

2016年~2020年我院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分布特点及耐药性分析

冯静,陈永梅,姜慧英,朱鹏飞

(北京京煤集团总医院检验科,北京 102300)

摘要:目的 分析本院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)感染分布特点及耐药性。方法 选取2016年3月~2020年3月本院住院患者分离出的肠杆菌科细菌3591株,采用VITEK 2 Compact全自动微生物分析系统进行细菌鉴定和药敏试验,对筛选出的CRE菌株采用E-test法或K-B药敏纸片法进行药敏试验的复核;分析CRE菌株的标本来源、人群分布、科室、病原菌分布特点及耐药性情况。结果 共501例CRE菌株感染患者,其中男性354例;不同性别患者的CRE感染率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),老年患者的CRE感染率高于非老年患者,差异有统计学意义($P<0.05$);CRE菌株标本来源主要以呼吸道标本为主;病原菌主要以肺炎克雷伯菌为主;ICU科室的CRE感染率高于非ICU科室,内科高于外科,差异均有统计学意义($P<0.05$);CRE菌株对阿米卡星、妥布霉素和米诺环素的耐药率相对较低,对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢曲松、头孢唑肟的耐药率 $>80\%$;奇异变形杆菌的耐药率较低,对氨基糖苷类、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/克拉维酸、头孢哌酮/舒巴坦耐药率均在10%以下。结论 CRE菌株对临床多种抗菌药物呈高度耐药,根据其临床分布特点,应加强对ICU和呼吸道相关内科老年患者的关注,指导临床合理应用抗菌药物,采取积极有效措施来降低CRE的感染率。

关键词:耐碳青霉烯类肠杆菌科;药敏试验;耐药性;米诺环素;合理用药

中图分类号:R378.2;R446.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.15.039

文章编号:1006-1959(2021)15-0143-04

Distribution Characteristics and Drug Resistance Analysis of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Our Hospital from 2016 to 2020

FENG Jing, CHEN Yong-mei, JIANG Hui-ying, ZHU Peng-fei

(Department of Laboratory Medicine, Beijing Jingmei Group General Hospital, Beijing 102300, China)

Abstract: **Objective** To analyze the distribution characteristics and drug resistance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections in our hospital. **Methods** 3591 strains of Enterobacteriaceae isolated from inpatients in our hospital from March 2016 to March 2020 were selected. Use the VITEK 2 Compact automatic microbial analysis system for bacterial identification and drug susceptibility testing, and use the E-test method or K-B drug susceptibility paper method to review the drug susceptibility test for the selected CRE strains. Analyze the source of specimens, population distribution, departments, pathogen distribution characteristics and drug resistance of CRE strains. **Results** A total of 501 patients with CRE strain infection, of which 354 were male. There was no significant difference in the CRE infection rate of patients of different genders ($P>0.05$). The CRE infection rate of elderly patients was higher than that of non-elderly patients, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The source of CRE strain specimens is mainly respiratory specimens; the pathogenic bacteria are mainly *Klebsiella pneumoniae*; the CRE infection rate in ICU departments is higher than that in non-ICU departments, and internal medicine is higher than surgery, the differences are statistically significant ($P<0.05$); CRE strains have relatively low resistance rates to amikacin, tobramycin and minocycline, and resistance rates to ampicillin, ampicillin/sulbactam, ceftriaxone, and cefuroxime $>80\%$; The drug resistance rate of *Proteus mirabilis* is low, and the drug resistance rate to aztreonam, ceftazidime, piperacillin/tazobactam, ticarcillin/clavulanic acid, and cefoperazone/sulbactam are all below 10%. **Conclusion** CRE strains are highly resistant to a variety of clinical antibacterial drugs. According to their clinical distribution characteristics, attention should be paid to elderly patients in ICU and respiratory related internal medicine, guide the clinical rational use of antibacterial drugs, and take active and effective measures to reduce the infection rate of CRE.

