

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.11.008

某院 2016—2020 年常见肠杆菌目细菌分布及耐药性监测*

王 璐^{1,2}, 龚皖贤^{1,2}, 毕景芳^{1,2}, 彭 成³, 朱正荣^{1,2△}

1. 安徽医科大学附属六安医院检验科, 安徽六安 237000; 2. 安徽省六安市人民医院检验科, 安徽六安 237000; 3. 皖西卫生职业学院医学技术系, 安徽六安 237005

摘 要:目的 了解六安市人民医院临床分离肠杆菌目细菌分布特征及对抗菌药物的耐药性变迁。
方法 回顾性分析 2016—2020 年分离自临床标本的肠杆菌目细菌的分布情况, 采用自动化仪器法进行药敏试验。
结果 共收集肠杆菌目细菌 8 859 株, 其中大肠埃希菌占 39.0%, 肺炎克雷伯菌占 36.9%, 阴沟肠杆菌占 7.0%, 产气肠杆菌占 3.6%, 奇异变形杆菌占 3.5%, 其他肠杆菌目细菌占 10.0%。肠杆菌目细菌标本分布以痰液最多, 为 39.3%。整体耐药率变化呈先升后降趋势。肠杆菌目细菌对亚胺培南和阿米卡星敏感率较高, 均>90.0%, 其次, 对哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢替坦敏感率较高, 均>85.0%。共检出 703 株碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌(CRE), 对常用抗菌药物耐药率除替加环素和阿米卡星外, 均>50.0%。
结论 六安市人民医院肠杆菌目细菌耐药率目前呈下降趋势, 需要持续关注, 同时应加强合理用药管理和医院感染防控。

关键词: 肠杆菌目细菌; 耐药性; 耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌

中图分类号: R446.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2022)11-1472-05

Distribution and drug resistance surveillance of Enterobacteriaceae bacteria in a hospital during 2016—2020*

WANG Lu^{1,2}, GONG Wanxian^{1,2}, BI Jingfang^{1,2}, PENG Cheng³, ZHU Zhengrong^{1,2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Lu'an Hospital of Anhui Medical University, Lu'an, Anhui 237000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Lu'an Municipal People's Hospital, Lu'an, Anhui 237000, China; 3. Faculty of Medical Laboratory, Western Anhui Health Vocational College, Lu'an, Anhui 237005, China

Abstract: **Objective** To understand the distribution characteristics of clinically isolated Enterobacteriaceae bacteria and the changes in their resistance to antibacterial drugs in Lu'an Municipal People's hospital. **Methods** The distribution of Enterobacteriaceae bacteria isolated from the clinical samples during 2016—2020 was retrospectively analyzed. The automatic instrument method was adopted to conduct the drug susceptibility test. **Results** A total of 8 859 strains of Enterobacteriaceae bacteria were collected, in which *Escherichia coli* accounted for 39.0%, *Klebsiella pneumoniae* accounted for 36.9%, *Enterobacter cloacae* accounted for 7.0%, *Enterobacter aerogenes* accounted for 3.6% and *Proteus mirabilis* accounted for 3.5%. Other Enterobacteriaceae bacteria accounted for 10.0%. The Enterobacteriaceae bacteria distribution was the most by sputum, accounting for 39.3%. The change of overall drug resistance rate showed the trend of first rising and then decreasing. The sensitivity rates of Enterobacteriaceae bacteria to imipenem and amikacin were high, both >90.0%, secondly which to piperacillin/tazobactam, cefepime and cefotetan were high, both were >85.0%. A total of 703 strains of carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) bacteria were detected out, and their resistance rates to commonly used antibacterial drugs were >50.0% except for amikacin and tigecycline. **Conclusion** The drug resistance rate of Enterobacteriaceae bacteria in Lu'an Municipal People's Hospital currently shows a downward trend, which needs continuous attention. At the same time, the management of rational drug use and the prevention and control measures of hospital infection should be strengthened.

