

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2013.06.018

• 实验研究 •

常见医院感染病原菌对喹诺酮类药物的耐药性

付启云, 郑绍同

(南京医科大学附属淮安第一医院, 江苏 淮安 223300)

[摘要] **目的** 了解某院近几年常见医院感染病原菌分离趋势, 探讨其对喹诺酮类药物的耐药变迁和耐药机制, 指导临床合理用药。**方法** 采用 Vitek-32 全自动微生物分析仪进行细菌鉴定, 药敏试验采用琼脂扩散法(K-B法), 药敏结果判读按照美国临床实验室标准化研究所(CLSI)制定的标准判读。**结果** 2006年1月—2010年12月, 该院医院感染送检标本共检出病原菌 10 606 株, 居前 5 位的分别是: 大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌, 各年度的病原菌分布总体相差不大。药敏结果显示, 此 5 种病原菌对喹诺酮类药物的耐药性逐年上升, 其中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药率增长较快, 对环丙沙星的耐药率, 分别由 2006 年的 48.72% 和 48.33% 上升至 2010 年的 89.06% 和 81.53% ($P < 0.005$); 对左氧氟沙星的耐药率分别由 2006 年的 48.84% 和 39.77% 上升至 2010 年的 80.14% 和 80.64% ($P < 0.005$)。铜绿假单胞菌对环丙沙星、左氧氟沙星和培氟沙星的耐药率也逐年上升 ($P < 0.005$)。革兰阳性球菌对喹诺酮类药物的耐药率呈缓慢上升。**结论** 近年, 医院感染常见病原菌对喹诺酮类药物的耐药性不断上升, 应加强细菌耐药性的监测; 临床应根据药敏试验结果合理用药。

[关键词] 喹诺酮类药; 病原菌; 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(2013)06-0457-04

Quinolone resistance in common pathogenic bacteria causing healthcare-associated infection

FU Qi-yun, ZHENG Shao-tong (Huai'an First Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the isolation trends of common pathogenic bacteria in healthcare-associated infection (HAI) in a hospital, evaluate the changes in antimicrobial resistance to quinolones and antimicrobial resistance mechanisms, and guide rational antimicrobial use. **Methods** Bacterial identification and antimicrobial susceptibility test were performed by Vitek-32 system and Kirby-Bauer method respectively, and antimicrobial susceptibility test results were evaluated based on standard of US Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). **Results** From January 2006 to December 2010, a total of 10 606 pathogenic bacteria isolates were detected, the top 5 pathogens were *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Acinetobacter baumannii*, distribution of pathogens of each year varied little. Antimicrobial susceptibility test results showed that antimicrobial resistance of these 5 pathogens to quinolones increased year by year, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* increased most rapidly, the resistant rate to ciprofloxacin increased from 48.72% and 48.33% in 2006 to 89.06% and 81.53% in 2010 respectively ($P < 0.005$), the resistance to levofloxacin increased from 48.84% and 39.77% in 2006 to 80.14% and 80.64% in 2010 respectively ($P < 0.005$); the resistant rate of *Pseudomonas aeruginosa* to ciprofloxacin, levofloxacin, and pefloxacin also increased year by year ($P < 0.005$). Antimicrobial resistant rate of gram-positive cocci to quinolones increased slowly. **Conclusion** In the past five years, resistance of common pathogens in HAI to quinolones were increasing, monitoring on bacterial resistance should be

[收稿日期] 2012-12-13

[作者简介] 付启云(1969-), 女(汉族), 江苏省淮安市人, 副主任技师, 主要从事微生物检验及细菌耐药性研究。

[通讯作者] 郑绍同 E-mail: maom2013@163.com

strengthened; clinical antimicrobial use should be based on antimicrobial susceptibility test result.

