

• 论 著 •

江苏地区肿瘤患者临床分离菌耐药性分析

俞心念¹, 唐莉², 程梅³

1. 江苏省肿瘤医院 江苏省肿瘤防治研究所 南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 江苏 南京 210009;

2. 江苏省肿瘤医院 江苏省肿瘤防治研究所 南京医科大学附属肿瘤医院检验科;

3. 江苏省肿瘤医院 江苏省肿瘤防治研究所 南京医科大学附属肿瘤医院省临床检验中心

摘要: **目的** 分析江苏地区肿瘤患者临床分离菌分布特点及耐药率。**方法** 收集 2021 年“江苏省细菌耐药监测网”肿瘤患者临床分离菌耐药监测数据, 结果判断参照 CLSI 2021 年版标准, 用 WHONET 5.6 软件统计分析。**结果** 收集肿瘤患者分离菌 17 541 株, 以革兰阴性菌 (76.9%) 为主, 前 5 位菌属是大肠埃希菌 (22.2%)、克雷伯菌属 (19.8%)、铜绿假单胞菌 (9.2%)、金黄色葡萄球菌 (7.9%) 和不动杆菌属 (7.5%), 标本来源前 3 位是呼吸道 (38.4%)、尿液 (24.2%) 和血液 (21.7%); 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 2.6% 和 8.6%、3.4% 和 10.2%; 鲍曼不动杆菌对所有监测药物的耐药率均 <22%; 金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌对甲氧西林耐药株检出率分别为 36.2% 和 66.8%。**结论** 江苏地区肿瘤患者分离菌以革兰阴性菌为主, 血流感染率较高, 主要分离菌对抗菌药物的耐药率比一般人群低。

关键词: 肿瘤; 抗菌药物; 耐药监测

中图分类号: R446.5

文献标识码: A

文章编号: 1004-8685(2022)21-2565-05

Drug resistance analysis of bacteria isolates from tumor patients in Jiangsu area

YU Xin-nian*, TANG Li, CHENG Mei

* Department of Medical Oncology, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research,

Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210009, China

Abstract: Objective To investigate the distribution and analyze the drug resistance of bacteria isolated from cancer patients in Jiangsu Province. **Methods** The drug resistance surveillance data of the pathogenic bacteria isolated from tumor patients in Jiangsu Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2021 were collected, and the results were judged referring to CLSI 2021 breakpoints. WHONET 5.6 software was used for statistical analysis. **Results** A total of 17 541 isolates were collected from tumor patients, with gram-negative bacilli (76.9%) as the main strain. The top 5 common isolates were *E. coli* (22.2%), *Klebsiella spp.* (19.8%), *P. aeruginosa* (9.2%), *S. aureus* (7.9%) and *Acinetobacter spp.* (7.5%). The top 3 sources of bacteria were respiratory (38.4%), urine (24.2%) and blood (21.7%). The resistance rates of *E. coli* and *K. pneumonia* to imipenem and meropenem were 2.6%, 8.6% and 3.4%, 10.2%. The drug resistance of *A. baumannii* to other surveilled drugs was less than 22%. The detection rate of *S. aureus* and coagulase negative *Staphylococcus* to methicillin was 36.2% and 66.8%. **Conclusion** Gram-negative bacilli was the main pathogenic bacteria of cancer patients in Jiangsu area, of which blood infection rate was relatively high. And the drug resistant rate of isolated strains in cancer patients was less than that in normal people.

Keywords: Tumor; Antibacterial agents; Resistance surveillance

恶性肿瘤已位于我国居民死因第一位^[1], 肿瘤患者在接受手术、放化疗等治疗措施后常常导致自身免

疫力低下, 抗御病原菌能力下降, 一旦发生感染不易控制, 如果不进行及时诊断和治疗, 病情极易恶化甚至危及患者生命^[2-3]。分析肿瘤科患者感染病原菌分布和耐药性对肿瘤科患者感染性疾病的防治具有重要意义。本研究通过回顾性分析 2021 年江苏地区肿瘤患者临床分离病原菌分布特点及耐药性, 为本地区肿瘤患者感染性疾病的诊治和合理使用抗菌药物提供依据。

基金项目: 国家科技基础资源调查专项 (2019FY101200, 2019FY-101205)

