

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.02.005

· 论 著 ·

肠杆菌科细菌耐药性及其耐碳青霉烯类菌株分布特点

郑 恬, 徐修礼, 陈 潇

(第四军医大学西京医院, 陕西 西安 710032)

[摘要] 目的 了解 2015 年度西京医院肠杆菌科细菌耐药性, 以及耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分布特点, 为临床合理应用抗菌药物提供依据。方法 对 2015 年 1—12 月西京医院住院及门诊患者临床感染标本进行病原菌培养、分离和鉴定, 采用 K-B 纸片扩散法进行药敏试验, 采用改良 Hodge 方法进行碳青霉烯酶确证试验, 统计肠杆菌科细菌耐药情况。结果 2015 年共检出病原菌 4 166 株, 肠杆菌科细菌 1 554 株, 分离率为 37.30%, 其中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、奇异变形杆菌及产气肠杆菌位列肠杆菌科细菌的前 5 位。787 株大肠埃希菌中产 ESBLs 菌株 581 株, 产酶率为 73.82%; 367 株肺炎克雷伯菌中产 ESBLs 菌株 182 株, 产酶率为 49.59%。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对头孢唑林耐药率最高, 分别为 93.14%、78.48%。共检出耐碳青霉烯类抗生素肠杆菌科细菌 81 株, 分离率为 5.21%, 其中肺炎克雷伯菌 41 株, 阴沟肠杆菌 27 株, 大肠埃希菌 13 株; 主要来自神经外科 (42 株), 消化内科 (9 株), 神经内科 (8 株)。1.02% (8/787) 的大肠埃希菌、3.27% (12/367) 的肺炎克雷伯菌具有多重耐药性。结论 医院感染病原菌中肠杆菌科细菌所占比例较高, 肠杆菌科细菌产 ESBLs 菌株的检出率较高, 耐碳青霉烯类抗生素肠杆菌科细菌分离率较去年有所上升, 尤以肺炎克雷伯菌显著。

[关键词] 肠杆菌科细菌; 抗菌药物; 耐药性; 碳青霉烯酶; 医院感染

[中图分类号] R446.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)02-0121-05

Antimicrobial resistance of Enterobacteriaceae and distribution characteristics of carbapenemase-resistant strains

ZHENG Tian, XU Xiu-li, CHEN Xiao (Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

[Abstract] **Objective** To understand antimicrobial resistance of Enterobacteriaceae strains and distribution characteristics of carbapenemase-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in Xijing Hospital in 2015, so as to provide basis for rational use of antimicrobial agents in clinic. **Methods** Specimens from infected inpatients and outpatients in Xijing Hospital in January-December 2015 were performed pathogenic culture, isolation and identification. Antimicrobial susceptibility testing was performed with Kirby-Bauer method, carbapenemase confirmatory test was conducted with modified Hodge test, antimicrobial resistance of Enterobacteriaceae was statistically analyzed. **Results** A total of 4 166 pathogenic strains were isolated in 2015, 1 554 (37.30%) of which were Enterobacteriaceae strains, the top 5 isolated pathogens were *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*), *Proteus mirabilis*, and *Enterobacter aerogenes*. Of 787 *E. coli* strains, 581 (73.82%) were extended-spectrum β -lactamases (ESBLs)-producing strains; of 367 *K. pneumoniae* strains, 182 (49.59%) were ESBLs-producing strains. *E. coli* and *K. pneumoniae* had the highest resistance rates to cefazolin, which were 93.14% and 78.48% respectively. A total of 81 (5.21%) CRE were detected, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, and *E. coli* were 41, 27, and 13 strains respectively; strains were mainly isolated from patients in departments of neurosurgery ($n=42$), gastroenterology ($n=9$), and neurology ($n=8$). 1.02% (8/787) of *E. coli* and 3.27% (12/367) of *K. pneu-*

[收稿日期] 2016-06-03

[基金项目] 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2014)

[作者简介] 郑恬 (1990-), 女 (汉族), 福建省莆田市人, 检验技师, 主要从事临床微生物检验研究。

[通信作者] 徐修礼 E-mail: xxlxxl@fmmu.edu.cn

moniae were multidrug-resistant. **Conclusion** Enterobacteriaceae accounted for a higher proportion of pathogenic bacteria causing HAI, the detection rate of ESBLs-producing strains remains high, the isolation rate of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae is higher than that of last year, especially *K. pneumoniae*.