Key words: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; Drug sensitivity test; Drug resistance; Minocycline; Rational drug use

近年来,随着人口老龄化加剧,人民生活水平提高,在医疗上的投入也较以往有所增加。临床侵入性治疗及广谱抗菌药物的广泛、大量应用,使得多重耐药(multidrug resistant, MDR)日趋严重,尤其是耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE),因其耐药广、传播快、感染病死率高而引起社会的广泛关注^[1-2]。据中国CHINET细菌耐药监测网监测数据显示,2005年,耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的耐药率普遍低于1%,到2017年耐药率上升到1.9%~20.0%,尤其是肺炎克雷伯菌的耐药率增长最快,由2005年的0.4%增长到2017年的20.0%^[3]。本研究通过对本院

2016年3月~2020年3月年分离的501株耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的临床分布特点及药物敏感性进行分析,为临床合理使用抗菌药物、降低感染率以及院内感染监测及控制提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 选择北京京煤集团总医院2016年3月~2020年3月3591例感染患者的临床资料进行研究,共检出501株耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌,依据保留每例患者每种细菌第一株的原则,剔除重复菌株后进行统计。

1.2 方法 无菌操作留取标本,2 h内送微生物室检验,采集及分离培养依据《全国临床检验操作规程》进行。采用VITEK 2 Compact全自动微生物分析系

作者简介:冯静(1980.2-),女,北京人,本科,主管检验师,主要从事临床微生物检验工作

统(法国生物梅里埃公司)进行细菌鉴定和药敏试验,对筛选出的 CRE 菌株采用 K-B 药敏纸片法(英国 Oxoid 公司)进行亚胺培南、美洛培南、头孢吡肟、庆大霉素、氨基糖苷类等药敏试验的复核:挑取培养 18~24 h 的单个菌落制成 0.5 麦氏浓度的菌悬液,均匀涂抹在 MH 平板上(郑州安图生物工程股份有限公司),静置 5 min 后,将纸片贴在含菌液的平板上,在 35 ℃培养 24 h 后观察结果,结果判断参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2017 年标准进行判断。肠杆菌科细菌对任一种碳青霉烯类抗菌药物如亚胺培南、美洛培南耐药的则判定为 CRE。质控菌株为大肠埃希菌 25922(国家卫健委临床检验中心)。

1.3 统计学分析 采用 WHONET5.6 软件和 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,比较行 χ^2 检验;计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRE 菌株的感染人群分布 501 株耐碳青霉烯类肠杆菌感染患者中男性 354 例,年龄 32~98 岁,平均年龄 (73.76 ± 12.73) 岁;女性患者 147 例,年龄 35~90 岁,平均年龄 (75.80 ± 12.32) 岁。不同性别患者的 CRE 感染率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);老年患者的 CRE 感染率高于非老年患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 不同性别、年龄患者 CRE 感染率分布情况 $[n(\%)]$

项目	<i>n</i>	CRE 感染率	χ^2	<i>P</i>
性别			2.759	0.097
男	2404	354(14.73)		
女	1187	147(12.38)		
年龄(岁)			44.960	0.000
<65	1377	115(8.35)		
≥65	2214	386(17.43)		

2.2 CRE 感染标本来源分布 501 株耐碳青霉烯类肠杆菌以呼吸道标本为主,占 73.85%,其次是泌尿系标本,占 14.57%,标本具体来源见表 2。

2.3 不同科室 CRE 感染率比较 调查显示,ICU 科室的 CRE 感染率高于非 ICU 科室,差异有统计学意义

($P<0.05$);同时,内科的 CRE 感染率高于外科,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 CRE 感染标本来源分布 $(n, \%)$

CRE 感染标本类型	<i>n</i>	构成比
呼吸道标本	370	73.85
泌尿系标本	73	14.57
血液标本	19	3.79
无菌体液	18	3.59
伤口分泌物	19	3.79
其他	2	0.40

注:呼吸道标本包括痰、单套管、咽拭子;泌尿系标本包括尿、膀胱穿刺液;血液标本包括:全血(需氧、厌氧)、导管尖端;无菌液体包括胸水、腹水、脑脊液、引流液、穿刺液、胆汁;其他:来源不明

表 3 不同科室 CRE 感染率分布情况 $[n(\%)]$

项目	<i>n</i>	CRE 感染率	χ^2	<i>P</i>
按 ICU 分类			346.830	0.000
ICU	624	271(43.43)		
非 ICU	2967	230(7.75)		
按手术分类			10.560	0.001
内科	2055	182(8.86)		
外科	912	47(5.15)		

2.4 501 株 CRE 菌株的病原菌分布 501 株 CRE 菌株主要以肺炎克雷伯菌为主,其次是大肠埃希菌、奇异变形菌和阴沟肠杆菌,见表 4。

表 4 CRE 菌株病原菌分布 $(n, \%)$

菌种	<i>n</i>	构成比
肺炎克雷伯菌	376	75.05
大肠埃希菌	36	7.19
奇异变形菌	28	5.59
阴沟肠杆菌	18	3.59
产气肠杆菌	9	1.79
其他	34	6.79

