

ICU耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的流行病学特点及耐药性分析

刘红栓,蔡阳平,张庆,李硕,吴京秦,寇男

北京中医药大学东直门医院通州院区ICU二区,北京101100

摘要:目的 分析该院重症监护病房(ICU)耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)的检出情况和耐药性,以期能够合理使用抗菌药物,更好地预防和治疗CRE感染。**方法** 收集2015—2019年该院ICU检出的肠杆菌科细菌,使用全自动微生物测定仪及纸片扩散法对菌株进行培养、鉴定、药敏试验,分析CRE的检出情况,统计2015—2019年主要CRE的检出率,比较各类型标本中CRE的检出情况,统计主要CRE对常用抗菌药物的耐药率。**结果** 共分离肠杆菌科细菌393株,其中CRE菌株为83株(21.1%),主要是肺炎克雷伯菌(54.2%)、大肠埃希菌(18.0%)和产气肠杆菌(12.0%)等菌株,主要来自痰液(57.8%)、尿液(27.7%)、静脉血(8.4%)和腹腔引流液(3.6%)等标本;检出的CRE中,肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和产气肠杆菌检出率总体呈现逐年递增趋势,尤其是肺炎克雷伯菌在2019年高达47.2%;CRE对所有常用抗菌药物的耐药率均>60%,特别是对β-内酰胺类和喹诺酮类的耐药率高达100.0%。**结论** 2015—2019年该院CRE主要为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和产气肠杆菌等,检出率总体呈逐年递增趋势,对临床常用抗菌药物的耐药性较高,特别是对β-内酰胺类和喹诺酮类抗菌药物全耐药。

关键词:重症监护病房; 肠杆菌科细菌; 碳青霉烯类; 流行病学特点; 耐药性

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)04-0536-03

肠杆菌科细菌是院内感染的常见致病菌,主要包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、奇异变形杆菌、产气肠杆菌等,其分布广泛,常导致存在免疫缺陷的患者发生泌尿道、消化道、下呼吸道、手术切口等部位感染,是医学界一直以来关注的重点^[1-2]。近年来,随着临床上抗菌药物的不合理应用,肠杆菌科细菌耐药情况越来越严重。碳青霉烯类抗菌药物抗菌谱广,抗菌活性强,具有低毒性和β-内酰胺酶高稳定性等特点,是治疗多种耐药肠杆菌科细菌的最后一道防线^[3-4]。近年来,耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)检出率也逐渐升高,由CRE引起的感染病死率高,且可在医院和社区内快速传播,严重影响了人类的健康,给临床治疗带来了极大的挑战^[5]。本研究旨在分析本院重症监护病房(ICU)检出的CRE的流行病学特点,以期能够合理使用抗菌药物,更好地预防和治疗CRE感染。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集2015—2019年本院ICU检出的肠杆菌科细菌,菌株主要来自痰液、尿液、静脉血和腹腔引流液等标本,将患者同一部位分离出来的重复菌株剔除。

1.2 仪器与试剂 SPUBACT培养基(型号:Ⅲ-3;厂家:武汉迪艾斯科技有限公司),全自动微生物测定仪(型号:Walk Away-96 Plus;厂家:西门子医学诊断产品有限公司),细菌鉴定及药敏测试卡(厂家:法国生物梅里埃公司),质控菌株包括肺炎克雷伯菌ATCC700603、大肠埃希菌ATCC25922(来源:中华人民共和国国家卫生健康委员会临床检验中心)。

1.3 方法 无菌操作获取标本后,在2h内送微生物室检验,标本采集及细菌分离培养依据《全国临床检验操作规范(3版)》的要求进行。使用全自动微生物测定仪及纸片扩散法对菌株进行培养、鉴定、药敏试验,依据食品药品监督管理局标准判定药敏结果。

