

肿瘤专科医院病原菌分布及耐药分析

常彦敏, 潘军, 肖伟强, 许青霞

郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院检验科, 河南 郑州 450008

摘要: **目的** 分析郑州大学附属肿瘤医院 2014 年上半年病原菌分布及常用药物的耐药特点, 为临床用药提供参考。**方法** 对郑州大学附属肿瘤医院 2014 年 1 月至 6 月送检标本进行细菌分离培养、鉴定及药敏测定, 采用 WHONET 5.6 软件对病原菌的分布和耐药性进行分析。**结果** 培养出病原菌 2 298 株。其中革兰阴性菌 1 352 株, 革兰阳性菌 630 株。前 5 位致病菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、白假丝酵母菌和铜绿假单胞菌等。药敏试验结果显示, 产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌分别为 70.23% 和 39.68%, 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物敏感性最高; 对头孢吡辛、头孢噻肟、头孢唑林和氨苄西林有较高的耐药率; 铜绿假单胞菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、左氧氟沙星有很高的敏感率, 对头孢噻肟、诺氟沙星有较高的耐药率。金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁敏感性最高, 未发现对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌。**结论** 该院分离出的病原菌耐药现象普遍存在, 临床应增强细菌培养及药敏试验的意识, 合理使用抗菌药物, 以减少和延缓耐药菌株的产生。

关键词: 细菌耐药; 药敏试验; 抗菌药物; 多重耐药肿瘤

中图分类号: R 446.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)10-1322-04

随着抗菌药物在临床上的广泛应用, 细菌耐药尤其是多重耐药、泛耐药情况越来越严重, 导致临床用药效果下降, 给临床治疗带来了巨大困难和严峻挑战。肿瘤患者本身属于原发性免疫低下极易被感染的特殊人群, 在抗肿瘤疗程中, 广谱抗菌药物、激素、免疫抑制剂、化疗、放疗及各种侵入性诊疗技术的广泛应用, 增加了其感染机会^[1]。作者对该院 2014 年上半年分离的病原菌分布及耐药性资料进行分析。现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株来源 菌株分离自 2014 年 1 月至 6 月送检的门诊和住院患者各类临床标本, 包括血液、痰液、分泌物、咽拭子、尿液、导管和胸(腹)腔引流液等。同一患者同一部位分离的重复菌株已剔除, 共获得细菌 2 298 株。

1.1.2 主要仪器与试剂 培养皿(郑州安图绿科生物工程有限公司), DL-96 全自动细菌测定系统购自珠海迪尔生物工程有限公司, ARISR2X 全自动细菌鉴定分析仪购自英国先德公司。药敏纸片均为英国 Oxoid 公司产品。

1.1.3 质控菌株 金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853 均购自卫生部临床检验中心。

1.2 方法

1.2.1 菌株分离鉴定及药敏实验 标本采集与细菌分离和培养按《全国临床检验操作规程》第 3 版^[2]操作。采用 DL-96 全自动细菌测定系统和 ARISR2X 全自动细菌鉴定分析仪进行鉴定和药敏检测, 药敏结果判读按照 2013 年 CLSI 标准^[3]进行。

1.2.2 耐药菌的监测 经仪器鉴定的耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)和产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)株, 再按 CLSI 推荐的方法用头孢西丁纸片确证 MRS, 双纸片协同法确证产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌株。

1.2.3 统计学方法 采用世界卫生组织推荐的 WHONET 5.6 软件对数据进行统计分析。

2 结果

2.1 标本类型分布及检出率 2014 年 1 至 6 月该院送检标本 12 127 份, 前 5 位分别是: 血液、痰液、引流液、咽拭子和中段尿, 其中 2 117 份标本培养出病原菌, 标本分离培养阳性率最高为脓液, 其次为分泌物, 分别为 53.76% 和 52.45%。结果见表 1。

2.2 病原菌分布情况 共分离病原菌 2 298 株, 革兰阴性菌占多数, 共 1 352 株, 占全部阳性菌的 58.83% (1 352/2 298); 革兰阳性菌 630 株, 占全部

