

四川大学华西医院 2006 年-2015 年肠杆菌科细菌分布及耐药特点分析



戴仲秋, 康梅, 马莹, 陈知行, 邓劲, 王远芳, 谢轶

四川大学华西医院实验医学科(成都 610041)

【摘要】 目的 分析四川大学华西医院肠杆菌科细菌分布及耐药性特点,为临床提供长期的监测数据依据。方法 收集 2006 年-2015 年临床住院和门诊分离的肠杆菌科细菌非重复菌株,采用法国梅里埃公司生产的 VITEK-2 Compact 全自动微生物鉴定分析仪做鉴定和药物敏感性试验,用 WHONET 5.6 软件和 iLabDataforMDR1.03 软件进行统计。结果 2006 年-2015 年共计分离出肠杆菌科细菌 38 487 株,其中埃希菌属(14 862 株, 38.6%)、克雷伯菌属(12 894 株, 33.5%)、肠杆菌属(6 277 株, 16.3%)、沙雷菌属(1 257 株, 3.3%)、柠檬酸杆菌属(933 株, 2.4%)、变形杆菌属(1 758 株, 4.6%)和摩根菌属(506 株, 1.3%)。分离肠杆菌科细菌的标本分布来源前 3 位为痰液(46.9%)、尿液(18.7%)和分泌物(11.5%)。肠杆菌科细菌对多数抗菌药物耐药率呈下降趋势,其中氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢唑啉呈高耐药性,耐药率分别为 85.3%、52.6%、72.9%。头孢曲松、头孢吡肟、庆大霉素、妥布霉素耐药率明显降低,其余抗菌药物均呈现耐药率降低或低速增长趋势。该院埃希菌属产超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamases, ESBL)菌株分离率变化不大、克雷伯菌属产 ESBL 菌株分离率下降明显,多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)分离率呈缓慢下降趋势。结论 该院抗菌药物总体耐药呈现下降趋势,MDRO、产 ESBL 菌均呈现下降趋势,但耐碳青霉烯类抗菌药物肠杆菌科细菌持续增长,需要重点关注。长期持续监测细菌的耐药情况对细菌耐药变迁和抗菌药物管理政策制定十分重要。

【关键词】 肠杆菌科细菌; 细菌耐药监测; 多重耐药

Drug resistance surveillance of *Enterobacteriaceae* in West China Hospital of Sichuan University from 2006 to 2015

DAI Zhongqiu, KANG Mei, MA Ying, CHEN Zhixing, DENG Jin, WANG Yuanfang, XIE Yi

Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P.R.China

Corresponding author: XIE Yi, Email: xie_yi_77@163.com

【Abstract】 Objective To survey the distribution and drug resistance of *Enterobacteriaceae* in West China Hospital of Sichuan University in a long period. **Methods** The clinical information of non-repetitive *Enterobacteriaceae* isolates from 2006 to 2015 was collected and analyzed. All the isolates were identified by VITEK-2 Compact Automatic Microbial Identification Analyzer (Bio Merieux, France). The statistic informations were analysed by WHONET 5.6 and iLabDataforMDR1.03. **Results** A total of 38 487 strains of *Enterobacteriaceae* were isolated from 2006 to 2015, including 14 862 stains of *Escherichia* (38.6%), 12 894 stains of *Klebsiella* (33.5%), 6 277 stains of *Enterobacter* (16.3%), 1 257 stains of *Serratia* (3.3%), 933 stains of *Citrobacter* (2.4%), 1 758 stains of *Proteus* (4.6%) and 506 stains of *Morganella* (1.3%). The 3 main sample types were sputum (46.9%), urine (18.7%) and secretions (11.5%). Drug resistance rate of *Enterobacteriaceae* showed a downward trend to most antibacterials. The average resistance rate of ampicillin, ampicillin/sulbactam and cefazolin showed 85.3%, 52.6% and 72.9%. Resistance of Ceftriaxone, cefepime, gentamicin, tobramycin were significantly reduced. The other antibiotics showed a trend of low resistance rate. The isolation rate of extended-spectrum β -lactamases (ESBL) in *E. coli* did not change, but ESBL in *Klebsiella* decreased significantly. The isolation rate of multidrug-resistant organism (MDRO) showed a slowly decreasing. **Conclusions** All of antimicrobial resistance and isolation rate of ESBL and MDRO showed a downward trend in investigatiing period. However, the

carbapenem-resistant *Enterobacter* was rising continuously. Long-term investigation may prove the antibiotic management policies.

