调查研究 文章编号:0253-3626(2009)08-1093-04

我院 2004~2007 年度临床病原菌分布和耐药趋势动态分析

夏 云,曹 何,罗疏薇,张晓恒
(重庆医科大学附属第一医院检验科,重庆 400016)

【摘 要】目的:了解近几年我院临床分离的病原菌种类和耐药性趋势。方法:对 2004~2007 年临床送检标本按常规进行病原菌分离,采用 Vitek2 和 ATBExpress 系统对病原菌进行鉴定,并测定其对相应抗生素的耐药性。结果:共分离 10 700 株菌,以革兰阴性杆菌为主。细菌分布动态分析表明近年来革兰阳性球菌感染比例呈下降趋势,而革兰阴性杆菌感染中以铜绿假单胞菌上升最明显。药敏结果显示大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等常见革兰阴性杆菌对亚胺培南、美洛培南、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦等抗生素的耐药率较低。万古霉素、替考拉宁、呋喃妥因对肠球菌和葡萄球菌等革兰阳性球菌具有强大的抗菌活性。耐药性动态观察表明,铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药性上升明显。结论:我院临床感染的病原微生物种类以革兰阴性杆菌为主,其中以铜绿假单胞菌上升趋势较为明显。在耐药性方面也已发生了较为明显的变化,特别是对碳青霉烯类抗生素耐药的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌比例显著上升,提示该类细菌在我院特别是 ICU 病房可能存在流行。

【关键词】抗药性;微生物;抗生素敏感试验
【中国图书分类法分类号】R446.5 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-05-15

The dynamic analysis of the distribution and antibiotic resistance of clinical pathogenic microorganism isolated from 2004 to 2007

XIA Yun, et al
(*Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the profile of the distribution and antibiotic resistances of clinic pathogenic microorganism isolated from 2004 to 2007. *Methods*: The microorganisms were isolated from clinical samples according to the guides of standard operation protocol. Identification and antibiotic sensitivity tests were done by Vitek2 and ATB Express system. *Results*: A total of 10 700 bacteria were isolated, most of which are gram-negative rods. The dynamic analysis of the bacteria distribution showed that infections caused by gram positive coccus exhibited a decreasing tendency, while the infections caused by the *P aeruginosa* were increasing significantly. The dynamic analysis of antibiotic resistance showed that *E coli*, *K pneumoniae*, *A baumanii*, *P aeruginosa* were totally sensitive to Imipenem, Meropenem, Amikacin, Piperacillin-tazobactam. Vancomycin, Teicoplanin, Nitrofurantoin exhibited strong anti-bacterial activities against *Staphylococcus spp* and *Enterococcus spp*. The dynamic analysis results indicated that the resistance rates to carbapenem in *P aeruginosa* and *A baumanii* were increasing sharply. *Conclusion*: The major clinical pathogenic microorganisms in our hospital were Gram negative rods. Isolating rate of *P aeruginosa* showed an obviously increasing tendency. The antibiogram profiles of microorganisms have changed obviously, especially the ratios of P aeruginosa and *A baumanii* that are resistant to carbapenem rose significantly, which suggested the two kinds of organisms were in prevalence in our hospital especially in ICU words.

【Key words】Resistance; Microorganism; Antibiotic sensitivity tests

不同细菌的分离率和耐药状况具有时间和地区性的差异,甚至同一地区不同医院之间细菌的耐药状况也存在较大的差异,因此对本地区特别是大型教学医院细菌的分离率及耐药情况进行动态跟踪分析,对流行病学研究、制定有效的感染控制措施、合理使用抗生素,限制或防止细菌耐药性的产生具有重要意义[1]。为了解本院近年来病原菌流行趋势和耐药菌发生的真实情况、发展特点及速度,为临床抗感染控制与经验治疗提供依据,本文对我院 2004~2007 年临床微生物分离细菌的流行情况和常见病原菌的耐药性作回顾性分析。

