

成都医学院第一附属医院 2013 年病原菌的分布与耐药性分析

蒋 婷, 袁明勇*, 郑玲利

成都医学院第一附属医院 药剂科, 四川 成都 610500

摘要: **目的** 了解成都医学院第一附属医院病原菌的分布与耐药性, 为临床合理使用抗菌药物提供依据。**方法** 回顾性分析成都医学院第一附属医院 2013 年病原菌的鉴定及药敏结果。**结果** 共分离出病原菌 3 805 株, 其中革兰阴性菌 2 484 株 (65.3%), 主要包括大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种; 革兰阳性菌 928 株 (24.4%), 以金黄色葡萄球菌为主; 真菌 393 株 (10.3%), 主要为白假丝酵母菌。药物敏感试验显示, 革兰阴性菌中大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种仍均对碳青霉烯类及青霉素、头孢菌素类/ β -内酰胺酶抑制剂保持着较高的敏感率, 而鲍曼不动杆菌的耐药现象较严重, 仅对多黏菌素 E 高度敏感; 革兰阳性菌均对万古霉素保持着高度敏感率, 而对红霉素等大环内酯类及青霉素的耐药现象较严重; 真菌中白假丝酵母对 5-氟胞嘧啶、氟康唑、伏立康唑、两性霉素 B、伊曲康唑的敏感率均较高。**结论** 应定期统计分析本院病原菌的分布及药敏情况, 使临床医生依此合理使用抗菌药物, 从而提高感染治愈率和延缓耐药菌的产生。

关键词: 病原菌; 耐药性; 革兰阴性菌; 微生物敏感性试验

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2015)02 - 0212 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.02.023

Analysis on distribution and drug resistance of pathogens in First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College in 2013

JIANG Ting, YUAN Ming-yong, ZHENG Ling-li

Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Abstract: **Objective** To investigate distribution and drug resistance of pathogens in the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College in 2013, and to provide the basis for the clinical rational use of antibiotics. **Methods** The clinical data of pathogens in the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College in 2013 were reviewed retrospectively. **Results** Totally 3 805 strains of pathogens were isolated, including 2 484 strains (65.3%) of Gram-negative bacilli among which *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae pneumoniae* were dominant; 928 strains (24.4%) of Gram-positive bacilli among which *Staphylococcus aureus* were dominant; 393 strains (10.3%) of fungi among which *Candida albicans* was dominant. Drug sensitivity test showed that Gram-negative bacilli including *E. coli*, *P. aeruginosa*, and *K. pneumoniae pneumoniae* were sensitive to carbapenems, penicillin, and cephalosporins/ β -lactamaseinhibitors. While *E. cloacae* had higher resistance, only was sensitive to polymyxin E. Gram-positive bacilli were sensitive to vancomycin, while were resistant to macrolides such as erythromycin, and penicillin. *C. albicans* was sensitive to 5-fluorocytosine, fluconazole, voriconazole, amphotericin B, and itraconazole. **Conclusion** It is necessary to statistically analyze the distribution and drug resistance of pathogens periodically, so as to provide the basis for clinicians reasonably using antibiotics. Thus, it can improve the cure rate of infection and delay the generation of antibiotic resistant bacteria.

Key words: pathogen; drug resistance; Gram-negative bacteria; microbial sensitivity tests

感染性疾病目前仍是临床最常见的疾病之一, 来, 随着细菌耐药性的增长, 耐药菌所引起的感染
抗菌药物也是临床上应用最广泛的药物之一。近年 性疾病的抗菌治疗是临床医生面临的新挑战。因此,

收稿日期: 2014-10-30

作者简介: 蒋 婷 (1985—), 女, 药师, 主要从事临床药学研究工作。Tel: 13699001946 E-mail: 405445347@qq.com

*通信作者 袁明勇, 男, 主任药师, 研究方向为医院药学。Tel: (028)83016983 E-mail: 244171783@qq.com

了解和掌握本院常见病原菌的分布及药敏情况,是规范和合理应用抗菌药物,提高感染性疾病的治愈率和延缓耐药菌的产生所必须的,本文对成都医学院第一附属医院 2013 年常见病原菌的分布及其药敏情况进行了统计分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集成都医学院第一附属医院 2013 年各类标本共 4 030 份,主要包括痰液、肺部灌洗液、尿液、血液、分泌物、脓液、拭子、脑脊液等。

