

·论著·

云南省多中心2017—2021年血流感染病原菌分布及耐药性分析

张鸿娟¹,许云敏¹,董小雪¹,郑瑞²,任宝军³,单斌^{1*}

1. 昆明医科大学第一附属医院,云南省医学检验临床医学研究中心,云南 昆明 650032;

2. 云南省第一人民医院,云南 昆明 650032;3. 昆明市第一人民医院,云南 昆明 650032

摘要: **目的** 分析云南省9所三级医院2017—2021年血流感染病原菌的分布及耐药演变特点,为临床合理选用抗菌药物提供可靠依据。**方法** 采用药敏纸片法或仪器法,对9所不同地区的三级医院按统一技术方案,进行细菌鉴定及药物敏感性试验,按2021年临床实验室标准研究所(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)折点标准判断结果,使用WHONET5.6进行数据统计分析。**结果** 2017—2021年血流感染标本共分离出病原菌12 003株,其中革兰阴性菌7 442株(62.0%),革兰阳性菌4 562株(38.0%),分离株数呈上升趋势;门诊分离出163株(1.4%),住院11 840株(98.6%);排名前三的革兰阴性菌依次大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌,其中耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CR-KPN)309株(4.2%),耐碳青霉烯类大肠埃希菌29株(0.4%),耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌19株(0.3%),CR-KPN检出数量呈逐年上升的趋势;排名前三的革兰阳性菌依次凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、屎肠球菌,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)检出213株,占27.7%,且由2017年的40.0%下降至2021年的23.4%,呈逐年下降的趋势。未发现对万古霉素耐药的葡萄球菌属及肠球菌属。**结论** 多中心血流感染病原菌5年检出率及构成变化不大,但各医院检出情况不同。耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌检出数逐年增加,应重点关注。

关键词: 血流感染;病原菌;碳青霉烯类耐药;万古霉素

中图分类号:R378 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2022)12-1135-07

DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2022.12.06

A multicenter analysis of bacteria distribution and antimicrobial resistance of bloodstream infection in Yunnan, 2017–2021

ZHANG Hong-juan¹, XU Yun-min, DONG Xiao-xue¹, ZHENG Rui², REN Bao-jun³, SHAN Bin¹

1. Yunnan Medical Laboratory Medicine Research Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming,

Yunnan 650032, China; 2. The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650032, China;

3. The First People's Hospital of Kunming, Kunming, Yunnan 650032, China

Corresponding author: SHAN Bin, E-mail: shanbin6@139.com

Abstract: **Objective** To analyze the distribution and drug resistance evolution characteristics of pathogenic bacteria of bloodstream infection in nine tertiary hospitals in Yunnan Province from 2017 to 2021, so as to provide reliable basis for rational selection of antibiotics in clinic. **Methods** Using the drug sensitive paper method or instrument method, the bacteria identification and drug sensitivity test were carried out in nine tertiary hospitals in different regions according to the unified technical scheme. The results were judged according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoint standard in 2021, and use WHONET5.6 for data statistical analysis. **Results** A total of 12 003 strains of pathogenic bacteria were isolated from bloodstream infection samples in the past five years, including 7 442 strains of Gram-negative bacteria (62.0%) and 4 562 strains of Gram-positive bacteria (38.0%), with an increasing trend in the number of isolated strains; of these, 163 strains (1.4%) were isolated from outpatients and 11 840 strains (98.6%) were isolated from inpatients. The top three gram-negative bacteria were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*, of which 309 strains (4.2%) were carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KPN), 29 strains (0.4%) carbapenem-resistant *Escherichia coli* and 19 strains (0.3%) carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae*, and the number of CR-KPN was on the rise year by year. The top three Gram-positive bacteria were coagulase-negative staphylococci, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium*, of which methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was detected for 213 strains, accounting for 27.7%, and decreased from 40.0% in 2017 to 23.4% in 2021, showing a downward trend year by year. No vancomycin-resistant staphylococci and enterococci were found. **Conclusions** The detection and composition of bloodstream infection pathogenic bacteria in multicenter have not changed much in the past five years, but each hospital has its own characteristics. The number of carbapenem resistant Enterobacteriaceae increased year by year, which should be paid more attention.

Keywords: Bloodstream infection; pathogen; carbapenem resistance; vancomycin

基金项目:国家科技基础资源调查专项(No. 2019FY101200, No. 2019FY101209)

作者简介:张鸿娟(1988—),女,硕士,主管技师,研究方向:临床微生物与细菌耐药机制研究。

*通信作者:单斌, E-mail: shanbin6@139.com

血流感染(bloodstream infection, BSI)^[1]是指各种病原微生物及其毒素侵入血液循环后导致的系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),其中细菌、真菌引发的血流感染最为常见。血流感染死亡率高,尤其是耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CR-KPN)血流感染,30 d内死亡率达48%^[2]。血液培养(简称血培养)是诊断血流感染、菌血症的金标准,在临床诊断、确定治疗效果及停药时机具有重要的意义。为此,本研究系统性分析了2017—2021年云南省不同地区9所三级医院血流感染病原菌的分布及耐药特点,以期为临床合理使用抗菌药物提供实验室依据。

