

文章编号: 1001-8689(2021)08-0795-05

深圳某三甲医院2019年ICU病原菌分布及耐药性分析

蒋钟吉¹ 吴劲松¹ 刘雪燕¹ 许智坤¹ 徐勇^{2,*}

(1 暨南大学第二临床医学院, 深圳市人民医院, 深圳 518020; 2 深圳市第二人民医院, 深圳 518035)

摘要: **目的** 分析2019年深圳市人民医院ICU检出病原菌分布情况, 并分析其耐药性, 为ICU治疗重症感染患者提供依据。**方法** 选择深圳市人民医院2019年1-12月ICU检出病原菌524株, 采用WHONET5.6软件进行数据分析。**结果** ICU患者感染的主要病原菌为革兰阴性菌, 共263株(50.2%), 占前5位的分别为鲍曼不动杆菌(11.6%), 铜绿假单胞菌(9.4%), 嗜麦芽寡养单胞菌(6.5%), 大肠埃希菌(7.8%)和肺炎克雷伯菌(6.1%), 且主要分布在呼吸道标本中; 分离出革兰阳性菌157株(30.0%), 真菌104株(19.8%)。我院ICU鲍曼不动杆菌呈高度耐药性, 对碳青霉烯类耐药率>90%, 铜绿假单胞菌近年检出率及耐药率均呈上升趋势, 肠杆菌科细菌中耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CR-KP)达25.0%。**结论** 我院2019年ICU的不同标本病原菌分布不同, 以革兰阴性菌为主, 治疗多重耐药菌(MDR)主要应用药物为替加环素和多黏菌素。应加强病原菌监测及耐药分析, 及时关注新型抗菌药物(加酶抑制剂、新型头孢菌素)研发和更新, 为临床提供精准指导。

关键词: 重症监护病房; 病原菌; 耐药性; 新型抗生素

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Distribution and drug resistance of pathogens in ICU of a major hospital in Shenzhen in 2019

Jiang Zhong-ji¹, Wu Jin-song¹, Liu Xue-yan¹, Xu Zhi-kun¹, and Xu Yong²

(1 The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020;

2 Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035)

Abstract Objective To analyze the distribution and drug resistance rate of pathogens detected in the intensive care unit (ICU) of Shenzhen People's Hospital in 2019, which provides guidance for treatment of patients with severe infection. **Method** A total of 524 pathogens were isolated in the ICU of Shenzhen People's Hospital from January to December 2019. The WHONET5.6 was used for data analysis. **Result** The pathogens were mainly Gram-negative bacteria, with a total of 263 strains (50.0%). The top five pathogens were *Acinetobacter baumannii* (11.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (9.4%), *Stenotrophomonas maltophilia* (6.5%), *Escherichia coli* (7.8%) and *Klebsiella pneumoniae* (6.1%), which mainly distributed in respiratory specimens; 157 strains of Gram-positive bacteria (30.0%) and fungi 104 strains (19.8%) were also isolated. *Acinetobacter baumannii* showed high drug resistance in the ICU of this hospital, and its drug resistance rate to carbapenems was >90%. The detection rate and drug resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* showed an increasing trend in recent years, and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP) in Enterobacteriaceae bacteria was up to 25.0%. **Conclusion** The distribution of pathogens in different specimens of the ICU was different in our hospital in 2019. Gram-negative bacteria were the main pathogenic

收稿日期: 2020-12-09

基金项目: 深圳市医学重点学科建设经费资助(No. SZXK053); 深圳市基础研究专项(No. JCYJ20190806155207398)

作者简介: 蒋钟吉, 男, 生于1995年, 在读硕士研究生, 主要从事脓毒症方面研究, E-mail: 993044186@qq.com

*通讯作者, E-mail: 2512538825@qq.com

bacteria. Tigecycline and polymyxin were the main drugs used for treating multidrug-resistant Gram-negative bacteria (MDR) infection. Therefore, we should strengthen the monitoring of the change of pathogenic bacteria, analyze their drug resistance, and pay more timely attention to the development and update of new antibacterial drugs in order to give accurate and precise guidance to clinical decision-making.

