

河北省2016—2021年血标本分离阴沟肠杆菌耐药性分析

孙倩¹, 温海楠², 秦璞³, 时东彦¹, 赵建宏^{1,3*}

1. 河北医科大学第二医院检验科, 河北 石家庄 050000; 2. 承德医学院附属医院检验科, 河北 承德 067000;

3. 河北省临床检验中心, 河北 石家庄 050000

摘要: **目的** 了解河北省细菌耐药监测网75家成员单位2016—2021年血标本分离的阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)的耐药情况,为临床合理用药提供依据。**方法** 应用WHONET5.6软件回顾性分析2016年1月—2021年12月河北省细菌耐药监测网75家成员单位(包括32家二级医院,43家三级医院)血标本分离阴沟肠杆菌的药敏情况;应用SPSS19.0软件进行统计分析。**结果** 剔除重复菌株后,75家医院6年间血标本共分离出阴沟肠杆菌1 225株,其中二级医院157株,三级医院1 068株。本研究共分析了阴沟肠杆菌对16种抗菌药物的耐药情况,其中,对头孢吡辛(52.4%~67.8%)、哌拉西林(27.4%~31.2%)、头孢他啶(27.8%~35.5%)、头孢曲松(29.5%~45.0%)、氨曲南(22.2%~32.3%)、复方新诺明(21.6%~28.7%)等抗生素耐药率较高;对阿米卡星、妥布霉素耐药率较低,均<15.0%;对亚胺培南耐药率为3.6%~12.3%,美罗培南为5.1%~11.4%。三级医院对环丙沙星耐药率为22.4%,对复方新诺明耐药率为23.9%,除这两种抗菌药物外,三级医院对其余抗菌药物的耐药性均高于二级医院。6年间共检出耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌121株,检出率有上升趋势($\chi^2_{趋势}=6.305, P=0.012$)。**结论** 阴沟肠杆菌对抗菌药物耐药性差异较大,对碳青霉烯类抗生素较敏感。三级医院耐药性总体高于二级医院。应加强耐药性监测及耐药机制研究,指导临床用药,遏制耐药率上升。

关键词: 阴沟肠杆菌;血标本;耐药分析;河北

中图分类号:R515 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2023)03-221-07

DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2023.03.02

Drug resistance analysis of *Enterobacter cloacae* isolated from blood samples in Hebei, 2016–2021SUN Qian¹, WEN Hai-nan², QIN Pu³, SHI Dong-yan¹, ZHAO Jian-hong^{1,3}

1. Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China;

3. Hebei Clinical Laboratory Center, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Corresponding author: ZHAO Jian-hong, E-mail: zhaojh2002@hebmu.edu.cn

Abstract: **Objective** To investigate the drug resistance of *Enterobacter cloacae* isolated from blood samples in 75 member units of the Bacterial Drug Resistance Monitoring Network in Hebei, 2016–2021, so as to provide a basis for rational drug use in clinic. **Methods** WHONET 5.6 software was used to retrospectively analyze drug susceptibility of *Enterobacter cloacae* isolated from 32 secondary hospitals and 43 tertiary hospitals. SPSS19.0 software was used for statistical analysis. **Results** After removing the duplicate strains, 1 225 strains of *E. cloacae* were isolated from blood samples of 75 hospitals during 6 years, including 157 strains from secondary hospitals and 1 068 strains from tertiary hospitals. In this study, the resistance of *Enterobacter cloacae* to 16 kinds of antibiotics was analyzed. The drug resistance rates to cefuroxime (52.4%–67.8%), piperacillin (27.4%–31.2%), ceftazidime (27.8%–35.5%), ceftriaxone (29.5%–45.0%), aztreonam (22.2%–32.3%), cotrimoxazole (21.6%–28.7%) were higher; the resistance rates to amikacin and tobramycin were lower than 15.0%. The resistance rates to imipenem and meropenem were 3.6%–12.3% and 5.1%–11.4%, respectively. The resistance rate to ciprofloxacin in tertiary hospitals was 22.4%, and the resistance rate to cotrimoxazole was 23.9%. Except for these two antimicrobials, the resistance rates to other antimicrobial drugs in tertiary hospitals were higher than that in secondary hospitals. A total of 121 carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* strains were detected in the past 6 years, with an increasing detection rate ($\chi^2_{trend}=6.305, P=0.012$). **Conclusions** *Enterobacter cloacae* has great differences in antimicrobial resistance to different antibiotics, and is sensitive to carbapenems. The drug resistance in tertiary hospitals is generally higher than that in secondary hospitals. Drug resistance monitoring and drug resistance mechanism research should be strengthened to better guide clinical drug use and curb the rise of drug resistance.