1 资料与方法

1.1 细菌来源 数据来源于2017年1月—2021年12月昆明医科大学第一附属医院、云南省第一人民医院、昆明市第一人民医院、云南省肿瘤医院、云南省中医院、云南省传染病专科医院、云南省怒江傈僳族自治州人民医院、西双版纳傣族自治州人民医院、大理州人民医院9所不同地区的三级医院临床血培养中分离的病原菌资料,保留同一患者相同细菌第一株剔除重复菌株后纳入结果分析。

1.2 细菌鉴定药敏试验 参照全国细菌耐药监测网(CARSS)技术方案,采用纸片扩散法或自动化仪器法对临床血流感染标本进行病原菌分离、培养、鉴定和抗菌药物敏感性试验。培养仪器为法国梅里埃BACT/ALERT 3D或美国BD公司BACTEC9240,培养瓶为梅里埃配套血培养瓶或BD配套血培养瓶,细菌鉴定及药敏设备为vitek 2 compact及vitek 2 compact配套试剂。参照2021年CLSI M100-S31文件推荐的判断标准进行结果判读,其中头孢哌酮/舒巴坦判读参照头孢哌酮标准。药敏结果分为敏感(S)、中介(I)和耐药(R),中介未在结果中展示。

1.3 质量控制 按照临床实验室标准研究所(Clini-

cal and Laboratory Standards Institute, CLSI)要求进行质量控制,在试验条件稳定下每周施行1次常规质量控制程序,质控菌株包括大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC25923、金黄色葡萄球菌 ATCC29213、表皮葡萄球菌 ATCC49134、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、阴沟肠杆菌 ATCC700323、铜绿假单胞菌 ATCC27853、粪肠球菌 ATCC29212、屎肠球菌 ATCC35667。

2 结果

2.1 菌株分布

2.1.1 总体分布 2017—2021年血培养中共分离病原菌12 003株,其中住院分离出11 840株,门诊分离出163株。其中各年度住院/门诊分别为2 222/14、2 255/35、2 331/31、2 396/22、2 636/61株,分离株数保持小幅上升趋势,与各医院血培养送检率逐年增高相关。

2.1.2 菌种构成 2017—2021年,多中心血流感染病原菌以革兰阴性菌居多,共7 442株(62.0%);革兰阳性菌4 561株(38.0%)。排前10位的细菌依次为大肠埃希菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、屎肠球菌、鲍曼不动杆菌、粪肠球菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌、肺炎链球菌(表1)。住院检出病原菌排前10位的细菌与之相同。门诊中检出病原菌依次为大肠埃希菌75株(46.0%),肺炎克雷伯菌22株(13.5%),凝固酶阴性葡萄球菌12株(7.4%),甲型副伤寒沙门菌9株(5.5%),其他病原菌偶有检出。各年度菌株检出的排名情况均无变化。见表1。

2.2 革兰阴性菌耐药情况

2.2.1 大肠埃希菌 2017—2021年血流感染来源的大肠埃希菌对头孢他啶的耐药率为19.1%~23.6%,对头孢曲松的耐药率为53.4%~58.4%,对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率42.5%~46.9%、41.3%~45.9%;对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦的耐药率为2.3%~5.0%、3.0%~5.7%;对碳青霉烯类抗菌药物耐药率低,

表1 2017—2021年多中心血流感染前10位病原菌分布情况 n(%)

Table 1 The top 10 bacteria and constituent ratios of bacteria from blood culture separation in 9 tertiary hospitals, 2017-2021 n(%)

病原菌 Pathogenic bacteria	2017年 Year (n=2 236)	2018年 Year (n=2 290)	2019年 Year (n=2 362)	2020年 Year (n=2 418)	2021年 Year (n=2 697)	合计 Total
大肠埃希菌 <i>Escherichia coli</i>	767(34.3)	747(32.6)	772(32.7)	767(31.7)	847(31.4)	3 900(32.5)
凝固酶阴性葡萄球菌 Coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	412(18.4)	441(19.3)	468(19.8)	446(18.4)	485(18.0)	2 252(18.8)
肺炎克雷伯菌 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	239(10.7)	263(11.5)	297(12.6)	310(12.8)	351(13.0)	1 460(12.2)
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	130(5.8)	137(6.0)	147(6.2)	164(6.8)	192(7.1)	770(6.4)
屎肠球菌 <i>Enterococcus faecium</i>	66(3.0)	67(2.9)	65(2.8)	60(2.5)	73(2.7)	331(2.8)
鲍曼不动杆菌 <i>Acinetobacter baumannii</i>	51(2.3)	71(3.1)	53(2.2)	57(2.4)	56(2.1)	288(2.4)
粪肠球菌 <i>Enterococcus faecalis</i>	44(2.0)	41(1.8)	64(2.7)	58(2.4)	53(2.0)	260(2.2)
铜绿假单胞菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	47(2.1)	42(1.8)	37(1.6)	47(1.9)	40(1.5)	213(1.8)
阴沟肠杆菌 <i>Enterobacter cloacae</i>	44(2.0)	37(1.6)	36(1.5)	40(1.7)	35(1.3)	192(1.6)
肺炎链球菌 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	32(1.4)	25(1.1)	26(1.1)	39(1.6)	21(0.8)	143(1.2)

