

2017—2019年南京医科大学附属逸夫医院耐碳青霉烯类革兰阴性菌的分布及耐药性分析

李佳婕¹, 唐玉林², 顾 凯^{1*}

1. 南京医科大学附属逸夫医院, 江苏 南京 211100

2. 南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 分析南京医科大学附属逸夫医院耐碳青霉烯类革兰阴性菌的临床分布特征以及耐药情况, 为医院感染的控制和临床治疗策略的优化提供参考。**方法** 对2017—2019年南京医科大学附属逸夫医院耐碳青霉烯类革兰阴性菌菌株标本类型、科室分布、年龄分布、菌株种类和耐药性特点进行统计和分析。**结果** 2017—2019年南京医科大学附属逸夫医院共分离得到耐碳青霉烯类革兰阴性菌591株, 平均分离率为11.7%, 其中耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)198株(33.5%), 与耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA)和耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)的分离率相比较, 差异显著($P < 0.05$); 分离耐碳青霉烯类革兰阴性菌的标本主要为痰和肺泡灌洗液(402株, 68.0%), 差异显著($P < 0.05$); 耐碳青霉烯类革兰阴性菌的分布人群集中在61~90岁, 其中81~90岁的耐碳青霉烯类革兰阴性菌的分离率与其他年龄段相比较, 差异显著($P < 0.05$); 耐碳青霉烯类革兰阴性菌主要分布于ICU(37.7%), 呼吸科病房(23.7%), 神经外科病房(12.4%)及老年医学科病房(7.6%), 其检出率与其他科室相比均较高, 差异显著($P < 0.05$); CRE菌株对阿米卡星的耐药率与其他抗菌药物相比较, 差异显著($P < 0.05$), CRAB对临床常用抗菌药物均呈高度耐药(平均耐药率 $> 94.3\%$), CRPA菌株对阿米卡星的耐药率与其他抗菌药物相比较, 差异显著($P < 0.05$)。**结论** 南京医科大学附属逸夫医院耐碳青霉烯类革兰阴性菌分离率较高, 且高度耐药。本研究为医院感染控制策略的优化提供基线实验数据, 同时强调在防控多重耐药菌播散中持续监测耐药性以及规范使用抗菌药物的必要性。

关键词: 碳青霉烯; 耐药性; 革兰阴性菌; 鲍曼不动杆菌; 铜绿假单胞菌

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)09-1896-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.036

Distribution and antimicrobial susceptibility characters of carbapenems resistant Gram-negative bacteria strains of Sir Run Run Hospital of Nanjing Medical University from 2017 to 2019

LI Jia-jie¹, TANG Yu-lin², GU Kai¹

1. Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China

2. First Affiliated Hospital with Nanjin Medical University, Nanjing 210029, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical distribution characteristics and drug resistance of CRGN (carbapenems resistant Gram-negative bacteria) in Sir Run Run Hospital of Nanjing Medical University, and to offer evidence to hospital infection control and clinical therapy strategy. **Methods** The data of isolated CRGN strains during 2017—2019 were collected and analyzed by their sample type, clinical department distribution, age distribution, strain distribution and drug resistance rate. **Results** Total amount of isolation of CRGN from 2017 to 2019 is 591 (average isolation rate 11.7%) strains. The isolation of CRAB (Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*) strains (198 strains, 33.5%) was statistically significantly higher than both the isolation of CRPA (Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*) and CRE (Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*) ($P < 0.05$). The most samples that isolated CRGN was sputum and Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF) sample (402 strains, 68.0%), which was statistically significantly higher than the other samples ($P < 0.05$). The age of patients that isolated was mainly ranged from 61 to 90, amongst them

收稿日期: 2020-04-28

基金项目: 南京医科大学科技发展基金面上资助项目(2017NJMU214)

