

某传染病医院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分布特点及耐药性分析

黄芳,任建云,申晓敏,夏伦云

(天津市第二人民医院检验科,天津 300192)

摘要:目的 探讨本院2016年1月~2020年11月耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)的分布及耐药性,为临床预防和治疗 CRE 提供参考依据。**方法** 回顾性分析我院2016年1月~2020年11月从临床标本中分离的112株 CRE 的分布及耐药性,使用法国生物梅里埃公司的 VITEK-Compact II 进行细菌鉴定和药敏试验,英国 OXOID 纸片行扩散法(K-B 法)作为药敏试验补充方法,改良 Hodge 试验对 CRE 产碳青霉烯酶情况进行确认。**结果** 2016年1月~2020年11月分离出112株 CRE 总检出率为5.62%,检出率呈逐年上升趋势;CRE 菌种主要以肺炎克雷伯菌为主,其次为大肠埃希菌、阴沟肠杆菌;标本类型主要以痰液为主,其次为尿液和血液;我院感染 CRE 患者以≥60岁年龄为主(55.36%)。药敏试验结果显示,我院 CRE 菌株对替加环素的耐药率最低(4.46%),其次为阿米卡星(13.39%),对于其余大多数常用抗菌药物耐药率较高;CRE 菌种间耐药率存在差异,尤其是耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)较其他菌种表现出更高的耐药率。**结论** 我院近5年 CRE 检出率逐年上升,且对于常用的抗菌药物耐药率较高。临床应重视对 CRE 的耐药性监测,尤其是对 CRKP 的重点防控,规范临床合理使用抗菌药物,采取综合防控措施,阻止 CRE 的感染和传播。

关键词:耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌;药敏试验;耐药率

中图分类号:R446.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.11.040

文章编号:1006-1959(2021)11-0144-04

Distribution Characteristics and Drug Resistance Analysis of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in an Infectious Disease Hospital

HUANG Fang,REN Jian-yun,SHEN Xiao-min,XIA Lun-yun

(Department of Laboratory Medicine,Tianjin Second People's Hospital,Tianjin 300192,China)

Abstract: **Objective** To investigate the distribution and drug resistance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in our hospital from January 2016 to November 2020, and provide a reference for clinical prevention and treatment of CRE. **Methods** To retrospectively analyze the distribution and drug resistance of 112 CRE strains isolated from clinical specimens in our hospital from January 2016 to November 2020. Use VITEK-Compact II from France BioMérieux for bacterial identification and drug sensitivity test, the British OXOID paper-line diffusion method (K-B method) was used as a supplementary method for the drug susceptibility test, and the modified Hodge test confirmed the production of carbapenemase by CRE. **Results** The total detection rate of 112 CRE isolates from January 2016 to November 2020 was 5.62%, and the detection rate was increasing year by year; CRE strains are mainly *Klebsiella pneumoniae*, followed by *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae*; specimen types are mainly sputum, followed by urine and blood; The majority of patients with CRE infection in our hospital are ≥60 years old (55.36%). The results of the drug sensitivity test showed that the CRE strains in our hospital had the lowest resistance rate to tigecycline (4.46%), followed by amikacin (13.39%), and the resistance rate to most of the other commonly used antibacterial drugs was higher; There were differences in the drug resistance rate among CRE strains, especially the carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) had a higher drug resistance rate than other strains. **Conclusion** The detection rate of CRE in our hospital has increased year by year in the past 5 years, and the resistance rate to commonly used antimicrobial drugs is relatively high. Clinics should pay attention to the monitoring of CRE resistance, especially the key prevention and control of CRKP, standardize the clinical rational use of antibacterial drugs, and adopt comprehensive prevention and control measures to prevent the infection and spread of CRE.