[Key words] Enterobacteriaceae; antimicrobial agent; drug resistance; carbapenemase; healthcare-associated infection

[Chin J Infect Control, 2017, 16(2): 121 - 125]

肠杆菌科细菌分布广泛,包括一大群生物学性状相似的革兰阴性无芽胞杆菌,部分为致病菌,多数为肠道正常菌群,在某些情况下,尤其是免疫缺陷、粒细胞缺乏患者易引起各种严重感染,如下呼吸道、消化道、泌尿道、手术切口等多部位感染,故称为条件致病菌,是医院感染性疾病最重要的致病菌,已成为医学界共同关注的问题。Yong 等^[1]最早于 2008 年 1 月在一位印度裔瑞典尿路感染患者中发现产 NDM-1 肠杆菌科细菌,美国疾病控制与预防中心(CDC)^[2]于 2010 年 7 月在美国 3 个州发现 3 例产 NDM-1 的菌株。目前,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等耐碳青霉烯类抗生素的肠杆菌科细菌亦成为焦点,其耐药机制及其控制的研究成果均有报道^[3-5]。本研究分析西京医院 2015 年度临床标本培养、分离的肠杆菌科细菌分布及其耐药特点,了解耐碳青霉烯类抗生素肠杆菌科细菌的发展趋势,旨在为指导临床合理使用抗菌药物,控制医院感染,提供客观的实验室数据,现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 菌株来源 4 166 株病原菌分离自 2015 年 1—12 月西京医院住院及门诊患者的血、尿、痰、脑脊液、分泌物、引流液等标本。

1.2 仪器及试剂

1.2.1 培养仪及鉴定仪 ALERT 3D 60 全自动血培养仪、VITEK 2 Compact、VITEK-MS 全自动微生物鉴定仪及配套鉴定卡、药敏卡购自法国生物梅里埃公司, BD FX 全自动血培养仪、BD Phnix 100 全自动细菌鉴定仪及配套鉴定卡、药敏卡购自美国 BD 公司。

1.2.2 标准质控菌株 大肠埃希菌 ATCC 25922、肺炎克雷伯菌 ATCC 700603,产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌 ATCC 35218 均购自国家卫生计生委临床检验中心。

1.2.3 培养基 血培养基、巧克力培养基、麦康凯培养基购自郑州安图生物技术有限公司, MH 琼脂购自北京奥博星生物技术有限公司。

1.3 病原菌鉴定与药敏试验 病原菌鉴定应用全自动病原菌鉴定分析仪鉴定到种;药敏试验按照 2014 年美国临床实验室标准化协会(CLSI) M100-S24 版文件规定的标准^[6],采用 K-B 纸片法和琼脂平板稀释法进行;产 ESBLs 检测参照 CLSI 相关标准进行,碳青霉烯酶(A 类 KPC 酶)确证采用改良 Hodge 试验进行检测。

1.4 统计分析 应用 WHONET 5.6 软件进行病原菌耐药情况的统计分析。

2 结果

2.1 病原菌分布特点及其标本来源 2015 年全年共分离病原菌 4 166 株,肠杆菌科细菌 1 554 株,分离率为 37.30%,其中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、奇异变形杆菌及产气肠杆菌位列肠杆菌科细菌的前 5 位。共检出耐碳青霉烯类抗生素菌株 81 株,分离率为 5.21%。肠杆菌科细菌主要来源于尿、痰、分泌物、血及引流液等标本。见表 1~2。

表 1 2015 年某院肠杆菌科细菌及其碳青霉烯类抗生素菌株分离情况

Table 1 Isolation of Enterobacteriaceae bacteria and carbapenemase-resistant strains in a hospital in 2015

细菌	株数 (n = 4 166)	分离率 (%)	耐碳青霉 烯类株数	分离率 (%)
大肠埃希菌	787	18.89	13	1.65
肺炎克雷伯菌	367	8.81	41	11.17
阴沟肠杆菌	169	4.06	27	15.98
奇异变形杆菌	94	2.26	0	0.00
产气肠杆菌	67	1.61	0	0.00
其他肠杆菌	70	1.68	0	0.00
合计	1 554	37.30	81	5.21

表 2 1 554 株肠杆菌科细菌居前 5 位的细菌标本来源情况(株)

Table 2 Specimen sources of top 5 species of 1 554 Enterobacteriaceae strains (No. of isolates)

菌名	尿	痰	血	分泌物	引流液	脑脊液	其他
大肠埃希菌	377	95	62	106	42	4	101
肺炎克雷伯菌	45	230	20	40	9	5	18
阴沟肠杆菌	58	21	10	54	7	0	19
奇异变形杆菌	26	29	0	31	4	0	4
产气肠杆菌	2	42	1	10	4	0	8
合计[株,(%)]	508(32.69)	417(26.83)	93(5.98)	241(15.51)	66(4.25)	9(0.58)	150(9.65)