作者简介: 俞心念 (1989-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事临床肿瘤诊治工作。

通信作者: 程梅, E-mail: chengmei0308@163.com

1 资料与方法

1.1 资料 收集 2021 年 1 月 1 日—12 月 31 日“江苏省细菌耐药监测网”148 家医院肿瘤患者 17 541 株分离菌耐药监测数据(剔除了同一患者的重复分离菌株),数据经过系统自动审核和人工审核。

1.2 方法 细菌鉴定采用全自动或半自动微生物鉴定系统将分离菌鉴定至种。药敏试验参照美国临床与实验室标准化协会(CLSI)推荐的药敏试验要求进行,采用纸片扩散法或自动化仪器法测定抑菌圈直径或最低抑菌浓度(MIC)。根据菌株特点使用不同的抗菌药物组合,按 CLSI 2021 年版标准判断结果。药敏试验质控菌株:金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和 ATCC25913、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、粪肠球菌 ATCC29212、肺炎链球菌 ATCC49619。

1.3 统计学处理 采用 WHONET 5.6 软件进行统计分析,Stata 12 软件进行卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌分布 17 541 株肿瘤患者分离菌中革兰阴性菌为 13 489 株(76.9%),革兰阳性菌为 4 052 株(23.1%);前 5 位分离菌属依次是大肠埃希菌 3 899 株(22.2%)、克雷伯菌属 3 467 株(19.8%,其中肺炎克雷伯菌 3 055 株)、铜绿假单胞菌 1 622 株(9.2%)、金黄色葡萄球菌 1 393 株(7.9%)和不动杆菌属 1 314 株(7.5%,其中鲍曼不动杆菌 1 013 株),见表 1。

表 1 分离菌分布及构成比

病原菌	菌株数(株)	构成比(%)
大肠埃希菌	3 899	22.2
克雷伯菌属	3 467	19.8
铜绿假单胞菌	1 622	9.2
金黄色葡萄球菌	1 393	7.9
不动杆菌属	1 314	7.5
肠球菌属	1 103	6.3
凝固酶阴性葡萄球菌 ^a	904	5.2
肠杆菌属	783	4.5
嗜麦芽窄食单胞菌	635	3.6
变形杆菌属	441	2.5
枸橼酸杆菌属	179	1.0
沙雷菌属	177	1.0
β -溶血链球菌	170	1.0

续表

病原菌	菌株数(株)	构成比(%)
草绿色链球菌 ^a	145	0.8
伯克霍尔德菌	127	0.7
嗜血杆菌属	126	0.7
肺炎链球菌	120	0.7
气单胞菌属	115	0.7
棒状杆菌	74	0.4
莫拉菌属	71	0.4
摩根菌属	70	0.4
沙门菌属	57	0.3
其他菌属	549	3.1
合计	17 541	100

注:a 为分离自血、脑脊液及其他无菌体液。

2.2 病原菌标本来源 17 541 株肿瘤患者分离菌主要来源于呼吸道(6 731 株,占 38.4%)、尿液(4 246 株,占 24.2%)和血液(3 811 株,占 21.7%),其次是分泌物(885 株,占 5.0%)、伤口脓(689 株,占 3.9%)、其他无菌体液(656 株,占 3.7%)、导管(134 株,占 0.8%)、粪便(138 株,占 0.8%)以及其他标本(251 株,占 1.4%)。

2.3 主要病原菌对抗菌药物的耐药率和敏感率

2.3.1 肠杆菌目细菌 产 ESBL 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的检出率分别为 65.6% 和 46.5%;大肠埃希菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 2.6% 和 3.4%,对氨苄西林、头孢唑啉、头孢呋辛、头孢曲松、环丙沙星和甲氧苄啶-磺胺甲恶唑的耐药率已超过 50%,但对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢替坦、阿米卡星以及替甲环素的耐药率均小于 10%;肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南、阿米卡星和替甲环素的耐药率分别为 8.6%、10.2%、5.7% 和 7.0%,均高于大肠埃希菌($P < 0.001$);其他肠杆菌科细菌对碳青霉烯类、阿米卡星、替甲环素的耐药率均小于 10%,见表 2。

2.3.2 不发酵糖革兰阴性杆菌 铜绿假单胞菌对所有监测药物耐药率均不超过 20%,亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 13.7% 和 11.5%,对阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素和多黏菌素 B 的耐药率较低,均不超过 5%;鲍曼不动杆菌对所有监测药物的耐药率均高于铜绿假单胞菌($P < 0.01$),其对所有监测药物的耐药率均 $< 22%$,其中对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 20.1% 和 19.2%,对多黏菌素 B、米诺环素和替甲环素的耐药率较低,分别为 1.1%、5.4% 和 2.2%;嗜麦芽窄食单胞菌对左旋氧氟沙星、甲氧苄

