不同部位来源的耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌检出情况及耐药性分析

张鸿娟[1,2,3],单　斌[1,2,3],孟雪斐[1,2,3],宋贵波[1,2,3],苏艳丹[1,2,3*]
(1 昆明医科大学第一附属医院医学检验科,昆明 650032;2 云南省医学检验临床研究中心,昆明 650032;
3 昆明医科大学第一附属医院临床检验诊断省创新团队,昆明 650032)

[摘要]　**目的:**分析本院 2018 ~ 2020 年临床不同部位来源的耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)的检出情况及耐药性,为临床合理使用抗菌药物提供依据。**方法:**采用标准纸片法或仪器法,按照统一技术方案,鉴定并完成细菌耐药性检测。药敏结果依据美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准进行判读,采用 WHONET 5.6 分析数据。**结果:**2018 ~ 2020 年共检出肠杆菌目细菌 11 389 株,其中,检出 CRE 1690 株(14.84%),2018 年 657 株、2019 年 555 株、2020 年 478 株,呈逐年下降趋势。2018 ~ 2020 年 CRE 菌株排名前 3 位的均是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌,共检出肺炎克雷伯菌 1452 株(占 85.92%)、大肠埃希菌 94 株(占 5.56%)、阴沟肠杆菌 56 株(占 3.31%)。不同部位来源的肠杆菌目细菌中 CRE 的占比不同。其中,脑脊液中 CRE 的占比最高,连续 3 年均超过 30%,且呈增长趋势;尿液中 CRE 占比最低,低于 10%。未发现对替加环素耐药的 CRE。CRE 除对碳青霉烯类抗菌药物耐药外,对其他抗菌药物普遍耐药。对部分抗菌药物敏感的不同部位来源的 CRE 的耐药率不同。对部分抗菌药物敏感的碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的耐药率高于碳青霉烯类耐药大肠埃希菌与碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌。**结论:**CRE 的检出率呈逐年下降趋势,构成和耐药性变化不大。不同部位来源的 CRE 检出率不同,检出的 CRE 耐药性不同,临床需结合 CRE 来源部位制定抗感染方案。

[关键词]　耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌;检出情况;耐药性;脑脊液;碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌
[中图分类号] R917　　[文献标志码] A　　[文章编号] 2096 - 3327(2021)10 - 0081 - 08
DOI 10.3969/j.issn.2096-3327.2021.10.018

Detection and Drug Resistance Analysis of Carbapenem-Resistant Enterobacterales in Different Site Infections

ZHANG Hong-juan[1,2,3], SHAN Bin[1,2,3], MENG Xue-fei[1,2,3], SONG Gui-bo[1,2,3], SU Yan-dan[1,2,3*]
(1 *Department of Clinical Laboratory*, *the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University*, *Kunming* 650032, *China*; 2 *Yunnan Medical Laboratory Clinical Research Center*, *Kunming* 650032, *China*; 3 *Yunnan Innovation Team of Clinical Laboratory and Diagnosis*, *the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University*, *Kunming* 650032, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To analyze the detection and drug resistance of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) from different clinical sites in our hospital from 2018 to 2020, so as to provide basis for rational clinical use of antibiotics. **Methods**: The standard paper method or instrument method was used to identify and complete the detection of bacterial drug resistance test according to the unified technical scheme. The results of drug sensitivity were interpreted according to the standards of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), and the data

[收稿日期]　2021 - 07 - 19
[基金项目]　科技部科技资源调查专项资助项目(2019FY101200,2019FY101209)
[作者简介]　张鸿娟,女,主管技师,专业方向:临床微生物与细菌耐药研究。E-mail:zl21159143@qq.com。
[通讯作者]　苏艳丹,女,副主任技师,专业方向:临床微生物与细菌耐药研究。E-mail:syd7160@163.com。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