[Key words] quinolone; pathogen; drug resistance, microbial; rational drug use

[Chin Infect Control, 2013, 12(6): 457-460]

自第 1 个喹诺酮类药物萘啶酸问世以来,喹诺酮类药物已发展成一类抗菌谱广、活性强,与其他常用抗菌药物交叉耐药性低、作用机制独特、毒副作用小、性价比高的抗菌药物。其对革兰阳性(G⁺)菌和革兰阴性(G⁻)菌均有良好的抗菌活性,在临床被广泛使用。但近年来,随着其在临床的广泛使用及不合理使用,也导致了细菌耐药性的增加,以及耐药谱的变化^[1]。本研究采用回顾性调查,分析本院医院感染病原菌菌群分布及常见病原菌对喹诺酮类药物耐药率的变迁,并探讨其耐药机制,为临床合理使用喹诺酮类抗菌药物提供依据。

1 材料与方法

1.1 标本来源 本院 2006 年 1 月—2010 年 12 月间住院患者送检的各类标本,包括血液、痰液、咽拭子、伤口分泌物及脓液、尿液、胸(腹)腔积液、胆汁、脑脊液等标本,均按要求留取。

1.2 菌株分离与鉴定 标本接种培养、菌株分离鉴定均严格按照《全国临床检验操作规程》(第 3 版)进

行;采用法国生物梅里埃公司的 Vitek-32 全自动微生物细菌测定系统进行细菌鉴定。

1.3 培养基和药敏纸片 采用琼脂扩散法(K-B 法)进行药敏测定,所用培养基、药敏纸片[环丙沙星(CIP)、左氧氟沙星(LVX)、培氟沙星(PFLX)和加替沙星(GAT)]均为英国 OXOID 公司产品。每周做 1 次室内质控,药敏结果判读按照美国临床实验室标准化研究所(CLSI)发布的标准执行。

1.4 质控菌株 质控菌株为铜绿假单胞菌 ATCC 27853,金黄色葡萄球菌 ATCC 25923,大肠埃希菌 ATCC 25922,均由中国药品生物制品检定所提供。

1.5 统计分析 应用 WHONET 5.6 软件进行统计分析。各年间耐药率比较,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 病原菌分布 共分离病原菌 10 606 株,其中 G⁻ 菌居优势地位,居前 5 位的细菌分别是大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌,各年度的细菌数分布见表 1。

表 1 2006—2010 年临床分离病原菌构成比(%)

Table 1 Constituent ratio of clinically isolated pathogenic bacteria in 2006—2010(%)

病原菌	2006 年(n=1 636)	2007 年(n=2 038)	2008 年(n=2 268)	2009 年(n=2 104)	2010 年(n=2 560)
G⁻ 菌					
大肠埃希菌	16.26	14.82	17.02	16.30	16.17
铜绿假单胞菌	13.57	12.07	11.99	11.60	13.05
肺炎克雷伯菌	12.96	10.99	10.14	11.31	9.80
鲍曼不动杆菌	11.12	9.13	4.94	8.18	7.58
蜂房哈夫尼亚菌	1.83	1.33	1.94	1.52	1.88
其他 G ⁻ 杆菌	12.84	14.13	12.43	10.74	12.34
G⁺ 菌					
金黄色葡萄球菌	15.40	19.23	20.90	19.39	20.00
肺炎链球菌	1.96	1.28	2.56	2.61	2.73
其他 G ⁺ 球菌	6.97	9.42	10.58	10.08	8.36
其他链球菌	1.83	2.55	3.79	3.80	3.91
棒状杆菌	2.08	1.86	1.59	1.71	1.80
真菌	3.24	3.19	2.12	2.76	2.38
合计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

2.2 主要病原菌对喹诺酮类药物的耐药性 2006—2010 年分离的主要病原菌中,G⁻ 杆菌对喹诺酮类药物的耐药率呈上升状态,其中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药率增长较快;大肠埃希菌对 CIP 和 LVX 的耐药率分别由 2006 年的 48.72%、

48.84% 上升至 2010 年的 89.06%、80.14%, 差异有统计学意义。2010 年,金黄色葡萄球菌对 CIP 和 LVX 的耐药率分别达到了 59.99% 和 50.30%。见表 2~4。

表 2 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对喹诺酮类药物的耐药率(%)

Table 2 Antimicrobial resistant rate of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to quinolones(%)

年份	大肠埃希菌				肺炎克雷伯菌			
	LVX	PFLX	GAT	CIP	LVX	PFLX	GAT	CIP
2006	48.84	28.76	21.43	48.72	39.77	21.62	20.91	48.33
2007	53.66	30.80	25.74	58.99	41.23	26.57	24.46	50.84
2008	62.99	43.34	37.42	63.15	58.87	38.22	39.52	64.07
2009	64.56	47.70	42.58	78.03	69.82	42.57	47.19	72.90
2010	80.14	51.76	49.73	89.06	80.64	51.59	49.85	81.53
χ^2	87.05	55.80	77.58	163.58	121.91	58.44	67.72	81.45
P	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