阳性菌的 27.41% (630/2 298)。前 5 位病原菌依次为:大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、白假丝酵母菌和铜绿假单胞菌。革兰阴性杆菌前 5 位的依次为:大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌和粘质沙雷菌。革兰阳性球菌前 5 位的依次为:金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、屎肠球菌、粪肠球菌和溶血葡萄球菌。真菌以白假丝酵母菌检出最多。前 20 位病原菌构成见表 2。

2.3 主要革兰阴性菌的耐药情况 前 5 位病原菌中,革兰阴性杆菌有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌,为该院的主要病原菌。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南的敏感性最高,对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦有较高的敏感性,对头孢唑肟、头孢噻肟、头孢唑林和氨苄西林有较高的的耐药率;铜绿假单胞菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、左氧氟沙星有很高的敏感性,对头孢噻肟、诺氟沙星的耐药率较高。具体耐药情况见表 3。

2.4 主要革兰阳性菌的耐药情况 革兰阳性球菌中金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌为主要病原菌,其次为粪肠球菌和屎肠球菌。其中葡萄球菌中耐药率最高的为青霉素,敏感性最高的是万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁,敏感性在 98% 以上,未发现对万古霉素

耐药的金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌。具体耐药分布情况见表 4。

表 1 2014 年 1 至 6 月临床送检标本分布及阳性率

标本	送检数	阳性数	阳性率 (%)
血液	5114	372	7.27
痰液	3312	689	20.80
引流液	983	398	40.49
咽拭子	879	160	18.20
中段尿	481	154	32.02
大便	425	13	3.06
导管	399	131	32.83
分泌物	265	139	52.45
脓液	93	50	53.76
脑脊液	90	6	6.67
其他	86	5	5.81

表 2 2014 年 1 至 6 月前 20 位病原菌构成 (株)

病原菌名称	株数	病原菌名称	株数
大肠埃希菌	440	热带念珠菌	44
肺炎克雷伯菌	252	产酸克雷伯菌	42
金黄色葡萄球菌	229	奇异变形杆菌	42
白假丝酵母菌	187	嗜麦芽窄食单胞菌	34
铜绿假单胞菌	149	鲍曼不动杆菌	32
表皮葡萄球菌	137	粪肠球菌	31
屎肠球菌	56	溶血葡萄球菌	31
阴沟肠杆菌	52	不活跃大肠埃希菌	28
粘质沙雷菌	52	聚团肠杆菌	27
近平滑念珠菌	44	弗劳地枸橼酸杆菌	24

表 3 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物耐药率 (%)