1.4 统计学处理 采用WHONET5.6软件及SPSS 21.0统计软件进行数据处理及统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用χ²检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRE检出情况 共分离肠杆菌科细菌393株,其中CRE 83株(21.1%),主要为肺炎克雷伯菌(54.2%)、大肠埃希菌(18.0%)、产气肠杆菌(12.0%)、奇异变形杆菌(4.8%)和阴沟肠杆菌(4.8%)等菌株。见表1。

表1 CRE检出情况

菌株	n	CRE株数 (n)	CRE检出率 (%)	CRE构成比 (%)
肺炎克雷伯菌	194	45	23.1	54.2
大肠埃希菌	94	15	16.0	18.1
产气肠杆菌	44	10	22.7	12.0
奇异变形杆菌	26	4	15.4	4.8
阴沟肠杆菌	16	4	25.0	4.8
黏质沙雷菌	12	3	25.0	3.6
其他	7	2	28.6	2.4
合计	393	83	21.1	100.0

2.2 2015—2019年主要CRE的检出率 对2015—2019年的主要CRE检出率进行分析,肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和产气肠杆菌检出率总体呈现逐年递增

趋势,尤其是肺炎克雷伯菌在 2019 年高达 47.2%;其他 CRE 由于检出株数少,尚不能发现总体趋势。见表 2。

表 2 2015—2019 年主要 CRE 的检出率[% (n/n)]

菌株	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
肺炎克雷伯菌	14.3(3/21)	15.2(5/33)	18.0(9/50)	20.4(11/54)	47.2(17/36)
大肠埃希菌	10.0(1/10)	11.1(1/9)	12.0(3/25)	13.0(3/23)	25.9(7/27)
产气肠杆菌	20.0(1/5)	18.2(2/11)	20.0(2/10)	22.2(2/9)	33.3(3/9)
奇异变形杆菌	0.0(0/3)	20.0(1/5)	14.3(1/7)	20.0(1/5)	16.7(1/6)
阴沟肠杆菌	0.0(0/1)	25.0(1/4)	33.3(1/3)	0.0(0/3)	40.0(2/5)
合计	12.5(5/40)	16.1(10/62)	16.8(16/95)	18.1(17/94)	36.1(30/83)

2.3 各类型标本中 CRE 的检出情况及构成比 83 株 CRE 主要来自痰液(57.8%)、尿液(27.7%)、静脉血(8.4%)和腹腔引流液(3.6%)等标本。见表 3。

2.4 主要 CRE 对常用抗菌药物的耐药情况 CRE 对所有常用抗菌药物均呈现较高耐药性(>60%),特别是对 β-内酰胺类和喹诺酮类抗菌药物,耐药率达 100.0%,但联合哌拉西林/他唑巴坦治疗的耐药性有所降低。见表 4。

表 3 各类型标本中 CRE 的检出情况及构成比

标本类型	n	CRE 株数 (n)	CRE 检出率 (%)	CRE 构成比 (%)
痰液	256	48	18.8	57.8
尿液	93	23	24.7	27.7
静脉血	12	7	58.3	8.4
腹腔引流液	22	3	13.6	3.6
肺泡灌洗液	5	1	20.0	1.2
脓性分泌物	5	1	20.0	1.2

表 4 主要 CRE 对常用抗菌药物的耐药情况[n(%)]

