

文章编号: 1001-8689(2019)07-0860-04

2015—2017 年某儿童医院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌分布及耐药性分析

王俊 高凯杰 张玲

(郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院, 郑州 450018)

摘要: **目的** 分析某三甲儿童医院临床标本分离耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 (CRE) 的分布及耐药情况, 为临床抗感染治疗及医院感染防控提供参考。**方法** 收集 2015 年 1 月 1 日—2017 年 12 月 31 日期间住院患儿临床标本分离出 CRE 菌株的药敏数据及相关资料, 对数据进行统计分析。**结果** 住院患儿临床标本共分离 CRE 菌株 723 株, 总检出率 15.47%, 主要为肺炎克雷伯菌 590 株、大肠埃希菌 77 株、阴沟肠杆菌 15 株。标本类型主要为痰液 535 株、血液 43 株、肺泡灌洗液 35 株。CRE 菌株分布广泛, 科室来源主要为新生儿重症监护室、早产儿病房、内科监护室。CRE 对 β -内酰胺类抗菌药物耐药率在 90% 以上, 对氨基糖苷类、喹诺酮类、四环素等抗菌药物耐药率在 81% 以下。**结论** CRE 菌株的检出率呈现出较高水平, CRE 的临床分布广泛且对常用抗菌药物耐药率高, 应多部门联动加强对 CRE 的监测与防控, 合理应用抗菌药物。

关键词: 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌; 临床分布; 耐药性

中图分类号: R978.1, R378 **文献标志码:** A

Analysis of bacterial distribution and drug resistance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a children's hospital from 2015 to 2017

Wang Jun, Gao Kai-jie and Zhang Ling

(Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018)

Abstract Objective To analyze the distribution and drug resistance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in clinical specimens in a tertiary children's hospital, and provide reference for clinical anti-infective treatment, prevention, and control of nosocomial infections. **Methods** The drug susceptibility data and related data of CRE strains were collected from clinical specimens of hospitalized children from January 1, 2015 to December 31, 2017, and the data was statistically analyzed. **Results** A total of 723 CRE strains were isolated from clinical specimens of hospitalized children. The total detection rate was 15.47%, including 590 strains of *Klebsiella pneumoniae*, 77 strains of *Escherichia coli*, and 15 strains of *Enterobacter cloacae*. The specimen types were mainly 535 sputum, 43 blood sputum, and 35 alveolar lavage fluid. CRE strains were widely distributed, and the main sources of the departments were neonatal intensive care unit, premature infant ward, and pediatric intensive care unit. The resistance rate of CRE to β -lactam antibiotics was more than 90%, and the resistance rate to antibiotics such as aminoglycosides, quinolones and tetracycline was less than 81%. **Conclusions** The detection rate of CRE strains was high. The clinical distribution of CRE was extensive and the resistance rate to commonly used antibiotics was high. The monitoring and prevention of CRE should be strengthened by Multi-sector linkage, and antibacterial drugs should be used rationally.

Key words Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; Clinical distribution; Drug resistance

收稿日期: 2018-09-04

作者简介: 王俊, 女, 生于 1967 年, 学士, 副主任护师, 主要从事医院感染预防与控制研究, E-mail: wangjun611126@163.com

随着抗菌药物的广泛应用,耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)的检出率不断上升,耐药性越来越严重^[1],给临床抗感染治疗带来新的难题^[2]。成人患者和儿童患者在病原菌的构成和耐药性方面各自存在一定的特点^[3]。为了更好的指导临床抗感染治疗及医院感染防控工作,本研究对2015年1月1日—2017年12月31日期间郑州大学附属儿童医院住院患儿临床标本分离出 CRE 菌株的药敏数据及相关临床资料进行总结与分析,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 材料来源

收集2015年1月1日—2017年12月31日期间郑州大学附属儿童医院临床各科室临床标本分离出的 CRE 菌株。CRE 的定义参考美国疾病控制与预防中心(CDC)2015年医疗机构 CRE 防控指南:CRE 是对任何碳青霉烯类抗菌药物耐药(即多利培南、美罗培南或亚胺培南最小抑制浓度(minimal inhibitory concentration, MIC) ≥ 4mcg/mL,或厄他培南 MIC ≥ 2mcg/mL)或产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌。剔除同一患儿相同部位分离的重复菌株。标本来源包括痰液、血液、尿液、脓液、引流液等。

1.1.2 培养基

分离培养用哥伦比亚血琼脂平板、巧克力平板,药敏试验用 MH 琼脂,为郑州安图公司商品。

1.1.3 抗菌药物纸片和 E 试验条

抗菌药物纸片均为英国 Oxoid 公司商品。亚胺培南、美罗培南 E 试验条为郑州安图公司商品。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集及细菌培养

