DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.04.011

某三级医院耐碳青霉烯肠杆菌目细菌的分布和耐药性*

李　霞[1]　刘入华[2]　刘艳飞[2]　朱元祺[2△]

([1] 临沂市中心医院,临沂 276400;[2] 青岛大学附属医院,青岛 266003)

摘　要　目的　了解某三级医院分离的耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)的分布和耐药表型,为合理用药提供依据。**方法**　通过布鲁克质谱仪和 Vitek Compact 对 2019 年 1 月-2021 年 11 月期间分离的所有肠杆菌目细菌进行鉴定和药敏试验。临床资料分析采用回顾性方法。**结果**　从 2019 年 1 月到 2021 年 11 月,共分离出 169 株 CRE,检出率为 1.64%(169/10274)。在这些 CRE 菌株中,大肠埃希菌(CR-ECO)、肺炎克雷伯菌(CR-KPN)和阴沟肠杆菌分别占 62.72%(106/169)、20.71%(35/169)和 10.65%(18/169),主要分离自尿液(68 株)、痰液(35 株)和血液(24 株)。CRE 分离的主要科室是 ICU(32 株)、泌尿外科(24 株)和肾内科(19 株)。药敏结果显示,除了对替加环素都敏感外,这 169 株 CRE 对头孢类、碳青酶烯类、喹诺酮类和氨基糖苷类抗菌药物呈现不同程度的耐药。**结论**　该医院 CRE 检出率低于全国平均水平,但呈现多重耐药。有必要加强对耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌的监测,预防 CRE 菌株的流行传播和暴发。

关键词　碳青霉烯酶;肠杆菌目;分布;耐药

中图分类号:R446.5　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1000-9760(2022)08-274-04

Distribution and drug resistance of carbapenem-resistant Enterobacterales in a grade-3 hospital

LI Xia[1], *LIU Ruhua*[2], *LIU Yanfei*[2], *ZHU Yuanqi*[2△]

([1] *Linyi Central Hospital*, *Linyi* 276400, *China*;

[2] *The Affiliated Hospital of Qingdao University*, *Qingdao* 266003, *China*)

Abstract: ***Objective***　To investigate the distribution and drug resistance phenotype of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) isolated from a Grade-3 hospital, and to provide evidence for rational drug use. ***Methods***　All Enterobacteriaceae bacteria isolated between January 2019 and November 2021 were identified using Bruker mass spectrometer and antimicrobial susceptibility testing (AST) were performed using Vitek2 Compact system. Clinical data were analyzed retrospectively. ***Results***　From January 2019 to November 2021, 169 CRE strains were isolated from clinical specimens in the hospital, and the detection rate of the CRE was 1.64% (169/10274). Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and Enterobacter cloacae are accounted for 62.72% (106/169), 20.71% (35/169) and 10.65% (18/169) of these CRE strains, respectively. These CRE strains were mainly isolated from urines (68 strains), sputums (35 strains) and blood (24 strains). And these strains were mainly isolated from the departments of ICU (32 strains), urology (24 strains) and nephrology (19 strains). The results of AST demonstrated that the 169 CRE strains showed different degrees of drug resistance to cephalosporins, carbapenems, quinolones and aminoglycosides except for tigecycline. ***Conclusion***　The detection rate of CRE in this hospital was lower than that of the national deteciton average, but these CRE strains showed multiple drug resistance phenotype. Therefore, it is necessary to strengthen the surveillance of carbapenem-resistant Enterobacterale so as to prevent the epidemic spread and outbreak of the CRE strains.

