙雷菌对头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、头孢曲松、氨基糖苷和复方磺胺甲噁唑耐药率明显增加,之后耐药率趋于平稳。对头孢哌酮/舒巴坦则耐药性降低。见表 3。

耐药的黏质沙雷菌往往对多粘菌素固有耐药。Lin 等^[15] 研究发现,黏质沙雷菌 PhoP 蛋白通过调节参与脂多糖修饰的 *arn* 操纵子,降低细菌脂多糖与多粘菌素的结合能力,从而使细菌对多粘菌素的敏感性降低。Jin 等^[16] 在阿米卡星耐药黏质沙雷菌的转移性质粒中发现介导阿米卡星耐药的新型乙酰转移酶基因 *aac(6)-Ian* 和新型 ESBL 基因 *bla*_{TLA-3}。此外,同时携带 16S rRNA 甲基化酶基因 *armA* 和 ESBL 基因 *bla*_(CTX-M-15)^[17] 或同时产金属酶 KPC-2、IMP-10^[9] 等多重耐药黏质沙雷菌感染引起暴发流行。2014 年 CHINET 中国细菌耐药性检测结果^[18] 显示,国内主要地区 17 所教学医院收集的 78 955 株临床

分离菌中,沙雷菌属占 1.28%(1 010 株),居肠杆菌科细菌第 5 位。张小兵等^[19]对 2005—2012 年分离的 5 538 株肠杆菌科细菌进行分析,结果显示黏质沙雷菌占 0.54%(30 株),居病原菌的第 10 位;而安淑娟等^[20]对 ICU 1 027 株肠杆菌科细菌进行分析,结果显示黏质沙雷菌占 7.40%(76 株),居病原菌的第 4 位,提示近年来黏质沙雷菌分离率有所上升,已经成为临床上医院感染重要病原菌,定期监测黏质沙雷菌的临床分布和耐药性变化对预防和控制医院感染极为重要。

本组研究结果显示,2012—2015 年黏质沙雷菌分离株数分别为 102、98、123、104 株,年分离株数高于 2014 年 CHINET 的教学医院年平均水平(59 株)以及江艳等^[21]报道的 2010—2013 年总分离株数 107 株。标本来源以呼吸道为主(70.26%),其次为创面(9.37%),可能与本组患者大部分接受机械通气导致呼吸机相关肺炎相关;此外,黏质沙雷菌具有良好的气溶胶特性^[22],易存在于空气等环境中,黏附在医疗设施、器械上被忽视,或通过无菌观念不强、消毒隔离技术执行不严格的医务人员手导致医院内传播^[23-24]。感染患者主要来自 ICU(19.44%)、中西医结合科(15.46%)和康复科(13.58%),可能与该病区患者的特殊性有关。ICU 多为病情较重的患者,如手术后或遭受重大创伤的重症患者,中西医结合科多为颅脑外伤、脑出血等神经外科手术后恢复不佳的患者,康复科主要为神经功能损伤、术后、老年病或慢性虚弱患者,这些患者往往病情重、住院时间长、免疫力较低,易发生医院感染。

本研究结果显示,黏质沙雷菌对头孢哌酮/舒巴坦、厄他培南、头孢吡肟、头孢他啶、阿米卡星、亚胺培南、左氧氟沙星和哌拉西林/他唑巴坦的耐药率均 <10%,其中头孢哌酮/舒巴坦、厄他培南、头孢他啶、阿米卡星、亚胺培南和哌拉西林/他唑巴坦与 2014 年 CHINET 结果^[18]一致。在急需治疗患者而药敏结果未明确前,可将上述耐药率低的抗菌药物作为临床经验用药的备选药物。另外,本研究结果中阿米卡星、亚胺培南和复方磺胺甲噁唑的敏感率分别为 88.06%、76.11%、87.82%,略低于 2014 年 CHINET 的 96.0%、83.9%、91.6%。4 年间耐药率变化有统计学意义的是头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、头孢曲松、阿米卡星、氨曲南和复方磺胺甲噁唑,其中 2012—2013 年黏质沙雷菌对头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、头孢曲松、氨曲南和复方磺胺甲噁唑

耐药率明显增加,而后趋于平稳(头孢哌酮/舒巴坦则耐药性降低),其耐药性呈阶梯式上升而非逐年上升,可能与此期间医院加强抗菌药物监管,促进合理用药等政策的实施有关。拟在下一步的研究中检测 β -内酰胺酶菌株,并调查相关耐药基因的分布情况,以明确细菌耐药机制。

定期监测黏质沙雷菌的临床分布和耐药性变化,对于指导临床合理用药,延缓耐药菌株的产生,以及预防医院感染的暴发流行具有一定的意义。加强医院感染管理对减少医院感染的发生极为重要。应当加强医务人员手卫生的管理;加强无菌物品及各类管道、医疗设施、器械的消毒管理;严格执行无菌操作原则和消毒隔离措施,减少医源性感染;加强环境卫生学监测,保持病房空气新鲜、流通,防止患者之间的交叉感染;另外,应尽量减少侵入性诊疗措施,合理使用抗菌药物,预防、控制耐药菌引起的医院感染暴发流行。