作者介绍:夏 云(1966-),男,副教授,博士,
研究方向:细菌耐药性与致病性。

1 材料和方法

1.1 病原菌分离与鉴定

临床标本按本室制定的标准化操作文件(Standard operation protocal,SOP)进行接种分离,单个菌落采用 Vitek2 系统(BioMerieux,France)或 ATBExpress 系统(BioMerieux,France)将细菌或真菌鉴定至种(ID>90%)。同一住院号病人同一类型标本的重复菌株计为 1 株菌。

1.2 药敏试验

采用 Vitek2 系统测定待测菌株的 MIC 值,结果判断根据美国临床实验室标准化研究所(Clinical laboratory standard institution,CLSI)标准配合高级专家系统(Advanced expert system,AES)进行分析和修正。所有药敏试条均购自 BioMerieux 公司,ESBL 判断根据指示药物头孢噻肟、头孢他啶、厄他培南药敏结果由仪器自动判断。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922,金黄色葡萄球菌 ATCC29213,铜绿假单胞菌 ATCC27853,粪肠球菌 ATCC29212,白色念株菌 ATCC90028。

2 结 果

2.1 标本类型和菌株分布

2004~2007 年度共分离鉴定 10 700 株菌。其中门诊病人分离 880 株,仅占 8.2%,故本文所分析的菌株基本代表了住院病人的情况。常见感染标本的类型见表 1,常见细菌的种类和分布见表 2。

从表 1 可见,感染类型以呼吸道最为常见,且所占比例有逐渐增加的趋势,其次为泌尿道和伤口感染标本。

从表 2 可见,感染细菌种类以大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌为代表的革兰阴性杆菌较为常见。动态分析表明,大肠埃希菌的分离率呈递减趋势,而铜绿假单胞菌感染比例明显增加,2006、2007 连续 2 年分离率位居首位。革兰阳性球菌中金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和粪肠球菌虽分离率最高,但四年来的感染比例在逐年降低。值得一提的是 2006 年流感嗜血杆菌分离 31 株占 1.13%,而 2007 年分离到 164 株,占 3.15%,已超过粪肠球菌和表皮葡萄球菌,表明本实验室对苛养菌的分离技术明显提高,而表皮葡萄球菌的分离率为历年最低,表明污染控制良好。

2.2 药敏试验结果

在分离到的常见病原菌中,分别统计革兰阴性杆菌对亚胺培南等 16 种抗生素、革兰阳性球菌对红霉素等 13 种抗生素的耐药性,结果分别见表 2 和表 3。

从表 3 可见大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对阿莫西林/克拉维酸的耐药率明显升高,大肠埃希菌对喹诺酮类和磺胺类药物均出现了大于 60%的高耐药性,由于大肠埃希菌在尿路感染中分离率占第一位,故临床在应用该类药物治疗泌尿系统感染时应有相应药敏试验结果的支持而不宜盲目经验用药。对头孢他啶和头孢吡肟的耐药率呈现下降趋势,可能与该两种药物用量减少有关。与大肠埃希菌相反,肺炎克雷伯菌对喹诺酮类药物敏感性较高。这两种菌 ESBLs 的发生率 4 年均保持在 40%~50%左右的水平。非发酵菌中鲍曼不动杆菌对美洛培南、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星耐药率较低,但对亚胺培南的耐药性已经从 2005 年的0.6%上升到 2006 年的 6.11%,耐药率上升高达918%,但

表 1 2004~2007 年度分离病原菌在各类标本中的分布(%)

标本类型	血液	尿液	呼吸道标本	分泌物/脓
2004 年	1.9	12.8	44.1	9.7
2005 年	2.9	16.2	54.2	10.1
2006 年	3.4	12.9	59.0	11.0
2007 年	3.4	10.0	62.6	8.8

表 2 2004~2007 年度临床常见病原菌构成比(%)