were analyzed by WHONET 5.6. **Results**: A total of 11 389 strains of Enterobacterales were detected from 2018 to 2020, including 1690 strains of CRE (14.84%), 657 strains in 2018, 555 strains in 2019 and 478 strains in 2020, showing a downward trend year by year. From 2018 to 2020, the top three CRE strains were *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae*. A total of 1452 strains of *Klebsiella pneumoniae* (85.92%), 94 strains of *Escherichia coli* (5.56%) and 56 strains of *Enterobacter cloacae* (3.31%) were detected. The proportion of CRE in Enterobacterales from different sites was different. Among them, the proportion of CRE in cerebrospinal fluid is the highest, more than 30% for 3 consecutive years, and shows an increasing trend. The proportion of CRE in urine is the lowest, less than 10%. No CRE resistant to tigecycline was found. CRE is generally resistant to other antibiotics except carbapenem. The drug resistance rates of CRE sensitive to some antibiotics were different in different source sites. The drug resistance rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* was higher than that of carbapenem-resistant *Escherichia coli* and carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae*. **Conclusion**: The detection rate of CRE showed a downward trend year by year, with little change in composition and drug resistance. The detection rate of CRE from different sites is different, and the drug resistance of CRE detected is different, so it is necessary to formulate an anti-infection plan combined with the source site of CRE.

[**Key words**] carbapenem-resistant Enterobacterales; detection; drug resistance; cerebrospinal fluid; carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

细菌耐药已严重威胁全球公共健康领域,其中耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(carbapenem-resistant Enterobacterales,CRE)引起的感染形势最为严峻。美国疾病预防控制中心对 CRE 的定义[1]:满足以下任意一个条件的肠杆菌目细菌即定义为 CRE。① 对亚胺培南、美罗培南、厄他培南或多利培南任何一种碳青霉烯类抗菌药物耐药者。天然对亚胺培南敏感性低的细菌(如摩根菌属、变形杆菌属和普罗威登菌属等),需参考除亚胺培南外的其他碳青霉烯类抗菌药物的药敏结果。② 产生碳青霉烯酶。不同国家、地区、医院、人群以及细菌所产的碳青霉烯酶种类均有差异[2-3]。本研究对不同部位来源的 CRE 进行分类统计,探讨不同部位来源的 CRE 检出情况及耐药性,供临床参考。

1 材料与方法

1.1 细菌来源

菌株来源于 2018 ~ 2020 年本院门诊和住院患者送检的各部位样本,经临床微生物室进行分离、培养,药敏结果显示对任何一种碳青霉烯类抗菌药物不敏感,摩根菌属、变形杆菌属对亚胺培南以外的其他碳青霉烯类抗菌药物亦不敏感,剔除同一患者相同部位的重复菌株后纳入分析。按照不同部位来源[脑脊液、血液、体液(胸水、腹水、关节腔积液等)、尿液、痰液、其他(引流液、脓液、脓肿等)]进行分类统计。

1.2 药敏试验

试验方法包括纸片扩散法、自动化仪器法和 E-test 法等,结果判读参考当年美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)标准。药敏结果为敏感(S)、中介(I)和耐药(R),中介结果不展示。

1.3 数据分析

采用 WHONET 5.6 和 SPSS 22.0 分析处理结果,比较采用 R × C 表卡方检验,$P < 0.05$ 表示有统计学差异。

1.4 质控菌株

质控菌株采用大肠埃希菌 ATCC 25922、金黄色葡萄球菌 ATCC 25923、表皮葡萄球菌 ATCC 49134、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、阴沟肠杆菌 ATCC700323、铜绿假单胞菌 ATCC 27853、肺炎链球菌 ATCC 49619、粪肠球菌 ATCC 29212、屎肠球菌 ATCC 35667,每周进行一次质控。

2 结果

2.1 菌株分布

2.1.1 总体分布

2018 ~ 2020 年共检出肠杆菌目细菌 11 389 株,2018 年 3492 株、2019 年 3982 株、2020 年 3915 株。检出 CRE 1690 株,2018 年 657 株、2019 年 555 株、2020 年 478 株。检出的 CRE 占肠杆菌目细菌的比例为 2018 年 18.81%、2019 年 13.94%、2020 年 12.21%。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

CRE 占肠杆菌目细菌的比例呈逐年下降趋势。

2.1.2 菌株的构成

2018～2020 年 CRE 菌株排名前 3 位的均是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌，共检出肺炎克雷伯菌 1452 株（占 85.92%）、大肠埃希菌 94 株（占 5.56%）、阴沟肠杆菌 56 株（占 3.31%），黏质沙雷菌、弗氏柠檬酸杆菌等偶有检出。CRE 的菌株构成见表 1。