2.5 CRE 菌株耐药情况 CRE 菌株对临床上常见药物均表现出高耐药性,对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢曲松、头孢唑肟的耐药率均在 80%以上,对阿米卡星、妥布霉素、多西环素和米诺环素的耐药率在 50%以下,见表 5。

表 5 CRE 菌株对临床常用药物的耐药情况 $[n(\%)]$

抗生素	肺炎克雷伯菌 (<i>n</i> =376)	大肠埃希菌 (<i>n</i> =36)	奇异变形杆菌 (<i>n</i> =28)	阴沟肠杆菌 (<i>n</i> =18)
阿米卡星	157(41.76)	4(11.11)	10(35.71)	3(16.67)
氨苄西林	/	35(97.22)	25(89.29)	/
氨苄西林/舒巴坦	367(97.61)	35(97.22)	23(82.14)	/
氨基糖苷	356(94.68)	28(77.78)	2(7.14)	13(72.22)
复方新诺明	136(36.17)	20(55.56)	21(75.00)	8(44.44)
环丙沙星	351(93.35)	30(83.33)	14(50.00)	11(61.11)
哌拉西林	359(95.48)	33(91.67)	23(82.14)	12(66.7)

表 5(续)

抗生素	肺炎克雷伯菌 (n=376)	大肠埃希菌 (n=36)	奇异变形杆菌 (n=28)	阴沟肠杆菌 (n=18)
哌拉西林/他唑巴坦	354(94.15)	29(80.56)	1(3.57)	16(88.89)
庆大霉素	241(64.09)	15(41.67)	14(50.00)	11(61.11)
头孢吡肟	353(93.88)	31(86.11)	4(14.29)	9(50.00)
头孢呋辛	362(96.28)	35(97.22)	22(78.57)	/
头孢曲松	361(96.01)	35(97.22)	23(82.14)	16(88.89)
头孢他啶	359(95.48)	30(83.33)	1(3.57)	17(94.44)
美洛培南	359(95.48)	28(77.78)	5(17.86)	13(72.22)
左旋氧氟沙星	342(90.96)	28(77.78)	12(42.86)	8(44.44)
头孢唑啉	369(98.14)	34(94.44)	26(92.86)	/
妥布霉素	171(45.48)	12(33.33)	2(7.14)	8(44.44)
头孢替坦	335(89.09)	28(77.78)	21(75.00)	/
多西环素	142(37.77)	10(27.78)	/	2(11.11)
替卡西林/克拉维酸	360(95.74)	32(88.89)	1(3.57)	13(72.22)
米诺环素	141(37.50)	13(36.11)	14(50.00)	6(33.33)
头孢哌酮/舒巴坦	338(89.89)	32(88.89)	0	11(61.11)

3 讨论

目前,耐碳青霉烯类肠杆菌科已被美国疾病预防控制中心列为紧急威胁级别的多药耐药菌之一^[4]。从我院每年统计数据来看,自 2019 年 CRE 的感染率呈数倍增长趋势,与各地报道相一致^[5]。碳青霉烯类药物作为治疗肠杆菌科的感染至关重要,耐药菌株的迅速增长以及可选择抗生素的有限性,都为临床的治疗带来了巨大的压力^[6,7]。

本研究发现,在同为肠杆菌科细菌感染的患者中,发生 CRE 感染的因素与性别无关,而与年龄相关,老年患者由于自身免疫力低下,可能还伴有多种基础性疾病,大大增加了患病风险^[8-10]。不同科室的 CRE 感染率不同,ICU 住院患者的感染率高于非 ICU 患者,且内科患者 CRE 感染率高于外科患者,与以往相关结果一致^[11,12]。分析原因,ICU 患者多为术后重症、长期伴有多种基础疾病、营养差、免疫力低下,在治疗过程中伴有侵入性诊疗措施,如携带呼吸机、插导尿管,合并感染及多种抗生素的大量使用,均为 CRE 菌株定植和感染的有利条件^[13,14]。内科患者相对于外科患者,住院时间长,且多长期伴有基础性疾病及抗菌药物的普遍使用,增加了 CRE 感染的风险。另外,耐碳青霉烯类药物的普遍应用也是一个主要原因。有报道显示,碳青霉烯类药物使用强度与 CRKP 检出率呈正相关。目前本实验室缺乏相关数据的统计,今后应关注碳青霉烯类及其他药物的使用与 CRE 感染的相关性。

本研究显示,CRE 菌株中耐碳青霉烯肺炎克雷伯占 75.05%,以呼吸道标本为主,占 73.85%,其次是泌尿系标本占 14.57%,与大部分报道一致^[8-10]。可