严格遵照《全国临床检验操作规程》^[4]进行临床标本采集及细菌分离培养。

1.2.2 鉴定及药敏试验

病原菌鉴定应用德国 Bruker Maldi Microflex 质谱仪或 BD Phoenix 100 系统。药敏试验参照 2017 年美国临床和实验室标准化委员会(CLSI)推荐的方法进行,采用自动化仪器法(BD Phoenix 100 系统)。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.2.3 耐药机制检测

按 CLSI 推荐的纸片法筛选和酶抑制剂增强确证试验检测大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷

伯菌和奇异变形菌中产 ESBL 菌株。肠杆菌科菌碳青霉烯酶检测采用 CLSI 推荐的改良 Hodge 试验、Carba NP 或 mCIM 等方法。

1.2.4 数据分析

使用 WHONET 5.6 及 SPSS 19.0 软件进行数据的统计分析。

2 结果

2.1 2015—2017 年 CRE 菌株检出率情况

2015 年 1 月 1 日—2017 年 12 月 31 日共分离出肠杆菌细菌 4673 株,其中 CRE 菌株 723 株,总检出率为 15.47%,2015 年 CRE 的检出率为 16.71%,2016 年 CRE 检出率为 17.87%,与 2015 年相比上升,差异无统计学意义($P > 0.05$);2017 年 CRE 检出率为 12.63%,与 2016 年相比下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各年 CRE 的检出率见表 1。

2.2 2015—2017 年 CRE 菌株分布情况

723 株 CRE 菌株主要为:肺炎克雷伯菌 590 株(81.60%),大肠埃希菌 77 株(10.65%),阴沟肠杆菌 15 株(2.07%),产酸克雷伯菌 13 株(1.80%),产气肠杆菌 7 株(0.97%)、弗氏柠檬酸杆菌 6 株(0.83%)及沙门菌 5 株(0.69%)等,各年度检出 CRE 菌株菌种分布情况见

表 1 2015—2017 年 CRE 细菌检出率
Tab. 1 Detection rate of CRE bacteria in 2015—2017

年份	肠杆菌科细菌 / 株	CRE 细菌 / 株	检出率 / %	χ^2	P
2015	1221	204	16.71	19.874	<0.001
2016	1584	283	17.87		
2017	1868	236	12.63		
合计	4673	723	15.47		

表 2 2015—2017 年 CRE 菌株菌种分布及构成比
Tab. 2 Distribution and composition of CRE strains in 2015—2017

病原菌	2015 年		2016 年		2017 年		合计	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
肺炎克雷伯菌	160	78.43	225	79.51	205	86.86	590	81.60
大肠埃希菌	30	14.71	32	11.31	15	6.36	77	10.65
阴沟肠杆菌	5	2.45	6	2.12	4	1.69	15	2.07
产酸克雷伯	2	0.98	7	2.47	4	1.69	13	1.80
产气肠杆菌	0	0.00	3	1.06	4	1.69	7	0.97
弗氏柠檬酸杆菌	3	1.47	3	1.06	0	0.00	6	0.83
沙门菌	1	0.49	3	1.06	1	0.42	5	0.69
奇异变形菌	0	0.00	1	0.35	2	0.85	3	0.41
黏质沙雷菌	1	0.49	1	0.35	0	0.00	2	0.28
成团泛菌	1	0.49	1	0.35	0	0.00	2	0.28
其他	1	0.49	1	0.35	1	0.42	3	0.41
合计	204	100.00	283	100.00	236	100.00	723	100.00

表 2。

2.3 2015—2017 年 CRE 菌株标本来源分布情况

723 株 CRE 菌株标本来源主要为痰液、血液、肺泡灌洗液、尿液、脓液等，各年度 CRE 菌株标本来源分布见表 3。

2.4 2015—2017 年 CRE 菌株科室来源分布

723 株 CRE 菌株来源自不同科室，其中：新生儿重症监护室 171 株 (23.65%)、早产儿病房 133 株 (18.40%)、内科监护室 115 株 (15.91%)，CRE 菌株的科室来源分布情况详见表 4。

2.5 2015—2017 年 CRE 菌株对临床常用抗菌药物的耐药率

耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌对常用抗菌药物耐药率均较高，对四环素、复方磺胺甲噁唑的耐药率约 30%，对氯霉素耐药率约 60%，对氨基糖苷类抗生素耐药率低于 80%，对其他抗菌药物的耐药率均大于 90%，CRE 菌株对常见抗菌药物耐药性见表 5。

3 讨论

本研究显示，2015—2017 年我院共检出 CRE 菌株 723 株，总检出率为 15.47%。我院 2015 年和 2016 年 CRE 检出率均大于 16%，2017 年 CRE 检出率 12.63% 较 2015 年和 2016 年检出率明显下降，这与 2017 年我院医院感染管理科、各临床科室及微生物实验室高度重视细菌耐药性问题，积极组织召开多重耐药菌相关会议，加强抗菌药物合理应用，积极做好医务人员手卫生及消毒隔离措施落实等方面有关。