Keywords: *Enterobacter cloacae*; blood samples; drug resistance analysis; Hebei

基金项目: 国家科技基础资源调查专项(No.2019FY101200, No.2019FY101204); 政府资助临床医学优秀人才培养项目(No.361004);

河北省县级综合医院适宜卫生技术推广项目(No.20200018)

作者简介: 孙倩(1985—), 女, 硕士, 主管技师, 研究方向: 临床微生物感染与耐药机制。

*通信作者: 赵建宏, E-mail: zhaojh2002@hebmu.edu.cn

阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)是人体肠道的正常菌群之一,在自然界中广泛存在^[1],可导致不同的组织器官感染(如血液系统、呼吸系统和泌尿系统),是医院感染的重要致病菌^[2]。2021年中国细菌耐药监测网(China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET)监测显示,阴沟肠杆菌位居肠杆菌目细菌检出率的第3位,仅次于大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌^[3]。阴沟肠杆菌耐药率有上升趋势,尤其对碳青霉烯类药物的耐药率逐年升高^[4-5]。近年来,国内外不断有阴沟肠杆菌引起血流感染的报道^[6-8],其引起的血流感染死亡率可达24.3%^[7],早期有效的抗菌药物治疗对于改善预后至关重要,但是药敏试验所需时间较长,在得到药敏报告前,临床需要经验用药进行治疗。但随着阴沟肠杆菌耐药性的增加,经验用药已不能满足有效治疗的需要,且不同地区阴沟肠杆菌耐药情况不尽相同。目前河北省动态监测本地区血培养分离阴沟肠杆菌的耐药谱型,对阴沟肠杆菌引起的血流感染的治疗、改善预后具有重要意义。为了解河北省内血培养分离阴沟肠杆菌的耐药情况,现对河北省细菌耐药监测网全部75家医院6年间血培养分离阴沟肠杆菌的耐药监测结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集2016年1月—2021年12月河北省细菌耐药监测网75家成员单位(包括32家二级医院,43家三级医院)血培养分离的阴沟肠杆菌菌株数据。剔除同一患者的重复菌株,只取分离出的第1株菌进行分析。

1.2 药敏试验与质量控制 菌株药敏试验采用自动化仪器法与纸片扩散法相结合的方法。按照仪器使用说明书进行自动化仪器法(VITEK 2-compact系统、Phoenix100系统、迪尔DL-96系统等及配套卡板),按照技术方案的要求进行纸片扩散法(Oxoid及温州康泰药敏纸片等)。药敏试验结果采用美国临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)M100-S31进行判读^[9]。根据CLSI的要求,选用大肠埃希菌ATCC(American Type Culture Collection)25922作为质控菌株,质控菌株为河北省临检中心统一发放赠送。

1.3 统计学分析 采用WHONET5.6软件进行药敏结果统计分析。应用统计软件SPSS19.0进行数据分析,数据资料采用百分比表示,组间比较采用卡方检验,当不满足检验条件时采用连续校正卡方检验及Fisher's确切概率法,不同年份耐药率变化趋势采用趋势卡方检验比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌分布 75家医院6年间血培养共分离出

阴沟肠杆菌1225株,其中32家二级医院分离出157株,43家三级医院分离出1068株。

2.2 阴沟肠杆菌对主要抗菌药物的耐药情况 对二级三级医院总体耐药情况分析,阴沟肠杆菌对头孢呋辛(52.4%~67.8%)、哌拉西林(27.4%~31.2%)、头孢他啶(27.8%~35.5%)、头孢曲松(29.5%~45.0%)、氨曲南(22.2%~32.3%)、复方新诺明(21.6%~28.7%)耐药率较高,其中头孢呋辛耐药率相对更高($\geq 52.4%$);对亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、妥布霉素等抗菌药物耐药率较低,均 $<15.0%$,其中对亚胺培南和美罗培南的耐药率为3.6%~12.3%。2016—2021年,不同年份检出的阴沟肠杆菌对头孢呋辛、亚胺培南的耐药率差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.3 不同年份二级三级医院耐药情况 对二级医院耐药情况分析发现,阴沟肠杆菌对头孢呋辛(43.6%~85.7%)耐药率较高,对亚胺培南(0~6.2%)、美罗培南(0~13.3%)、阿米卡星(0~4.5%)等抗菌药物耐药率较低。三级医院耐药情况中,阴沟肠杆菌对哌拉西林(28.4%~32.9%)、头孢呋辛(56.0%~70.3%)、头孢曲松(33.0%~46.4%)等抗菌药物耐药率较高,对亚胺培南(4.0%~14.0%)、美罗培南(4.8%~12.9%)、阿米卡星(1.0%~3.1%)等抗菌药物耐药率较低。各年份抗菌药物耐药率比较发现,三级医院对多数抗菌药物耐药率均高于二级医院,其中2021年耐药率差异有统计学意义($P<0.05$)的抗菌药物较多,有头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢曲松等。见表2。

2.4 二级医院与三级医院耐药率比较 在监测统计的主要抗菌药物中,除环丙沙星、复方新诺明外,三级医院对抗菌药物的耐药性均高于二级医院;其中二级医院与三级医院检出的阴沟肠杆菌对哌拉西林、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢呋辛、头孢他啶、氨曲南、亚胺培南、美罗培南等抗菌药物的耐药率差异均具有统计学意义($P<0.05$)。详见表3。