【Key words】 Enterobacteriaceae; Bacterial resistance monitoring; Multidrug resistance

肠杆菌科细菌为革兰阴性无芽孢杆菌,临床上分离最多的肠杆菌分别是埃希菌属、克雷伯菌属、肠杆菌属、沙雷菌属、枸橼酸杆菌属、变形菌属和摩根菌属。肠杆菌科细菌是导致医院感染的重要病原菌,可引起包括血液、呼吸、泌尿等系统等多方面感染,而目前临床肠杆菌科细菌耐药情况严峻,给临床治疗带来很大阻碍。目前肠杆菌属细菌对替加环素、碳青霉烯类和阿米卡星耐药率最低,对哌拉西林-他唑巴坦和头孢哌酮-舒巴坦次之^[1]。因此回顾了解肠杆菌科的耐药变迁和细菌流行病学分布对临床治疗和和抗菌药物政策制定都有重要意义。然而目前临床缺少肠杆菌科细菌的长期监测数据,用以分析肠杆菌科细菌的耐药变迁,因此我们分析了本院 10 年肠杆菌科细菌耐药情况,为肠杆菌科细菌耐药情况和流行病学提供数据支持。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株来源 2006 年—2015 年本院临床门诊和住院分离的非重复肠杆菌科细菌。

1.1.2 质量控制菌株 大肠埃希菌 ATCC25922, 铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 按照《全国临床检验操作规范(第 4 版)》要求,采集脑脊液、痰液、灌注液、胸水、腹水等其他样本^[2]。

1.2.2 鉴定方法 采用梅里埃 VITEK 2 自动细菌监测仪, VITE 2 GN 鉴定卡, VITEK 2 GN13 药敏卡,对于特殊耐药模式用手工 K-B 法^[3]和改良 Hodge 实验^[3]验证,纸片采用英国 Oxoid 公司产品。结果按照临床和实验室标准协会历年最新规定^[3]判定。

1.3 统计学方法

使用 WHONET 5.4 分析软件对菌株分布及耐药表型结果进行统计分析。用 iLabDataforMDR 1.03 软件进行统计分析。计数资料采用株数和百分比表示。

2 结果

2.1 2006 年—2015 年肠杆菌科细菌分布

2006 年—2015 年本院共计分离出肠杆菌科细

菌 38 487 株,其中埃希菌属(14 862 株, 38.6%)、克雷伯菌属(12 894 株, 33.5%)、肠杆菌属(6 277 株, 16.3%)、沙雷菌属(1 257 株, 3.3%)、柠檬酸杆菌属(933 株, 2.4%)、变形杆菌属(1 758 株, 4.6%)和摩根菌属(506 株, 1.3%)为分离出的肠杆菌科细菌总数前 7 位。分离肠杆菌科细菌的标本分布来源最多的为痰液(46.9%)、尿液(18.7%)、分泌物(11.5%),其次是血液(9.0%)脓液(4.5%)、其他(9.4%)。

2.2 2006 年—2015 年肠杆菌科细菌耐药率变化

10 年来,本院肠杆菌科细菌对抗菌药物耐药率呈缓慢下降趋势,其中氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢唑啉呈高耐药性,平均耐药率分别为 85.3%、52.6%、72.9%。头孢曲松、头孢吡肟、庆大霉素、妥布霉素耐药率明显降低,其余抗菌药物均呈现耐药率降低或低速增长趋势,见表 1。

2.3 2006 年—2015 年克雷伯菌属和埃希菌属耐药率变化

克雷伯菌属对常规药物也呈下降趋势,对头孢吡肟、喹诺酮耐药率显著低于埃希菌属,克雷伯菌属对亚胺培南平均耐药率 2.11% 高于埃希菌属亚胺培南平均耐药率 1.46%,埃希菌属和克雷伯菌属对第 3、4 代头孢菌素耐药率降低见表 2、3。

