调查研究 文章编号:0253-3626(2009)12-1715-04

近 3 年我院常见革兰阴性杆菌耐药性分析

李学军[1],司良毅[1],黄君富[2]
(1.第三军医大学附属西南医院老年病科;2.第三军医大学附属西南医院检验科,重庆 400038)

【摘 要】目的:监测我院近 3 年临床分离的常见革兰阴性细菌的耐药变迁,指导临床合理使用抗菌药物。方法:2005~2007 年从我院住院患者临床非重复分离的革兰阴性菌株 8 237 株,采用 CLSI 推荐的纸片扩散法测定其抗菌药物敏感性,数据分析采用 WHONET5.3 软件。结果:所有分离的细菌中,最常见的革兰阴性病原菌是铜绿假单胞菌(45.4%,3 740 株),其次为鲍曼不动杆菌(15.5%,1 276 株)、大肠埃希氏菌(13.2%,1 087 株),肺炎克雷伯(11.8%,972 株),嗜麦芽窄食单胞菌(7.7%,634 株),其他不动杆菌(5.1%,420 株),阴沟肠杆菌(4.8%,395 株),流感嗜血杆菌(3.7%,305 株)。大肠埃希氏菌和肺炎克雷伯菌 ESBLs 的检出率显著升高。对革兰阴性菌敏感性较高的抗菌药物是亚胺培南、美洛培南、阿米卡星、派拉西林/他唑巴坦、头孢他啶。铜绿假单胞菌对这些药物的敏感率基本保持在 50%以上;亚胺培南和美洛培南对所分离的鲍曼不动杆菌的体外抗菌活性最强,但也呈逐年下降的趋势;对嗜麦芽窄食单孢菌抗菌活性较高的是米诺环素、左氧氟沙星和复方新诺明;大肠埃希氏菌和肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物最敏感,敏感率为 99.1%~100%。结论:3 年来我院临床分离的革兰阴性细菌耐药率有较快增长。加强耐药监测,合理应用抗菌药物非常重要。

【关键词】革兰阴性杆菌;耐药;抗菌药物敏感性
【中国图书分类法分类号】R751 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-06-02

Analysis of antimicrobial resistance in gram-negative bacilli isolated in our hospital from 2005~2007

LI Xue-jun, et al
(*Department of SenileDisease, Southwest Hospital, the Third Military Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the changes in the pattern of antimicrobial resistance among gram—negative bacilli isolated from our hospital in the past 3 years in an effort the select the optimal antimicrobial therapy. *Methods*:The susceptibility to antimicrobial therapy was tested by CLSI-recommended disk diffusion method in 8237 stranis of gram-negative bacilli isolated from inpatients from 2005 to 2007. The data were analyzed by WHONET 5.3 software. *Results*:The most common gram-negative was *Pseudomonas aeruginosa* (45.4%) followed by *Acinetobacter baumannii*(15.5%),*Escherichia coli*(13.2%),*Klebsiella pneumoniae*(11.8%) and *Stenotrophomonas maltophilia*(7.7%). The antimicrobial agents with a higher sensityvity to gram-negative bacilli were carbapenems, amikacin, piperacillin-tazobactam and ceftazidime . The prevalence of extended spectrum-lactamases(ESBLs) was significantly higher in *Escherichia coli* and in *Klebsiella pneumoniae*. *Conclusion*:The resistant rate of gram-negative bacilli isolated during 3 years is increasing rapidly. It is very important to enhance the drug resistance monitoring and select the optimal antibiotics therapy.

【Key words】Gram-negative bacilli; Antibiotic susceptibility; Resistance

细菌耐药性和耐药细菌的感染是 21 世纪感染领域面临的巨大挑战,细菌耐药性已成为全球关注的公共卫生问题[1]。进行连续性细菌耐药监测,对了解本地区细菌耐药的变迁,及时阻断耐药菌的传播,指导临床合理使用抗生素具有重要意义。2005~2007 年我院共分离临床非重复革兰阴性菌株 8 237 株,本研究将对其进行耐药性分析,结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

收集 2005 年 1 月至 2007 年 12 月第三军医大学西南医院住院患者非重复分离的革兰阴性病原菌共 8 237 株,采用法国生物梅里埃公司(BioMerieux)的全自动微生物分析仪(Vitek 2 compact)将分离株鉴定到种,并于 -80℃保存。

作者介绍:李学军(1970-),女,副教授,博士,
研究方向:肺部感染与慢性阻塞性肺病。

基金项目:西南医院临床创新基金资助项目(编号:SWH2007020)。

1.2 抗菌药物纸片

革兰阴性菌药物纸片为:亚胺培南、美洛培南、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢他啶、头孢噻肟、氨曲南、阿米卡星、环丙沙星、加替沙星。上述抗菌药物纸片均为英国 OXOID 公司产品。