抗菌药物	肺炎克雷伯菌(n=45)	大肠埃希菌(n=15)	产气肠杆菌(n=10)	其他*(n=13)	CRE(n=83)
亚胺培南	45(100.0)	15(100.0)	10(100.0)	13(100.0)	83(100.0)
美罗培南	43(95.6)	14(93.3)	10(100.0)	13(100.0)	80(96.4)
氨苄西林	45(100.0)	15(100.0)	10(100.0)	13(100.0)	83(100.0)
头孢西丁	45(100.0)	15(100.0)	10(100.0)	13(100.0)	83(100.0)
头孢他啶	45(100.0)	15(100.0)	10(100.0)	13(100.0)	83(100.0)
哌拉西林/他唑巴坦	35(77.8)	12(80.0)	8(80.0)	9(69.2)	64(77.1)
氨苄西林/舒巴坦	45(100.0)	15(100.0)	10(100.0)	13(100.0)	83(100.0)
氨基糖苷	38(84.4)	13(86.7)	8(80.0)	11(84.6)	70(84.3)
阿米卡星	34(75.6)	10(66.7)	6(60.0)	8(61.5)	58(69.9)
庆大霉素	38(84.4)	12(80.0)	8(80.0)	8(61.5)	66(79.5)
环丙沙星	45(100.0)	15(100.0)	10(100.0)	13(100.0)	83(100.0)
左氧氟沙星	45(100.0)	15(100.0)	10(100.0)	13(100.0)	83(100.0)
复方磺胺甲噁唑	29(64.4)	8(53.3)	6(60.0)	7(53.8)	50(60.2)
妥布霉素	38(84.4)	12(80.0)	8(80.0)	8(61.5)	66(79.5)

注: * 包括奇异变形杆菌、阴沟肠杆菌、黏质沙雷菌等。

3 讨 论

肠杆菌科细菌在医院环境及人体皮肤黏膜中均广泛存在,ICU 内的床头柜、病床、治疗车中常存在大量的肠杆菌科细菌,患者免疫力降低时易发生感染,由于 ICU 患者通常免疫力低下、病情危重,因此肠杆菌科细菌已成为 ICU 中发生院内感染最主要的病原菌之一^[6]。YIGIT 等^[7]在肺炎克雷伯菌中发现了 KPC-1 型碳青霉烯酶基因,自此多个国家级地区都相继出现了 CRE,已成为临床治疗的巨大难题。

本研究从 393 株肠杆菌科细菌中共分离出 83 株 CRE,主要为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和产气肠杆菌等,2015—2019 年的检出率总体呈现逐年递增趋

势,尤其是肺炎克雷伯菌在 2019 年高达 47.2%。CRE 检出率的上升与产 KPC-2 的肺炎克雷伯菌具有克隆传播的特性有关。我国产 KPC 的肺炎克雷伯菌多为产 KPC-2 菌株,属于 ST11 型,具有高度的分子流行病学同源性。CRE 以克隆的方式在同种属细菌之间进行快速地传播,手接触、共用医疗设备、污染水源及食物等均可能造成 CRE 传播^[8]。进一步研究发现,83 株 CRE 主要来自痰液、尿液、静脉血和腹腔引流液等标本,与既往部分研究的结果相似^[9]。本研究发现,本院 ICU 的 CRE 株数逐年递增,大部分 CRE 来自痰液和尿液标本,这与诸多易感因素有关,包括 ICU 患者普遍高龄,病情危重,免疫力低下,常合并多

种基础疾病,而且很多患者需要机械通气、气管切开和长期留置导尿管等治疗,这些因素促使呼吸道和尿路定植的病原菌造成感染^[10]。除此之外,与本院 ICU 成立时间短,医务人员对院内感染的认识不足,部分感染控制管理工作未开展到位,以及碳青霉烯类药物的广泛使用等因素也有关系。今后对于 ICU 医护人员应当强化无菌意识,对患者病情进行积极评估,在对患者合理使用抗菌药物基础上,加强痰液引流和会阴护理,以降低呼吸道和泌尿系统 CRE 的感染率。