均低于1.5%;未发现对替加环素耐药的菌株。见表2。
 2.2.2 肺炎克雷伯菌 从表3可见,2017—2021年血流感染来源的肺炎克雷伯菌对头孢他啶的耐药率为34.9%~38.6%,对头孢曲松的耐药率为39.4%~43.2%,

对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率为20.2%~30.8%,对头孢哌酮/舒巴坦19.9%~30.2%。对头孢吡肟的耐药率为25.1%~31.5%。对亚胺培南的耐药率为16.3%~26.2%,对美罗培南的耐药率为13.5%~20.9%,对厄他

表2 2017—2021年多中心血流感染大肠埃希菌耐药情况

Table 2 Antimicrobial susceptibility testing results of *Escherichia coli* from blood culture separation in 9 tertiary hospitals, 2017–2021

抗菌药物 Antimicrobial agents	2017年 Year	2018年 Year	2019年 Year	2020年 Year	2021年 Year	合计 Total
阿米卡星 Amikacin	765(1.0)	747(0.9)	776(0.8)	774(1.0)	858(0.7)	3 920(0.9)
庆大霉素 Gentamicin	766(37.1)	748(42)	686(37.8)	595(34.5)	601(34.4)	3 396(37.4)
亚胺培南 Imipenem	766(0.3)	748(0.9)	774(1.0)	774(0.8)	851(0.4)	3 913(0.7)
美罗培南 Meropenem	576(0)	542(0.7)	589(0.7)	544(0.2)	520(0.2)	2 771(0.4)
厄他培南 Ertapenem	744(0.3)	728(1.4)	741(1.2)	707(1.1)	786(0.6)	3 706(0.9)
头孢吡肟 Cefepime	766(13.8)	748(15.4)	775(12.9)	773(13.2)	859(9.9)	3 921(13.0)
头孢他啶 Ceftazidime	576(19.1)	542(23.2)	673(23.6)	714(19.9)	747(20.7)	3 252(21.3)
头孢曲松 Ceftriaxone	754(58.4)	738(56.9)	758(55.1)	767(54.1)	814(53.4)	3 831(55.5)
头孢哌酮/舒巴坦 Cefoperazone/sulbactam	558(3.0)	515(4.1)	649(5.7)	734(5.2)	809(3.8)	3 265(4.4)
头孢唑啉 Cefazolin	574(73.2)	631(73.5)	3597(64.7)	548(63.0)	552(66.8)	2 902(68.4)
哌拉西林 Piperacillin	576(61.8)	534(61.2)	565(60.7)	501(58.9)	516(69.8)	2 692(62.4)
哌拉西林/他唑巴坦 Piperacillin/tazobactam	639(2.3)	662(2.6)	684(5.0)	730(4.2)	853(3.5)	3 568(3.6)
氨苄西林 Ampicillin	766(88.6)	746(88.1)	686(85.1)	598(86.1)	610(89.7)	3 406(87.6)
氨苄西林/舒巴坦 Ampicillin/sulbactam	572(35.7)	415(32.3)	484(31.0)	584(30.0)	762(30.1)	2 817(31.7)
环丙沙星 Ciprofloxacin	766(44.6)	748(46.9)	774(46.1)	696(42.5)	646(45.3)	3 630(45.2)
左氧氟沙星 Levofloxacin	766(43.1)	48(45.9)	775(44.4)	774(41.3)	858(43.9)	3 921(43.7)
替加环素 Tegacyclin	372(0)	400(0)	384(0)	498(0)	855(0)	2 509(0)
复方新诺明 Trimethoprim-sulfamethoxazole	766(54.0)	748(57.4)	776(55.0)	774(57.0)	855(54.9)	3 919(55.6)

注:括号前数据为检测株数,括号内数据为耐药率/%。

Note: The data before the brackets is the number of tested plants, and the data in the brackets are the drug resistance rate/%.

表3 2017—2021年多中心血流感染肺炎克雷伯菌耐药情况

Table 3 Antimicrobial susceptibility testing results of *Klebsiella pneumoniae* from blood culture separation in 9 tertiary hospitals, 2017–2021

