2014—2018 年某院 ICU 感染目标病原菌分布及耐药性分析

王春梅, 闫琳琳, 农金轻, 谷依林, 胡守奎[△]

北京大学首钢医院检验科, 北京 100144

摘要:目的 了解该院重症监护病房(ICU)感染目标病原菌的分布及耐药性,为 ICU 病原菌的有效控制及合理选择抗菌药物提供依据。方法 回顾性分析该院 ICU 2014 年 1 月至 2018 年 12 月送检标本所分离的病原菌,锁定目标病原菌,分析其耐药性。结果 送检标本共 5 339 份,分离病原菌 3 364 株,其中革兰阴性杆菌占 62.2%,革兰阳性球菌占 23.0%,真菌占 14.8%。革兰阴性杆菌分离数量居前 3 位的分别为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌;革兰阳性球菌分离数量居前 3 位的分别为屎肠球菌、金黄色葡萄球菌和粪肠球菌。目标病原菌药敏试验结果和多重耐药性分析显示:鲍曼不动杆菌对各类抗菌药物耐药率均偏高,最高达 89.4%;肺炎克雷伯菌对第三、四代头孢菌素类药物耐药率均 >50.0%;耐碳青霉烯铜绿假单胞菌构成比总体呈下降趋势,耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌和耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌构成比 5 年变化不大;未发现耐万古霉素的金黄色葡萄球菌,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 2014—2017 年构成比 ≥69.0%。结论 该院 ICU 感染病原菌主要为革兰阴性杆菌,以鲍曼不动杆菌耐药尤为突出,年份不同,病原菌耐药性略有不同,应定期对 ICU 感染病原菌的分布及耐药性进行监测,指导临床合理应用抗菌药物。

关键词:重症监护病房; 目标病原菌; 耐药性; 多重耐药**中图分类号:**R446.5**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2021)09-1308-04

重症监护病房(ICU)患者病情严重,机体免疫功能低下,诊疗过程的侵入性操作等皆可引发感染,且患者转入 ICU 前抗菌药物的大量使用,导致 ICU 分离的病原菌对抗菌药物的耐药性不断上升。因此,本研究对本院 ICU 2014 年 1 月至 2018 年 12 月分离的目标病原菌(简称目标菌)进行分析,了解其分布及耐药性,以期对 ICU 感染的预防控制和抗菌药物选择提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 ICU 2014 年 1 月至 2018 年 12 月送检的各类型标本 5 339 份,以标本所分离出的革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌中分别排名前 3 位的病原菌作为目标菌进行分析,剔除同一患者相同部位的重复菌株。质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC29213、粪肠球菌 ATCC29212,均购于原卫生部临床检验中心。

1.2 方法 病原菌的培养与鉴定按《全国临床检验操作规程》执行,药敏鉴定仪器为 BD 凤凰 100 型,药敏试验兼用最小抑菌浓度(MIC)法和纸片扩散法,根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)2013 相关标准判读药敏结果。

1.3 统计学处理 采用 WHONET5.6 软件进行数据分析处理。计数资料以频数或率表示。

2 结果

2.1 5 年间 ICU 标本病原菌检出情况

送检标本中共分离出病原菌 3 364 株,其中革兰阴性杆菌 2 093 株(62.2%),革兰阳性球菌 773 株(23.0%),真菌 498 株(14.8%)。革兰阴性杆菌分离数量居前 3 位的分别为鲍曼不动杆菌 679 株(20.2%),铜绿假单胞菌 483 株(14.4%),肺炎克雷伯菌 398 株(11.8%);革兰阳性球菌分离数量居前 3 位的分别为屎肠球菌 280 株(8.3%),金黄色葡萄球菌 203 株(6.0%),粪肠球菌 96 株(2.9%)。以上述 6 种病原菌作为目标菌。

2.2 目标菌在标本中的分布情况 ICU 送检标本主要以痰液为主,其次为血液、尿液、分泌物、无菌体液等。目标菌中,鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌均以痰液标本来源比例最高,肠球菌(屎肠球菌、粪肠球菌)均以尿液标本来源比例最高,见表 1。

