

论著 · 临床研究

陕西省临床分离革兰阴性菌的分布与耐药分析

归巧娣,张 华,宫艳艳,范 芸,袁 军[△]
(陕西省人民医院检验科,陕西西安 710068)

摘 要:**目的** 了解全国细菌耐药监测网陕西省入网单位 2014—2016 年革兰阴性菌耐药情况,为该地区临床合理使用抗菌药物提供依据。**方法** 收集陕西省 42 家全国细菌耐药监测网入网单位 2014—2016 年革兰阴性菌相关数据,采用 WHONET5.6 软件进行数据分析。**结果** 2014—2016 年检出革兰阴性菌分别为 29 343 株[66.9%(29 343/43 830)]、32 955 株[68.3%(32 955/48 258)]和 43 206 株[69.9%(43 206/61 819)];标本来源前 5 位者分别为痰液、尿液、血液、分泌物和伤口脓液。分离前 5 位的细菌分别为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和阴沟肠杆菌。大肠埃希菌对第 3 代头孢菌素耐药率分别为 64.3%、61.7%和 61.4%;肺炎克雷伯菌对第 3 代头孢菌素耐药率分别为 43.0%、37.80%、32.6%;耐碳青霉烯类大肠埃希菌检出率分别为 2.3%、5.7%和 1.4%;耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出率分别为 6.1%、8.8%、3.2%;耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌检出率分别为 32.6%、29.0%和 27.4%;耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌检出率分别为 66.2%、51.3%、58.0%。**结论** 革兰阴性菌是临床分离的主要病原菌,其耐药现象普遍,应加强对细菌耐药的监测,及时了解细菌耐药变化趋势,有效指导临床用药。

关键词:革兰阴性菌; 药物耐受性,药物监测; 陕西
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.01.022 **中图法分类号:**R378;R969.3
文章编号:1673-4130(2019)01-0085-04 **文献标识码:**A

Distribution and drug analysis of Gram-negative Bacteria in Shaanxi
GUI Qiaodi, ZHANG Hua, GONG Yanyan, FAN Yun, YUAN Jun[△]
(*Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China*)

Abstract:**Objective** To explore the gram negative bacterial drug resistance from 2014 to 2016 in the members of Antimicrobial Resistant Investigation Net of Shaanxi province, and to guide the clinicians to use antimicrobial drugs rationally. **Methods** The datas of Gram-negative bacteria were collected from 2014 to 2016 in the Antimicrobial Resistant Investigation Net of Shaanxi province. The datas were analyzed by software WHONET5.6. **Results** The Gram-negative bacterial isolates were 29 343(66.9%), 32 955(68.3%) and 43 206(69.9%) respectively from 2014 to 2016. The top five populations of the source were sputum, urine, blood, secretions and wound pus. From 2014 to 2016 CTX/CRO-R ECO were 64.30%, 61.70%, 61.40%; CTX/CRO-R KPN were 43.00%, 37.80%, 32.60%; CRE-ECO were 2.30%, 5.70%, 1.40%; CRE-KPN were 6.10%, 8.80%, 3.20%; CRE-PAE were 32.60%, 29%, 27.40%; CRE-ABA were 66.20%, 51.30%, 58.0%. **Conclusion** Gram-negative bacteria are the main pathogenic bacteria of clinical separation, and the drug resistance is more common. We should strengthen the monitoring and management of bacterial resistance, and guide the clinical medication effectively.

Key words: gram-negative bacteria; drug tolerance, drug monitoring; Shaanxi

革兰阴性菌可引起全身多组织、多器官及多系统感染^[1-3],是社区获得性及医院获得性感染的主要病原菌之一。随着广谱抗菌药物的大量应用,细菌耐药已成为全世界备受关注的问题。尤其是革兰阴性菌中耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌、泛耐药的鲍曼不动杆菌、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌等“超级细菌”的不断出现给临床治疗带来了极大的困扰。同时,我国地域辽阔,经济发展不均衡,临床医生用药习惯的差异,使各地区耐药情况不尽相同。建立本地区的细菌耐药监测网,发布本地区的耐药监测数据尤为重要。陕西省细菌耐药监测网建于 2012 年,为促进陕西省抗菌药物的合理使用发挥了积极作用^[4-5]。本研究分析了

作者简介:归巧娣,女,副主任医师,主要从事临床微生物检验及耐药性分析方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: yjun512@163.com。
本文引用格式:归巧娣,张华,宫艳艳,等. 陕西省临床分离革兰阴性菌的分布与耐药分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(1): 85-88.

