

• 调查报告 •

2009~2010 年某院下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析

穆海霞

(湖北省孝感市中心医院检验科 432000)

摘要:目的 分析孝感市中心医院下呼吸道感染患者常见病原菌及其耐药性,为临床治疗提供依据。方法 采用双纸片协同试验(DDST)检测超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs),采用K-B法对病原菌进行药敏试验。结果 分离出的466株病原菌中以肺炎克雷伯菌(148/466)、铜绿假单胞菌(110/466)、鲍曼不动杆菌(96/466)及大肠埃希菌(87/466)为主,金黄色葡萄球菌仅25例。肺炎克雷伯菌ESBLs试验阳性率为60.8%(90/148)。大肠埃希菌ESBLs试验阳性率为57.5%(50/87)。铜绿假单胞菌对哌拉西林(98.6%)、头孢唑啉(96.5%)、头孢呋辛(98.4%)、庆大霉素(96.8%)、复方新诺明(95.6%)的耐药率都非常高。鲍曼不动杆菌对哌拉西林、头孢唑啉、头孢呋辛和头孢他啶具有较高的耐药性,其耐药率分别为85.7%、88.4%、86.5%和85.4%。结论 下呼吸道感染常见细菌的分布及耐药性有其特点,产ESBLs细菌耐药性不断增强,需监测和总结其规律性,为临床合理用药提供依据。

关键词:下呼吸道感染;病原菌;超广谱 β -内酰胺酶;耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.11.022

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)11-1329-02

Analysis of bacteria distribution and drug resistance in respiratory infection patients of some hospital during 2009 to 2010

Mu Haixia

(Department of Clinical Laboratory, Xiaogan Central Hospital, Hubei 432000, China)

Abstract: Objective To analyse the common pathogens and their drug resistance rates in patients with lower respiratory tract infection in Xiaogan Central Hospital in Hubei Province to provide the foundation for clinical treatment. **Methods** Adopt double paper joint test (DDST) to detect extended broad-spectrum beta-lactamase (ESBLs), using Kirby-Bauer disk diffusion method for susceptibility testing of pathogens. **Results** 466 strains of pathogenic bacteria isolated are *Klebsiella pneumoniae* (148/466), *Pseudomonas aeruginosa* (110/466), *Acinetobacter baumannii* (96/466) and *Escherichia coli* (87/466). And there are only 25 strains of *Staphylococcus aureus* isolated. The positive rate in ESBLs test of 148 strains of *Klebsiella pneumoniae* was 60.8% (90/148). The positive rate in ESBLs test of *Escherichia coli* was 57.5% (50/87). *Pseudomonas aeruginosa* shows high drug resistance rates to piperacillin (98.6%), cefazolin (96.5%), cefuroxime (98.4%), gentamycin (96.8%), trimethoprim and sulphamethoxazole (95.6%). *Acinetobacter baumannii* shows high drug resistance rates to piperacillin, cefazolin, cefuroxime and cefotaxime, the resistance rates of which were 85.7%, 88.4%, 86.5%, 85.4%, respectively. **Conclusion** The common bacteria distribution and drug resistance in lower respiratory tract infection exist characteristics. The drug resistance rates of ESBLs producing bacteria are growing, and need to be monitored to provide the basis for clinical treatment and rational drug use.

Key words: lower respiratory tract infection; pathogens; extended broad-spectrum beta-lactamase; drug resistance

呼吸道细菌性感染为临床常见疾病,随着第三代头孢菌素的问世及其在临床上日益广泛的应用,出现了对新一代 β -内酰胺类药物耐药的细菌。某些细菌感染的临床表现不再具特征性,呼吸道感染的病原菌构成及其耐药性均已发生明显变化^[1-2],目前产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)细菌感染已成为一个全球性问题^[3]。此外,泛耐药的鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌临床检出率也逐年增加,如何遏制这些多重耐药细菌的增长趋势,是目前的热点课题。本文回顾分析了孝感市中心医院2009年1月至2010年6月的微生物监测记录数据资料,对标本中病原菌的分布及耐药性进行了分析,现报道如下。