Keywords: Carbapenemase; Enterobacterales; Distribution; Drug resistance

*[基金项目]青岛大学附属医院"临床医学+X"科研项目(2019-3399)

△[通信作者]朱元祺, E-mail: zyudotaliyun@163.com,

肠杆菌目细菌是引起临床患者感染和医院感染的常见菌。碳青霉烯类抗菌药物常常用于治疗由肠杆菌目细菌所引起的中度或重症感染，但随着该类药物在临床治疗中的广泛应用等因素，导致临床分离的耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌（Carbapenem-Resistant Enterobacterales ，CRE）逐年增加，从而使临床抗感染治疗面临诸多的难题和挑战[1-2]。因此，为了解某医院 CRE 的检出率和科室分布以及对常用抗菌药物的耐药情况，我们对 2019 年 1 月-2021 年 11 月期间某三级医院临床送检标本分离的 CRE 进行回顾性分析，以期为临床抗感染治疗和医院感染防控工作提供指导信息。

1　资料和方法

1.1　标本来源

某三级医院 2019 年 1 月～2021 年 11 月期间临床科室送检的标本，包括血液、尿液、痰液等。细菌培养按照全国临床检验操作规程进行[3]。

1.2　仪器与试剂

细菌鉴定采用布鲁克质谱分析仪 Microflex。药敏实验采用法国生物梅里埃 VITEK-2 Compact 系统，药敏结果判定标准依据 CLSI-2021[4]。仪器药敏质控株为大肠埃希菌 ATCC25922 和肺炎克雷伯菌 ATCC700603，为本实验室保存。

1.3　统计学方法

采用 WHONET 5.6 进行统计分析。首先剔除患者分离的重复菌株，然后逐项统计分析。数据统计时，CRE （Carbapenem-Resistant Enterobacterales）的定义参照美国 CDC 于 2015 年颁布的标准，即菌株对厄他培南、亚胺培南和美罗培南任一耐药。

2　结果

2.1　CRE 菌株检出率和构成比

3 年临床标本共分离出肠杆菌目细菌 10274 株（剔除同一患者分离的重复菌株），其中 CRE169 株，占 1.64%（169/10247）。另外，2019 年、2020 年 2021 年 CRE 的检出率分别为 1.71%（54/3161），2%（61/3045）和 1.33%（54/4068）。在这 169 株 CRE 中，菌株构成比为前三位的是大肠埃希菌（62.72%，106/169）、肺炎克雷伯菌（20.71%，35/169）和阴沟肠杆菌（10.65%，18/169）。此外，耐碳青霉烯类大肠埃希菌（CR-ECO）和肺炎克雷伯菌（CR-KPN）分别占 2.23%（106/4761）和 0.99%（35/3552）。见表 1。

表 1　各个菌种的 CRE 检出率和构成比

菌种	菌株数	CRE 株数	CRE 检出率/%	CRE 构成比/%
大肠埃希菌	4761	106	2.23	62.72
肺炎克雷伯菌	3552	35	0.99	20.71
阴沟肠杆菌	636	18	2.83	10.65
黏质沙雷菌	186	6	3.23	3.55
植生拉乌尔菌	4	2	50	1.18
产气肠杆菌	229	1	0.44	0.59
彭氏变形菌	6	1	16.67	0.59
其他	900	0	0	0
合计	10274	169	1.64	100

2.2　CRE 菌株标本来源和科室分布

标本来源居前五位的是尿液（40.24%，68/169）、痰液（20.71%，35/169）、血液（14.20%，24/169）、分泌物（7.69%，13/169）和脓液（5.92%，10/169）。另外，这 169 株 CRE 分离自 30 个临床科室，检出率居前五位的科室分别为 ICU（18.93%，32/169）、泌尿外科（14.20%，24/169）、肾内科（11.24%，19/169）、神经外科（7.69%，13/169）和普外科（5.92%，10/169）。

2.3　CRE 菌株对临床常用抗菌药物的耐药性

这 169 株 CRE 对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林、头孢呋辛、头孢曲松、头孢西丁、厄他培南均 100%耐药，但对替加环素都敏感，对其他抗生素也呈现不同程度的耐药。耐碳青酶烯类大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌对常用抗菌药物的耐药率。见表 2。