2014—2016 年全国细菌耐药监测网陕西省监测单位革兰阴性菌耐药性数据, 希望为临床医生治疗革兰阴性菌感染提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 标本来源 收集 42 家陕西省参加全国细菌耐药监测网的成员单位 2014—2016 年上报革兰阴性病原菌数据, 其中二级医院 13 家, 三级医院 29 家。剔除同一患者相同部位的重复分离株。

1.2 细菌鉴定 采用自动化 VITEK 系统、BD、质谱等系统或手工方法等进行, 鉴定到种。

1.3 药敏试验 采用最小抑菌浓度法和药敏纸片法进行。最小抑菌浓度经 VITEK、BD 等系统进行测定; 药敏纸片为 BBL/Oxoid 公司产品, 采用纸片扩散法(K-B 法)进行测定, 操作步骤严格按仪器使用说明和《全国临床检验操作规程》(第 4 版)进行。

1.4 质量控制 质控菌株包括大肠埃希菌 ATCC 25922、金黄色葡萄球菌 ATCC 25923、铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

1.5 统计学处理 药敏试验结果判断标准按美国临床和实验室标准化协会 2016 标准。采用 WHO-NET5.6 软件进行数据分析。

2 结 果

2.1 2014—2016 年菌株构成情况 2014—2016 年分别收集 43 830 株、48 258 株和 61 819 株细菌, 其中革兰阴性菌分别为 29 343 株(66.9%)、32 955 株(68.3%)和 43 206 株(69.9%)。见表 1。分离前 5 位细菌分别为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和阴沟肠杆菌。见表 2。标本来源前 5 位者分别为痰、尿液、血液、分泌物和伤口脓液。见表 3。

2.2 主要病原菌耐药情况 2014—2016 年大肠埃希菌对第 3 代头孢菌素耐药检出率分别为 64.3%、

61.7%和 61.4%;肺炎克雷伯菌对第 3 代头孢菌素耐药检出率分别为 43.0%、37.8%、32.6%;耐碳青霉烯类大肠埃希菌检出率分别为 2.3%、5.7%、1.4%;耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出率分别为 6.1%、8.8%、3.2%;耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌检出率分别为 32.6%、29.0%、27.4%;耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌检出率分别为 66.2%、51.3%、58.0%。见表 4、5。2014—2016 年重要与特殊耐药菌检出率比较见表 6。

表 1 2014—2016 年菌株构成情况[n(%)]			
分类	2014 年	2015 年	2016 年
革兰阳性菌	14 487(33.1)	15 303(31.7)	18 613(30.1)
革兰阴性菌	29 343(66.9)	32 955(68.3)	43 206(69.9)
合计	43 830(100.0)	48 258(100.0)	61 819(100.0)

表 2 2014—2016 年分离前 5 位革兰阴性菌属构成情况[n(%)]				
排名	细菌	2014 年	2015 年	2016 年
1	大肠埃希菌	9 710(33.1)	11 139(33.8)	14 277(33.0)
2	肺炎克雷伯菌	5 700(19.4)	5 508(18.5)	8 189(19.0)
3	铜绿假单胞菌	3 818(13.0)	4 061(12.3)	5 447(12.6)
4	鲍曼不动杆菌	3 713(12.7)	3 503(10.7)	5 030(10.6)
5	阴沟肠杆菌	1 685(5.7)	1 572(4.8)	1 833(4.2)
	合计	24 626(83.9)	25 783(80.1)	34 776(79.5)

表 3 2014—2016 年革兰阴性菌标本来源情况[n(%)]				
排名	标本类型	2014 年	2015 年	2016 年
1	痰	17 116(58.3)	15 738(47.8)	20 030(46.4)
2	尿液	4 097(14.0)	6 964(21.1)	8 166(18.9)
3	血液	1 347(4.6)	2 696(8.2)	3 789(8.8)
4	分泌物	1 206(4.1)	2 144(6.5)	2 864(6.6)
5	伤口脓液	768(2.6)	1 100(3.3)	1 685(3.9)
	合计	24 534(83.6)	28 642(86.9)	36 534(84.6)