作者简介: 李佳婕, 女, 硕士, 药师, 研究方向为临床药学与药理学。

*通信作者 顾 凯, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学与药理学。E-mail: 494272833@qq.com

the isolation of CRGN between 81 and 90 was statistically significantly higher than the other age ranges ($P < 0.05$). The CRGN mainly distributed in Intensive care unit (ICU) (37.7%), Respiratory (23.7%), Neurosurgery (12.4%) and Geriatrics (7.6%) department. The isolation rates of these departments were statistically significantly higher ($P < 0.05$). The drug resistance rate of CRE strains towards amikacin was statistically significantly lower than the other antibiotics ($P < 0.05$). CRAB was highly resistant towards antibiotics commonly used in clinic (the average drug resistance rate $> 94.3\%$). **Conclusion** The rate of isolation of CRGN strains was high, and the drug resistance towards antibiotics was severe in the Tertiary hospital. This study offers baseline data to optimize the strategy of hospital infection control, and emphasize the importance of monitoring the bacteria resistance and the necessity of rationalization of antibiotics use.

Key words: carbapenems; drug-resistance bacteria; Gram-negative bacteria; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Enterobacteriaceae*

革兰阴性菌的感染是引起医院感染的主要因素之一^[1]。碳青霉烯类药物是抵御多重耐药革兰阴性菌感染的重要手段,近年来由于其临床的广泛应用,革兰阴性菌对碳青霉烯类药物的耐药率居高不下^[2],中国细菌耐药监测网(CHINET)历年数据显示肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率由2010年的4.9%和4.8%增长至2018年的27.6%和29.5%,由于近年来对碳青霉烯类药物的严格管控,2019年首次出现下降趋势(亚胺培南25.3%和美罗培南26.8%),然而大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物的耐药率仍呈上升趋势,临床治疗依旧面临严峻挑战。南京医科大学附属逸夫医院是一所以心脑血管与老年病诊治中心、肾脏病诊治中心、内分泌代谢疾病诊治中心为特色的省属三级综合型医院,并主要以周边老年及慢性病患者为服务对象。既往研究报道这类患者更易发生院内耐碳青霉烯类革兰阴性菌感染^[3]。因此,研究回顾性分析本院正式运营3年以来的耐碳青霉烯类革兰阴性菌的临床分布情况及耐药性特点,以期临床合理用药和感染防控提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

收集2017年1月1日—2019年12月31日南京医科大学附属逸夫医院从各类标本(痰、肺泡灌洗液、分泌物、血液、尿液、粪便及其他标本)中分离的非重复革兰阴性菌共1 494株,其中耐碳青霉烯的革兰阴性菌共591株。按照统一方法行药敏试验。对亚胺培南或美罗培南任意1种抗菌药物耐药的细菌认为是耐碳青霉烯类的菌株。

1.2 标本处理

接收到的标本、痰液标本进行涂片筛查,标本中内鳞状上皮细胞少于10个/LP,白细胞多于25个/LP,则视为合格标本。痰液标本经镜检合格后,

用消化液消化15~30 min后立即划线分离接种巧克力、血和麦康凯培养基。其他标本采用无菌操作划线接种于血平板和麦康凯平板。所有的分离培养基均于35℃培养18~24 h,观察细菌生长情况。

1.3 细菌鉴别与药敏监测

按《全国临床检验操作规程》(第四版)^[4]进行菌株接种、培养和鉴定,应用VYTEK-32微生物全自动分析仪(法国生物梅里埃公司生产)鉴定菌株,体外药敏试验采用CLSI推荐的K-B纸片琼脂扩散法(英国Oxoid公司),根据2017年美国临床实验室标准化协会(CLSI)^[5]中的判定标准判读药敏结果。质控菌株(国家卫生计生委临床检验中心):大肠埃希菌(ATCC25922)、肺炎克雷伯菌(ATCC700603)、鲍曼不动杆菌(ATCC19606)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)和阴沟肠杆菌(ATCC700323)。

1.4 统计学方法

应用SPSS 25.0统计软件分析数据,采用 t 检验比较各组数据,结果 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株的临床分布特征

2017—2019年共检出病原菌总数5 054株,其中革兰阴性菌数2 820株,分离率为55.8%。其中耐碳青霉烯类革兰阴性菌株591株,分离率为11.7%(591/5 054),见表1。

