

2017~2018年常熟地区耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌分布与耐药率

刘文华¹ 何敏霞² 宛传丹²

(1. 上海市奉贤区中心医院药剂科 上海 201400; 2. 江苏省常熟市医学检验所微生物实验室)

摘要 目的:了解常熟地区2017~2018年耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)分布及耐药情况,为临床合理使用抗菌药提供参考。**方法:**收集2017~2018年常熟地区各级医院临床分离菌,药敏试验及结果判断均采用2016版美国临床和实验室标准化协会(CLSI)标准,采用WHONET 5.6软件统计耐药率。**结果:**2017~2018年共检出CRE 204株,检出率1.7%(204/11 693)。感染患者多数为60岁以上老年人群(151株,74.0%)。男性(169株,82.8%)较女性患者(35株,17.2%)多出近4倍。标本主要分布在重症监护科(ICU,86株)与神经外科病区(64株),两者合计占总检出73.5%(150/204)。标本主要来源于痰液(143株,70.1%)和尿液(24株,11.8%),其他标本来源均≤10株。细菌主要为肺炎克雷伯菌(147株,72.1%)和大肠埃希菌(33株,16.2%)。CRE对临床β-内酰胺类包括含酶抑制药复合制剂耐药严重,耐药率均>65%,仅阿米卡星和妥布霉素耐药率分别为37.5%与45.6%。**结论:**本地区CRE检出率虽然低于周边地区及全国平均水平,但CRE菌株耐药严重,临床应注意合理选择药品,防止感染流行。

关键词 耐碳青霉烯类肠杆菌;临床分布;耐药率;抗菌药物;合理用药

中图分类号:R378.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)09-0615-04

Clinical Distribution and Antimicrobial Resistance of Carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae in Changshu from 2017 to 2018

Liu Wenhua¹, He Minxia², Wan Chuandan²

1. Department of Pharmacy, Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201400, China; 2. Clinical Microbiology Laboratory of Changshu Medicine Examination Institute

ABSTRACT Objective: To investigate the distribution and antibiotic resistance of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) in Changshu region from 2017 to 2018, so as to provide evidence for empirical treatment in clinic. **Methods:** The specimens were collected from the clinical isolates of hospitals in the region. The antibiotic susceptibility tests were judged according to the clinical and laboratory standards institute (CLSI) 2016. The statistical analysis of the data was performed with WHONET 5.6 software. **Results:** A total of 204 non-duplicate clinical CRE strains were collected from hospitals in Changshu during 2017-2018, with an isolation rate of 1.7% (204/11 693). Most of the infected patients were elderly, including >60 years old (151 strains, 74.0%). The number of infected male patients (169 strains, 82.8%) was nearly five times number of infected female patients (35 strains, 17.2%). The departments of strains were mainly distributed in the intensive care unit (ICU) (86 strains) and the department of neurosurgery ward (64 strains), accounting for 73.5% (150/204) of the total. Specimens were mainly derived from the sputum (143 strains, 70.1%) and urine (24 strains, 11.8%). No more than 10 strains were detected in other specimens. The strains mainly included *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. The drug resistance of CRE to commonly used β-lactams antibiotics including enzyme-contain-

通讯作者:宛传丹 Tel:18962480440 E-mail:cd_wan@163.com

4 李轶凡,盖迪,韩朝宏,等. 北京居民用药风险影响因素调查[J]. 临床药物治疗杂志,2019,17(3):59-63

5 喻娅婷,刘丽华,张超,等. 湖南省居民用药行为风险KAP调查与分析[J]. 中南药学,2018,16(12):1812-1816

6 刘华,澹台印军,邓利群. 高龄老年人不合理用药的影响因素及对策分析[J]. 北方药学,2016,13(6):174-175

7 张帆,宋沧桑. 昆明市居民用药行为风险 KAP 调查[J].

