

威海地区 8 家医院 ICU 与非 ICU 呼吸道来源 G⁻ 菌感染的分布特点和耐药性分析

刘海珠 李进红 徐静 孙梅 王颖

作者单位: 264200 山东威海, 威海市立医院中心实验室(刘海珠、孙梅), 内分泌科(王颖);

264400 山东威海, 威海市妇幼保健院检验科(李进红);

264400 山东威海, 荣成市中医院检验科(徐静)

通信作者: 王颖, Email: 616081896@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.01.005

【摘要】 目的 分析威海地区重症加强治疗病房(ICU)与非 ICU 呼吸道革兰阴性(G⁻)菌的分布特点及耐药性, 辅助临床制定合理的用药方案。**方法** 收集 2017 年 10 月 1 日—2018 年 9 月 30 日威海市细菌监测网 8 家教学医院 3 620 株呼吸道来源 G⁻ 菌, 按照统一方案进行细菌耐药性监测, 采用纸片扩散法(K-B 法)、自动化仪器法和 E 试验法进行药敏试验, 按照美国临床实验室标准化协会(CLSI)2017 年版标准判读结果, 应用 Whonet 5.6 软件统计分析呼吸道标本分离菌的分布及耐药性。**结果** 8 家医院共检出 3 620 株 G⁻ 菌, 其中 ICU 有 665 株(占 18.37%), 非 ICU 有 2 955 株(占 81.63%); ICU 与非 ICU 呼吸道标本分离的 G⁻ 杆菌均以肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌 3 种类型为主, 具有广泛耐药性。来自 ICU 和非 ICU 的肺炎克雷伯菌对氨苄西林/舒巴坦和头孢曲松的耐药率均在 30% 以上, 但对阿米卡星、亚胺培南和美罗培南的耐药率均相对较低; 来自 ICU 和非 ICU 的鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率分别为 61.6%、52.0%, 未检出对替加环素和多黏菌素的耐药株; 来自 ICU 和非 ICU 的铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率分别为 13.6%、10.3%。**结论** ICU G⁻ 菌感染发生率高且耐药广泛。临床应根据患者病原菌的耐药情况合理选用抗菌药物, 实施针对性治疗, 提高治疗效果。

【关键词】 呼吸道感染; 病原菌; 耐药性; 重症加强治疗病房; 监测

基金项目: 山东省保健科技协会科学技术课题(SDBJKT20180035)

Distribution and drug resistance analyses of Gram-negative bacterial infections in respiratory tract from ICU and non-ICU sources of eight hospitals in Weihai area

Liu Haizhu, Li Jinhong, Xu Jing, Sun Mei, Wang Ying. Central lab, Weihai Municipal Hospital, Weihai 264200, Shandong, China (Liu HZ, Sun M); Department of Endocrinology, Weihai Municipal Hospital, Weihai 264200, Shandong, China (Wang Y); Department of Laboratory, Weihai Maternal and Child Health Hospital, Weihai 264400, Shandong, China (Li JH); Department of Laboratory, Weihai Rongcheng Center Hospital, Weihai 264400, Shandong, China (Xu J)

Corresponding author: Wang Ying, Email: 616081896@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the distribution characteristics and drug resistance of respiratory gram-negative (G⁻) bacteria in intensive care unit (ICU) and non-ICU in Weihai area, and to assist clinical development of rational application of drug regimen. **Methods** From October 1, 2017 to September 30, 2018, 3 620 strains of bacteria from respiratory source in 8 Weihai bacteria monitoring network teaching hospitals were collected, and according to the unified method, the bacterial drug resistance surveillance was carried out; the paper disc diffusion method (K-B method), automatic instrument and E test method were used to perform drug sensitive tests, according to the standards in 2017 Edition of American Clinical Laboratory Standardization Institute (CLSI), the results were interpreted, and Whonet 5.6 software was applied to statistically analyze the distribution and drug resistance of the bacteria isolated from the respiratory tract specimens. **Results** A total of 3 620 gram negative strains of bacteria were detected from 8 hospitals, including 665 strains from ICU (18.37%) and 2 955 strains from non-ICU (81.63%); the G⁻ bacilli isolated from both ICU and non-ICU respiratory tract specimens were dominated by *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*, and their drug resistances were extensive. The drug

resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* from ICU and non-ICU to ampicillin/sulbactam and ceftriaxone were above 30%, but the rates to amikacin, imipenem and meropenem were relatively low; the drug resistance rates of *Acinetobacter baumannii* from ICU and non-ICU to imipenem were 61.6%, 52.1% respectively and there was no strain resistance to tegacycline and polymyxin; the drug resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* from ICU and non-ICU to imipenem were 13.6% and 10.3%, respectively. **Conclusion** The incidence of ICU G^- bacteria infection is high, and the drug resistance is extensive, so it is necessary to select appropriate antimicrobial agents according to the patient's pathogen resistance, and carry out targeted treatment to improve the therapeutic effect.

