

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.11.011

· 论 著 ·

东莞地区耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的临床分布及耐药性

郭主声, 黄国宾, 胡继华, 张 莉, 林偲思, 谢树金, 陈桂铃, 冯 森, 周 静, 朱学海, 周谋清, 梁振刚
(中山大学附属东华医院, 广东 东莞 523110)

[摘要] **目的** 了解东莞地区耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)的临床分布及其耐药性。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月—2016 年 6 月东莞市 22 所二级甲等及以上参加细菌耐药监测的医疗机构的住院患者分离的 CRE 菌株,应用 WHONET 5.6 软件进行耐药性分析。**结果** 共检出 CRE 71 株,检出率 0.34%(71/20 713)。CRE 来源患者主要为 15~60 岁(53 株,74.65%);男性(46 株,64.79%);来源科室主要为重症监护病房(36 株,50.70%);来源标本主要为痰(34 株,47.89%),其次为尿(11 株,15.49%)、伤口分泌物(6 株,8.45%);感染类型主要为医院感染(64 株,90.14%);主要来源于三级医院(56 株,78.87%)。三级医院 CRE 检出率为 0.41%(56/13 677),二级医院为 0.21%(15/7 036)。71 株 CRE 对亚胺培南均耐药,对美罗培南耐药率 81.12%,耐药率<40%的药物仅有阿米卡星(21.38%)和妥布霉素(38.79%),对复方磺胺甲噁唑的耐药率为 48.23%,而对氟喹诺酮类、第三代头孢菌素及其含酶抑制剂等药物的耐药率均超过 60%。**结论** 东莞地区医疗机构 CRE 检出率低于全国及其他省份,应针对 CRE 检出的重点人群、科室采取有效预防控制措施,合理使用抗菌药物。

[关键词] 耐碳青霉烯类肠杆菌; 抗菌药物; 药敏试验; 耐药性

[中图分类号] R378.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)11-1040-04

Clinical distribution and antimicrobial resistance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Dongguan

GUO Zhu-sheng, HUANG Guo-bin, HU Ji-hua, ZHANG Li, LIN Si-si, XIE Shu-jin, CHEN Gui-ling, FENG Sen, ZHOU Jing, ZHU Xue-hai, ZHOU Mou-qing, LIANG Zhen-gang
(Dongguan Tungwah Hospital, Sun Yat-sen University, Dongguan 523110, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical distribution and antimicrobial resistance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in Dongguan. **Methods** CRE isolated from hospitalized patients in 22 secondary and above medical institutions which participated in bacterial monitoring in Dongguan between January 2015 and June 2016 were retrospectively analyzed, antimicrobial resistance was analyzed by WHONET 5.6 software. **Results** A total of 71 CRE isolates were detected, with a isolation rate of 0.34% (71/20 713). 53 strains(74.65%) of CRE were isolated from patients aged 15 - 60 years old; 46(64.79%) were from male patients; CRE were mainly isolated from patients in intensive care unit(36 strains,50.70%); the main specimen was sputum(34 strains, 47.89%), followed by urine (11 strains,15.49%) and wound secretion(6 strains,8.45%); the main infection type was healthcare-associated infection (64 strains, 90.14%); CRE were mainly distributed in tertiary hospitals(56 strains,78.87%), the isolation rate of CRE in tertiary and secondary hospitals were 0.41% (56/13 677) and 0.21% (15/7 036) respectively. 71 strains of CRE were all resistant to imipenem, resistance rate to meropenem was 81.12%, only amikacin and tobramycin had drug resistance rates of <40% (21.38% and 38.79% respectively), resistance rate to trimethoprim/sulfamethoxazole was 48.23%, while resistance rates to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins, and enzyme inhibitors were all>60. **Conclusion** The isolation rate of CRE in Dongguan is lower than that of the

[收稿日期] 2016-10-20

[基金项目] 2015 年度中华医院感染控制研究基金(ZHYY2015-0015)

[作者简介] 郭主声(1980-),男(汉族),广东省汕尾市人,主任技师,主要从事细菌耐药性监测和耐药机制研究。

[通信作者] 郭主声 E-mail:gzs_2012@163.com

whole nation and the other provinces, effective prevention and control measures should be taken according to the key population and departments that isolated CRE, antimicrobial use should be rational.