表 4 2014—2016 年大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌对常见抗菌药物的耐药率比较(%)

抗菌药物	大肠埃希菌			肺炎克雷伯菌			阴沟肠杆菌		
	2014 年	2015 年	2016 年	2014 年	2015 年	2016 年	2014 年	2015 年	2016 年
	(n=9 710)	(n=11 139)	(n=14 277)	(n=9 710)	(n=5 508)	(n=7 481)	(n=1 214)	(n=1 572)	(n=1 833)
头孢哌酮/舒巴坦	5.6	4.8	6.8	7.5	9.7	10.8	12.2	9.3	16.6
哌拉西林/他唑巴坦	4.3	4.2	4.1	5.6	7.0	6.4	9.7	13.9	12.4
头孢呋辛	64.3	63.2	63.1	40.7	38.2	33.9	—	—	—
头孢他啶	34.0	31.4	31.4	22.3	19.8	16.9	37.7	47.9	34.0
头孢曲松	64.8	61.9	63.2	43.9	36.1	33.6	47.2	50.2	46.9
头孢噻肟	61.7	61.8	58.7	43.4	43.1	31.9	47.5	18.6	41.8
头孢吡肟	35.0	34.1	33.9	20.7	19.6	17.1	21.9	9.3	19.8
头孢西丁	12.7	15.5	14.8	13.2	15.4	14.4	—	—	—
亚胺培南	1.4	4.0	1.2	5.1	7.7	3.1	3.7	6.9	5.8
美洛培南	1.7	2.8	1.1	3.3	4.2	2.7	2.6	4.4	5.3
阿米卡星	4.0	3.6	3.7	5.6	5.4	4.8	4.1	5.0	4.3
庆大霉素	49.4	48.5	48.3	29.8	24.0	21.4	22.4	25.1	20.4

续表 4 2014—2016 年大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌对常见抗菌药物的耐药率比较(%)

抗菌药物	大肠埃希菌			肺炎克雷伯菌			阴沟肠杆菌		
	2014 年	2015 年	2016 年	2014 年	2015 年	2016 年	2014 年	2015 年	2016 年
	(n=9 710)	(n=11 139)	(n=14 277)	(n=9 710)	(n=5 508)	(n=7 481)	(n=1 214)	(n=1 572)	(n=1 833)
环丙沙星	60.9	59.4	60.1	18.2	16.3	15.6	16.0	17.6	16.4
左氧氟沙星	57.9	54.1	54.9	13.3	11.4	12.0	15.0	13.6	13.1
复方磺胺甲恶唑	59.8	61.5	60.5	34.5	31.8	28.3	31.9	32.9	27.1

注：—表示未检测

表 5 2014—2016 年铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌对常见抗菌药物的耐药率比较(%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌			鲍曼不动杆菌		
	2014 年(n=3 818)	2015 年(n=4 061)	2016 年(n=5 447)	2014 年(n=3 713)	2015 年(n=2 914)	2016 年(n=4 279)
哌拉西林	25.1	25.3	25.2	—	—	—
头孢哌酮/舒巴坦	15.4	18.6	19.6	45.0	39.7	43.6
哌拉西林/他唑巴坦	14.9	13.0	14.2	60.4	60.7	60.7
头孢他啶	20.1	16.5	18.5	64.3	55.7	60.5
头孢吡肟	16.9	18.3	18.1	63.6	61.2	62.7
氨曲南	29.7	27.4	25.4	—	—	—
亚胺培南	28.6	26.5	25.6	66.0	52.9	61.0
美洛培南	25.2	25.8	22.4	66.8	51.0	53.9
阿米卡星	10.9	14.2	12.0	42.5	44.6	43.0
庆大霉素	19.7	19.8	18.3	65.1	64.5	64.0
环丙沙星	17.5	18.0	19.7	69.5	71.5	70.8
左氧氟沙星	19.4	21.4	20.8	43.1	48.9	46.2
米诺环素	—	—	—	14.1	18.1	10.5