表 1 2018～2020 年 CRE 的构成情况

细菌种类	2018 年（n=657）		2019 年（n=555）		2018 年（n=478）	
	株数（株）	构成比（%）	株数（株）	构成比（%）	株数（株）	构成比（%）
肺炎克雷伯菌	567	86.30	479	86.31	406	84.94
大肠埃希菌	35	5.33	34	6.13	25	5.23
阴沟肠杆菌	21	3.20	18	3.24	17	3.56
黏质沙雷菌	10	1.52	4	0.72	2	0.42
产酸克雷伯菌	9	1.37	3	0.54	3	0.63
产气肠杆菌	6	0.91	5	0.90	5	1.05
弗氏柠檬酸杆菌	5	0.76	7	1.26	16	3.35
摩氏摩根菌	4	0.61	5	0.90	4	0.84

2.1.3 不同部位来源的 CRE 检出情况

不同部位来源的肠杆菌目细菌的检出排名前 3 位的均是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌。其中，阴沟肠杆菌排名均为第 3 位，肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌标本来源不同排名有差异。尿液中分离出的大肠埃希菌最多，与其他部位分离的大肠埃希菌相比具有统计学差异（χ^2=123.921，P=0.0001）。不同部位来源的肠杆菌目细菌检出情况见表 2。不同部位来源的肠杆菌目细菌中 CRE 的占比不同。其中，脑脊液中 CRE 的占比最高，连续 3 年均超过 30%，且呈增长趋势；尿液标本中 CRE 的占比最低，低于 10%。不同部位来源的 CRE 占肠杆菌目细菌中的比例具有统计学差异（χ^2=561.5646，P=0.0001）。见表 3。

表 2 不同部位来源的肠杆菌目细菌检出情况

细菌种类	脑脊液		血液		体液		尿液		痰液		其他	
	标本数（个）	占比（%）	标本数（个）	占比（%）	标本数（个）	占比（%）	标本数（个）	占比（%）	标本数（个）	占比（%）	标本数（个）	占比（%）
肺炎克雷伯菌	31	52.94	333	30.41	72	30.25	389	13.47	2722	64.37	489	16.85
大肠埃希菌	9	20.59	629	57.44	138	57.98	2210	76.58	757	17.90	2009	69.42
阴沟肠杆菌	5	11.76	43	3.93	11	4.62	67	2.33	230	5.43	136	4.72
其他	7	14.71	90	8.22	11	7.15	221	7.62	520	12.30	260	9.01
合计	52	100	1095	100	232	100	2887	100	4229	100	2894	100

表 3 不同部位来源的肠杆菌目细菌中 CRE 检出情况

来源	2018 年			2019 年			2020 年		
	CRE 数量（株）	肠杆菌目细菌数（株）	占比（%）	CRE 数量（株）	肠杆菌目细菌数（株）	占比（%）	CRE 数量（株）	肠杆菌目细菌数（株）	占比（%）
脑脊液	5	16	31.25	6	17	35.29	8	19	42.11
血液	66	347	19.02	40	391	10.23	18	357	5.04
体液	5	28	17.86	17	88	19.32	18	116	15.52
尿液	72	900	8.00	47	1008	4.66	59	979	6.03
痰液	399	1364	29.25	351	1469	23.89	284	1396	19.84
其他	110	837	13.14	94	1009	9.32	91	1048	7.82
合计	657	3492	N/A	555	3982	N/A	478	3915	N/A

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.2 药敏情况

2.2.1 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌药敏情况

2018～2020 年分离出碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌共 1452 株。碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率均 >95%，除对阿米卡星、复方新诺明、磷霉素、四环素部分敏感外，对其他的抗菌药物几乎全部耐药。其中，不同部位来源分离的碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌对复方新诺明的耐药率比较无统计学差异（$\chi^2=9.8849$，$P=0.4506$）；对阿米卡星（$\chi^2=34.5387$，$P=0.0001$）、磷霉素（$\chi^2=37.62$，$P=0.0001$）、四环素（$\chi^2=79.559$，$P=0.0001$）的耐药率比较有统计学差异。未发现对替加环素耐药的菌株。见表 4。

