

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.05.008

· 论 著 ·

耐碳青霉烯类黏质沙雷菌感染与定植的危险因素

田丽梅, 茆海丰, 刘善善, 金丹婷

(连云港市第一人民医院, 江苏 连云港 222002)

[摘要] **目的** 了解耐碳青霉烯类黏质沙雷菌检出情况, 分析耐碳青霉烯类黏质沙雷菌感染与定植的危险因素。**方法** 选取 2014 年 1 月—2016 年 12 月某院送检标本中分离出黏质沙雷菌的患者为研究对象。分离出耐碳青霉烯类黏质沙雷菌的患者为病例组, 分离出碳青霉烯类敏感黏质沙雷菌的患者为对照组。回顾性调查患者病历资料, 对相关因素进行单因素及 logistic 回归分析。**结果** 共有 120 例患者分离出黏质沙雷菌。其中病例组患者 38 例, 对照组患者 82 例。耐碳青霉烯类黏质沙雷菌中 32 株分离自痰, 占 84.2%; 碳青霉烯类敏感黏质沙雷菌中 61 株分离自痰, 占 74.4%。单因素分析显示, 患者有低蛋白血症、呼吸衰竭、接受气管插管或切开和血管内置管、两周内碳青霉烯和氟喹诺酮类抗菌药物使用史和 ICU 入住史是耐碳青霉烯类黏质沙雷菌感染与定植的危险因素 (均 $P < 0.05$)。多因素分析结果表明, 低蛋白血症和两周内使用过碳青霉烯类抗生素是耐碳青霉烯类黏质沙雷菌感染与定植的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 耐碳青霉烯类黏质沙雷菌的感染和定植与多种因素有关, 低蛋白血症和两周内使用过碳青霉烯类抗生素是其独立危险因素。

[关键词] 碳青霉烯类; 黏质沙雷菌; 感染; 定植; 耐药性; 危险因素; 医院感染

[中图分类号] R181.3⁺2 R378.2⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)05-0404-04

Risk factors for infection and colonization with carbapenem-resistant *Serratia marcescens*

TIAN Li-mei, MAO Hai-feng, LIU Shan-shan, JIN Dan-ting (The First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, China)

[Abstract] **Objective** To understand isolation of carbapenem-resistant *Serratia marcescens* (CRSM), analyze risk factors for infection and colonization with CRSM. **Methods** Patients whose specimens were isolated *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) in a hospital between January 2014 and December 2016 were recruited in the study. Patients who isolated CRSM were as case group, and those who isolated carbapenem-sensitive *Serratia marcescens* (CSSM) were as control group. Patients' medical records were surveyed retrospectively, univariate and logistic regression analysis of related factors were performed. **Results** A total of 120 patients were isolated *S. marcescens*, 38 were in case group, and 82 in control group. 32(84.2%) strains of CRSM and 61(74.4%) strains of CSSM were isolated from sputum respectively. Univariate analysis showed that risk factors for CRSM infection and colonization were patients with hypoproteinemia, respiratory failure, tracheal intubation or tracheotomy, vascular catheterization, history of carbapenem and fluoroquinolone use within two weeks, and history of staying in intensive care unit (all $P < 0.05$). Multivariate analysis showed that hypoproteinemia and carbapenem use within two weeks were independent risk factors for CRSM infection and colonization ($P < 0.05$). **Conclusion** Infection and colonization with CRSM is related to multiple factors, hypoproteinemia and carbapenem use within two weeks are independent risk factors.

[Key words] carbapenem; *Serratia marcescens*; infection; colonization; drug resistance; risk factor; healthcare-associated infection

[Chin J Infect Control, 2018, 17(5): 404-407]

[收稿日期] 2017-08-06

[基金项目] 江苏省连云港市卫生计生委资助项目(1104)

