

2016—2018年新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心感染性疾病病原菌分布及耐药性分析

张 华, 王文然, 伊力亚尔·努尔如拉, 吴 戈, 才 层, 张月芬

新疆医科大学第一附属医院 肿瘤二科, 新疆 乌鲁木齐 830054

摘 要: **目的** 分析 2016—2018 年新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心感染性疾病病原菌的分布特点及其耐药性, 指导临床合理使用抗菌药物。**方法** 采用回顾性调查方法, 对 2016—2018 年新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心送检的肿瘤住院患者的各种临床标本进行感染性疾病病原菌分布及耐药性分析。**结果** 共分离出 2 368 株病原菌, 其中革兰阴性菌 1 510 株, 构成比为 63.77%, 主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和阴沟肠杆菌; 革兰阳性菌 577 株, 构成比为 24.37%, 主要为金黄色葡萄球菌、无乳链球菌、表皮葡萄球菌和奇异变形杆菌; 真菌 281 株, 构成比为 11.86%, 主要为白色念珠菌、光滑假丝酵母菌。主要革兰阴性菌对亚胺培南、阿米卡星、美罗培南和利奈唑胺的耐药性极低, 耐药率都接近于 0; 对氯霉素、头孢唑啉、头孢替坦、头孢噻肟和头孢吡肟等有较低的耐药性, 耐药率普遍 < 50%; 对氨苄西林、头孢呋辛、头孢唑啉的耐药性较高, 耐药率 > 70%。主要革兰阳性菌对利奈唑、氟康唑、伏立康唑、氨苄西林、万古霉素有极低的耐药性, 耐药率 < 5%; 对环丙沙星、红霉素、四环素等有较强耐药性, 耐药率 > 70%; 对左氧氟沙星、克林霉素有较弱的耐药性, 耐药率 < 30%。主要真菌对伊曲康唑、5-氟胞嘧啶、两性霉素 B 的耐药率较低, 耐药率 < 5%; 对咪康唑、酮康唑、益康唑的耐药率较高, 耐药率 > 20%。**结论** 新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心感染病原菌以革兰阴性菌最为多见, 由于病原菌的多样性与日趋严重的耐药现状, 建议临床应重视病原学检查, 以药敏结果指导用药。

关键词: 抗菌药物; 病原菌; 耐药性; 合理用药

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2019)09 - 2859 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.062

Analysis on distribution and drug resistance of pathogenic bacteria of infectious diseases in cancer center of First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from 2016 to 2018

ZHANG Hua, WANG Wen-ran, Yiliyaer Nur Rura, WU Ge, CAI Ceng, ZHANG Yue-fen

Second Division of Tumors, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Abstract: **Objective** To analyze the distribution characteristics and drug resistance of pathogenic bacteria of infectious diseases in cancer center of First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from 2016 to 2018, in order to provide a basis for clinical rational drug use. **Methods** A retrospective survey was conducted to analyze the distribution and drug resistance of pathogenic bacteria of infectious diseases in cancer center of First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from 2016 to 2018. **Results** A total of 2 368 strains of pathogenic bacteria were isolated, of which 1 510 strains were Gram-negative, with a composition ratio of 63.77%, including *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter cloacae*. There were 577 strains of Gram-positive bacteria with a composition ratio of 24.37%, mainly including *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Proteus mirabilis*. Fungi (281 strains) accounted for 11.86%, and main of them were *Candida albicans* and *Candida glabrata*. The main Gram-negative bacilli were extremely resistant to imipenem, amikacin, meropenem, and linezolid, and the resistance rates were close to 0. The main Gram-negative bacilli against chloramphenicol, cephalosporin oxazoline, cefotetan, cefotaxime, and cefepime had lower drug resistance with the drug resistance rate lower than 50%. And the resistance rate against ampicillin, cefuroxime, and cefazolin was extremely higher than 70%. The main Gram-positive bacilli had very low resistance to linezolid, aztreonam, nitrofurantoin, ampicillin, and vancomycin with the resistance rate lower than 5%. The main Gram-positive