药品评价,2018,15(8):16-21

8 国家卫生健康委员会. 关于加快药学服务高质量发展的意见[Z]. 国卫医发[2018]45号

9 张佳颖,郭西芮,吴行伟,等. 居民用药风险“知识-态度-行为”调查及影响因素研究[J]. 中国药房,2018,29(11):1445-1448

(2019-12-19 收稿 2020-06-10 修回)

ning inhibitors was serious. The average drug resistance rate was greater than 65%. Only amikacin and tobramycin had lower drug resistance rate, with a resistance rate 37.5% and 45.6% respectively. **Conclusion:** The isolation rate of CRE in Changshu is lower than the surrounding regions and the national mean level. The drug resistance of CRE strains is serious. Reasonable drug choice needs great attention to prevent infection and epidemic.

KEY WORDS Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; Antimicrobial susceptibility testing; Isolated rate; Drug resistance rate

细菌耐药是挑战人类健康的主要问题之一,若抗菌药物使用不合理,势必造成细菌演变出更强的耐药性。多年来,碳青霉烯类药物仍然是当前治疗革兰阴性杆菌严重和耐药菌感染的最强有效药物^[1]。但多国报道了耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)的暴发流行,给临床治疗带来极大困难与恐慌^[1,2]。一旦发生大规模 CRE 病原菌感染,临床将面对无药可用的境地。细菌耐药监测已成为全球关注的公共卫生问题,针对临床细菌耐药性监测与抗菌药物合理使用的监管迫在眉睫^[2]。各地区均应加强细菌耐药性监测,特别是 CRE 等多重耐药菌株的监测工作。为了充分了解常熟地区临床 CRE 菌株感染流行特征,本文对 2017~2018 年常熟地区医院临床分离 CRE 的监测数据进行回顾性统计分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 菌株来源

收集 2017 年 1 月~2018 年 12 月常熟市医学检验所临床微生物实验室分离的 CRE 进行回顾性分析,去除同一患者相同部位重复检出的同一菌株。标本来自于常熟市 3 家三级乙等综合性医院:常熟市第一人民医院、常熟市第二人民医院、常熟市中医院。

1.2 菌株鉴定与药敏试验

所有分离菌株均按照《全国临床检验操作规程》第 4 版和 ISO 15189 医学实验室认可标准操作规程进行严格分离与鉴定。变形杆菌属及其他需要确认的,均按纸片扩散法检测分析^[3]。对于纸片法美罗培南与仪器最低抑菌浓度(MIC)法亚胺培南其中一种不敏感的肠杆菌科细菌初筛为 CRE 菌株,以美罗培南检测革兰阴性肠杆菌对碳青霉烯类药物敏感性,不敏感菌株以改良 Hodge 试验进行碳青霉烯酶表型确诊试验。标准参照 2016 版美国临床和实验室标准化协会(CLSI)推荐的纸片扩散法折点^[4]。质控菌株包括大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC700603,购自国家卫健委临床检验中心。

1.3 统计分析

统计分析患者的年龄、性别,分析 CRE 在临床科室、标本来源及菌株种类等分布情况;菌株药敏结果经人工复核导入 WHONET 5.6 软件进行耐药率统计分析。

2 结果

2.1 CRE 菌株检出率及分布结果

2017~2018 年共检出肠杆菌科细菌 11 693 株,其中 CRE 204 株,检出率 1.7%。患者年龄分布:≤30 岁 6 株(2.9%),31~60 岁 47 株(23.0%),>60 岁以上 151 株(74.1%)。患者性别分布:男性 169 株(82.8%),女性 35 株(17.2%)。临床科室主要集中于重症监护科(ICU)(86 株)和神经外科(64 株),两者之和占总数的 73.5%(150/204)。标本主要分布在痰液 143 株占 70.1%(143/204),其次为尿液 24 株占 11.8%(24/204),另有 CRE 菌株检出于积液 10 株,静脉置管 9 株,血液 6 株,胆汁 5 株,伤口分泌物 4 株,胃液 1 株。