1 材料与与方法

1.1 材料 细菌来源:2009年1月至2010年6月本院收住的下呼吸道感染患者,严格留取合格痰标本并经涂片证实,共分离出致病菌466株。质控菌株:金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、肺炎克雷伯菌 ATCC700603,均为卫生部提供。

1.2 主要试剂 抗生素药敏纸片:头孢噻肟(CTX)、头孢他啶(CAZ)、头孢他啶/克拉维酸(CAZ/CLAV)、头孢噻肟/克拉维酸(CTX/CLAV)、氨苄西林(AMP)、哌拉西林(PIP)、头孢唑林(CZO)、头孢呋辛(CXM)、头孢噻肟(CTX)、头孢他啶

(CAZ)、头孢吡肟(FEP)、头孢西丁(FOX)、氨曲南(ATM)、阿莫西林/克拉维酸(AMC)、庆大霉素(GEN)、阿米卡星(AMK)、环丙沙星(CIP)、亚胺培南(IPM)、美罗培南(MEM)、头孢哌酮/舒巴坦(SAC)均购于英国Oxid公司;培养基:M-H琼脂购于英国Oxid公司。

1.3 方法

1.3.1 菌株分离与鉴定 严格按照《全国临床实验室操作规范》(3版)分离培养出单个菌落,用法国生物梅里埃API、VITEK等细菌鉴定系统鉴定。

1.3.2 ESBLs的检测 参照临床实验室标准化协会(CLSI)M100-S19文件推荐的纸片扩散法进行操作:将各药敏纸片贴于平板,间距24 mm,35℃培养过夜后测量抑菌环直径。CTX/CLAV-CTX \geq 5 mm,或CAZ/CLAV-CAZ \geq 5 mm即判断为产ESBLs菌株。

1.3.3 药敏试验 采用纸片扩散法(K-B法)进行检测。

1.4 统计学处理 应用WHONET5.0软件进行药敏统计和分析。

2 结果

2.1 菌群分布 分离出的466株病原菌中,94.6%(441/466)为革兰阴性杆菌,其中肺炎克雷伯菌分离率为31.8%(148/

466),铜绿假单胞菌分离率为 23.6%(110/466),鲍曼不动杆菌分离率为 18.7%(96/466),大肠埃希菌分离率为 18.7%(87/466)。革兰阳性菌中仅分离到金黄色葡萄球菌 25 株,分离率为 5.4%(25/466)。

2.2 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌产 ESBLs 情况 148 株肺炎克雷伯菌中有 90 株产 ESBLs, 试验阳性率为 60.8%; 87 株大肠埃希菌中有 50 株产 ESBLs, 试验阳性率为 57.5%。

2.3 441 株革兰阴性杆菌的药敏结果 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的耐药率见表 1。铜绿假单胞菌与鲍曼不动杆菌的耐药率见表 2。

表 1 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的耐药率(%)

抗菌药物	肺炎克雷伯菌		大肠埃希菌	
	ESBLs(+)	ESBLs(-)	ESBLs(+)	ESBLs(-)
氨苄西林	100.0	80.6	100.0	83.8
哌拉西林	100.0	38.8	96.2	61.3
头孢唑啉	100.0	36.5	100.0	39.3
头孢呋辛	100.0	45.2	100.0	6.6
头孢噻肟	95.2	35.2	93.1	55.0
头孢他啶	63.3	25.6	55.8	35.2
头孢吡肟	55.3	17.8	61.5	30.2
头孢西丁	44.4	16.7	34.6	15.6
氨曲南	85.5	35.5	86.2	30.2
阿莫西林/克拉维酸	50.0	15.9	42.3	21.3
庆大霉素	95.2	47.2	65.4	42.6
阿米卡星	48.9	26.9	49.2	25.3
环丙沙星	70.0	38.3	73.1	37.5
亚胺培南	0.0	0.0	0.0	0.0

ESBLs(+):产 ESBLs 菌;ESBLs(-):不产 ESBLs 菌。

表 2 铜绿假单胞菌与鲍曼不动杆菌的耐药情况率(%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌
哌拉西林	98.6	85.7
哌拉西林/他唑巴坦	32.4	68.4
头孢唑啉	96.5	88.4
头孢呋辛	98.4	86.5
头孢噻肟	32.6	82.3
头孢他啶	28.5	85.4
头孢派酮	34.8	78.3
头孢哌酮/舒巴坦	27.6	16.5
庆大霉素	96.8	58.4
阿米卡星	25.4	35.4
亚胺培南	33.2	6.8
美罗培南	32.4	10.5
复方新诺明	95.6	28.3