2.3 目标菌药敏结果 革兰阴性杆菌目标菌中,鲍曼不动杆菌对绝大多数抗菌药物保持较高耐药率(59.5%~89.4%);铜绿假单胞菌对氨基糖苷类药物耐药率最低(<18.0%),其次为哌拉西林/他唑巴坦(<33.1%)和头孢他啶(<48.0%);肺炎克雷伯菌对阿米卡星、亚胺培南和美罗培南耐药率均 <52.0%,见表 2。革兰阳性球菌目标菌中,金黄色葡萄球菌对万古霉素和利奈唑胺耐药率为 0,对复方磺胺甲噁唑保持较低的耐药率(<12.1%);屎肠球菌对利奈唑胺保持较低的耐药率(<2.0%);粪肠球菌对利奈唑胺和万古霉素具有较低的耐药率(0~27.3%),见表 3。

[△] 通信作者, E-mail: shoukuihu@163.com。

2.4 目标菌中多重耐药菌的比例 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)和耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌(CRAB)的 5 年构成比变化不明显,CRAB 构成比 > 60.0%,耐碳青霉烯铜绿假单胞菌(CRPA)和耐甲氧

西林金黄色葡萄球菌(MRSA)构成比总体呈下降趋势,耐万古霉素屎肠球菌(VREM)整体构成比高于耐万古霉素粪肠球菌(VREA),见表 4。

表 1 目标菌在标本中的分布情况[n(%)]

病原菌	n	痰液	血液	尿液	分泌物	无菌体液	其他
鲍曼不动杆菌	679	557(82.0)	58(8.6)	12(1.8)	7(1.0)	30(4.4)	15(2.2)
铜绿假单胞菌	483	394(81.6)	26(5.3)	25(5.2)	9(1.9)	16(3.3)	13(2.7)
肺炎克雷伯菌	398	235(59.0)	65(16.3)	59(14.8)	7(1.8)	21(5.3)	11(2.8)
屎肠球菌	280	0(0.0)	45(16.1)	185(66.1)	5(1.7)	31(11.1)	14(5.0)
金黄色葡萄球菌	203	148(72.9)	23(11.3)	5(2.5)	15(7.4)	9(4.4)	3(1.5)
粪肠球菌	96	1(1.0)	32(33.4)	43(44.8)	1(1.0)	10(10.4)	9(9.4)

表 2 革兰阴性杆菌目标菌耐药率(%)

病原菌	阿米卡星	庆大霉素	哌拉西林/他唑巴坦	左氧氟沙星	环丙沙星	氨苄西林	头孢他啶	亚胺培南	美罗培南	头孢吡肟	头孢噻肟	氨曲南	哌拉西林
鲍曼不动杆菌													
2014 年	81.2	—	81.8	80.1	81.8	—	81.8	81.2	81.2	81.8	81.8	—	—
2015 年	71.2	—	82.9	84.7	84.7	—	84.7	83.8	83.8	82.9	84.7	—	—
2016 年	80.8	—	89.4	87.5	88.5	—	89.4	88.5	89.4	89.4	89.4	—	—
2017 年	71.0	—	82.8	81.7	82.8	—	82.8	80.6	80.6	82.8	82.8	—	—
2018 年	59.5	—	62.1	62.1	62.1	—	62.1	61.6	61.6	61.6	64.2	—	—
铜绿假单胞菌													
2014 年	7.4	12.6	23.2	58.9	57.9	97.9	47.4	76.8	60.0	66.3	82.1	—	—
2015 年	8.2	15.5	33.0	43.3	37.1	100.0	38.1	81.4	78.4	54.6	97.9	—	—
2016 年	7.8	17.8	11.1	18.9	20.0	97.8	12.2	46.7	24.4	16.7	97.8	—	—
2017 年	3.0	12.1	15.2	19.2	19.2	90.9	19.2	54.5	29.3	20.2	89.9	—	—
2018 年	4.9	6.9	8.8	26.5	26.5	40.2	11.8	35.3	29.4	12.7	40.2	—	—
肺炎克雷伯菌													
2014 年	23.3	77.9	69.8	38.4	38.4	82.6	59.3	30.2	41.9	55.8	60.5	69.8	76.7
2015 年	45.3	51.6	50.0	51.6	50.0	92.2	50.0	26.6	48.4	53.1	56.3	54.7	56.3
2016 年	30.3	54.5	54.5	54.5	53.0	72.7	50.0	37.9	51.5	54.5	59.1	57.6	60.6
2017 年	46.9	51.0	54.1	54.1	54.1	67.3	50.0	30.6	48.0	54.1	59.2	54.1	61.2
2018 年	44.0	51.2	56.0	54.8	56.0	71.4	54.8	29.8	48.8	56.0	57.1	57.1	41.7