啉-磺胺甲恶唑、米诺环素、替甲环素的耐药率均低于 10%；洋葱伯克霍尔德对头孢他啶的耐药率为 8.4%，对美罗培南、左旋氧氟沙星和甲氧苄啉-磺胺甲恶唑的耐药率在 12.1%~16.3%，对米诺环素的耐药率为 27.0%，见表 3。

表 2 肠杆菌科主要分离菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

抗生素名称	大肠埃希菌 (n=3 899)		肺炎克雷伯菌 (n=3 055)		肠杆菌属 (n=783)		变形杆菌属 (n=441)	
	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	81.8	16.3	88.5	3.0	88.2	2.8	62.8	36.9
阿莫西林/克拉维酸	18.5	61.9	23.9	64.6	88.6	8.8	20.2	74.2
头孢哌酮/舒巴坦	9.8	82.2	17.5	76.5	16.3	73.9	1.7	95.5
氨苄西林/舒巴坦	45.0	36.2	36.2	58.6	64.0	22.4	36.5	52.0
哌拉西林/他唑巴坦	5.7	90.4	11.8	84.6	14.2	75.7	0.7	97.7
头孢唑啉	60.5	39.5	40.6	59.5	93.9	6.1	63.0	37.0
头孢呋辛	58.1	38.3	41.3	56.5	61.2	24.9	51.3	48.0
头孢他啶	28.0	67.7	21.0	76.4	32.5	66.3	6.8	90.6
头孢曲松	54.9	44.8	31.5	68.0	38.4	59.4	35.4	63.1
头孢吡肟	25.9	66.4	18.0	79.4	14.7	79.0	5.4	83.8
头孢替坦	4.8	93.8	8.6	89.9	36.4	55.5	2.4	96.6
氨曲南	37.5	61.6	24.5	75.0	30.0	68.2	6.5	92.9
亚胺培南	2.6	96.8	8.6	89.1	6.4	89.8	7.0	83.7
美罗培南	3.4	96.2	10.2	89.0	8.6	90.7	4.3	94.7
阿米卡星	3.0	96.6	5.7	94.0	0.5	98.5	2.3	96.3
庆大霉素	34.4	64.2	18.2	80.6	9.0	86.8	18.8	60.6
妥布霉素	14.6	61.9	10.3	79.0	6.3	86.7	11.0	62.0
环丙沙星	59.5	37.4	21.6	74.8	13.5	81.9	34.4	59.2
甲氧苄啉-磺胺甲恶唑	52.4	47.6	31.9	68.1	26.2	73.8	56.6	43.4
替加环素	0.3	99.2	7.0	87.6	9.0	86.9	11.1	24.2

表 3 非发酵菌对抗菌药物的敏感率和耐药率(%)

抗生素名称	铜绿假单胞菌 (n=1 622)		鲍曼不动杆菌 (n=1 013)		嗜麦芽窄食单胞菌 (n=635)		洋葱伯克霍尔德菌 (n=127)	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
哌拉西林	11.2	78.2	21.5	73.6	NA	NA		
头孢哌酮/舒巴坦	8.7	79.9	12.9	82.3	NA	NA		
氨苄西林/舒巴坦	NA	NA	20.6	77.0	NA	NA		
哌拉西林/他唑巴坦	7.5	83.2	18.3	78.6	NA	NA		
头孢他啶	10.1	83.9	20.5	73.8	26.5	35.9	8.4	87.4
头孢吡肟	6.0	88.0	21.0	75.7	NA	NA		
氨曲南	18.6	66.4	NA	NA	NA	NA		
亚胺培南	13.7	80.2	20.1	79.6	NA	NA		
美罗培南	11.5	84.4	19.2	78.9	NA	NA	12.1	59.8
阿米卡星	1.3	97.5	9.8	89.4	NA	NA		
庆大霉素	3.4	92.8	17.5	79.3	NA	NA		
妥布霉素	1.9	96.9	13.8	85.2	NA	NA		
左旋氧氟沙星	8.3	86.3	13.6	78.9	8.5	87.6	16.3	76.9
甲氧苄啉-磺胺甲恶唑	NA	NA	16.4	83.6	9.5	89.7	13.3	61.7
多黏菌素 B	0.0	99.7	1.1	98.9	NA	NA		
米诺环素	NA	NA	5.4	88.1	1.4	95.9	27.0	45.9
替加环素	NA	NA	2.2	92.6	5.3	94.7		