表 4 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌药敏情况 %

抗生素名称	脑脊液		血液		体液		尿液		痰液		其他	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
氨苄西林	100	0	100	0	100	0	100	0	99.7	0.2	100	0
哌拉西林	100	0	97.6	0	100	0	98.4	0	98.2	0.5	95.5	0
阿莫西林/克拉维酸	100	0	99.2	0.8	100	0	98.9	0	97.6	0.7	93.7	4.2
头孢哌酮/舒巴坦	100	0	98.2	1.8	100	0	98.9	1.1	97.8	0.9	91.6	8.4
氨苄西林/舒巴坦	100	0	100	0	100	0	98.6	0	99.7	0.2	100	0
哌拉西林/他唑巴坦	100	0	97.7	1.1	100	0	96.7	0	96.8	1.3	90.0	6.0
头孢唑林	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	98.9	1.1
头孢哌酮	100	0	100	0	100	0	100	0	99.5	0.3	94.0	6.0
头孢呋辛	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
头孢他啶	100	0	100	0	100	0	98.4	1.6	98.9	0.3	90.9	4.5
头孢曲松	100	0	100	0	100	0	100	0	99.8	0.2	95.2	4.8
头孢噻肟	100	0	100	0	100	0	100	0	99.7	0.3	100	0
头孢西丁	100	0	98.8	1.2	100	0	100	0	98.7	1	95.7	2.1
氨曲南	100	0	95.3	4.7	97.1	2.9	98.9	1.1	97.6	2.3	93.7	6.3
厄他培南	100	0	98.2	0.9	100	0	98.9	0	99.1	0.8	97.7	1.2
亚胺培南	100	0	95.3	3.9	100	0	0	100	96.9	2.8	92.6	6.3
美洛培南	100	0	95.0	5.0	100	0	97.1	0	96.3	2.1	93.3	4.4
阿米卡星	100	0	86.7	13.3	85.7	14.3	100	0	84.1	15.2	83.0	17.0
庆大霉素	100	0	91.4	7.8	91.4	8.6	96.8	3.2	93.6	6.2	88.4	11.6
妥布霉素	100	0	97.1	2.9	85.7	7.1	100	0	90.7	8.8	88.9	11.1
环丙沙星	100	0	94.5	5.5	94.3	5.7	98.9	1.1	95.7	4.0	87.4	12.6
左氧氟沙星	100	0	94.5	5.5	94.3	5.7	98.9	1.1	94.8	4.4	87.4	12.6
头孢吡肟	91.7	8.3	96.1	2.3	100	0	100	0	96.3	2.7	88.4	11.6
复方新诺明	58.3	41.7	46.1	53.9	65.7	34.3	52.6	47.4	57.8	42.2	62.1	37.9
磷霉素	45.5	45.5	55.2	23.2	32.4	38.2	67.7	10.8	61.5	15.1	66.3	18.6
四环素	0	50.0	29.3	43.9	57.1	14.3	37.7	36.1	29.2	53.7	36.4	45.5
替加环素	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100

2.2.2 碳青霉烯类耐药大肠埃希菌药敏情况

2018～2020 年分离出碳青霉烯类耐药大肠埃希菌共 94 株。其中，脑脊液中未分离出碳青霉烯类耐药大肠埃希菌；尿液中分离出的最多，为 22 株。碳青霉烯类耐药大肠埃希菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率≥50.0%。痰液中分离出的大肠埃希菌耐药率最高，为 91.7%；尿液中分离出的耐药率最低，为 50.0%。对复方新诺明、庆大霉素、阿米卡星、

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

磷霉素部分敏感，不同部位来源分离出的菌株对复方新诺明（$\chi^2=41.3338$，$P=0.0001$）、阿米卡星（$\chi^2=26.5861$，$P=0.0008$）、磷霉素（$\chi^2=30.9682$，$P=0.0001$）耐药率比较有统计学差异，对庆大霉素（$\chi^2=10.813$，$P=0.2125$）耐药率比较无统计学差异。未发现对替加环素耐药的菌株。见表5。