[Key words] Respiratory tract infection; Pathogenic bacteria; Drug resistance; Intensive care unit; Monitoring

Fund program: Scientific and Technological Issues of Shandong Health Science and Technology Association (SDBJKT20180035)

重症加强治疗病房(intensive care unit, ICU)患者多病情危重并伴随多种慢性疾病,免疫功能低下,患者体内正常微生物群被破坏,导致呼吸道需氧革兰阴性(G^-)菌过度生长,更容易发生呼吸道感染,甚至引发感染并发症^[1-2]。已有研究表明,ICU的感染发生率远高于普通病房,其病原菌种类多且耐药率高;同时由于ICU广谱抗菌药物的频繁使用,导致耐药菌株的出现增多,病原菌对抗菌药物的敏感性也发生较大改变^[3-4]。为了解威海地区ICU患者 G^- 杆菌感染的分布特点和耐药趋势,探讨其流行病学特征,为临床治疗提供科学可靠的实验诊断依据,以减少多重耐药菌株的出现及播散。现将2018年威海地区8家医院呼吸道标本分离菌的耐药检测结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集2017年10月1日—2018年9月30日威海市细菌耐药监测网8家医院(包括3家三级甲等综合性医院、4家专科三级甲等医院、1家二级甲等医院)所有鼻咽拭子、痰液、支气管肺泡灌洗液、支气管吸取物等呼吸道来源的 G^- 菌(仅分析相同患者的第一株细菌,剔除重复菌株)。

1.2 仪器与试剂 受试抗菌药物纸片购自英国OXOID公司;采用血琼脂平板、麦康凯平板及含万古霉素巧克力平板,流感嗜血杆菌采用嗜血杆菌属培养基(HTM)加SRI58营养补充剂,试剂均购自法国梅里埃公司;VITEK 2 Compact全自动鉴定药敏仪器购自法国梅里埃公司;Microscan WalkAway-9购自德国西门子公司;BioTyper™ MALDI-TOF购自德国布鲁克公司。

1.3 质控菌株 大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853、流感嗜血杆菌 ATCC 49247。

1.4 检测方法

1.4.1 细菌培养与鉴定 鼻咽拭子接种于血琼脂平

板,下呼吸道标本分别接种于血琼脂平板、麦康凯平板、含万古霉素巧克力平板,置于35℃左右5%CO₂培养箱培养48h,采用全自动鉴定仪鉴定细菌。苛氧菌采用BioTyper™ MALDI-TOF鉴定。

1.4.2 药敏试验 参照2017年美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)推荐方法进行药敏试验和判读^[5],采用纸片扩散法(K-B法)或自动化仪器法。

1.4.3 β -内酰胺酶检测 采用头孢硝噻吩纸片检测流感嗜血杆菌 β -内酰胺酶。

1.5 统计学方法 所有数据均应用WHONET 5.6软件进行统计分析。

2 结果

2.1 G^- 菌在各科室分布情况 8家医院呼吸道标本共检出3 620株 G^- 菌,其中ICU 665株(占18.37%),非ICU 2 955株(占81.63%)。就单个科室而言,ICU菌株检出率最高,其次为呼吸内科(15.97%)、神经外科(11.93%)。见表1。

2.2 不同种类 G^- 菌分布情况 ICU与非ICU常见病原菌的种类相同,但排序略有差异。ICU病原菌检出株数前3位依次为肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌;非ICU病原菌检出株数前3位依次为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌。见表2。

2.3 ICU与非ICU主要 G^- 杆菌的耐药性 来自ICU和非ICU的肺炎克雷伯菌对氨苄西林/舒巴坦和头孢曲松的耐药率均在30%以上,但对阿米卡星、亚胺培南和美罗培南的耐药率均相对较低;来自ICU和非ICU的鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率分别为61.6%、52.0%,未检出对替加环素和多黏菌素的耐药株;来自ICU和非ICU的铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率分别为13.6%、10.3%。见表3。

