

2010—2019年某三级甲等医院非发酵革兰氏阴性杆菌的分布及耐药性分析^Δ

辜依海^{1,2*}, 张 微², 侯 轩², 王 辉², 邓明惠², 陶浚齐², 周梦蓉², 翁 蕊¹(1. 陕西中医药大学医学技术学院, 陕西咸阳 712046; 2. 三二〇一医院微生物免疫科, 陕西汉中 723000)

中图分类号 R378; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)23-2889-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.23.13

摘要 目的: 为临床经验性治疗非发酵革兰氏阴性杆菌(NFGNB)感染提供参考依据。方法: 收集陕西汉中市某三级甲等医院2010年1月—2019年12月临床送检的各类标本, 回顾性分析NFGNB的分布及耐药情况。结果: 2010—2019年, 该院共检出病原菌26 386株, 其中NFGNB 4 077株(占15.45%), 主要来源于年龄 ≥ 60 岁的患者(1 836株, 占45.05%)。10年间, NFGNB的检出率由2010年的20.14%降至2019年的15.36%($P < 0.001$)。检出菌种以鲍曼不动杆菌(1 359株)、铜绿假单胞菌(1 269株)、嗜麦芽窄食单胞菌(447株)、洋葱伯克霍尔德菌(351株)等为主。检出的NFGNB主要来源于住院患者(4 001株), 且多见于重症监护病区(占17.05%)、神经外科(占14.52%)、呼吸科(占12.41%)等科室以及呼吸道(占66.69%)、分泌物(占7.80%)等标本。其中, 鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌在肿瘤科的检出率以及在血液和尿液标本中的检出率均总体呈上升趋势, 而在该院重症监护病区的检出率总体呈下降趋势($P < 0.05$); 铜绿假单胞菌在神经外科的检出率呈上升趋势($P < 0.05$), 鲍曼不动杆菌在呼吸科的检出率呈上升趋势($P < 0.05$)。鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率由2010年的10%左右升至2019年的75%左右, 对头孢菌素类药物的耐药率超过了78%; 铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别低于35%和30%, 且耐药趋势变化不大($P > 0.05$), 而对哌拉西林、氨曲南等12种临床常用抗菌药物的耐药率均低于40%; 嗜麦芽窄食单胞菌对复方磺胺甲噁唑的耐药率逐渐呈现下降趋势($P < 0.001$), 对头孢他啶的耐药率较高(54.70%~74.10%); 洋葱伯克霍尔德菌对复方磺胺甲噁唑、美罗培南、头孢他啶的耐药率均呈现下降趋势($P < 0.01$), 且在2014年之后均低于15%。结论: 该院NFGNB的检出率虽有下降趋势, 但鲍曼不动杆菌多重耐药和泛耐药情况较为严重, 且对碳青霉烯类抗生素的耐药率有所上升; 临床应根据药敏试验结果合理选用头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星、左氧氟沙星、头孢他啶等敏感药物治疗NFGNB感染。

关键词 非发酵革兰氏阴性杆菌; 耐药变迁; 鲍曼不动杆菌; 铜绿假单胞菌

Analysis of Distribution and Drug Resistance of Non-fermentative Gram-negative Bacilli in a Tertiary Hospital from 2010 to 2019

GU Yihai^{1,2}, ZHANG Wei², HOU Xuan², WANG Hui², DENG Minghui², TAO Junqi², ZHOU Mengrong², WENG Rui¹(1. College of Medical Technology, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shannxi Xianyang 712046, China; 2. Dept. of Microbiology, 3201 Hospital, Shannxi Hanzhong 723000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical empirical treatment of non-fermentative Gram-negative bacilli (NFGNB) infection. METHODS: All kinds of clinical specimens were collected from Jan. 2010 to Dec. 2019 in a tertiary hospital from Hanzhong city of Shaanxi province; the distribution and drug resistance of NFGNB were analyzed retrospectively. RESULTS: A total of 26 386 strains of pathogenic bacteria were detected in the hospital during 2010-2019, including 4 077 strains of NFGNB (15.45%), mainly from patients ≥ 60 years old (1 836 strains, 45.05%). During the 10 years, the detection rate of NFGNB decreased from 20.14% in 2010 to 15.36% in 2019 ($P < 0.001$). *Acinetobacter baumannii* (1 359 strains), *Pseudomonas aeruginosa* (1 269 strains), *Stenotrophomonas maltophilia* (447 strains) and *Burkholderia cepacia* (351 strains) were main pathogens. The detected NFGNB mainly came from hospitalized patients (4 001 strains), and most of them were found in ICU (17.05%), neurosurgery department (14.52%), respiratory department (12.41%), and respiratory tract (66.69%), secretion (7.80%) specimens. The detection rates of *A. baumannii* and *P. aeruginosa* in oncology department, blood specimens and urine specimens showed an overall upward trend, while the detection rates in ICU of the hospital showed a downward trend ($P < 0.05$); the detection rate of *P. aeruginosa* in neurosurgery department showed an upward trend ($P < 0.05$), and that of *A. baumannii* in respiratory department showed an upward trend ($P < 0.05$).