2.4 2006 年—2015 年肠杆菌属耐药率变化

肠杆菌属对常见抗菌药物耐药率较低,呈下降趋势。其中对复方制剂、头孢类、氨基糖苷类、喹诺酮类抗菌药物耐药率下降,分别下降了 12.8%、21.9%、26.4%、22.0%,见表 4。2006 年—2015 年肠杆菌属对亚胺培南耐药率从 2007 2.1% 升高到 2015 年 5%,亚胺培南耐药率增长高于埃希菌属和克雷伯菌属。埃希菌属于 2011 年开始亚胺培南耐药率出现升高,2015 年亚胺培南耐药率为 3.2%。克雷伯菌属亚胺培南耐药率增长变化不明显,历年耐药率为 1.0%~2.5%,见图 1。2006 年—2015 年共计检测出产超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamases, ESBL)埃希菌属 12 091 株和克雷伯菌属 10 043 株,产 ESBL 菌株检出率分别为埃希菌属 58.0%~69.5%,克雷伯菌属 24.4%~48.4%,埃希菌属产 ESBL 菌株变化不显著,呈略下降趋势,克雷伯菌属产 ESBL 菌株下降明显,从 48.4 降至 24.4%,见图 2。2006 年—2015 年共计分离出多重耐药菌

表 1 2006 年—2015 年肠杆菌科细菌耐药率情况 (%)

抗菌药物	2006 年 (n=1 855)	2007 年 (n=2 367)	2008 年 (n=3 274)	2009 年 (n=3 500)	2010 年 (n=4 385)	2011 年 (n=4 401)	2012 年 (n=5 226)	2013 年 (n=5 462)	2014 年 (n=4 156)	2015 年 (n=3 861)
β-内酰胺酶	—	—	—	43.9	49.1	48.5	46.9	45.2	44.2	42.7
氨苄西林	87.0	86.9	88.1	86.7	85.2	82.1	84.9	83.5	84.3	84.6
氨苄西林/舒巴坦	—	—	61.1	54.0	55.5	50.4	49.3	50.3	52.6	50.4
哌拉西林/他唑巴坦	—	12.9	14.3	11.2	9.9	6.3	5.1	4.2	4.5	5.4
头孢唑啉	71.2	70.8	72.6	68.5	71.3	70.3	69.2	63.4	—	—
头孢他啶	26.2	26.6	29.0	27.2	30.2	26.8	24.8	23.2	23.1	22.9
头孢曲松	52.3	48.1	50.3	43.6	49.1	46.3	44.9	43.8	43.3	42.6
头孢吡肟	39.9	36.2	38.1	31.1	30.6	20.2	15.8	12.6	12.1	13.2
氨基糖苷	43.8	40.7	43.5	37.1	39.9	35.2	32.9	31.0	28.1	29.8
亚胺培南	—	1.9	2.0	2.2	2.2	3.6	3.1	2.5	3.0	3.7
阿米卡星	9.5	8.9	9.2	6.3	6.5	4.5	3.1	2.9	2.0	2.6
庆大霉素	52.0	45.6	42.8	35.7	36.9	33.6	31.7	29.6	29.5	28.1
妥布霉素	41.5	37.4	36.3	27.2	27.3	19.9	15.2	12.3	12.2	11.9
环丙沙星	—	—	46.5	38.9	41.7	37.4	35.9	34.0	36.5	36.0
左旋氧氟沙星	—	—	41.1	34.6	36.8	33.5	31.4	29.7	31.7	31.9
复方磺胺甲噁唑	58.6	54.9	52.2	44.2	48.9	44.8	42.2	41.0	41.6	41.2
呋喃妥因	19.6	22.1	41.9	26.2	22.8	23.0	24.9	25.5	25.7	22.6

—: 未做该项检查

表 2 2006 年—2015 年埃希菌属耐药率变化 (%)

抗菌药物	2006 年 (n=896)	2007 年 (n=972)	2008 年 (n=1 122)	2009 年 (n=1 138)	2010 年 (n=1 639)	2011 年 (n=1 695)	2012 年 (n=2 084)	2013 年 (n=2 071)	2014 年 (n=1 764)	2015 年 (n=1 481)
氨苄西林	92.4	90.9	90.8	91.0	90.9	89.3	88.8	88.5	89.3	89.3
哌拉西林/他唑巴坦	—	8.3	9.5	8.5	6.4	4.9	2.7	2.5	4.6	4.7
头孢曲松	62.3	60.0	67.2	64.3	68.6	65.0	63.2	63.1	63.9	64.0
头孢吡肟	53.5	52.1	58.3	52.7	46.5	29.2	23.8	19.1	19.4	20.1
亚胺培南	2.7	1.7	1.8	0.9	1.2	0.4	0.5	0.7	1.5	3.2
庆大霉素	67.7	63.6	61.3	60.0	58.1	55.1	50.8	48.5	46.3	44.9
妥布霉素	53.7	53.4	54.8	49.3	42.2	29.8	21.2	17.6	19.0	17.9
环丙沙星	78.0	78.9	78.1	74.0	70.9	66.5	62.7	63.1	63.7	63.9
左旋氧氟沙星	73.2	80.9	74.0	70.9	67.9	64.8	60.2	59.3	60.9	61.4