2.5 碳青霉烯类敏感与耐药的阴沟肠杆菌耐药性 6年间检出1104株碳青霉烯类敏感及121株碳青霉烯类耐药的阴沟肠杆菌。碳青霉烯类敏感阴沟肠杆菌对头孢呋辛耐药率较高,为55.5%,对其他头孢类耐药率较低, $\leq 35.0%$,对哌拉西林、氨曲南、环丙沙星的耐药率分别为24.7%、25.5%、17.3%,对其余抗菌药物耐药率低,均 $<15.0%$ 。碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌对氨基糖苷类抗菌药物耐药率较低,为7.7%~41.4%,对头孢类及氨曲南的耐药率较高, $\geq 77.5%$ 。碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌对16种抗菌药物耐药性均高于碳青霉烯类敏感菌株,且差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表1 2016—2021年二级、三级医院阴沟肠杆菌对常用抗菌药物耐药情况 n(%)

Table 1 Resistance of *Enterobacter cloacae* to commonly used antibiotics in secondary and tertiary hospitals, 2016–2021 n(%)

抗菌药物名称 Name of antibiotic	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	χ^2	P
	Year	Year	Year	Year	Year	Year		
哌拉西林 Piperacillin	107(29.6)	125(28.8)	119(27.4)	95(28.4)	137(28.5)	160(31.2)	0.600	0.988
头孢哌酮/舒巴坦 Cefoperazone/sulbactam	81(12.5)	93(10.8)	82(11.0)	68(13.2)	137(12.4)	159(20.1)	6.840	0.233
哌拉西林/他唑巴坦 Piperacillin/Tazobactam	146(15.6)	172(20.9)	162(18.1)	151(19.9)	254(20.9)	318(25.2)	6.788	0.237
头孢呋辛 Cefuroxime	99(61.0)	118(67.8)	103(63.4)	80(66.2)	147(52.4)	188(53.2)	11.761	0.038
头孢他啶 Ceftazidime	146(29.3)	169(27.8)	160(31.6)	151(35.8)	252(32.1)	314(34.7)	3.882	0.567
头孢曲松 Ceftriaxone	101(39.2)	148(36.5)	134(40.9)	111(45.0)	207(29.5)	242(43.4)	3.789	0.58
头孢吡肟 Cefepime	147(16.2)	171(17.0)	160(17.7)	153(14.4)	248(12.9)	305(21.6)	8.474	0.132
氨曲南 Ammonia trioxamine	98(22.2)	114(28.1)	126(32.3)	121(31.4)	207(29.5)	259(31.3)	3.669	0.598
亚胺培南 Imipenem	147(6.1)	172(4.7)	170(3.6)	157(5.1)	247(8.1)	308(12.3)	18.178	0.003
美洛培南 Meropenan	141(5.6)	167(6.0)	160(5.1)	142(6.3)	244(6.6)	280(11.4)	9.589	0.088
阿米卡星 Amikacin	147(2.7)	171(1.8)	163(2.5)	152(2.0)	256(0.8)	312(1.6)	2.767	0.736
庆大霉素 Gentamicin	145(19.2)	171(13.5)	168(15.1)	142(12.7)	237(11.8)	270(15.2)	4.651	0.460
妥布霉素 Tobramycin	60(14.8)	99(14.1)	93(12.1)	103(10.7)	178(7.3)	216(13.4)	5.216	0.390
环丙沙星 Ciprofloxacin	141(23.2)	168(18.5)	167(22.4)	143(23.8)	242(19.0)	287(26.5)	6.070	0.300
左旋氧氟沙星 Levofloxacin	143(18.8)	157(14.6)	160(15.2)	149(17.4)	241(14.5)	300(22.3)	7.924	0.160
复方新诺明 Cotrimoxazole	129(24.6)	143(28.7)	155(21.6)	134(28.4)	236(22.0)	284(25.0)	3.897	0.564

表2 2016—2021年二级、三级医院对抗菌药物总耐药率的比较 n(%)

Table 2 Comparison of total antimicrobial resistance rates between secondary and tertiary hospitals in 2016–2021 n(%)

抗菌药物名称 Name of antibiotic	2016年 Year				2017年 Year			
	二级医院 Second-ary hospital	三级医院 Tertiary hospital	χ^2	P	二级医院 Second-ary hospital	三级医院 Tertiary hospital	χ^2	P
哌拉西林 Piperacillin	5(60.0)	102(28.4)	1.010	0.315	12(16.7)	113(30.1)	0.411	0.522
头孢哌酮/舒巴坦 Cefoperazone/sulbactam	9(22.2)	72(11.1)	0.175	0.676	11(9.1)	82(11.0)	0	1
哌拉西林/他唑巴坦 Piperacillin/Tazobactam	16(31.2)	130(13.8)	2.072	0.150	22(18.2)	150(21.3)	0.003	0.953
头孢呋辛 Cefuroxime	14(85.7)	85(57.6)	4.004	0.045	17(52.9)	101(70.3)	2.008	0.157
头孢他啶 Ceftazidime	16(62.5)	130(25.4)	7.744	0.005	20(25.0)	149(28.2)	0.089	0.765
头孢曲松 Ceftriaxone	13(84.6)	88(33.0)	12.638	<0.001	18(33.3)	130(36.9)	0.088	0.767
头孢吡肟 Cefepime	16(31.2)	131(14.5)	1.830	0.176	20(20.0)	151(16.6)	0.005	0.945
氨曲南 Ammonia trioxamine	6(83.3)	92(18.5)	10.138	0.001	7(28.6)	107(28.0)	0	1
亚胺培南 Imipenem	16(6.2)	131(6.1)	-	1	21(0)	151(5.3)	-	0.598
美洛培南 Meropenan	15(13.3)	126(4.8)	-	0.203	20(5.0)	147(6.1)	0	1
阿米卡星 Amikacin	16(0)	131(3.1)	-	1	20(0)	151(2.0)	-	1
庆大霉素 Gentamicin	14(35.7)	131(17.6)	1.638	0.201	20(5.0)	151(14.6)	0.689	0.407
妥布霉素 Tobramycin	5(40.0)	55(12.7)	-	0.158	10(10.0)	89(14.6)	0	1
环丙沙星 Ciprofloxacin	15(46.7)	126(20.6)	3.719	0.054	20(10.0)	148(19.6)	0.535	0.465
左旋氧氟沙星 Levofloxacin	14(14.3)	129(19.4)	0.011	0.918	18(5.6)	139(15.8)	0.649	0.421
复方新诺明 Cotrimoxazole	15(60.0)	114(20.2)	7.992	0.005	17(41.2)	126(27.0)	0.863	0.353