^Δ 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(一般项目-社会发展领域)(No.2019SF-226)

* 主任技师, 硕士。研究方向: 细菌耐药及毒力机制。E-mail: guyh3201@163.com

The resistance rate of *A. baumannii* to carbapenems increased from about 10% in 2010 to about 75% in 2019, and the resistance rate to cephalosporins exceeded 78%. The resistance

rates of *P. aeruginosa* to imipenem and meropenem were lower than 35% and 30% respectively, and the trend of drug resistance did not change significantly ($P>0.05$); the resistance rates to 12 kinds of clinically commonly used antibiotics as piperacillin and aztreonam were lower than 40%. The resistance rate of *S. maltophilia* to compound sulfamethoxazole showed a decreasing trend ($P<0.001$), and the resistance rate to ceftazidime was high (54.70%-74.10%). The resistance rates of *B. cepacia* to compound sulfamethoxazole, meropenem and ceftazidime showed a downward trend ($P<0.01$), and were lower than 15% after 2014. CONCLUSIONS: Although the detection rate of NFGNB in our hospital showed a downward trend, the multi-drug resistance and pan-drug resistance of *A. baumannii* are serious, and the resistance rate to carbapenems is increased. Sensitive drugs such as cefoperazone/sulbactam, amikacin, levofloxacin and ceftazidime should be selected for NFGNB infection according to the results of drug sensitivity tests.

KEYWORDS Non-fermentative Gram-negative bacilli; Drug resistance transition; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*

非发酵革兰氏阴性杆菌(Non-fermentative Gram-negative bacilli, NFGNB)是一类专性需氧、不发酵糖类的革兰氏阴性杆菌的总称,其分离率约占临床微生物实验室所有分离株的15%^[1]。近年来,由于广谱抗生素的广泛使用和各种有创性操作导致机体微生态失衡,使得NFGNB已成为院内感染和机会性感染的重要病原菌之一,且与血流感染、脑膜炎、肺炎、尿路感染和手术部位感染等密切相关^[2]。由于此类病原菌对多种抗生素天然耐药,同时呈现出获得性多重耐药,大大增加了临床抗感染治疗的难度。为此,本研究分析了2010—2019年陕西汉中市某三级甲等医院NFGNB分布特点及耐药变化趋势,旨在为临床经验性抗感染治疗提供重要的参考依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

收集2010年1月—2019年12月汉中市某三级甲等医院各病区送检的痰、血、尿、分泌物、脑脊液、引流液等标本分离出的病原菌,同一患者同一时期同类标本分离到的相同菌株不重复计入。

1.2 细菌分离培养、鉴定和药敏试验

菌株的分离、培养均严格按照《临床微生物检验标准化操作》进行,分离得到的纯化菌株均经过Phoenix 100 NMIC/ID-4型全自动微生物鉴定仪及其配套的鉴定复合板(美国BD公司)进行鉴定和药敏试验。质控菌株大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853均由美国菌种保藏中心(ATCC)提供。

1.3 细菌耐药性/敏感性判定标准

细菌耐药性/敏感性判定参照美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)颁布的标准^[3],细菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药性/敏感性依据CLSI头孢哌酮判读折点^[4]进行分析。

1.4 数据处理与统计分析

采用WHONET 5.6软件对药敏试验数据进行处理,采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。使用 χ^2 趋势性检验对各年度NFGNB检出率、耐药率进行比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NFGNB的检出情况

2010—2019年,从该院临床标本中共检出病原菌26 386株,其中检出NFGNB 4 077株(占15.45%),且主要来源于年龄 ≥ 60 岁的患者(1 836株,占45.05%)。10年间,NFGNB检出率从2010年的20.14%降低至15.36%,组间比较差异有统计学意义($\chi^2_{趋势}=43.023, P<0.001$)。所有NFGNB中,检出率最高的是鲍曼不动杆菌(1 359株,33.33%),然后依次是铜绿假单胞菌(1 269株,31.13%)、嗜麦芽窄食单胞菌(447株,10.96%)、洋葱伯克霍尔德菌(351株,8.61%)。10年间,鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌检出率未见明显变化($\chi^2_{趋势}$ 分别为0.084、3.638, P 分别为0.772、0.056),而铜绿假单胞菌检出率呈小幅度上升趋势($\chi^2_{趋势}=3.844, P=0.050$),洋葱伯克霍尔德菌检出率呈现下降趋势($\chi^2_{趋势}=8.439, P=0.004$),详见表1(注:4株NFGNB年份不详,故表中各年份某菌株的检出率均以该年度检出的具体菌株数进行计算,下表同)。