抗菌药物 Antimicrobial agents	2017年 Year	2018年 Year	2019年 Year	2020年 Year	2021年 Year	合计 Total
阿米卡星 Amikacin	239(13.4)	264(20.5)	298(21.1)	305(25.6)	349(18.3)	1 455(20.0)
庆大霉素 Gentamicin	239(27.2)	264(30.7)	248(26.6)	206(24.3)	209(21.5)	1 166(26.3)
亚胺培南 Imipenem	239(16.3)	264(18.9)	297(22.9)	305(26.2)	345(23.2)	1 450(21.9)
美罗培南 Meropenem	171(13.5)	197(15.4)	223(17.1)	233(20.6)	285(20.9)	1 109(17.9)
厄他培南 Ertapenem	201(19.9)	242(20.7)	283(24.7)	256(27.3)	276(25.4)	1 258(23.8)
头孢吡肟 Cefepime	239(25.1)	264(28.0)	298(28.5)	304(31.5)	347(31.4)	1 452(29.2)
头孢他啶 Ceftazidime	166(34.9)	146(37.1)	238(38.6)	259(35.6)	287(35.6)	1 096(36.3)
头孢曲松 Ceftriaxone	239(41.8)	264(42.4)	271(43.2)	276(43.1)	289(39.4)	1 339(42.0)
头孢哌酮/舒巴坦 Cefoperazone/sulbactam	161(19.9)	171(28.1)	231(24.7)	288(30.2)	332(23.8)	1 183(25.6)
头孢唑啉 Cefazolin	157(59.2)	182(64.8)	172(51.2)	186(46.8)	211(43.1)	908(52.5)
哌拉西林 Piperacillin	165(38.2)	144(31.2)	186(32.8)	151(34.4)	39(28.2)	685(33.9)
哌拉西林/他唑巴坦 Piperacillin/tazobactam	193(20.2)	236(27.5)	263(27.0)	286(30.8)	347(23.3)	1 325(26.0)
氨苄西林/舒巴坦 Ampicillin/sulbactam	87(32.2)	108(36.1)	145(32.4)	159(39.6)	270(35.6)	769(35.5)
环丙沙星 Ciprofloxacin	239(25.1)	264(28.8)	298(29.4)	297(38.0)	370(34.9)	1 468(31.7)
左氧氟沙星 Levofloxacin	239(23.0)	264(26.5)	298(28.2)	305(34.4)	350(30.0)	1 456(28.8)
替加环素 Tegacyclin	69(0)	108(0.9)	108(0.9)	132(0.8)	337(0.9)	754(0.8)
复方新诺明 Trimethoprim-sulfamethoxazole	238(27.7)	264(26.1)	298(35.9)	305(33.1)	348(23.3)	1 453(29.2)

注:括号前数据为检测株数,括号内数据为耐药率/%。

Note: The data before the brackets is the number of tested plants, and the data in the brackets are the drug resistance rate/%.

培南的耐药率为19.9%~27.3%。出现少量耐替加环素的菌株。

2.2.3 鲍曼不动杆菌 2017—2021年血流感染来源的鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率为51.3%~61.5%，对亚胺培南耐药率为66.0%~78.4%，对美罗培南的耐药率为75.0%~87.1%，对环丙沙星的耐药率为66.0%~76.5%，对左氧氟沙星的耐药率为57.1%~63.7%，对复方新诺明的耐药率为44.6%~47.4%。见表4。

2.2.4 铜绿假单胞菌 2017—2021年血流感染来源铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率为20.4%~28.2%，对美罗培南的耐药率为13.9%~25.7%；对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率为9.1%~17.2%，对头孢他啶的耐药率为11.5%~28.6%；对头孢吡肟的耐药率为11.4%~18.9%，见表5。

2.2.5 耐碳青霉烯酶肠杆菌目细菌检出情况 2017—2021年血流感染中共检出耐碳青霉烯酶肠杆菌目细菌367株，其中肺炎克雷伯菌309株，占84.2%，大肠埃希菌29株，占7.9%，阴沟肠杆菌19株，占5.2%。

CR-KPN检出数量呈逐年上升的趋势，其中2017年检出32株，2018年检出58株，2019年检出64株，2020年检出70株，2021年检出85株。CR-KPN除对碳青霉烯类抗菌药物耐药外，对常见抗菌药物普遍耐药，对第三代、第四代头孢菌素及β-内酰胺酶抑制剂合剂的耐药率均>95%，对阿米卡星的耐药率为62.5%~95.3%，呈逐年上升的趋势；对复方新诺明的耐药率为21.9%~68.6%，对四环素的耐药率为22.2%~29.6%；对磷霉素耐药率为38.1%~77.8%，出现少量对替加环素耐药的菌株。耐碳青霉烯大肠埃希菌(carbapenem resistant *Escherichia coli*, CR-ECO)对第三代、第四代头孢菌素69.2%~100%，对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率为64.3%，对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率为81.2%，对磷霉素耐药率为9.1%，对阿米卡星耐药率为24.1%，未发现对替加环素耐药的情况。耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌(carbapenem resistant *Enterobacter cloacae*, CR-ECL)对第三代、第四代头孢菌素的耐药率均为100.0%，对阿米卡星耐药率为5.3%，对复方新诺明的耐药率为53.6%，对磷霉素耐药率为25.0%，出现对

表4 2017—2021年多中心血流感染鲍曼不动杆菌耐药情况

Table 4 Antimicrobial susceptibility testing results of *Acinetobacter baumannii* from blood culture separation in 9 tertiary hospitals, 2017-2021