抗菌药物名称 Name of antibiotic	2018年 Year				2019年 Year			
	二级医院 Second-ary hospital	三级医院 Tertiary hospital	χ^2	P	二级医院 Second-ary hospital	三级医院 Tertiary hospital	χ^2	P
哌拉西林 Piperacillin	11(18.2)	108(28.7)	0.151	0.697	3(0)	92(29.3)	/	0.556
头孢哌酮/舒巴坦 Cefoperazone/sulbactam	9(0)	73(12.3)	-	0.587	-	68(13.2)	-	-
哌拉西林/他唑巴坦 Piperacillin/Tazobactam	19(15.8)	143(18.9)	0	0.991	7(14.3)	144(20.1)	0	1

续表2

抗菌药物名称 Name of antibiotic	2018年 Year				2019年 Year			
	二级医院 Second-ary hospital	三级医院 Tertiary hospital	χ^2	<i>P</i>	二级医院 Second-ary hospital	三级医院 Tertiary hospital	χ^2	<i>P</i>
头孢呋辛 Cefuroxime	15(60.0)	88(62.5)	0.223	0.636	7(57.1)	73(67.1)	0.013	0.908
头孢他啶 Ceftazidime	19(26.3)	141(32.6)	0.307	0.580	7(14.3)	144(36.8)	0.656	0.418
头孢曲松 Ceftriaxone	16(37.5)	118(41.5)	0.094	0.759	7(42.9)	104(45.2)	0	1
头孢吡肟 Cefepime	17(17.6)	143(17.5)	0	1	7(0)	146(15.1)	0.312	0.576
氨曲南 Ammonia trioxamine	13(15.4)	113(34.5)	1.170	0.279	-	114(30.7)	0.064	0.800
亚胺培南 Imipenem	19(0)	151(4.0)	-	1	7(0)	150(5.3)	-	1
美洛培南 Meropenan	19(0)	141(5.7)	-	0.597	7(0)	135(6.7)	-	1
阿米卡星 Amikacin	17(0)	146(2.7)	-	1	7(0)	145(2.1)	-	1
庆大霉素 Gentamicin	19(10.5)	149(15.4)	0.050	0.823	7(0)	135(13.3)	-	0.596
妥布霉素 Tobramycin	11(0)	82(13.4)	0.634	0.426	7(0)	96(11.5)	-	1
环丙沙星 Ciprofloxacin	19(26.3)	148(22.3)	0.011	0.918	7(14.3)	136(24.3)	0.022	0.881
左旋氧氟沙星 Levofloxacin	19(26.3)	141(13.5)	1.275	0.259	7(14.3)	142(17.6)	0	1
复方新诺明 Cotrimoxazole	19(31.6)	136(19.9)	0.758	0.384	7(28.6)	127(28.3)	0	1

抗菌药物名称 Name of antibiotic	2020年 Year				2021年 Year			
	二级医院 Second-ary hospital	三级医院 Tertiary hospital	χ^2	<i>P</i>	二级医院 Second-ary hospital	三级医院 Tertiary hospital	χ^2	<i>P</i>
哌拉西林 Piperacillin	19(15.8)	118(30.5)	1.741	0.187	17(17.6)	143(32.9)	1.638	0.201
头孢哌酮/舒巴坦 Cefoperazone/sulbactam	26(0)	111(15.3)	3.246	0.072	20(0)	139(23.0)	4.421	0.035
哌拉西林/他唑巴坦 Piperacillin/Tazobactam	49(18.4)	205(21.5)	0.230	0.632	44(9.1)	274(27.7)	7.001	0.008
头孢呋辛 Cefuroxime	38(44.7)	109(56.0)	1.426	0.232	39(43.6)	149(56.4)	2.033	0.154
头孢他啶 Ceftazidime	49(22.4)	203(34.5)	2.621	0.105	44(13.6)	270(38.5)	10.292	0.001
头孢曲松 Ceftriaxone	35(20.0)	172(41.3)	5.608	0.018	35(28.6)	207(46.4)	3.856	0.050
头孢吡肟 Cefepime	45(11.1)	203(13.3)	0.157	0.692	39(5.1)	266(24.1)	7.189	0.007
氨曲南 Ammonia trioxamine	36(13.9)	171(32.7)	5.089	0.024	31(16.1)	228(33.8)	3.926	0.048
亚胺培南 Imipenem	45(2.2)	202(9.4)	1.678	0.195	36(0)	272(14.0)	4.518	0.034
美洛培南 Meropenan	46(2.2)	198(7.6)	1.778	0.182	39(5.1)	241(12.9)	1.259	0.262
阿米卡星 Amikacin	48(0)	208(1.0)	-	1	44(4.5)	268(1.5)	-	0.202
庆大霉素 Gentamicin	48(14.6)	189(11.1)	0.443	0.506	38(10.5)	232(16.4)	0.852	0.356
妥布霉素 Tobramycin	25(4.0)	153(7.8)	0.073	0.787	25(4.0)	191(14.7)	1.341	0.247
环丙沙星 Ciprofloxacin	46(23.9)	196(17.9)	0.888	0.34	37(18.9)	250(27.6)	1.248	0.264
左旋氧氟沙星 Levofloxacin	48(18.8)	193(13.5)	0.863	0.353	44(15.9)	256(23.4)	1.227	0.268
复方新诺明 Cotrimoxazole	47(14.9)	189(23.8)	1.742	0.187	44(29.5)	240(24.2)	0.574	0.449