表1 2010—2019年该院NFGNB的检出情况

Tab 1 Detection of NFGNB in the hospital from 2010 to 2019

年份	病原菌, 株	NFGNB, 株(%)	鲍曼不动杆菌, 株(%)	铜绿假单胞菌, 株(%)	嗜麦芽窄食单胞菌, 株(%)	洋葱伯克霍尔德菌, 株(%)
2010	1 748	352(20.14)	97(27.56)	108(30.68)	37(10.51)	46(13.07)
2011	1 962	324(16.51)	73(22.53)	100(30.86)	46(14.20)	42(12.96)
2012	2 084	423(20.30)	124(29.31)	135(31.91)	50(11.82)	32(7.57)
2013	2 244	442(19.70)	187(42.31)	134(30.32)	56(12.67)	24(5.43)
2014	2 850	322(11.30)	148(45.96)	85(26.40)	28(8.70)	28(8.70)
2015	3 409	487(14.29)	185(37.99)	138(28.34)	67(13.76)	39(8.01)
2016	3 086	390(12.64)	149(38.21)	112(28.72)	35(8.97)	32(8.21)
2017	2 691	363(13.49)	125(34.44)	111(30.58)	38(10.47)	40(11.02)
2018	3 152	493(15.64)	130(26.37)	174(35.29)	34(6.90)	43(8.72)
2019	3 106	477(15.36)	141(29.56)	172(36.06)	56(11.74)	23(4.82)
$\chi^2_{趋势}$		43.023	0.084	3.844	3.638	8.439
P		0.001	0.772	0.050	0.056	0.004

2.2 NFGNB的科室分布

4 077株NFGNB中,有76株(占1.86%)分离于门诊患者,4 001株(占98.14%)分离于住院患者;主要来源于重症监护病区(ICU)(695株,占17.05%),其次是神经外

科(592株,占14.52%)、呼吸科(506株,占12.41%)。通过对各年度NFGNB检出率进行分析发现,鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌在ICU中的检出率总体呈下降趋势($\chi^2_{趋势}$ 分别为43.913、29.551, P 均 <0.001),而在肿瘤科总体呈上升趋势($\chi^2_{趋势}$ 分别为6.217、6.210, P 均为0.013);铜绿假单胞菌在神经外科的检出率呈上升趋势($\chi^2_{趋势}=4.078$, $P=0.043$),而鲍曼不动杆菌在呼吸科的检出率呈上升趋势($\chi^2_{趋势}=7.539$, $P=0.006$);鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌在儿科的检出率均未见明显变化($\chi^2_{趋势}$ 分别为0.264、2.312, P 分别为0.607、0.128),详见表2(注:表中未列出全部科室,故合计值 \neq 该年度该菌检出的总株数)。

2.3 NFGNB的标本来源

2010—2019年,该院NFGNB主要来源于呼吸道标本(2719株,占66.69%),其次是分泌物标本(326株,占7.80%)、血液标本(168株,占4.12%)。鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌在血液标本和尿液标本中的检出率呈现上升趋势(血液标本: $\chi^2_{趋势}$ 分别为5.950、6.883, P 分别为0.015、0.009;尿液标本: $\chi^2_{趋势}$ 分别为9.551、13.137, P 分别为0.002、 <0.001),但两者在无菌体液(如胸水、腹水、脑脊液等)标本中的检出率未见明显变化($P>0.05$),详见

表3(注:表中未列出全部标本类型,故合计值 \neq 该年该菌检出的总株数)。此外,嗜麦芽窄食单胞菌和洋葱伯克霍尔德菌在血液标本中检出率分别为2.24%(10株)和3.42%(12株),临床应予以重视。

2.4 NFGNB的耐药趋势分析

2.4.1 鲍曼不动杆菌 鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率由2010年的10%左右上升至2019年的75%左右,耐药率呈明显上升趋势($\chi^2_{趋势}$ 分别为87.153、69.518, $P<0.001$);其对哌拉西林/他唑巴坦和阿米卡星的耐药率也呈现出明显上升趋势($\chi^2_{趋势}$ 分别为4.295、4.056, P 分别为0.038、0.044),但是变化幅度较小;不同于对其他药物耐药率的波动,鲍曼不动杆菌对复方磺胺甲噁唑的耐药率呈下降趋势($\chi^2_{趋势}$ 分别为23.739, $P<0.001$);其对头孢菌素类和喹诺酮类药物的耐药率未见明显波动($P>0.05$),但对头孢菌素类药物的耐药率达78%以上,对喹诺酮类药物的耐药率也超过了70%;其对黏菌素类抗菌药物的耐药率低于1.5%,详见表4(注:表中仅列出了可靠、有效的耐药数据,故菌株数 \neq 该年该菌检出的总株数,下同)。

2.4.2 铜绿假单胞菌 10年间,铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别小于35%和30%,耐药率变