抗菌药物 Antimicrobial agents	2017年 Year	2018年 Year	2019年 Year	2020年 Year	2021年 Year	合计 Total
庆大霉素 Gentamicin	51(76.5)	71(64.8)	43(67.2)	56(52.8)	49(55.6)	270(63.2)
亚胺培南 Imipenem	51(78.4)	71(74.6)	53(66.0)	57(75.4)	56(73.2)	288(73.6)
美罗培南 Meropenem	30(86.7)	62(87.1)	52(75.0)	52(78.1)	42(85.7)	238(82.2)
头孢吡肟 Cefepime	51(78.4)	71(76.1)	53(66.0)	57(70.2)	55(72.7)	287(72.8)
头孢他啶 Ceftazidime	38(66.7)	54(68.8)	47(69.8)	55(72.7)	56(71.4)	250(70.1)
头孢哌酮/舒巴坦 Cefoperazone/sulbactam	42(52.4)	39(51.3)	39(53.8)	55(54.5)	52(61.5)	227(55.0)
环丙沙星 Ciprofloxacin	51(76.5)	71(71.8)	47(66.0)	50(70.0)	51(74.5)	270(71.9)
左氧氟沙星 Levofloxacin	51(57.1)	71(58.8)	53(59.1)	57(62.6)	56(63.7)	288(60.3)
复方新诺明 Trimethoprim-sulfamethoxazole	51(47.1)	71(46.5)	53(47.2)	57(47.4)	56(44.6)	288(46.5)
替加环素 Tegacyclin	34(2.9)	69(3.0)	49(2.0)	55(3.6)	55(3.6)	262(3.1)

注：括号前数据为检测株数，括号内数据为耐药率/%。

Note: The data before the brackets is the number of tested plants, and the data in the brackets are the drug resistance rate/%.

表5 2017—2021年多中心血流感染铜绿假单胞菌耐药情况

Table 5 Antimicrobial susceptibility testing results of *Pseudomonas aeruginosa* from blood culture separation in 9 tertiary hospitals, 2017-2021

抗菌药物 Antimicrobial agents	2017年 Year	2018年 Year	2019年 Year	2020年 Year	2021年 Year	合计 Total
庆大霉素 Gentamicin	44(11.4)	39(15.4)	26(23.1)	31(16.1)	35(17.1)	175(16.0)
亚胺培南 Imipenem	44(22.7)	40(22.5)	37(24.3)	49(20.4)	39(28.2)	209(23.4)
美罗培南 Meropenem	36(13.9)	38(15.5)	31(19.4)	48(18.8)	35(25.7)	188(18.6)
头孢吡肟 Cefepime	44(11.4)	39(12.8)	37(18.9)	49(18.4)	40(15.0)	209(15.3)
头孢他啶 Ceftazidime	36(11.5)	38(17.9)	28(25)	49(28.6)	35(28.6)	186(22.6)
哌拉西林 Piperacillin	36(13.8)	38(14.3)	26(18.8)	40(26.7)	26(19.2)	166(18.7)
哌拉西林/他唑巴坦 哌拉西林/他唑巴坦 Piperacillin/tazobactam	31(9.7)	33(9.1)	29(17.2)	43(12.1)	35(14.3)	171(12.4)
环丙沙星 Ciprofloxacin	44(6.8)	39(12.8)	35(25.7)	49(16.3)	39(15.8)	206(15.1)
左氧氟沙星 Levofloxacin	44(6.8)	41(9.8)	37(22.4)	49(14.3)	40(15.0)	211(13.4)

注：括号前数据为检测株数，括号内数据为耐药率/%。

Note: The data before the brackets is the number of tested plants, and the data in the brackets are the drug resistance rate/%.

替加环素耐药的菌株。

2.3 革兰阳性菌

2.3.1 葡萄球菌属 2017—2021年血流感染中检出的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)共213株,占比27.7%(213/769),且成逐年下降的趋势,由2017年的40.0%下降至2021年的23.4%,未发现对万古霉素、利奈唑

胺、替考拉宁耐药的菌株。凝固酶阴性葡萄球菌中耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(methicillin-resistant coagulase negative staphylococci, MRCNS)占比为76.5%,且成逐年下降的趋势,由2017年的81.6%下降至2021年的73.0%,未发现对万古霉素、利奈唑胺及替考拉宁耐药的菌株。见表6。

2.3.2 肠球菌属 从表7可见,2017—2021年血流感

表6 2017—2021年多中心血流感染MRSA及MRCNS耐药情况

Table 6 Antimicrobial susceptibility testing results of MRSA and MRCNS from blood culture separation in 9 tertiary hospitals, 2017–2021