收稿日期: 2019-06-19

作者简介: 张 华, 女, 主任医师, 研究方向为肿瘤。E-mail: wangsanyue0033@126.com

bacilli had high resistance to ciprofloxacin, erythromycin, tetracycline, etc with the drug resistance rate higher than 70%. And the resistance rate against levofloxacin and clindamycin with resistance rate lower than 30%. The main fungi had lower resistance rate against itraconazole, 5-fluorocytosine, and amphotericin B, and the drug resistance rate was less than 5%. The resistance rate against miconazole, ketoconazole, and econazole was higher, with the resistance rate higher than 20%. **Conclusion** The pathogenic bacteria of infectious diseases in cancer center of First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from 2016 to 2018 are mainly Gram-negative bacteria. Due to the diversity of pathogens and the increasingly serious status of drug resistance, it is necessary to pay attention to pathogen examination and guide medication according to drug susceptibility results.

Key words: antibacterial drugs; pathogen; drug resistance; rational drug use

随着医学技术的发展,越来越多肿瘤疾病的诊断和治疗方法被应用于临床,包括介入、手术、化疗、放疗等。这些诊断和治疗方法的使用使原本免疫力低下的肿瘤患者更容易受到外来病原菌的感染,细菌感染是影响肿瘤治疗的重要原因,会影响患者的生命,是导致肿瘤住院患者死亡的重要原因之一^[1]。新疆医科大学第一附属医院是一所集医疗、教学、科研为一体的大型、综合性、现代化三级甲等医院,通过学科整合,成立了肿瘤中心,开展的部分医疗新技术及取得的科研成果在西北地区属领先地位,故本研究在该地区具有一定的代表性。本研究统计分析了新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心 2016—2018 年恶性肿瘤住院患者病原菌的分布及耐药情况。

1 材料与方法

1.1 材料来源

收集新疆医科大学第一附属医院2016年6月—2018年6月年肿瘤中心送检的肿瘤住院患者的痰液、尿液、血液、胸腹水、胆汁、分泌物等各种临床标本,从中分离病原菌。其中分离得到病原菌的临床标本2 109份,共纳入住院患者男1 269名,平均年龄(55.9±14.8)岁,女973名,平均年龄(52.3±15.9)岁。如同一患者发生多次感染,按实际发生例次计算,剔除同一患者连续送检标本中相同部位的重复菌株。

1.2 细菌鉴定及耐药性测试

严格按照《全国临床检验操作规程》^[2]采用法国生物梅里埃公司的 VITEK-2 全自动细菌鉴定及药敏分析仪器进行菌株的药敏分析及其鉴定,药敏试验采用 K-B 纸片扩散法,按美国临床实验室标准化委员会(CLSI) 2017 年版的标准^[3]判读药敏试验结果。大肠埃希菌(ATCC25922)、鲍曼不动杆菌、流感嗜血杆菌(ATCC49274)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)、金黄色葡萄球菌(ATCC25923)和肺

炎链球菌(ATCC49619)。超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)检测质控菌株为肺炎克雷伯菌(ATCC700603)。

1.3 统计学分析

采用 WHONET 5.6 软件进行统计学分析。

2 结果

2.1 病原菌的来源

共分离得到病原菌2 368株,标本主要来自痰液(47.61%)、尿液(28.47%)、血液(6.81%)和分泌物(4.64%)。其中分离病原菌的临床标本中痰液标本所占比例最多。见表1。

表1 病原菌的来源
Table 1 Source of pathogenic bacteria

样本类型	n/株	构成比/%
痰液	1 127	47.61
尿液	674	28.47
血液	161	6.81
分泌物	110	4.64
脓汁	79	3.35
口腔咽拭子	66	2.77
胆汁	49	2.06
引流液	38	1.59
腹水	33	1.35
胸水	20	0.86
其他	11	0.47
总计	2 368	100.00

