临床研究 文章编号:0253-3626(2010)11-1746-05

ICU 机械通气患者病原菌分布及耐药性分析

舒 畅[1],张 黎[2],黄长武[3],王导新[1]

(1. 重庆医科大学附属二院呼吸科,重庆 400010;2. 重庆市渝北区人民医院呼吸科,重庆 401120;3. 重庆医科大学附属二院微生物检验室,重庆 400010)

【摘 要】目的:了解我院重症监护病房(Intensive care unit,ICU)机械通气患者感染病原菌分布及耐药性变迁,指导临床合理用药。方法:回顾性调查分析 2007 年~2009 年我院呼吸 ICU 和中心 ICU 有创机械通气患者下呼吸道分泌物及血液标本病原菌分布及药敏结果,数据分析采用 WHONET5.4 软件进行。结果:共分离病原菌 2 850 株,革兰阳性菌占 15.2%,革兰阴性菌占70.1%,真菌占 14.7%,2007 年仅检出 1 株黄杆菌属菌株,2009 年增加为 76 株。金葡菌及表皮葡萄球菌中苯唑西林耐药株分别占 71.2%及 96.6%,未发现耐万古霉素、利奈唑胺菌株;肺炎克雷伯菌和大肠杆菌 ESBLs 检出率平均占 63.7%和 62.1%,发现 14 株产 KPC 肺炎克雷伯菌株,鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率由 2007 年的 0%上升到 2009 年的 66.2%。结论:我院 ICU 有创机械通气患者感染病原菌以不发酵菌为主且呈现多重耐药,动态监测并定期公示病原菌构成及耐药情况,有助于临床合理选择抗生素。

【关键词】重症监护病房;机械通气;病原菌;耐药性

【中国图书分类法分类号】R378 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-04-14

Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in patients receiving mechanical ventilation in ICU

SHU Chang, et al

(*Department of Respiratory Disease, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the tendency of pathogens distribution and drug resistance in patients receiving mechanical ventilation in ICU and to provide the reference for rational use of antimicrobial drugs. *Methods*: Pathogens distribution and resistant rate of patients receiving mechanical ventilation were analyzed by retrospective analysis. Data was analyzed by WHONET5.4 software. *Results*: A total of 2 850 pathogens strains were isolated, of which Gram-positive cocci, Gram-negative and fungi accounted for 15.2%, 70.1% and 14.7% respectively, the strains of Flavobacterium increased from only one in 2007 to 76 in 2009.Methicillin resistant strains in S.aureus (MRSA) and S.epidermidis (MRSE) accounted for 71.2% and 96.6% respectively, no vancomycin or linezolid resistant strains were found; ESBLs positive rates of Klebsiella pneumoniae and Ecoli were 63.7% and 62.1% respectively, 14 strains of KPC positive Klebsiella pneumoniae were found, the resistant rates of Acinetobacter baumannii to imipenem were 0% in 2007 and 66.2% in 2009. *Conclusions*: Non-fermentative gram-negative bacilli are the majority of the pathogens isolated from patients receiving mechanical ventilation, and some strains are multiresistant, surveillance of their prevalence and drug resistance may provide evidences for rational antibiotic choices.

【Key words】Intensive care unit; Mechanical ventilation; Pathogens; Resistance

重症监护病房(Intensive care unit,ICU)集中收治危重症患者,这类患者大部分需要行气管插管或气管切开呼吸机辅助通气治疗,其与普通患者感染病原菌及耐药情况存在显著差异[1]。机械通气患者,感染治疗难度大,对其进行病原菌监测有助于临床医生合理应用抗生素,血培养及经人工气道获得的肺深部痰培养结果能提供更有价值的信息。我们对 2007 年~2009 年本院中心 ICU 及呼吸 ICU 有创机械通气患者下呼吸道分泌物及血液标本所分离病原菌的构成和耐药性进行分析,结果如下。

作者介绍:舒 畅(1986-),女,硕士,研究方向:呼吸危重症。

通讯作者:王导新,男,教授,E-mail:wangdaoxin1@163.com。

基金项目:重庆市卫生局 2009 年度医学科研计划重点项目(编号:2009-1-10)。

1 材料与方法

1.1 标本来源

上述时期入住我院中心 ICU 及呼吸 ICU 行有创机械通气治疗患者送检的痰、血标本。痰标本均为一次性密闭式吸

痰管或纤支镜直视下吸取的下呼吸道分泌物，培养前进行直接涂片镜检，白细胞与上皮细胞之比>2.5 为合格痰，否则重新留取；血标本置于细菌培养瓶中培养。

1.2 菌株分离、鉴定及药敏

菌株的分离按《全国临床检验操作规程》统一进行，采用 API、K-B 法、Microscan 进行鉴定和药物敏感性试验。药敏试验结果判定标准按临床实验室标准研究所 2007 年版规定执行，药敏纸片购于中国天坛生物制品鉴定所。质控菌株：金黄色葡萄球菌 ATCC25293、ATCC29213、大肠埃希菌 ATCC25922、ATCC35218，铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.3 统计学处理