表 3 ICU 与非 ICU 呼吸道分离的主要 G⁻ 杆菌对抗菌药物的耐药率

抗菌药物	肺炎克雷伯菌(%)		铜绿假单胞菌(%)		鲍曼不动杆菌(%)	
	ICU (n = 185)	非 ICU (n = 628)	ICU (n = 142)	非 ICU (n = 144)	ICU (n = 151)	非 ICU (n = 438)
氨苄西林 / 舒巴坦	40.0	32.5			56.5	
哌拉西林 / 他唑巴坦	6.5	31.5	17.0	7.5	53.1	
头孢哌酮 / 舒巴坦	8.6	2.9	21.2	11.2	18.2	
哌拉西林			27.3	13.1		
头孢唑啉	40.8					
头孢呋辛钠	40.7	33.0				
头孢曲松	37.4	23.9				
头孢他啶	10.3	11.1	19.3	11.3	68.2	62.4
头孢吡肟	12.1	8.7	17.0	10.1	64.3	57.1
头孢西丁	1.1	2.9				
氨基南	21.5	17.2	31.1	20.7		
厄他培南	0.0	0.0				
亚胺培南	2.8	1.0	13.6	10.3	61.6	52.0
美罗培南	3.2	1.6	11.9	8.2	75.0	69.0
阿米卡星	0.9	1.2	1.1	3.9	42.0	40.8
庆大霉素	24.3	15.0	2.3	6.2	51.2	50.6
妥布霉素	7.7	5.1	2.2	1.9	38.6	47.0
环丙沙星	17.8	15.3	5.7	12.4	65.9	57.0
左旋氧氟沙星	12.1	11.6	8.0	14.9	48.8	45.6
复方新诺明	33.3	27.7			60.0	50.9
多黏菌素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
替加环素	0.0	0.0			0.0	0.0
米诺环素					20.4	17.7

注:空白表示无此项

表 1 3 620 株 G⁻ 菌在各科室的检出情况

科室	检出数(株)	检出率(%)
ICU	665	18.37
非 ICU	2 955	81.63
呼吸内科	578	15.97
神经外科	432	11.93
神经内科	236	6.52
普外科	352	9.72
肿瘤科	178	4.92
血液科	98	2.71
老年病科	92	2.54
骨科	90	2.49
儿科	89	2.46
急诊病房	89	2.46
门急诊	86	2.38
化疗科	86	2.37
烧伤整形科	78	2.15
感染科	72	1.99
消化内科	64	1.77
心内科	61	1.68
肾内科	49	1.35
内分泌科	43	1.19
皮肤科	42	1.16
风湿科	39	1.08
肝胆外科	36	0.99
口腔科	35	0.97
心胸外科	30	0.83

表 2 3 620 株 G⁻ 菌在 ICU 与非 ICU 的分布情况

病原菌	ICU (n = 665)		非 ICU (n = 2 955)	
	检出数(株)	检出率(%)	检出数(株)	检出率(%)
铜绿假单胞菌	142	21.35	1 144	38.71
肺炎克雷伯菌	185	27.82	628	21.25
鲍曼不动杆菌	151	22.71	438	14.82
流感嗜血杆菌	19	2.86	171	5.79
嗜麦芽窄食单胞菌	40	6.01	146	4.94
大肠埃希菌	26	3.91	116	3.93
阴沟杆菌	16	2.41	62	2.10
产气杆菌	16	2.41	52	1.76
卡他莫拉菌	3	0.45	46	1.56
黏质沙雷氏菌	17	2.56	29	0.98
产酸克雷伯菌	8	1.20	22	0.75
奇异变形杆菌	11	1.65	14	0.47
其他	31	4.66	87	2.94
合计	665	100.00	2 955	100.00

通气设备使用频繁,其感染后的发病率和病死率较高^[6-7],因此探讨 ICU 与非 ICU 患者呼吸道病原菌的分布及耐药性对指导临床有效治疗有重要意义。临床病原菌的菌群构成不断波动变化,其耐药特性也随之改变^[8]。部分医师在病原体不明确时经验用药,可能造成抗菌药物滥用的发生率增高,加重病原菌耐药,增加控制感染和治疗的难度。因此,临床治疗前应根据微生物培养及药敏结果,制定合理有效的抗菌药物治疗方案。

3 讨论

呼吸道感染属于临床常见感染性疾病,ICU 患者由于免疫缺陷、基础疾病严重、人工气道或机械

本研究检测结果显示, ICU 与非 ICU 呼吸道标本分离的主要 G⁻ 杆菌为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌, 与 Chung 等^[9]的研究结果一致。鲍曼不动杆菌是引起医院(特别是 ICU)获得性肺炎的主要条件致病菌, 其感染率呈逐年上升趋势, 且对多种抗菌药物表现出较强的耐药性, 给临床治疗带来极大困难^[10]。本研究表明, 鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率高达 61.6%, 仅对头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素的耐药率相对较低, 替加环素是米诺环素的衍生物, 体外药敏结果显示其对鲍曼不动杆菌也具有较好的抗菌活性^[11-12], 有条件的实验室可以开展替加环素的耐药性监测, 但应注意不同药敏方法、不同培养基、不同判断标准对不动杆菌耐药结果存在较大差异, 临床使用替加环素还应注意其适应证^[13]。