表2 2010—2019年该院NFGNB的科室分布

Tab 2 Distribution of department of NFGNB in the hospital from 2010 to 2019

年份	NFGNB, 株	ICU, 株(%)		神经外科, 株(%)		呼吸科, 株(%)		普外科, 株(%)		小儿科, 株(%)		肿瘤科, 株(%)	
		鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌
2010	352	28(7.95)	11(3.13)	24(6.82)	11(3.13)	16(4.55)	23(6.53)	2(0.57)	17(4.83)	4(1.14)	10(2.84)	6(1.70)	6(1.70)
2011	324	29(8.95)	17(5.25)	21(6.48)	10(3.09)	5(1.54)	20(6.17)	0(0)	10(3.09)	9(2.78)	13(4.01)	1(0.31)	8(2.47)
2012	423	59(13.95)	40(9.46)	35(8.27)	9(2.13)	2(0.47)	22(5.20)	2(0.47)	6(1.42)	9(2.13)	9(2.13)	2(0.47)	9(2.13)
2013	442	88(19.91)	15(3.39)	49(11.09)	8(1.81)	13(2.94)	20(4.52)	3(0.68)	6(1.36)	7(1.58)	12(2.71)	8(1.81)	13(2.94)
2014	322	72(22.36)	5(1.55)	29(9.01)	17(5.28)	12(6.21)	11(4.04)	15(4.66)	18(5.59)	6(1.86)	4(1.24)	3(0.93)	5(1.55)
2015	487	57(11.70)	15(3.08)	51(10.47)	16(3.29)	41(8.42)	35(7.19)	0(0)	6(1.23)	5(1.03)	7(1.44)	10(2.05)	19(3.90)
2016	390	55(14.10)	5(1.28)	52(13.33)	11(2.82)	7(1.79)	35(8.97)	4(1.03)	9(2.31)	4(1.03)	10(2.56)	11(2.82)	11(2.82)
2017	363	17(4.68)	4(1.10)	50(13.77)	20(5.51)	9(2.48)	14(3.86)	2(0.55)	8(2.20)	7(1.93)	6(1.65)	11(3.03)	12(3.31)
2018	493	8(1.62)	5(1.01)	49(9.94)	24(4.87)	16(3.25)	37(7.51)	3(0.61)	14(2.84)	13(2.64)	9(1.83)	12(2.43)	24(4.87)
2019	477	21(4.40)	11(2.31)	28(5.87)	16(3.35)	32(6.71)	35(7.34)	3(0.63)	3(0.63)	10(2.10)	11(2.31)	8(1.68)	15(3.14)
$\chi^2_{趋势}$		43.913	29.551	1.840	4.078	7.539	2.211	0.001	6.198	0.264	2.312	6.217	6.210
P		<0.001	<0.001	0.175	0.043	0.006	0.137	0.972	0.013	0.607	0.128	0.013	0.013

表3 2010—2019年该院NFGNB的标本来源分布

Tab 3 Distribution of specimen sources of NFGNB in the hospital from 2010 to 2019

年份	NFGNB, 株	呼吸道, 株(%)		分泌物, 株(%)		血液, 株(%)		尿液, 株(%)		其他无菌体液, 株(%)	
		鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌
2010	352	89(25.28)	78(22.16)	7(1.99)	20(5.68)	0(0)	3(0.85)	0(0)	1(0.28)	0(0)	4(1.14)
2011	324	66(20.37)	74(22.84)	2(0.62)	13(4.01)	0(0)	4(1.23)	0(0)	2(0.62)	4(1.23)	5(1.54)
2012	423	102(24.11)	117(27.66)	13(3.07)	6(1.42)	0(0)	6(1.42)	1(0.24)	3(0.71)	4(0.95)	2(0.47)
2013	442	163(36.88)	102(23.08)	13(2.94)	17(3.85)	0(0)	7(1.58)	1(0.23)	3(0.68)	9(2.04)	4(0.90)
2014	322	120(37.27)	61(18.94)	11(3.42)	14(4.35)	11(3.42)	6(1.86)	2(0.62)	2(0.62)	3(0.93)	1(0.31)
2015	487	170(34.91)	102(20.94)	7(1.44)	19(3.90)	2(0.41)	9(1.85)	2(0.41)	3(0.62)	3(0.62)	3(0.62)
2016	390	129(33.08)	80(20.51)	6(1.54)	12(3.08)	7(1.79)	3(0.77)	2(0.51)	8(2.05)	4(1.03)	4(1.03)
2017	363	97(26.72)	71(19.56)	14(3.86)	14(3.86)	3(0.83)	13(3.58)	1(0.28)	8(2.20)	7(1.93)	5(1.38)
2018	493	115(23.33)	127(25.76)	6(1.22)	9(1.83)	3(0.61)	18(3.65)	0(0)	10(2.03)	4(0.81)	7(1.42)
2019	477	110(23.06)	130(27.25)	9(1.89)	19(3.98)	5(1.05)	8(1.68)	9(1.89)	9(1.89)	7(1.47)	5(1.05)
$\chi^2_{趋势}$		0.526	0.579	0.109	1.346	5.950	6.883	9.551	13.137	1.131	0.312
P		0.468	0.447	0.741	0.246	0.015	0.009	0.002	<0.001	0.288	0.576