2.1.1 菌株的标本来源分布 从标本来源看,分离耐碳青霉烯类革兰阴性菌的标本主要为痰和肺泡灌洗液(68.0%),其次分别为尿液(15.1%),其他(8.6%),血液(5.4%),分泌物(2.2%)和粪便(0.68%),其中痰和肺泡灌洗液的耐碳青霉烯类革兰阴性菌分离率与其他标本相比较多,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.1.2 菌株的种类分布 从菌株种类看,耐碳青霉

烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)的分离率最高(33.5%);耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)中,分离率最高的为肺炎克雷伯菌(21.1%),其次为奇异变形杆菌(9.3%),大肠埃希菌(7.1%),产气肠杆菌(3.7%);耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA)的分离率为

(20.0%)。其中,CRAB 的分离率与其他细菌相比较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。从上升趋势看,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌分离率的上升趋势最为明显,从 2.0%(2017 年)升高至 25.2%(2019 年),见表 3。

表 1 2017—2019 年耐碳青霉烯类革兰阴性菌的检出情况

Table 1 The isolated status of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in 2017—2019

年份	病原菌总数	阴性菌数	阴性菌分离率/%	耐碳青霉烯类革兰阴性菌株数	耐碳青霉烯类革兰阴性菌分离率/%
2017	1 344	736	54.8	100	7.4
2018	1 710	943	55.1	265	15.5
2019	2 000	1 141	57.1	226	11.3
合计	5 054	2 820	55.8	591	11.7

表 2 2017—2019 年耐碳青霉烯类革兰阴性菌标本来源分布

Table 2 Specimen source distribution of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in 2017—2019

年份	痰、肺泡灌洗液*		分泌物		血液		尿液		粪便		其他	
	n/株	比例/%	n/株	比例/%	n/株	比例/%	n/株	比例/%	n/株	比例/%	n/株	比例/%
2017	71	71.0	1	1.0	5	5.0	8	8.0	1	1.0	14	14.0
2018	187	70.6	3	1.1	16	6.0	36	13.6	3	1.1	20	7.6
2019	144	63.7	9	4.0	11	4.9	45	19.9	0	0.0	17	7.5
合计	402	68.0	13	2.2	32	5.4	89	15.1	4	0.7	51	8.0

与其他标本相比: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs the other samples

表 3 2017—2019 年耐碳青霉烯类革兰阴性菌菌株种类及构成

Table 3 Distribution and constitute of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in 2017—2019

菌株种类		2017 年		2018 年		2019 年		合计	
		n/株	构成比/%	n/株	构成比/%	n/株	构成比/%	n/株	构成比/%
CRE	肺炎克雷伯菌	2	2.0	66	24.9	57	25.2	125	21.1
	大肠埃希菌	7	7.0	13	4.9	22	9.7	42	7.1
	产气肠杆菌	5	5.0	12	4.5	5	2.2	22	3.7
	普通变形杆菌	2	2.0	1	0.4	1	0.4	4	0.7
	阴沟肠杆菌	1	1.0	6	2.3	5	2.2	12	2.0
	弗劳地枸橼酸杆菌	0	0.0	2	0.8	2	0.9	4	0.7
	奇异变形杆菌	1	1.0	25	9.4	29	12.8	55	9.3
CRAB*		79	79.0	74	27.9	45	19.9	198	33.5
CRPA		3	3.0	65	24.5	50	22.1	118	20.0

与其他细菌相比: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs the other bacterias

2.1.3 菌株感染患者的年龄分布 从年龄分布看,耐碳青霉烯类革兰阴性菌的分布人群集中在 61~90 岁,其中 61~70 岁占 18.1%,71~80 岁占 18.6%,

81~90 岁占 36.6%,且 81~90 岁的耐碳青霉烯类革兰阴性菌的分离率与其他年龄段相比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.1.4 菌株的科室分布 耐碳青霉烯类革兰阴性菌分布的主要临床科室为ICU (37.7%), 呼吸科病房 (23.7%), 神经外科病房 (12.4%) 及老年医学科病房 (7.6%), 上述4个科室的耐碳青霉烯类革兰阴性菌的检出率均高于其他科室, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表5。

表4 2017—2019年耐碳青霉烯类革兰阴性菌感染患者年龄分布
Table 4 Age distribution of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in 2017—2019