1.3 培养基

药物敏感试验采用 Muller-Hinton(MH)培养基,为重庆庞通科贸有限公司产品。

1.4 药敏试验方法

按照 CLSI(2007)规定的标准,采用纸片扩散法(Kirby-Bauer 法)测定菌株的抗菌药物敏感性。质控菌为大肠埃希菌 ATCC25922,铜绿假单孢菌 ATCC27853,肺炎克雷伯菌 ATCC700603。

1.5 数据分析

采用 WHONET5.3 软件进行统计学分析,比较菌株对不同抗菌药物的耐药性。

2 结 果

2.1 标本分布

2005~2007 年我院临床分离的 8 237 株菌株中,呼吸道标本占 41.4%(3 410 株),泌尿道标本占 23.8%(1 960 株),血液标本 16.7%(1 376 株),伤口及脓液 5.5%(453 株),胆汁及胸腹水 4.3%(354 株),其他 8.3%(684 株)。

2.2 菌种分布

2005~2007 年 3 年间共监测 8 237 株革兰阴性菌,以铜绿假单胞菌最多见(45.4%,3 740 株),其次为鲍曼不动杆菌(15.5%,1 276 株)、大肠埃希氏菌(13.2%,1 087 株),肺炎克雷伯(11.8%,972 株),嗜麦芽窄食单胞菌(7.7%,634 株),其他不动杆菌(5.1%,420 株),阴沟肠杆菌(4.8%,395 株),流感嗜血杆菌(3.7%,305 株)等。

2.3 常见细菌的耐药性变迁

2.3.1 铜绿假单胞菌的耐药现状 3 年中对铜绿假单胞菌抗菌活性最高的前 3 位分别是阿米卡星、美洛培南和环丙沙星,其次是哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦。3 年中,铜绿假单胞菌对这些药物的敏感率基本保持在 50%以上(除亚胺培南 2005 年仅为 48.8%)。但对亚胺培南的敏感率呈上升趋势(48.8%~63%),而对其他抗菌药物的敏感性均较低。见表 1。

2.3.2 鲍曼不动杆菌 碳青霉烯类(亚胺培南和美洛培南)抗菌药物对所分离的鲍曼不动杆菌的体外抗菌活性最强,但也呈逐年下降的趋势,细菌对其敏感率从 2005 年的 93.2%下降到 2007 年的 75%左右。鲍曼不动杆菌对其他抗菌药物的抗菌活性则不足 50%,对三代头孢菌素的耐药率也在 50%以上。见表 2。

2.3.3 嗜麦芽窄食单胞菌 对嗜麦芽窄食单孢菌抗菌活性较高的是米诺环素、左氧氟沙星和复方新诺明,其 3 年的敏感率分别波动在 56.7%~91.1%、76.7%~83.5%、73.5%~85.7%,头孢哌酮/舒巴坦对嗜麦芽窄食单孢菌也表现出良好的抗菌活性。第三代头孢菌素的敏感性较低,而对碳青霉烯类药物则天然耐药。

2.3.4 大肠埃希氏菌和肺炎克雷伯菌 这两种菌对碳青霉烯类(亚胺培南和美洛培南)最敏感,敏感率为 99.1%~100%;对阿米卡星、头孢他啶、头孢西丁和头孢吡肟的敏感率也维持在 70%以上,但均呈逐年下降的趋势。而对哌拉西林/他唑巴坦的敏感率已下降至 60%以下。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌株的检出率相当高,肺炎克雷伯菌产 ESBLs 株检出率由 2005 年的 28.3%上升至 2006 年 33.5%、2007 年 47.1%;而大肠埃希菌产 ESBLs 的检出率则由 2005 年的 41.5%上升至 2006 年 49.1%、2007 年 62.3%。

表 1 2005~2007 年铜绿假单胞菌对抗菌药物的敏感率和耐药率(%)

抗菌药物	2005 年		2006 年		2007 年	
	R	S	R	S	R	S
亚胺培南	48.0	48.8	46.3	51.6	31.1	63.0
美罗培南	39.1	52.3	42.2	55.0	31.0	66.1
氨苄西林/舒巴坦	38.4	46.1	41.6	53.1	35.5	62.5
哌拉西林/他唑巴坦	42.9	58.1	45.1	54.9	35.8	64.2
头孢吡肟	44.2	50.1	43.3	49.8	31.0	61.4
头孢他啶	47.9	50.3	46.4	50.5	34.7	62.4
头孢噻肟	77.5	15.0	72.8	3.8	58.2	5.6
氨曲南	-	-	43.8	38.5	36.2	49.2
阿米卡星	42.0	56.1	41.9	53.7	26.7	69.3
环丙沙星	41.9	45.7	35.7	54.7	28.3	59.3
加替沙星	55.0	41.2	51.9	40.2	-	-