—: 未做该项检查

表 3 2006 年—2015 年克雷伯菌属耐药率变化 (%)

抗菌药物	2006 年 (n=514)	2007 年 (n=738)	2008 年 (n=1 159)	2009 年 (n=1 277)	2010 年 (n=1 492)	2011 年 (n=1 400)	2012 年 (n=1 703)	2013 年 (n=1 903)	2014 年 (n=1 347)	2015 年 (n=1 361)
哌拉西林/他唑巴坦	—	—	18.6	14.0	13.8	7.0	6.5	5.1	4.8	5.8
头孢曲松	40.2	34.4	42	30.4	35.7	31.4	30.6	30.0	25.7	28.5
头孢吡肟	29.1	22.4	30.5	21.2	22.4	15.7	11.9	9.4	6.9	9.2
亚胺培南	3.9	1.8	1.0	1.9	2.4	1.2	2.5	2.1	1.9	2.4
庆大霉素	35.5	29.2	35.4	24.3	24.7	18.6	20	19.9	18.0	19.6
妥布霉素	27.0	19.8	25.1	14.0	15.3	10.5	10.1	8.3	6.1	7.4
环丙沙星	27.5	25.8	32.7	21.2	22.6	17.6	16.7	16.0	14.6	17.9
左旋氧氟沙星	29.2	26.8	27.1	17.1	17.7	14.4	13.4	13.3	10.8	14.1

—: 未做该项检查

(multidrug-resistant organism, MDRO) 38 586 株, 分离率呈缓慢下降趋势。所有纳入调查的抗菌药物均敏感的肠杆菌科细菌分离率呈明显增长趋势, 2006 年为 20.7%, 到 2015 年增长至 32.2%, 见图 3。

3 讨论

本研究对 2006 年—2015 年四川大学华西医学院分离出 38 487 株肠杆菌科细菌进行分析, 其中埃希菌属 38.6%、克雷伯菌属 33.5%、肠杆菌属 16.3% 是分离菌属中最多的 3 种菌属, 标本来源分布最多的是呼吸道标本 46.9%, 其次为尿液 18.7%、分泌物 11.5%, 其构成比例与中国细菌耐药性检测和其他

表 4 2006 年—2015 年肠杆菌属耐药率变化 (%)

抗菌药物	2006 年 (n=230)	2007 年 (n=395)	2008 年 (n=614)	2009 年 (n=694)	2010 年 (n=747)	2011 年 (n=768)	2012 年 (n=810)	2013 年 (n=896)	2014 年 (n=557)	2015 年 (n=566)
哌拉西林/他唑巴坦	—	21.5	17.8	12.0	12.8	8.6	8.3	7.4	6.3	8.7
头孢曲松	53.7	50.0	48.0	40.2	43.6	43.8	38.2	40.3	40.4	37.5
头孢吡肟	33.6	34.9	31.2	22.9	24.2	15.8	11.9	9.8	9.2	11.7
亚胺培南	4.8	2.1	2.5	2.3	1.5	2.1	3.6	2.9	4.3	5.0
庆大霉素	38.9	36.2	30.0	20.5	23.0	21.0	15.2	13.7	13.3	12.5
妥布霉素	37.4	34.4	29.3	18.6	22.3	19.3	13.2	10.3	10.6	11.1
环丙沙星	36.1	31.9	26.0	20.0	22.3	15.9	15.3	11.4	12.0	14.1
左旋氧氟沙星	—	15.8	20.9	16.4	17.6	12.0	9.9	8.1	7.9	11.0