细菌名称	大肠埃希菌	铜绿假单胞菌	白色念珠菌	鲍曼不动杆菌	肺炎克雷伯菌	粪肠球菌	热带念珠菌	阴沟肠杆菌	金黄色葡萄球菌	表皮葡萄球菌
2004 年(422 株)	14.42	11.78	6.01	12.26	8.89	5.29	1.92	5.77	9.38	3.85
2005 年(2 352 株)	12.92	11.56	10.71	7.44	4.80	4.67	4.33	4.12	3.74	2.97
2006 年(2 726 株)	10.50	14.89	12.90	8.32	5.88	3.49	4.79	5.09	5.23	3.56
2007 年(5 200 株)	10.48	15.42	10.94	8.5	8.4	2.08	3.77	3.75	3.79	2.52

仍明显低于国内最新报道(30.1%)[2]。而铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药性也从 2005 年的 30.3%上升到 2006 年的 48.53%,耐药性增加了 60.12%,超过国内最新报道(42.8%)数据[2]。鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌对美洛培南的耐药率也出现了明显的上升,但鲍曼不动杆菌仍明显低于国内报道(40.9%),

表 3 常见革兰阴性杆菌对抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	大肠埃希菌(株)				肺炎克雷伯菌(株)				鲍曼不动杆菌(株)				铜绿假单胞菌(株)			
	04(61)	05(304)	06(286)	07(545)	04(39)	05(113)	06(160)	07(437)	04(52)	05(175)	06(227)	07(442)	04(50)	05(272)	06(406)	07(802)
AMP	87.8	91.5	86.4	86.7	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
AMO/CLA	15.9	20	20	58.3	36.1	23.8	50	75	22.0	65.2	57.9	77.8	97.1	100	100	100
CCL	58.7	75.7	76.2	76.9	53.6	53.1	20	66.7	100	100	100	–	100	99.1	100	100
CTX	33.3	59.2	53.6	51	–	47.5	42.2	54.3	44.4	92.4	100	100	99.5	99.5	99.7	99.5
CAZ	31.3	53.9	47.6	37.6	46.9	44.9	41.6	53.5	68.5	64.7	71.5	51.7	61.2	46.9	46	46.4
PIP	70.0	75.3	71.7	67	–	91.2	100	99.5	50.0	55.7	63.3	56.5	15.4	44.1	35.0	49.2
TZP	4.4	10.1	1.6	1.52	11.1	11.1	2.6	5.44	26.7	23.2	26.6	26.9	50.0	33.3	24.1	31.5
TCC	17.8	27.4	17.8	22.7	54.3	41.2	28.1	38.8	44.2	53.5	53.2	64.9	77.5	65.3	68	66.9
TOB	37.3	41.1	34.8	31	44.4	28.3	19.2	31.1	38.9	41.4	62.3	35.6	30.6	41.5	53.4	57
AKN	14.0	8.6	8.0	6.1	27.8	13.3	13.5	25.9	8.9	7.6	22.2	11.1	17.1	33.5	17.1	14.7
IMI	0	0	0.4	0.37	0	0	0	0.23	1.85	0.6	6.11	10.9	8.2	30.3	48.5	47.7
MERO	0	0	0	0.2	0	0	0	0	0	3.57	5.85	9.7	7.1	18.6	20.3	30.3
FEP	57.1	55.7	47.9	36.3	50.3	51.2	44.7	53.4	53.9	49.5	67.6	52.7	21.4	25.7	19.1	30.5
CIP	67.8	64.2	70.4	69.6	47.2	28.2	22.5	32.4	53.7	66.7	77.2	56	46.9	46.6	39	37.1
LEV	–	52.8	68.4	68.7	–	27.7	20.3	28.1	–	19.7	18.4	24.2	–	40.7	48.3	35.8
TSU	62.0	70.3	71.7	67.4	51.5	57.3	32.5	44.9	72.1	69	75.4	76.2	93.0	99.6	98.5	98.9

