

医院血流感染的病原菌分布及抗菌药物的耐药性研究

范蓉¹, 武智聪¹, 杨淑岭², 李玉雪¹, 张华俐¹, 李立新¹, 苏喜改¹ (1. 河北省石家庄市第一医院, 石家庄 050011; 2. 河北省石家庄市第五医院, 石家庄 050011)

摘要 目的: 研究医院血流感染的病原菌分布及对常用抗菌药物的耐药性, 为临床合理使用抗菌药物提供依据。方法: 对 31144 份临床送检的血标本进行细菌培养、鉴定和药敏试验, 应用 WHONET 5.6 对药敏结果进行统计分析。结果: 31144 份血培养标本中共分离到 1653 株病原菌, 检出率为 5.3%。分离得到的 1653 株病原菌中: 革兰阴性菌检出 972 株 (检出率 58.8%); 革兰阳性菌检出 469 株 (检出率 28.4%); 真菌检出 212 株 (检出率 12.8%)。产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌的检出率分别为 53.5% 及 41.1%, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 和凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS) 的检出率分别为 38.5% 及 77.2%。革兰阴性菌和革兰阳性菌两者耐药率无显著性差异。大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率为 3.5%~4.9%。未发现耐万古霉素和利奈唑胺葡萄球菌。结论: 血流感染病原菌种类多, 耐药情况复杂, 定期对病原菌分布和耐药情况进行监测, 可以指导临床合理使用抗菌药物。

关键词: 医院感染; 病原菌分布; 抗菌素耐药性; 合理用药; 药敏试验

中图分类号: R978.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)06-0804-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.06.018

A Study on the Distribution of Pathogenic Bacteria in Bloodstream Infection and Their Antibiotic Resistance in Our Hospital

Fan Rong¹, Wu Zhicong¹, Yang Shuling², Li Yuxue¹, Zhang Huali¹, Li Lixin¹, Su Xigai¹ (1. Shijiazhuang First Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050011, China; 2. Shijiazhuang Fifth Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract Objective: To study the distribution of pathogenic bacteria in bloodstream infection and their resistance to commonly used antibiotics in our hospital, in order to provide references for clinical rational use of antibiotics. **Methods:** Bacterial culture, identification and drug susceptibility test were carried out in 31144 clinical samples. The result of susceptibility test was analyzed by WHONET 5.6. **Results:** A total of 1653 strains of pathogens were isolated from 31144 blood samples, and the detection rate was 5.3%. Among 31144 blood samples, there were 972 gram-negative bacteria (the detection rate: 58.8%), 469 gram-positive bacteria (the detection rate: 28.4%) as well as 212 fungi (the detection rate: 12.8%). The detection rates of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) and *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were 53.5% and 41.1%, respectively. The detection rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and coagulase negative *Staphylococcus*

aureus (MRCNS) were 38.5% and 77.2%, respectively. No significant difference was found between the gram-negative and gram-positive bacteria. The antibiotic resistance rates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* carbapenems to Carbapenem antibiotics were 3.5%-4.9%. No vancomycin-resistant and linezolid-resistant staphylococcus was found. **Conclusion:** There were many kinds of pathogenic bacteria in bloodstream infection, and the drug resistance is complex. Therefore, the distribution of pathogens and drug resistance should be monitored periodically to guide clinical rational use of antibiotics.

Keywords: nosocomial infection; bacteria distribution; antibiotics resistance; rational drug use; drug susceptibility test

血流感染 (BSI) 是指病原菌侵入血液循环, 引起机体出现全身症状, 预后较差, 是医院内常见的感染性疾病。随着侵入性诊疗技术的广泛应用、大量抗菌药物不合理使用以及细菌在医院内患者之间传播等因素, 血流感染的发病率有逐年增高趋势^[1]。其病原菌不断发生变迁, 耐药性也随着发生改变, 给血流感染的治疗带来很大困难。为了解我院近期血流感染患者的病原菌特点, 特对我院2010-2014年住院患者血培养分离病原菌及其耐药情况进行分析, 以期为临床合理用药提供参考和依据。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集我院2010-2014年间住院患者的血培养标本31144份, 不包括来自同一患者的重复菌株。

1.2 检测仪器

病原菌培养采用法国生物梅里埃公司Bact/Alert 3D 120型全自动血培养仪。病原菌鉴定和药敏检测采用法国生物梅里埃公司VITEK-2 Compact全自动微生物分析仪。