2.2 病原菌的分布

共分离得到病原菌2 368株,其中革兰阴性菌1 510株,构成比为63.77%,主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和阴沟肠杆菌;革兰阳性菌577株,构成比为24.37%,主要为金黄色葡萄球菌、无乳链球菌、表皮葡萄球菌和奇异变形杆菌;真菌281株,构成比为11.86%,主要为白色念珠菌、光滑假丝酵母菌。病原菌的分布见表2。

表2 病原菌的分布

Table 2 Distribution of pathogenic bacteria

病原菌	n/株	构成比/%
革兰阴性菌	1 510	63.77
大肠埃希菌	964	40.70
肺炎克雷伯菌	325	13.72
铜绿假单胞菌	119	5.03
阴沟肠杆菌	37	1.56
鲍曼不动杆菌	25	1.06
洋葱伯克霍尔德菌	19	0.8
产碱假单胞菌	12	0.51
产气肠杆菌	9	0.38
革兰阳性菌	577	24.37
金黄色葡萄球菌	428	18.07
无乳链球菌	65	2.74
表皮葡萄球菌	41	1.73
奇异变形杆菌	19	0.80
尿肠球菌	16	0.68
粪肠球菌	8	0.34
真菌	281	11.86
白色念珠菌	236	9.96
光滑假丝酵母菌	26	1.10
光滑球拟酵母菌	11	0.46
其他真菌	8	0.34
合计	2 368	100.00

2.3 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药性

主要革兰阴性菌对亚胺培南、阿米卡星、美罗培南和利奈唑胺的耐药性极低,耐药率都接近于0;对氯霉素、头孢唑啉、头孢替坦、头孢噻肟和头孢吡肟等有较低的耐药性,耐药率普遍<50%;对氨苄西林、头孢呋辛、头孢唑啉的耐药性较高,耐药率>70%,见表3。

2.4 主要革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药性

主要革兰阳性菌对利奈唑、氨曲南、呋喃妥因、氨苄西林、万古霉素有极低的耐药性,耐药率<5%;对环丙沙星、红霉素、四环素等有较强耐药性,耐药率>70%;对左氧氟沙星、克林霉素有较弱的耐药性,耐药率<30%,见表4。

2.5 主要真菌对常用抗菌药物的耐药性

主要的真菌对伊曲康唑、5-氟胞嘧啶、两性霉素B的耐药率较低,耐药率<5%;对咪康唑、酮康唑、益康唑的耐药率较高,耐药率>20%,见表5。

3 讨论

3.1 病原菌的来源

肿瘤住院患者是细菌的易感人群,细菌感染是影响肿瘤治疗的重要原因,会影响患者的生命,是导致肿瘤住院患者死亡的重要原因之一^[4]。本研究

表3 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药率

Table 3 Resistance rate of main Gram-negative bacilli against common antibiotics

抗菌药物	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌		铜绿假单胞菌		阴沟肠杆菌	
	n/株	耐药率/%	n/株	耐药率/%	n/株	耐药率/%	n/株	耐药率/%
阿莫西林/克拉维酸	536	55.6	194	59.7	56	47.1	20	54.1
头孢唑啉	265	27.5	93	28.6	29	24.4	9	24.3
氨苄西林	852	88.4	273	84.0	90	75.6	27	73.0
庆大霉素	437	45.3	164	50.5	47	39.5	16	43.2
亚胺培南	0	0	2	0.6	0	0	1	2.7
头孢替坦	235	24.4	86	26.5	30	25.2	10	27.0
头孢噻肟	190	19.7	64	19.7	23	19.3	19	48.7
苯唑西林	395	41.0	132	40.6	45	37.8	14	37.8
头孢唑啉	761	78.9	259	79.7	82	68.9	26	66.7
头孢呋辛	942	97.7	311	95.7	103	86.6	35	89.7
阿米卡星	2	0.2	0	0	3	2.5	0	0
头孢吡肟	324	33.6	103	31.7	38	31.9	11	29.7
呋喃妥因	32	3.3	12	3.7	6	5.0	2	5.4
美罗培南	0	0	4	1.2	0	0	1	2.7
氯霉素	126	13.1	42	12.9	17	14.3	5	13.5
复方新诺明	435	45.1	152	46.8	51	44.7	14	37.8
利奈唑胺	6	0.6	5	1.5	0	0	0	0