* - 表明该年未做该药物敏感试验。药物中介率未列入表中

表 2 2005~2007 年鲍曼不动杆菌对抗菌药物的敏感率和耐药率(%)

抗菌药物	2005 年		2006 年		2007 年	
	R	S	R	S	R	S
亚胺培南	6.8	93.2	22.2	77.8	23.8	76.2
美罗培南	6.8	93.2	20.0	79.1	24.2	75.5
氨苄西林/舒巴坦	20.5	39.3	25.6	55.5	44.1	48.5
哌拉西林/他唑巴坦	28.2	68.1	51.4	44.3	54.0	38.2
头孢吡肟	64.1	29.9	58.9	37.9	52.9	45.3
头孢他啶	64.1	33.3	57.9	32.7	55.9	41.2
头孢噻肟	65.5	30.0	59.3	2.1	59.0	3.3
氨曲南	-	-	87.4	0.9	78.4	2.9
阿米卡星	65.5	32.8	57.9	40.7	51.5	48.2
环丙沙星	69.2	29.1	59.7	37.0	52.0	47.6
加替沙星	69.2	29.9	50.8	46.3	67.2	26.2

* - 表明该年未做该药物敏感试验。药物中介率未列入表中

3 讨 论

我院近 3 年收集的非重复临床分离革兰阴性菌株占全院总分离细菌株的 60.1%，铜绿假单胞菌仍是最主要的革兰阴性菌，占革兰阴性菌的 45.4%，与国外文献报道相近[2]。其次是鲍曼不动杆菌(15.5%)、大肠埃希氏菌(13.2%)，肺炎克雷伯(11.8%)，嗜麦芽窄食单胞菌(7.7%)。其中铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单孢菌等非发酵菌占革兰阴性菌的 68.6%。对临床分离的所有革兰阴性菌抗菌活性最强依然是炭青霉烯类抗生素，其敏感性保持在 74.5%~85.9%；阿米卡星、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦也对革兰阴性菌保持了较好的抗菌活性，3 年的敏感性均在 60%以上。

铜绿假单胞菌是临床上最常见的引起严重院内感染的条件致病菌，尤其在老年、慢性危重、免疫力受损的病人更突出。我院近 3 年共分离出 3740 株 PA，占革兰阴性菌的 45.4%，位居第一，与国外报道的结果类似[3]。本组研究结果显示，3 年中所监测 11 种抗菌药物的敏感率没有一种超过 70%，敏感率最高的是阿米卡星，其次是美洛培南、环丙沙星、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南和头孢他啶。其余抗菌药物的敏感性均在 50%以下。铜绿假单孢菌的固有性是对抗生素有相对抵抗性，表现为天然耐药或获得性耐药[4]。此次研究还分离出多药耐药 PA，占25%，其治疗更加棘手。铜绿假单胞菌耐药率主要与抗假单胞菌药物本身以及同类药物的使用量有关，文献报道环丙沙星、阿米卡星、碳氢霉烯类的用量与铜绿假单胞菌对某些抗菌药物的耐药率呈负相关，故可优先选用[5]。

鲍曼不动杆菌的检出率位居第 2，为 15.5%，该菌易出现多药耐药而使治疗困难。碳青霉烯类(亚胺培南和美洛培南)抗菌药物对所分离的鲍曼不动杆菌的体外抗菌活性最强，但其敏感率下降的趋势很明显，已从 2005 年的 93.2%降至 75%。其余抗菌药物敏感性低。2007 年我院也分离到了泛耐药的菌株。

嗜麦芽窄食单胞菌也是非发酵菌，作为条件致病菌，多侵犯免疫功能低下患者。本组研究中其分离率呈逐年上升趋势，位居非发酵菌的第 3 位。其产多种 β-内酰胺酶是细菌对包括亚胺培南在内的广谱头孢菌素耐药的主要原因，而对碳青霉烯类药物天然耐药[5]。生物被膜的形成不仅增加耐药性，而且有助于长期定植，可导致爆发流行。国外指南主要推荐替卡西林/克拉维酸、新喹诺酮类、TMP/SMZ 作为抗嗜麦芽窄食单胞菌的一线药物[6]。国内报道头孢哌酮/舒巴坦有较好的体内疗效。我们的研究结果显示对嗜麦芽窄食单孢菌抗菌活性较高的是米诺环素、头孢哌酮/舒巴坦、左氧氟沙星和复方新诺明，与国内外报道一致。

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌仍是当前医院感染分离的主要革兰阴性致病菌之一，本组研究中，二者分离率占 25.0%。碳青霉烯类抗生素仍是目前对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌抗菌活性最强的药物，但已经出现了个别耐药菌株，应该引起高度重