表5　碳青霉烯类耐药大肠埃希菌药敏情况　%

抗生素名称	血液		体液		尿液		痰液		其他	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
氨苄西林	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
哌拉西林	100	0	94.4	0	100	0	100	0	100	0
氨苄西林/舒巴坦	100	0	100	0	90	0	100	0	100	0
头孢唑林	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
头孢哌酮	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
头孢呋辛	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
头孢他啶	100	0	94.4	5.6	100	0	100	0	100	0
头孢曲松	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
头孢噻肟	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
头孢西丁	100	0	75.0	0	100	0	100	0	100	0
厄他培南	100	0	81.8	4.5	100	0	100	0	84.6	0
环丙沙星	100	0	86.4	9.1	95.2	4.8	83.3	16.7	84.6	7.7
阿莫西林/克拉维酸	92.3	0	77.3	4.5	95.2	0	100	0	92.3	0
头孢吡肟	92.3	7.7	95.5	0	90.5	9.5	100	0	76.9	0
左氧氟沙星	84.6	15.4	81.8	13.6	95.2	4.8	83.3	16.7	84.6	15.4
四环素	77.8	22.2	88.9	11.1	58.3	41.7	100	0	83.3	16.7
头孢哌酮/舒巴坦	76.9	15.4	77.3	13.6	90.5	0	100	0	84.6	0
氨曲南	76.9	23.1	86.4	13.6	90.5	9.5	100	0	69.2	30.8
哌拉西林/他唑巴坦	75.0	0	25.0	50.0	88.9	0	83.3	0	100	0
复方新诺明	69.2	30.8	77.3	22.7	47.6	52.4	83.3	16.7	53.8	46.2
庆大霉素	61.5	38.5	81.8	18.2	66.7	28.6	66.7	33.3	69.2	30.8
亚胺培南	58.3	41.7	50.0	40.9	95.2	0	40.0	40.0	61.5	38.5
美洛培南	55.6	44.4	50.0	50.0	91.7	8.3	80.0	20.0	100	0
阿米卡星	15.4	84.6	18.2	77.3	42.9	57.1	33.3	66.7	23.1	76.9
磷霉素	7.7	92.3	15.0	80.0	30.0	65.0	33.3	66.7	25.0	75.0
替加环素	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100

2.2.3　碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌药敏情况

2018～2020年分离出碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌56株。其中，脑脊液中未分离出碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌，血液中分离出1株、体液中分离出2株。血液中分离出的碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌除对替加环素敏感外，对其他抗菌药物全部耐药。体液中分离出的碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌除对替加环素敏感外，1株对复方新诺明敏感，对其他抗菌药物全部耐药。尿液、痰液、其他部位分离出的碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率为25%～75%。其中，痰液中分离出的耐药率最低，尿液中分离出的耐药率最高，对庆大霉素、阿米卡星、磷霉素、妥布霉素有一定的敏感率。未发现对替加环素耐药的菌株。见表6。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 6　碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌药敏情况　%

抗生素名称	尿液		痰液		其他	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
头孢他啶	100	0	75.0	25.0	100	0
头孢哌酮	100	0	66.7	33.3	66.7	33.3
头孢西丁	100	0	100	0	100	0
氨苄西林	100	0	83.3	0	100	0
头孢唑啉	100	0	100	0	100	0
阿莫西林/克拉维酸	100	0	100	0	87.5	0
头孢呋辛	100	0	100	0	100	0
氨苄西林/舒巴坦	100	0	90.9	9.1	100	0
头孢噻肟	100	0	100	0	100	0
头孢曲松	100	0	89.5	10.5	88.9	11.1
哌拉西林/他唑巴坦	100	0	66.7	33.3	66.7	33.3
厄他培南	93.3	0	77.8	5.6	100	0
头孢哌酮/舒巴坦	93.3	0	64.7	29.4	87.5	12.5
氨曲南	86.7	13.3	70.0	30.0	66.7	33.3
美洛培南	75.0	25.0	36.4	63.6	66.7	33.3
哌拉西林	75.0	0	83.3	16.7	100	0
环丙沙星	73.3	20.0	25.0	70.0	33.3	66.7
头孢吡肟	66.7	26.7	40.0	60.0	44.4	55.6
左氧氟沙星	66.7	26.7	10.0	80.0	33.3	66.7
复方新诺明	60.0	40.0	40.0	60.0	33.3	66.7
亚胺培南	50.0	0	45.0	50.0	44.4	44.4
四环素	50.0	50.0	25.0	58.3	50	50
庆大霉素	46.7	53.3	20.0	50.0	22.2	55.6
阿米卡星	20.0	80.0	10.0	90.0	11.1	88.9
磷霉素	7.1	85.7	27.8	66.7	25.0	75.0
妥布霉素	0	100	33.3	66.7	100	0
替加环素	0	100	0	100	0	100

