

2021—2023 年西北地区某三甲医院临床 病原菌分离及耐药性监测

Surveillance of antimicrobial resistance among bacterial strains isolated from a Northwest tertiary teaching hospital in 2021—2023

周 珊, 刘 昊, 孔美娟,
康蓓佩, 白 露, 周 柯,
刘家云

(空军军医大学 第一附属医院 检验科, 陕西
西安 710032)

ZHOU Shan, LIU Hao,
KONG Mei - juan, KANG Bei - pei,
BAI Lu, ZHOU Ke,
LIU Jia - yun

(Department of Clinical Laboratory, The
First Affiliated Hospital of Air Force
Medical University, Xi ' an 710032,
Shaanxi Province, China)

基金项目: 陕西省自然科学基金资助项目
(2020JQ - 459)

作者简介: 周珊(1984 -), 女, 副主任医师, 主要
从事细菌耐药性监测及耐药机制的
相关研究

通信作者: 刘家云, 主任医师

Tel: (029) 84775457

E - mail: jiayun@fmmu.edu.cn

摘要:目的 分析空军军医大学第一附属医院近3年临床菌株分布及其对抗菌药物的敏感性。方法 收集2021—2023年临床分离非重复菌株,用VITEK2 - compact全自动细菌鉴定仪对细菌进行鉴定及药物敏感性试验。按2023年美国临床和实验室标准协会(CLSI)文件标准判读结果,用WHONET 5.6软件进行统计分析。结果 共分离菌株20 536株,其中,革兰氏阳性菌占28.78%、革兰氏阴性菌占58.64%、真菌占11.94%、厌氧菌占0.64%。金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌中甲氧西林耐药株的检出率分别为49.11%和73.06%,未发现对万古霉素、利奈唑胺、替加环素耐药的葡萄球菌。屎肠球菌对多数抗菌药物耐药率明显高于粪肠球菌,分离出8株万古霉素耐药屎肠球菌,两者中均有少数利奈唑胺耐药株。肺炎链球菌中青霉素敏感肺炎链球菌(PSSP)的检出率为95.85%。肠杆菌目细菌碳青霉烯类耐药率范围为0.2%~12.8%,碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌(CRE)的检出率为6.6%,其中主要为肺炎克雷伯菌占66.53%。不动杆菌属对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为75.3%和76.7%,铜绿假单胞菌对两药耐药率分别为22.9%和19.9%。结论 我院临床菌株耐药形势仍较严峻,医院各相关部门应加强细菌耐药监测,以遏制细菌耐药的发展和传播。

关键词: 细菌耐药监测;病原菌;耐药性;流行病学

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.08.017

中图分类号:R978.1 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)08-1144-08

Abstract: Objective To analyze the antimicrobial sensitivity against clinical isolates in the first affiliated hospital of air force medical university in the past three years. **Methods** The nonduplicate clinical isolates were collected in 2021—2023, identification and drug sensitivity test were performed by using VITEK2 - compact automatic bacteria identification system. The data was analyzed using WHONET 5.6 software and interpreted according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2023 breakpoints. **Results** A total of 20 536 clinical isolates were collected, of which 28.78% were gram - positive, 58.64% were gram - negative, 11.94% were fungi and 0.64% were anaerobe. The prevalence of methicillin - resistant strains in *Staphylococcus aureus* and coagulase - negative *Staphylococcus* were 49.11% and 73.06%, respectively. No *Staphylococcus* resistant to vancomycin, linezolid, or tigecycline was detected. The resistance rates of *Enterococcus faecium* to most antimicrobial agents were much higher than *Enterococcus faecalis*. 8 strains of vancomycin - resistant *Enterococcus faecium* were isolated, and a few linezolid - resistant strains were

identified in both species. The prevalence of penicillin – susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP) was 95.85%. The resistance rate to carbapenems was 0.2% to 12.8% in *Enterobacterales* species, and the detection rate of carbapenem – resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) was 6.6%, with *Klebsiella pneumoniae* accounting for 66.53%. The resistance rates of *Acinetobacter* spp to imipenem and meropenem were 75.3% and 76.7%, respectively. Meanwhile, the rates of *Pseudomonas aeruginosa* were 22.9% and 19.9% respectively. **Conclusion** The antimicrobial resistance of clinical isolates in our hospital is still serious. All relevant departments should strengthen the monitoring of bacterial resistance in order to curb the development and spread of bacterial resistance.