表 3 铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌对喹诺酮类药物的耐药率(%)

Table 3 Antimicrobial resistant rate of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* to quinolones(%)

年份	铜绿假单胞菌				鲍曼不动杆菌			
	LVX	PFLX	GAT	CIP	LVX	PFLX	GAT	CIP
2006	41.34	28.54	21.45	52.13	40.93	35.43	31.52	41.64
2007	43.41	33.68	25.72	53.37	49.99	42.59	35.06	46.59
2008	44.29	37.13	37.48	55.84	58.16	48.46	40.13	48.23
2009	51.78	50.24	42.53	64.20	60.74	53.36	47.77	62.50
2010	61.77	59.39	49.70	69.25	69.83	67.82	58.63	71.55
χ^2	33.14	73.25	62.99	25.78	36.31	45.05	35.89	45.81
P	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

表 4 金黄色葡萄球菌对喹诺酮类药物的耐药率(%)

Table 4 Antimicrobial resistant rate of *Staphylococcus aureus* to quinolones(%)

年份	LVX	PFLX	GAT	CIP
2006	26.78	18.72	15.23	33.22
2007	31.35	20.85	21.76	41.36
2008	40.43	33.38	31.97	45.52
2009	49.57	37.75	37.72	55.76
2010	50.30	41.78	41.52	59.99
χ^2	66.68	71.75	79.36	68.76
P	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

3 讨论

随着喹诺酮类药物在临床的不合理使用,导致了细菌耐药性的增加以及耐药谱的变化。本研究连续 5 年的监测结果显示,临床常见病原菌对喹诺酮类药物的耐药性在各年度间差异有统计学意义,其中 G⁻ 菌耐药更为明显,这可能与存在独有的膜通透性下降介导的耐药机制有关。大肠埃希菌对 CIP 和 LVX 的耐药率分别由 2006 年的 48.72%、48.84% 上升至 2010 年的 89.06%、80.14%,2010 年第 4 代喹诺酮类药 GAT 的耐药率达 49.73%,这可能与人类和动物的疾病治疗中大量使用该类抗菌药物有关。大肠埃希菌对喹诺酮类药物的耐药性,提示该类药物不宜作为大肠埃希菌治疗的首选

药。G⁺ 球菌对喹诺酮类药物的耐药率也呈上升状态,2010 年金黄色葡萄球菌对 CIP 和 LVX 的耐药率分别由 2006 年的 33.22%、26.78% 上升至 2010 年的 59.99% 和 50.30%。

细菌对喹诺酮类药物的耐药机制比较复杂,主要是由染色体介导的靶位点拓扑异构酶的改变和细胞内药物蓄积的减少,以及最近提出的由可传递质粒所编码的 Qnr 蛋白的保护机制所致。(1)喹诺酮类药物通过干扰细菌的 DNA 复制而呈现抗菌作用,其作用的靶位是 DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV,两者均属于 II 型拓扑异构酶。对 G⁻ 菌如大肠埃希菌而言,DNA 促旋酶为喹诺酮类首要作用的靶位。当编码拓扑异构酶的基因发生突变后,喹诺酮类药物与拓扑异构酶 - DNA 复合体结合能力降低,无法阻止 DNA 复制的进行,导致耐药性产生;对喹诺酮类药物耐药的 G⁺ 菌,拓扑异构酶 IV 的改变是主要的耐药机制^[2]。金柯等^[3]研究发现,铜绿假单胞菌耐药株在 *gyrA* 基因的第 83 位氨基酸密码子发生了突变,导致喹诺酮类药物与拓扑异构酶 II 的亲合力下降;ParC 作为另一个喹诺酮类药物作用的靶位,基因序列分析发现其第 87 位氨基酸密码子突变,导致药物与其亲合力降低,以上两种情况单独或同时出现均导致了铜绿假单胞菌对喹诺酮类药物耐药。(2)喹诺酮类药物必须经细胞外膜和胞质膜进