3　讨论

碳青霉烯类抗菌药物被认为是抗产超广谱 β 内酰胺酶菌株的最后一道防线[4]。近年来,随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用,肠杆菌目细菌对其耐药率呈快速增长趋势。CHINET 中国细菌耐药监测网显示,我国临床分离肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率从 2005 年的 3% 快速攀升至 2019 年的 25% 以上,上升幅度高达 8 倍[5]。临床分离出的 CRE 对抗菌药物呈广泛耐药甚至全耐药的特征[6],可以选择的抗菌药物有限,死亡率高。研究显示[7-8],CRE 所致侵袭性感染(如血流感染)的死亡率可达 40% ~50%,甚至更高。早期合理使用抗菌药物能有效降低 CRE 感染导致的死亡率[9]。本研究对本院临床微生物室 2018 ~2020 年分离出的 CRE 按感染途径进行统计分析。结果显示,2018 ~2020 年 CRE 中排名前 3 位的都是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌,其中肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌占比达 90% 以上,与 CHINET 中国细菌耐药监测网的结果一致[10-11]。随着临床对 CRE 认识的进一步提升,尤其是《遏制细菌耐药国家行动计划(2016—2020 年)》推广后,在多部门的共同努力下,2018 ~2020 年医院 CRE 的检出株数及 CRE 在肠杆菌目细菌中的占比持续下降。

主动筛查在 CRE 的防控中具有重要意义。本研究中,不同部位来源检出的 CRE 数量不同,CRE 占同类标本中肠杆菌目细菌比例不同。其中,痰液中检出的 CRE 数量最多,脑脊液检出的肠杆菌目细菌中 CRE 占比最高,尿液中检出的 CRE 占比最低。脑脊液中检出的 CRE 高,与全国数据一致[12]。这可能与中枢神经系统的解剖结构相关,脑脊液中检出的全部是碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌。痰液在临床分离细菌的标本来源中排名第一[10,13],痰液中

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

有大量的细菌定植。CRE 定植导致 CRE 感染率高达 16.5%[13-14]。本研究中,所有脑脊液中检出 CRE,同时段的痰液中均检出 CRE,是否为同一菌株,还需要进一步分析。尿液中分离出肠杆菌目细菌中大肠埃希菌占比为 76.55%,高于其他标本,而碳青霉烯类耐药大肠埃希菌的比例较低。因此,尿液中 CRE 的占比最低。主动筛查能及时发现定植患者,有助于及时采取感染防控措施,预防耐药菌的院内传播,降低患者死亡率[15-17],有条件的医院应根据本院 CRE 情况开展主动筛查。

不同细菌对抗菌药物的耐药率不同,CRE 菌株除对碳青霉烯类抗菌药物耐药外,对其他抗菌药物呈广泛耐药,仅对阿米卡星、复方新诺明、磷霉素、四环素部分敏感。碳青霉烯类耐药大肠埃希菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率低于碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌;对复方新诺明、庆大霉素、阿米卡星、磷霉素部分敏感,对同类药物的耐药率低于碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌。在不同部位来源的肠杆菌目细菌的检出中,碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌均为第 3 名,占比约为 3%,有上升的趋势。目前对碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌的研究较少,但是有研究表明[18],碳青霉烯类耐药阴沟肠杆菌虽然为低毒细菌,但其耐药模式、耐药基因、多位点序列分型呈现异质性,应采取有效的感染预防措施,减少碳青霉烯类耐药大肠埃希菌的传播。

传统临床微生物室的工作模式为细菌的鉴定和药敏试验同步进行,2 种结果反馈给临床的时间间隔不长。近年来,随着基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)、分子生物学技术、宏基因组学第二代测序(以下简称二代测序)等技术的快速发展,微生物的鉴定速度快速提升。常悦等[19]通过多重聚合酶链式反应(PCR)与 MALDI-TOF MS 联用,建立了一套可以快速、准确地鉴定引起血流感染的 7 种常见病原菌检测方法。该方法不仅可以缩短细菌的鉴定时间,还可检测多重细菌混合感染,弥补混合感染漏检可能。使用 Xpert Carba-R Assay 检测系统可以在呼吸道感染时,直接对痰液中的 CRE 耐药基因进行鉴定[20]。使用 MALDI-TOF MS 技术对尿路感染的致病菌进行诊断[21]。二代测序可以检测到其他传统方法无法检测到的病原体[22]。从传统培养转向分子生物学诊断,不仅对临床微生物室是一个挑战,对临床抗感染治疗也是挑战,临床经验用药显得尤为重要。中枢神经系统感染具有起病急、病程长、难治愈、死亡率高等特点。其中,医院获得性感染患者脑脊液分离常见病原菌是革兰阴性杆菌[22]。本研究中,脑脊液中肠杆菌目细菌均为肺炎克雷伯菌,其中碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌占比高于 30%。采用传统的脑脊液培养方法阳性率较低,一般低于 40%[23-24]。因此,对于脑脊液培养结果为阴性,但是二代测序等方法检出肺炎克雷伯菌时,应进行 CRE 感染高危因素评估[25]。如果存在长期住院、入住重症加强护理病房(ICU)、碳青霉烯类抗菌药物暴露史等危险因素时,应尽早开始 CRE 经验性治疗。