铜绿假单胞菌是 ICU 感染的次位常见条件致病菌, 对多种抗菌药物具有耐药性。本研究显示, ICU 和非 ICU 铜绿假单胞菌的检出率分别为 21.35%、38.71%, 分离自 ICU 的铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 13.6%、11.9%, 而非 ICU 分别为 10.3%、8.2%。铜绿假单胞菌对阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素等氨基糖苷类药物的耐药率相对较低, 但此类药物有耳毒性、肾毒性等不良特性, 临床不推荐单独用于抗感染治疗。

肺炎克雷伯菌也是院内呼吸道感染的常见机会致病菌^[14], 本研究中 ICU 与非 ICU 的肺炎克雷伯菌对厄他培南和替加环素均无耐药情况出现, 对氨苄西林/舒巴坦和头孢呋辛钠的耐药率在 30% 以上, 但对阿米卡星、亚胺培南和美罗培南的耐药率相对较低。临床医师应结合患者临床症状以及培养、药敏结果综合分析, 从而实现对患者个性化治疗, 同时采取相应的院感干预措施, 严格执行医务人员手卫生, 控制耐药菌株在院内扩散。

综上所述, ICU 标本分离株对抗菌药物的耐药率较高, 可能与患者免疫力低下以及长期使用广谱抗菌药物有关, 但同时非 ICU 分离的耐药菌株数也较多, 说明院内耐药形势非常严峻。因此, 临床应积极完善监测系统, 制定适当的感染控制计划, 有效切断感染源, 重点掌握耐药菌株的流行趋势与耐药规律, 根据药敏结果制定正确的用药方案, 以遏制当地分离株传播和耐药性发展, 从整体上降低院内感染的发生率。

参考文献

- 冯婷婷, 于波心, 张亚杰, 等. 普通病房与 ICU 老年病人下呼吸道感染革兰阴性菌分布及耐药性分析[J]. 实用老年医学, 2018, 32(6): 585-588. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2018.06.024.
- Frencken JF, BHJ W, Plantinga NL, et al. Associations between enteral colonization with gram-negative bacteria and intensive care unit-acquired infections and colonization of the respiratory tract [J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(4): 497-503. DOI: 10.1093/cid/cix824.
- 李静. 重症加强治疗病房肺癌病原菌分布及耐药性分析[J]. 北方药学, 2018, 15(7): 187-188.
- 翁志骏, 陈险峰, 胡海清. ICU 呼吸道标本病原菌分布及耐药性分析[J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10(4): 234-236. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.04.012.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S21. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-first informational supplement [S]. Wayne, PA: CLSI, 2013.
- 顾茵, 宋志芳, 潘祝平, 等. 机械通气合并下呼吸道感染和多器官功能障碍患者的预后因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2001, 13(12): 732-734. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2001.12.008.
- Wang Y, Zhang R. Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in ventilator-associated pneumonia at a local hospital of north-eastern China [J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 2249-2255. DOI: 10.2147/IDR.S172598. eCollection 2018.
- 黄春英. 我院痰培养阳性的院内下呼吸道感染住院患者细菌分布及细菌药敏情况研究[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2018, 7(2): 199-200.
- Chung DR, Song JH, Kim SH, et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(12): 1409-1417. DOI: 10.1164/rccm.201102-0349OC.
- Ratjen A, Yau Y, Wettlaufer J, et al. In vitro efficacy of high-dose tobramycin against *Burkholderia cepacia* complex and *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from cystic fibrosis patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(1): 711-713. DOI: 10.1128/AAC.04123-14.
- Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Tigecycline activity tested against multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. isolated in US medical centers (2005-2009) [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 69(2): 223-227. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.020.
- 杜小幸, 王海萍, 傅鹰, 等. 不同药敏方法检测替加环素对鲍曼不动杆菌敏感性的比较[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(7): 598-603. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2013.07.008.
- Liu JW, Ko WC, Huang CH, et al. Agreement assessment of tigecycline susceptibilities determined by the disk diffusion and broth microdilution methods among commonly encountered resistant bacterial isolates: results from the tigecycline in vitro surveillance in Taiwan (TIST) study, 2008 to 2010 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(3): 1414-1417. DOI: 10.1128/AAC.05879-11.
- 唐发琴, 唐枫桢. 335 株肺炎克雷伯菌的感染分布及耐药性分析[J]. 微量元素与健康研究, 2018, 35(5): 43-44.

(收稿日期: 2019-03-10)

(本文编辑: 张耘菲)