2.2 常见 CRE 菌种及 Hodge 试验结果

3 530 株肺炎克雷伯菌中 CRE 147 株(4.2%),4 735 株大肠埃希菌中检出 CRE 33 株(0.7%),其他少数主要来源于肠杆菌属细菌如产气肠杆菌、阴沟肠杆菌等。初筛出的 CRE 经改良 Hodge 试验确认,阳性率见表 1。

表 1 2017~2018 年常熟地区常见 CRE 菌株检出及 Hodge 试验阳性情况

肠杆菌	总分离株	CRE 株	检出率 (%)	Hodge 阳性率 (%)
肺炎克雷伯菌	3530	147	4.2	91.3
大肠埃希菌	4735	33	0.7	81.9
产酸克雷伯菌	152	7	4.6	89.5
产气肠杆菌	506	5	1.0	76.4
阴沟肠杆菌	879	5	0.6	81.2
其他肠杆菌科细菌	1891	7	0.4	70.5
合计	11693	204	1.7	84.9

2.3 CRE 抗菌药物敏感性试验情况

204 株 CRE 对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林与亚胺培南均 100% 耐药;>80% 耐药的临床用药有哌拉西林类,一、二、三代头孢菌素类及含酶

抑制药复合制剂类,以及氨曲南、厄他培南以及美罗培南等。耐药率处于 60%~80%之间的有头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、头孢呋辛、头孢西丁、头孢吡肟、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑及庆大霉素等。较低耐药率的只有阿米卡星与妥布霉素,也分别达到了 37.5%与 45.6%。见表 2。

表 2 2017~2018 年常熟地区 CRE 抗菌药物敏感性试验结果

抗菌药物	菌株数	耐药率 (%)	中介率 (%)	敏感率 (%)
氨苄西林	40	100.0	0	0
氨苄西林/舒巴坦	40	100.0	0	0
头孢唑林	40	100.0	0	0
亚胺培南	204	100.0	0	0
头孢曲松	204	99.6	0	0.4
头孢替坦	40	99.3	0	0.7
头孢他啶	204	99.0	0	1.0
氨曲南	204	98.4	0	1.6
头孢噻肟	204	94.7	2.4	3.13
厄他培南	204	86.3	2.4	11.3
哌拉西林/他唑巴坦	204	85.6	1.1	13.3
哌拉西林	40	83.7	6.2	10.1
美罗培南	151	83.1	3.8	13.1
头孢哌酮/舒巴坦	151	78.1	13.5	8.4
环丙沙星	204	73.8	15.1	11.1
头孢呋辛	40	72.9	4.4	22.7
头孢吡肟	204	67.4	19.3	13.3
左氧氟沙星	204	65.6	18.2	16.2
头孢西丁	204	65.1	20.2	14.7
复方磺胺甲噁唑	204	64.0	0.0	24.9
庆大霉素	204	62.0	1.6	36.4
妥布霉素	204	45.6	30.6	23.8
阿米卡星	204	37.5	0.4	62.1

3 讨论

碳青霉烯类药物不受超广谱酶(ESBLs)、头孢菌素酶(AmpC)等β-内酰胺类水解酶类的影响,是治疗临床革兰阴性杆菌感染的强效抗菌药物^[5]。肠杆菌科细菌是医院感染常见的病原菌,能导致各类器官与组织感染。碳青霉烯类是目前治疗严重感染肠杆菌科细菌的最有效途径。可是 CRE 的出现,给临床治疗带来极大困难。CRE 是目前最紧迫、最具威胁性的医院感染耐药菌,必须严格控制并监测。

本文分析显示常熟地区 CRE 检出率 1.7%,低于 2017 年江苏省平均水平(8.4%),泰州地区(4%),也远低于徐州地区(16.3%)^[6]。CRE 感染常发于 ICU 和神经外科男性老年患者。老年患者危重病症与颅部损伤是感染 CRE 的重要危险因素^[7,8]。由于这些患者病情危重、免疫力受损,多种创伤性治疗造成各种感染高发。长期使用广谱抗菌