Key words: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; Drug susceptibility test; Drug resistance rate

肠杆菌科细菌(enterobacteriaceae)常寄居在人和动物的消化道内,并随粪便等排泄物排出体外,大多数为肠道正常菌群,也是引起医院感染和社区感染常见的革兰阴性杆菌之一。碳青霉烯类抗生素具有抗菌谱最广、抗菌活性最强的特点,一直是治疗多重耐药肠杆菌科细菌的特效药,也被认为是最后一道防线^[1]。然而,近十几年来由于临床上广泛应用此药,导致耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE)的出现并在全球迅速蔓延,给医院治疗和感染防控带来了极大的

挑战^[2]。本文将通过分析我院2016年1月~2020年11月 CRE 的分布特点及耐药情况,旨在规范临床合理使用抗菌药物,为医院感染防控提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集天津市第二人民医院2016年1月~2020年11月临床标本,包括痰、尿液、血液、腹水等,剔除同一患者的重复菌株,分离出肠杆菌科细菌1993株,筛选出 CRE 共计112株。CRE 的判定标准参考美国疾病控制与预防中心(CDC)2015年医疗机构 CRE 防控指南,即肠杆菌科细菌对亚胺培南、美罗培南、厄他培南中任一药物耐药或产碳青霉烯酶;此外,对亚胺培南天然不敏感的细菌(即摩氏

作者简介:黄芳(1990.6-),女,天津人,本科,检验技师,主要从事临床生化和微生物检验工作

摩根氏菌、变异杆菌属、普罗成登斯菌属),需要对除亚胺培南以外的碳青霉烯类耐药。

1.2 方法

1.2.1 分离鉴定及药敏试验 操作流程严格按照《全国临床检验操作规程》(第4版)^[3]对本院菌株进行分离培养。细菌鉴定和药敏试验使用法国生物梅里埃公司的 VITEK-Compact II 全自动微生物分析仪,同时采用英国 OXOID 纸片行扩散法(K-B法)进行复核作为自动化仪器方法的补充。药敏试验结果折点判读参照 2018 年美国临床和实验室标准化协会(CLSI)^[4]进行。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC25923,均来源于临床检验中心。

1.2.2 改良 Hodge 试验 该法为 CLSI 推荐的方法,对 CRE 产碳青霉烯酶情况进行检测确认。

1.3 统计学方法 所有数据采用 WHONET5.6 软件进行统计,用 SPSS 21.0 软件进行数据处理,计数资料以(n,%)表示,采用描述性方法分析。

2 结果

2.1 CRE 的检出率 自 2016 年 1 月~2020 年 11 月我院收集了 1993 株肠杆菌科细菌,筛选出 CRE 共计 112 株,总检出率为 5.62%(112/1993)。其中,2016 年检出率为 4.14%(17/411),2017 年检出率为 5.10%(20/392),2018 年检出率为 5.73%(24/419),2019 年检出率为 6.39%(26/407),2020 年 1 月~2020 年 11 月检出率为 6.87%(25/364)。我院近 5 年来 CRE 的检出率呈逐年上升趋势。

2.2 CRE 的菌种分布及构成比 112 株 CRE 主要为肺炎克雷伯菌(49.11%),大肠埃希菌(33.04%),其次为阴沟肠杆菌(5.36%),产气肠杆菌(4.46%),其余菌种在我院较少见,各占比均<2%,见表 1。

表 1 CRE 菌种分布及构成比(n,%)

菌种名称	株数	构成比
肺炎克雷伯菌	55	49.11
大肠埃希菌	37	33.04
阴沟肠杆菌	6	5.36
产气肠杆菌	5	4.46
粘质沙雷菌	2	1.79
奇异变形杆菌	1	0.89
阴沟肠杆菌阴沟亚种	1	0.89
弗劳地柠檬酸杆菌	1	0.89
沙门菌甲型副伤寒血清型	1	0.89
弗氏耶尔森氏菌	1	0.89
鸡-维沙门氏菌	1	0.89
居泉沙雷菌	1	0.89
合计	112	100.00

2.3 CRE 的标本来源分布 112 株 CRE 标本主要来自痰液(40.18%),其次为尿液(26.79%)、血液(19.64%),其余少数标本均来源于腹水、分泌物、咽拭子和便,各占比均<7%,见表 2。

表 2 CRE 标本分布及构成比(n,%)