Key words: Enterobacteriaceae; drug resistance; carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteria

肠杆菌目细菌是引起医院获得性感染的常见病 病原^[1]。监测肠杆菌目细菌耐药性, 并定期分析耐药

* 基金项目: 安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2019A1256)。
作者简介: 王璐, 女, 副主任技师, 主要从事细菌耐药机制研究。 △ 通信作者, E-mail: zzrong7686@163.com。
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220506.1439.008.html\(2022-05-07\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220506.1439.008.html(2022-05-07))

趋势变化,对临床经验性用药和医院感染防控具有重要意义。本文分析近 5 年来分离自六安市人民医院住院患者肠杆菌目细菌的分布及耐药率变化,为临床治疗和流行病学研究提供数据支持,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 回顾性分析 2016 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日六安市人民医院分离自住院患者标本的肠杆菌目细菌,剔除同一患者相同部位的重重复分离株。

1.2 仪器与试剂 VITEK2-Compact 全自动鉴定药敏仪及配套试剂、肉汤培养基、革兰阴性菌鉴定卡及革兰阴性菌药敏卡(法国生物梅里埃公司),ALERT 3D 240 血培养仪(法国生物梅里埃公司),哥伦比亚血琼脂平板、巧克力琼脂平板、麦康凯平板(上海科玛嘉),水解酪蛋白琼脂平板(郑州安图),抗菌药物纸片(英国 OXOID)。

1.3 方法 使用 VITEK2-Compact 全自动鉴定药敏仪及配套试剂,肉汤培养基、革兰阴性菌鉴定卡及革兰阴性菌药敏卡。参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2020 年标准进行结果判读。替加环素耐药性判断参照美国食品和药品监督管理局(FDA)推荐的判断标准。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.4 碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌(CRE)定义 对

亚胺培南、美罗培南或厄他培南中任意一种抗菌药物耐药者。其中摩根菌属、普罗维登斯菌属及变形杆菌属对除了亚胺培南之外的任意一种碳青霉烯类抗菌药物耐药为 CRE 菌株。

1.5 统计学处理 应用 WHONET 软件、SPSS23.0 统计软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或率表示,CRE 菌株检出率的比较采 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株分布 2016—2020 年共分离来自临床标本非重复的肠杆菌目细菌 8 859 株,肠杆菌目细菌总检出率为 50.5%(8 859/17 541),各年度检出率分别为 47.3%(1 228/2 596)、47.1%(1 332/2 826)、52.2%(1 882/3 606)、53.7%(2 093/3 901)及 50.4%(2 324/4 612)。其中,大肠埃希菌占 39.0%(3 456/8 859),肺炎克雷伯菌占 36.9%(3 272/8 859),阴沟肠杆菌占 7.0%(618/8 859),产气肠杆菌占 3.6%(317/8 859),奇异变形杆菌占 3.5%(308/8 859),其他肠杆菌目细菌占 10.0%(888/8 859)。见表 1。标本分布以痰液最多,为 39.3%(3 484/8 859),其次为尿液,占 24.6%(2 177/8 859),脓液占 14.7%(1 300/8 859),血液占 9.1%(804/8 859),其他占 12.3%(1 094/8 859)。

表 1 2016—2020 年临床标本分离的主要肠杆菌目细菌分布及构成[n(%)]

年份(年)	n	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	阴沟肠杆菌	产气肠杆菌	奇异变形杆菌
2016 年	1 228	579(47.1)	409(33.3)	81(6.6)	48(3.9)	38(3.1)
2017 年	1 332	612(45.9)	486(36.5)	78(5.9)	57(4.3)	25(1.9)
2018 年	1 882	694(36.9)	684(36.3)	117(6.2)	59(3.1)	68(3.6)
2019 年	2 093	736(35.2)	831(39.7)	165(7.9)	71(3.4)	77(3.7)
2020 年	2 324	835(35.9)	862(37.1)	177(7.6)	82(3.5)	100(4.3)

注:其他肠杆菌目细菌为 888 株,本表未列出。

2.2 对常用抗菌药物耐药率变化情况 肠杆菌目细菌对氨苄西林耐药率较高(>80.0%),对亚胺培南和阿米卡星敏感率较高,均>90.0%,其次对哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢替坦敏感率较高,均>85.0%。2016—2018 年,肠杆菌目细菌耐药率总体呈上升趋势,2018—2020 年有所下降,2020 年对大部分抗菌药物的耐药率低于 2016 年,但对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南耐药率明显上升,分别由 2016 年的 5.2%、1.9% 上升至 2020 年的 10.5%、4.7%。见表 2。

2.3 2016—2020 年大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物耐药率变化情况 大肠埃希菌对大部分抗菌药物耐药率呈下降趋势,对哌拉西林/他唑巴坦、

头孢替坦、亚胺培南耐药率上升,由 2016 年的 3.6%、1.6%、0.4% 上升至 2010 年的 6.7%、3.2%、0.8%;肺炎克雷伯菌 2020 年耐药率总体上相较于 2016 年有所上升,与 2018 年相比有所下降。其对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南的耐药率明显上升,从 2016 年的 5.6%、3.4% 上升至 2020 年的 14.2%、9.1%。见表 3~4。