本研究药敏试验结果显示,CRE 对常用抗菌药物呈现较高耐药性,常用抗菌药物在临床广泛而大量地使用造成了细菌出现较高的耐药率^[11]。CRE 的主要耐药机制包含两个方面:一是产碳青霉烯酶,通过酶对碳青霉烯类药物的水解,降低药物作用;二是产 AmpC 或 ESBLs 等水解酶,并辅以孔道蛋白缺失或表达降低而导致膜通透性降低及外排泵的过度表达^[12-13]。根据本研究结果,可使用复方磺胺甲噁唑和氨基糖苷类抗菌药物治疗 CRE 感染。有研究表明,如果体外敏感,相比多黏菌素 B(64%)和替加环素(43%),氨基糖苷类抗菌药物治疗耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)尿路感染可取得更高的细菌清除率(88%),该药与多种抗菌药物具有协同作用,可联合应用治疗 CRE 尿路和血流感染,但应在有效控制不良反应、确保安全性的前提下进行^[14]。值得关注的是联合哌拉西林/他唑巴坦治疗后,CRE 的耐药性有所降低。目前,国内外多个指南和专家共识推荐碳青霉烯类、替加环素和多黏菌素两药或三药联合为首选用药方案,优于单药治疗,可在一定程度上缓解 CRE 的耐药情况,但本院未开展替加环素和多黏菌素的药敏试验,且不能监测抗菌药物的药动学/药效学,致使缺乏指导性治疗意见。因此,在以后工作中临床科室应与检验科和药剂科沟通,多科室协作,更好地为患者解决临床问题。

综上所述,2015—2019 年本院 CRE 主要为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和产气肠杆菌等,检出率总体呈逐年递增趋势,对临床常用抗菌药物的耐药性较高,特别是对 β -内酰胺类和喹诺酮类抗菌药物的耐药率高达 100.0%。因此,对 CRE 这样的“超级细菌”,具体治疗方案需要结合耐药菌流行病学特点等综合考虑,通过多种途径来制订科学的防控措施,加强抗菌药物管理,有效治疗 CRE 的感染和控制 CRE 的传播。

参考文献

[1] 姚宗会,马琼,张琦,等.河南省 109 所医院临床分离肠杆菌科细菌耐药特点分析[J].中国感染与化疗杂志,2019,19(6):632-638.

- [2] 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.
- [3] CAROLE A M, DALAL H H, MOHAMMAD S, et al. Assessment of the performance of CHROMagar KPC and Xpert Carba-R assay for the detection of carbapenem-resistant bacteria in rectal swabs; first comparative study from Abu Dhabi, United Arab Emirates[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 20(1):147-152.
- [4] 赖静,张琪,梁圆,等.双碳青霉烯类抗菌药物治疗碳青霉烯类耐药菌感染的荟萃分析[J].中国感染与化疗杂志,2019,19(3):300-305.
- [5] KARAMPATAKIS T, TSENGOULI K, IOSIFIDIS E, et al. Forecasting models of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in an intensive care unit in an endemic area[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 20(1):214-218.
- [6] 周仕丹,刘春来,杨润时,等.某院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药基因分析[J].中国感染控制杂志,2019,18(6):495-504.
- [7] YIGIT H, QUEENAN A M, ANDERSON G J, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of klebsiella pneumoniae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(4):1151-1161.
- [8] PLANTINGA N L, WITTEKAMP B J, BRUN-BUISSON C, et al. The effects of topical antibiotics on eradication and acquisition of third-generation cephalosporin and carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in ICU patients; a post hoc analysis from a multicentre cluster-randomized trial[J]. Clin Microb Infect, 2020, 26(4):485-491.
- [9] 王芳,孙奇玫,刘欣,等.碳青霉烯类耐药与敏感鲍曼不动杆菌医院感染经济损失的差异[J].中国感染控制杂志,2019,18(9):842-847.
- [10] 曹静平,景春梅.儿童感染碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌耐药性及耐药基因型分析[J].重庆医学,2019,48(20):3503-3506.
- [11] 李静,王艳娟,贺延娇,等.ICU 患者发生耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌医院获得性肺炎的危险因素[J].中国感染控制杂志,2019,18(2):163-166.
- [12] 徐鹏鹏,葛瑛.碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染治疗研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2019,19(6):680-686.
- [13] PROCACCIO F, MASIERO L, VESPASIANO F, et al. Organ donor screening for carbapenem-resistant gram-negative bacteria in Italian intensive care units; the DRI n study[J]. American J Transplant, 2020, 20(1):262-273.
- [14] MICHAEL J S, CHRISTINE J K, BLUMENTHAL J S, et al. Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae from urine[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(12):5893-5899.