注:AMP. 氨苄西林;AMO/CLA. 阿莫西林/克拉维酸;CCL. 头孢克洛;CTX. 头孢噻肟;CAZ. 头孢他啶;PIP. 哌拉西林;TZP. 哌拉西林/他唑巴坦;TCC. 替卡西林/克拉维酸;TOB. 妥布霉素;AKN. 阿米卡星;IMI. 亚胺培南;MERO. 美洛培南;FEP. 头孢吡肟;CIP: 环丙沙星;LEV. 左氧氟沙星;TSU. 复方新诺明

表 4 常见革兰阳性球菌对抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(株)				表皮葡萄球菌(株)				粪肠球菌(株)			
	04(40)	05(88)	06(143)	07(197)	04(16)	05(70)	06(98)	07(131)	04(22)	05(110)	06(95)	07(108)
PEN	100	99.7	98.5	98.9	100	100	100	100	–	–	–	–
AMP	–	–	–	–	–	–	–	–	47.8	20.2	5.4	19.8
AMO/CLA	55.6	57.7	66.4	37.8	83.3	93.4	89.2	94.2	–	–	–	–
OXA	50.0	58.6	64.8	36.8	64.7	89.9	81.1	90	–	–	–	–
AZI	70.3	74.1	87.0	71.4	81.8	96.7	83.1	80	–	–	–	–
CCL	55.6	57.7	66.4	37.8	83.3	93.4	89.2	94.2	–	–	–	–
FUR	0	5.9	7.2	18.2	0	6.3	10	8.9	–	–	–	–
CIP	66.7	61	69.2	41.1	67.2	69.6	56.5	44.2	73.9	93	94.3	93.5
MOR	–	4.4	1.5	1.1	–	2	4.8	10	–	39.5	37.4	42.5
FOS	4.8	2.6	2.3	5.4	33.3	10.7	8.2	21.7	–	–	–	–
LIY	–	0	0	0	–	0	0	0	–	1.2	2.4	2.8
VAN	0	0	0	0	0	0	0	0	1.7	1.1	1.2	0
TEC	0	0	0	0	0	0	1.1	0	1.1	2.4	2.4	0.9

注:PEN. 青霉素;AMP. 氨苄西林;AMO/CLA. 阿莫西林 /克拉维酸;OXA. 苯唑西林;AZI. 阿奇霉素;CCL. 头孢克洛;FUR. 呋喃妥因;CIP. 环丙沙星;MOR. 莫西沙星;FOS. 磷霉素;LIY. 利奈唑烷;VAN. 万古霉素;TEC. 替考拉宁

铜绿假单胞菌与国内报道(34.1%)接近。鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌对哌拉西林/他唑巴坦和阿米卡星均保持较高的敏感性,经验用药可考虑两者联合应用。

从表 4 可以看出耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)尽管在 2004~2006 年间逐年上升,但在 2007 年的分离率明显下降,已明显低于国内总体水平(58.4%),2005 年全国 5 家教学医院 MRSA 的范围是 33.3%~78.4%[3],本组数据均在该范围内。而凝固酶阴性葡萄球菌耐甲氧西林(MRSE)的比例呈上升趋势,其比例高于国内总体水平(76.3%)[2]。莫西沙星和磷霉素对葡萄球菌抗菌活性较强，可用于轻、中度葡萄球菌感染的经验治疗。氨苄西林对粪肠球菌的敏感性较高,可作为治疗首选。对万古霉素耐药的肠球菌(VRE)的比例近几年来尚维持在较低水平,特别是 2007 年比例有明显下降。总体来讲,万古霉素、替考拉宁、呋喃妥因、利奈唑烷等药物对常见革兰阳性球菌仍保持强大抗菌活性。