年龄	2017年 ($n=100$)		2018年 ($n=265$)		2019年 ($n=226$)		合计 ($n=591$)	
	n /株	比例/%	n /株	比例/%	n /株	比例/%	n /株	比例/%
0~10	0	0.0	2	0.8	1	0.4	3	0.5
11~20	0	0.0	1	0.4	1	0.4	2	0.3
21~30	5	5.0	2	0.8	10	4.4	17	2.9
31~40	6	6.0	4	1.5	3	1.3	13	2.2
41~50	14	14.0	23	8.7	14	6.2	51	8.6
51~60	7	7.0	37	14.0	13	5.8	57	9.6
61~70	18	18.0	48	18.1	41	18.1	107	18.1
71~80	18	18.0	48	18.1	44	19.5	110	18.6
81~90*	32	32.0	99	37.4	85	37.6	216	36.6
91~100	0	0.0	1	0.4	14	6.2	15	2.5

与其他年龄段相比: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs the other age range

表5 2017—2019年耐碳青霉烯类革兰阴性菌科室分布
Table 5 Department distribution of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in 2017—2019

科室	2017年 ($n=100$)		2018年 ($n=265$)		2019年 ($n=226$)		合计 ($n=591$)	
	n /株	比例/%	n /株	比例/%	n /株	比例/%	n /株	比例/%
ICU*	43	43.0	106	40.0	74	32.7	223	37.7
CCU	2	2.0	4	1.5	7	3.1	51	3.2
呼吸科病房*	16	16.0	52	19.6	72	31.9	140	23.7
儿科病房	0	0.0	1	0.4	1	0.4	2	0.3
肛肠外科病房	1	1.0	1	0.4	0	0.0	2	0.3
骨科病房	5	5.0	2	0.8	2	0.9	9	1.5
康复医学科病房	1	1.0	9	3.4	9	4.0	19	3.2
老年医学科病房*	8	8.0	19	7.2	18	8.0	45	7.6
泌尿外科病房	3	3.0	4	1.5	4	1.8	11	1.9
普外科病房	1	1.0	1	0.4	5	2.2	7	1.2
神经内科病房	3	3.0	8	3.0	2	0.9	13	2.2
神经外科病房*	12	12.0	41	15.5	20	8.8	73	12.4
肾内科病房	1	1.0	2	0.8	2	0.9	5	0.8
心血管内科病房	1	1.0	2	0.8	1	0.4	4	0.7
血液科病房	2	2.0	1	0.4	1	0.4	4	0.7
肿瘤内科病房	1	1.0	5	1.9	4	1.8	10	1.7
产科病房	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	0.2
耳鼻喉科病房	0	0.0	1	0.4	1	0.4	2	0.3
消化内科病房	0	0.0	4	1.5	2	0.9	6	1.0
介入医学科病房	0	0.0	1	0.4	1	0.2	2	0.3
内分泌科病房	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

与其他科室相比: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs the other departments

2.2 菌株的药敏特征

2017—2019年分离的CRE菌株对碳青霉烯类药物（美罗培南、亚胺培南）的平均耐药率分别为54.8%和87.1%，对头孢菌素类药物（头孢吡肟、头孢他啶）的平均耐药率为62.0%和57.2%，对喹诺酮类药物（左旋氧氟沙星、环丙沙星）的平均耐药率为64.4%和64.0%，对磺胺甲噁唑/甲氧苄啶的平均耐药率为51.1%，对含酶抑制剂类抗菌药物（哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸）的平均耐药率分别为65.5%、52.2%、80.9%，对阿米卡星的平均耐药率为27.1%，CRE菌株对阿米卡星的耐药率与其他药物相比较低，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。CRAB对临床常用抗菌药物均呈高度耐药（平均耐药率 $>94.3\%$ ），对阿米卡星

（85.0%），磺胺甲噁唑/甲氧苄啶（72.3%），头孢哌酮/舒巴坦（87.5%）耐药率稍低。未发现对替加环素耐药的CRE和CRAB菌株。CRPA对碳青霉烯类药物（美罗培南、亚胺培南）的平均耐药率分别为86.0%和93.9%，对头孢菌素类药物（头孢吡肟、头孢他啶）的平均耐药率为84.4%和69.7%，对喹诺酮类药物（左旋氧氟沙星、环丙沙星）的平均耐药率为63.5%和56.7%，对磺胺甲噁唑/甲氧苄啶的平均耐药率为100.0%，对含酶抑制剂类抗菌药物（哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸）的平均耐药率均分别为55.0%、71.0%、100.0%，对阿米卡星的平均耐药率为35.2%。CRPA菌株对阿米卡星的耐药率与其他药物相比较低，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表6。