Key words ICU; Pathogens; Drug resistance; Antibiotics

重症监护病房(ICU)是医院主要收治危重症患者的特殊病区,收治患者病情普遍较为危重,大多合并多种并发症,在诊治过程中也经常涉及许多侵入性操作(手术引流管、气管插管、纤支镜吸痰、中心静脉导管、鼻胃管等),因此ICU住院患者感染率远远高于医院其他科室^[1-2]。同时,在ICU住院期间应用免疫抑制剂、糖皮质激素以及广谱抗生素等对病原菌分布情况造成影响,也加速了病原菌耐药性突变,严重影响疗效及患者预后^[3-4]。不同地区和医院ICU病原菌分布情况及耐药性可能不同,及时准确地了解ICU病原菌分布和耐药趋势有助于指导临床决策。关注新型抗菌药物的临床应用,未临床治疗提供新的选择。本文回顾性分析2019年我院ICU病原菌分布及耐药情况,旨在指导医院感染防控工作、提高医疗质量,为临床医生在ICU抗生素使用方面提供参考。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

收集2019年深圳市人民医院ICU各临床标本中分离的524株病原菌,主要标本来源包括呼吸道标本、血液、引流液、尿液、腹水、分泌物等,同一患者同一部位多次分离出相同菌株时,只将第一株纳入研究对象。

1.2 仪器和试剂

利用VITEK-MS质谱仪和VITEK 2 COMPACT全自动微生物鉴定和药敏系统进行细菌鉴定和药敏测试。普通血平板、厌氧血平板、琼脂平板、麦康凯平板和细菌鉴定卡药敏卡等均购自法国Bio-Merieux公司,所有药敏纸片购于英国OXOID公司。

1.3 质控菌株

质控菌株均购自美国菌种保存库和卫生部临床检验中心(ATCC)。主要包括:大肠埃希菌ATCC 25922和ATCC35218、铜绿假单胞菌ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC25923和粪肠球菌 ATCC29212,所有质控菌株药敏均在控。

1.4 病原菌培养、鉴定及药敏实验

所有送检标本按照标准检验操作规程^[5]进行接种、培养、分离。采用VITEK-MS质谱仪和VITEK 2

COMPACT全自动微生物鉴定进行菌株鉴定和药敏实验,操作严格按照仪器、试剂说明书进行。药敏试验以自动化仪器法和纸片扩散法为主,E实验法和肉汤稀释法作为补充和修正方案,并用标准菌株进行药敏质量控制。除替加环素按美国食品和药品监督局(FDA)推荐的标准外,其余参照美国临床实验室标准化委员会(CLSI 2018版)^[6]推荐的标准判定药敏结果。

1.5 统计学分析

将2019年收集到的病原资料利用WHONET 5.6剔除重复菌株,并进行病原菌分布情况统计及耐药性分析。

2 结果

2.1 标本与病原菌分布情况

2019年我院ICU住院患者共检出非重复菌株共524株,总体分布为呼吸道标本(痰液、纤支镜吸痰、肺泡灌洗液),所占比例最高,为30.7%,其次为引流液、血液和尿液,分别占24.4%、16.2%和9.7%,其他标本占比18.9%,见图1。

2.2 ICU常见革兰阴性菌耐药情况

我院ICU分离出的非发酵糖革兰阴性杆菌中,鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为93.4%和95.1%,对头孢哌酮/舒巴坦耐药率为90.2%,对替加环素耐药率为3.3%;铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南耐药率分别为44.9%和32.7%,对多黏菌素和阿米卡星耐药率<50.0%,对于头孢哌酮/舒巴坦耐药率高达36.7%,对于其他所测药物耐药率<30.0%。嗜麦芽寡养单胞菌对于米诺环素、复方磺胺甲恶唑和左氧氟沙星耐药率均在较低水平,分别为0、2.9%和5.9%;肠杆菌科细菌中主要为大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,大肠埃希菌中产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)菌株占63.2%,对于第三、四代头孢耐药率在30%~70%之间,对于碳青霉烯类抗生素耐药率分别为<10%;肺炎克雷伯菌产ESBL菌株占35.7%,对于第三、四代头孢耐药率在30%~60%,对于亚胺培南、美罗培南耐药率明显高于大肠埃希菌,分别为25.0%和14.3%。详见表1。