1.2 细菌鉴定与药敏试验

细菌培养与鉴定按照《全国临床检验操作规程》进行,采用法国生物梅里埃 ATB 微生物全自动鉴定及药敏测试仪和配套的 ID 32 GN 细菌鉴定试条、ATBPSE 5 药敏试条进行细菌鉴定、药敏分析及超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)检测。药敏采用美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的判断标准,以敏感、中介、耐药报告结果^[1]。质控菌株采用购自卫生部临床检验中心的大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、金黄色葡萄球菌 ATCC25932、铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.3 统计学处理

所有数据采用世界卫生组织(WHO)提供的微生物实验室数据管理软件(Whonet 5.4)进行处理、分析。

2 结果

2.1 病原菌分布

2013 年成都医学院第一附属医院共分离病原菌 3 805 株,其中革兰阴性菌 2 484 株,占 65.3%,革兰阳性菌 928 株,占 24.4%,真菌 393 株,占 10.3%;全院排名前 5 位的病原菌依次为大肠埃希菌(16.5%)、鲍曼不动杆菌(10.9%)、铜绿假单胞菌(10.0%)、肺炎克雷伯菌肺炎亚种(9.1%)、金黄色葡萄球菌(6.3%)。常见病原菌的分布及构成见表 1。

2.2 主要病原菌对抗菌药物的药敏情况

2.2.1 革兰阴性菌 革兰阴性菌中鲍曼不动杆菌的耐药现象较严重,仅对多黏菌素 E 高度敏感,对头孢哌酮/舒巴坦、美罗培南、亚胺培南的敏感率分别为 51.3%、30.9%、29.7%,而大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种仍均对碳青霉烯类及青霉素、头孢菌素类/ β -内酰胺酶抑制剂保持较高的敏感率。主要革兰阴性菌的药敏情况见表 2。

2.2.2 革兰阳性菌 革兰阳性菌均对万古霉素保

表 1 常见病原菌的分布及构成比

Table 1 Distribution and constituent ratios of common pathogens

分类	病原菌	菌株数/株	构成比/%
革兰阴性菌	大肠埃希菌	628	16.5
	鲍曼不动杆菌	416	10.9
	铜绿假单胞菌	380	10.0
	肺炎克雷伯菌肺炎亚种	345	9.1
	阴沟肠杆菌	110	2.9
	其他	605	15.9
	合计	2 484	65.3
革兰阳性菌	金黄色葡萄球菌	240	6.3
	肺炎链球菌	140	3.7
	溶血葡萄球菌	85	2.2
	表皮葡萄球菌	84	2.2
	屎肠球菌	47	1.2
	其他	332	8.8
	合计	928	24.4
真菌	白假丝酵母	188	4.9
	热带假丝酵母	34	0.9
	光滑假丝酵母	31	0.8
	其他	140	3.7
	合计	393	10.3
总计		3 805	100.0

持着高度敏感率,而对红霉素等大环内酯类及青霉素的耐药现象较严重。主要革兰阳性菌的药敏情况见表 3。

2.2.3 真菌 真菌中构成比最高的白假丝酵母对 5-氟胞嘧啶、氟康唑、伏立康唑、两性霉素 B、伊曲康唑的敏感率均较高。主要真菌的药敏情况见表 4。

3 讨论

3.1 革兰阴性菌

3.1.1 大肠埃希菌 大肠埃希菌一方面因易产 ESBLs,导致其对青霉素类、头孢菌素类耐药,另一方面因其可携带染色体介导的 AmpC 型 β -内酰胺酶,导致多重耐药性。药敏结果显示大肠埃希菌对亚胺培南、美罗培南、阿米卡星高度敏感,敏感率分别为 99.2%、98.9%、93.1%,对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦的敏感率分别为 84.2%、73.7%,对头孢西丁、依替米星相对敏感,敏感率分别为 69.6%、66.4%,而对其他第 3、4 代头孢、氨曲南、喹诺酮类、复方新诺明、青霉素类/ β -内酰胺酶抑制剂的敏感率均 <60.0%。因此,对于非多