注：—表示未检测

表 6 2014—2016 年重要与特殊耐药菌检出率比较(%)

项目	2014 年	2015 年	2016 年
大肠埃希菌对第 3 代头孢菌素耐药率	64.3	61.7	61.4
肺炎克雷伯菌对第 3 代头孢菌素耐药率	43.0	37.8	32.6
碳青霉烯类耐药大肠埃希菌检出率	2.3	5.7	1.4
碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌检出率	6.1	8.8	3.2
碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌检出率	32.6	29.0	27.4

3 讨 论

比较 2014—2016 年陕西省细菌耐药监测数据,总体水平与 Mohnarin 和 CHINET 来自全国的大数据一致^[6-8]。具体分析 3 年来革兰阴性菌检出率呈逐年上升趋势,从 2014 年的 66.9% 上升至 2016 年的 69.9%。

标本来源中痰标本比例逐渐下降,血液、尿液、分泌物和脓液标本比例不断上升。分析其原因,与临床医生的认知和检验人员与临床的沟通密切相关。早期临床仅追求送检率,痰标本最易获得,所以送检量大,而忽视了如血液和无菌体液在诊断中的重要意义。随着检验人员与临床不断的沟通,临床医生观念的改变,痰标本送检量降低,血液和无菌体液等有意义的标本量不断上升,从而引起革兰阴性菌标本来源构成的改变。

2014—2016 年大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对第

3 代头孢菌素耐药率呈逐年下降态势。从 2014 年的 43.0% 和 32.6% 下降至 2016 年的 32.6% 和 27.4%。同时发现,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对头孢噻肟的耐药率高于头孢他啶。分析其原因,肠杆菌科细菌对第 3 代头孢菌素的耐药机制主要是耐药菌株携带有超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs) 基因,苏惠婷等^[9] 研究发现,血流感染中耐第 3 代头孢菌素的大肠埃希菌中 ESBLs 基因检出率高,其中 CTX-M 基因所占比例最高,达 40.0%。同时,在欧美国家该类基因也有逐年上升趋势^[10]。位于西北地区的陕西省其大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对第 3 代头孢菌素耐药机制是否与其他地区研究结果相同,尚需进一步研究。

本研究结果显示,碳青霉烯类耐药肠杆菌总体检出率仍维持在较低水平(<10.0%),但 2015 年有上升趋势。2015 年耐碳青霉烯类大肠埃希菌检出率为 5.7%,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出率为 8.8%,均高于 2014 年和 2016 年。耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌和耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌具有下降趋势。革兰阴性杆菌对耐碳青霉烯类的主要机制是产生碳青霉烯酶,目前流行的碳青霉烯酶主要为 A 类 KPC 型,B 类 IMP 型和 VIM 型及 D 类 OXA 型^[11]。谢佳等^[12] 研究发现,我国西南地区耐碳青霉烯类药物临床菌株主要流行 IMP 型和 VIM 型 MBLs,其中以产 blaIMP-9 和产 blaVIM-2 最为常见。陕西省临床常见革兰阴性菌的耐药机制尚需进一步研究。

4 结 论

分析 2014—2016 年陕西省细菌耐药监测数据发现,革兰阴性菌检出率具有逐年上升的趋势。标本来源中痰标本比例逐渐下降,血液、尿液、分泌物和脓液标本比例不断上升,与临床医生的认知和检验人员与临床的沟通密切相关。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对第 3 代头孢菌素耐药率 2014—2016 年呈逐年下降态势。碳青霉烯类耐药肠杆菌总体检出率仍维持在较低水平($<10.0\%$),耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌和耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌具有下降趋势,但耐药机制尚需进一步研究。革兰阴性菌仍是临床分离的主要病原菌,其耐药现象普遍,应加强对细菌耐药的监测,及时了解细菌耐药变化趋势,有效指导临床用药。