3 讨论

本研究结果显示,孝感市中心医院在呼吸内科下呼吸道感染患者标本中经分离鉴定后所得的病原菌以革兰阴性杆菌为主,分别是肺炎克雷伯菌(31.8%)、铜绿假单胞菌(23.6%)、鲍曼不动杆菌(20.6%)及大肠埃希菌(18.7%)。此外还有少量的金黄色葡萄球菌(5.4%)。这与赵鸿等^[4]报道的下呼吸道前五位致病菌基本一致。

肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌的 ESBLs 阳性率分别为 60.8%、57.5%,接近刘琼等^[5]报道的 61.4%、57.6%。说明下呼吸道感染患者中肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌产 ESBLs 情况较为严重。ESBLs 的产生是由细菌染色体或质粒所介导的,耐药质粒可在不同细菌间传递,给治疗带来极大困难。本

文中产 ESBLs 菌株对多种抗菌药物表现出耐药,而不产 ESBLs 的菌株对抗菌药物较为敏感。其中产 ESBLs 的菌株对哌拉西林、头孢噻肟具有极高的耐药性,耐药率均高于 90.0%,对氨苄西林、头孢唑啉、头孢呋辛则表现出完全耐药。而对头孢他啶、阿米卡星的耐药率较低,对亚胺培南全部敏感。目前认为,碳青霉烯类是治疗产 ESBLs 菌感染的首选药物,复合制剂可根据实验室药敏情况使用,但必须适当加大剂量。针对产 ESBLs 菌的特性和耐药特点,在临床治疗上应首选碳青霉烯类进行治疗。有研究表明,广谱 β-内酰胺类抗生素尤其是头孢他啶的滥用常造成产 ESBLs 菌的暴发流行,且与头孢他啶的消耗量呈正相关^[6],限制头孢他啶的使用则可减少产 ESBLs 菌的流行。

铜绿假单胞菌对哌拉西林、复方新诺明、庆大霉素表现出极高的耐药性,对阿米卡星、头孢他啶、头孢派酮、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等复合制剂耐药率低。铜绿假单胞菌存在多种耐药机制^[7-9],如细菌产生活性酶,改变抗菌药物的作用靶位,外膜通透性降低,阻止抗菌药物进入细菌细胞内,形成生物被膜等。近年研究发现,细菌生物被膜在铜绿假单胞菌感染中广泛存在,是导致抗感染治疗失败的重要原因之一。一直以来,碳青霉烯类因其具有对细菌细胞壁的强大穿透力和对 β-内酰胺酶的高度稳定性,对包括铜绿假单胞菌在内的非发酵菌具有良好的作用,因此在临床使用非常普遍。但亚胺培南易导致二重感染,耐药菌和真菌定植发生率较高,同时又是诱导酶产生的良好诱导剂,故应该慎用亚胺培南。本院铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率上升到了 33.2%、32.4%,而且还检出了铜绿假单胞菌的泛耐药株,即除黏菌素或多黏菌素 B 外,对临床常用抗菌药物全部耐药的菌株^[10]。本院铜绿假单胞菌对碳青霉烯类不断升高的耐药率应引起临床医生的高度关注,在治疗中合理选择抗菌药物。

本研究中,鲍曼不动杆菌对常用 β-内酰胺类抗生素耐药,对第三代头孢菌素耐药率也超过了 50%,呈上升趋势,对头孢哌酮/舒巴坦耐药率较低,为 16.5%。酶抑制剂舒巴坦可与鲍曼不动杆菌产生的 β-内酰胺酶结合并使之失去活性,保护复方制剂中 β-内酰胺类抗生素,此外,舒巴坦还能改变细菌的形态,增加多形核粒细胞的杀菌空间,使之易于吞噬^[11]。鲍曼不动杆菌对亚胺培南、美罗培南耐药率最低,可能与亚胺培南在临床使用时间较短,对 β-内酰胺酶和 ESBLs 高度稳定有关,该结果与有关报导相符^[12],但李金钟等^[13]报道亚胺培南是产生诱导型 β-内酰胺酶(IBL)最强的诱导剂。IBL 对头孢菌素的抑菌活性有很大的抑制作用,若将亚胺培南与头孢菌素联合应用,将会大大降低头孢菌素的抑菌活性。伴随着对亚胺培南的耐药出现了“全耐药”的鲍曼不动杆菌,即对所有常规检测的抗菌药物均耐药。而美罗培南的致死率较高^[14]。因此,应慎用亚胺培南和美罗培南。本研究也发现了 5 株“全耐药”的鲍曼不动杆菌,临床医生和微生物工作者要引起高度的重视。