Key words: antimicrobial resistance surveillance; pathogenic bacteria; resistance; epidemiology

近年来,细菌耐药问题日益严峻。抗微生物药物耐药性已被世界卫生组织列为十大全球公共卫生威胁之一,给国家经济及卫生系统带来了沉重的负担,因为其会明显延长患者的住院时间,需要投入更昂贵的药物及重症护理^[1]。抗菌药物的滥用及过度使用是耐药病原体发生发展的主要驱动因素。目前合理使用抗菌药物,延缓细菌耐药发生、遏制耐药基因传播尤为重要。细菌耐药监测是合理应用抗菌药物的基础,定期发布监测结果,对常见院内多耐药菌进行早期防控,切断传播途径,对控制感染播散至关重要^[2]。由于不同地区不同级别的医疗机构之间,细菌的流行分布及其耐药性存在着明显差异,及时准确地掌控本地区近年的细菌耐药变迁,对临床治疗及预防耐药传播具有重要意义^[3]。本研究将空军军医大学第一附属医院(也称西京医院)2021—2023年细菌耐药监测结果汇报如下。

材料与方法

1 材料

菌株来源 收集2021—2023年我院临床分离的所有病原菌,剔除同一患者的重复菌株,剔除非无菌体液标本分离的凝固酶阴性葡萄球菌及草绿色链球菌。

质控菌株 金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853。

药品与试剂 药敏纸片,购自英国 OXOID 公司;青霉素、利奈唑胺、万古霉素、头孢他啶/阿维巴坦、左氧氟沙星 E-test 试剂,均购自温州康泰生物公司。

仪器 VITEK2 – compact 全自动细菌鉴定药敏分析仪,法国生物梅里埃公司产品;GeneXpert 分子检测系统,美国赛沛公司产品。

2 实验方法

菌株鉴定 用 VITEK2 – compact 全自动细菌鉴定系统将菌株鉴定至种。

药敏试验 参照美国临床与实验室标准化协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 推荐的药敏试验要求进行,用纸片扩散法及 VITEK2 – compact 全自动细菌鉴定分析仪测定最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC)。结果判读按 2023 年 CLSI M100 的规定进行^[4]。替加环素判定折点参考美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 推荐标准^[5] (葡萄球菌属 $\leq 0.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、肠球菌属 $\leq 0.25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、肠杆菌属 $\leq 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 为敏感)。

糖肽类或利奈唑胺不敏感革兰氏阳性球菌的检测 用 VITEK2 – compact 药敏卡 GP – 67 检测万古霉素和/或利奈唑胺不敏感的菌株,用 E-test 法对万古霉素、替考拉宁和/或利奈唑胺的 MIC 值进行复核。

特殊耐药菌定义及碳青霉烯酶表型检测 碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌 (carbapenem – resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) 定义为对亚胺培南、美罗培南或厄他培南任一种抗菌药物耐药者^[6]。其中,变形杆菌属、摩根菌属、普罗维登菌属应参考除亚胺培南以外的其他碳青霉烯类药物的敏感性。CRE 酶表型检测方法按照 CLSI M100 的推荐的改良碳青霉烯灭活实验和 EDTA – 改良碳青霉烯灭活实验进行。部分 CRE 菌株通过 GeneXpert Carba – R 分子检测系统鉴定其耐药基因型别。碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌 (carbapenem – resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 及碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌 (carbapenem – resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA) 定义为对亚胺培南或美罗培南中任一种抗菌药物耐药者^[7-8]。

3 统计学处理

用 WHONET 5.6 软件进行药敏实验数据分析。

结 果

1 病原菌分布

2021—2023 年共分离非重复菌株 20 536 株,其

中,革兰氏阳性菌 5 911 株(占 28.78%)、革兰氏阴性菌 12 042 株(占 58.64%)、真菌 2 452 株(占 11.94%)、厌氧菌 131 株(占 0.64%)。按是否为住院患者分,门诊患者分离菌占 26.05%(5 350 株)、住院患者占 73.95%(15 186 株)。按标本来源分,呼吸道标本占 40.44%、尿 18.89%、伤口及脓性分泌物 16.60%、血液 9.98%、粪便 3.26%、组织 1.61%、静脉置管 1.34%、脑脊液 1.22%,其他无菌体液 4.22%,其他标本 2.44%。