1.3 病原菌培养、鉴定及药敏试验

按《全国临床检验操作规程》第3版^[2]要求, 将采集的血液标本注入血培养瓶, 置于全自动血培养仪, 血培养阳性报警后, 无菌抽取菌液进行涂片革兰染色镜检并及时报告临床; 同时, 根据镜检结果选择性接种血平皿、巧克力平皿、中国蓝琼脂平皿或沙堡弱培养基, 35℃培养18~24 h。若血培养瓶培养5 d未阳性报警, 则报告为“无细菌生长”^[3]。

取纯培养菌落, 采用全自动微生物分析仪进行菌种鉴定和药敏试验, 具体操作流程^[4]: 仪器开机后, 按照程序进行初始化, 仪器孵育转盘温度上升, 以达到测试卡所需要的温度。根据细菌种类选卡, 将卡片和盐水从冰箱取出, 室温放置15~20

min, 在载卡架上放置试管, 每管中加入0.45% NaCl溶液3 mL, 校正比浊仪。挑取培养18~24 h纯菌落, 配置菌悬液。按顺序将卡片放置于载卡架上, 输样管插入菌液中, 药敏卡放置在配对鉴定卡后面。进入VITEK-2 Compact软件主界面, 扫描载卡架条码及试卡条码, 将鉴定卡与药敏卡链接, 输入标本信息。将载卡架放入填充仓, 按“充入”, 蓝色指示灯闪亮提示填充完毕。将载卡架取出并放入装载仓。仪器自动扫描, 审核卡片信息, 确认无误后自动封口和上卡, 仪器口的蓝色箭头闪亮提示操作完成。仪器每隔15 min自动阅读所有测试卡, 最终将确认无误的结果传至电脑, 将已完成的卡片自动卸载入废卡槽。

质控菌株为金黄色葡萄球菌ATCC25923、大肠埃希菌ATCC25922、肺炎克雷伯菌ATCC700603、铜绿假单胞菌ATCC27853和粪肠球菌ATCC29212, 均购于原卫生部临床检验中心。

1.4 统计学处理

应用WHONET 5.6对药敏结果进行统计分析, 计数资料以百分率表示, 采用SPSS19.0进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌分布及构成比

2010-2014年间, 我院31144份血培养标本共分离到1653株病原菌 (已去除了来自同一患者的重复菌株), 病原菌检出率为5.3%。其中以革兰阴性菌为主, 主要检出菌有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌等, 共检出972株 (检出率58.8%); 革兰阳性菌共检出469株 (检出率28.4%), 主要有凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌及屎肠球菌; 另检出212株真菌 (检出率为12.8%), 以白色假丝酵母菌及热带假丝酵母菌居多。各病原菌的检出情况详见表1。

表1 病原菌分布及构成比情况

病原菌	株数	百分比 /%
革兰阴性菌	972	58.8
大肠埃希菌	438	26.5
肺炎克雷伯杆菌	235	14.2
鲍曼不动杆菌	81	4.9
嗜麦芽窄食单胞菌	56	3.4
铜绿假单胞菌	23	1.4
弗劳地枸橼酸杆菌	13	0.8
粘质沙雷菌	7	0.4
洛非不动杆菌	7	0.4
其他	112	6.8
革兰阳性菌	469	28.4
凝固酶阴性葡萄球菌	225	13.6
金黄色葡萄球菌	122	7.4
屎肠球菌	68	4.1
粪肠球菌	13	0.8
肺炎链球菌	5	0.3
其他革兰阳性菌	36	2.2
真菌	212	12.8
白色假丝酵母菌	132	8.0
热带假丝酵母菌	48	2.9
近平滑假丝酵母菌	18	1.1
光滑假丝酵母菌	9	0.5
其他真菌	5	0.3
合计	1653	100

2.2 病原菌耐药性

此次调查中,产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌的检出率分别为53.5%及41.1%,耐甲氧西林金黄色葡萄球

菌(MRSA)和凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)的检出率分别为38.5%及77.2%。972株革兰阴性菌共检出多重耐药菌404株,多重耐药率为41.56%;469株革兰阳性菌共检出多重耐药菌215株,多

重耐药率为45.84%，两者耐药率无统计学差异 ($\chi^2=2.363, P=0.124$)。

革兰阴性菌中，常见的大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类、喹诺酮类最为敏感，其次为头孢西丁及β内酰胺酶抑制剂复合制剂；但肺炎克雷伯菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率达到了65%，且大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率为3.5%~4.9%；鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦、复方新诺明较为敏感，耐药率分别为12.6%、33.8%，对氨苄西林/舒巴坦、美罗培南及亚胺培南的耐药率分别为57.6%、65.6%及62.3%。具体情况见表2。