[Key words] carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; antimicrobial agent; antimicrobial susceptibility testing; drug resistance

[Chin J Infect Control, 2017, 16(11): 1040 - 1043]

目前,碳青霉烯类药物是治疗革兰阴性杆菌感染特别是肠杆菌科细菌感染的最强效药物之一,一旦发生耐碳青霉烯类药物的病原菌感染,临床治疗将会面临极大困难。耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)已在很多国家出现和报道^[1-3]。我国 CRE 检出率总体不高,且大多数 CRE 集中在三级医院,二级医院较少,但处于逐年上升的趋势。卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín)显示我国三级医院大肠埃希菌中 CRE 的检出率近 4 年间未明显升高,为 1%~2.4%,而肺炎克雷伯菌中 CRE 的检出率逐年上升,从 2009 年的 3.2% 上升至 2012 年的 6.0% 以上。且尚有较多文献报道我国 CRE 检出率存在地域差异^[4-8]。东莞地区自从 2014 年 11 月在市卫计委和市医院感染管理质量控制中心牵头成立东莞耐药监测网以来,要求全市所有医院分离到怀疑为 CRE 菌株者,应按《东莞地区医疗机构耐碳青霉烯类肠杆菌感染预防与控制指引(试行)》的要求将菌株送到质控中心复核。为确切了解该地区近年来 CRE 对常用抗菌药物的耐药状况及耐药性变迁,该研究对东莞地区医院 2015 年 1 月—2016 年 6 月临床分离的 CRE 病原菌分布及耐药情况进行分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 细菌来源 2015 年 1 月—2016 年 6 月东莞市 22 所二级甲等及以上参加细菌耐药监测的医疗机构的住院患者分离的 CRE,剔除同一患者同一次发病重复分离的菌株,获得 71 株 CRE。

1.2 试剂与仪器 ATB 和 VITEK 2 Compact 全自动细菌检测分析系统,购自法国生物梅里埃公司,药敏纸片均购于英国 OXOID 公司,M-H 琼脂平板购于广州迪景微生物有限公司。

1.3 菌株鉴定及药敏试验 细菌的分离培养按照《全国临床检验操作规程》^[9]操作进行,先分离出需

鉴定的纯菌后,根据菌落生长形态、革兰染色镜下形态及相应的生化试验鉴定到种。以美罗培南或亚胺培南纸片法(K-B 法)或最低抑菌浓度(MIC)测定法检测革兰阴性肠杆菌对碳青霉烯类抗生素的敏感性,不敏感菌株以改良 Hodge 试验进行碳青霉烯酶表型确诊试验。对于碳青霉烯类药物(亚胺培南、美罗培南)其中一种不敏感的肠杆菌科细菌初筛为 CRE。按美国临床实验室标准化协会(CLSI)2015 年版标准判断结果^[10]。

1.4 质控菌株 实验所采用的质控标准菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922 和肺炎克雷伯菌 ATCC 700603,购自卫生部临床检验中心。

1.5 统计分析 应用 WHONET 5.6 统计软件进行分析处理。

2 结果

2.1 临床分布情况 71 株 CRE 的临床分布。患者年龄:0~14 岁 4 株(5.63%),15~60 岁 53 株(74.65%),>60 岁 14 株(19.72%)。患者性别:男性 46 株(64.79%),女性 25 株(35.21%)。科室分布:重症监护病房(ICU)36 株(50.70%),神经外科 13 株(18.31%),神经内科 10 株(14.08%),呼吸内科及其他科室各 6 株(各占 8.45%)。标本来源:痰 34 株(47.89%),尿 11 株(15.49%),伤口分泌物 6 株(8.45%),血、咽拭子及腹腔引流液各 4 株(各占 5.63%),胆汁 2 株(2.82%),其他标本 6 株(8.45%)。感染类型:医院感染 64 株(90.14%),社区感染 7 株(9.86%)。医院级别:三级医院 56 株(78.87%),二级医院 15 株(21.13%)。

2.2 常见肠杆菌科细菌中 CRE 检出情况 22 所医院共分离出肠杆菌科细菌 20 713 株,其中 CRE 71 株,检出率为 0.34%;三级医院 CRE 检出率为 0.41%(56/13 677),二级医院为 0.21%(15/7 036)。常见肠杆菌科细菌中 CRE 检出率及 Hodge 试验阳性率见表 1。