3　讨论

碳青霉烯类耐药的肠肝菌目细菌的检出率近年来在全球范围内持续增长，由于其高死亡率，已构成了严重的公共卫生威胁[5]。全国细菌耐药监测网 2014-2019 年细菌耐药性监测报告显示，耐碳青霉烯类大肠埃希菌（CR-ECO）2014-2019 检出率为 1.4%～1.9%，但耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌（CR-KPN）检出率从 2014 年的 6.4%上升至 2019 年的 10.9%[6]。耐亚胺培南大肠埃希菌的检出率在不同等级医院中变化不大，且均低于 2%。然而，耐亚胺培南肺炎克雷伯的检出率在不同等级医院中都呈现了明显的上升趋势。其中，在二级医院由 3.6%上升至 5.3%，而在三级医院由4.9%上升至11.1%[7]。此外，CHINET 2019 年监测数据也

表 2　CRE 主要菌种对常用抗菌药物的耐药性

抗菌药物	大肠埃希菌(n=106)			肺炎克雷伯菌(n=35)			阴沟肠杆菌(n=18)		
	R/%	I/%	S/%	R/%	I/%	S/%	R/%	I/%	S/%
氨苄西林	100.0	0	0	100.0	0	0	100.0	0	0
氨苄西林/舒巴坦	100.0	0	0	100.0	0	0	100.0	0	0
哌拉西林/他唑巴坦	90.74	8.33	0.93	90.91	6.06	3.03	55.56	33.33	11.11
头孢哌酮/舒巴坦	100.0	0	0	91.18	8.82	0	70.59	23.53	5.88
头孢唑啉	100.0	0	0	100.0	0	0	100.0	0	0
头孢呋辛	100.0	0	0	100.0	0	0	100.0	0	0
头孢曲松	100.0	0	0	100.0	0	0	100.0	0	0
头孢他啶	99.06	0.94	0	94.12	2.94	2.94	100.0	0	0
头孢吡肟	100.0	0	0	96.77	0	3.23	57.14	7.14	35.71
头孢西丁	100.0	0	0	100.0	0	0	100.0	0	0
氨曲南	69.81	0	30.19	93.94	0	6.06	72.22	5.56	22.22
厄他培南	100.0	0	0	100.0	0	0	100.0	0	0
亚胺培南	95.28	0.94	3.77	72.73	9.09	18.18	35.29	5.88	58.82
美洛培南	96.23	0	3.77	78.79	3.03	18.18	35.29	11.76	52.94
阿米卡星	31.19	0	68.81	24.24	0	75.76	23.53	5.88	70.59
妥布霉素	58.72	10.09	31.19	41.18	17.65	41.18	38.89	22.22	38.89
庆大霉素	66.97	1.83	31.19	54.55	0	45.45	33.33	11.11	55.56
环丙沙星	97.17	2.83	0	93.94	0	6.06	64.71	11.76	23.53
左旋氧氟沙星	95.28	3.77	0.94	90.91	3.03	6.06	58.82	11.76	29.41
复方新诺明	88.07	0	11.93	63.89	0	36.11	52.63	0	47.37
替加环素	0	0	100.0	0	0	100.0	0	0	100.0
呋喃妥因	16.07	41.07	42.86	75.0	12.5	12.5	0	100.0	0

表明大多数肠杆菌目细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率在 10%以下,但克雷伯菌属细菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 24.5% 和 25.9%,且趋于较高的上升水平[8]。

本研究 2019 年 1 月-2021 年 11 月共分离出 169 株 CRE,占 1.64%(169/10247)。其中,2019 年、2020 年和 2021 年的检出率分别为 1.71%(54/3161)、2%(61/3045)和 1.33%(54/4068),明显低于全国细菌耐药性监测(2014-2019)数据中[6]的平均水平,这种差别一部分原因可能与不同地区的经济、人口和医疗水平等因素有关;另一部分可能与医院感染管理部门严格管控有关,如对 ICU 高危患者主动监测是否携带 CRE,一旦发现 CRE 实验室及时报告临床,根据药敏结果合理使用抗菌药物,对患者实施接触隔离措施以防交叉感染,院感部门加强医务人员手卫生依从性检测及环境卫生消毒,并不断持续改进。