注:表中菌株数为检测菌株数; -,无相对应的抗菌药物数据或无数据。Note: The strains in the table is number of strains tested; - indicates that the bacteria have no corresponding antimicrobial data or no data.

表3 二级医院与三级医院检出及碳青霉烯类敏感与耐药的阴沟肠杆菌对常用抗菌药物的耐药情况 *n*(%)

Table 3 Resistance of *Enterobacter cloacae* to commonly used antibiotics detected in secondary and tertiary hospitals, and of carbapenem-susceptible and resistant *n*(%)

抗菌药物名称 Name of antibiotic	二级医院 Sec-ondary hospital	三级医院 Tertiary hospital	χ^2	<i>P</i>	碳青霉烯类敏感 碳青霉烯类耐药		χ^2	<i>P</i>
					Carbapenem-sus-ceptible	Carbapenem-re-sistant		
哌拉西林 Piperacillin	65(16.9)	656(30.2)	5.051	0.025	673(24.7)	54(83.3)	83.523	<0.001
头孢哌酮/舒巴坦 Cefoperazone/sulbactam	71(2.8)	523(15.9)	8.686	0.003	530(5.7)	71(83.1)	297.618	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦 Piperacillin/Tazobactam	149(15.4)	1 017(21.7)	121.977	<0.001	1 065(14.2)	115(85.2)	314.611	<0.001

续表3

抗菌药物名称 Name of antibiotic	二级医院 Sec- ondary hospital	三级医院 Ter- tiary hospital	χ^2	P	碳青霉烯类敏感 Carbapenem-sus- ceptible	碳青霉烯类耐药 Carbapenem-re- sistant	χ^2	P
头孢呋辛 Cefuroxime	123(49.6)	586(61.1)	45.756	<0.001	645(55.5)	78(96.2)	47.866	<0.001
头孢他啶 Ceftazidime	147(22.4)	1 008(33.9)	9.782	0.002	1 053(26.3)	117(91.5)	202.693	<0.001
头孢曲松 Ceftriaxone	117(32.5)	796(41.7)	3.605	0.058	826(34.5)	100(94.0)	130.601	<0.001
头孢吡肟 Cefepime	136(11.8)	1 011(17.7)	2.998	0.083	1 047(10.5)	115(78.3)	333.829	<0.001
氨曲南 Ammonia triox- amine	97(19.6)	806(31.1)	5.514	0.019	832(25.5)	80(77.5)	93.965	<0.001
亚胺培南 Imipenem	136(2.2)	1 028(8.5)	6.592	0.010	1 062(0)	116(78.4)	902.867	<0.001
美洛培南 Meropenan	138(2.9)	959(8.0)	4.644	0.031	1 008(0)	105(78.1)	849.810	<0.001
阿米卡星 Amikacin	144(0.7)	1 020(1.9)	1.020	0.313	1 061(1.2)	117(7.7)	22.951	<0.001
庆大霉素 Gentamicin	139(12.2)	958(14.6)	0.562	0.453	1 009(11.7)	99(41.4)	64.786	<0.001
妥布霉素 Tobramycin	80(5.0)	653(12.3)	3.693	0.055	669(9.0)	74(33.8)	40.498	<0.001
环丙沙星 Ciprofloxacin	136(22.8)	976(22.4)	0.009	0.926	1 020(17.3)	104(70.2)	153.362	<0.001
左旋氧氟沙星 Levofloxacin	143(16.8)	972(17.8)	0.088	0.766	1 020(12.9)	110(60.9)	157.460	<0.001
复方新诺明 Cotrimoxazole	141(27.7)	909(23.9)	0.950	0.330	957(21.4)	105(53.3)	51.984	<0.001

注:表格中菌株数为检测菌株数。Note: The number of strains in the table is the number of tested strains.