肠杆菌目共分离菌 7 331 株(占 35.70%),该类细菌中分离前 3 位的是大肠埃希菌 2 898 株(39.53%)、肺炎克雷伯菌 2 319 株(31.63%)、阴沟肠杆菌 562 株(7.67%)。非发酵革兰氏阴性杆菌共分离 4 215 株(占 20.52%),其中分离前 3 位的是铜绿假单胞菌 1 672 株(39.67%)、鲍曼不动杆菌 1 591 株(37.75%)、嗜麦芽窄食单胞菌 582 株(13.81%)。在 5 911 株革兰氏阳性细菌中,主要菌株依次为金黄色葡萄球菌 2 425 株(41.03%)、屎肠球菌 967 株(16.36%)、表皮葡萄球菌 498 株(8.42%)、粪肠球菌 452 株(7.65%)和肺炎链球菌 195 株(3.30%)。人畜共患病原菌布鲁菌属共检出 57 株,且均为马耳他布鲁菌。真菌共分离 2 452 株(占 11.94%),主要为念珠菌 2 112 株(86.13%)、曲霉菌 268 株(10.93%)、镰刀菌 23 株(0.94%)、隐球菌 19 株(0.77%)。20 536 株临床分离菌株中主要菌种分布见表 1。

表 1 2021—2023 年临床分离菌株分布

Table 1 Distribution of clinical isolates from 2021 to 2023

Organism	No. of strain	Proportion(%)	Organism	No. of strain	Proportion(%)
<i>Escherichia coli</i>	2 898	14.11	<i>Hemophilus influenzae</i>	245	1.19
<i>Klebsiella spp.</i>	2 521	12.28	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	195	0.95
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 425	11.81	<i>Citrobacter spp.</i>	153	0.75
<i>Candida spp.</i>	2 112	10.28	<i>Aeromonas spp.</i>	93	0.45
<i>Pseudomonas spp.</i>	1 743	8.49	<i>Morganella spp.</i>	76	0.37
<i>Acinetobacter spp.</i>	1 683	8.20	<i>Moraxella spp.</i>	61	0.30
<i>Enterococcus spp.</i>	1 513	7.37	<i>Brucella spp.</i>	57	0.28
<i>Coagulase - negative Staphylococcus</i> *	1 041	5.07	β -hemolytic <i>Streptococcus</i>	38	0.18
<i>Enterobacter spp.</i>	760	3.70	<i>Salmonella spp.</i>	35	0.17
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	582	2.83	<i>Burkholderia spp.</i>	34	0.17
<i>Proteus spp.</i>	470	2.29	<i>Fusarium spp.</i>	23	0.11
<i>Serratia spp.</i>	383	1.87	<i>Neisseria spp.</i>	20	0.10
<i>Corynebacterium spp.</i>	297	1.44	<i>Cryptococcus neoformans</i>	19	0.09
<i>Aspergillus spp.</i>	268	1.31	Others [#]	540	2.62
<i>Streptococcus viridans</i> *	251	1.22			

*: Isolates from blood, cerebrospinal fluid, and other sterile body fluid; #: Including *Elizabethkingia spp.*, *Flavobacterium*, *Micrococcus spp.*, *Nocardia spp.*, *Vibrio spp.*, *Pasteurella spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Mucor spp.*, *Aerococcus spp.*, *Shigella spp.*.

2 革兰氏阳性菌的分布及耐药分析

2.1 葡萄球菌属

在 2 425 株金黄色葡萄球菌中,甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的检出率为 49.11%。凝固酶阴性葡萄球菌 1 041 株,由于本实验室临床工作中,血液、脑脊液等无菌液体仅单份标本检出凝固酶阴性葡萄球菌时,不再进行下一步药敏实验,故实际进行药敏测试的菌株为 594 株,其中,甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌(methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus*, MRCNS)的检出率为 73.06%。MRSA 和 MRCNS 对大环内酯类、喹诺酮类等药物的耐药率均明显高于甲氧西林敏感株(methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA 和 methicillin-susceptible coagulase-negative *Staphylococcus*, MSCNS)。MRSA 对克林霉素的耐药率(67.1%)明显高于 MSSA(17.6%)、MSCNS(12.2%)和 MRCNS(35.5%);但 MRSA 对甲氧苄啶-磺胺甲唑的耐药率(6.1%)明显低于 MRCNS(49.3%)、MSCNS(18.8%)及 MSSA(18.2%)。未发现对万古霉素、利奈唑胺、替加环素耐药的葡萄球菌。结果见表 2。

2.2 肠球菌属

在 1 513 株肠球菌中,屎肠球菌 967 株(占 63.91%)、粪肠球菌 452 株(占 29.87%)、其他肠球菌 94 株(仅占 6.21%)。屎肠球菌对大多数抗菌药物耐药率明显高于粪肠球菌。屎肠球菌对青霉素、氨苄西

表 2 葡萄球菌属对抗菌药物的耐药率(R)和敏感率(S;%)