2.4 ICU常见革兰阳性菌耐药情况

ICU分离革兰阳性菌共157株,构成比为30.0%,

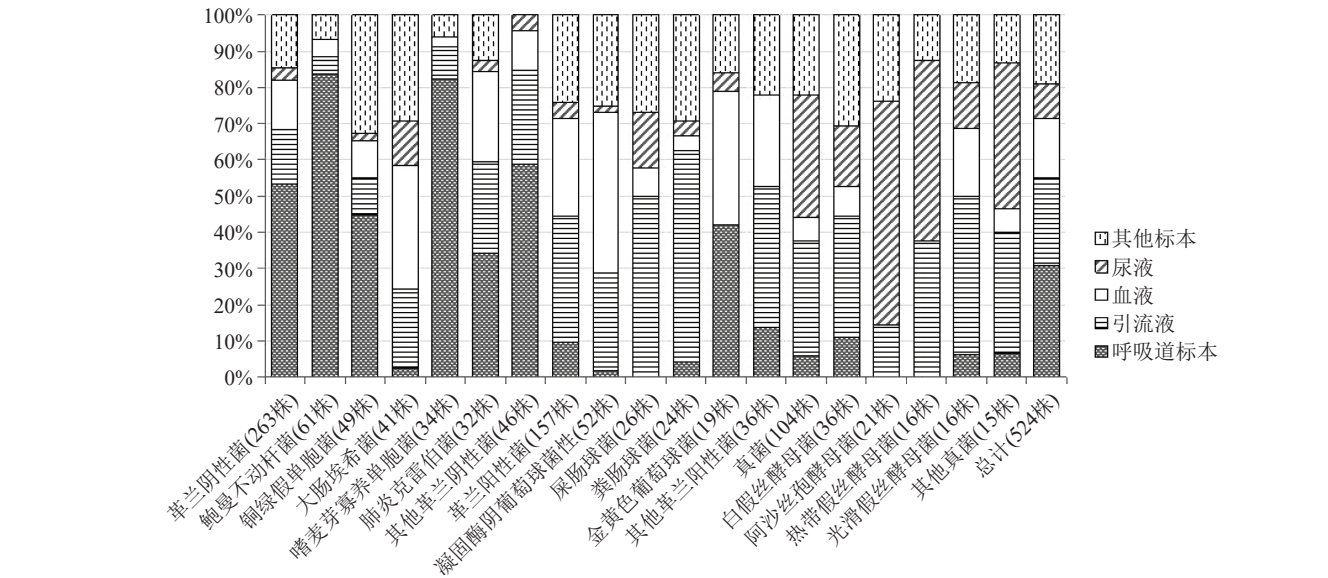


图1 病原菌在不同标本中的分布情况

Fig. 1 Distribution of pathogenic bacteria in different specimens

表1 常见革兰阴性菌对于抗菌药耐药率

Tab. 1 Antibiotic resistance rate of Gram-negative bacteria

抗菌药物	鲍曼不动杆菌		铜绿假单胞菌		大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌	
	耐药数/检测数	耐药率/%	耐药数/检测数	耐药率/%	耐药数/检测数	耐药率/%	耐药数/检测数	耐药率/%
氨苄西林	-	-	-	-	30/33	90.9	21/21	100
头孢哌酮/舒巴坦	55/61	90.2	18/49	36.7	8/41	19.5	9/32	29.0
哌拉西林/他唑巴坦	58/61	95.1	10/49	20.4	7/41	17.1	8/32	25.8
头孢唑林	-	-	-	-	24/33	72.7	7/20	35.0
头孢他啶	57/61	93.4	12/49	24.5	14/41	34.1	13/32	40.6
头孢曲松	-	-	-	-	25/41	61	15/32	46.9
头孢吡肟	46/61	75.4	1/49	2	17/41	41.5	13/32	40.6
氨曲南	-	-	14/48	29.2	11/33	33.3	4/19	21.1
亚胺培南	57/61	93.4	22/49	44.9	4/41	9.8	8/32	25
美罗培南	58/61	95.1	16/49	32.7	3/33	9.1	3/21	14.3
阿米卡星	52/57	91.2	2/49	4.1	2/41	4.9	2/32	6.2
庆大霉素	-	-	0/4	0	11/33	33.3	4/21	19.0
妥布霉素	56/61	91.8	2/46	4.3	9/33	27.3	3/21	14.3
左氧氟沙星	56/61	91.8	14/49	28.6	27/41	65.9	11/32	34.4
复方磺胺甲恶唑	53/61	86.9	-	-	22/41	53.7	11/32	34.4
替加环素	2/61	3.3	-	-	0/41	0	0/28	0

注：“-”：该药物未做药敏实验

凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌中，耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率分别为78.4%和21.1%。共检出50例肠球菌，屎肠球菌对于青霉素类、氟喹诺酮类耐药率>80%，粪肠球菌较少出现耐药。详见表2。

3 讨论

ICU患者多伴有免疫功能低下、意识障碍，长期

卧床而导致伤口、口腔、胃肠道定植菌群等移位，且多涉及呼吸支持装置、穿刺置管、导尿等操作，感染风险极高^[7]。在ICU病原菌分布中呼吸道标本所占比例最高，血液和尿液所占比例与大多数文献报道相一致^[8-10]，引流液所占比例略高于郭娟等^[11]的研究报道。我院ICU病原菌标本分布不同，应结合实际情况考虑不同标本病原菌的临床价值及意义^[12]。