[参 考 文 献]

- [1] Wheat RP, Zuckerman A, Rantz LA. Infection due to chromobacteria; report of 11 cases[J]. *AMA Arch Intern Med*, 1951, 88(4):461-466.
- [2] Shah SB, Bansal AS, Rabinowitz MP, et al. Endogenous *Serratia marcescens* endophthalmitis[J]. *Retin Cases Brief Rep*, 2014, 8(1):7-9.
- [3] Sindal MD, Nakhwa CP. Metastatic *Serratia* endophthalmitis associated with extravasation injury in a preterm neonate[J]. *Oman J Ophthalmol*, 2015, 8(2):114-116.
- [4] Tan N, Galvante PR, Chee SP. Endogenous *Serratia marcescens* endophthalmitis: an atypical presentation [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(1):108-109.
- [5] Vale-Fernandes E, Moucho M, Brandão O, et al. Late miscarriage caused by *Serratia marcescens*: a rare but dire disease in pregnancy[J]. *BMJ Case Rep*, 2015, pii: bcr2015210586.
- [6] Hagiya H, Ojima M, Yoshida T, et al. Necrotizing soft tissue infection caused by *Serratia marcescens*: A case report and literature review[J]. *J Infect Chemother*, 2016, 22(5):335-338.
- [7] Iguchi A, Nagaya Y, Pradel E, et al. Genome evolution and plasticity of *Serratia marcescens*, an important multidrug-resistant nosocomial pathogen[J]. *Genome Biol Evol*, 2014, 6(8):2096-2110.
- [8] Neonakis I, Messaritakis H, Stafylaki D, et al. First detection of a metallo- β -lactamase producing *Serratia marcescens* in a European university hospital[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2014, 32(3):352-353.
- [9] Silva KE, Cayô R, Carvalhaes CG, et al. Coproduction of KPC-2 and IMP-10 in carbapenem-resistant *Serratia marces-*

- cens* isolates from an outbreak in a Brazilian teaching hospital [J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(7):2324 - 2328.
- [10] Vilacoba E, Quiroga C, Pistorio M, et al. A blaVIM-2 plasmid disseminating in extensively drug-resistant clinical *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* isolates[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(11):7017 - 7018.
- [11] Rieber H, Frontzek A, Pfeifer Y. Emergence of metallo- β -lactamase GIM-1 in a clinical isolate of *Serratia marcescens* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(9):4945 - 4947.
- [12] Gruber TM, Göttig S, Mark L, et al. Pathogenicity of pan-drug-resistant *Serratia marcescens* harbouring blaNDM-1 [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(4):1026 - 1030.
- [13] Ma XJ, Yang HF, Liu YY, et al. The emergence of the 16S rRNA methyltransferase RmtB in a multidrug-resistant *Serratia marcescens* isolate in China [J]. Ann Lab Med, 2015, 35(1):172 - 174.
- [14] Samonis G, Korbila IP, Maraki S, et al. Trends of isolation of intrinsically resistant to colistin Enterobacteriaceae and association with colistin use in a tertiary hospital [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(9):1505 - 1510.
- [15] Lin QY, Tsai YL, Liu MC, et al. *Serratia marcescens* arn, a PhoP-regulated locus necessary for polymyxin B resistance [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(9):5181 - 5190.
- [16] Jin W, Wachino J, Kimura K, et al. New plasmid-mediated aminoglycoside 6-N-acetyltransferase, AAC(6)-I_{an}, and ES-BL, TLA-3, from a *Serratia marcescens* clinical isolate [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(5):331 - 337.
- [17] Batah R, Loucif L, Olaitan AO, et al. Outbreak of *Serratia marcescens* coproducing ArmA and CTX-M-15 mediated high levels of resistance to aminoglycoside and extended-spectrum beta-lactamases, Algeria [J]. Microb Drug Resist, 2015, 21(4):470 - 476.
- [18] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5):401 - 410.
- [19] 张小兵, 张丽, 张丽华, 等. 5 538 株肠杆菌科细菌感染分布及其耐药性 [J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(5):377 - 380.
- [20] 安淑娟, 姚立琼, 金凤玲, 等. 重症监护科肠杆菌科细菌分离现状与耐药性变迁 [J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(8):635 - 640.
- [21] 江艳, 李珂, 何萍. 黏质沙雷菌医院感染现状及耐药性分析 [J]. 热带医学杂志, 2014, 14(12):1610 - 1612.
- [22] 杜茜, 刘克洋, 张苛, 等. 黏质沙雷菌人工气溶胶的特性研究 [J]. 中国消毒学杂志, 2015, 32(10):962 - 965.
- [23] 潘军, 许青霞, 肖伟强, 等. 一起导管相关黏质沙雷菌血流感染暴发 [J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(10):592 - 595.
- [24] 黄伟丽, 时萍, 张海宁, 等. 术前备皮致黏质沙雷菌感染的调查与干预 [J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(3):172 - 172, 178.

(本文编辑:左双燕)