注:—表示无相关数据。

表 3 革兰阳性球菌目标菌耐药率(%)

病原菌	青霉素	苯唑西林	万古霉素	复方磺胺甲噁唑	红霉素	四环素	利福平	头孢西丁	环丙沙星	庆大霉素	利奈唑胺	克林霉素
金黄色葡萄球菌												
2014 年	93.8	84.6	0.0	6.2	78.5	75.4	75.4	81.5	75.4	80.0	0.0	56.9
2015 年	94.8	86.2	0.0	1.7	86.2	82.8	65.5	86.2	82.8	72.4	0.0	39.7
2016 年	79.3	65.5	0.0	3.4	69.0	62.1	55.2	69.0	62.1	55.2	0.0	41.4
2017 年	92.0	72.0	0.0	12.0	76.0	64.0	56.0	76.0	64.0	72.0	0.0	44.0
2018 年	76.9	50.0	0.0	7.7	42.3	42.3	34.6	30.8	50.0	30.8	0.0	15.4
屎肠球菌												
2014 年	55.4	—	25.0	—	75.0	8.9	—	—	57.1	26.8	1.8	57.1
2015 年	73.0	—	10.8	—	89.2	16.2	—	—	73.0	21.6	0.0	70.3
2016 年	94.1	—	17.6	—	82.4	32.4	—	—	91.2	36.8	0.0	73.5

续表 3 革兰阳性球菌目标菌耐药率(%)

病原菌	青霉素	苯唑西林	万古霉素	复方磺胺甲噁唑	红霉素	四环素	利福平	头孢西丁	环丙沙星	庆大霉素	利奈唑胺	克林霉素
2017 年	96.6	—	11.9	—	83.1	32.2	—	—	93.2	25.4	0.0	81.4
2018 年	86.7	—	13.3	—	51.7	21.7	—	—	56.7	20.0	1.7	48.3
粪肠球菌												
2014 年	76.2	—	9.5	—	76.2	38.1	—	—	47.6	57.1	9.5	85.7
2015 年	81.8	—	27.3	—	45.5	36.4	—	—	63.6	18.2	9.1	81.8
2016 年	76.0	—	0.0	—	68.0	60.0	—	—	60.0	36.0	0.0	100.0
2017 年	79.0	—	6.3	—	93.8	75.0	—	—	75.0	62.5	0.0	93.8
2018 年	75.7	—	0.0	—	47.8	43.5	—	—	39.1	4.3	0.0	56.5

注：—表示无相关数据；尿肠球菌和粪肠球菌为高浓度庆大霉素。

表 4 目标菌中多重耐药菌的比例[% (n/n)]

病原菌	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年
CRAB	81.2(147/181)	83.8(93/111)	88.5(92/104)	80.6(75/93)	61.6(117/190)
CRPA	60.0(57/95)	78.4(76/97)	24.4(22/90)	29.3(29/99)	29.4(30/102)
CRKP	30.2(26/86)	26.6(17/64)	37.9(25/66)	30.6(30/98)	29.8(25/84)
MRSA	81.5(53/65)	86.2(50/58)	69.0(20/29)	76.0(19/25)	30.8(8/26)
VREA	9.5(2/21)	27.3(3/11)	0.0(0/25)	6.3(1/16)	0.0(0/23)
VREM	25.0(14/56)	10.8(4/37)	17.7(12/68)	11.9(7/59)	13.3(8/60)