种类	大肠埃希菌			肺炎克雷伯菌			铜绿假单胞菌		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
美罗培南	1.59	0.23	98.18	7.94	-	92.06	4.03	12.75	83.22
亚胺培南(泰能)	1.59	0.23	98.18	7.14	-	92.86	15.44	6.04	78.52
阿米卡星	7.74	3.19	89.07	15.48	0.40	84.13	4.03	0.67	95.30
多粘菌素 B	-	-	-	-	-	-	2.01	10.07	87.92
哌拉西林/他唑巴坦	10.25	3.64	86.10	13.49	5.56	80.95	5.37	0.67	93.96
替卡西林/棒酸	-	-	-	-	-	-	17.45	-	82.55
头孢西丁	13.44	5.24	81.32	15.08	3.97	80.95	-	-	-
头孢哌酮	-	-	-	-	-	-	17.81	6.16	76.03
头孢哌酮/舒巴坦	17.54	17.54	64.92	17.86	7.54	74.60	5.37	8.05	86.58
头孢吡肟(马斯平)	53.30	7.29	39.41	20.63	2.78	76.59	2.68	9.40	87.92
头孢他啶	47.38	8.20	44.42	19.44	10.32	70.24	16.11	6.71	77.18
美满霉素	12.53	16.86	70.62	17.86	13.89	68.25	-	-	-
庆大霉素	61.05	-	38.95	40.08	1.98	57.94	6.04	5.37	88.59
左氧氟沙星	64.01	5.24	30.75	22.62	7.54	69.84	5.37	4.03	90.60
环丙沙星	69.02	3.19	27.79	30.56	1.98	67.46	6.04	4.03	89.93
阿莫西林/棒酸	28.70	26.88	44.42	26.98	15.08	57.94	-	-	-
氨曲南	59.00	7.52	33.49	29.76	5.95	64.29	15.44	16.78	67.79
四环素	77.22	0.23	22.55	39.29	5.56	55.16	-	-	-
哌拉西林	87.93	4.78	7.29	53.57	4.76	41.67	11.41	0.67	87.92
头孢曲松	81.78	0.23	18.00	50.40	1.19	48.41	-	-	-
头孢唑肟	81.09	1.37	17.54	54.37	1.19	44.44	-	-	-
氨苄西林/舒巴坦	61.50	23.92	14.58	42.46	13.49	44.05	-	-	-
复方新诺明	79.27	-	20.73	53.17	-	46.83	-	-	-
头孢噻肟	81.55	0.23	18.22	51.59	1.59	46.83	44.52	52.05	3.42
头孢唑林	84.28	2.28	13.44	55.16	3.57	41.27	-	-	-
氨苄西林	89.70	4.35	5.95	91.27	8.73	-	-	-	-

注: - 表示无数据。R: 耐药; S: 敏感; I: 中介。

表 4 主要革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药率 (%)

种类	金黄色葡萄球菌			表皮葡萄球菌		
	R	I	S	R	I	S
万古霉素	-	-	100.00	-	-	100.00
利奈唑胺	-	-	100.00	-	-	100.00
替考拉宁	1.31	-	98.69	-	1.46	98.54
美罗霉素	0.44	3.93	95.63	0.73	-	99.27
利福平	14.85	0.87	84.28	8.03	0.73	91.24
莫西沙星	25.33	3.93	70.31	24.09	23.36	52.55
左氧氟沙星	27.07	4.37	68.56	45.26	8.76	45.99
庆大霉素	28.38	7.86	63.76	40.15	8.76	51.09
环丙沙星	33.19	2.62	64.19	49.64	5.84	44.53
四环素	40.61	3.49	55.90	37.96	1.46	60.58
苯唑西林	27.95	-	72.05	82.48	-	17.52
复方新诺明	35.81	-	64.19	73.72	-	26.28
克林霉素	59.83	0.87	39.30	33.58	2.19	64.23
克拉霉素	78.17	0.44	21.40	78.83	1.46	19.71
红霉素	79.48	7.42	13.10	79.56	3.65	16.79
阿奇霉素	81.66	5.68	12.66	81.02	3.65	15.33

注: - 表示无数据。R: 耐药; S: 敏感; I: 中介。

表 5 多重耐药菌株统计 (株)

细菌名称	株数	ESBLs	MRSA	MRCoN	多重耐药	阳性率(%)
大肠埃希菌	440	309	-	-	-	70.23
肺炎克雷伯菌	252	100	-	-	-	39.68
金黄色葡萄球菌	229	-	64	-	-	27.95
凝固酶阴性葡萄球菌	183	-	-	123	-	67.21
不动杆菌	65	-	-	-	17	26.15
弗劳地枸橼酸杆菌	24	-	-	-	6	25.00

2.5 多重耐药菌株分布情况 共检出产 ESBLs 大肠埃希菌 309 株和肺炎克雷伯菌 100 株, 检出率分别为 70.23% 和 39.68%; 多重耐药弗劳地枸橼酸杆菌 6 株, 不动杆菌 17 株, 检出率分别为 25.00% 和 26.15%。葡萄球菌属中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 64 株, 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCoN) 123 株, 检出率分别为 27.95% 和 67.21%。见表 5。