2.2 病原菌的耐药情况 分离株中主要细菌大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对头孢唑林耐药率最高,分别为 93.14%、78.48%。对碳青霉烯类抗生素美罗培

南和亚胺培南耐药率:大肠埃希菌分别为 1.14%、1.52%,肺炎克雷伯菌分别为 10.63%、11.99%,阴沟肠杆菌分别为 18.34%、20.12%。详见表 3。

表 3 2015 年临床标本分离的 3 种主要肠杆菌科细菌对常用抗菌药物的药敏结果(%)

Table 3 Antimicrobial susceptibility testing results of 3 major clinically isolated Enterobacteriaceae in 2015(%)

抗菌药物	大肠埃希菌(n=787)			肺炎克雷伯菌(n=367)			阴沟肠杆菌(n=169)		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
氨苄西林	91.36	0.51	8.13	-	-	-	-	-	-
氨苄西林/舒巴坦	46.51	27.57	25.92	48.23	11.44	40.33	-	-	-
哌拉西林/他唑巴坦	9.66	5.84	84.50	20.98	5.45	73.57	34.91	13.02	52.07
阿莫西林/克拉维酸	21.09	24.65	54.26	25.61	15.81	58.58	94.08	0.00	5.92
头孢唑林	93.14	0.76	6.10	78.48	1.36	20.16	-	-	-
头孢呋辛	67.98	2.92	29.10	53.68	4.36	41.96	-	-	-
头孢他啶	33.55	7.62	58.83	32.97	4.36	62.67	55.62	1.18	43.20
头孢吡肟	48.16	6.73	45.11	36.24	6.27	57.49	31.95	7.10	60.95
头孢哌酮/舒巴坦	3.05	6.61	90.34	13.35	9.27	77.38	17.16	12.43	70.41
氨基糖苷	51.21	4.06	44.73	40.60	3.54	55.86	57.40	2.96	39.64
美罗培南	1.14	0.00	98.86	10.63	0.82	88.55	18.34	0.00	81.66
亚胺培南	1.52	0.00	98.48	11.99	1.91	86.10	20.12	3.55	76.33
阿米卡星	4.70	2.54	92.76	7.36	0.27	92.37	2.37	0.00	97.63
替加环素	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.60	1.18	98.22
环丙沙星	66.96	2.03	31.01	22.89	4.90	72.21	21.30	1.78	76.92
左氧氟沙星	65.31	1.78	32.91	19.07	2.45	78.48	17.75	0.00	82.25
复方磺胺甲噁唑	65.69	0.00	34.31	37.33	0.00	62.67	39.05	0.00	60.95

- :天然耐药

2.3 耐碳青霉烯类抗生素肠杆菌科细菌科室分布

耐碳青霉烯类抗生素的肠杆菌科细菌共 81 株,主要来自住院患者标本(69 株),其中神经外科 42 株(占 60.87%,肺炎克雷伯菌 31 株,阴沟肠杆菌 8 株,大肠埃希菌 3 株),消化内科 9 株(占 13.04%,大肠埃希菌 7 株,肺炎克雷伯菌 2 株),神经内科 8 株(占 11.59%,阴沟肠杆菌 4 株,大肠埃希菌 3 株,肺炎克雷伯菌 1 株),烧伤科 3 株(占 4.35%,均为肺炎克雷伯菌),小儿科 2 株(占 2.90%,阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌各 1 株),贵宾病房 2 株和心脏外科 1 株(占 4.35%,均为肺炎克雷伯菌),呼吸内科和老年病科各 1 株(占 2.90%,均为阴沟肠杆菌)。

787 株大肠埃希菌中,产 ESBLs 菌株 581 株,产酶率为 73.82%;367 株肺炎克雷伯菌中,产 ES-

BLs 菌株 182 株,产酶率为 49.59%。同时检出多重耐药大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,其中 1.02%(8/787)的大肠埃希菌对头孢吡肟、阿米卡星、头孢呋辛、环丙沙星、头孢他啶、头孢曲松均耐药,3.27%(12/367)的肺炎克雷伯菌对头孢吡肟、阿米卡星、头孢呋辛、环丙沙星、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦均耐药。

3 讨论

2015 年全年共分离病原菌 4 166 株,肠杆菌科细菌 1 554 株,分离率为 37.30%,医院感染病原菌以肠杆菌科细菌为主,尤以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为多,分别居于第 1 和第 5 位,说明本院主要感