Table 2 Resistance (R) and susceptibility (S) rates of *Staphylococcus species* to commonly used antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	MRSA (n = 1 191)		MSSA (n = 1 234)		MRCNS (n = 445)		MSCNS (n = 139)	
	R	S	R	S	R	S	R	S
Penicillin G	100.0	0	88.3	11.7	100.0	0	72.6	27.4
Oxacillin	100.0	0	0	100.0	100.0	0	0	100.0
Rifampin	14.6	85.1	0.9	99.1	9.4	90.1	0	100.0
Ciprofloxacin	57.7	40.6	7.1	90.6	56.6	33.8	12.0	81.2
Levofloxacin	57.6	42.1	6.9	92.5	63.3	34.0	16.5	82.0
Moxifloxacin	55.6	42.2	5.3	92.9	28.3	33.9	3.8	82.7
Clindamycin	67.1	32.5	17.6	82.3	35.5	62.9	12.2	87.0
Erythromycin	77.0	22.5	52.9	46.5	79.1	20.2	54.7	45.3
Linezolid	0	100.0	0	100.0	0	100.0	0	100.0
Vancomycin	0	100.0	0	100.0	0	100.0	0	100.0
Tetracycline	63.0	36.9	8.2	91.8	25.0	74.5	9.0	90.3
Tigecycline	0	100.0	0	100.0	0	100.0	0	100.0
TMP – SMZ	6.1	93.9	18.2	81.8	49.3	50.7	18.8	81.2

TMP – SMZ: Trimethoprim – sulfamethoxazole; MRSA: Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: Methicillin – susceptible *Staphylococcus aureus*; MRCNS: Methicillin – resistant coagulase – negative *Staphylococcus*; MSCNS: Methicillin – susceptible coagulase – negative *Staphylococcus*.

林、环丙沙星、左氧氟沙星、红霉素的耐药率均在 90% 以上。粪肠球菌对四环素的耐药率(81.8%)明显高于屎肠球菌(52.7%)。粪肠球菌和屎肠球菌对高浓度庆大霉素的耐药率基本一致,分别为 31.6% 和 32.5%。分离出 1 株利奈唑胺耐药的屎肠球菌 MIC 值为 16.0 mg · L⁻¹ 和 2 株利奈唑胺耐药的粪肠球菌 MIC 值分别为 8.0 mg · L⁻¹ 和 16.0 mg · L⁻¹。粪肠球菌中未检出万古霉素耐药肠球菌(vancomycin resistant *Enterococci*, VRE);屎肠球菌检出 8 株,均对万古霉素呈高水平耐药(MIC > 256.0 mg · L⁻¹),其中 4 株替考拉宁 MIC > 256.0 mg · L⁻¹, 2 株 MIC 为 16.0 mg · L⁻¹, 1 株为 128.0 mg · L⁻¹, 1 株为 8.0 mg · L⁻¹;经万古霉素耐药基因检测证实,这 8 株 VRE 均携带 *VanA* 基因。结果见表 3。

2.3 链球菌属

在 195 株肺炎链球菌中,仅有 2 株分离自颅内,其他均为非脑膜炎分离株(儿童 59 株、成人 134 株)。青霉素敏感肺炎链球菌(penicillin – susceptible *Streptococcus pneumoniae*, PSSP)、青霉素中介肺炎链球菌(penicillin – intermediate *Streptococcus pneumoniae*, PISP)和青霉素耐药肺炎链球菌(penicillin – resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP) 的比例分别为 95.85%、2.59% 和 1.55%;肺炎链球菌对红霉素、克林霉素、阿奇霉素的耐药率较高均在 90% 左右,对左氧氟沙星耐药率则较低,未发现莫西沙星耐药株。结果见表 4。

在 38 株 β 溶血性链球菌中,其中 A 组化脓性链球菌 29 株(76.32%)、B 组无乳链球菌 9 株(23.68%)。

表 3 屎肠球菌和粪肠球菌对抗菌药物的耐药率(R)和敏感率(S;%)

Table 3 Resistance (R) and susceptibility (S) rates of *Enterococcus species* to antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	Enterococcus faecium (n = 967)		Enterococcus faecalis (n = 452)	
	R	S	R	S
Penicillin G	95.2	4.8	8.0	92.0
Ampicillin	93.7	6.3	2.9	97.1
Gentamicin – high	32.5	67.5	31.6	68.4
Ciprofloxacin *	94.9	3.1	37.2	61
Levofloxacin *	93.5	4.0	35.7	61.7
Erythromycin	91.8	3.1	64.5	8.1
Nitrofurantoin *	69.8	10.9	1.1	98.9
Linezolid	0.1	99.9	0.4	99.6
Vancomycin	0.8	99.2	0	100.0
Teicoplanin	0.5	99.3	0	100.0
Tetracycline *	52.7	46.9	81.1	18.5
Tigecycline	0	100.0	0	100.0

* : For the strains isolated from urinary tract only.