—: 未做该项检查

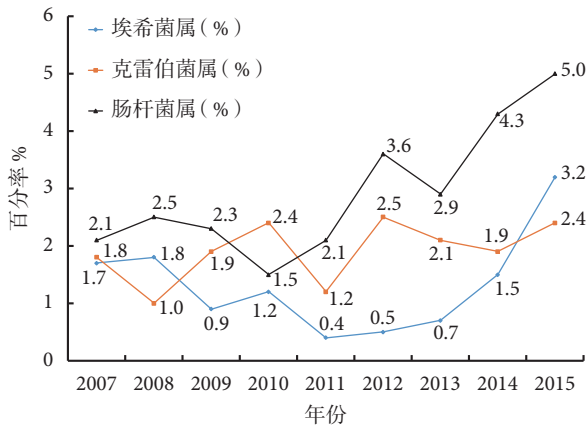


图 1 2006 年—2015 年亚胺培南耐药率变化趋势图

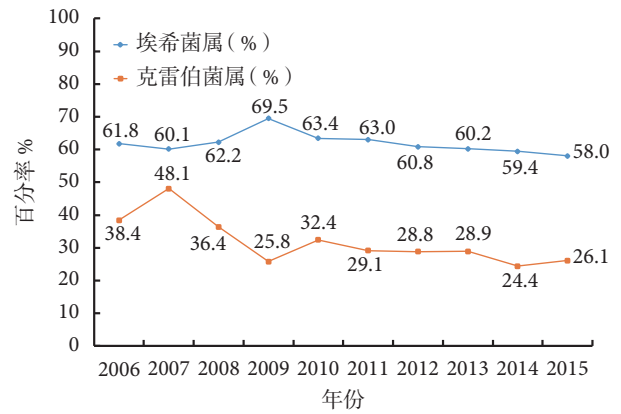


图 2 2006 年—2015 年产 ESBL 菌株分离率水平变化

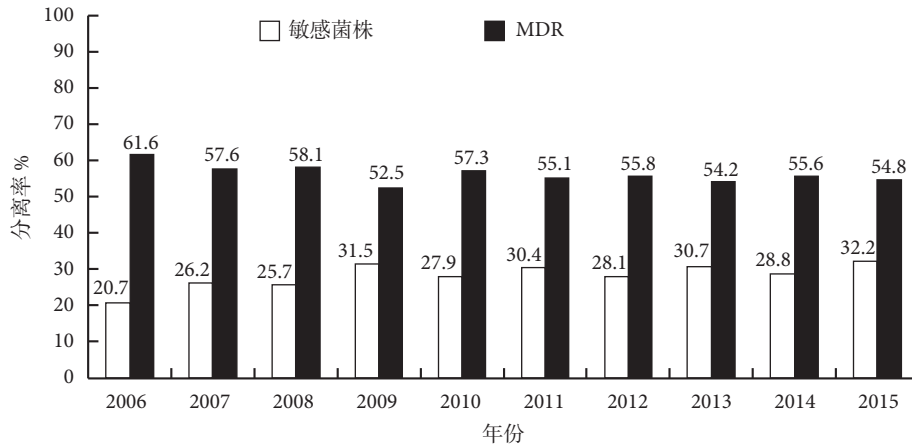


图 3 2006 年—2015 年多重耐药和敏感菌株分离率水平变化 敏感菌株: 对测试药物全部敏感的菌株

耐药监测数据一致^[4-8]。对纳入筛查的抗菌药物分析,除亚胺培南外,其余抗菌药物总体均呈现下降趋势,与李丰田等^[9]研究显示近年来肠杆菌科细菌总体耐药率呈上升趋势的统计结果相异,可能与我院抗菌药物管理制度有关。埃希菌属、克雷伯菌属、肠杆菌属对亚胺培南自 2011 年起均呈增长趋势,其中埃希菌属和肠杆菌属增长显著,分别由 0.4% 增长至 3.2% 和 2.1% 增长至 5%,提示抗菌药物管理中对碳青霉烯类抗菌药物的管控问题尤为突出。亚胺培南为治疗肠杆菌科细菌引起的感染

的有效药物,近年来其耐药率在全国范围内逐步增长,为临床治疗带来极大困难^[10]。我院耐碳青霉烯类抗菌药物肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacter*, CRE)的增长,与碳青霉烯酶类的抗菌药物暴露有关。我院作为西南地区最大的疑难病症收治中心,收治患者病情复杂,病症严重,往往接收的均是其他医院转诊患者,基础疾病严重,长期使用抗菌药物,院内感染风险较高,在治疗中往往直接选择碳青霉烯酶类药物进行治疗,因此 CRE 的增长问题凸显。提示控制 CRE 的发生是目前医