3 讨 论

3.1 病原菌分布的变化趋势

从分离细菌对应的标本来看以呼吸道标本为主,与血培养标本一样呈上升趋势。临床分离的病原菌仍以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、阴沟肠杆菌为代表的革兰阴性杆菌为主,其分离率 2007(46.6%)年比 2004 年(53.1%)略有下降,主要原因可能是以流感嗜血杆菌为代表的苛氧菌的分离率大幅提高所致。但突出的是铜绿假单胞菌的分离率逐年增高,2006、2007 年连续两年位居第一,似有继续增高的趋势,特别是在分离株发现了部分泛耐菌株,给临床治疗带来极大困难,此种现象应引起医院感染部门的高度重视。以肠球菌和葡萄球菌为代表的革兰阳性球菌的分离率 2007(8.4%)年比 2004 年(18.5%)明显下降,而以白假丝酵母和热带假丝酵母为代表的真菌分离率 2007(14.7%)年比 2004 年(7.9%)明显上升。因此应重视真菌的实验室检查。

3.2 肠杆菌科细菌对抗菌药物耐药性的变化

2004~2007 年间产 ESBLs 的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌的分离率变化不大,均保持在 40-50%左右的水平,与国内报道相近[2]。但大肠埃希菌 ESBLs 的发生率有降低的趋势(从 2005 年的 53.9%到2007 年的 37.6%),由于该两种菌在产生 ESBLs 的同时可高产 AmpC 酶而干扰 ESBLs 的测定,而目前没有解决 AmpC 酶常规检测方法，因此极有可能将产 AmpC 酶菌株误报为产 ESBLs 菌株,造成 ESBLs 的比例和第四代头孢菌素如头孢吡肟的耐药比例偏高[4]。故解决 AmpC 酶的常规检测非常必要。哌拉西林/他唑巴坦的抗菌活性明显优于阿莫西林/克拉维酸,提示克拉维酸对相当部分的 β-内酰胺酶无抑制作用。亚胺培南、美洛培南仍保持其高度的抗菌活性,但 2007 年大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌均出现了对该类药物的耐药菌株,对该种菌株均通知临床采取相应的隔离措施,以防止耐药性蔓延。大肠埃希菌对氟喹诺酮类的耐药率较高,近年来已出现对环丙沙星、左氧氟沙星等药物耐药性增高的趋势。因此在用此类药物作为经验治疗特别是用于泌尿道感染时应慎重。

3.3 不发酵糖革兰阴性杆菌对抗菌药物耐药性的变化

以铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌为代表的不发酵糖革兰阴性杆菌其耐药机制复杂,往往呈现多重耐药。对铜绿假单胞菌耐药率较低的药物包括阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、美洛培南、头孢吡肟等,对鲍曼不动杆菌抗菌活性较强的药物包括亚胺培南、美洛培南,哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星等,这些药物可作为一线用药的选择。但动态药敏结果显示鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素的耐药性增长迅速,同期对我院碳青霉烯类抗生素的用量分析发现人均使用量从 2005 年的 0.074g 上升到 2007 年的 0.14g,增长幅度为 90%,表明耐药性增加与近年来临床上大量使用碳青霉烯类抗生素密切相关。因此在临床上应严格限制碳青霉烯类抗生素的使用以有效控制耐药性增长。进一步分析发现该类细菌几乎全部分离自 ICU 病房,提示可能存在流行。由于膜特异性通道 OprD 表达下降不会导致细菌对美洛培南耐药,这可能是造成铜绿假单胞菌对美洛培南的耐药率略低于亚胺培南的主要原因[5]。非发酵菌在我院医院感染中占有重要地位,其分离率和耐药性的显著增长甚至出现泛耐菌应引起临床医生和医院感染管理部门的高度重视。应强调细菌学检查的重要性和感染预防的必要性。

3.3 革兰阳性球菌对抗菌药物耐药性的变化

万古霉素、替考拉宁、呋喃妥因、莫西沙星等对

临床研究 文章编号:0253-3626(2009)08-1097-04

血浆置换与血液灌流治疗慢性肝炎高胆红素血症患者的疗效比较

张丽旦,徐 宁,石小枫
(重庆医科大学附属第二医院感染科,重庆 400010)