革兰阴性菌是绝大多数医院ICU感染主要病

表2 常见革兰阳性菌对于抗菌药耐药率
Tab. 2 Antibiotic resistance rate of Gram-positive bacteria

抗菌药物	凝固酶阴性葡萄球菌		屎肠球菌		粪肠球菌		金黄色葡萄球菌	
	耐药数/检测数	耐药率(%)	耐药数/检测数	耐药率(%)	耐药数/检测数	耐药率(%)	耐药数/检测数	耐药率(%)
青霉素G	29/29	100	19/19	100	0/16	0	13/13	100
苯唑西林	40/51	78.4	-	-	-	-	4/19	21.1
氨苄西林	-	-	22/26	84.6	0/24	0	-	-
利福平	7/52	13.5	-	-	-	-	2/19	10.5
左氧氟沙星	37/52	71.2	23/26	88.5	1/23	4.3	0/19	0
莫西沙星	26/52	50.0	9/11	81.8	1/9	11.1	0/19	0
复方磺胺甲恶唑	10/52	19.2	0/1	0	-	-	2/19	10.5
克林霉素	14/51	27.5	1/1	100	-	-	2/19	10.5
达托霉素	0/12	0	-	-	0/7	0	0/2	0
红霉素	44/52	84.6	20/25	80.0	8/24	33.3	6/19	31.6
利奈唑胺	0/51	0	0/26	0	0/18	0	0/19	0
万古霉素	0/52	0	0/26	0	0/24	0	0/19	0
替考拉宁	1/52	1.9	0/26	0	0/24	0	0/19	0
替加环素	0/47	0	0/24	0	23	0	0/19	0

注：“-”：该药物未做药敏实验

原菌，如何治疗革兰阴性菌，特别是多重耐药(MDR)、泛耐药(PDR)革兰阴性菌相关感染，已成为十分棘手的问题。与于犇犇等^[9]研究报道一致，鲍曼不动杆菌(11.6%)常年稳居我院ICU院内感染首位，其复杂的耐药机制使耐药性不断增加，面临无药可用的境地^[13-14]。与2019年CHINET监测结果相比^[15]：我院ICU耐药中鲍曼不动杆菌耐药形势严峻，其中CR-AB>90%，高于全国耐药监测水平(75%)，而替加环素和多黏菌素耐药率仍然保持在较低水平；铜绿假单胞菌对于亚胺培南和美罗培南耐药率较高，但对于米诺环素及阿米卡星耐药率低；嗜麦芽寡养单胞菌检出率(6.5%)高于其他相关报道^[10-11]，且80%检出于呼吸道标本，本研究比例偏高原因可能为痰液、肺泡灌洗液液等在取材过程被口咽部定植菌污染以及附着于未经严格消毒的医疗器械污染^[16]。我院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)耐药监测水平基本一致(25.0%)。革兰阳性菌中以凝固酶阴性葡萄球菌为主，肠球菌次之，MRCNS和MRSA分别为78.4%、21.1%，且对万古霉素、替考拉宁等均表现出良好敏感性。我院ICU真菌构成比为19.8%高于大多数研究，这可能与患者使用抗生素时间长、留置导尿管及静脉置管等有关，临床上应重视侵袭性真菌感染，对于重症患者是否需要进行预防性的抗真菌治疗尚存在一定争议^[1,10,17]。

在革兰阴性菌治疗中，随着对碳青霉烯类耐药

的不断增加，替加环素和多黏菌素几乎成为最后的选择。替加环素对耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌(MDR-AB)和CRE等有较好抑菌作用，但对铜绿假单胞菌无效。FDA均批准替加环素用于呼吸道、皮肤软组织及腹腔等感染^[18]，但由于其血药浓度低，故不推荐不宜单药治疗血流感染等严重感染。国外常与多黏菌素联合，国内主要与碳青霉烯类、头孢哌酮-舒巴坦、氨基糖苷类等联合应用^[19]。多黏菌素则有较好的杀菌作用，与磷霉素、利福平等联合使用时具有协同作用，可减少异质性耐药。多黏菌素B因其肾脏和神经系统方面副作用小于多黏菌素E而为较好选择^[18]。同时，新型抗生素正在研发并逐渐应用于临床。新型复合制剂药头孢他啶/阿维巴坦(CAZ-AVI)已被FDA批准用于临床治疗成人复杂性腹腔内感染、尿路感染及肺部感染；其主要机制为丝氨酸酶使新型酶抑制剂阿维巴坦与酶形成可逆性共价结合，作用效果时间长。但其仅对A、C和D类β内酰胺酶具有抑菌活性，对B类产金属酶的细菌无抑菌作用^[20]。此外，头孢地尔作为第五代头孢菌素类药物的推出，也为多重抗感染治疗带来了新的选择。头孢地尔是一类新型铁载体头孢菌素类抗菌药，主要依赖其“特洛伊木马”策略作用机制穿透革兰阴性菌细胞壁并结合青霉素结合蛋白(PBPs)受体，破坏细菌细胞壁的形成，发挥抑菌活性^[21]。2019年10月FDA推荐头孢地尔注射液用于治疗高度耐药的革兰