3 讨论

近年来, 由于广谱抗生素的大量使用, 细菌耐药性逐渐增加, 给临床抗感染治疗提出了严峻挑战。滥用抗生素导致的“超级细菌”, 能抵抗绝大多数抗菌药物, 严重威胁人类健康, “无药可用”已在临床实际工作中出现。WHO 警告“滥用抗生素会使人类重返没有抗生素的时代。”

肿瘤医院作为专科医院, 收治大量肿瘤患者, 了解其病原菌分布及常见药物的耐药情况, 对于肿瘤患者这一特殊群体的诊疗具有重要作用。该院 2014 年上半年共送检 12 127 份标本, 从标本种类来看, 以血液、痰液、引流液、咽拭子和中段尿等为主, 血液标本送检率最大为 42.17% (5 114/12 127), 相对来说, 血

液、无菌体液标本 (引流液、脓液、穿刺液等) 和尿液等培养意义更大, 临床应积极送检此类标本。共有 2 117 份阳性标本培养出病原菌 2 298 株。主要致病菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、白假丝酵母菌和铜绿假单胞菌等。从药敏结果看出大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南的敏感性最高, 对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦有较高的敏感率, 对头孢呋辛、头孢噻肟、头孢唑林和氨苄西林有较高的耐药率; 铜绿假单胞菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、左氧氟沙星有很高的敏感率, 对头孢噻肟、诺氟沙星有较高的耐药率。目前亚胺培南、美罗培南等碳青霉烯类抗生素是临床上控制革兰阴性菌感染最有效的抗生素, 一般对其耐药的主要是铜绿假单胞菌及不动杆菌等非发酵菌^[4], 但近几年随着该类药物的广泛使用, 革兰阴性菌的耐药问题对临床抗感染治疗提出了严峻的考验, 主要的耐药机制有 3 类: 泵出机制、外膜蛋白丢失合并 AmpC 酶的高产、产碳青霉烯酶^[5], 而肠杆菌科细菌最常见的碳青霉烯耐药机制为碳青霉烯酶的产生, 其中研究关注最多的是 KPC 型碳青霉烯酶^[6]。

该院已出现对碳青霉烯类药物不敏感的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌共 9 株, 可能有以下原因: (1) 临床的送检意识不够, 盲目经验用药; (2) 个别菌株对碳青霉烯类药物处于低耐药但仍敏感范围, 容易造成漏检, 成为医院隐形感染源。因此, 临床医生应增强标本送检意识, 尽量根据药敏结果选择抗菌药物, 以减少细菌的耐药性, 同时应采取措施预防和控制多重耐药和泛耐药菌株的传播。

金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌对青霉素高度耐药, 对万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁敏感性最高, 未发现对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌。金黄色葡萄球菌中 MRSA 检出率为 27.95%, 凝固酶阴性葡萄球菌中 MRCoN 检出率为 67.21%, 略低于 2013 年全国细菌耐药监测数据摘要^[7]和相关报道^[8-9]。但 MRSA 体外存活时间长, 对多种消毒剂耐药, 临床治疗困难, 死亡率逐年升高^[10-11], 可通过患者、家属及医务人员的相互密切接触而传播^[12], 因此形势依然严峻, 该院在控制 MRSA 和 MRCoN 感染中仍应引起高度警惕。

据报道, 不同地区 ESBLs 的检出率差异较大^[13]。上半年该院产 ESBLs 的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌比例分别为 70.23% 和 39.68%, 此类酶的出现使临床对革兰阴性菌使用的备选抗生素范围进一步缩小, 该院药敏结果显示对碳青霉烯类药物及三代头孢加酶抑制剂复合制剂的敏感性较高, 可能与舒巴坦、他

唑巴坦等 β -内酰胺酶抑制剂的协同作用有关,临床上可优先考虑此类药物的应用。但细菌的耐药性不断进展,对最初分离敏感的细菌,经 3~4 d 三代头孢菌素的治疗后,有可能发展为耐药,因此对临床重复分离菌株应重复进行药敏试验常规检测 ESBL^[14]。