表4 主要的革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药率

Table 4 Resistance rate of main Gram-positive against common antibiotics

抗菌药物	金黄色葡萄球菌		无乳链球菌		表皮葡萄球菌		奇异变形杆菌	
	n/株	耐药率/%	n/株	耐药率/%	n/株	耐药率/%	n/株	耐药率/%
环丙沙星	309	72.2	41	63.1	26	63.4	15	78.9
头孢西丁	210	49.1	32	49.2	21	51.2	11	57.9
利奈唑胺	2	0.5	0	0	1	2.4	0	0
左氧氟沙星	43	10.0	9	13.8	5	12.2	3	15.8
红霉素	395	90.0	59	90.8	36	87.8	17	89.5
氨曲南	6	1.4	1	1.5	0	0	0	0
克林霉素	95	22.2	13	20.0	10	24.4	5	26.3
氨苄西林	9	2.1	0	0	1	2.4	0	0
呋喃妥因	1	0.2	0	0	0	0	0	0
四环素	316	73.8	42	64.6	27	65.6	13	68.4
万古霉素	2	0.5	0	0	0	0	0	0

表5 主要真菌对常用抗菌药物的耐药率

Table 5 Resistance rate of main fungi against common antibiotics

真菌	白色念珠菌		光滑假丝酵母菌	
	n/株	耐药率/%	n/株	耐药率/%
两性霉素 B	2	1.2	0	0
氟康唑	46	26.6	12	46.2
咪康唑	43	24.7	9	34.6
酮康唑	37	21.4	8	30.8
益康唑	39	22.5	9	34.6
伏立康唑	19	10.1	5	19.2
5-氟胞嘧啶	6	3.5	0	0
伊曲康唑	4	2.3	0	0

收集新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心 2016—2018 年送检的肿瘤住院患者的痰液、尿液、血液、胸腹水、胆汁、分泌物等各种临床标本，从中分离病原菌株。标本主要来自痰液(47.61%)、尿液(28.47%)、血液(6.81%)及分泌物(4.64%)。其中分离病原菌的临床标本中痰液标本所占比例最多。呼吸道是主要的感染部位，故试验标本主要来自于痰液，其原因可能和肿瘤患者大多数需要进行化疗、放疗，而放化疗对肿瘤患者的呼吸系统具有很大的破坏作用，导致呼吸道黏膜功能异常，不能有效地清除呼吸道中存在的病原菌^[5]。

3.2 病原菌的分布

恶性肿瘤住院患者的革兰阳性菌占 24.37%，革

兰阴性菌占 63.77%，恶性肿瘤住院患者中革兰阴性菌低于中国 CHINET 细菌耐药性监测中连续 4 年 71.6% 的平均水平，可能与该科室加强院感培训、医务人员强化手卫生及对感染者实施接触隔离等院感控制措施落实到位有关。前 4 位的革兰阳性菌依次为金黄色葡萄球菌、无乳链球菌、表皮葡萄球菌、奇异变形杆菌。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)是医院感染的重要病原菌之一，环境和医护人员都有可能是 MRSA 的传播媒介。肿瘤科实体瘤住院患者 MRSA 检出率为 18.07%，明显低于发生医院感染的住院肿瘤患者。本调查中真菌分离率较高(11.86%)，与调查对象基础疾病为肿瘤，化疗、放疗导致患者免疫功能下有关^[6]。本组资料还显示医院感染以呼吸道为主，因放疗、化疗对呼吸道纤毛黏液系统具有一定的破坏作用，使呼吸道黏膜干燥，导致细菌清除发生一定障碍。白色念珠菌分离率居首位，与其可以分离出磷脂酶 A，切断上皮细胞，使真菌侵入细胞内有关^[7]。