实验结果采用 WHONET5.4 软件进行统计分析。

2 结 果

2.1 病原菌分布

2007~2009 年我院 ICU 有创机械通气患者共分离检出病原菌 2 850 株，其中革兰阳性菌 431 株，占 15.2%，以凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、屎肠球菌为主；革兰阴性菌 1 999 株，占 70.1%，以铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌为主；真菌 420 株，占 14.7%，以念珠菌为主。3 年来，革兰阴性菌所占比例逐年上升，鲍曼不动杆菌构成比由 2007 年的 8.8%上升至 2009 年的 19.5%，2007 年检出 1 株黄杆菌属菌株，2009 年检出 76 株，见表 1。

表 1 2850 株病原菌的分布及构成比(%)

病原菌	2007 株数/%	2008 株数/%	2009 株数/%	合计株数/%
G^+ 菌	107(19.7)	125(13.7)	199(14.3)	431(15.2)
凝固酶阴性葡萄球菌	26(4.8)	45(4.9)	80(5.7)	151(5.3)
表皮葡萄球菌	8(1.5)	19(2.1)	31(2.2)	58(2.0)
金黄色葡萄球菌	24(4.4)	19(2.1)	23(1.7)	66(2.3)
屎肠球菌	13(2.4)	17(1.9)	32(2.3)	62(2.2)
粪肠球菌	6(1.1)	5(0.5)	11(0.8)	22(0.8)
肺炎链球菌	9(1.7)	6(0.7)	22(1.6)	37(1.3)
其它链球菌	9(1.7)	6(0.7)	19(1.4)	34(1.2)
棒状杆菌	13(2.4)	25(2.7)	4(0.3)	42(1.5)
其它	7(1.2)	2(0.2)	8(0.5)	17(0.6)
G^- 菌	357(65.6)	643(70.4)	999(71.7)	1999(70.1)
肠杆菌科细菌	153(28.1)	258(28.3)	246(17.6)	657(23.0)
肺炎克雷伯菌	55(10.1)	104(11.4)	86(6.2)	245(8.6)
大肠埃希菌	36(6.6)	27(3.0)	77(5.5)	140(4.9)
粘质沙雷菌	33(6.1)	62(6.8)	41(2.9)	136(4.8)
肠杆菌属	13(2.4)	20(2.2)	30(2.2)	63(2.2)
奇异变形杆菌	13(2.4)	43(4.7)	9(0.6)	64(2.2)
不发酵糖革兰阴性杆菌	188(34.6)	362(39.6)	724(52.0)	1274(44.7)
铜绿假单胞菌	109(20.0)	155(17.0)	247(17.7)	511(17.9)
鲍曼不动杆菌	48(8.8)	77(8.4)	272(19.5)	397(13.9)
黄杆菌属	1(0.2)	53(5.8)	76(5.5)	130(4.6)
嗜麦芽窄食假单胞菌	12(2.2)	44(4.8)	66(4.7)	122(4.3)
产碱杆菌	11(2.0)	21(2.3)	41(2.9)	73(2.6)
伯克霍尔德菌	3(0.6)	4(0.4)	14(1.0)	21(0.7)
其它	23(4.2)	33(1.6)	40(2.9)	96(3.4)
真菌	80(14.7)	145(15.9)	195(14.0)	420(14.7)
白色念珠菌	22(4.0)	50(5.5)	84(6.0)	156(5.5)
热带念珠菌	18(3.3)	34(3.7)	69(5.0)	121(4.2)
其它酵母菌	29(5.3)	41(4.5)	36(2.6)	106(3.7)
曲霉菌	9(1.7)	9(1.0)	5(0.4)	23(0.8)
其它	2(0.4)	11(1.2)	1(0)	14(0.5)

2.2 病原菌的耐药情况

2.2.1 革兰阳性菌的耐药情况 3 年来，金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌对 β－内酰胺类、大环内酯类、喹诺酮的耐药率居高不下，对利福平的耐药率相对较低，金葡菌中苯唑西林耐药株检出率依次为 83.3%、63.2%、65.2%，总检出率为 71.2%，表皮葡萄球菌中苯唑西林耐药株检出率依次为100%、89.5%、100%，总检出率为 96.6%，未发现耐万古霉素、利奈唑胺葡萄球菌株，见表 2。