注:NA 表示未评价。

2.3.3 葡萄球菌属 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 检出率为 36.2%，耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS) 的检出率为 66.8%，MRSA 和 MRCNS 对庆大霉素、左氧氟沙星、克林霉素和红霉素的耐药率均高于 MSSA 和 MSCNS ($P < 0.001$)。

MRSA 对甲氧苄啶 - 磺胺甲恶唑的耐药率 (8.4%) 低于 MRCNS (53.1%) ($P < 0.001$)。葡萄球菌属未发现利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁和替甲环素耐药株，见表 4。

表 4 葡萄球菌属对抗菌药物的耐药率和敏感率 (%)

抗生素名称	金黄色葡萄球菌 (n = 1 393)				凝固酶阴性葡萄球菌 (n = 904)			
	MRSA (n = 504)		MSSA (n = 889)		MRCNS (n = 604)		MSCNS (n = 300)	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
青霉素 G	100.0	0.0	89.5	10.5	100.0	0.0	72.4	27.6
苯唑西林	100.0	0.0	0.0	100.0	100.0	0.0	0.0	100.0
庆大霉素	11.1	86.6	4.8	94.2	14.1	77.1	3.1	93.9
利福平	1.3	97.2	0.2	99.1	4.9	94.7	0.3	99.7
左旋氧氟沙星	27.1	70.4	17.5	81.2	64.1	33.2	17.3	79.9
甲氧苄啶 - 磺胺甲恶唑	8.4	91.6	9.0	91.5	53.1	46.7	19.1	81.0
克林霉素	36.0	63.6	11.8	87.4	30.1	68.9	14.3	82.4
红霉素	63.0	36.5	44.8	53.8	84.5	15.0	67.2	29.0
利奈唑胺	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
万古霉素	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
替考拉宁	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
替甲环素	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0

2.3.4 肠球菌属 1 103 株肠球菌属中粪肠球菌 470 株 (42.6%)、屎肠球菌 546 株 (49.5%) 和其他肠球菌 87 株 (7.9%)。除高浓度庆大霉素和万古霉素外，粪肠球菌对绝大多数监测药物的耐药率低于屎肠球菌 ($P < 0.01$)，其对氨苄西林、呋喃妥因和利奈唑胺耐药率较低，分别为 3.2%、2.0% 和 3.0%；屎肠球菌对氨苄西林、利福平、左氧氟沙星和红霉素的耐药率已超过 80%；粪肠球菌和屎肠球菌对万古霉素的耐药率分别为 0.2% 和 0.9%，未发现对替考拉宁和替甲环素的耐药株，见表 5。

3 讨论

本次监测结果显示，江苏地区肿瘤患者临床病原菌主要来源于呼吸道、尿液和血液，与国内一般人群病原菌标本来源排序^[4-6]基本一致。但肿瘤患者病原菌中血液标本的占比率要远高于一般人群，全国细菌耐药监测网^[4]报告的一般人群病原菌血液标本来源占比为 9.1% ~ 9.8%，齐文凯等^[7]报道为 13.0%，提示肿瘤患者发生血流感染的机率更高。相关研究显示^[8-10]，恶性肿瘤患者发生血流感染的概率约为 17%，其相关的血流感染患者病死率是非恶性肿瘤相关的血流感染的 2.5 倍，且 30% 恶性肿瘤死亡与血流感染相关。因此，临床肿瘤科医生要高度重视与血流感染相关的因素如年龄、化疗后中性粒细胞减少、长期静脉导管留置、晚期患者营养不良导致免疫力低下等^[11]，早期预防、规范操作、补充营养，准确检测感染源、合理使用抗菌药物，从而减少肿瘤患者血流感染及相关危重症感染的发生。

本研究发现，肿瘤患者感染病原菌中革兰阴性菌占比达 76.9%，与相关研究^[12-14]报道相似。革兰阴性杆菌是目前临床常见病原菌，特别是碳青霉烯类耐药的革兰阴性杆菌给临床抗感染治疗带来重大挑战^[15]。本次统计数据提示江苏地区肿瘤患者分离的革兰阴性杆菌对碳青霉烯类的耐药率均处于较低水

表 5 粪肠球菌和屎肠球菌对抗菌药物的耐药率和敏感率 (%)