院感控在对肠杆菌科细菌治疗过程中需要重点关注的目标^[11]。

临床上肠杆菌科细菌在治疗过程中易发生 ESBL 耐药性变异,为此对我院肠杆菌科细菌中埃希菌属和克雷伯菌属耐药情况分析后,我院埃希菌属产 ESBL 菌株构成变化不明显,从 2006 年 61.8% 下降至 2015 年 58%,克雷伯菌属变化显著,从 2006 年 38.4% 下降至 2015 年 26.1%,但均呈现下降趋势,这与刘丽萍等^[12]统计不同,其研究显示近年来埃希菌属和克雷伯菌属产 ESBL 菌株呈现上升趋势。CRE 的发生往往会掩盖产 ESBL 菌株的检出,因此我院持续增长的 CRE 可能对产 ESBL 菌株统计结果有影响^[13-14]。

MDRO 是指对临床使用的 3 类及 3 类以上的抗菌药物呈现耐药的耐药模式,筛查 MDRO 是医院感控和微生物的重要工作。我院 MDRO 分离率呈缓慢下降趋势,从 2006 年 61.6% 下降至 2015 年 54.8%,敏感菌株比例持续增加,从 2006 年 20.7% 上升到 32.2%,MDRO 的变化反应了医疗环境对抗菌药物合理使用的重视程度^[15]。MDRO 的出现决定了临床医生进行联合用药的必然,针对 MDRO 尤其是发生 ESBL 耐药性变异或者 CRE 后,面对几乎无药可用的患者,联合用药就成为治疗的重要手段。多黏菌素、替加环素、头孢哌酮/舒巴坦是公认联合碳青霉烯酶类抗菌药物治疗肠杆菌科细菌引起的感染过程中比较有效的药物^[16-18]。

细菌耐药变迁是一个长期持续的过程,应该长期监测,不同的时期需要不同的治疗手段和相应的规范化的管理措施。严格的抗菌药物控制和管理是抑制细菌泛耐药的重要手段,为此我们应当时刻监测和关注细菌的耐药变迁,及时调整或更换新的方案,以控制细菌泛耐药的发展。

参考文献

- 1 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- 2 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- 3 Clinical and Laboratory Standards Institute. M100S. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-sixth edition. Wayne, PA, 2016.
- 4 陈中举,汪玥,孙自镛,等. 2011 年 CHINET 肠杆菌属细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(4): 248-254.
- 5 陈中举,孙自镛,胡志东,等. 2012 年 CHINET 肠杆菌属细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 387-391.
- 6 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2013 年 CHINET 中国细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 365-374.
- 7 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401-410.
- 8 喻华,刘华,黄文芳,等. 四川省细菌耐药监测网 2012 年细菌耐药性监测. 中国抗生素杂志, 2014, 39(5): 332-337.
- 9 李丰田,杨继勇,叶丽艳,等. 2007-2012 年肠杆菌科细菌分布及耐药性分析. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(24): 6004-6005, 6017.
- 10 刘瑞平,贾海琴,阿娜日瓦. 2012 年至 2014 年医院感染病原菌分布及耐药性分析. 内蒙古医学杂志, 2016, 48(4): 453-457.
- 11 梁静,矫玲,宫庆月,等. 落实防控措施降低多重耐药菌医院感染率. 中国感染控制杂志, 2015, 14(2): 114-116, 123.
- 12 刘萍丽,葛金莲,赵效国. 2010~2014 年临床常见肠杆菌科细菌的分布及耐药性分析. 国际检验医学杂志, 2016, 37(7): 962-965.
- 13 崔兰卿,李耘,吕媛,等. 我国 2004 年至 2014 年临床分离肠杆菌科细菌对拉氧头孢的体外敏感性分析. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(9): 813-817.
- 14 李耘,吕媛,薛峰,等. 卫生部全国细菌耐药监测网 (Mohnarín) 2011-2012 年革兰阴性菌耐药监测报告. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(3): 260-277.
- 15 田磊,陈中举,孙自镛,等. 2005-2014 年 CHINET 肠杆菌属细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 275-283.
- 16 闫少珍,孙自镛,陈中举,等. 2005-2014 年华东科技大学同济医学院附属同济医院细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2): 165-178.
- 17 宋国蓉,吴晓燕,冯雪军. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌体外抗菌活性分析. 中国微生态学杂志, 2016, 28(5): 524-527.
- 18 郭燕,杨洋,朱德妹,等. 2014 年上海市细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2): 105-116.

收稿日期: 2016-08-30 修回日期: 2017-12-05

本文编辑: 凌雪梅

1 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监