2.6 耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌检出情况 2016—2021年75家医院共检出耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌121株,其中二级医院11株,三级医院110株。6年间二级医院阴沟肠杆菌碳青霉烯类耐药率为0~21.1% ($\chi^2_{趋势} = 2.870, P = 0.090$),三级医院耐药率为5.3%~15.7% ($\chi^2_{趋势} = 10.465, P < 0.001$),二三级医院总和的耐药率为5.3%~14.5% ($\chi^2_{趋势} = 6.305, P = 0.012$)。见图1。

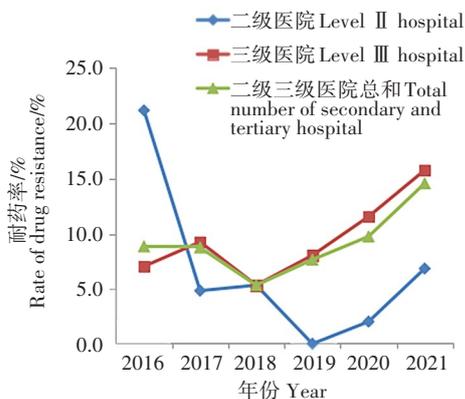


图1 耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌检出率变化趋势

Fig. 1 Trend of detection rate of carbapenem resistant *Enterobacter cloacae*

3 讨论

本研究显示,阴沟肠杆菌对头孢呋辛6年间耐药率均超过50.0%,对三代头孢菌素头孢他啶、头孢曲松耐药率在27.0%~45.0%,这与2019—2021年中国细菌耐药监测网CHINET监测报道的结果相一致^[3,10-11],对二、三代头孢耐药率相对较高,可能与临床对此类抗生素使用较为广泛有关,在治疗该菌引起的血流感

染时需慎重选择。四代头孢菌素头孢吡肟相对敏感,但2021年耐药率超过20.0%,尤其是在对三级医院耐药性监测中发现,头孢吡肟6年间耐药性差异有统计学意义,需要引起注意。阴沟肠杆菌对β-内酰胺类抗生素的耐药机制主要是产超广谱β-内酰胺酶(extended spectyum β lactamase, ESBLs)和头孢菌素AmpC酶,包括单产ESBLs和单产AmpC酶的菌株以及两种酶均为阳性的菌株,不同产酶菌株耐药性存在一定差异,抗生素选择不同^[12-13]。因此,对本地区阴沟肠杆菌β-内酰胺类抗生素耐药机制值得进一步深入研究以更好指导临床用药。本研究中,氨基糖苷类抗生素耐药性相对较低,尤其是阿米卡星,6年间耐药率均<3.0%,但此类抗菌药物具有一定的耳毒性及肾毒性,不宜单独使用,必要时作为联合药敏的选择用药。

本研究中三级医院各抗菌药物耐药性普遍高于二级医院,与之前对河北省血标本分离菌的耐药性监测报道^[14-15]中对阴沟肠杆菌耐药性结果的描述一致。分析原因可能与三级医院患者情况较危重,抗生素应用级别高,导致耐药性增高有关。对二级三级医院各年份主要抗菌药物耐药率比较发现,三级医院耐药率在2020—2021年普遍增高,且2021年哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟及亚胺培南等抗生素,耐药率比较具有统计学差异,这几种抗生素耐药率在2021年均均为6年间最高,这可能与近年来使用增多,导致细菌选择性耐药性增高有密切关系。

本研究中阴沟肠杆菌对亚胺培南、美罗培南耐药性较低,亚胺培南为3.6%~12.3%,美罗培南为5.1%~

11.4%,与研究^[16]结果相近,在检出的1 225株阴沟肠杆菌中包括碳青霉烯类敏感的菌株1 104株及碳青霉烯类耐药的菌株121株。碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌对16种抗生素的耐药性均高于敏感菌株,差异有统计学意义,且耐药菌株对头孢类、氨基糖苷类、加酶抑制剂复合制剂及碳青霉烯类抗菌药物表现为高度耐药性,均高于85.0%;对环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明耐药率较高,分别为76.8%、65.7%、54.1%,这与报道^[17]不一致,可能与本地区流行菌株类型有关。6年间该菌碳青霉烯类耐药率在三级医院及二级三级医院总和中都有上升趋势,差异有统计学意义。耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌耐药机制主要是产A类、B类和D类碳青霉烯酶,在研究^[18]中以A类肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶-2(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases, KPC-2)为主,B类和D类少见,而在刘丽娟等^[19]的研究中,则以B类新德里金属 β -内酰胺酶(New Delhi metallo- β -lactamase, NDM)多见,体现了菌株流行的地区性特征。对河北省地区耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌耐药表型及流行病学分型等内容值得进一步深入研究。本研究中,对碳青霉烯类抗菌药物只监测了亚胺培南和美罗培南的耐药性,厄他培南因检测菌株数过少并未纳入本次研究。在侯辰蕊等^[20]的研究中,发现存在只对厄他培南耐药的阴沟肠杆菌菌株。在我省区域内,厄他培南并不是临床常规检测的抗菌药物,如果遇到仅对厄他培南耐药的阴沟肠杆菌则无法及时发现,因此,我们建议当临床分离出阴沟肠杆菌时,可以根据研究^[21]把厄他培南药敏作为筛选耐碳青霉烯类耐药菌的实验,以发现仅对厄他培南耐药的阴沟肠杆菌菌株。