化不大($\chi^2_{趋势}$ 分别为2.950、2.086, P 分别为0.086、0.149);其对阿米卡星、哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、庆大霉素的耐药率均呈下降趋势($\chi^2_{趋势}$ 分别为42.851、15.782、4.660、58.607, P 分别为<0.001、<0.001、0.031、<0.001);其对氨曲南的耐药率呈上升趋势($\chi^2_{趋势}$ =4.572, P =0.032);其对头孢菌素类药物的耐药率未见明显改变(P >0.05)。铜绿假单胞菌对12种常用抗菌药物的耐药率均低于40%,详见表5。

2.4.3 嗜麦芽窄食单胞菌 嗜麦芽窄食单胞对复方磺胺甲噁唑的耐药率呈逐渐下降的趋势,由2010年的29.70%降至2019年的3.60%($\chi^2_{趋势}$ =20.750, P <0.001);2013—2019年,该菌对头孢他啶和左氧氟沙星的耐药率

均较稳定(P >0.05),但其对头孢他啶的耐药率较高(54.70%~74.10%),详见表6。

2.4.4 洋葱伯克霍尔德菌 洋葱伯克霍尔德菌对复方磺胺甲噁唑、美罗培南、头孢他啶的耐药率均呈下降趋势($\chi^2_{趋势}$ 分别为17.051、9.360、13.000, P 分别为<0.001、0.002、<0.001),且从2014年以后,该菌对上述3种药物的耐药率均在15%以下,详见表7。

3 讨论

NFGNB属于条件致病菌,广泛分布于自然界中,过去常常被认定为污染菌,但是随着各种侵入性操作、免疫抑制剂的使用,现在其已经演变成医院感染的重要病原菌之一^[5]。近年来,我国细菌耐药监测网(CARSS)对

表4 2010—2019年该院鲍曼不动杆菌的耐药趋势[株(%)]

Tab 4 Drug resistance trend of *A. baumannii* in the hospital from 2010 to 2019[strain(%)]

抗菌药物	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	$\chi^2_{趋势}$	P
氨苄西林/舒巴坦	10(71.40)	11(78.60)	35(70.00)	145(83.30)	112(77.80)	110(64.30)	72(49.00)	78(63.40)	75(58.60)	102(75.00)	11.283	0.001
哌拉西林/他唑巴坦	51(53.70)	43(57.30)	91(73.40)	150(81.10)	118(78.10)	137(74.90)	116(77.90)	85(66.90)	85(65.40)	112(78.30)	4.295	0.038
头孢他啶	57(58.80)	54(72.00)	98(77.80)	157(84.90)	120(79.50)	138(74.60)	116(77.90)	85(66.90)	85(65.40)	112(78.30)	0.342	0.558
头孢吡肟	54(56.80)	46(62.20)	86(69.40)	158(85.40)	124(82.10)	134(73.60)	116(77.90)	85(66.90)	85(65.40)	112(78.30)	1.726	0.189
头孢唑肟	61(64.20)	55(73.30)	101(80.20)	158(84.90)	122(80.80)	138(74.60)	117(78.50)	87(68.50)	84(65.10)	112(78.30)	1.513	0.219
头孢哌酮/舒巴坦	42(45.20)	26(35.10)	54(45.40)	1(25.00)	5(23.80)	28(20.30)	26(32.50)	37(47.40)	36(38.30)	50(41.70)	0.213	0.644
亚胺培南	10(10.30)	10(13.30)	76(60.30)	139(76.80)	113(74.80)	112(60.50)	110(73.80)	84(66.10)	84(64.60)	108(75.50)	87.153	<0.001
美罗培南	13(13.40)	18(24.00)	77(61.60)	143(77.30)	116(76.80)	114(63.00)	112(75.70)	86(67.70)	81(63.30)	107(75.40)	69.518	<0.001
多黏菌素B	-	-	-	2(1.20)	0(0)	2(1.10)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1.00)	*	*
庆大霉素	59(61.50)	53(70.70)	107(84.90)	154(83.70)	123(81.50)	139(75.10)	120(80.50)	89(71.20)	84(64.60)	112(78.30)	0.230	0.632
阿米卡星	53(55.20)	44(58.70)	102(82.90)	155(83.80)	118(78.10)	138(74.60)	110(73.80)	82(64.60)	65(50.00)	88(61.50)	4.056	0.044
环丙沙星	63(65.60)	54(72.00)	104(83.90)	158(84.90)	122(80.80)	141(76.20)	117(78.50)	85(66.90)	84(64.60)	109(76.20)	2.826	0.093
左氧氟沙星	59(60.80)	51(68.00)	101(82.10)	157(84.90)	114(80.30)	80(69.00)	114(76.50)	84(66.70)	82(63.10)	107(74.80)	1.360	0.244
复方磺胺甲噁唑	64(66.70)	54(73.00)	97(79.50)	155(84.70)	113(74.80)	137(74.50)	114(76.50)	85(66.90)	70(54.30)	82(57.30)	23.739	<0.001

注:“-”表示无数据;“*”表示因为耐药数据偏少,未进行统计学分析

Note:“-”means no data;“*” no statistical analysis due to little data of drug resistance

表5 2010—2019年该院铜绿假单胞菌的耐药趋势[株(%)]