染病原菌呈优势性病原菌感染流行趋势,仍值得临床密切关注并采取有效的控制措施。肠杆菌科细菌分离株主要来源于尿、痰、分泌物和血等标本,其中尿标本分离率最高,达 32.69%,提示 2015 年本院主要以泌尿道感染为主,与 2014 年的以呼吸道感染为主不同^[7],说明患者感染部位的病原菌分布在发生变化。尿标本质量关乎检测结果的准确性,正确标本采集,及时送检,才能获得快速、准确的实验室数据。由于血为无菌标本,其培养阳性者发展为败血症的概率较大,因而其阳性结果可被视为潜在医疗紧急状态的警报,对临床具有重要的意义,因此,实验室工作人员应多与临床沟通,建议并鼓励临床尽量送检血等无菌体液标本进行微生物学检查。

统计结果表明,肠杆菌科细菌 ESBLs 的检出率仍居高不下,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的 ESBLs 产酶率分别为 73.82%、49.59%,较去年的 65.76%、35.06%均有明显上升,应进一步规范抗菌药物的合理应用及各项医疗操作,延缓耐药性的进一步发展。

肠杆菌科细菌对大部分头孢菌素类和喹诺酮类药物的耐药率仍保持在较高水平,对碳青霉烯类抗生素美罗培南和亚胺培南仍敏感,但与 2014 年比较,其分离率和耐药率均有所上升,尤其以肺炎克雷伯菌显著,其对亚胺培南耐药率已达 11.99%,主要与产碳青霉烯酶有关,应引起临床高度关注。因此,如果微生物检验报告中已提示产碳青霉烯酶,临床应慎用单一品种碳青霉烯类抗生素治疗产酶菌株,可与其他种类的具有协同或累加作用的抗菌药物联合应用。

耐碳青霉烯类抗生素肠杆菌科细菌主要分离自神经外科等住院患者的标本,可能由于神经外科患者一般病情危急,机体免疫力低下,而临床大多使用碳青霉烯类抗生素控制严重感染。 β -内酰胺酶由染色体或质粒介导,碳青霉烯类抗生素对其大多数有很好的稳定性^[8],且可与青霉素结合蛋白发生强有力的结合,使抗菌药物作用于细菌的时间延长,细胞溶解;或通过外膜有效渗透进入细胞间质,发挥抗菌药物后效应^[9]。但由于大剂量、长时间,多重抗菌药物联合使用,许多患者还需接受各种侵袭性检查,导致细菌产生碳青霉烯类药物耐受,甚至引起多重耐药菌感染^[10-12]。

研究表明,主要肠杆菌科细菌分离株中,1.02% (8/787)的大肠埃希菌具有多重耐药性(对头孢吡肟、阿米卡星、头孢呋辛、环丙沙星、头孢他啶、头孢

曲松耐药),3.27% (12/367)的肺炎克雷伯菌具有多重耐药性(对头孢吡肟、阿米卡星、头孢呋辛、环丙沙星、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦耐药),与去年相比有所增长。研究^[13-14]证实,碳青霉烯酶基因介导的质粒携带其他多种耐药基因,可在细菌间垂直传播,导致碳青霉烯酶菌株对临床常用的抗菌药物多重耐药,甚至全部耐药,此类菌株一旦暴发流行将对患者生命构成极大威胁。

综上所述,病原菌耐药现象越来越严重,微生物实验室应完善自己的检测手段,加强对病原菌的耐药表型检测,早发现,多沟通,尤其是发现多重耐药菌时及时通知,并做到监、管、控并举,定期指导临床合理使用抗菌药物,防止抗菌药物滥用,一定程度上控制本院耐药菌的产生。

[参考文献]

- [1] Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(12): 5046 - 5054.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase—United States, 2010[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010, 59(24): 750.
- [3] 闫文娟,李轶,王山梅,等.耐碳青霉烯类抗菌药物大肠埃希菌耐药机制的研究[J].检验医学,2016,31(1):56 - 60.
- [4] 刘婧娟,俞静,李媛睿,等.肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药机制研究[J].上海交通大学学报(医学版),2016,36(1):93 - 99.
- [5] 李渊婷,金凤玲.肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物的耐药机制及临床治疗进展[J].中国感染控制杂志,2015,14(9):644 - 648.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. 21st informational supplement, 2014, 34(1): M100 - S24.
- [7] 郑恬,徐修礼,陈潇,等.2014 年度西京医院病原菌分布特点及其耐药性分析[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(22): 4128 - 4132.
- [8] Koh TH, Cao D, Shan QY, et al. Acquired carbapenemases in Enterobacteriaceae in Singapore, 1996 - 2012[J]. Pathology, 2013, 45(6): 600 - 603.
- [9] 罗晓慧,金凤玲.肠杆菌科碳青霉烯类耐药机制及检测方法学概述[J].国际检验医学杂志,2015,36(5):675 - 677.
- [10] 宁长秀,汪红,钟桥石,等.耐碳青霉烯类抗菌药物肠杆菌科细菌耐药特性的分析[J].中国抗生素杂志,2013,38(10):788 - 790.
- [11] 谢宁,郭斌,蔡燕,等.耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的耐药基因

研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(24): 5555 - 5558.