综上所述,河北省血培养检出阴沟肠杆菌对不同抗菌药物耐药性存在较大差异,三级医院耐药性总体高于二级医院,耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌检出有上升趋势,应加强耐药性监测及耐药机制研究,更好指导临床用药,遏制耐药性上升。

志谢 感谢CARSS网河北分中心成员单位,感谢CARSS网河北分中心工作组

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 熊丽蓉,冯伟,喻明洁,等.阴沟肠杆菌的临床分布及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(6):656-660.
XIONG L R, FENG W, YU M J, et al. Clinical distribution and drug resistance analysis of *Enterobacter cloacae*[J]. Int J Lab Med, 2021, 42(6): 656-660. (in Chinese)
- [2] JIMÉNEZ-GUERRA G, BORREGO-JIMÉNEZ J, GUTIÉRREZ-SOTO B, et al. Susceptibility evolution to antibiotics of *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Klebsiella aerogenes* and *Citrobacter freundii* involved in urinary tract infections: an 11-year epidemiological surveillance study[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2020, 38(4): 166-169.
- [3] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2021年CHINET中国细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2022,22(5):521-530.
HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. CHINET surveillance of antimicrobial resistance among the bacterial isolates in 2021[J]. Chin J Infect Chemother, 2022, 22(5): 521-530. (in Chinese)
- [4] 杨雪莹,张译如,李慧玲,等.黑龙江省东部地区某医院阴沟肠杆菌的耐药情况分析[J].黑龙江医药科学,2019,42(4):22-23,25.
YANG X Y, ZHANG Y R, LI H L, et al. Analysis of drug resistance of *Enterobacter cloacae* in a hospital in eastern Heilongjiang Province [J]. Heilongjiang Med Pharm, 2019, 42(4): 22-23, 25. (in Chinese)
- [5] CHEN J J, TIAN S F, NIAN H, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* complex in a tertiary Hospital in Northeast China, 2010-2019[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 611.
- [6] 胡春华,李婷婷,王玉莲,等.血液净化中心阴沟肠杆菌血流感染疑似暴发的调查与控制[J].中国感染控制杂志,2019,18(4):358-362.
HU C H, LI T T, WANG Y L, et al. Investigation and control of a suspected outbreak of *Enterobacter cloacae* bloodstream infection in blood purification center[J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(4): 358-362. (in Chinese)
- [7] JEON M, HUH K, KO J H, et al. Difference in the clinical outcome of bloodstream infections caused by *Klebsiella aerogenes* and *Enterobacter cloacae* complex[J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(8): ofab390.
- [8] 常彦敏,肖伟强,孙明月,等.血液肿瘤患者阴沟肠杆菌血流感染暴发的调查[J].中国消毒学杂志,2022,39(2):156-158.
CHANG Y M, XIAO W Q, SUN M Y, et al. Investigation on the outbreak of *Enterobacter cloacae* bloodstream infection in patients with hematological tumors[J]. Chin J Disinfect, 2022, 39(2): 156-158. (in Chinese)
- [9] COCKERILL F R, COCKERILL F, MATTHEW H W T, et al. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty First Informational Supplement: M100-S21[S]. Clinical And Laboratory Standards Institute, 2010.
- [10] 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.
HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance across tertiary hospitals in 2019[J]. Chin J Infect Chemother, 2020, 20(3): 233-243. (in Chinese)
- [11] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2020年CHINET中国细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2021,21(4):377-387.
HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance: results of 2020[J]. Chin J Infect Chemother, 2021, 21(4): 377-387. (in Chinese)
- [12] 周鹰豪,蔡志军,韩卓婷.86株阴沟肠杆菌产 β -内酰胺酶的临床检测及其耐药性分析[J].抗感染药学,2020,17(6):820-822.
ZHOU Y H, CAI Z J, HAN Z T. Clinical detection and drug resistance analysis of 86 strains of *Enterobacter cloacae* producing β -lactamase[J]. Anti Infect Pharm, 2020, 17(6): 820-822. (in Chinese)
- [13] 宁兴旺,朱惠斌,匡敏,等.107株阴沟肠杆菌产ESBLs和AmpC