Tab 5 Drug resistance trend of *P. aeruginosa* in the hospital from 2010 to 2019[strain(%)]

抗菌药物	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	$\chi^2_{趋势}$	P
哌拉西林	39(36.80)	32(33.00)	25(18.70)	30(22.70)	5(5.80)	19(14.00)	9(8.80)	12(14.30)	4(23.50)	22(23.90)	15.782	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦	24(22.90)	17(17.20)	12(9.10)	19(14.30)	2(2.40)	13(9.40)	5(4.50)	10(8.90)	19(10.90)	24(14.00)	4.660	0.031
头孢他啶	22(20.60)	22(22.20)	12(8.90)	18(13.50)	4(4.70)	14(10.20)	12(10.70)	14(12.50)	22(12.60)	37(21.50)	0.000	0.996
头孢吡肟	17(16.00)	18(18.20)	19(14.20)	23(17.20)	5(6.00)	19(13.80)	8(7.50)	17(15.60)	26(14.90)	40(23.30)	0.986	0.321
头孢哌酮/舒巴坦	17(16.20)	15(15.20)	13(9.80)	0(0)	0(0)	6(7.10)	1(1.80)	10(16.70)	14(10.10)	17(12.00)	1.168	0.280
氨曲南	23(21.90)	25(25.80)	19(14.30)	27(20.10)	5(5.90)	27(19.60)	19(17.00)	26(23.20)	31(17.90)	58(33.70)	4.572	0.032
亚胺培南	34(31.80)	31(31.30)	28(20.90)	19(14.30)	10(11.60)	21(15.30)	13(11.70)	23(20.50)	31(17.80)	42(25.60)	2.950	0.086
美罗培南	21(19.80)	28(28.60)	24(17.90)	13(10.10)	11(12.90)	22(16.10)	6(5.40)	21(18.90)	23(13.20)	33(19.50)	2.086	0.149
庆大霉素	43(41.00)	36(36.70)	33(26.20)	26(19.50)	10(12.00)	16(11.60)	9(8.00)	16(14.30)	21(12.10)	22(12.80)	58.607	<0.001
阿米卡星	27(25.50)	24(24.20)	35(26.30)	20(14.90)	6(7.00)	9(6.50)	3(2.70)	8(7.20)	17(9.80)	16(9.30)	42.851	<0.001
环丙沙星	22(20.80)	28(28.30)	31(23.10)	27(20.10)	9(10.70)	18(13.10)	15(14.20)	17(15.70)	35(21.10)	41(23.80)	0.412	0.521
左氧氟沙星	35(32.70)	37(37.80)	39(28.90)	28(21.20)	13(15.10)	24(20.90)	19(17.00)	23(20.70)	44(25.40)	48(28.10)	3.428	0.064

表6 2010—2019年该院嗜麦芽窄食单胞菌的耐药趋势[株(%)]

Tab 6 Drug resistance trend of *S. maltophilia* in the hospital from 2010 to 2019[strain(%)]

抗菌药物	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	$\chi^2_{趋势}$	P
头孢他啶	-	-	-	29(54.70)	20(74.10)	35(55.60)	21(63.60)	26(72.20)	20(60.60)	36(70.60)	2.148	0.143
左氧氟沙星	7(19.40)	9(23.10)	4(13.70)	12(21.80)	3(12.00)	10(19.20)	14(40.00)	6(15.80)	7(20.60)	10(18.20)	0.078	0.780
复方磺胺甲噁唑	11(29.70)	12(27.90)	8(16.70)	15(27.30)	4(14.30)	15(22.40)	5(14.30)	2(5.30)	2(5.90)	2(3.60)	20.750	<0.001

注:“-”表示无数据

Note:“-”means no data

表7 2010—2019年该院洋葱伯克霍尔德菌的耐药趋势[株(%)]

Tab 7 Drug resistance trend of *B. cepacia* in the hospital from 2010 to 2019[strain(%)]

抗菌药物	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	$\chi^2_{趋势}$	P
头孢他啶	13(28.30)	9(21.40)	6(20.70)	4(16.70)	3(10.30)	1(2.60)	1(3.10)	6(15.00)	3(7.00)	2(8.70)	13.000	<0.001
美罗培南	10(22.20)	7(16.70)	4(12.10)	3(12.50)	4(14.30)	0(0)	1(3.10)	4(10.00)	3(7.70)	1(4.30)	9.360	0.002
复方磺胺甲噁唑	10(22.20)	9(21.40)	6(20.00)	3(12.50)	1(3.40)	1(2.60)	0(0)	5(12.50)	1(2.30)	1(4.30)	17.051	<0.001

全国各类病原菌耐药数据进行逐年统计,但未对多个年份的数据进行汇总、分析,亦未对国内各城市的耐药数据进行总结。鉴于各地区耐药数据存在区域性差异,全国总体耐药数据的分析对不同地域经验性抗感染防控的指导可能存在一定局限性。因此,本文对该三级甲等医院2010—2019年的耐药数据进行了汇总,考虑到该院住院病床数超过1500张,为CARSS首批耐药监测网单位,且为华中地区规模最大的医疗机构,加之该地区人口流动性小,故数据具有一定的地域代表性,可为该地区感染防控提供一定的参考依据。