标本类型	株数	构成比
痰液	45	40.18
尿液	30	26.79
血液	22	19.64
腹水	7	6.25
分泌物	4	3.57
咽拭子	3	2.68
便	1	0.89
合计	112	100.00

2.4 CRE 的临床患者年龄分布 112 株 CRE 涉及患者的年龄分布为:0~17 岁患者占 15.18%(17/112),18~59 岁患者占 29.46%(33/112),≥60 岁患者占 55.36%(62/112)。由此可见,我院近 5 年来 CRE 患者以老年人(≥60 岁)为主,占比达 55.36%,为 CRE 总数一半以上(>50%)。

2.5 CRE 对常用抗菌药物的耐药率 药敏试验结果显示,112 株 CRE 对哌拉西林、第三、四代头孢、亚胺培南、美罗培南、四环素的耐药率均>70%,对于替加环素的耐药率最低仅为 4.46%,其次为阿米卡星的耐药率为 13.39%。112 株 CRE 对常用抗菌药物表现出较高的耐药率,呈现多重耐药。并且,CRE 菌种间的耐药率也有所差异,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)与其他菌种相比,表现出更高的耐药率,CRKP 对哌拉西林、亚胺培南、呋喃妥因、四环素耐药率均>90%,对第三、四代头孢、美罗培南、氨苄西林/舒巴坦耐药率均>85%。而耐碳青霉烯类大肠埃希菌(CRECO)对阿米卡星的耐药率为 0%,对于哌拉西林/他唑巴坦、复方新诺明、四环素耐药率均高于其他 CRE 菌种,见表 3。

3 讨论

近十几年来,由于碳青霉烯类抗生素对于革兰氏阴性菌、阳性菌甚至厌氧菌都具有强大而有效的抗菌活性^[5],因而被临床过度依赖使用,导致 CRE 的出现并逐渐增多。因 CRE 具有易传播、难诊治、高病死率及多重耐药的特点,使临床治疗 CRE 严重受限甚至无药可用,医院感染防控也面临严峻挑战^[6]。

本研究对我院近 5 年来 CRE 的分布及耐药性情况进行回顾性分析,共分离出 112 株 CRE,总检出率为 5.62%,低于 2017 年江苏地区 CRE 检出率为 8.4%^[7]、2018 年河南省 CRE 检出率为 12.2%的报

表3 CRE对常用抗菌药物的耐药率($n, \%$)

抗菌药物	肺炎克雷伯菌($n=55$)		大肠埃希菌($n=37$)		其他 CRE($n=20$)		合计($n=112$)	
	耐药株数	耐药率	耐药株数	耐药率	耐药株数	耐药率	耐药株数	耐药率
哌拉西林	50	90.91	21	56.76	12	60.00	83	74.11
头孢曲松	49	89.09	24	64.86	14	70.00	87	77.68
头孢他啶	49	89.09	22	59.46	13	65.00	84	75.00
头孢吡肟	47	85.45	15	40.54	12	60.00	74	66.07
氨曲南	43	78.18	19	51.35	13	65.00	75	66.96
头孢替坦	35	63.64	15	40.54	17	85.00	67	59.82
亚胺培南	53	96.36	26	70.27	17	85.00	96	85.71
美罗培南	47	85.45	27	72.97	14	70.00	88	78.57
氨苄西林/舒巴坦	47	85.45	14	37.84	16	80.00	77	68.75
哌拉西林/他唑巴坦	11	20.00	12	32.43	5	25.00	28	25.00
庆大霉素	34	61.82	12	32.43	9	45.00	55	49.11
阿米卡星	11	20.00	0	0.00	4	20.00	15	13.39
妥布霉素	28	50.91	4	10.81	8	40.00	40	35.71
环丙沙星	45	81.82	26	70.27	7	35.00	78	69.64
左氧氟沙星	45	81.82	24	64.86	5	25.00	74	66.07
呋喃妥因	50	90.91	15	40.54	9	45.00	74	66.07
复方新诺明	25	45.45	23	62.16	8	40.00	56	50.00
四环素	51	92.73	35	94.59	2	10.00	88	78.57
替加环素	1	1.82	1	2.70	3	15.00	5	4.46