2.2.2 革兰阴性菌的耐药情况 ①肠杆菌科细菌：肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、粘质沙雷菌对青霉素类、氨基糖苷类、喹诺酮类及头孢菌素（头孢他啶除外）耐药率高，2009 年均在 50%以上，对复方 β－内酰胺酶抑制剂的耐药率较单药低，对亚胺培南耐药率较低，在 8%以下（见表 3），3 年来，肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌产 ESBLs 株检出率分别为：54.5%、55.8%、79.1%和 41.7%、44.4%、77.9%，平均为 63.7%和62.1%，2008 年检出 8 株对亚胺培南耐药的产 KPC 肺炎克雷伯菌株，2009 年为 6 株；②不发酵糖革兰阴性杆菌：除头孢他啶外，铜绿假单胞菌对其余包括亚胺培南在内的 13 种抗生素的耐药率均高于 40%，鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率由 2007 年的 0%上升到 2009 年的 66.2%，2009 年，其对药敏试验的 15 种抗生素的耐药率均在 66%以上，嗜麦芽窄食假单胞菌对左氧氟沙星及复方磺胺的耐药率相对较低，但有逐年上升趋势，见表 4。

表 2 主要革兰阳性菌的耐药率（%）

抗菌药物	金黄色葡萄球菌			表皮葡萄球菌		
	2007	2008	2009	2007	2008	2009
苯唑西林	83.3	63.2	65.2	100	89.5	100
庆大霉素	79.2	73.7	91.3	25.0	78.9	67.7
环丙沙星	87.5	73.7	95.7	87.5	89.5	83.9
左氧氟沙星	79.2	73.7	87.0	-	68.4	45.2
红霉素	75.0	94.7	91.3	62.5	94.7	90.3
利福平	37.5	10.5	8.7	25.0	42.1	38.7
克林霉素	83.3	78.9	82.6	50.0	78.9	50.0
万古霉素	0	0	0	0	0	0
利奈唑胺	-	0	0	-	0	0

注：- 表示无相应数据，以下同

表 3 主要肠杆菌科细菌的耐药率（%）

抗菌药物	肺炎克雷伯菌			大肠埃希菌			粘质沙雷菌		
	2007	2008	2009	2007	2008	2009	2007	2008	2009
氨苄西林	100	94.2	93.0	80.6	85.2	89.6	97.0	87.1	85.4
哌拉西林	76.4	75.0	82.6	80.6	66.7	88.3	93.9	87.1	85.4
哌拉西林/他唑巴坦	-	37.5	33.7	-	22.2	16.9	-	48.4	31.7
氨苄西林/舒巴坦钠	-	73.1	83.7	-	70.4	72.7	-	74.2	80.5
替卡西林/克拉维酸	-	40.4	34.9	-	22.2	18.2	-	72.6	82.9
头孢唑啉	67.3	79.8	51.2	50.0	55.6	81.8	97.0	85.5	80.5
头孢曲松	34.5	67.3	54.7	47.2	51.9	71.4	97.0	91.9	87.8
头孢噻肟	29.1	68.3	52.3	44.4	55.6	71.4	93.9	90.3	87.8
头孢他啶	47.3	62.5	43.0	11.1	26.0	39.0	18.2	19.4	12.2
头孢吡肟	5.5	65.4	76.7	25.0	48.1	74.0	97.0	95.2	82.9
阿米卡星	49.1	35.6	11.6	2.8	33.3	15.6	90.9	83.9	78.0
庆大霉素	47.3	71.2	59.3	41.7	48.1	81.8	100	95.2	87.8
环丙沙星	36.4	67.3	74.4	58.3	81.5	90.9	97.0	87.1	95.1
加替沙星	-	61.5	81.4	-	63.0	72.7	-	61.3	65.9
复方磺胺	47.3	68.3	68.6	55.6	63.0	84.4	30.3	54.8	63.4
氨曲南	43.6	66.3	75.6	27.8	48.1	76.6	93.9	91.9	87.8
亚胺培南	0	7.7	7.1	2.8	7.4	3.9	6.1	11.3	4.9