本研究结果显示,该院2010—2019年NFGNB的检出率为15.45%,其中98.14%的NFGNB来源于住院患者,且主要为年龄 ≥ 60 岁的患者(占45.03%)。所有检出的NFGNB中,以鲍曼不动杆菌的检出率最高,达33.33%;其次是铜绿假单胞菌,为31.13%。这与廖一群等^[6]的研究结果基本一致。本研究对10年数据的分析显示,铜绿假单胞菌的检出率呈上升趋势,笔者分析其原因可能为该菌黏附力强,易成为定植菌,且培养要求低、容易被检出,因此临床科室需根据患者的病情进一步判断送检样本中分离的铜绿假单胞菌是否为致病菌,特别是有菌部位送检的标本(如呼吸道标本)。

本研究结果显示,该院NFGNB检出最多的临床科室为ICU,与Ali Z等^[7]的研究结果一致。同时本研究结果还显示,鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌在肿瘤科的检出率呈现上升趋势。此类菌种的检出与患者基础疾病类型及病情严重程度密切相关,如气管插管、免疫制剂应用以及慢性阻塞性肺疾病、神经系统疾病等都是患者感染NFGNB的危险因素^[8-9]。由于部分患者免疫功能低下、易受感染,故收治此类患者的科室(尤其是ICU和肿瘤科)应特别关注感染的危险因素,如对行气管插管、留置鼻饲管等的患者加强感染防控、手卫生监控,以避免病原菌通过导管或医务人员进行传播。本研究发现,该院神经外科的NFGNB检出率仅次于ICU,可能与该院神经外科收治患者的自身风险因素(如手术和介入治疗多、病情危重、多伴有心肺功能疾病等)有关,故该科室应注意加强NFGNB致院内感染的风险防范。此外,值得重视的是,本研究对10年数据的分析显示,铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌引起血流感染呈增加趋势,由于这两种病原菌所致血流感染病死率较高(鲍曼不动杆菌:30%~80%,铜绿假单胞菌:超过30%^[10-11]),世界卫生组织已将其列为医院感染需重点关注的病原菌^[12]。因此,临床应将加强风险因素管控,如血液透析、实体器官移

植、基础疾病治疗等,有助于降低NFGNB所致血流感染死亡的风险。

鲍曼不动杆菌易发生多重耐药。本研究结果显示,除头孢哌酮/舒巴坦外,该菌对头孢菌素类、喹诺酮类、氨基糖苷类药物均表现为高度耐药,耐药率均在50%以上;10年来鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南耐药率呈现明显的上升趋势,截至2019年,其耐药率已从2010年的13%左右上升至75.50%、75.40%,与2018年中国细菌耐药监测网(CHINET)报道的耐药率相当^[13]。鲍曼不动杆菌显示出对以上多种抗菌药物的高度耐药,直接导致临床治疗其相关感染面临选药困难的局面,同时也增加了患者死亡的风险^[10]。对于医疗机构而言,加强鲍曼不动杆菌院内传播的防控、进一步推动抗菌药物的合理使用迫在眉睫;此外,耐碳青霉烯类(如亚胺培南和美罗培南)鲍曼不动杆菌的检出率逐年升高,更加大了临床治疗的难度^[10]。然而,在分离菌株对碳青霉烯类抗菌药物敏感的情况下,该类抗菌药物仍然是治疗的首选方案^[14]。由于鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率均较低,因此对于碳青霉烯类耐药的鲍曼不动杆菌,头孢哌酮/舒巴坦可能是医师的治疗选择之一;此外,由于该菌对黏菌素类药物的耐药率不到1.5%,故对于重症患者,黏菌素类药物联合其他敏感药物可作为经验性抗感染治疗的用药选择之一。

铜绿假单胞菌对多种抗菌药物天然耐药,同时具有多重耐药性。本研究结果显示,相较于鲍曼不动杆菌严重的耐药性,10年间铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别低于35%和30%,且耐药率未见明显改变。值得注意的是,在2013和2014年,该菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率均为0,其主要原因为检测试剂短缺,加之检测基数小、有效数据有限,导致统计的耐药率较低,临床应谨慎解释其耐药趋势变迁。本研究结果还提示,铜绿假单胞菌对氨基糖苷类药物的耐药率呈现下降趋势,且具有较好的敏感性,可作为该菌感染的治疗药物,与李祥鹏等^[15]的研究结果一致。但是,因为氨基糖苷类药物具有耳、肾毒性等副作用,因此在对儿童或者老年患者进行救治时应谨慎使用。此外,由于铜绿假单胞菌的耐药机制较为复杂,且随着抗菌药物的使用,敏感株在治疗3~4d内即可转变为耐药株,故在治疗该菌感染时联合用药逐渐成为共识^[16-17]。本研究结果还显示,哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星等对铜绿假单胞菌均具有较高的抑制活性,可作为该菌感染的经验性治疗药物。