2.4 CRE 检出率及耐药率变化

2.4.1 CRE 检出及分布情况 2016—2020 年共检出 703 株 CRE,各年度检出率分别为 4.2%(51/1 228)、6.4%(85/1 332)、11.8%(223/1 882)、8.9%(187/2 093)、6.8%(157/2 324),5 年间 CRE 检出率差异有统计学意义($\chi^2=69.181,P<0.001$)。其中耐

碳青霉烯大肠埃希菌 2016—2020 年各年度检出率分别为 2.1%(12/579)、0.8%(5/612)、1.6%(11/694)、1.9%(14/736)、2.6%(22/835), 差异无统计学意义($\chi^2=6.859, P=0.144$);耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌检出率分别为 4.6%(19/409)、13.8%(67/486)、23.4%(160/684)、17.8%(148/831)、12.1%(104/862), 差异有统计学意义($\chi^2=82.586, P<0.001$)。703 株

CRE 分离株数量位于前 5 位的科室分别为重症监护室 134 株(19.1%)、急诊科 81 株(11.5%)、神经外科 74 株(10.5%)、呼吸内科 67 株(9.5%)及泌尿外科 47 株(6.7%), 标本来源前 5 位分别为痰液 453 株(64.4%)、尿液 103 株(14.7%)、血液 60 株(8.5%)、分泌物 48(6.8%)及腹水 13 株(1.8%)。

表 2 2016—2020 年肠杆菌目细菌的耐药率变化情况(%)

抗菌药物	2016 年(<i>n</i> =1 228)	2017 年(<i>n</i> =1 332)	2018 年(<i>n</i> =1 882)	2019 年(<i>n</i> =2 093)	2020 年(<i>n</i> =2 324)
氨苄西林	85.1	85.6	81.9	81.5	81.9
氨苄西林/舒巴坦	42.8	40.9	41.7	40.0	36.6
哌拉西林/他唑巴坦	5.2	9.6	12.5	11.9	10.5
头孢他啶	20.3	21.3	22.4	21.1	19.3
头孢曲松	40.5	42.5	39.9	37.1	35.2
头孢吡肟	12.5	13.6	14.6	14.2	13.9
头孢替坦	4.7	5.5	10.9	10.8	7.2
氨曲南	26.5	30.4	28.1	25.9	24.2
亚胺培南	1.9	6.0	9.3	8.3	4.7
阿米卡星	4.7	5.0	9.1	7.9	4.3
庆大霉素	29.4	29.3	30.3	26.2	24.7
妥布霉素	11.0	13.2	15.6	12.4	10.0
环丙沙星	41.6	43.6	45.2	42.3	39.6
左氧氟沙星	34.5	35.4	34.7	33.8	32.4
复方磺胺甲噁唑	39.0	36.5	37.7	35.2	34.0
头孢哌酮/舒巴坦	—	—	—	8.3	7.9
替加环素	—	—	—	—	1.4

注:—表示无数据。

表 3 2016—2020 年大肠埃希菌耐药率变化情况(%)

抗菌药物	2016 年(<i>n</i> =579)	2017 年(<i>n</i> =612)	2018 年(<i>n</i> =694)	2019 年(<i>n</i> =736)	2020 年(<i>n</i> =835)
氨苄西林/舒巴坦	57.2	47.9	45.8	47.7	45.0
哌拉西林/他唑巴坦	3.6	3.8	5.0	5.9	6.7
头孢他啶	26.8	23.4	21.8	22.8	25.5
头孢曲松	59.1	58.3	56.2	52.6	54.7
头孢吡肟	18.5	16.3	13.2	13.2	11.6
头孢替坦	1.6	1.8	2.7	3.6	3.2
氨曲南	37.8	38.7	33.7	34.4	36.3
亚胺培南	0.4	0.8	1.0	1.5	0.8
阿米卡星	5.5	6.5	5.5	3.3	5.1
庆大霉素	43.4	42.6	39.1	36.3	32.5
妥布霉素	15.2	14.5	14.2	9.7	11.3
环丙沙星	62.0	60.6	61.4	61.5	59.4
左氧氟沙星	54.6	50.3	51.0	52.0	54.0
复方磺胺甲噁唑	57.8	51.1	54.0	53.9	50.7
头孢哌酮/舒巴坦	—	—	—	5.3	5.2
替加环素	—	—	—	—	0.2