3 讨论

本研究显示,目标菌主要来源于痰液标本,其次为血液、尿液等,提示 ICU 患者以呼吸道感染为主,与庞彩莲^[1]的研究结果相吻合,临床送检合格的痰液标本是具有诊断价值的。革兰阴性杆菌(鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌)仍然是 ICU 呼吸道感染的主要致病菌,与翁志骏等^[2]的分析一致。本研究中,真菌构成比为 14.8%,可能与临床滥用抗菌药物引起真菌感染有关。ICU 患者分离的鲍曼不动杆菌对多种常用抗菌药物,尤其是碳青霉烯类药物的耐药率较高。2018 年,鲍曼不动杆菌对多种常用抗菌药物耐药率较往年下降明显,可能与医院感染控制的高效管理、积极干预相关,尤其是手卫生、病房及医疗器械的清洁与消毒。CRAB 构成比 5 年来处于高水平(61.6%~88.5%),有研究显示,对亚胺培南耐药的鲍曼不动杆菌同时对美罗培南,氨基糖苷类,喹诺酮类,第二、三代头孢菌素类,磺胺类药物的耐药率均较高^[3]。耐药鲍曼不动杆菌主要分布在 ICU,其已成为临床抗感染治疗的棘手问题。替加环素联合大剂量头孢哌酮/舒巴坦治疗耐药鲍曼不动杆菌的有效率显著高于仅用替加环素,耐药鲍曼不动杆菌易定植,难清除,需要多种药物联合治疗。铜绿假单胞菌对氨基糖苷类药物保持较高的敏感率(耐药率<18.0%),对碳青霉烯类及第三、四代头孢菌素类抗菌药物的耐药率不容乐观。耐药监测数据显示,铜绿假单胞菌对上述抗菌药物的耐药率呈下降趋势,CRPA 构成比亦呈下降趋势,与医院感染控制的干预措施有效,临床注重合理用药有关。研究显示,治疗铜绿假单胞菌重症

感染应考虑 β-内酰胺类与氨基糖苷类抗菌药物联合应用,头孢他啶可作为治疗铜绿假单胞菌感染的有效药物^[4]。本研究中,铜绿假单胞菌对头孢噻肟的耐药率高达 97.9%,已不能满足临床治疗的需要。肺炎克雷伯菌对亚胺培南耐药率<38.0%,对美罗培南及第三、四代头孢菌素类药物耐药率>41.0%;5 年间 CRKP 构成比变化不大(26.6%~37.9%)。碳青霉烯类抗菌药物在临床抗感染经验治疗中被常规采用,可能致使 CRKP 在医疗机构内播散。研究证实,碳青霉烯酶的产生是肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要原因^[5]。研究表明,国外医生常选择替加环素和多黏菌素来治疗 CRKP^[6-7],但基于我国情况,应依据药敏试验结果加用替加环素及头孢哌酮/舒巴坦,联合氨基糖苷类药物联合治疗。

本研究未检出对万古霉素、利奈唑胺耐药的金黄色葡萄球菌。金黄色葡萄球菌对青霉素、红霉素、环丙沙星、四环素耐药率均>40.0%,对复方磺胺甲噁唑保持一定的药敏活性(<12.1%)。MRSA 构成比呈现一定的下降趋势,略有波动。文献^[8-9]报道,MRSA 对所有 β-内酰胺类抗菌药物耐药,并对大环内酯类、氨基糖苷类、喹诺酮类抗菌药物耐药,导致该菌所致感染治疗困难,病死率高。因此,MRSA 目前仍然是临床抗感染治疗的棘手问题。长期以来,万古霉素是治疗 MRSA 感染的金标准,但不推荐万古霉素用于去 MRSA 定植治疗。尿肠球菌和粪肠球菌对利奈唑胺保持较高的药物活性,耐药率<10.0%。粪肠球菌对四环素耐药率高于尿肠球菌,耐万古霉素肠球菌(VRE)以尿肠球菌为主,2015 年 VREA 构成比为

27.3%, 由于 2015 年 ICU 分离出粪肠球菌仅 11 株, 与其他年份相比分离菌株数少, 而耐万古霉素菌株检出 3 株, 故 VRE 构成比相比其他年份明显偏高, 也与 ICU 患者年龄偏大、侵入性操作、抗菌药物使用时间久、患者免疫力低下等因素有关。利奈唑胺和万古霉素仍是治疗肠球菌感染的有效药物。

本研究所监测的目标菌耐药情况不容乐观, 特别是在目标菌的多重耐药方面十分严重: 革兰阴性杆菌以鲍曼不动杆菌尤为突出, 革兰阳性球菌以金黄色葡萄球菌为主。需高度重视 ICU 患者的连续耐药监测结果, 根据药敏试验结果指导临床合理选择抗菌药物, 以降低耐药菌株及多重耐药菌的产生和扩散。

参考文献

[1] 庞彩莲. 近年来多重耐药菌在本院和 ICU 病房的分布及变化趋势[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(5): 542-547.
[2] 翁志骏, 陈险峰, 胡海清. ICU 呼吸道标本病原菌分布及耐药性分析[J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10(4): 234-236.
[3] 戴晓玥, 吴亮, 阴晴, 等. 肺炎患者痰液分离鲍曼不动杆菌

耐药基因分析[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(1): 60-65.