在这 169 株 CRE 中,大肠埃希菌(CR-ECO)、肺炎克雷伯菌(CR-KPN)和阴沟肠杆菌分别占 62.72%(106/169),20.71%(35/169)和 10.65%(18/169),以 CR-ECO 为主。另外,本研究的 CR-ECO 和 CR-KPN 占各自分离的 2.23%(106/4761)和 0.99 %(35/3552)。与全国细菌耐药监测网数据比较,本研究的 CR-ECO 分离率与全国平均分离率基本一致,但 CR-KPN 的分离率明显低于全国的平均分离率。本研究结果也与徐璇等[9]报道结果的不一致,即北京地区分离的 CRE 也以 CR-KPN 为主(占 66.32%),这可能与两所医院的地域不同和/或患者来源不同等因素有关。

本研究的 CRE 菌株主要分离自重症监护室、泌尿外科和肾内科住院患者,但在医院 30 多个科室也都有 CRE 检出,呈现了多个科室的散发,其原因有待进一步研究,但这结果表明医院对 CRE 的医院感染防控工作不容忽视。另外,本研究 CRE 以 CR-ECO 分离株占多数,主要分离自患者的尿液(40.24%)、痰液(20.71%)和血液(14.20%),这可能与重症监护室、泌尿外科和肾内科的患者病情重、广泛使用抗菌药物和进行尿管插管等侵入性操

作有关。冯渐焘对某教学医院 2014 年 1 月-2020 年 6 月分离的 56 株 CR-ECO 进行研究,这些菌株也主要分离自尿液(41%)、痰液(19%)和血液(16%)[10]。这与本文的结果基本相一致。由于本研究未进行碳青霉烯酶基因型和菌株间的同源性检测,尚不能确定重症监护室、泌尿外科和肾内科这三个科室以及尿液标本分离率高的确切原因,这有待于下一步研究。

本研究的药敏结果显示,这 169 株 CRE 除了对替加环素都敏感外,对头孢菌素类、碳青霉烯类、喹诺酮类和氨基糖苷类抗菌药物呈现不同程度的耐药,即表现多重耐药表型。另外,也有研究报道,携带不同碳青霉烯酶基因型的 CRE 菌株对常用抗菌药物的耐药率不同,即 CRE 菌株的基因型与耐药表型相关联[11]。然而,由于本研究未进行基因型分析,尚不能细致分析,但这提示我们在今后的工作中无论是对于临床治疗上的用药,还是对于医院感染的防控工作,都十分有必要检测 CRE 菌株携带的耐药基因类型,以便更合理地使用抗菌药物和针对性采取预防措施。

综上所述,本研究的三级医院的 CRE 检出率低于全国平均水平,以 CR-ECO 分离株为主,可在重症监护室、泌尿外科和肾内科等多个科室中分布,并这些 CRE 菌株呈现多重耐药表型。因此,有必要进一步加强对耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌的监测,以预防可能由该菌引起的医院感染的流行和暴发。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] 迟小惠. 肠道定植产 KPC-2 肺炎克雷伯菌的耐药与分子特征研究[D]. 济南:山东大学,2020.

[2] Han R, Shi Q, Wu S, et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 314. DOI: 10. 3389/fcimb. 2020. 00314.

[3] 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,2006:11.

[4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Twentyseventh informational supplement, M100S, 31st Edition, 2021:34-47.

[5] Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace[J]. J Infect Dis, 2017, 215(suppl_1):S28-S36. DOI:10. 1093/infdis/jiw282.

[6] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志,2021,20:15-31.

[7] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年不同等级医院细菌耐药监测报告[J]. 中国感染控制杂志,2021,20(2):95-111.

[8] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2020,20(3):233-243. DOI:1 0. 16718/j. 1009-7708. 2020. 03. 001.

[9] 徐旋,李刚,贾天野,等. 北京与银川两家医院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的流行特征研究[J]. 中国抗生素杂志,2020,45(10):1070-1077. DOI:10. 13461/j. cnki. cja. 006910.

[10] 冯渐焘. 碳青霉烯类耐药的大肠埃希菌耐药机制及其基因环境的研究[D]. 青岛:青岛大学,2021.

[11] 宋林键,叶丽艳,赵强,等. 利用 GeneXpert 法检测耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药基因及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(24):2999-3002. DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 24. 014.

(收稿日期　2022-04-09)

(本文编辑:甘慧敏)