表2 主要革兰阴性菌的敏感率

Table 2 Sensitivity of main Gram-negative bacilli

抗菌药物	大肠埃希菌				鲍曼不动杆菌				铜绿假单胞菌			
	株数/株	敏感/%	中介/%	耐药/%	株数/株	敏感/%	中介/%	耐药/%	株数/株	敏感/%	中介/%	耐药/%
多粘菌素 E	45	100.0	0.0	0.0	372	99.7	0.0	0.3	375	99.2	0.0	0.8
亚胺培南	626	99.2	0.5	0.3	414	29.7	1.5	68.8	380	79.5	5.3	15.3
美罗培南	626	98.9	0.2	1.0	414	30.9	0.5	68.6	380	87.6	3.7	8.7
阿米卡星	625	93.1	0.2	6.7	414	30.7	0.2	69.1	374	81.3	2.1	16.6
哌拉西林/他唑巴坦	627	84.2	0.0	15.8	418	27.5	0.0	72.5	387	82.4	0.0	17.6
头孢哌酮/舒巴坦	577	73.7	18.4	8.0	378	51.3	34.7	14.0	354	84.2	9.9	5.9
头孢唑肟	568	55.1	13.0	31.9	369	10.6	13.0	76.4	343	17.5	19.8	62.7
庆大霉素	626	47.8	0.2	52.1	414	29.0	1.5	69.6	375	57.3	18.4	24.3
氨曲南	581	42.5	13.8	43.7	381	4.7	6.0	89.2	355	73.0	9.3	17.8
环丙沙星	623	40.8	1.3	58.0	413	27.6	0.5	71.9	380	66.1	9.5	24.5
头孢他啶	625	40.6	0.8	58.6	413	28.8	0.5	70.7	378	66.7	6.1	27.3
头孢吡肟	625	40.6	1.8	57.6	414	28.7	3.4	67.9	377	62.9	10.9	26.3
复方新诺明	626	36.9	0.0	63.1	414	37.9	0.0	62.1	380	0.8	0.0	99.2
哌拉西林	627	15.6	0.0	84.4	418	24.9	0.0	75.1	387	67.7	0.0	32.3
头孢西丁	582	69.6	0.0	30.4	53	13.2	0.0	86.8	6	0.0	0.0	100.0
头孢噻肟	582	35.4	9.8	54.8	54	50.0	14.8	35.2	6	0.0	16.7	83.3
阿莫西林/克拉维酸	579	59.2	24.0	16.8	54	55.6	5.6	38.9	6	0.0	0.0	100.0
依替米星	122	66.4	10.7	23.0	116	5.2	0.0	94.8	64	84.4	3.1	12.5

表3 主要革兰阳性菌的敏感率

Table 3 Sensitivity of main Gram-positive bacilli

抗菌药物	金黄色葡萄球菌				肺炎链球菌				溶血葡萄球菌			
	株数/株	敏感/%	中介/%	耐药/%	株数/株	敏感/%	中介/%	耐药/%	株数/株	敏感/%	中介/%	耐药/%
万古霉素	238	99.2	0.4	0.4	140	99.3	0.0	0.7	85	97.7	2.4	0.0
替考拉宁	240	98.8	0.4	0.8	1	100.0	0.0	0.0	85	87.1	12.9	0.0
夫西地酸	238	70.6	4.6	24.8	—	—	—	—	85	76.5	22.4	1.2
头孢美唑	211	69.2	3.8	27.0	81	97.5	0.0	2.5	78	48.7	25.6	25.6
四环素	238	46.6	0.8	52.6	140	12.1	0.0	87.9	85	52.9	0.0	47.1
利福平	239	67.4	2.1	30.5	—	—	—	—	85	92.9	0.0	7.1
复方新诺明	240	66.7	0.0	33.3	137	3.7	7.3	89.1	85	32.9	0.0	67.1
头孢丙烯	214	65.9	0.0	34.1	88	75.0	22.7	2.3	78	18.0	1.3	80.8
头孢曲松	216	60.7	5.6	33.8	85	96.5	0.0	3.5	79	5.1	15.2	79.8
左氧氟沙星	240	59.2	0.4	40.4	140	81.4	1.4	17.1	85	10.6	1.2	88.2
苯唑西林	240	54.6	0.0	45.4	—	—	—	—	85	1.2	0.0	98.8
克林霉素	236	53.8	3.0	43.2	139	7.2	0.0	92.8	84	42.9	1.2	56.0
诺氟沙星	240	47.1	2.9	50.0	—	—	—	—	85	7.1	0.0	92.9
庆大霉素	240	43.3	2.1	54.6	—	—	—	—	85	16.5	3.5	80.0
红霉素	240	16.7	11.3	72.1	140	1.4	0.0	98.6	85	5.9	3.5	90.6
青霉素	240	4.2	0.0	95.8	154	7.1	22.1	70.8	88	1.1	0.0	98.9
头孢唑啉	80	81.3	1.3	17.5	55	96.4	1.8	1.8	27	44.4	0.0	55.6
氯霉素	—	—	—	—	140	81.4	0.0	18.6	3	100.0	0.0	0.0