注:—表示无数据。

表 4 2016—2020 年肺炎克雷伯菌耐药率变化情况(%)

抗菌药物	2016 年(<i>n</i> =409)	2017 年(<i>n</i> =486)	2018 年(<i>n</i> =684)	2019 年(<i>n</i> =831)	2020 年(<i>n</i> =862)
氨苄西林/舒巴坦	24.2	33.1	41.4	35.9	29.3
哌拉西林/他唑巴坦	5.6	15.5	23.0	18.9	14.2
头孢他啶	13.0	19.8	27.9	24.9	17.1
头孢曲松	21.0	30.3	34.4	31.9	23.2
头孢吡肟	7.4	14.7	21.9	19.8	3.9
头孢替坦	3.9	5.9	18.0	16.6	8.5
氨曲南	15.0	25.2	30.7	26.2	21.7
亚胺培南	3.4	12.5	19.3	16.8	9.1
阿米卡星	5.4	4.7	17.6	16.0	6.4
庆大霉素	15.9	20.9	29.1	26.2	—
妥布霉素	7.6	14.1	23.0	19.6	13.5
环丙沙星	20.0	32.3	40.8	35.6	32.7
左氧氟沙星	13.7	25.0	30.5	27.2	21.6
复方磺胺甲噁唑	20.8	26.4	27.5	25.6	23.1
头孢哌酮/舒巴坦	—	—	—	11.0	10.3
替加环素	—	—	—	—	2.6

注:—表示无数据。

2.4.2 CRE 耐药率变化情况 整体上看,703 株 CRE 菌株对替加环素耐药率最低(5.6%),其次为阿米卡星(48.5%)。对其他常用抗菌药物耐药率均>50.0%。见表 5。

表 5 703 株 CRE 对常用抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	耐药率	敏感率
头孢曲松	94.4	5.2
头孢他啶	90.9	1.1
头孢吡肟	74.6	7.4
头孢替坦	71.7	2.3
哌拉西林/他唑巴坦	87.7	11.6
头孢哌酮/舒巴坦	89.6	1.6
厄他培南	91.9	8.1
亚胺培南	88.1	9.8
美罗培南	90.1	8.6
庆大霉素	86.9	12.9
阿米卡星	48.5	50.0
环丙沙星	89.8	9.0
左氧氟沙星	86.2	8.0
复方磺胺甲噁唑	51.6	48.4
替加环素	5.6	86.9

3 讨 论

本研究对 2016—2020 年 5 年间检出的 8 859 株 肠杆菌目细菌进行细菌分布分析,结果具有以下特点:(1)2016—2020 年肠杆菌目细菌总检出率为

50.5%(8 859/17 541),与中国细菌耐药监测网(CHINET)报道基本一致^[2-4]。5 年间检出率基本持平。(2)大肠埃希菌(39.0%)、肺炎克雷伯菌(36.9%)、阴沟肠杆菌(7.0%)、产气肠杆菌(3.6%)与奇异变形杆菌(3.5%)为分离最多的 5 种病原菌,与国内报道一致^[2-5]。2016—2020 年每年分离率居于前 5 位的肠杆菌目细菌都为该 5 种细菌。(3)2016—2020 年,大肠埃希菌构成比略有下降(2016 年 47.1%,2020 年 35.9%),其余 4 种主要菌种构成比基本无变化。

耐药监测数据显示,大肠埃希菌对头孢曲松、环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率均超过 50.0%,与其他报道结果相同^[3-6]。值得注意的是,大肠埃希菌对阿米卡星耐药率约为 5.0%,与其他报道相比,高 1~4 倍^[3-4,7],但与河南省 109 所医院的平均耐药率相近(4.7%)^[6],低于 2015 年安徽省耐药监测数据(8.9%)^[8]。由于大肠埃希菌对阿米卡星的耐药基因多位于质粒上,可在细菌间进行传播,因此笔者认为这种差异可能与医院所处的地理位置有关。大肠埃希菌对亚胺培南的耐药率从 2016 年的 0.4%开始逐年上升,至 2019 年达到 1.5%,但均低于国内平均水平^[2-4,9],大肠埃希菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率在 5.0%左右,与 CHINET 数据相近^[4]。肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率从 2016 年(3.4%)至 2018 年(19.3%)呈上升趋势,2018 年至 2020 年(9.1%)呈下降趋势,但整体耐药率低于国内平均水平,趋势变化与 CHINET 报道相同^[2-4],可能与六安市人民医院 2018 年出现耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌院内流行播