CRE 菌株表现为多重耐药,本研究中未发现对替加环素耐药的菌株。替加环素是甘氨酰环素类抗菌药物,是半合成四环素米诺环素的衍生物,可通过抑制细菌蛋白质合成而发挥抗菌作用[26-28]。CRE 感染的有限治疗,使一些药物再次应用于临床一线,如多黏菌素成为治疗 CRE 感染的重要治疗药物[29]。此外,新的抗生素及其复合制剂也不断被开发并应用于临床,如头孢他啶/阿维巴坦是一种新型头孢菌素与 β 内酰胺酶抑制剂的复合制剂,2019 年 5 月在我国上市。该药对产丝氨酸碳青霉烯酶菌株具有高度抗菌活性,作为一种新药广泛应用于临床[30-31]。实验室对多黏菌素药敏试验开展较晚,药敏数据较少,未进行统计分析,但是作为针对 CRE 的最后防线,有条件的实验室应尽快开展多黏菌素药敏试验,规范报告解读,以为临床提供用药指导[32]。

不同感染部位 CRE 的经验性治疗方案不同[29,33],对于血流感染以及呼吸道感染,推荐高剂量美罗培南联合多黏菌素;尿路感染推荐高剂量美罗培南联合磷霉素或者氨基糖苷类抗菌药物。在临床治疗中,还需要考虑抗生素的体内药动学及药效学以及毒副作用,如替加环素在血液、尿液中的浓度低,黏菌素在肺组织的穿透性差[34],长期应用氯霉素会抑制骨髓,氨基糖苷类抗菌药物有肾毒性和耳毒性。不同种类的抗菌药物对产生不同碳青霉烯酶菌株的抗菌活性不同[33],如头孢他啶/阿维巴坦对产 KPC 和 OXA-48 型丝氨酸碳青霉烯酶菌株具有高度抗菌活性,但对产金属 β 内酰胺酶菌株无抗菌活性。此外,可根据不同碳青霉烯酶的特征开展联合药敏试验以制定精准的抗感染治疗方案[5]。因此,碳青霉烯酶型的确定非常重要,实验室应结合自身条件及临床需求开展碳青霉烯酶型的检测。

感染途径不同危害不同、经验治疗策略不同,尤

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

其对于未培养出致病菌但是二代测序等检出致病菌的危重症患者,不同感染部位的致病菌的特点及对抗菌药物的耐药率的统计分析对于制定抗感染治疗方案具有重要意义。CRE 引起的感染死亡率高,可选择的抗菌药物少。因此,动态监测不同感染部位 CRE 的检出情况、菌株分布情况及耐药情况对于临床合理使用抗菌药物、改善患者结局、减轻患者疾病负担具有重要意义。

[参 考 文 献]