抗菌药物 Antimicrobial agents	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌MRSA					耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌MRCNS				
	2017年 Year	2018年 Year	2019年 Year	2020年 Year	2021年 Year	2017年 Year	2018年 Year	2019年 Year	2020年 Year	2021年 Year
PEN	29(100.0)	25(100.0)	25(100.0)	35(100.0)	49(100.0)	336(100.0)	343(100.0)	360(100.0)	330(100.0)	354(100.0)
ERY	30(96.1)	25(86.1)	25(75.0)	35(82.1)	50(77.1)	336(94.7)	343(94.7)	360(95.3)	330(92.1)	354(87.9)
CLI	30(76.5)	25(63.9)	25(50.0)	35(61.5)	50(58.6)	336(52.1)	343(49.1)	360(44.7)	330(46.0)	354(45.5)
SXT	30(11.8)	25(13.9)	25(2.5)	35(15.4)	50(11.4)	336(54.3)	343(64.0)	360(52.9)	330(39.7)	354(43.9)
LVX	30(24.7)	25(13.9)	25(20.0)	35(23.1)	50(21.4)	336(62.8)	343(62.3)	360(65.9)	330(69.8)	354(63.6)
CIP	30(64.7)	25(9.1)	25(12.5)	35(29.2)	50(40.0)	336(59.6)	343(57.0)	360(64.7)	330(66.7)	354(65.3)
RIF	30(5.1)	25(5.6)	25(5.0)	35(7.7)	50(4.3)	336(27.7)	343(18.4)	360(10.6)	330(9.5)	354(12.1)
GMN	30(27.1)	25(19.4)	25(30.0)	35(25.1)	50(25.7)	336(35.1)	343(23.7)	360(12.9)	330(20.6)	354(10.6)
MFX	30(22.7)	25(13.9)	25(20.0)	35(20.5)	50(21.4)	336(35.1)	343(28.1)	360(38.8)	330(44.4)	354(33.3)
TCY	30(58.7)	25(41.7)	25(46.4)	35(59.3)	50(52.0)	336(27.7)	343(28.5)	360(25.9)	330(31.7)	354(29.4)
LNZ	29(0)	24(0)	24(0)	34(0)	49(0)	330(0)	334(0)	348(0)	321(0)	342(0)
VAN	30(0)	25(0)	25(0)	35(0)	50(0)	336(0)	343(0)	360(0)	330(0)	354(0)
TEC	29(0)	24(0)	24(0)	34(0)	49(0)	321(0)	325(0)	345(0)	315(0)	338(0)

注:括号前数据为检测株数,括号内数据为耐药率%;PEN.青霉素;ERY.红霉素;CLI.克林霉素;SXT.复方新诺明;LVX.左氧氟沙星;CIP.环丙沙星;RIF.利福平;GMN.庆大霉素;MFX.莫西沙星;TCY.四环素;LNZ.利奈唑胺;VAN.万古霉素;TEC.替考拉宁。Note: The data before the brackets is the number of tested plants, and the data in the brackets are the drug resistance rate/%; PEN. Penicillin; ERY. Erythromycin; CLI. Clindamycin; SXT. Trimethoprim/Sulfamethoxazole; LVX. Levofloxacin; CIP. Ciprofloxacin; RIF. Rifampicin; GMN. Gentamicin; MFX. Moxifloxacin; TCY. Tetracycline; LNZ. Linezolid; VAN. Vancomycin; TEC. Teicoplanin.

表7 2017—2021年多中心血流感染屎肠球菌及粪肠球菌耐药情况

Table 7 Antimicrobial susceptibility testing results of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* from blood culture separation in 9 tertiary hospitals, 2017–2021

抗菌药物 Antimicrobial agents	屎肠球菌 <i>Enterococcus faecium</i>					粪肠球菌 <i>Enterococcus faecalis</i>				
	2017年 Year	2018年 Year	2019年 Year	2020年 Year	2021年 Year	2017年 Year	2018年 Year	2019年 Year	2020年 Year	2021年 Year
AMP	66(88.1)	67(87.8)	65(87.5)	60(90.5)	73(77.1)	44(2.3)	44(2.3)	41(2.4)	64(1.6)	58(1.7)
HCGM	61(46.7)	65(30.7)	61(41.8)	59(39.5)	71(22.8)	44(46.7)	44(46.7)	41(28.6)	64(37.3)	58(27.7)
HCST	60(35.1)	65(24.8)	57(22.2)	59(17.8)	68(16.9)	44(31.1)	44(31.1)	41(25.0)	64(24.2)	58(28.9)
CIP	66(89.3)	67(90.0)	61(82.4)	60(84.0)	69(80.8)	44(18.5)	44(18.5)	41(19.6)	64(14.5)	58(17.6)
LVX	65(86.7)	67(90.0)	64(76.1)	58(85.5)	73(78.3)	44(18.5)	44(18.5)	41(16.1)	64(17.9)	58(19.8)
ERY	66(89.3)	67(84.4)	64(84.5)	59(82.1)	73(76.5)	44(59.3)	44(59.3)	41(46.4)	64(60.3)	58(68.0)
LNZ	60(0)	65(0)	63(1.4)	59(0)	73(0)	35(2.8)	35(1.8)	38(2.6)	62(3.2)	54(1.9)
VAN	57(0)	67(0)	63(0)	60(0)	73(0)	41(0)	41(0)	41(0)	64(0)	58(0)
TEC	58(0)	62(0)	57(0)	58(0)	66(0)	33(0)	33(0)	39(0)	49(0)	55(0)
TCY	65(50.6)	67(47.8)	60(64.2)	55(74.0)	63(50.0)	44(73.1)	44(73.1)	41(75.0)	58(88.7)	58(76.5)

注:括号前数据为检测株数,括号内数据为耐药率%;AMP.氨苄西林;HCGM.高浓度庆大霉素;HCST.高浓度链霉素;CIP.环丙沙星;LVX.左氧氟沙星;ERY.红霉素;LNZ.利奈唑胺;VAN.万古霉素;TEC.替考拉宁;TCY.四环素。Note: The data before the brackets is the number of tested plants, and the data in the brackets are the drug resistance rate/%; AMP. Ampicillin; HCGM. High concentration gentamicin; HCST. High concentration streptomycin; CIP. Ciprofloxacin; LVX. Levofloxacin; ERY. Erythromycin; LNZ. Linezolid; VAN. Vancomycin; TEC. Teicoplanin; TCY. Tetracycline.