表 1 不同肠杆菌科细菌 CRE 检出及 Hodge 试验阳性情况
Table 1 Results of isolation and Hodge testing of different species of CRE

肠杆菌	总菌株数	CRE 株数	CRE 检出率 (%)	Hodge 试验阳性率 (%)
肺炎克雷伯菌	4 762	28	0.59	89.29
大肠埃希菌	10 797	15	0.14	86.67
阴沟肠杆菌	893	12	1.34	83.33
弗劳地柠檬酸杆菌	272	6	2.21	83.33
变形杆菌属	433	4	0.92	75.00
其他肠杆菌科细菌	3 556	6	0.17	83.33
合计	20 713	71	0.34	85.92

2.3 CRE 对常用抗菌药物的药敏情况分析 71 株 CRE 对亚胺培南均耐药,对美罗培南耐药率 81.12%。耐药率 < 40% 的药物仅有阿米卡星 (21.38%) 和妥布霉素 (38.79%),对复方磺胺甲噁唑的耐药率为 48.23%,而临床广泛使用的氟喹诺酮类、第三代头孢菌素及其含酶抑制剂等药物的耐药率均超过 60%。见表 2。

表 2 71 株 CRE 对常用抗菌药物的药敏试验结果 (%)

Table 2 Antimicrobial susceptibility testing results of 71 strains of CRE to commonly used antimicrobial agents (%)

抗菌药物	耐药率	中介率	敏感率
氨苄西林	94.32	2.74	2.94
氨苄西林/舒巴坦	96.72	0.00	3.28
哌拉西林	63.25	4.02	32.73
哌拉西林/他唑巴坦	69.16	11.61	19.23
头孢唑林	96.16	3.84	0.00
头孢呋辛	68.92	4.43	26.65
头孢他啶	86.85	4.03	9.12
头孢曲松	92.91	0.00	7.09
头孢噻肟	90.47	2.40	7.13
头孢吡肟	63.45	17.31	19.24
头孢哌酮/舒巴坦	79.15	12.50	8.35
头孢西丁	61.10	7.18	31.72
氨基南	73.37	3.34	23.29
亚胺培南	100.00	0.00	0.00
美罗培南	81.12	3.82	15.06
厄他培南	84.78	4.36	10.86
阿米卡星	21.38	2.85	75.77
庆大霉素	63.20	4.66	32.14
妥布霉素	38.79	32.60	28.61
左氧氟沙星	66.32	5.33	28.35
环丙沙星	65.25	11.91	22.84
复方磺胺甲噁唑	48.23	0.00	51.77

3 讨论

近几年来全国细菌耐药监测报告肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率全国为 7.6%,各地区为 0.5%~20.0%;大肠埃希菌对碳青霉烯类的耐药率

全国为 1.9%,各地区为 0.3%~5.7%^[11-16]。本次调查 CRE 检出率仅 0.34%,低于其他省市地区,然而该地区阴沟肠杆菌 CRE 检出率较高,为 1.34%。

本次调查 CRE 检出率较高的患者人群主要为成年人、男性,来源科室主要为 ICU。本地区调查资料显示 0~14 岁检出 4 株,且均为小于 1 岁患者,均为肺炎克雷伯菌,其中 2 例感染,2 例定植,值得高度重视。儿童抗菌药物的使用,尤其广谱抗菌药物的使用应严格监管。ICU 是医院急危重患者救治的区域,由于患者病情危重,免疫力低下,介入治疗多,造成各种感染高发,并且有些患者长期大量使用广谱抗菌药物,造成病原体检出率和耐药率居高不下。从不同级别的医院来看,CRE 菌株主要分布于三级医院,共 56 株,占 78.87%,二级医院共 15 株,占 21.13%,这可能是由于三级医院收治的患者多为由基层医院转来的危重患者,抗菌药物使用率高,使用周期长。本次调查 CRE 医院感染 64 株,占 90.14%,社区感染 7 株,占 9.86%。提醒我们超级耐药细菌的预防与控制不仅仅是限于各级医院,社区卫生服务站、药店、畜牧业抗菌药物的监管同样责无旁贷^[15]。