综上所述,痰中常见细菌的分布、耐药性有其特点,需加强医院感染病原学检测、监控和管理,为临床鉴别病原菌及合理用药提供信息。

参考文献

[1] 胡佩村,李婉霞,廖一平,等.呼吸内科下呼吸道感染的细菌分布及药物敏感分析[J].中华医院感染学杂志,2006,16(6):708-710.
 [2] Dorca J. Acute bronchial infection in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nonalde Arch Chest Dis,2005,(下转第 1332 页)

续表 2 207 株肺炎克雷伯菌对 16 种抗菌药物的
耐药率 (n, %)

抗菌药物	非产 ESBLs 菌株 (n=148)		产 ESBLs 菌株 (n=59)	
	耐药株	耐药率	耐药株	耐药率
庆大霉素	19	12.84	25	42.37
哌拉西林/他唑巴坦	5	3.38	9	15.25
氨苄西林/舒巴坦	5	3.38	7	11.86

3 讨 论

207 株肺炎克雷伯菌主要来自痰液、咽拭子和尿液,其次来自伤口分泌物、引流液、血液和脓液标本。提示肺炎克雷伯菌是引起呼吸道和泌尿道感染的主要病原菌,与国内文献报道基本一致^[4]。随着第三代头孢菌素及碳青霉烯类抗菌药物的广泛应用,包括肺炎克雷伯菌在内的许多菌株均产生了耐药性,而且耐药质粒在细菌间的转移使得临床上对肺炎克雷伯菌感染的治疗变得越来越困难,了解肺炎克雷伯菌的耐药性,可以有效地控制感染及医院内耐药基因的播散和流行。

本研究分离的 207 株肺炎克雷伯菌中非产 ESBLs 肺炎克雷伯菌 148 株 (71.50%), 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌 59 株 (28.50%), 与国内一些报道相符^[5-6]。非产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对美洛西林、复方新诺明和头孢噻吩耐药性很高,分别为 61.49%、66.89%、53.38%, 而对亚胺培南、阿米卡星、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦比较敏感, 耐药率分别是 0.00%、3.38%、3.38% 和 3.38%, 其次是庆大霉素和左氧氟沙星, 耐药率分别是 12.84% 和 18.24%, 对头孢菌素类 (除头孢噻吩外) 耐药率在 20.27%~29.05% 之间, 分别是头孢曲松 28.38%、头孢唑辛 22.97%、头孢噻肟 29.05%、头孢他啶 20.27% 和头孢哌酮 20.27%, 而产 ESBLs 肺炎克雷伯菌比非产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对各种抗菌药物的耐药率明显增高, 对青霉素类和头孢菌素类耐药率 (除头孢他啶为 42.37% 外) 均超过 90%, 对亚胺培南、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦耐药率比较低, 分别是 1.69%、11.86% 和 15.25%, 其次是阿米卡星和左氧氟沙星耐药率分别是 23.73% 和 25.42%, 因此经验用药时可选用这些抗菌药物。

产 ESBLs 菌株最常见的有质粒介导的 β -内酰胺酶 TEM-1、TEM-2 和 SHV-1 酶, 这些酶对头孢菌素有水解活性, 但随着临床广泛使用头孢菌素类抗菌药物, 导致 β -内酰胺酶基因突变, 1983 年德国报道了首例产 ESBLs 肺炎克雷伯菌^[7]。产