随着医院分离的细菌种类及临床上应用的抗菌药物日益增多,细菌耐药现象越来越严重,给临床抗感染治疗和实验室诊断带来极大困难^[15]。传统微生物检测从临床标本采集到结果报告时间较长,一定程度上制约了在临床上的应用。考虑到时间及成本因素,经验用药已成为治疗感染的一种选择。肿瘤患者机体造血功能严重受损,免疫力低下,加上广谱抗菌药物和介入性诊疗操作等在治疗中的广泛应用,患者极易发生医院感染,诱发真菌感染,成为恶性肿瘤患者常见的并发症和死亡原因^[16]。因此临床使用抗菌药物前应积极进行病原学检测,并及时了解现阶段病原菌的流行分布及抗菌药物的临床耐药状况,之后依据药敏试验结果,合理使用和调整抗生素,以降低和延缓耐药菌株的产生和流行,提高感染性疾病治愈率。

参考文献

[1] 王英,陈艳华,陆一平,等. 恶性肿瘤患者医院感染的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(3):278-280.

[2] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:744-745.

[3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-third Informational Supplement[S]. 2013:M100-S23.

[4] 谢必会. 铜绿假单胞菌医院感染现状及耐药性探讨[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(13):1939-1940.

[5] Rodloff AC,Goldstein EJ,Torres A. Two decades of imipenem therapy[J]. Antimicrob Chemother,2006,58(5):916-929.

[6] Nordmann P,Naas T,Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. Emerg Infect Dis,2011,17(10):1791-1798.

[7] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2014,14(5):369-378.

[8] 邓健康,郭晓兰,黄义山. 我院凝固酶阴性葡萄球菌感染临床分析[J]. 中国感染控制杂志,2006,5(1):58-61.

[9] 刘露,陈国强. 全国 11 个地区肺炎克雷伯菌产超广谱 β -内酰胺酶及其耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2005,15(9):1064-1066.

[10] 何贵山,赵瑞萍. 肿瘤患者医院真菌感染及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(8):1-3.

[11] 董爱英,尚秀娟,吴景华,等. 临床感染金黄色葡萄球菌多药耐药的动态分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(5):1027-1029.

[12] 郑燕红,蔡海明. 临床感染病原菌分布及耐药菌分析[J]. 医药导报,2011,30(9):1222-1223.

[13] 陈默蕊,杨立业,杨惠钿,等. 2012 年广东省潮州市中心医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2014,14(1):22-28.

[14] Yesmin T,Hossain MA,Paul SK,et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of ESBL producing isolates[J]. Mymensingh Med J,2013,22(4):625-631.

[15] 张文丽. 多药耐药菌感染防控管理对策[J]. 中国临床研究,2013,26(5):522,524.

[16] 孙静娜,张征,武艳,等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药性及消毒剂耐药基因的检测[J]. 河北医科大学学报,2010,31(1):66-68.

收稿日期:2015-04-15 修回日期:2015-05-25 编辑:王宇

(上接第 1321 页)

Metabolism,2013,62(2):188-195.

[21] Marsh K,Barclay A,Colagiuri S,et al. Glycemic index and glycemic load of carbohydrates in the diabetes diet[J]. Curr Diab Rep,2011,11(2):120-127.

[22] Esposito K, Maiorino MI, Di Palo C, et al. Dietary glycemic index and glycemic load are associated with metabolic control in type 2 diabetes: The CAPRI experience[J]. Metab Syndr Relat Disord,2012,8(3):255-261.

[23] Sluijs I, van der Schouw YT, van der A DL, et al. Carbohydrate

quantity and quality and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands (EPIC-NL) study[J]. Am J Clin Nutr,2010,92(4):905-911.

[24] van Bakel MM,Kaaks R,Feskens EJ,et al. Dietary glycaemic index and glycaemic load in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition[J]. Eur J Clin Nutr,2009,64 Suppl 4:S188-S205.

收稿日期:2015-06-10 编辑:王国品