- [12] 赵雁林, 逢宇. 结核病实验室检验规程[M]. 北京: 人民卫生出版社出版, 2015: 18.
- [13] 韩珍, 朱惠慧, 范远珍. 恒温扩增法快速检测结核分枝杆菌复合群的临床应用[J]. 锦州医科大学学报, 2020, 41(1): 24-26.
HAN Z, ZHU H H, FAN Y Z. Clinical application of rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex group by thermostatic amplification fluorescence method[J]. J Jinzhou Med Univ, 2020, 41(1): 24-26.(in Chinese)
- [14] 王辉. 微生物室与临床的沟通应从规范送检开始[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(1): 21-23.
WANG H. Strengthen the communication between microbiology laboratory and clinicians to standardize clinical specimen processing[J]. Chin J Lab Med, 2014, 37(1): 21-23.(in Chinese)
- [15] 林勇, 陈成江. 海南省2002—2008年新涂阳肺结核发病情况分析[J]. 中国热带医学, 2009, 9(9): 1677, 1710.
LIN Y, CHEN C J. Analysis of features of new smear positive TB infections in 2002-2008 in Hainan[J]. China Trop Med, 2009, 9(9): 1677, 1710.(in Chinese)
- [16] 高风华, 李源, 边文建, 等. 2012—2020年淄博市肺结核流行特征分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2022, 33(2): 57-60.
GAO F H, LI Y, BIAN W J, et al. Epidemic characteristics of pulmonary tuberculosis in Zibo in 2012-2020[J]. J Public Health Prev Med, 2022, 33(2): 57-60.(in Chinese)
- [17] 张洪霞, 李华文, 陈光, 等. 河北省秦皇岛市2015—2019年肺结核患者耐药情况分析[J]. 中国热带医学, 2021, 21(3): 269-273.
ZHANG H X, LI H W, CHEN G, et al. Analysis of drug resistance of pulmonary tuberculosis cases in Qinhuangdao, Hebei, 2015-2019[J]. China Trop Med, 2021, 21(3): 269-273.(in Chinese)
- [18] CHIDAMBARAM V, TUN N L, MAJELLA M G, et al. Male sex is associated with worse microbiological and clinical outcomes following tuberculosis treatment: a retrospective cohort study, a systematic review of the literature, and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(9): 1580-1588.
- [19] 李艳治. 红细胞沉降率、血常规联合检测在诊断肺结核患者中的应用价值分析[J]. 中国实用医药, 2019, 14(28): 34-35.
LI Y Z. Application value analysis of combined detection of erythrocyte sedimentation rate and blood routine in diagnosis of pulmonary tuberculosis patients[J]. China Pract Med, 2019, 14(28): 34-35.(in Chinese)
- [20] 陆涛, 霍锋源, 陈文才. 2012—2016年南宁市老年感染性肺炎和结核病死因分析[J]. 中国初级卫生保健, 2018, 32(5): 54-56.
LU T, HUO F Y, CHEN W C. Analysis on senile infectious pneumonia and death of the aged with tuberculosis in Nanning from 2012 to 2016[J]. Chin Prim Health Care, 2018, 32(5): 54-56.(in Chinese)

收稿日期:2022-09-05 编辑:陈景丽 黄艳

(上接第226页)

- 酶检测及耐药性分析[J]. 实用预防医学, 2018, 25(5): 534-537.
NING X W, ZHU H B, KUANG M, et al. Detection of ESBLs and AmpC β -lactamase in 107 strains of *Enterobacter cloacae* and analysis of their drug resistance[J]. Pract Prev Med, 2018, 25(5): 534-537.(in Chinese)
- [14] 李志荣, 赵建宏, 李继红, 等. 2016—2017年河北省二级医院血液标本细菌分布及耐药性分析[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(3): 342-346.
LI Z R, ZHAO J H, LI J H, et al. Analysis of pathogen spectrum and drug resistance in blood samples from the secondary hospitals in Hebei Province in 2016-2017[J]. J Hebei Med Univ, 2019, 40(3): 342-346.(in Chinese)
- [15] 李志荣, 赵建宏, 杨靖, 等. 2016—2017年河北省三级医院血培养分离细菌分布及耐药性分析[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(11): 1322-1326, 1331.
LI Z R, ZHAO J H, YANG J, et al. Analysis of pathogen distribution and drug resistance in blood samples of different ages from Tertiary hospitals in Hebei Province during 2016-2017[J]. J Hebei Med Univ, 2019, 40(11): 1322-1326, 1331.(in Chinese)
- [16] 唐曼娟, 冯筱璐, 蔡恒玲. 阴沟肠杆菌血流感染的临床特点及耐药性[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(18): 2777-2779.
TANG M J, FENG X L, CAI H L. Clinical characteristics and antimicrobial resistance profile of nosocomial bloodstream infections caused by *Enterobacter cloacae*[J]. Lab Med Clin, 2018, 15(18): 2777-2779.(in Chinese)
- [17] 黄燕春, 秦涛, 李小静, 等. 临床分离耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌的耐药机制和同源性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(10): 1445-1449.
HUANG Y C, QIN T, LI X J, et al. Drug resistance mechanisms and homology of clinical carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* isolates[J]. Chin J Nosocomiology, 2022, 32(10): 1445-1449.(in Chinese)
- [18] ZHANG R, LIU L Z, ZHOU H W, et al. Nationwide surveillance of clinical carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) strains in China[J]. E Bio Medicine, 2017, 19: 98-106.
- [19] 刘丽娟, 王学, 姜梅杰, 等. 阴沟肠杆菌对碳青霉烯类药物的耐药机制[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(8): 681-687.
LIU L J, WANG X, JIANG M J, et al. Antimicrobial resistance mechanism of *Enterobacter cloacae* to carbapenems[J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(8): 681-687.(in Chinese)
- [20] 侯辰蕊, 陈东科, 戎建荣, 等. 2017—2020年某院临床分离耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌检测及分析[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(1): 94-102.
HOU C R, CHEN D K, RONG J R, et al. Hospital laboratory study of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* from 2017 to 2020[J]. Chin J Antibiot, 2022, 47(1): 94-102.(in Chinese)
- [21] HUMPHRIES R M, HINDLER J A, EPSON E, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae detection practices in California: what are we missing?[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(7): 1061-1067.

收稿日期:2022-08-02 编辑:黄艳