视[7]。在我院大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌株的检出率相当高,并呈逐年上升趋势,至 2007 年,肺炎克雷伯菌产 ESBLs 株检出率上升至47.1%,而大肠埃希菌产 ESBLs 的检出率则达 62.3%,显著高于邱君凤等报道的 35.1%[8]。我院产大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产生的 ESBLs 主要为产 TEM-X 型 β-内酰胺酶,与文献报道一致[9]。

既往碳青霉烯类抗生素是重症革兰阴性菌感染患者经验用药的最佳选择,目前其对革兰阴性菌的抗菌活性依然位居第一。但我们也清楚地看到,碳青霉烯类抗生素的总敏感性在下降,尤其对铜绿假单胞菌的敏感性堪忧,而近几年铜绿假单胞菌的分离率、耐药性都在不断上升,并且多药耐药株也不在少数[10]。研究表明铜绿假单胞菌对碳氢霉烯类抗菌药物低水平耐药的原因是膜孔蛋白的丢失导致药物吸收减少,以及对染色体介导的 β-内酰胺酶基因的抑制作用减弱或外排泵的过度表达[11]。国外研究报道亚胺培南的密集使用与铜绿假单胞菌对亚胺培南、头孢他啶和哌拉西林/他唑巴坦的耐药率增加密切相关[12]。因此,对没有假单胞菌感染危险因素的患者,尽量减少抗假单胞菌抗菌药物的使用,才能从根本上防止细菌耐药。

细菌耐药性监测是控制细菌耐药性的第一步。严格掌握抗生素的用药指针,加强抗菌药物分级使用管理、根据 PK/PD 原则选用正确的抗菌药物是减少耐药产生的重要举措。合理应用抗菌药物包括“正确的药物、正确的剂量、正确的疗程”,专家们一致认为较高剂量、短程治疗比低剂量、长疗程有更好的临床疗效同时产生更少的耐药[13]。抗生素耐药已日益成为全球化的难题,在许多国家,限制抗生素使用的策略(Antibiotic restriction policy)已成为政府行为,而且逐渐被证明是减少抗生素消耗、降低细菌耐药率的有效措施。相信通过广大医务工作者的共同努力,我国细菌耐药情况也将得到有效改善。

参 考 文 献

[1] 汪 复.应加强细菌耐药性和耐药菌感染的研究力度[J]. 中华医学杂志,2006,86(9):579-580.

[2] Tsukayama D T, Loon H J, Cartwright C, et al.The evolution of Pseudomonas Aeruginosa during antibiotic rotation in a medical intensive care unit: the RADAR-trial [J]. Inter J Antimicrob agents, 2004, 24(4): 339-345.

[3] Messadi A A, Lamia T, Kamel B, et al. Association between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of Pseudomonas aeruginosa in an intensive care burn unit: A 5-year study, 2000-2004[J].Burns, 2008, 10(3):1016-1021.

[4] Zavascki A P, Cruz R P, Goldani L Z. Risk factors for imipenem resistant Pseudomonas aeruginosa [J]. Hospital Infect, 2005, 59(12): 96-101.

[5] Makedou K G, Tsiakiri E P, Bisil\klis A G, et al. Changes in antibiotic resistance of the most common Gram-negative bacteria isolated in intensive care units[J]. Hospital Infect, 2005, 60(5): 245-248.

[6] Gardiner, Scholand, Babinchak. Mortality and Gram-negative rod bacteraemia in the intensive care unit[J]. J of Hospital Infection, 2006, 62(5):453-457.

[7] Mehrgan H, Rahbar M.Prevalence of extended spectrum?lactamase? producing Escherichia Coli in a tertiary care hospital in Tehran, Iran[J]. Inter J Antimicrob Agents, 2008, 31(11): 147-151.

[8] 邱君凤,黄坤容,吴 倩. 大肠埃希菌近 3 年耐药监测结果分析[J]. 重庆医科大学学报, 2007, 32(2): 173-175.

[9] 穆雪鹃, 陈升汶, 王沙燕, 等. 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产 ESCLs 株的耐药性与基因检测 [J]. 中国感染与化疗杂志,2006,59(4): 301-305.

[10] Akinci E, Colpan A, Bodur H, et al. Risk factors for ICU?Acquired imipenem resistant Gram-negative bacterial infection[J]. Hospital Infect, 2005, 59(12): 317-323.

[11] Livermore D M. Intruduction: the challenge of multiresistance[J]. International J Antimicrob Agents, 2007, suppl 3(29):S1-S7.

[12] Jan A, Dzierzanowska D. Increase of imipenem resistance among pseudomonas aeruginosa isolates from a polish paediatric hospital [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2007, 29(9): 153-158.

[13] Chastre J, Wolff M, Fagon J Y, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial [J]. JAMA, 2003, 290(12): 2588-2598.

(责任编辑:冉明会)