[作者简介] 田丽梅(1970-), 女(汉族), 江苏省连云港市人, 主任护师, 主要从事医院感染管理研究。

[通信作者] 茆海丰 E-mail: 18961326002@189.cn

碳青霉烯类抗生素是治疗肠杆菌特别是产超广谱 β -内酰胺酶和高产 AmpC 酶肠杆菌科细菌感染的少数几类有效药物之一,但随着碳青霉烯类药物的广泛应用,肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素的耐药性也逐渐增加,耐碳青霉烯类肠杆菌的检出率持续增加,以往主要以耐碳青霉烯类抗菌药物的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌为主^[1-2],近年来,耐碳青霉烯类黏质沙雷菌也检出较多,且检出率呈逐年增加的趋势^[3-5]。对耐碳青霉烯类黏质沙雷菌感染的治疗,可供选择的抗菌药物十分有限,给临床治疗带来严峻挑战。因此,探讨其感染和定植的危险因素,针对性采取预防控制措施就显得非常重要。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 1 月—2016 年 12 月连云港市第一人民医院送检标本中分离出黏质沙雷菌的患者为研究对象。分离出耐碳青霉烯类黏质沙雷菌的患者为病例组,分离出碳青霉烯类敏感黏质沙雷菌的患者为对照组。

1.2 研究方法 回顾性调查病例组和对照组患者的病历资料,调查内容包括:性别、年龄(是否 >65 岁)、血清清蛋白水平(是否 <35 g/L)、基础疾病,参照有关研究^[6]收集黏质沙雷菌培养阳性前(≤ 30 d)的侵入性治疗操作(气管插管或切开、留置导尿管、血管内置管)情况、是否曾入住重症监护病房(ICU),以及细菌分离前两周内抗菌药物(第三、四代头孢菌素类、碳青霉烯类、含酶抑制复合制剂类和氟喹诺酮类)使用情况等临床资料。

1.3 细菌鉴定与药敏试验 黏质沙雷菌分离培养、鉴定和药敏试验由临床微生物实验室完成,药敏结果判断参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)2016 年推荐标准。按照美国疾病控制与预防中心(CDC)的定义将对检测的三种碳青霉烯类药物(厄他培南、亚胺培南和美罗培南)中任一种耐药定义为耐碳青霉烯类黏质沙雷菌。药敏试验质控菌株为大

肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

1.4 统计分析 应用统计软件 SPSS 22.0 进行数据分析,采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法进行单因素分析,并采用 logistic 回归模型进行多因素分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 耐碳青霉烯类黏质沙雷菌检出情况 共有 120 例患者分离出黏质沙雷菌。其中分离出耐碳青霉烯类黏质沙雷菌的 38 例患者为病例组,另 82 例分离出碳青霉烯类敏感黏质沙雷菌的患者为对照组。病例组菌株检出年份分别为:2014 年 15 株,2015 年 16 株,2017 年 7 株。38 株耐碳青霉烯类黏质沙雷菌中 32 株分离自痰,占 84.2%;82 株碳青霉烯类敏感黏质沙雷菌中 61 株分离自痰,占 74.4%。见表 1。

表 1 120 株黏质沙雷菌标本来源[株(%)]

Table 1 Specimen sources of 120 strains of *S. marcescens* (No. of isolates[%])

标本	碳青霉烯类耐药株	碳青霉烯类敏感株
痰	32(84.2)	61(74.4)
脓液	3(7.9)	8(9.8)
血	2(5.3)	6(7.3)
尿	1(2.6)	5(6.1)
腹腔积液	0(0.0)	2(2.4)
合计	38(100.0)	82(100.0)

2.2 耐碳青霉烯类黏质沙雷菌感染与定植的单因素分析 研究表明,患者有低蛋白血症、呼吸衰竭、接受气管插管或切开和血管内置管、两周内碳青霉烯和氟喹诺酮类抗菌药物使用史和 ICU 入住史是耐碳青霉烯类黏质沙雷菌感染与定植的危险因素(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 耐碳青霉烯类黏质沙雷菌感染与定植患者影响因素分析

Table 2 Influencing factors of infection and colonization with CRSM in patients

因素	病例组 (n = 38)		对照组 (n = 82)		χ^2	P
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)		
男性	32	84.2	61	74.4	1.436	0.231
年龄 > 65 岁	22	57.9	36	43.9	2.036	0.154
低蛋白血症 (<35g/L)	29	76.3	31	37.8	10.989	0.001
基础疾病						
高血压	18	47.4	33	40.2	0.539	0.463
糖尿病	7	18.4	13	15.9	0.096	0.726
呼吸衰竭	12	31.6	9	11.0	7.635	0.006
慢性肾功能不全	2	5.3	2	2.4	0.643	0.423
恶性肿瘤	2	5.3	2	2.4	0.643	0.423
侵入性操作						
气管插管或切开	30	78.9	32	39.0	16.573	<0.001
留置导尿管	27	71.1	52	63.4	0.673	0.412
血管内置管	22	57.9	24	29.3	9.002	0.003
细菌分离前 14 天内抗菌药物使用史						
第三、四代头孢菌素类	7	18.4	6	7.3	3.314	0.069
碳青霉烯类	16	42.1	9	11.0	20.989	<0.001
含酶抑制剂复合制剂	17	44.7	35	42.7	0.081	0.777
氟喹诺酮类	7	18.4	2	2.4	9.56	0.002
入住 ICU 史	29	76.3	27	32.9	19.641	<0.001