表6 2017—2019年耐碳青霉烯类革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药率

Table 6 Resistance rate of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria against common antibiotics in 2017—2019

抗菌药物	CRE 耐药率/%				CRAB 耐药率/%				CRPA 耐药率/%			
	2017年 (n=18)	2018年 (n=126)	2019年 (n=123)	平均值	2017年 (n=79)	2018年 (n=74)	2019年 (n=53)	平均值	2017年 (n=3)	2018年 (n=65)	2019年 (n=50)	平均值
美罗培南	44.4	59.8	60.2	54.8	100.0	94.1	100.0	98.0	100.0	84.4	73.5	86.0
亚胺培南	100.0	81.5	79.7	87.1	100.0	98.6	100.0	99.5	100.0	89.7	92.0	93.9
头孢吡肟	50.0	63.9	72.0	62.0	100.0	90.6	96.2	95.6	100.0	79.7	73.5	84.4
头孢他啶	55.6	58.0	57.9	57.2	100.0	87.1	95.8	94.3	100.0	63.2	46.0	69.7
左旋氧氟沙星	41.2	72.1	80.0	64.4	97.4	85.7	100.0	94.4	66.7	70.8	52.9	63.5
环丙沙星	44.4	74.0	73.6	64.0	100.0	87.7	98.1	95.3	66.7	57.6	45.8	56.7
阿米卡星*	11.1	29.0	41.3	27.1	89.9	80.3	84.9	85.0	33.3	43.8	28.6	35.2
庆大霉素	22.2	56.3	63.3	47.3	97.4	89.2	98.0	94.9	66.7	46.8	40.4	51.3
氨曲南	61.1	62.1	56.1	59.8	100.0	100.0	100.0	100.0	66.7	70.8	62.5	66.7
磺胺甲噁唑/甲氧苄啶	44.4	39.2	69.8	51.1	71.6	69.4	75.9	72.3	100.0	100.0	100.0	100.0
哌拉西林/他唑巴坦	47.1	77.2	72.1	65.5	100.0	89.0	98.0	95.7	66.7	52.5	45.7	55.0
头孢哌酮/舒巴坦	38.9	54.2	63.4	52.2	90.3	84.7	87.5	87.5	100.0	55.9	57.1	71.0
阿莫西林/克拉维酸	77.8	86.1	78.7	80.9	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
替加环素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—	—	—

与其他药物相比：* $P<0.05$

* $P<0.05$ vs the other drugs

3 讨论

3.1 耐碳青霉烯类革兰阴性菌的分离率

耐药菌感染带来的高发病率和高死亡率不仅对住院患者的健康构成威胁，也严重影响社区人群的健康。革兰阴性菌因具有外膜渗透率低、能表达药物外排泵和产生 β -内酰胺酶等特点，成为难对付的耐药菌之一。耐碳青霉烯类革兰阴性菌感染的防控需要将多种策略有机结合，包括及时发现、感染控

制、以及合理使用广谱抗菌药物。2017—2019年调查显示本院耐碳青霉烯类革兰阴性菌平均分离率为11.7%，与国内相关报道比较明显升高^[6-7]。分析原因可能与本院碳青霉烯类等广谱抗菌药物用药时间过长、经验性用药及用药不规范有关，国内外研究表明抗菌药物的使用强度与细菌耐药性密切相关，第三代头孢、左氧氟沙星及碳青霉烯类的广泛应用是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍

曼不动杆菌对碳青霉烯类发生耐药的关键因素^[8-11]。目前, CRAB 是近年来本院临床分离的最主要耐碳青霉烯类革兰阴性菌, 研究发现多重耐药鲍曼不动杆菌最常见的传播机制是接触传播, 且该菌与患者、医务工作者的相互作用促使了鲍曼不动杆菌的接触传播, 其中污染的医疗器械和医务人员的手是重要的传播媒介, 因此规范抗菌药物使用的同时, 注意手卫生、接触隔离、加强环境清洁与消毒等措施也是感染预防和控制 CRAB 持续传播的重点^[12]。此外, 肺炎克雷伯菌是最常见的产碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌, 是医院相关感染高死亡率的主要原因^[13]。而 CRKP 的分离率近年来在本院上升趋势较为明显, 从 2.0% (2017 年) 上升至 25.2% (2019 年), 说明主要感染的 CRKP 菌株可能出现优势性病原菌流行, 临床医务人员应持续加强监测并采取有效控制措施避免 CRKP 菌株的扩散。

3.2 耐碳青霉烯类革兰阴性菌的临床分布

本研究中, 最常见的耐碳青霉烯类革兰阴性菌培养阳性标本是痰液、肺泡灌洗液等下呼吸道标本 (占 68.0%), 提示此类菌株感染患者主要以呼吸道感染为主, 这也与临床标本送检率有关。李彩华等^[14]在一家三级综合医疗机构进行的研究同样获得了类似的发现。此外, 耐碳青霉烯类革兰阴性菌主要分布于 ICU、呼吸内科、神经外科及老年医学科病房, 并且高龄患者 (81~90 岁) 检出率最高, 这与国内相关报道基本一致^[15]。可能与这些科室患者基础疾病较多、病情严重、免疫力低下、住院时间长、广谱抗菌药物使用频繁、且较多接受气管切开、插管等侵入性操作有关^[16]。值得注意的是, 呼吸科内科近年来耐碳青霉烯类革兰阴性菌的分离率呈显著上升趋势 (从 16.0% 升至 31.9%)。国外研究表明, 慢性阻塞性肺病、支气管扩张、使用机械通气、抗菌药物的不合理使用都会增加 CRAB 和 CRPA 感染和定植的概率^[17-18]。

3.3 耐碳青霉烯类革兰阴性菌的耐药性

碳青霉烯是治疗多重耐药革兰阴性菌最重要的药物。而耐碳青霉烯菌株通常对包括碳青霉烯类在内的所有抗菌药物具有耐药性, 使得临床可选择药物较少, 治疗变得棘手^[19]。碳青霉烯类耐药性可以通过降低外膜孔蛋白通透性、外排泵过度表达以及产生碳青霉烯酶来介导^[20]。从本研究可以看出, 2017—2019 年分离的耐碳青霉烯类革兰阴性菌对临床常用抗菌药物呈高度耐药。然而并未发现对替

加环素耐药的 CRE 和 CRAB 菌株, 提示替加环素仍是治疗耐碳青霉烯类革兰阴性细菌所致严重感染的最后一道防线之一^[21]。标准剂量的替加环素治疗血流感染和肺炎, 血药浓度和肺组织浓度可能不足^[22]。尽管高剂量替加环素方案 (负荷剂量 200 mg, 100 mg, 2 次/d 维持) 已被推荐用于 CRE 所致严重血流感染和呼吸机相关性肺炎, 然而这种获益可能被其所产生的严重恶心和纤维蛋白原降低等不良反应所抵消^[23-24]。此外, 研究发现 CRE 和 CRPA 菌株对阿米卡星的耐药率显著低于其他抗菌药物, 提示该药仍是可选择的治疗药物之一, 通常可联合其他抗菌药物共同抵抗耐碳青霉烯类革兰阴性菌^[25]。而遗憾的是, 目前本院阿米卡星的临床应用受限, 这可能与尚未开展氨基糖苷类血药浓度监测有关, 导致无法定量评估药物在老年人群中的暴露与疗效、毒性之间的关系, 因此为安全性考虑, 实际使用剂量大多低于国际推荐剂量。国外研究表明对于 CRE 感染脓毒症患者, 为达到最优疗效, 阿米卡星剂量可增加至每天 15~30 mg/kg, 保证其峰浓度为 60 $\mu\text{g/mL}$; 为避免肾毒性, 谷浓度应为 1~4 $\mu\text{g/mL}$ ^[26]。