入菌体内才能发挥抗菌效力。G⁻ 菌的外膜是用来抵御外来毒物的有效屏障,这种屏障作用与外膜的膜孔蛋白和脂多糖有关;外膜通透性下降导致其对喹诺酮类药物耐药,目前仅见于 G⁻ 菌;细菌可以通过改变外膜蛋白、LPS 组成或数量,来改变通透性,从而引起喹诺酮类药物较低程度耐药^[1],这往往是一些非特异性染色体基因突变的结果。许宏涛等^[4]研究发现这种重要的耐药机制也参与了铜绿假单胞菌对喹诺酮类药物的耐药。(3)质粒介导的细菌对喹诺酮类药物耐药。质粒经接合传递后,其接合子对喹诺酮类药物的耐药性增加,并且易选择出喹诺酮耐药的突变株;介导这一耐药过程的是质粒上 *qnr* 基因编码的 Qnr 蛋白,其可保护细菌 DNA 解旋酶和拓扑异构酶 IV 免受喹诺酮类抗菌药物的攻击^[5]。

喹诺酮类药物耐药菌株的产生,有医源性、动物源性和食源性来源。由于喹诺酮类药在临床和生产中的广泛使用,耐药菌中往往同时具备特异性和非特异性的耐药机制。临床医生应严格掌握喹诺酮类

药使用的适应证,经验性用药需不断参考当地医院各细菌耐药性的变化,以减少抗菌药物的选择性压力;动态监测细菌对喹诺酮类药物的耐药性变迁,了解耐药的产生机制,指导临床合理用药,最大限度发挥喹诺酮类药物的作用。

[参 考 文 献]

- [1] 瞿良,王惠萱,夏正武,等. 下呼吸道非发酵菌感染特征与药物敏感性分析[J]. 中国感染控制杂志,2010,9(3):192-195.
- [2] Giraud E, Baucheron S, Cloeckaert A. Resistance to fluoroquinolones in *Salmonella*: emerging mechanisms and resistance prevention strategies[J]. *Microbes Infect*, 2006, 8(7): 1937-1944.
- [3] 金柯,韩亚萍,李军,等. 铜绿假单胞菌对喹诺酮类药物的耐药机制研究[J]. 中国临床感染病杂志,2009,2(2):2-5.
- [4] 许宏涛,陶凤蓉,梁玉珍,等. 铜绿假单胞菌对喹诺酮类药物耐药机制的研究[J]. 中国感染与化疗杂志,2007,7(2):3-7.
- [5] 宁永忠,王辉,张捷,等. 质粒介导的喹诺酮类药物耐药研究进展[J]. 中华检验医学杂志,2007,30(6):710-714.

(上接第 456 页)

包含编码 MRSA 多药耐药成分的基因。所以皮肤组织来源 MRSA 较其他标本来源 MRSA 对抗菌药物普遍较敏感,而对大环内酯类抗菌药物耐药率高;对红霉素、克林霉素的敏感率均明显低于国内其他报道,这可能与各地的用药情况不同,各种抗菌药物的选择压力不同有关。因此,临床确定为金黄色葡萄球菌感染的情况下,对于感染较轻的皮肤软组织感染者,可以通过充分引流、清创,达到治愈的目的;对于感染较重的患者,可以根据药敏试验结果,单用或联用非 β -内酰胺类抗菌药物,不应将大环内酯类抗菌药物作为经验用药^[6]。实验室一旦检出 MRSA,应立即通知临床科室,采取相应的感染控制措施;同时,临床医生应按药敏试验结果选用敏感抗菌药物治疗,以免出现交叉感染和医院感染的流行或暴发。

[参 考 文 献]

- [1] Durai R, Ng P C, Hoque H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an update[J]. *AORN J*, 2010, 91(5): 599-606.
- [2] 吴旭琴,冯薇,乔美珍,等. 2007—2010 年金黄色葡萄球菌临床分离与耐药变迁[J]. 中国感染控制杂志,2012,11(1):55-58.
- [3] Gould S W, Cuschieri P, Rollason J, et al. The need for continued monitoring of antibiotic resistance patterns in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from London and Malta[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2010, 9: 20.
- [4] 梁玉杰,李井全. 住院患者获得性尿路感染病原菌耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(3):589-591.
- [5] 肖莎丽,卓志华,程迎祥. 213 株金黄色葡萄球菌的分布及药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(8):1663-1664.
- [6] 郭利平,王晓彦. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的研究进展[J]. 中国感染控制杂志,2012,11(1):78-80.