散^[10],之后通过积极开展医院感染防控及加强对临床抗菌药物合理应用管理从而控制耐药菌株传播有关。我国大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的主要型别为水解头孢曲松或头孢噻肟的 CTX-M 型,因此可用此类细菌对头孢曲松或头孢噻肟的耐药率来反映 ESBLs 的检出率^[4]。

六安市人民医院 2016—2020 年 CRE 检出率为 7.9%,2016—2020 年检出率呈先升后降趋势,各年检出率差异有统计学意义($P<0.001$)。耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌检出率同样呈先升后降趋势,差异有统计学意义($P<0.001$),考虑此变化与加强对限制级抗菌药物的使用监管及强化医院感染控制有关。CRE 主要分布在重症监护室、急诊科、神经外科、呼吸内科及泌尿外科,其中重症监护室、急诊科和神经外科之间患者常互相转科。这 5 个科室往往存在侵入性操作,如气管插管、机械通气、留置导尿管等,且抗菌药物使用较多,提示临床应及时送检合格标本并根据药敏结果合理使用抗菌药物,定期检测分离自这些科室的 CRE 菌株之间的同源性并采取有效的医院感染控制措施,进一步降低 CRE 检出率。药敏试验结果显示,CRE 对临床常用抗菌药物耐药率较高,对头孢菌素类、酶抑制剂类及喹诺酮类药物耐药率均超过 85.0%,对阿米卡星及替加环素敏感率较高,因此临床经验性治疗 CRE 感染时可考虑阿米卡星、替加环素与其他药物(包括碳青霉烯类药物、多黏菌素等)联合应用^[11]。替加环素由于含有多酚基团,暴露在空气中容易发生氧化降解,因此实验室在检测替加环素敏感性时,需要注意各方法之间的差异,对自动化仪器法和纸片扩散法检测为中介及耐药的菌株,采用微量肉汤稀释法或改良纸片法进行复核^[12]。新型酶抑制剂头孢他啶/阿维巴坦被认为是治疗 CRE 感染的有效药物,其对 A 类丝氨酸酶及 D 类苯唑西林酶具有较好的抑制作用,但对 B 类金属酶无活性,治疗该类 CRE 感染时需要联用氨曲南^[13]。实验室可检测碳青霉烯酶表型或基因型,给临床治疗 CRE 感染提供更多的参考。

综上所述,六安市人民医院 2016—2020 年肠杆菌目细菌耐药性监测分析结果显示,肠杆菌目细菌对常用药物耐药率总体上呈下降趋势,CRE 菌株检出率也逐渐下降,提示持续做好细菌耐药性监测、加强抗菌药物合理应用、管理及医院感染控制,对遏制耐药

菌传播、流行具有重要意义。

参考文献

- [1] DUIN D V, PATERSON D L. Multidrug-resistant bacteria in the community: trends and lessons learned[J]. Infect Dis Clin North Am, 2020, 34(4): 709-722.
- [2] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [3] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1-10.
- [4] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(4): 377-387.
- [5] 崔小璠, 刘蕊, 刘慧敏, 等. 2017—2019 年某院肠杆菌科细菌检出特征及耐药基因检测[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(16): 2411-2415.
- [6] 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.
- [7] 龙姗姗, 黄湘宁, 张杰, 等. 四川省细菌耐药监测网 2016—2020 年血流感染病原菌分布及耐药分析[J]. 医药导报, 2021, 40(8): 7.
- [8] 张勋, 林吴兵, 孙念, 等. 2015 年安徽省细菌耐药监测分析[J]. 安徽医药, 2016, 20(10): 1944-1948.
- [9] 国家卫生健康委合理用药专家委员会. 全国细菌耐药监测网. 2019 年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(3): 1-11.
- [10] 王璐, 高绪锋, 张凤丽, 等. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌耐药基因检测及其同源性分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(1): 112-116.
- [11] MAO H A, HK D, RY A, et al. In vivo study assessed meropenem and amikacin combination therapy against carbapenem-resistant and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae strains: science direct[J]. J Infect Chemother, 2020, 26(1): 1-7.
- [12] H L, ZHOU M, CHEN X, et al. Comparative evaluation of seven tigecycline susceptibility testing methods for carbapenem-resistant enterobacteriaceae[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 1511-1516.
- [13] ZHANG W X, GUO Y, LI J Y, et al. In vitro and in vivo bactericidal activity of ceftazidime-avibactam against Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2018, 7(1): 142.