通过本研究发现, 本院正式运营 3 年期间, 耐碳青霉烯类革兰阴性菌分离率总体处于较高水平, 且高度耐药, 使医院感染防控及临床治疗都面临严峻挑战。因此, 为最大程度阻止耐碳青霉烯类菌株的感染和播散, 应持续监测细菌耐药性, 进一步优化感染控制策略及规范碳青霉烯类等广谱抗菌药物的使用。

参考文献

- [1] 李荷楠, 曾吉, 金炎, 等. 2016 年中国 12 家教学医院院内感染常见病原菌的分布和抗菌药物耐药监测研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(9): 651-657.
- [2] 王晓娟, 赵春江, 李荷楠, 等. 2011 年、2013 年和 2016 年医院内获得性血流感染常见病原菌分布及其耐药性分析 [J]. 生物工程学报, 2018, 34(8): 10-22.
- [3] Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(6): 583-594.
- [4] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 (第四版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 717-720.
- [5] CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [S]. 2017.
- [6] 谢芳, 雷晓琴, 叶志华, 等. 2014—2018 年黄石市中心医院耐碳青霉烯类革兰阴性菌的分布及耐药性分析 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 2217-2222.

- [7] 刘颖, 黎敏, 郭廷梅, 等. 2016-2018年重庆某三甲医院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌分离和耐药性变迁[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(23): 2854-2857, 2863.
- [8] 孙绪举, 张书勤, 许明旺. 注射用抗菌药物使用量与细菌耐药相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(15): 3690-3692.
- [9] 叶良英, 丁少波, 梁淑贞, 等. 某院耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌检出率与药物消耗量的相关性分析[J]. 今日药学, 2018, 28(8): 536-538.
- [10] Prakobsrikul N, Malathum K, Santanirand P, et al. Correlation between antimicrobial consumption and the prevalence of carbapenem-resistant *Escherichia coli* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* at a university hospital in Thailand [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2018, doi: 10.1111/jcpt.12791.
- [11] Pakyz A L, Oinonen M, Polk R E. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(5): 1983-1986.
- [12] 凌保东. 鲍曼不动杆菌耐药机制与感染治疗对策[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(4): 241-250.
- [13] Tumbarello M, Losito A R, Giamarellou H. Optimizing therapy in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31(6): 566-577.
- [14] 李彩华, 陈维忠, 胡晓峰, 等. 耐碳青霉烯类革兰阴性菌分布特征及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(5): 650-653.
- [15] Bogan C, Kaye K S, Chopra T, et al. Outcomes of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolation: Matched analysis [J]. *Am J Infect Control*, 2014, 42(6): 612-620.
- [16] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制: 中国专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 82-93.
- [17] Li Y, Guo Q L, Wang P, et al. Clonal dissemination of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing an OXA-23 β -lactamase at a teaching hospital in Shanghai, China [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015, 48(1): 101-108.
- [18] Peña C, Gómez-Zorrilla S, Suarez C, et al. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk of bloodstream infection in hospitalized patients [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(10): 2791-2797.
- [19] Ameen N, Memon Z, Shaheen S, et al. Imipenem resistant *Pseudomonas aeruginosa*: The fall of the final quarterback [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(3): 561-565.
- [20] Meletis G. Carbapenem resistance: Overview of the problem and future perspectives [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2016, 3(1): 15-21.
- [21] Wang J, Pan Y P, Shen J L, et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2017, 16(1): 24.
- [22] Burkhardt O, Rauch K, Kaever V, et al. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: A pharmacokinetic viewpoint [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 34(1): 101-102.
- [23] Geng T T, Xu X, Huang M. High-dose tigecycline for the treatment of nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: A retrospective cohort study [J]. *Medicine*, 2018, 97(8): e9961.
- [24] Falagas M E, Vardakas K Z, Tsiveriotis K P, et al. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(1): 1-7.
- [25] Tzouvelekis L S, Markogiannakis A, Piperaki E, et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(9): 862-872.
- [26] Allou N, Bouteau A, Allyn J, et al. Impact of a high loading dose of amikacin in patients with severe Sepsis or septic shock [J]. *Ann Intens Care*, 2016, 6(1): 1-8.