道^[8],说明 CRE 检出率因用药习惯不同而存在显著的区域差异。我院自 2016 年检出率为 4.14%,上升至 2020 年的 6.87%,且 CRE 呈逐年上升趋势,提示我院应重视加强 CRE 感染的综合防控,延缓甚至阻止 CRE 在我院的扩散及蔓延。

112 株 CRE 中检出最多的是 CRKP, 占比 49.11%,其次是 CRECO,占比 33.04%、耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌(CRECL)占比 5.36%,这与 2018 年 CHINET 研究中有关 CRE 菌株分离率排在前三位菌种相符^[9]。本院检出 CRKP 最多,分析原因:①呼吸道分离的病原菌以肺炎克雷伯菌为主^[10],其也是 CRE 定植的主要部位之一^[11];②本院收治的患者以肝病、性病和其他传染病为主,多数患者本身都有不同程度的基础疾病,免疫功能低下,用药周期长等特点,而重症患者须长期住院、卧床,必要时行插管和有创机械通气,从而使原本定植在气道的病原菌有机会侵入,这些均是 CRE 感染和定植的高危因素^[12]。本次研究显示,送检的标本以痰液为主,而无菌部位采集标本占比较小(血液和腹水) $<26\%$,但其污染小,临床诊断价值更大,尤其是血液标本。因此,应鼓励临床医师重视无菌部位标本的送检。我院收治的感染 CRE 患者中, ≥ 60 岁占比 55.36%,占比最高,提示老年患者是感染 CRE 的高危人群,应重点防控,这与国外研究报道相符^[13]。

本研究药敏结果显示,我院 112 株 CRE 对替加环素耐药率最低(4.46%),其次为阿米卡星(13.39%),对其余常用抗菌药物表现出较高的耐药率,这与陈慧君等^[14]报道的 CRE 耐药情况基本相符。由此表明,我院 CRE 表现出多重耐药,且其耐药机制较复杂,最主要机制是产碳青霉烯酶,该酶可水解碳青霉烯类药物,大幅降低药效。而产碳青霉烯酶主要为 A 类的 KPC, B 类的 NDM 和 D 类的 OXA-48 等种类,我国主要以产 KPC 肠杆菌流行为主^[15]。我院 CRE 的耐药率也存在菌种间差异,尤以 CRKP 的耐药率更高,且表现出泛耐药,即该菌种除仅对替加环素(1.82%)、阿米卡星(20%)和哌拉西林/他唑巴坦(20%)耐药率较低外,对其余大多数抗菌药物的耐药率均高于其它菌种。CRKP 已成为我院 CRE 感染的优势病原菌,CRKP 的感染耐药形势严峻,应予以足够重视,相关研究报道中也被重点提及^[16-19]。

近年来,CRE 在全球各地爆发流行。临床治疗难度大,此次研究显示我院 CRE 对于替加环素的耐药率最低,虽然替加环素对 CRE 的敏感性较高,但是单用效果并不理想,建议联合用药,如与多粘菌素、氨基糖苷类、美罗培南联合使用。2015 年新型酶抑制剂复合头孢他啶/阿维巴坦(CAZ/AVI)上市,具有较好的应用前景,可成为治疗重症感染的首选药物^[20]。CRE 的耐药基因主要通过质粒传播,也有相关