ESBLs 肺炎克雷伯菌在不同的国家和地区流行的类型也不同, 根据国内医院感染产 ESBLs 株的分子流行病学研究资料表明, CTX-M 是中国最常见的基因型, CTX-M 对头孢噻肟具有高水解活性, 而对头孢他啶水解活性较低。在本院分离的产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对头孢他啶和头孢噻肟耐药率分别是 42.37% 和 100.00%, 本院产 ESBLs 肺炎克雷伯菌构成比为 28.50% (59/207), 与国内报道相符。目前认为 ESBLs 编码质粒可携带氨基糖苷类、喹诺酮类抗菌药物的耐药基因, 因而可使产 ESBLs 菌株表现为多重耐药^[8]。故建议医生在急危重情况下经验选用抗菌药物外, 尽量在使用抗菌药物前留取标本进行微生物培养、鉴定和药物敏感试验, 以便合理使用抗菌药物, 预防和控制耐药菌株的传播和流行。

参考文献

- [1] 杨金平, 陶宏坤. 肠埃希菌耐药性调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(17): 2332-2333.
- [2] 阎晓勤. 1 054 株大肠埃希菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(24): 4016-4017.
- [3] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 10.
- [4] 罗燕萍, 张秀菊, 徐雅萍, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的分布及其耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(1): 101-104.
- [5] 吴蓉, 邱燕, 刘东华, 等. 肺炎克雷伯菌的分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 265-266.
- [6] 余艳芳, 惠燕霞, 林玉萍. 262 株肺炎克雷伯菌感染的临床分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8): 910-911.
- [7] Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, et al. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1985, 28(2): 302-303.
- [8] 费广鹤, 何源心. 下呼吸道产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的耐药性分析[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(7): 838-839.
- [9] 夏云, 张晓恒, 陈宏础, 等. 革兰阴性杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药率的变化及用量的关系[J]. 临床检验杂志, 2010, 28(3): 237-238.
- [10] 李坤, 史伟峰. 肺炎克雷伯菌耐药基因及菌株聚类分析[J]. 临床检验杂志, 2010, 28(1): 69-71.

(收稿日期: 2012-01-03)

(上接第 1330 页)

- 50(5): 366-368.
- [3] 于翠香, 傅爱玲, 阎申, 等. 医院获得性下呼吸道感染致病菌对抗菌药物的耐药性调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(12): 1415-1417.
- [4] 赵鸿, 王宝光. 下呼吸道感染病原菌群的检测与分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008, 28(2): 178.
- [5] 刘琼, 陈雪初, 余宇奇. 肠杆菌科产 ESBLs 细菌的临床分布和耐药分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(1): 116-118.
- [6] 穆新林, 何礼贤, 周昭彦, 等. 超广谱 β -内酰胺酶细菌下呼吸道感染的监测及危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(2): 94-96.
- [7] 王军, 张建菊, 刘华, 等. 铜绿假单胞菌致慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染的危险因素及耐药性调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(3): 457-458.
- [8] 费明茂, 陈敬松. 老年患者肺部感染铜绿假单胞菌的危险因素及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(5): 1023-1024.
- [9] 糜祖煌, 秦玲, 金辉. 泛耐药铜绿假单胞菌 β -内酰胺酶基因分型及菌

- 株亲缘性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(13): 1621-1623.
- [10] 陈国强, 曹华英, 姚振国, 等. 医院感染铜绿假单胞菌的耐药性调查[J]. 临床血液学杂志, 2010, 23(12): 716-717.
- [11] Beceiro A, Dominguez L, Ribera A, et al. Molecular characterization of the gene encoding a new AmpC β -lactamase in a clinical strain of *Acinetobacter genomic species 3*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(4): 1374-1378.
- [12] 程霞, 钮博, 时淑慧. 鲍曼不动杆菌在医院感染中的地位及耐药性研究[J]. 中华全科医学, 2011, 9(1): 120-121.
- [13] 李金钟, 段雄波, 刘宏刚. 亚胺培南诱导铜绿假单胞菌耐药的研究[J]. 中华检验医学与临床, 2001, 2(1): 19.
- [14] Kuo LC, Tang LJ, Yu OJ, et al. Dissemination of a clone of unusual phenotype of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* at a university Hospital in Taiwan[J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(2): 1759-1763.

(收稿日期: 2011-11-22)