[1] 胡付品, 朱德妹. 医疗机构碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染防控指南简介[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 331 – 335.
[2] 刘卫平, 海云婷, 杨丽芳, 等. 某三级综合医院耐碳青霉烯肠杆菌科细菌流行特征及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(19): 2943 – 2948.
[3] MULARONI A, MARTUCCI G, DOURADINHA B, *et al*. Epidemiology and successful containment of a carbapenem-resistant Enterobacteriaceae outbreak in a Southern Italian Transplant Institute [J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(4): e13119.
[4] NORDMANN P, POIREL L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 7): S521 – S528.
[5] 喻华, 徐雪松, 李敏, 等. 肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(6): 671 – 680.
[6] SEGAGNI LUSIGNANI L, PRESTERL E, ZATORSKA B, *et al*. Infection control and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. A 5 year (2011 – 2016) case-control study[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020, 9(1): 18.
[7] ZHANG P, WANG J, HU H, *et al*. Clinical characteristics and risk factors for bloodstream infection due to carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in patients with hematologic malignancies [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 3233 – 3242.
[8] ZHOU CE, JIN LY, WANG Q, *et al*. Bloodstream infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: risk factors for mortality, antimicrobial therapy and treatment outcomes from a prospective multicenter study[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 731 – 742.
[9] MICOZZI A, GENTILE G, MINOTTI C, *et al*. Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremias [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 203.
[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.
[11] HU FP, WANG MG, ZHU DM, *et al*. CHINET efforts to control antimicrobial resistance in China[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 21: 76 – 77.
[12] China Antimicrobial Resistance Surveillance System. 全国细菌耐药监测网 2014 – 2019 年脑脊液标本细菌耐药监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 44 – 52.
[13] China Antimicrobial Resistance Surveillance System. 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(1): 15 – 31.
[14] TISCHENDORF J, DE AVILA RA, SAFDAR N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobactericeae: a systematic review[J]. *Am J Infect Control*, 2016, 44(5): 539 – 543.
[15] 杨启文, 吴安华, 胡必杰, 等. 临床重要耐药菌感染传播防控策略专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 1 – 14.
[16] 殷丽军, 缪瑾, 杨韦菁, 等. 儿童医院重点部门耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌主动筛查结合集中安置干预效果评价[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(5): 443 – 448.
[17] ZHOU ML, KUDINHA T, DU B, *et al*. Active surveillance of carbapenemase-producing organisms (CPO) colonization with xpert carba-R assay plus positive patient isolation proves to be effective in CPO containment[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 162.
[18] CHEN J, TIAN S, 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.
[19] 常悦,王瑜,马艳宁,等. 基于中部同序引物的多重 PCR 联合核酸质谱分析技术检测常见血流感染病原菌[J]. 中华检验医学杂志,2021,44(5):413 – 420.
[20] CAI Z, TAO J, JIA TY, *et al*. Multicenter evaluation of the xpert carba-R assay for detection and identification of carbapenemase genes in sputum specimens[J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58(9):1 – 7.
[21] CHIU KHY, LAM RPK, CHAN E, *et al*. Emergence of Staphylococcus lugdunensis as a cause of urinary tract infection: results of the routine use of MALDI-TOF MS[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(3): 381.
[22] 中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识[J]. 中华传染病杂志,2020,38(11):681 – 689.
[23] 何超, 王远芳, 戴仲秋, 等. 成人中枢神经系统感染患者脑脊液病原菌特征及预后分析[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(2): 131 – 134.
[24] ZHANG Y, CUI P, ZHANG HC, *et al*. Clinical application and evaluation of metagenomic next-generation sequencing in suspected adult central nervous system infection[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 199.
[25] VAN LOON K, VOOR IN 'T HOLT AF, VOS MC. A systematic review and meta-analyses of the clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(1). DOI:10.1128/aac.01730-17.
[26] NI WT,HAN YL,LIU J,*et al*. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2016, 95(11): e3126.
[27] 杨天立, 刘铁芳, 王向东, 等. 418 例替加环素临床应用合理性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(18): 2905 – 2907.
[28] 辛海莉, 刘强, 闫赋琴. 替加环素临床应用合理性分析[J]. 中国药业, 2019, 28(23): 81 – 84.
[29] 杨启文, 马筱玲, 胡付品, 等. 多黏菌素药物敏感性检测及临床解读专家共识[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(5): 559 – 570.
[30] 阎颖,张枭然,王亚莉,等. 头孢他啶/阿维巴坦治疗革兰阴性菌感染疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国感染控制杂志, 2021,20(5):422 – 429.
[31] 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会, 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会微生物学与免疫学分会临床微生物学组. 多黏菌素类与替加环素及头孢他啶/阿维巴坦药敏方法和报告专家共识[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(10):964 – 972.
[32] 杨启文, 马筱玲, 胡付品, 等. 多黏菌素药物敏感性检测及临床解读专家共识[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(5): 559 – 570.
[33] DURANTE-MANGONI E,ANDINI R,ZAMPINO R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(8): 943 – 950.
[34] 徐鹃鹃, 葛瑛. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染治疗研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(6): 680 – 686.

(编辑:向丽)

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net