71 株 CRE 对常见抗菌药物的药敏试验结果表明,对临床较少使用的抗菌药物如阿米卡星、妥布霉素等的耐药率较低,而临床广泛使用的碳青霉烯类、氟喹诺酮类、哌拉西林/他唑巴坦、第三代头孢菌素及其含酶抑制剂的耐药率较高。提示在多重耐药菌高检出率时期,抗菌药物选择的多样性是有必要的。继续加强碳青霉烯类等特殊级抗菌药物的管理,重视第三代头孢菌素、氟喹诺酮类药物的管理与合理使用,对遏制 CRE 超级细菌的产生有重要意义^[15-17]。

东莞地区自 2015 年开展细菌耐药监测以来,定期对参加细菌耐药监测单位的技术人员统一进行规范的培训。按照东莞市细菌耐药监测网工作要求及时录入 WHONET 系统并及时上传至东莞市医院感染管理质量控制中心,最后复核并汇总分析东莞地区市、镇级医院细菌耐药资料。该调查首次全面客观的分析了东莞地区 CRE 检出状况及耐药性,这对指导该市各级医院临床医生更加准确的经验性用药,以及制定医院感染防控措施、控制耐药菌株的传播流行等均具有重要的意义。

[参考文献]

[1] 李耘,吕媛,薛峰,等.中国细菌耐药监测研究 2013 至 2014

- 年肠杆菌科及嗜血杆菌监测报告[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(2):103-119.
- [2] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 全国细菌耐药监测网. 2015 年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国执业药师, 2016, 13(3): 3-8.
- [3] 徐艳, 杨怀, 牟霞, 等. 三甲医院近三年 CRE 感染特征分布及发生率变迁所带来的思考[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(18):4189-4191.
- [4] 赵慧铮, 师志云, 李刚, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药性分析与分子流行病学研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(3):494-497.
- [5] 宋婷, 俞蕙. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌的感染现状及治疗进展[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3):234-236.
- [6] 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.
- [7] 张冀霞, 刘颖梅, 陈宏斌, 等. 我国产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的基因型及流行病学研究[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(2): 116-120.
- [8] 殷小基, 张丽华. 2010 年东莞东华医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染控制杂志, 2012, 11(5):385-387.
- [9] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜, 等. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社, 2006:917-918.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Twenty-second informational supplement[S]. CLSI, 2015, M100-S25.
- [11] 徐安, 卓超, 苏丹虹, 等. 2005—2014 年 CHINET 克雷伯菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 267-274.
- [12] 王爱华, 徐安, 肖书念, 等. 广东省细菌耐药监测网 2014 年细菌耐药性监测[J]. 中国抗生素杂志, 2016, 41(4):289-295.
- [13] 张小江, 杨启文, 孙宏莉, 等. 2014 年北京协和医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3):315-322.
- [14] 郭燕, 杨洋, 朱德妹, 等. 2014 年上海市细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2):105-116.
- [15] 张华, 李光辉, 陈伯义, 等. 中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(24):1847-1856.
- [16] 徐英春, 肖永红, 卓超, 等. 中国碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的流行病学和防控策略[J]. 中国执业药师, 2013, 10(4):3-8.
- [17] 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.

(本文编辑:周鹏程、陈玉华)

(上接第 1039 页)

- [22] Ludwig H, Zojer N. Supportive care in multiple myeloma[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2007, 20(4): 817-835.
- [23] Oken M, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma[J]. Am J Med, 1996, 100(6): 624-628.
- [24] Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia[J]. N Engl J Med, 2005, 353(10): 977-987.
- [25] Blanco B, Pérez-Simón JA, Sánchez-Abarca LI, et al. Bortezomib induces selective depletion of alloreactive T lymphocytes and decreases the production of Th1 cytokines[J]. Blood, 2006, 107(9): 3575-3583.
- [26] Nencioni A, Schwarzenberg K, Brauer KM, et al. Proteasome inhibitor bortezomib modulates TLR4-induced dendritic cell activation[J]. Blood, 2006, 108(2): 551-558.
- [27] Nencioni A, Garuti A, Schwarzenberg K, et al. Proteasome inhibitor-induced apoptosis in human monocytederived dendritic cells[J]. Eur J Immunol, 2006, 36(3): 681-689.
- [28] Sun K, Welniak LA, Panoskaltis-Mortari A, et al. Inhibition of acute graft-versus-host disease with retention of graft-versus-tumor effects by the proteasome inhibitor bortezomib[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(21): 8120-8125.
- [29] Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells[J]. Cancer Res, 2001, 61(7): 3071-3076.

(本文编辑:左双燕)