阴性菌,主要用于复杂性尿路感染,其他适应症有待于进一步临床研究验证^[22]。

综上所述,ICU是院内感染的高发场所,不同标本类型分离出细菌不同,其中以革兰阴性菌为主,其中鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌呈多耐、泛耐药情况严重。因此,一方面加强消毒灭菌及阻断传播处理,进行严谨的环境消毒、严格执行无菌操作、提高ICU病房医护人员无菌意识;另一方面,加强ICU病房病原菌及耐药情况监测,关注抗菌药物的更新,积极学习感染相关诊疗进展。多重耐药菌在应用替加环素和多黏菌素时因进行密切监测,防止进一步耐药。有幸的是,新型加酶抑制剂和第五代头孢菌素类药物(头孢地尔)已经开始应用于临床,为治疗多重耐药菌带来了新的希望。

参考文献

- [1] 邸师红,马倩,代超,等.重症监护病房脓毒血症患者病原学分布及死亡高危因素分析[J].现代检验医学杂志,2020,3(35):141-145.
- [2] Wang J Y, Chen Y X, Guo S B, *et al.* Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED[J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(9): 1788-1793.
- [3] 章小敏,叶爱菊,罗良剑,等.ICU细菌耐药性与抗菌药物使用强度的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2013,10(23):2442-2444.
- [4] 车娟.重症监护病房医院内感染调查分析[J].浙江医学教育,2013(02):60-62.
- [5] 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,2014:629-646.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobialsusceptibility testing[S]. 2018, M100S, 28th Edition.
- [7] 杨屹珺.中心静脉导管相关性感染危险因素及临床护理进展[J].中华护理杂志,2010,2(45):175-178.
- [8] 李莉,刘静.重症监护病房患者医院感染病原菌分布与耐药性分析[J].实用医技杂志,2020,4(27):478-479.
- [9] 于犇犇,汪璐璐,贺文涛,等.2013-2017年ICU感染病原菌分布及耐药趋势分析[J].中国抗生素杂志,2019,10(44):1198-1202.
- [10] 孙艳婷,吴大玮,王晓斐,等.新建医院ICU临床分离菌的分布及耐药变迁[J].山东大学学报(医学版),2020,2(58):64-71.
- [11] 郭娟,刘玮玮,李莹莹.郑州市某综合医院ICU患者病原菌感染的监测与分析[J].国外医药(抗生素分册),2020,1(41):48-51.
- [12] Vallés J, Ferrer R. Bloodstream infection in the ICU[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2009, 23(3): 557-569.
- [13] 陈茜,赖晓全,杨莉.重症监护病房医院感染情况调查与分析[J].中华医院感染学杂志,2020,6(30):931-934.
- [14] 李欢,郑锐.鲍曼不动杆菌血流感染的研究进展[J].中国微生物学杂志,2020,4(32):487-491.
- [15] 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,2020,3(20):233-243.
- [16] An S Q, Berg G. *Stenotrophomonas maltophilia*[J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26(7): 637-638.
- [17] 武文娟,张申,白志峰,等.ICU感染病原菌监测及耐药性分析[J].现代医药卫生,2020,13(36):2043-2046.
- [18] 侯珂露,杨辉,崔向丽,等.鲍曼不动杆菌的诊断及治疗[J].中国临床药理学杂志,2020,7(36):873-876.
- [19] 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,2017,1(17):82-93.
- [20] 林琳,肖晓光,王楠,等.阿维巴坦联合头孢他啶或氨曲南对耐碳青霉烯肠杆菌科细菌体外抗菌活性研究[J].中华医院感染学杂志,2020,1(30):51-52.
- [21] 马兴换,刘楠楠.新型铁载体抗生素头孢地尔的研究[J].国外医药(抗生素分册),2020,4(41):335-338.
- [22] 陈本川.抗菌新药硫酸头孢地尔对甲苯磺酸盐(cefiderocol sulfate tosylate)[J].医药导报,2020,7(39):1026-1035.