【摘 要】目的:观察及比较血浆置换、血液灌流术治疗慢性肝炎高胆红素血症患者的临床疗效。方法:采用回顾性分析方法,分别收集 85 例和 68 例慢性肝炎高胆红素血症患者应用血浆置换及血液灌流治疗的临床资料,比较治疗前后两组组内及组间肝脏功能、凝血酶原时间、生化指标等指标,同时观察不良反应。结果:通过组内比较发现,血浆置换组患者的胆红素有明显的降低、凝血酶原活动度显著提高、白蛋白也有明显的增加;而血液灌流组患者治疗前后胆红素的降低程度、凝血酶原活动度的改善没有明显的差异。两组间比较,血浆置换组患者胆红素的降低、凝血酶原活动度的提高及白蛋白的增加均明显优于血液灌流组($P<0.05$)。两组患者的血液有形成分均有降低。血钾及尿素氮有一定的增高,但在正常范围内。结论:血浆置换能明显改善高胆红素血症患者的肝脏功能,而血液灌流的效果差。

【关键词】血浆置换;血液灌流;慢性肝炎;高胆红素血症
【中国图书分类法分类号】R512.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-01-08

The therapeutic effects comparison between plasma exchange and hemoperfusion in treating pattents of thronic hepatitis with hyperbilirubinemia

ZHANG Li-dan,et al
(*Department of Infection, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medial University*)

【Abstract】*Objective*: To observe and compare the efficacy, safety and turnover of plasma exchange and hemoperfusion in treating

作者介绍:张丽旦(1984-),女,硕士,研究方向:病毒性肝炎的免疫发病机理及治疗。
通讯作者:石小枫,男,教授,E-mail:sxff2003@yahoo.com.cn。
基金项目:国家自然科学基金资助(30671867)。

包括肠球菌和葡萄球菌等在内的革兰阳性球菌具有强大的抗菌活性,动态药敏试验结果显示,粪肠球菌对替考拉宁和万古霉素的耐药性有明显下降,未发现对万古霉素耐药的葡萄球菌。金黄色葡萄球菌对莫西沙星的耐药率呈下降趋势,而对呋喃妥因和磷霉素的耐药率明显升高。表皮葡萄球菌对莫西沙星和磷霉素的耐药性呈明显上升趋势。

抗菌药物耐药性随着人类的活动而不断地快速增长,系统性地用表型监测来调查细菌耐药性的发生发展是有效控制细菌耐药性产生和蔓延的第一步,没有这一步,后续的感染控制、用药政策及耐药机制的研究都成为无本之木、无源之水[4]。感染控制部门应根据耐药性监测数据制定抗生素治疗指南,对某些抗菌药物(如三代、四代头孢菌素)的使用应加以限制,及时停用抗菌药,避免不必要的长期使用,并且采用抗菌药物轮换使用策略等来限制或防止细菌耐药性的产生[6]。

参 考 文 献

[1] 汪 复.2005 中国 CHINET 细菌耐药性监测结果[J]. 中国感染与化疗杂志,2006,6(5):289-295.
[2] 汪 复.2006 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2008,8(1):1-9.
[3] 王 辉,孙宏莉,陈民均,等.2005 年我国 5 家教学医院革兰阳性球菌耐药性监测研究[J]. 中华检验医学杂志,2006,29(8):873-877.
[4] 陈民均.细菌耐药性监测的前景[J]. 中华检验医学杂志,2008,31(6):605-609.
[5] 骆 俊,朱德妹. 铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素耐药机制的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志,2008,8(1):76-79.
[6] Donsky C J. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic-resistant gram-negative bacilli[J]. Clin Infect Dis,2006,43(s):62-69.

(责任编辑:冉明会)