参考文献

- [1] 李光辉,朱德妹,汪复,等. 2011 年中国 CHINET 血培养临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013,13(4):241-247.
- [2] 陈宏斌,赵春江,王辉,等. 2007—2013 年医院内获得性肺炎病原菌分布及其耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017,27(1):1-7.
- [3] 陆登辉,万霞,李婵,等. 重症监护室医院获得性泌尿道感染病原菌分析[J]. 中国感染控制杂志, 2015,14(1):63-64.
- [4] 归巧娣,刘文康,苍金荣,等. 2013—2015 年陕西省细菌耐药监测网血培养革兰阳性病原菌变迁及耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2017,32(2):89-91.
- [5] 归巧娣,任健康,苍金荣,等. 2012 年陕西省耐药监测网

ICU 与非 ICU 病房鲍曼不动杆菌耐药监测结果[J]. 国际检验医学杂志, 2013,34(20):2687-2688.

- [6] 李耘,刘健,薛峰,等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín)2007—2008 年报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2011,27(5):323-334.
- [7] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017,17(5):481-491.
- [8] 李耘,吕媛,薛峰,等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín)2011—2012 年革兰阴性菌耐药监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2014,30(3):260-277.
- [9] 苏惠婷,孙坤玲,贾晓炯,等. 耐三代头孢大肠埃希菌血流感染的流行病学调查和危险因素分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2016,35(7):1614-1622.
- [10] HAYAKAWA K, GATTU S, MARCHAIM D, et al. Epidemiology and risk factors for isolation of *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase in a large U. S. Medical Center[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013,57(8):4010-4018.
- [11] PFEIFER Y, CULLIK A, WITTE W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens[J]. Int J Med Microbiol, 2010,300(6):371-379.
- [12] 谢佳,张雪飞,肖胤勃,等. 临床常见革兰阴性菌对碳青霉烯类药物耐药性检测[J]. 热带医学杂志, 2014,14(2):158-161.

(收稿日期:2018-08-06 修回日期:2018-10-12)

(上接第 84 页)

- 直结肠癌研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2016,33(3):587-592.
- [24] 毕德利,王亚旭. microRNA 在结直肠癌中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2011,19(10):2117-2120.
- [25] 韦皓棠. 粪便 miRNA 对结直肠癌的诊断价值[D]. 南宁:广西医科大学, 2017.
- [26] 尹杰,白志刚,蔡军,等. 结直肠癌转移相关 microRNA 探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2015,14(24):2017-2021.
- [27] 刘芳腾,欧阳喜,张官平,等. 循环 miRNA 在结直肠癌诊断中的应用价值[J]. 实用医学杂志, 2016,23(13):2241-2243.
- [28] 傅健飞. 结直肠癌肝转移术前评估-microRNA 标志物和临床病理评估[D]. 杭州:浙江大学, 2015.
- [29] DONG Y, WU W K, WU C W, et al. MicroRNA dysregulation in colorectal cancer: a clinical perspective[J]. Br J Cancer, 2011,104(6):893-898.
- [30] IORIO M V, CROCE C M. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact[J]. J Clin Oncol, 2009,27(34):5848-5856.
- [31] 全天一,徐学虎,伍尚标,等. 血液中 miRNA 用于结直肠癌早期诊断的前期研究[J]. 临床军医杂志, 2013,41(4):

355-356.

- [32] 李阳,甄潮辉,黄楷,等. MicroRNA-21 对结直肠癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 岭南现代临床外科, 2016,16(5):546-552.
- [33] STRILLACCI A, GRIFFONI C, SANSONE P, et al. MiR-101 downregulation is involved in cyclooxygenase-2 overexpression in human colon cancer cells[J]. Exp Cell Res, 2009,315(8):1439-1447.
- [34] WANG X, LI M, WANG Z, et al. Silencing of long non-coding RNA MALAT1 by miR-101 and miR-217 inhibits proliferation, migration, and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. J Biol Chem, 2015,290(7):3925-3935.
- [35] FERRACIN M, VERONESE A, NEGRINI M. Micromarkers: miRNAs in cancer diagnosis and prognosis[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2010,10(3):297-308.
- [36] LANZA G, FERRACIN M, GAFÀ R, et al. mRNA/microRNA gene expression profile in microsatellite unstable colorectal cancer[J]. Mol Cancer, 2007,6(1):54.

(收稿日期:2018-07-28 修回日期:2018-10-04)