表4 主要真菌的敏感率
Table 4 Sensitivity of main fungi

抗菌药物	白假丝酵母				热带假丝酵母				光滑假丝酵母			
	株数/株	敏感/%	中介/%	耐药/%	株数/株	敏感/%	中介/%	耐药/%	株数/株	敏感/%	中介/%	耐药/%
5-氟胞嘧啶	186	98.4	0.5	1.1	33	97.0	0.0	3.0	25	96.0	4.0	0.0
氟康唑	186	97.9	0.0	2.2	33	75.8	0.0	24.2	25	16.0	80.0	4.0
伏力康唑	186	97.9	0.0	2.2	33	78.8	0.0	21.2	25	96.0	0.0	4.0
两性霉素 B	186	96.8	0.0	3.2	33	93.9	0.0	6.1	25	92.0	0.0	8.0
伊曲康唑	186	93.0	3.2	3.8	33	69.7	12.1	18.2	25	16.0	68.0	16.0

重耐药的大肠埃希菌可选择头孢菌素、青霉素类/ β -内酰胺酶抑制剂、氨基糖苷类、碳青霉烯类等药物,对于多重耐药菌,应根据药敏实验结果选择药物^[2]。另外,随着临床广泛使用和滥用抗菌药物,大肠埃希菌对喹诺酮类药物的耐药情况日益严重,按照国家抗生素管理办法,对目标细菌耐药率超过50%的药物,应参照药敏试验结果使用,在成都医学院第一附属医院该类药物的耐药率已经高于50%,使用时应注意。

3.1.2 鲍曼不动杆菌 鲍曼不动杆菌是条件致病菌,广泛分布于医院环境,易在住院患者皮肤、结膜、口腔、呼吸道、胃肠道及泌尿生殖道等部位定植^[3]。在成都医学院第一附属医院,鲍曼不动杆菌已成为院内感染的主要致病菌之一,耐药现象尤为严重。药敏结果显示其仅对多黏菌素E高度敏感,敏感率为99.7%,而对头孢哌酮/舒巴坦、复方新诺明、美罗培南、阿米卡星、亚胺培南的均已出现很大程度的耐药,敏感率分别仅为51.3%、37.9%、30.9%、30.7%、29.7%。因此,多黏菌素E为成都医学院第一附属医院抗鲍曼不动杆菌感染治疗的首选药物,但该类药物的肾毒性及神经系统不良反应发生率高,对于老年人、肾功能不全患者特别需要注意肾功能的监测。另外,多黏菌素E存在明显的异质性耐药,治疗上常需联合应用其他抗菌药物^[4],临床常以多黏菌素E为基础,联合含舒巴坦的复合制剂(或舒巴坦)或碳青霉烯类抗生素^[5]。

3.1.3 铜绿假单胞菌 铜绿假单胞菌是医院获得性感染重要的条件致病菌,具有易定植、易变异和多耐药的特点。近年来铜绿假单胞菌的多药耐药现象日趋严重,2011年癌症康复评价系统(CARES)研究证实铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别达29.3%、22.1%。这一点在呼吸系统感染中更为突出,我国医院获得性肺炎临床调查结果显

示,铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别高达70.7%、48.8%^[6]。铜绿假单胞菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制为产生染色体介导的 β -内酰胺酶,如OXA、PER、IMP、GES、VIM等,另外, β -内酰胺酶和膜泵出系统相互作用,导致铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药。从药敏结果可看出铜绿假单胞菌在成都医学院第一附属医院的耐药情况相对较轻,其对多黏菌素E、碳青霉烯类、氨基糖苷类、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦均高度敏感,但对传统抗铜绿假单胞菌作用强的头孢哌酮、头孢他啶、环丙沙星等的敏感率却相对较低,说明抗菌药物的长时间使用可诱导耐药菌株的出现。因此,铜绿假单胞菌感染,经验治疗可选择抗假单胞菌青霉素、第3代头孢、碳青霉烯类、氨基糖苷类、环丙沙星、氨基糖苷。但需注意的是 β -内酰胺酶抑制剂不增加哌拉西林抗铜绿假单胞菌活性。此外,所有抗菌药物治疗铜绿假单胞菌3~4d后,都可能出现敏感株变耐药株,重复分离菌株需要重新进行药敏试验^[7]。