嗜麦芽窄食单胞菌和洋葱伯克霍尔德菌对多种抗菌药物天然耐药,且由于两种菌株广泛存在于医院环境中,可引发呼吸道感染、伤口感染以及尿路系统感染等,无疑会对长期住院、免疫力低下的易感染患者造成极大威胁^[18-19]。本研究结果显示,嗜麦芽窄食单胞菌对复方磺胺甲噁唑的耐药率逐渐呈现下降趋势;对左氧氟沙星的耐药率在小幅波动后,近3年(2017—2019年)内均在20%以下。洋葱伯克霍尔德菌对常用的复方磺胺甲噁唑、美罗培南、头孢他啶的耐药率也均呈现下降趋势,且从2014年以后,该菌对上述3种药物的耐药率均在15%以下。此外,嗜麦芽窄食单胞菌和洋葱伯克霍尔德菌在血液标本中的检出率分别为2.24%和3.42%,提示这2种病原菌所致血流感染也应得到临床的重视。

综上所述,NFGNB是引起院内感染的重要病原菌;2010—2019年,该院NFGNB的检出率虽呈下降趋势,但是鲍曼不动杆菌多重耐药和广泛耐药情况较为严重,且鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌引起的血流感染有所增加。临床在抗感染治疗时,除减少感染风险因素外,还需根据药敏试验结果合理选用头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星、左氧氟沙星、头孢他啶等敏感药物,同时应严格实施院内感染防控,以降低耐药菌的感染与传播。

参考文献

[1] RUBIN SJ, GRANATO PA, WASILAUSKAS BL, et al. *Glucose nonfermenting Gram-negative bacteria: manual of clinical microbiology*[M]. 4th edition. Washington D. C.: American Society for Microbiology, 1985:330-349.

[2] GALES AC, JONES RN, FORWARD KR, et al. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY antimicrobial surveillance program: 1997-1999[J]. *Clin Infect Dis*, 2001. DOI: 10.1086/320183.

[3] Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*[S]. 2019-01.

[4] Becton, Dickinson and Company. *Phoenix system: user's manual*[S]. 2017-04.

[5] BITEW A. High prevalence of multi-drug resistance and extended spectrum beta lactamase production in non-fermenting Gram-negative bacilli in ethiopia[J]. *Infect Dis: Auckl*, 2019. DOI: 10.1177/1178633719884951.

[6] 廖一群, 江丽霞, 凌宝殿, 等. 2015—2017年非发酵菌临床分布特点和耐药性变迁[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(10):2410-2412.

[7] ALI Z, MUMTAZ N, NAZ SA, et al. Multi-drug resistant

Pseudomonas aeruginosa: a threat of nosocomial infections in tertiary care hospitals[J]. *J Pak Med Assoc*, 2015, 65(1):12-16.

[8] 孙成春, 公衍文, 郝俊文, 等. 2009—2013年鲍氏不动杆菌临床分布与耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(20):4580-4582.

[9] 谢丽佳, 董艳婷, 王崇刚. 多药耐药鲍曼不动杆菌的临床研究现状[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2016, 10(23):3659-3662.

[10] SHARGIAN-ALON L, GAFTER-GVILI A, BEN-ZVI H, et al. Risk factors for mortality due to *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with hematological malignancies: a retrospective study[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(11):2787-2792.

[11] RECIO R, MANCHEÑO M, VIEDMA E. et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* and impact of antimicrobial resistance and bacterial virulence[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020. DOI:10.1128/AAC.01759-19.

[12] WHO. *Public health importance of antimicrobial resistance*[EB/OL]. [2020-09-28]. http://www.who.int/drug-resistance/AMR_Importance/en.

[13] 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.

[14] MANCHANDA V, SANCHAITA S, SINGH N. Multi-drug resistant *acinetobacter*[J]. *J Glob Infect Dis*, 2010, 2(3):291-304.

[15] 李祥鹏, 秦贤, 荆凡波, 等. 我院2004—2016年3种非发酵革兰氏阴性杆菌耐药性分析[J]. *中国药房*, 2018, 29(6):790-794.

[16] 范欣, 刘亚丽, 徐英春. 亚胺培南单药治疗铜绿假单胞菌引起的重症腹腔感染导致快速耐药1例[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(8):639-640.

[17] HAMMER KL, JUSTO JA, BOOKSTAVER PB, et al. Differential effect of prior β -lactams and fluoroquinolones on risk of bloodstream infections secondary to *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017, 87(1):87-91.

[18] 王楠, 薛婧, 朱少静, 等. 2017—2018年某院分离114株嗜麦芽窄食单胞菌的耐药性分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(17):1800-1803.

[19] 郜偈薇, 李轶, 袁有华, 等. 洋葱伯克霍尔德菌院内感染的临床分布及耐药性分析[J]. *河南科技大学学报(医学版)*, 2019, 37(1):67-69.

(收稿日期:2020-07-16 修回日期:2020-09-28)

(编辑:张元媛)