2.3 耐碳青霉烯类黏质沙雷菌感染与定植多因素 logistic 回归分析 多因素分析结果表明,低蛋白血症和两周内使用过碳青霉烯类抗生素是耐碳青霉烯类黏质沙雷菌感染与定植的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 耐碳青霉烯类黏质沙雷菌感染与定植的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis on infection and colonization with CRSM

因素	OR	95%CI	P
低蛋白血症 (<35g/L)	4.42	1.39 - 13.98	0.011
呼吸衰竭	1.353	0.399 - 4.586	0.627
气管插管或切开	1.910	0.364 - 10.025	0.444
血管内置管	1.246	0.349 - 4.445	0.734
碳青霉烯类药物使用史	4.318	1.307 - 14.266	0.016
氟喹诺酮类药物使用史	3.286	0.494 - 21.845	0.218
入住 ICU 史	1.068	0.219 - 5.220	0.935

3 讨论

黏质沙雷菌在自然界广泛分布于土壤、水源、植物表面,也存在于健康人的皮肤、肠道和呼吸道中,以往认为黏质沙雷菌是无害的环境污染菌,但近年来该菌在临床标本中的检出率不断升高,已成为一种重要的条件致病菌。目前已证实该菌可导致除肠道外的各种感染,包括各种与医疗活动相关的医院

感染。近年的耐药分析表明黏质沙雷菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率逐年上升,已成为临床关注的重点^[4,7]。研究^[7-10]表明,黏质沙雷菌对碳青霉烯类抗生素的耐药机制和其他耐碳青霉烯类肠杆菌的机制相似,产碳青霉烯酶主要以 KPC 酶为主的 A 类酶,兼有其他酶型,同时也有膜孔蛋白缺失和外排泵高表达机制的存在。耐碳青霉烯类黏质沙雷菌往往对临床常见的抗菌药物广泛耐药,且研究^[11]表明,碳青霉烯类耐药的黏质沙雷菌往往对多粘菌素天然耐药,因此,可供碳青霉烯类耐药黏质沙雷菌感染治疗的抗菌药物十分有限。

本次调查的 38 株耐碳青霉烯类黏质沙雷菌绝大部分来自于痰,与相关研究结果一致^[12-14]。虽然目前对于痰标本中的分离菌为感染还是定植暂无很好的判断标准,但细菌定植是发生医院感染的先决条件,尤其是多重耐药菌定植,定植率越高,发生感染的风险越大^[15]。单因素分析表明,患者有低蛋白血症、呼吸衰竭、接受气管切开和血管内置管、两周内碳青霉烯和氟喹诺酮类抗菌药物使用史、入住 ICU 史等因素与耐碳青霉烯类黏质沙雷菌的感染与定植有关。多因素 logistic 回归分析显示,患者两周内使用过碳青霉烯类抗生素和低蛋白血症是耐碳青霉烯类黏质沙雷菌感染与定植的独立危险因素。细菌对抗菌药物耐药实际上是抗菌药物的选择性压力筛选结果,研究^[16-17]显示,肠杆菌科细菌对碳