我院检出的 CRE 菌株中肺炎克雷伯菌占首位

表 3 2015—2017 年 CRE 菌株标本来源分布

Tab. 3 Constituent ratio of the specimens sources of the CRE from 2015 to 2017

标本	2015 年		2016 年		2017 年		合计	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
痰液	136	66.67	220	77.74	179	75.85	535	74.00
血液	16	7.84	16	5.65	11	4.66	43	5.95
肺泡灌洗液	9	4.41	10	3.53	16	6.78	35	4.84
尿液	11	5.39	13	4.59	9	3.81	33	4.56
脓液	15	7.35	10	3.53	7	2.97	32	4.43
脑脊液	5	2.45	4	1.41	4	1.69	13	1.80
腹水	5	2.45	4	1.41	0	0.00	9	1.24
PICC 管	3	1.47	1	0.35	4	1.69	8	1.11
分泌物	2	0.98	1	0.35	2	0.85	5	0.69
粪便	0	0.00	3	1.06	2	0.85	5	0.69
胸水	2	0.98	1	0.35	2	0.85	5	0.69
合计	204	100.00	283	100.00	236	100.00	723	100.00

表 4 2015—2017 年 CRE 菌株科室来源分布

Tab. 4 Constituent ratio of the departments sources of the CRE from 2015 to 2017

科室	2015 年		2016 年		2017 年		合计	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
新生儿重症监护室	55	26.96	72	25.44	44	18.64	171	23.65
早产儿病房	8	3.92	60	21.20	65	27.54	133	18.40
内科监护室	36	17.65	41	14.49	38	16.10	115	15.91
新生儿内科	23	11.27	19	6.71	19	8.05	61	8.44
外科监护室	27	13.24	15	5.30	9	3.81	51	7.05
小婴儿病房	11	5.39	12	4.24	17	7.20	40	5.53
呼吸科	6	2.94	11	3.89	9	3.81	26	3.60
心血管内科	2	0.98	13	4.59	9	3.81	24	3.32
泌尿外科	5	2.45	9	3.18	4	1.69	18	2.49
胸心外科	8	3.92	3	1.06	2	0.85	13	1.80
普通外科	4	1.96	4	1.41	1	0.42	9	1.24
肾脏风湿科	4	1.96	2	0.71	2	0.85	8	1.11
骨科	4	1.96	2	0.71	2	0.85	8	1.11
内分泌科	0	0.00	6	2.12	2	0.85	8	1.11
神经外科	4	1.96	4	1.41	0	0.00	8	1.11
神经内科	1	0.49	2	0.71	3	1.27	6	0.83
消化内科	1	0.49	4	1.41	1	0.42	6	0.83
急诊综合病房	2	0.98	1	0.35	3	1.27	6	0.83
肿瘤外科	0	0.00	0	0.00	4	1.69	4	0.55
新生儿外科	2	0.98	1	0.35	1	0.42	4	0.55
血液肿瘤科	1	0.49	1	0.35	1	0.42	3	0.41
耳鼻喉科	0	0.00	1	0.35	0	0.00	1	0.14
合计	204	100.00	283	100.00	236	100.00	723	100.00

表 5 2015—2017 年 CRE 菌株对常见抗菌药物耐药性 (%)

Tab. 5 Resistance rate of CRE to antibiotics commonly used in clinic from 2015 to 2017 (%)

	2015 (<i>n</i> =204)	2016 (<i>n</i> =283)	2017 (<i>n</i> =236)	合计
氨苄西林	100.0	100.0	100.0	100.0
哌拉西林	99.0	98.9	97.0	98.3
阿莫西林 / 克拉维酸	98.0	98.6	97.5	98.2
氨苄西林 / 舒巴坦	99.5	98.9	97.9	98.9
哌拉西林 / 三唑巴坦	97.1	96.1	93.7	95.7
头孢唑啉	100.0	100.0	100.0	100.0
头孢他啶	98.0	98.2	94.9	97.2
头孢噻肟	99.5	99.3	97.0	98.8
头孢吡肟	99.5	98.9	96.2	98.3
氨曲南	98.0	93.7	93.7	95.0
亚胺培南	85.8	94.0	98.7	93.2
美罗培南	90.7	94.7	95.4	93.9
阿米卡星	64.7	50.2	58.6	57.2
庆大霉素	83.7	72.9	77.2	77.4
环丙沙星	79.9	77.7	83.5	80.3
左氧氟沙星	77.7	77.3	82.6	79.2
复方磺胺甲噁唑	29.9	30.9	22.4	27.5
氯霉素	69.1	59.9	45.0	57.9
四环素	27.9	29.9	22.0	26.6