药物,也易于耐药菌株 CRE 的产生。而这些科室环境条件不利于隔离治疗也是造成 CRE 高检出率与高耐药性原因之一^[9]。CRE 感染部位主要分布在呼吸系统与泌尿系统,这些人体开放系统在机体抵抗力不强时易于受到感染^[9]。呼吸系统痰液标本检出株数最多,一方面由于老年人呼吸道清除细菌能力低,免疫力下降等原因导致 CRE 感染;另一方面一些重度颅内损伤患者机械通气等侵入性操作容易引起院内 CRE 传播感染呼吸系统,从而导致 CRE 在痰标本中检出率高^[10]。还有那些发生于无菌部位感染,如血液、积液等,必须给予高度重视。

CRE 菌株种类主要是肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌,这与文献^[2,11,12]报道一致。其他菌株主要为肠杆菌属,如产气肠杆菌、阴沟肠杆菌等。其原因可能有,一是临床检出的感染肠杆菌科细菌多数为肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌,它们更有可能产生 CRE。二是细菌间耐药基因遗传元件易于传导从而产生 CRE。改良 Hodge 实验(MHT)对肠杆菌科细菌产碳青霉烯酶的灵敏度与特异度分别为 97.5%和 85.7%^[13]。MHT 法对金属酶的检测灵敏度也较差,存在假阴性现象,所以本文中改良 Hodge 实验阳性率存在偏差。有研究报道,如果地区临床 CRE 菌株产金属酶菌株较为流行,则 MHT 法已不宜作为该地区临床筛查产碳青霉烯酶菌株的方法^[14]。CLSI 2018 版建议可用 mCIM 取代 MHT,但 mCIM 需要过夜,时间相对较长。应根据实验室条件不同,选择最合适的方法。

2017 年,胡付品等^[2]报道全国细菌耐药监测结果中,肺炎克雷伯菌 CRE 对碳青霉烯类耐药率>20%。程梅等^[6]报道江苏省克雷伯菌属 CRE 检出率高达 14.2%,其对多数常用抗菌药品的耐药率均超 50%,说明针对肠杆菌科细菌医院感染经验单药治疗存在较大治疗失败可能。此时,临床医生必须根据感染菌株药敏结果谨慎选药。本文分析常熟地区 CRE 的药敏结果显示耐药现象严重,对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦,一、二、三代头孢菌素类,哌拉西林类及含酶抑制药复合制剂类,氨曲南,亚胺培南、厄他培南以及美罗培南等耐药率均>80%以上。细菌耐药率相对较低的头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、头孢呋辛、头孢西丁、头孢吡肟、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑及庆大霉素也均在 60%以上。只对临床较少使用的抗菌药物如阿米卡星、妥布霉素有相对较低的耐药率。

针对 CRE 的治疗,与多重耐药不发酵革兰阴性杆菌相似。一般临床可选策略:一是加大碳青霉烯类

药物的剂量或双碳青霉烯类药物疗法^[5],但只针对不敏感 MIC 相对较低时才能取得较满意的效果。二是联合协同疗法,加入一些酶类抑制药如舒巴坦、阿维巴坦等。还可以根据体外药敏结果联合选用氨基糖苷类、氟喹诺酮类等药物。恰当的联合治疗能起到协同作用,减少获得性耐药的发生。三是替加环素的使用,要密切关注其治疗的剂量效应^[9]。四是多黏菌素针对临床上多种多重耐药菌和 CRE 等感染的治疗,近年逐步增加,但其存在一定的不良反应如异质性耐药,色素沉着等问题值得密切关注^[5]。

多重耐药菌株是医院感染管理控制的重点对象,CRE 的不断出现给临床治疗带来极大困难。为防止多重耐药菌株的暴发感染,临床药师应全程参与制订院感防控工作,可根据抗菌药物特点以及本院细菌耐药特征,严格把握用药指征,避免不适宜用药,促进碳青霉烯类药物合理应用。微生物检验工作人员应努力提高本实验室检验能力,定期向临床反馈本地区监测报告,为临床合理性用药提供依据,为管理部门制定管控政策提供参考。