[4] 吴明权, 魏士长, 黄银秋, 等. 绿脓杆菌耐药机制及其治疗对策研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(11): 1460-1461.
[5] 程莉, 谭婷婷, 魏红霞, 等. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的耐药机制研究[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(9): 1235-1238.
[6] 张志军, 鹿麟, 牛法霞, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药机制与分子流行病学特征[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(9): 759-763.
[7] 孙伏喜, 冯叶珠, 姚静, 等. 泛耐药肺炎克雷伯菌血液分离株耐药机制研究[J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(5): 365-369.
[8] 葛瑛. [耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识] 解读[J]. 中国临床医生, 2014, 43(3): 11-12.
[9] 孙颖芳, 刘华之, 侯良. 重症监护病房医务人员及环境耐甲氧西林金黄色葡萄球菌定值筛查及防控策略研究[J]. 当代医学, 2020, 26(15): 6-9.

(收稿日期: 2020-06-02 修回日期: 2020-10-09)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.09.036

多指标联合检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的应用价值

陈 宏

汉中职业技术学院附属医院检验科, 陕西汉中 723000

摘要:目的 探讨糖化血红蛋白(HbA1c)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)和尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(uNGAL)检测在糖尿病(DM)早期肾损伤中的诊断价值。方法 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月该院收治的 2 型糖尿病(T2DM)患者 138 例和 70 例健康体检者作为研究对象。T2DM 患者根据有无肾损伤分为早期糖尿病肾病(DN)组(67 例), 单纯 DM 组 71 例, 健康体检者作为对照组。T2DM 患者根据 HbA1c 检测结果分为血糖控制良好组(91 例)和血糖控制不良组(47 例)。检测所有研究对象 HbA1c、uNGAL、 β_2 -MG、血清肌酐(SCr)及血清尿素(SUrea)水平, 采用受试者工作特征曲线分析 HbA1c、 β_2 -MG 和 uNGAL 对 DM 患者早期肾损伤的诊断效能。结果 血糖控制不良组患者的 HbA1c、 β_2 -MG 和 uNGAL 水平高于血糖控制良好组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 SCr 和 SUrea 水平虽然也高于血糖控制良好组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。早期 DN 组患者 HbA1c、 β_2 -MG、uNGAL 水平高于单纯 DM 组和对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 早期 DN 组 SCr 和 SUrea 水平高于单纯 DM 组和对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 单纯 DM 组 HbA1c、 β_2 -MG、uNGAL、SCr 和 SUrea 水平高于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。HbA1c、 β_2 -MG、uNGAL 联合检测诊断 T2DM 患者早期肾损伤的曲线下面积(AUC)[0.885(95%CI: 0.841~0.929)]优于 HbA1c、 β_2 -MG、uNGAL 单独检测的 AUC[0.698(95%CI: 0.663~0.733)、0.723(95%CI: 0.687~0.759)、0.791(95%CI: 0.751~0.831)]。结论 HbA1c、 β_2 -MG 和 uNGAL 可作为 DM 早期肾损伤诊断的有效指标, 3 项指标联合检测能提高诊断效能, 及早发现 DM 患者肾损伤, 可为 DM 患者肾损伤的早期诊断、预后评估等提供参考依据。

关键词:糖化血红蛋白; 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; β_2 -微球蛋白; 糖尿病; 肾损伤

中图分类号:R587.2; R692.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)09-1311-04

糖尿病(DM)是临床常见的内分泌代谢障碍性疾病, 发病率呈逐年上升趋势。DM 肾损伤早期极为隐匿且进展缓慢, 因临床表现不明显而常被忽略。一旦

出现持续性蛋白尿, 肾损伤将出现不可逆进展, 甚至发展为终末期肾衰竭。DM 肾损伤早期具有可逆性, 故早期诊治是延缓 DM 患者肾损伤进展及改善预后的关键^[1]。糖尿病肾病(DN)是 DM 最常见的并发症之一, 长期以来, 临床多采用血清肌酐(SCr)、血清