3.2 革兰阳性菌

3.2.1 葡萄球菌 葡萄球菌为临床常见病原菌,能产生多种毒素、酶及抗原蛋白,具有较强的致病力,能引起皮肤软组织感染、血流感染及全身各脏器感染。药敏结果显示金黄色葡萄球菌、溶血葡萄球菌均对万古霉素保持着高度敏感率,而对红霉素等大环内酯类及青霉素的耐药现象较严重,因其主要耐药机制是产酶,尤其是产青霉素酶(95%以上),因此一旦怀疑为葡萄球菌感染,不用不耐酶的青霉素类,而用耐酶青霉素和第1、2代头孢菌素治疗。对耐甲氧西林金葡菌(MRSA)和耐甲氧西林的溶血葡萄球菌(MRSH),万古霉素具强大抗菌作用,危重感染时作为首选,但应注意在治疗甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)所致的严重感染时本品

疗效不如 β -内酰胺类抗生素,且肾功能减退者应调整剂量^[8],替考拉宁对多数金葡菌的抗菌作用与万古霉素相仿,但部分溶血葡萄球菌对其耐药,使其抗菌作用略低于万古霉素。在本院,因长期单用夫西地酸导致其对金黄色葡萄球菌的敏感率下降,药敏率较万古霉素、头孢唑啉分别低28.6%、10.7%,因此,应用本品时应注意本品一般不作为严重感染的首选用药,并常与其他抗菌药联合应用^[8]。

3.2.2 肺炎链球菌 药敏结果显示在成都医学院第一附属医院,肺炎链球菌对万古霉素也高度敏感,但对克林霉素、青霉素、红霉素等大环内酯类的耐药情况已经非常严重,敏感率均 $<10\%$,同时,头孢噻肟的耐药性上升也较快,敏感率仅为22.9%。对耐药的肺炎链球菌,其耐药性主要是由 pbp-1a 、 pbp-2a 等基因的突变引起^[9]。与克林霉素、青霉素等相比,头孢美唑与头孢曲松等较少受基因突变的影响,对肺炎链球菌仍保持较好的抗菌活性。需注意的是,肺炎链球菌对所有的氨基糖苷类都耐药,且所有的链球菌都不产 β -内酰胺酶,因此链球菌感染时不能用氨基糖苷类抗生素及不需要用含酶抑制剂复合制剂治疗。

3.3 真菌

近年来,随着广谱抗菌药物和免疫抑制剂的广泛使用,条件致病菌引起的侵袭性真菌感染日益增多,抗真菌治疗也成为感染治疗的重要部分。药敏结果显示本院排名前3的真菌均对5-氟胞嘧啶高度敏感,其余抗真菌药的敏感率视真菌种类不同而不

同。需注意的是,氟胞嘧啶的抗菌谱较窄,且单独应用时易产生耐药性,故常与两性霉素B或吡咯类联合治疗深部真菌感染^[8]。

由于药敏试验受多种因素影响,只能作为临床治疗的参考。另外,在送样时应尽量留取应用抗菌药物前的标本,并尽可能选取无菌体液如血液作为培养标本,以提高培养的准确性。

参考文献

- [1] CLSI. M100-S24: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement [S]. 2014.
- [2] 桑福德. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南 [M]. 第43版. 范洪伟, 译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013.
- [3] Munoz-Price L S, Weinstein R A. Acinetobacter infection [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1271-1281.
- [4] Li J, Rayner C R, Nation R L, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(9): 2946-2950.
- [5] Fishbain J, Peleg A Y. Treatment of *Acinetobacter* infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(1): 79-84.
- [6] 刘又宁, 曹彬, 王辉, 等. 中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(10): 739-746.
- [7] 卫生部合理用药专家委员会. 临床微生物与感染 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [8] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 365-368, 386-388, 473.
- [9] 余婷婷, 徐元宏. 肺炎链球菌耐药性及其耐药机制研究 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2011, 32(1): 32-37.