革兰阳性菌中，凝固酶阴性葡萄球菌对喹诺

酮类抗菌药物环丙沙星、左氧氟沙星及莫西沙星的耐药率在19%~44.4%；另外，对庆大霉素的耐药率为34.9%；对美满霉素及利福平较为敏感，耐药率分别为3.2%及9.5%；而对青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类及碳青霉烯类抗菌药物的耐药率较高，超过了80%。金黄色葡萄球菌对喹诺酮类抗菌药物较为敏感，耐药率不超过20%，尤其对莫西沙星的耐药率为0%；对β内酰胺类抗菌药物的耐药率达到53.3%；对大环内酯类的耐药率最高，达到100%。屎肠球菌对青霉素的耐药率达到75.2%，对喹诺酮类的耐药率达39.7%。在这3种常见的革兰阳性菌中均未发现耐万古霉素菌属。具体情况见表3。

表2 常见革兰阳性菌的耐药率

抗菌药物	%		
	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	鲍曼不动杆菌
阿米卡星	0	0	68.8
氨苄西林	66.7	85	100
氨苄西林 / 舒巴坦	55.6	65	57.6
氨曲南	55.6	95	76.4
头孢他啶	44.4	80	70.2
头孢西丁	22.2	45	70.2
头孢唑林	66.7	85	100
环丙沙星	33.3	5	70.8
头孢哌酮 / 舒巴坦	11.1	65	12.6
头孢曲松	66.7	85	71.5
头孢噻肟	66.7	100	74.1
头孢呋辛	55.6	100	100
头孢吡肟	55.6	85	68.9
庆大霉素	33.3	80	74.2
亚胺培南	3.5	4.8	62.3
左旋氧氟沙星	11.1	5	60.9
美罗培南	4.1	4.9	65.6
哌拉西林	55.6	100	74.3
哌拉西林 / 他唑巴坦	11.1	45	68.2
复方新诺明	77.8	90	33.8
四环素	66.7	30	69.5

表3 常见革兰阳性菌的耐药率

抗菌药物	%		
	凝固酶阴性葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	屎肠球菌
阿奇霉素	88.9	80	-
头孢西丁	85.7	53.3	-
头孢唑林	85.7	53.3	-
环丙沙星	44.4	20	39.7
克林霉素	65.1	66.7	-
头孢呋辛	85.7	53.3	-
红霉素	90.5	100	0
庆大霉素	34.9	46.7	-
亚胺培南	85.7	53.3	-
左旋氧氟沙星	41.3	20	39.7
利奈唑胺	0	0	0
美满霉素	3.2	73.3	-
美罗培南	85.7	53.3	-
莫西沙星	19	0	-
苯唑西林	85.7	53.3	-
青霉素	95.2	80	75.2
哌拉西林 / 他唑巴坦	85.7	53.3	-
利福平	9.5	13.3	13.6
复方磺胺甲噁唑	79.4	60	-
替考拉宁	0	0	0
四环素	38.1	33.3	54.1
万古霉素	0	0	0

3 讨论

研究表明, 我院血流感染菌株以革兰阴性菌为主, 其次为革兰阳性菌和真菌, 这与国内多家医院的情况相似^[5-10]。我院产ESBLs大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌的检出率分别为53.5%及41.1%, 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对于头孢菌素类及青霉素类的耐药率达50%~85%。产生ESBLs是其对 β 内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制之一, ESBLs由质粒介导, 主要由革兰阴性杆菌产生, ESBLs的产生可以水解灭活青霉素类、第三代头孢类和单环 β 内酰胺类抗菌药物, 使菌株对其耐药性增强^[11-12]。我院的研究结果也符合这一解释, 我院碳青霉烯类和头霉素类抗菌药物是对产ESBLs菌较为有效的抗菌

药物, 临床针对此菌选药时可以优先考虑。

我院出现了对碳青霉烯类抗菌药物亚胺培南及美罗培南耐药的菌株, 对其耐药率达3.5%~4.9%, 明显高于卫生部细菌耐药监测网报告的数据(0.8%)^[1]。耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的耐药机制可能是多种因素共同作用的结果: 如细菌细胞壁上PBP发生改变; 外排泵高表达, 外膜蛋白同时产生大量ESBLs或者AmpC酶, 产生碳青霉烯水解酶(KPC酶)^[13]; 碳青霉烯酶基因位于可移动质粒上, 经质粒、整合子、插入序列的基因元件进行传播, 具有在局部暴发流行的潜在威胁^[14-16]。出现这种情况, 与我院近年来碳青霉烯类抗菌药物使用量上升及不合理使用有关, 需引起我院感染控制