染标本共分离出331株屎肠球菌,260株粪肠球菌。屎肠球菌对氨苄西林的耐药率为77.1%~90.5%,对高浓度庆大霉素的耐药率为22.8%~46.7%,对高浓度链霉素的耐药率为16.9%~35.1%,呈逐年下降的趋势,未发现对万古霉素、替考拉宁耐药的菌株。粪肠球菌对氨苄西林的耐药率为1.1%~3.2%,对高浓度庆大霉素的耐药率为27.7%~46.7%,对高浓度链霉素的耐药率为24.2%~31.1%,对利奈唑胺耐药率为1.1%~3.0%,未发现对万古霉素、替考拉宁耐药的菌株。

3 讨论

2017—2021年连续5年对云南省不同地区9家三级医院血流感染病原菌的监测结果显示血流感染分离的病原菌构成基本稳定,革兰阴性菌占比为62.0%,革兰阳性菌占38.0%,与文献报道一致^[3-4]。5年间,血流感染病原菌检出数量呈缓慢增长趋势,这可能与血培养送检率持续增高相关,但本研究为回顾性研究,未能统计血流感染检出率情况。每年检出的病原菌的排名顺序均相同,但是不同医院的检出排名各有差别。血流感染病原菌中门诊占比为1.4%,住院占比为98.6%,门诊占比极低。这除与住院患者病情相关以外,门诊送检比例低也相关,应加强门急诊患者血培养送检的必要性的宣传,以提高送检率。同一时间段不同医院间血流感染病原菌的检出情况及耐药情况的不同,同时云南省的耐药情况与其他报道也有差异,本研究统计的云南省不同地区的9家三级医院的铜绿假单胞菌对常见抗菌药物的耐药率普遍高于孟雪斐等^[5]报道的多中心的耐药率。不同时间、不同地区、不同医院、不同病原菌的检出情况及耐药情况有差别,表明做好细菌耐药监测工作,各医院不仅要关注全国细菌耐药检测网、中国CHINET监测数据等权威发布,而且要做好本院的监测数据的统计,即时关注本院的检出情况及耐药特点,以指导临床合理使用抗菌药物。研究中,各医院血流感染种检出的凝固酶阴性葡萄球菌的占比各不相同,个别医院检出率超过20%,凝固酶阴性葡萄球菌普遍存在与人体皮肤,能够在留置装置和假体上定植形成生物膜,是血培养中的常见污染菌之一。血培养是诊断菌血症的金指标,但是即使依照最优化方法采集血标本、使用最好的培养系统,血培养的阳性率也仅有8%~12%^[1]。培养阳性率低,如果污染率高,将直接影响血培养的临床应用价值。因此,临床微生物从业人员不仅要不断优化流程,提高培养阳性率,而且要重视检验前质量管理,减低污染率,提高送检合格率,同时加强与临床的沟通交流,以更好地为临床服务。

血流感染病原菌中革兰阴性菌一直占比较高,革

兰阴性菌中应重点关注产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌目细菌、耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌及耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌^[5]。本研究中产超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌对第三代、第四代头孢菌素的耐药率较高,均高于同期不产超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌的耐药率。复合制剂头孢哌酮/舒巴坦的耐药率相对较低,但是呈逐年上升的趋势。研究中共检出耐碳青霉烯类肠杆菌367株,其中以CR-KPN为主,共309株,占84.2%。CR-KPN检出数量呈逐年上升的趋势,且本研究KPN对碳青霉烯类药物的耐药率高于文献报道^[3-4,7],这与本研究的医院所在地区的碳青霉烯类药物的使用强度及CR-KPN的检出率处于全国较高水平相关。CRE除对碳青霉烯类抗菌药物耐药外,对第三代、第四代头孢菌素的耐药率普遍高于90%。CR-KPN对阿米卡星的耐药率为62.5%~95.3%,呈逐年上升趋势,并且CR-KPN对阿米卡星的耐药率高于CR-ECO、CR-ECL。对其他部分敏感的抗菌药物如复方新诺明等CR-KPN的耐药率普遍高于CR-ECO、CR-ECL,与文献报道一致^[7-9]。CRE引起的血流感染死亡率高于碳青霉烯类敏感肠杆菌科(CSE)引起的血流感染^[10],甚至高达77.3%^[11]。早期合理使用抗菌药物能够有效地降低CRE血流感染导致的死亡率^[12],但是目前能够用于治疗CRE引发的血流感染的抗菌药物极少,目前上市的有多黏菌素类、替加环素和头孢他啶/阿维巴坦^[13-14]。CRE的主要耐药机制为产碳青霉烯酶,产不同种类的碳青霉烯酶的CRE治疗方式不一样,而且不同地区、不同医院、不同菌株的碳青霉烯酶型均有不同^[15]。因此在治疗CRE引起的血流感染时,不仅要即时进行致病菌的鉴定,而且要尽快进行碳青霉烯酶型分型,以指导临床进行抗感染方案的制定。血流感染病原菌中革兰阳性菌占比为38%,革兰阳性菌中应重点关注耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素屎肠球菌及粪肠球菌^[5]。本研究中MRSA的检出率呈逐年下降的趋势,未发现对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌及屎肠球菌、粪肠球菌。