参 考 文 献

- 1 甘龙杰,陈善建,林宇岚,等. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌基因型检测及耐药性分析[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(9):663-666
- 2 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251
- 3 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 第

- 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2015:578-584
- 4 Clinical and laboratory standards institute. M100S. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-sixth edition[S]. Wayne, PA: CLSI, 2016
- 5 刘又宁. 碳青霉烯耐药革兰阴性菌感染的治疗策略与困惑[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019,42(3):161-163
- 6 程梅,褚少朋,张之烽,等. 2017 年江苏地区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]. 临床检验杂志, 2018, 36(9):645-49
- 7 杨洋,郭燕,朱德妹,等. 2017 年上海市细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(2):113-127
- 8 刘文静,徐英春,杨启文,等. 2017 年北京协和医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(6): 614-620
- 9 胡志军,潘恺,潘晓龙,等. 2017 年安徽省某三甲医院细菌耐药性监测[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(2): 248-253
- 10 林建,宋有良,胡晓春,等. 2016 年安徽省铜陵地区细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(4): 413-420
- 11 陈娜,季萍,贾伟,等. 中国西部地区产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的耐药及分布特点[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(9):1067-1072
- 12 张嫫,董爱英,汪亚斯,等. 2013~2017 年临床耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染检测结果分析[J]. 中国抗生素杂志, 2018,43(5):553-557
- 13 李进,黎敏,刘雯瑜,等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的耐药特征及基因型[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(24):3681-3684
- 14 何红,黄紫嫣,李军,等. 改良 Hodge 试验、CNPt 及 mCIM 筛选肺炎克雷伯菌产碳青霉烯酶的价值[J]. 中国感染控制杂志, 2019,18(5):375-379

(2020-05-04 收稿 2020-08-04 修回)

(上接第 605 页)

- 20 冯振仁. 小切口外剥内扎术加消痔灵注射液注射治疗混合痔的临床观察[J]. 中国医药科学, 2015, 5(17): 107-109
- 21 曹科. 中药消痔灵注射结合外剥内扎术治疗混合痔的临床研究[D]. 北京:中国人民解放军医学院硕士学位论文,2015
- 22 林雨. 消痔灵注射液辅助外剥内扎术治疗环状混合痔疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2014,14(24):126-127
- 23 王华军,严水根. 保留齿线外剥内扎加小剂量消痔灵注射治疗混合痔[J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(2): 140-141
- 24 曹科,韩宝,徐慧岩,等. 消痔灵注射结合外剥内扎术治疗环状混合痔的临床研究[J]. 北京中医药,2013,32(5): 328-330
- 25 张亚波,周宝峰. 消痔灵注射结合外剥内扎术治疗混合痔

- 64 例疗效观察[J]. 中国肛肠病杂志, 2013, 33(5): 42-43
- 26 韩宝,曹科,冯丽鹏,等. 消痔灵注射结合外剥内扎术治疗混合痔的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(2): 153-155
- 27 李荣华. 消痔灵注射与外剥内扎术结合治疗混合痔的临床观察[J]. 河南医学研究, 2013, 22(1): 63-65
- 28 张晓明. 李师教授采用外剥内扎加消痔灵注射术预防混合痔术后并发症的临床观察[D]. 沈阳:辽宁中医药大学硕士学位论文,2012
- 29 曹宇,吕芳. 外痔剥切内痔结扎加消痔灵注射治疗混合痔的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2009, 28(19): 7-8
- 30 代述东,肖红林,贺平. 改良外剥内扎加硬化剂注射术治疗混合痔临床观察[J]. 四川中医,2006,24(2):73-74
- 31 李国栋,胡伯虎. 消痔灵注射疗法治疗内痔的诊疗规范(第二次审议稿)[J]. 中国肛肠病杂志,2019,39(8):77-79

(2020-06-13 收稿 2020-07-21 修回)