3.3 主要病原菌的耐药性

主要革兰阴性菌对亚胺培南、阿米卡星、美罗培南和利奈唑胺的耐药性极低；对氨苄西林、头孢呋辛、头孢唑啉的耐药性极强。医院临床应根据革兰阴性杆菌的不同的耐药性给出患者合适的治疗方案。主要革兰阳性杆菌对利奈唑、氨曲南、呋喃妥因、氨苄西林、万古霉素有极低的耐药性；对左氧氟沙星、克林霉素有较弱的耐药性。主要真菌对伊曲康唑、5-氟胞嘧啶、两性霉素 B 的耐药率较低；

对咪康唑、酮康唑、益康唑的耐药率较高。故本院临床在对患者进行治疗时可以根据其试验中不同的耐药情况治疗,使治疗过程更加快速有效。

合理选择抗生素是控制耐药菌株发生和发展的重要因素,根据抗菌药物不同的耐药可能性将抗菌药物分为高耐药可能性药物和低耐药可能性药物。高耐药可能性药物是指药物开发时临床研究期和广泛使用两年内发生耐药者,以后继续使用这种耐药趋势不会改变,氨苄西林、庆大霉素、环丙沙星、四环素、头孢他啶及亚胺培南均属此类药物;若上述时间内很少发生耐药者称为低耐药可能性药物,如阿米卡星、左氧氟沙星、头孢吡肟及美洛培南等。在条件相当的情况下,优先选择低耐药可能性药物,控制高耐药可能性药物的使用,才有助于控制细菌耐药。另外,要防止习惯性地单一使用某种抗菌药物,要结合病情和本院耐药情况,分散、均衡地使用各种抗菌活性相当的低耐药率药物。同时,一定要根据各种抗菌药物的药动学及药效学特点合理使用,要使感染部位达到有效的药物浓度,维持足够的作用时间,才能达到较好的疗效并减少耐药的发生^[8]。

综上所述,新疆医科大学第一附属医院肿瘤患者分离的病原菌以革兰阴性菌为主,而且大多数为条件致病菌。呼吸道是主要的感染部位,临床药师及医护人员应对此部位感染进行重点监控。不同病原菌对不同药物的耐药率不尽相同,临床应参照药敏结果合理选用抗菌药物,不同地区病原菌的耐药性有明显地域差异。临床耐药率变化,产酶菌的增加会使分离出的病原菌也存在不同情况的多药耐药

情况,甚至导致泛耐药菌大量产生。致病性弱但耐药性较强的细菌有更大的生存空间是因为致病性弱的条件菌有抗菌药物的选择压力。而这些均成为优势菌,同样会导致感染的发生引起治疗困难。由于病原菌的多样性与日趋严重的耐药现状,建议临床为达到良好的治疗效果,应重视病原学检查,用药敏结果指导用药。

参考文献

- [1] 吴春霖,李卫兵,宋晓玉,等.肿瘤患者医院感染病原体分布及其耐药性分析[J].现代预防医学,2016,43(4):758-761.
- [2] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].第3版.南京:东南大学出版社,2006:744-745.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* [S]. 2017: M100-S27.
- [4] 吴俊妹,王静,徐加杰.肿瘤重症患者血流感染病原菌与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(10):2200-2201,2207.
- [5] 陈锴,鲁仁义,阎澜.白念珠菌致病因素及抗真菌药物研究进展[J].中国真菌学杂志,2017,12(3):180-183.
- [6] 尤小燕,陈淑梅,王雅莉,等.老年妇科肿瘤手术患者术后盆腔感染的病原菌特点及高危因素分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(4):892-895.
- [7] 邵明明,慕玉东,梁晓萍,等.肿瘤患者血培养病原菌分布及耐药性分析[J].中国卫生检验杂志,2016,26(20):3022-3024.
- [8] 尤海生,胡萨萨,董亚琳,等.临床药师对肿瘤患者抗菌药物干预效果分析[J].中国医院药学杂志,2015,35(16):1491-1495.