研究中发现,血流感染中的革兰阴性、革兰阳性的病原菌对替加环素的耐药率均极低。当替加环素药敏结果出现耐药时,因替加环素含有多酚基团容易被空气中的氧气氧化降解,需以标准的肉汤微量稀释法或含替加环素复敏液的方法进行复核确认。替加环素是一种新型甘氨酸环素类抗菌药物,目前批准用于治疗成人复杂性腹腔感染、复杂性皮肤及皮肤软组织感染及社区获得性肺炎^[16-17]。替加环素因体外耐药率低,抗菌谱广,因此临床也超范围广泛用于治疗

多重耐药菌引起的血流感染。目前,动物实验及临床个案报道,替加环素治疗BSI的疗效结果不一。研究显示替加环素进行血流感染治疗时,实验组病死率低于对照组,但差异无统计学意义^[18]。肺炎克雷伯菌引发的血流感染中,替加环素组30 d病死率明显高于非替加环素组^[6]。虽然替加环素在血流感染病原菌中耐药率低,但是用于治疗血流感染还需要进一步研究。

血流感染病死率高,社会及家庭的负担重^[19],早期合理使用抗菌药物能够有效地改善患者结局、降低死亡率。不同医院的血流感染致病菌检出情况及耐药情况不同,因此实验室专业技术人员对血流感染流行病学进行相应的监测对于临床诊疗方案的制定具有重要意义。为遏制细菌耐药,各国出了相应的政策,我国专家提出了由医院职能部门(医务部、感染管理办公室等)、临床实验室、药学中心及护理部等多学科专家团队组成的多重耐药菌管理模式^[11-5],该模式为临床实际工作的开展提供了可实现路径^[20],各医疗机构因结合本单位的致病菌检出情况及耐药情况,加强抗菌药物管理,制定相应政策,以期降低耐药菌的发生和发展,延缓抗微生物药物的寿命做出贡献。

志谢 感谢西双版纳傣族自治州人民医院管志福,大理州人民医院杜锦池,云南省肿瘤医院周友全,云南省中医院刘涵禹,云南省怒江傈僳族自治州人民医院康燕明,云南省传染病专科医院张米在本文数据收集方面的帮助

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.血液培养技术用于血流感染诊断临床实践专家共识[J].中华检验医学杂志,2022,45(2):105-121.
- [2] YANG Y, YANG Y, CHEN G, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant and virulent plasmids in *Klebsiella pneumoniae* from patients with bloodstream infections in China[J]. Emerging microbes & infections,2021,10(1):700-709.
- [3] MENG X F, ZHANG H J, MA Z G, et al. Distribution and drug resistance analysis of bacteria from bloodstream infection of multicenters from 2018 to 2020[J]. Chin J Antibiot, 2021, 46(11): 985-993. (in Chinese)
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.
- [4] 全国细菌耐药监测网.全国细菌耐药监测网2014—2019年血标本病原菌耐药性变迁[J].中国感染控制杂志,2021,20(2):124-133.
- [5] YANG Q W, WU A H, HU B J, et al. Expert consensus on strategies for the prevention and control of spread of clinically important antimicrobial-resistant organisms[J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(1): 1-14. (in Chinese)
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.

- [6] 张鸿娟,单斌,孟雪斐,等.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[J].中国合理用药探索,2021,18(10):81-88.
- [7] 员静,单斌,孟雪斐,等.2018—2020年多中心耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌的流行病学特征及耐药性分析[J].中国抗生素杂志,2021,46(11):1038-1043.
- [8] Ernst C M, Braxton J R, Rodriguez-Osorio C A, et al. Adaptive evolution of virulence and persistence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Nat Med,2020,26(5):705-711.
- [9] MARTIN A, FAHRBACH K, ZHAO Q, et al. Association between carbapenem resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections due to Enterobacteriaceae: results of a systematic literature review and Meta-analysis[J]. Open Forum Infect Dis, 2018, 5(7): ofy150.
- [10] ZHANG P P, WANG J, HU H B, 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 徐鹏鹏,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.
- [14] 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.
- [15] 抗超级耐药菌感染新药替加环素在北京上市[J].中国医药导刊,2013,15(3):550.
- [16] 陈春辉,郭燕,吴湜,等.替加环素、米诺环素对VanM型万古霉素耐药屎肠球菌体外抗菌活性[J].中国感染与化疗杂志,2016,16(3):327-329.
- [17] WANG J, PAN Y P, SHEN J L, et al. The efficacy and safety of tige-cycline for the treatment of bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2017, 16(1): 24.
- [18] KERN W V, RIEG S. Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(2): 151-157.
- [19] MA X D, XIE J F, YANG Y, et al. Antimicrobial stewardship of Chinese ministry of health reduces multidrug-resistant organism isolates in critically ill patients: a pre-post study from a single center [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 704.
- [20] MA X D, XIE J F, YANG Y, et al. Antimicrobial stewardship of Chinese ministry of health reduces multidrug-resistant organism isolates in critically ill patients: a pre-post study from a single center [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 704.

收稿日期:2022-06-05 编辑:王佳燕