(81.60%), 与国内其他医院报道类似^[5], 且 2015—2017 年肺炎克雷伯菌构成比逐年上升, 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌易于在医院环境中定植, 特别是 ICU 病房^[6], 临床科室应积极落实肺炎克雷伯菌常见感染途径的防控措施, 加强病房环境清洁消毒, 减少定植菌的产生。

从标本来源分析, 我院检出的 CRE 菌株主要分离自痰液标本 (74.00%)、血液标本 (5.95%)、肺泡灌洗液标本 (4.84%)、尿液标本 (4.56%) 和脓液标本 (4.43%)。我院检出的 CRE 菌株标本来源第一位为痰液, 第二位为血液, 与张嫫等^[7] 研究报道标本来源一致。通过对临床病例的追踪发现, 呼吸道感染患儿的原因可能与气管插管、患儿免疫力低下、基础疾病重、患儿早产低体重及大量广谱抗菌药物使用有关; 血流感染患儿的原因可能与新生儿、早产儿自身发育不健全, 皮肤屏障、血脑屏障功能差, 加之使用中心静脉置管等侵入性操作使用有关。泌尿道感染患儿多由于导尿管留置引起。因此减少侵入性操作、缩短侵入性操作使用时间、落实侵入性操作预防与控制措施, 有助于减少 CRE 感染几率。

从科室分布分析, 我院所分离的 CRE 菌株主要分布在新生儿重症监护室 (23.65%)、早产儿病房 (18.40%)、内科监护室 (15.91%)、新生儿内科 (8.44%) 及外科监护室 (7.05%), 新生儿与重症患儿是 CRE 的易感人群, 分析可能与这些科室患儿基础疾病严重、侵入性操作多、住院时间长、碳青霉烯类抗菌药物及其他抗菌药物长期应用有关。有学者统计分析^[8] 表明, 各种侵入性操作如气管插管、吸痰、留置导尿管都会增加 CRE 定植与感染的概率。提示在 CRE 预防与控制中应更加关注新生儿及重症患儿, 尤其是使用侵入性操作的患儿。

从 CRE 菌株药敏结果显示, 对 β -内酰胺类抗菌药物耐药率均在 90% 以上, 肠杆菌科细菌对碳青霉烯类耐药的机制主要有以下几个方面: (1) 外膜蛋白 (OmpF、OmpC 等) 的缺失或数量减少; (2) 药物作用的靶位改变, 主要为青霉素结合蛋白 PBP 的改变; (3) 主动外排系统的激活; (4) 产生水解碳青霉烯类抗菌药物的碳青霉烯酶。其中碳青霉烯酶是细菌耐药的主要机制^[9]。对氨基糖苷类、喹诺酮类、四环素等抗生素耐药率略低, 但由于儿童用药局限性, 抗生素应用受到极大限制。Iovleva 等^[10] 研究推荐在临床抗 CRE 菌株感染治疗中, 2 种以上的抗菌药物联

合用药比单药治疗有更好的抗菌效果, 临床可以根据相关指南对 CRE 的选择以多黏菌素、磷霉素及替加环素为基础的联合治疗方案^[11-13], 其中多黏菌素联合碳青霉烯类药物是治疗 CRE 感染较为常用的方案。

我院 CRE 菌株的检出率呈现出较高水平, 并且表现为高度耐药。微生物实验室应加强对 CRE 的监测, 早发现多沟通, 临床科室加强 CRE 防控措施落实, 药学部积极指导临床合理用药, 医院感染管理科加强督导检查, 做到监、管、控措施并举, 针对风险因素采取针对性的防控措施, 减少 CRE 菌株在医院内的产生。

参考文献

- [1] 田磊, 陈中举, 孙自镛, 等. 2005—2014 年 CHINET 肠杆菌属细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 275-283.
- [2] Potter R F, D'Souza A W, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Drug Resist Update*, 2016, 29: 30-46.
- [3] 周聪, 刘亚隼, 张慧, 等. 儿童和成人血流感染病原菌分布及耐药性差异分析 [J]. 中国消毒学杂志, 2017, 34(8): 767-770.
- [4] 尚红, 王疏三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 560-646.
- [5] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性检出 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [6] 王庞, 王蕴. 重症监护病房院内感染患者细菌种类及耐药性分析 [J]. 安徽医学, 2016, 37(9): 1133-1135.
- [7] 张嫫, 董爱英, 汪亚斯, 等. 2013—2017 年临床耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染检测结果分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(5): 553-557.
- [8] 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.
- [9] Ruppé É, Woerther P L, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli[J]. *Ann Intensive Care*, 2015, 5(1): 21.
- [10] Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Clin Lab Med*, 2017, 37(2): 303-315.
- [11] Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(5): 413-431.
- [12] Kaase M, Szabados F, Anders A, et al. Fosfomycin susceptibility in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from Germany[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(6): 1893-1897.