能与获得标本的难易程度有关,也提示临床 CRE 的感染与呼吸疾病相关,应把 CRE 的防控工作与呼吸疾病的高危因素,如是否患有呼吸系统基础病、呼吸道感染高发季节等相结合加以预防。从 CHINET 细菌耐药性监测数据显示,我国 CRE 菌株分离的前 3 位分别是肺炎克雷伯、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌^[15-17]。本次我院分离的 CRE 菌株中前 2 位与上述报道一致,可能存在区域性差异,奇异变形菌排在第 3 位,阴沟肠杆菌排在第 4 位。

本研究发现,CRE 菌株对阿米卡星的耐药率最高为 41.76%,对妥布霉素、多西环素和米诺环素的耐药率相对较低,对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢呋辛、头孢曲松、头孢唑啉耐药率均在 80%以上,对环丙沙星、哌拉西林和庆大霉素的耐药率在 50%以上,提示 CRE 菌株对临床常见抗菌药物普遍耐药。在 CRE 菌株中,奇异变形杆菌对临床常见抗菌药物的耐药率相对较低,对头孢他啶、替卡西林/克拉维酸、氨曲南、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率在 10%以下,对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率为 0,可用于临床经验性治疗的首选抗菌药。总体来看,CRE 的感染率仍然在呈上升趋势,以 ICU 为主,但本院自 2019 年开始非 ICU 科室的 CRE 感染率增长速度明显加快,应引起临床及院感科室的重视。

综上所述,医院应加强对老年、ICU 及内科与呼吸疾病相关科室的关注,降低长期大量使用碳青霉烯类药物;加强对相关科室感染防控工作的投入和力度,采取单间隔离、强化医护人员无菌操作和手卫生意识及医疗用品专用等积极措施来减低 CRE 的感染率。

(下转第 152 页)

(上接第145页)

参考文献:

- [1]张艳双,刘静,万楠,等.耐碳青霉烯类肠杆菌科(CRE)耐药分子机制及控制流行的应对策略[J].现代检验医学杂志,2019,34(2):1-4.
- [2]王粟,赵虎.碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌临床检测与治疗方案的进展及应用[J].检验医学,2020,35(10):967-970.
- [3]郑少微,李萍,张正良,等.2005-2017年中国CHINET常见革兰阴性菌对碳青霉烯类抗生素耐药的监测结果[J].临床急诊杂志,2019,20(1):40-44.
- [4]Miller BM,Johnson SW.Demographic and infection characteristics of patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a community hospital:Development of a bedside clinical score for risk assessment [J].American Journal of Infection Control, 2016,44(2):134-137.
- [5]Marsh JW,Mustapha MM,Griffith MP,et al.Evolution of Outbreak-Causing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* ST258 at a Tertiary Care Hospital over 8 Years [J].mBio, 2019,10(5):e01945-e019419.
- [6]Logan LK,Weinstein RA.The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae:The Impact and Evolution of a Global Menace [J].Journal of Infectious Diseases,2017(suppl_1): S28.
- [7]吕继芳,郑培文,张静,等.耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌分子流行病学和耐药基因分析 [J].中国抗生素杂志,2016,41(5): 356-361.
- [8]万迅.分析耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分布及耐药性[J].临床研究,2020,28(12):18-20.
- [9]张俊,于洋,刘彩林.耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌分布特征及耐药性分析[J].中国实用医刊,2020,47(20):26-28.
- [10]David S,Reuter S,Harris SR,et al.Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread[J].Nature Microbiology,2019,4(11):1919-1929.
- [11]彭雪儿,李六亿,孙立颖.2011-2017年北京某三级综合医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染流行病学特征 [J].中华医院感染学杂志,2020,30(22):3366-3371.
- [12]Li J,Li Y,Song N,et al.Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection:A Meta-Analysis [J].J Glob Antimicrob Resist,2020(21):306-313.
- [13]Li Y,Shen H,Zhu C,et al.Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections among ICU Admission Patients in Central China:Prevalence and Prediction Model[J].BioMed Research International,2019(2019):9767313.
- [14]胡小飞,厉银平,刘桂霞,等.耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染的危险因素及耐药机制的研究[J].临床肺科杂志,2021,26(2): 205-209.
- [15]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.
- [16]胡付品,郭燕,朱德妹,等.2016年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(5):481-491.
- [17]胡付品,朱德妹,汪复,等.2015年CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2016,16(6):685-694.

收稿日期:2021-02-18;修回日期:2021-03-03

编辑/成森