青霉烯类抗生素耐药与既往碳青霉烯类抗生素的暴露存在联系。本次研究表明,两周内使用过碳青霉烯类抗生素是耐碳青霉烯类黏质沙雷菌感染与定植的独立危险因素,提示在临床感染治疗过程中应及时送检微生物标本,根据药敏结果合理使用抗菌药物,做好碳青霉烯类抗生素使用的评估和管理,尽可能减少碳青霉烯类抗生素的不合理使用;同时建立微生物室与临床沟通机制,对于耐碳青霉烯类菌株的检出应及时反馈至临床科室,从而有效减少碳青霉烯类药物的滥用。低蛋白血症可引起血浆胶体渗透压下降,使大量液体滞留于细胞间隙,有效循环血量减少,导致器官灌注不足;此外,血清清蛋白下降可致机体合成各种抗体的酶减少,酶活性降低,从而使机体免疫力下降,感染机会增加^[18]。低蛋白血症时也会造成使用厄他培南等药物的患者游离血药浓度($T > MIC$ 值小于 40%)不能维持在有效血药浓度内,使存在于耐药突变窗内的敏感菌发生耐药^[19]。因此,加强重症感染患者营养、控制患者血清清蛋白水平、增强患者自身免疫力、碳青霉烯类药物治疗过程中根据血浆蛋白水平优化治疗方案对于预防耐碳青霉烯类黏质沙雷菌的感染与定植和防止敏感菌的耐药突变有重要作用。

本研究的不足之处:收集的菌株分离病例相对较少,且来自于同一所医院;纳入分析的因素也不够全面;而且仅选取了碳青霉烯类敏感黏质沙雷菌分离病例作为对照,未纳入其他阴性杆菌的分离病例作为对照。

总之,耐碳青霉烯类黏质沙雷菌的检出数量呈持续攀升态势,无论定植还是感染与否均对患者构成威胁,由于缺乏有效的治疗手段,分析其感染与定植的危险因素,以提高临床对其感染与定植的认识,通过一系列措施进行有效干预减少其感染与定植的发生十分重要。

[参 考 文 献]

[1] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2012 年中国 CHINET 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的分布特点和耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5):382-386.

[2] 潘慧琼,袁雪峰,周敏,等. 重症监护病房耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌同源性分析[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(12): 827-829.

[3] Zhang R, Zhou HW, Cai JC, et al. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 in carbapenem-resistant *Serratia marcescens* isolates from Hangzhou, China[J]. J

Antimicrob Chemother, 2007, 59(3): 574-576.

- [4] 董叶青,张钧,赵锋,等. 2012 年—2014 年综合医院黏质沙雷菌耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(17):2556-2578.
- [5] 杨芳,刘文恩,钟一鸣,等. 427 株黏质沙雷菌临床分布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(10):752-756.
- [6] Wang Q, Zhang Y, Yao X, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(10): 1679-1689.
- [7] 侯沪,李爱敏,唐曙明. 165 株黏质沙雷菌耐碳青霉烯类基因检测与克隆型分析[J]. 现代预防医学, 2015, 42(21):3955-3958.
- [8] 胡丽庆,吕火祥. 黏质沙雷菌耐药性及碳青霉烯类抗生素耐药机制研究[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(7):625-629.
- [9] Lin X, Hu Q, Zhang R, et al. Emergence of *Serratia marcescens* isolates possessing carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 from China[J]. J Hosp Infect, 2016, 94(1): 65-67.
- [10] 郭普,乔艳,张海涛,等. 临床分离黏质沙雷菌的耐药性及对亚胺培南耐药机制[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(2): 187-191.
- [11] Samomis 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.
- [12] 轩杰,刘秀芳,陈远乡,等. 医院内粘质沙雷菌肺部感染的危险因素及药敏分析[J]. 中国消毒学杂志, 2015, 32(11):1146-1147.
- [13] 倪笑媚,黄金莲,胡硕. 重症监护病房与非重症监护病房粘质沙雷菌耐药性比较[J]. 中国微生物学杂志, 2013, 25(1):67-69.
- [14] 黄中海,王中新,周强,等. 碳青霉烯类耐药粘质沙雷菌 β -内酰胺类耐药基因研究[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(3): 313-318.
- [15] 吴文娟,张友祥,卢洪洲. 真菌定植与感染的认识[J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(5):481-483.
- [16] Brennan BM, Coyle JR, Marchaim D, et al. Statewide surveillance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Michigan [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014, 35(4): 342-349.
- [17] 叶相如,胡必杰,周春妹,等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染与定植患者预后相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(11):2489-2491.
- [18] 范江花,张新萍. 感染性疾病低蛋白血症发病机制的研究进展[J]. 中国小儿急救医学, 2010, 17(4):367-369.
- [19] Burkhardt O, Kummar V, Katterwe D, et al. Ertapenem in critically ill patients with early-onset ventilator-associated pneumonia: pharmacokinetics with special consideration of free-drug concentration[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(2): 227-284.