报道在医院的污水中检出 CRE^[21-23],表明其可经水传播,食源性传播的报道是在印度从海鲜中检出 CRE^[24]。因此,也要注意相关水源和食源的监测。

综上所述,目前对于本院 CRE 要实行预防为主,防治结合的综合策略。一方面,临床医师应对 CRE 感染进行个体化治疗,选用抗菌药物要慎重,切忌滥用。应结合药敏试验结果,针对 CRE 菌种间耐药的差异性,精确选用抗菌药物,减少经验性用药,同时对患者尽量避免插管、留置导尿管和机械通气等侵袭性操作。另一方面,医务工作者应提高手卫生的执行率,以减少 CRE 的定植和传播。对于重点高危人群,如高龄、重症、免疫力低下人群,可进行肛拭子 CRE 的主动筛查。医院院感要做好细菌耐药性监测工作,尤其是对 CRKP 应重点防控,同时注意环境的消毒灭菌,尤其是重症监护病区,还有要加强医院相关水源和食物卫生的监测,进而达到全面控制 CRE 在院内感染和传播的目的。

参考文献:

- [1] Mansour W, Haenni M, Saras E, et al. Outbreak of colistin-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Tunisia[J]. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2017, 10(1): 88-94.
- [2] 胡继华, 梁振刚, 郭主声, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的现状研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(4): 725-728.
- [3] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程(第4版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 560-851.
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. 2018, M100-S28.
- [5] 施倩妮, 王喆, 黄磊, 等. 2010-2014 年耐碳青霉烯类肠杆菌的耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(12): 2657-2659, 2737.
- [6] 罗洪英, 余水泉. 耐碳青霉烯类抗菌药物的耐药性及其相关影响因素[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(4): 492-495.
- [7] 程梅, 褚少朋, 张之峰, 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): 645-649.
- [8] 马琼, 李轶, 王山梅, 等. 2018 年河南省细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(1): 67-75.
- [9] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(1): 1-10.
- [10] 郝永娟, 伏慧, 赵梅, 等. 宁夏某医院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌临床分布及分子机制研究[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(18): 2615-2619.
- [11] Magiorakos AP, Burns K, Borg M, et al. Infection prevention

and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control [J]. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 2017, 6(1): 113-130.

- [12] 张昭勇, 杨宏伟, 喻飞, 等. 碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌医院感染危险因素病例对照研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(13): 1573-1577, 1581.
- [13] Lazarovitch T, Amity K, Coyle JR, et al. The Complex Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacter Infections: A Multicenter Descriptive Analysis [J]. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2015, 36(11): 1283-1291.
- [14] 陈慧君, 朱齐兵, 叶丽君, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分布及耐药性分析[J]. *中国医药*, 2020, 15(6): 953-956.
- [15] 王素梅, 张健东, 王宇凡, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药基因分型[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(17): 2566-2570.
- [16] 刘亚男, 李锐, 任晋宏, 等. 2016 年某三甲医院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌阳性率及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(22): 3365-3368, 3377.
- [17] 尹丹萍, 周国清. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌临床分布特点及耐药性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(18): 2752-2755.
- [18] 杜明梅. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌感染的流行病学特征和传播机制及感控干预研究[D]. 中国人民解放军医学院, 2019.
- [19] 刘亚男, 李锐, 任晋宏, 等. 2016 年某三甲医院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌阳性率及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(22): 3365-3368.
- [20] 张敬霞, 贾天野, 张树永, 等. 头孢他啶/阿维巴坦对耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的体外抗菌活性研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2018, 43(9): 1109-1116.
- [21] Zhang R, Liu L, Zhou H, et al. Nationwide Surveillance of Clinical Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Strains in China[J]. *Bio Medicine*, 2017, 19(C): 98-106.
- [22] 王强, 何清雯, 李彬. 福建某基层医院 CRE 碳青霉烯类耐药基因分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(3): 275-278.
- [23] 缪敏慧, 杜鸿. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的流行病学及其快速检测与防控治疗[J]. *临床检验杂志*, 2018, 36(9): 641-644.
- [24] Narayan DU, Sanjit SA, Manjusha L, et al. Characterization of bla_{NDM}-harboring, multidrug-resistant Enterobacteriaceae isolated from seafood [J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2019, 26(3): 2455-2463.

收稿日期: 2021-01-08; 修回日期: 2021-01-17

编辑/王朵梅