[12] 陈科帆, 吕晓菊. 产 NDM-1 泛耐药肠杆菌科细菌研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(4): S3 - S7.

[13] Chitnis AS, Caruthers PS, Rao AK, et al. Outbreak of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae at a long-term acute care hospital: sustained reductions in transmission through active surveillance and targeted interventions [J]. Infect Control

Hosp Epidemiol, 2012, 33(10): 984 - 992.

[14] 何世国. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌耐药机制及其控制[J]. 中国现代医生, 2012, 50(20): 70 - 71, 73.

(本文编辑: 张莹)

· 学术动态 ·

FDA 警示葡萄糖酸氯己定可发生严重的过敏反应(摘译)

刘思娣 译, 吴安华 校

(中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

葡萄糖酸氯己定是常用的消毒剂之一, 尽管其引起过敏反应的现象非常少见, 但是最近几年已报道多起严重不良反应, 甚至有危及生命的报道, 需要引起大众的重视。

美国食品药品监督管理局(FDA)通过 FDA 不良反应事件报告系统(FAERS)、医学文献和美国国家药物不良事件监测协作网(NEISS-CADES), 收集 1969 年 1 月 1 日—2015 年 6 月 4 日共 52 例对葡萄糖酸氯己定出现过敏反应的案例。FAERS 数据库中有 43 个案例使用含有葡萄糖酸氯己定产品出现非常严重的过敏反应, 其中 26 例因过敏反应而危及生命, 12 例需要住院治疗, 2 例因过敏反应导致死亡。43 个案例中有 39 例报道出现皮肤、呼吸道、消化道过敏症状, 引起相关的低血压; 12 例出现组胺和类胰蛋白酶水平升高。43 个案例与使用葡萄糖酸氯己定具有明显的时间关联性, 所有案例发生过敏反应时间与葡萄糖酸氯己定使用时间为同一天, 其中有 7 例再次使用仍出现过敏反应。此外, 1971—2015 年医学文献中报道 8 个出现不良反应的案例, 2004—2013 年 NEISS-CADES 数据报告 1 例 11 岁的患者临床使用葡萄糖酸氯己定出现严重的过敏反应。

葡萄糖酸氯己定使用范围非常广泛, 常见于非处方(OTC)产品中, 用于手术患者或注射部位的皮肤消毒; 某些溶液、洗涤剂、海绵和拭子中含有葡萄糖酸氯己定; 某些治疗牙龈炎的口腔含漱液处方药、口腔含片处方药(可治疗牙周疾病)和一些医疗用品(敷料和静脉导管)也含有葡萄糖酸氯己定。

葡萄糖酸氯己定导致严重过敏反应的临床表现: 喘息或

呼吸困难, 面部肿胀, 荨麻疹(可迅速进展为其他更严重的症状), 严重皮疹, 过敏性休克(导致循环血容量不足, 危及生命)。

1998 年, FDA 曾发出一份公共卫生通知警示卫生保健专业人员——含有葡萄糖酸氯己定的医疗用品(敷料和静脉导管)可导致严重的过敏反应。之后卫生保健专业人员提高了对葡萄糖酸氯己定导致严重过敏反应的认识, 但是仍有案例被忽略。葡萄糖酸氯己定可导致严重的过敏反应, 故 FDA 在警示中要求含有葡萄糖酸氯己定的非处方产品和处方药品的制造商在产品说明标签上警示: 使用葡萄糖酸氯己定有严重过敏反应的风险; 加强急诊部门、住院部门以及其他医疗机构多部门的合作监测; 倡导患者、消费者、卫生保健专业人员发现过敏反应立即报告等一系列措施。此外, 在此警示中, FDA 提出对存在或疑似葡萄糖酸氯己定过敏者, 建议使用其他消毒产品, 如聚维酮碘、乙醇、苯扎氯胺、苄索氯胺、对氯间二甲苯酚等。

摘译自: U. S. Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about rare but serious allergic reactions with the skin antiseptic chlorhexidine gluconate[EB/OL]. (2017-02-02)[2017-02-15]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm530975.htm>.

(本文编辑: 左双燕)