表 4 主要不发酵革兰阴性菌的耐药率(%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌			鲍曼不动杆菌			嗜麦芽窄食假单胞菌		
	2007	2008	2009	2007	2008	2009	2007	2008	2009
哌拉西林	30.3	60.6	79.4	64.6	74.0	91.9	-	-	-
哌拉西林/他唑巴坦	-	49.0	72.9	-	-	-	-	-	-
氨苄西林/舒巴坦钠	-	-	-	-	46.8	75.0	-	-	-
替卡西林/克拉维酸	-	49.7	83.4	-	50.6	66.5	-	63.6	63.6
头孢曲松	70.6	80.6	70.4	77.1	88.3	87.1	-	-	-
头孢噻肟	-	74.2	57.9	75.0	92.2	85.3	-	-	-
头孢他啶	27.4	31.0	37.7	70.8	84.4	79.8	-	68.2	68.2
头孢吡肟	65.1	56.1	46.2	81.2	88.3	83.4	-	-	-
庆大霉素	81.7	78.7	84.2	87.5	90.9	97.8	-	-	-
阿米卡星	35.8	58.7	76.1	77.1	79.2	84.2	-	-	-
左氧氟沙星	77.1	78.1	76.1	-	61.0	76.1	16.7	38.6	39.4
环丙沙星	78.9	81.3	83.4	85.4	90.9	94.5	-	-	-
复方磺胺	-	-	-	91.7	90.9	87.9	20.0	36.4	45.5
妥布霉素	78.9	76.1	83.4	-	89.6	96.3	-	-	-
氨曲南	70.6	61.9	40.5	-	96.1	82.4	-	-	-
亚胺培南	56.9	45.8	47.0	0	36.4	66.2	-	-	-

3 讨 论

我们的监测结果显示:近 3 年来,革兰阴性杆菌是我院 ICU 机械通气患者主要病原菌,占 70.1%,高于 2006~2007 年 Mohnarin 监测网的 66.3%[2],革兰阳性菌及真菌分别占真菌占 15.2%、14.7%。多重耐药的不发酵革兰阴性菌在 3 年内的检出率上升最为明显,已成为临床治疗的难点。

不发酵革兰阴性杆菌分离率逐年升高,鲍曼不动杆菌的增加趋势最为突出。其检出率由 2008 年的 8.4%上升到 2009 年的 19.5%,表现为急剧增加的过程;耐药性方面,2007 年尚未发现耐亚胺培南株,2008 年对亚胺培南的耐药率上升到 36.4%,2009 年更是高达 66.2%。耐碳青霉烯类抗生素的鲍曼不动杆菌往往是对 β-内酰胺类、氨基糖苷类、喹诺酮类药物也耐药的多重耐药甚至泛耐药菌株,给临床治疗带来极大困难,多粘菌素类及新的苷氨酰环素类(替加环素)可能对之有较好的抗菌活性。国内已有医院泛耐药鲍曼不动杆菌达到 32.0%[3],医务人员的手及听诊器接触受污染的物体表面(呼吸机、气管导管)及患者是造成多重耐药鲍曼不动杆菌在ICU 交叉传播甚至暴发流行重要原因[4],彻底清洁、消毒,切断传播途径对干预多重耐药鲍曼不动杆菌暴发流行往往有效[5]。

过去一般为散发感染的黄杆菌属的分离株也显著增加,逐渐成为机械通气患者感染重要病原菌。周宏伟[6]等监测发现,其所在医院 2001~2005 年黄杆菌属的检出率占所有革兰阴性菌的 5.0%,国外也屡有黄杆菌属在 ICU 暴发流行的报道[7,8],我院 2007 年仅从中心 ICU 送检痰标本中分离到 1 株气味黄杆菌,到 2009 年则分离到 45 株短黄杆菌、30 株脑膜脓毒黄杆菌和 1 株产吲哚黄杆菌,痰中黄杆菌属分离株明显增加,可能与机械通气患者多为基础疾病严重、免疫功能低下的易感患者以及黄杆菌属的交叉感染有关,应密切监测并尽早采取干预措施。由于 CLSI 没有给出确切的黄杆菌属药敏试验结果判读标准,实验室通常根据其他非发酵菌的标准进行判读,其对临床抗菌药物选择的指导意义有待进一步探讨,一般认为其对包括亚胺培南在内的大部分抗生素具有耐药性,临床上选用为数不多的几种敏感性稍高的药物(如环丙沙星、复方磺胺、哌拉西林/他唑巴坦)控制感染,预后也不理想,Po-Pin Hung[9]等报道院内感染脑膜脓毒黄杆菌的患者病死率为 42.9%,我院呼吸 ICU 在 2008~2009 年共收治 27 例黄杆菌属细菌感染患者,总体病死率达 53.3%,其中 5 例为社区获得性感染,3 例死亡。黄杆菌属细菌对常用抗生素耐药率高,该菌感染治疗困难,病死率高,应引起临床医生的重视,积极探寻合理的治疗方案。

肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌对青霉素类、大多数头孢菌素及氨曲南的耐药率高,且呈逐年上升趋势,推测与其产超广谱 β-内酰胺酶(Extended spectrum β lactamases,ESBLs)株逐年增多有关,其机制主要是 ESBLs 能破坏青霉素及头孢菌素类的 β-内酰胺环,灭活抗菌药物。我们的数据显示,肺炎克雷伯菌 ESBLs 检出率高于大肠埃希菌,与国内大多数报道不符[3],可能与我院抗生素应用习惯不同,以致抗生素选择压力下产生不同的基因突变有关,需进一步明确 ESBLs 亚型分析其原因。另一个值得注意的是,2007 年肺炎克雷伯菌对亚胺培南完全敏感,从 2008 年开始,连续两年出现耐亚胺培

南的肺炎克雷伯菌株共 14 株，经 Hodge 实验确认为产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(Klebsiella pneumoniae carbapenemase，KPC)株。KPC 是一类能够明显水解亚胺培南或美洛培南的 β－内酰胺酶，是造成产 KPC 菌株对碳青霉烯类抗菌素耐药的主要机制。同时，由于 KPC 基因位于可转移性质粒上，使得产 KPC 的菌株具有全球流行趋势[11]，我院已有产 KPC 菌株出现，应密切关注肺炎克雷伯菌以及其他肠杆菌科细菌产碳青霉烯酶的可能。

革兰阳性菌中表现出多重耐药的主要是耐甲氧西林葡萄球菌，MRSA、MRSE3 年总检出率分别占金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌的 71.2%、96.6%，其耐药机制主要与产生与抗菌药物亲和力极低的青霉素结合蛋白 -PBP2a[12]有关。未发现耐万古霉素、利奈唑胺的葡萄球菌及肠球菌株，提示糖肽类抗生素仍然是我们治疗多重耐药革兰阳性菌所致机械通气患者重症感染的首选。

参 考 文 献

[1] 李 艺，吴江萍，董玉梅，等.ICU 与非 ICU 感染患者病原菌分布及耐药性对比分析[J].中国感染控制杂志，2008，11(7)：1223-1227.

[2] 肖永红，王 进.2006~2007 年 Mohnarin ICU 病原菌耐药性监测[J].中华医院感染学杂志，2008，18(9)：321-329.

[3] 汪 复，朱德妹，胡付品，等.2008 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志，2009，9(5)：321-329.

[4] Markogiannakis A，Fildisis G，Tsiplakou S，et al. Cross-transmission of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal strains causing episodes of sepsis in a trauma intensive care unit[J].Infection Control and Hospital Epidemiology，2008，29(5)：410-417.

[5] Simon Garcia M J，Gonzalez Sanchez J A，Alcudia Perez F，et al. Evaluation of the effect of a cleaning/disinfection intervention on the rate of multiresistant microorganism infections in the intensive care unit[J].Enferm Intensiva，2009，20(1)：27-34.

[6] 董 杰，张 嵘，周宏伟，等.金黄杆菌属连续 5 年耐药性监测与 β－内酰胺酶的检测[J].中华医院感染学杂志，2008，18(10)：1476-1479.

[7] Maraki S，Scoulica E，Manoura A，et al.A Chryseobacterium meningosepticum colonization outbreak in a neonatal intensive care unit[J].Eur J Cli Microbiol Infection Dis，2009，28(12)：1415-1419.

[8] Ceyhan M，Yildirim I，Tekeli A，et al.A Chryseobacterium meningosepticum outbreak observed in 3 clusters involving both neonatal and non-neonatal pediatric patients[J].Am J Infect Control，2008，36(6)：453-457.

[9] Hung P，Lin Y，Lin C，et al.Chryseobacterium meningosepticum infection：antibiotic susceptibility and risk factors for mortality[J].J Microbiol Infect，2008，41(2)：137-144.

[10] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).Performance standards for antimicrobial susceptibility testing，Eighteenth informational supplement.CLSI document M100-S19 [S].Clinical and Laboratory Standards Institute.Wayne，Pennsylvania.2009，29(3)：1-135.

[11] Woodford N，Zhang J，Warner M，et al.Arrival of Klebsiella pneumoniae producing KPC carbapenemase in the United Kingdom [J].J Antimicrob Chemother，2008，62(6)：1261-1264.

[12] Eeder M，Berger-Bachi B，Mccallum N. A novel DNA-binding protein modulating methicillin resistance in Staphylococcus aureus[J].BMC Microbiology，2009，27(9)：15.

(责任编辑：张学颖)

欢迎投稿，欢迎订阅

《医学教育探索》

邮发代号 78-127