抗生素名称	粪肠球菌 (n = 470)		屎肠球菌 (n = 546)	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
氨苄西林	3.2	96.8	93.7	6.3
高浓度庆大霉素	32.7	67.1	33.3	66.7
利福平	58.2	25.5	84.0	8.8
左旋氧氟沙星	38.9	58.5	92.7	4.3
红霉素	66.3	6.9	84.0	10.2
呋喃妥因	2.0	96.3	54.4	23.8
利奈唑胺	3.0	94.7	0.6	98.5
万古霉素	0.2	99.4	0.9	98.9
替考拉宁	0.0	100.0	0.0	99.4
替甲环素	0.0	100.0	0.0	100.0

平,且鲍曼不动杆菌对所有监测药物的耐药率均小于 22%,而全国细菌耐药监测网^[16]显示一般人群鲍曼不动杆菌对大部分抗菌药物的耐药率都超过 50%,本次研究结果给肿瘤科医生治疗革兰阴性菌感染患者提供了更多抗菌药物的选择,有利于相关感染的控制。肿瘤患者 MRSA 检出率为 36.2%,MRSA 已成为院内感染致死的重要病原菌^[17],其对 β -内酰胺类、大环内酯类、喹诺酮类等药物高度耐药,给临床治疗和感染控制带来了巨大挑战,需要肿瘤科医生高度重视。

综上所述,江苏地区肿瘤患者分离的病原菌以革兰阴性菌为主,血流感染占据一个重要的比例需要肿瘤科医生特别关注;主要分离菌对抗菌药物的耐药率比一般人群低,但 MRSA 的检出率比一般人群高,肿瘤科医生治疗感染性疾病时应该根据药敏结果和监测数据制定最佳治疗方案,减缓耐药菌的发生。

志谢 江苏省人民医院夏文颖;南京大学医学院附属鼓楼医院周万青;江苏大学附属医院阴晴;常州市第一人民医院王玉月;无锡市人民医院王春新;苏州大学附属第一医院张险峰;扬州苏北人民医院朱小平;南通大学附属医院褚少朋;盐城市第一人民医院胥琳琳;徐州医科大学附属医院康海全;淮安市第一人民医院付启云;连云港市第一人民医院茆海丰;泰州市人民医院张庆芳;南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院王胜

参考文献

- [1] 任永成,田欣杰,张小方,等. 2008~2017 年中国居民前五位死因死亡率趋势性分析 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2021, 56(1): 57-62.
- [2] 李宁,于雷,徐海燕. 恶性肿瘤相关血流感染的病原学及预后 [J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(18): 2751-2754.
- [3] 刘芸菲,吴迪,张杭月. 肿瘤患者感染病原菌耐药性及感染影响因素分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 3(15): 355-358.
- [4] 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(1): 15-31.
- [5] 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.
- [6] 孟雪斐,张鸿娟,马志刚,等. 2018—2020 年多中心血流感染分离菌分布及耐药性分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(11): 985-993.
- [7] 齐文凯,李轶,朱应杰,等. 2019 年河南省 56 所三级医院细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(5): 599-605.
- [8] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. N Engl J Med, 2003, 348(16): 1546-1554.
- [9] Torres VBL, Azevedo LCP, Silva UVA, et al. Sepsis-associated outcomes in critically ill patients with malignancies [J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(8): 1185-1192.
- [10] Danai PA, Moss M, Mannino DM, et al. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy [J]. Chest, 2006, 129(6): 1342-1440.
- [11] 刘芸菲,吴迪,张杭月. 肿瘤患者感染病原菌耐药性及感染影响因素分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(3): 355-358.
- [12] 宋刚,张振,沈晔,等. 恶性肿瘤患者常见病原菌分布及耐药性监测 [J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(12): 1795-1798.
- [13] 钟佳伶,黄湘宁,喻华. 四川省 2016~2017 年肿瘤患者感染细菌分布及药物耐药性监测分析 [J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(5): 196-201.
- [14] 王晶,范晓卿,张岩,等. 2017 年山西省肿瘤医院细菌耐药监测报告 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(8): 1008-1011.
- [15] Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(1): 56-66.
- [16] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年临床分离非发酵革兰阴性杆菌耐药性变迁 [J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 70-76.
- [17] 杨媚,吴柳,刘智勇,等. 某教学医院近 5 年金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(5): 596-599.

收稿日期:2022-04-02