部门及临床科室的高度重视,采取适当应对措施,如严格控制碳青霉烯类抗菌药物的使用及审批,在应用这类特殊使用级抗菌药物前进行微生物检测,严把用药指证。

鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦、复方新诺明较为敏感,在怀疑有鲍曼不动杆菌存在时可以优先考虑选用这些抗菌药物,但该菌呈现多重耐药及泛耐药的情况也较为常见,使用时需要多药联合。

凝固酶阴性葡萄球菌对青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类及碳青霉烯类抗菌药物的耐药率较高,超过了80%,提示临床要暂停这些药物在针对该菌方面的治疗。此外,我院耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)的检出率分别为38.5%及77.2%,低于细菌耐药监测网所报告的54.5%及80.5%的数据^[1]。万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺对葡萄球菌耐药率为0%,可作为治疗葡萄球菌引起血流感染重症患者的首选用药。目前,国内外已经发现了耐万古霉素的葡萄球菌,故在临床使用过程中也不要过度使用。

血培养是诊断血流感染的金标准,是治疗BSI的重要依据,也是改善败血症预后的关键。血流感染病原菌种类多,耐药情况不一,临床应在抗菌药物应用前积极进行血液标本送检,根据药敏试验结果合理选择抗菌药物,轮换应用不同抗菌药物、优化给药方案等,才能有效控制血流感染耐药菌的产生和传播。

参考文献:

- [1] 吕媛,李耘,薛峰,等.卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín)2011-2012年度血流感染细菌耐药监测报告[J].中国临床药理学杂志,2014,30(3):278-288.
- [2] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作过程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:738-741.
- [3] 翟如波,李云慧,孙跃岭,等.某院连续三年医院血流感染病原菌分布特征及耐药性分析[J].中华实验和临床感染病杂志,2016,10(1):36-40.
- [4] 周庭银,倪语星.临床微生物检验标准化操作[M].上海:上海科学技术出版社,2009:115-118.
- [5] 李晓琴,王焱,覃珊.医院获得性血流感染患者病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(11):2629-2631.
- [6] 刘德华,张红娟,杜艳,等.14519例血流感染病原菌构成及耐药分析[J].中国抗生素杂志,2016,41(2):137-143.
- [7] 李淑华,荣恒漠,郭清莲,等.1878株血培养分离菌的分布及耐药情况[J].武汉大学学报:医学版,2016,37(3):493-501.
- [8] 王运铎,吕鹏,张毅华,等.940株血培养分离菌的临床分布及抗菌药物敏感性分析[J].中国微生态学杂志,2015,27(5):584-592.
- [9] 张灿,曾云祥,金晓立,等.成人血流感染病原菌的分布及耐药性分析[J].中国微生态学杂志,2015,27(9):1069-1072.
- [10] 孙雁鸣,鲁海燕,余丹青,等.血流感染病原菌分布与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(15):3419-3421.
- [11] Pau CK, Ma FF, Ip M, et al. Characteristics and Outcomes Outcomes of Klebsiella Pneumoniae Bacteraemia in Hong Kong[J]. Infect Dis (Lond), 2015, 47(5):283-288.
- [12] 岳欣,田文君,王鹏,等.产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药及TEM与SHV基因型分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(14):3125-3128.
- [13] 邢金芳,贾莉婷,张霞,等.儿童感染耐碳青霉烯酶肠杆菌的耐药表型及耐药基因研究[J].中华医院感染学杂志,2014,24(14):3381-3383.
- [14] 谢宁,郭斌,蔡燕,等.耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的耐药基因研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(24):5555-5558.
- [15] Naas T, Cuzon G, Villegas MV, et al. Genetic Structures at the Origin of Acquisition of the Beta-lactamase Bla KPC Gene[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(4):1257-1263.
- [16] Chitnis AS, Caruthers PS, Rao AK, et al. Outbreak of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae at a Long-term Acute Care Hospital: Sustained Reductions in Transmission through Active Surveillance and Targeted Interventions[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2012, 33(10):984-992.

(收稿日期 2017年3月15日 编辑 范玉明)