未发现对青霉素和头孢曲松耐药的 β 溶血性链球菌。A 组链球菌红霉素和克林霉素的耐药率较高,分别为 92.3% 和 86.7%,未检出左氧氟沙星耐药株。在 B 组链球菌中,3 株对左氧氟沙星耐药。β 溶血性链球菌对四环素耐药率均较高,A 组为 76.9%,B 组为 88.9%。分离自无菌部位的草绿色链球菌共 251 株,对青霉素和头孢曲松的耐药率分别为 7.8% 和 4.7%。所有链球菌中均未发现利奈唑胺和万古霉素耐药株。结果见表 5。

表4 肺炎链球菌(非脑膜炎)对抗菌药物的耐药率(R)和敏感率(S)

Table 4 Resistance (R) and susceptibility (S) rates of nonmeningitis *Streptococcus pneumoniae* to antimicrobial agents

Antimicrobial agent	PSSP (n = 185)		PISP (n = 5) *		PRSP (n = 3) *	
	R (%)	S (%)	R	S	R	S
Penicillin G (nonmeningitis)	0	100.0	0	0	3	0
Penicillin G (meningitis)	88.6	11.4	5	0	3	0
Penicillin G (oral)	11.9	11.4	5	0	3	0
Erythromycin	92.4	4.3	5	0	3	0
Clindamycin	91.9	8.1	5	0	3	0
Azithromycin	89.7	10.3	5	0	3	0
Tetracycline	79.5	12.8	5	0	3	0
Levofloxacin	2.5	97.5	0	5	0	3
Moxifloxacin	0	100.0	0	5	0	3
Vancomycin	0	100.0	0	5	0	3

PSSP: Penicillin - susceptible *Streptococcus pneumoniae*; PISP: Penicillin - intermediate *Streptococcus pneumoniae*; PRSP: Penicillin - resistant *Streptococcus pneumoniae*; *: Only number of strains is given when $n < 10$.

表5 链球菌属对抗菌药物的耐药率(R)和敏感率(S)

Table 5 Resistance (R) and susceptibility (S) rates of *Streptococcus* species to antimicrobial agents

Antimicrobial agent	Group A (n = 29)		Group B (n = 9) *		<i>Streptococcus viridan</i> (n = 251) #	
	R (%)	S (%)	R	S	R (%)	S (%)
Penicillin G	0	100.0	0	9	7.8	73.2
Ceftriaxone	0	100.0	0	9	4.7	85.8
Levofloxacin	0	100.0	3	6	12.3	85.5
Erythromycin	92.3	7.7	5	4	71.8	23.2
Clindamycin	86.7	13.3	4	5	69.9	28.7
Linezolid	0	100.0	0	9	0	100.0
Vancomycin	0	100.0	0	9	0	100.0
Tetracycline	76.9	15.4	8	1	38.5	45.2

#: Isolates from blood, cerebrospinal fluid or other sterile body fluid; *: Only number of strains is given when $n < 10$.

3 革兰氏阴性菌的分布及耐药分析

3.1 肠杆菌目细菌

在7 331株肠杆菌目细菌中,分离前6位的分别大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、变形杆菌属、沙雷菌属、枸橼酸杆菌属。大肠埃希菌对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林、头孢呋辛、头孢曲松、环丙沙星、左氧氟沙星、四环素等药物耐药率为52.8%~89.9%;对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星、呋喃妥因保持较高敏感性,耐药率为1.5%~2.4%;对亚胺培南和美罗培南耐药率分别为0.8%和0.7%。克雷伯菌属对阿米卡星的敏感性较好,对亚

胺培南和美罗培南耐药率明显高于大肠埃希菌,分别为12.8%和12.2%。肠杆菌目细菌对亚胺培南和美罗培南耐药率均较低,耐药率在0.2%~12.8%。替加环素和头孢他啶/阿维巴坦对肠杆菌目细菌有较好的抗菌活性,仅检出3株替加环素耐药的肺炎克雷伯菌,其他菌属均未检出耐药菌株。

肠杆菌目细菌中CRE的检出率为6.60%(484株/7 331株),其中大部分为肺炎克雷伯菌(66.53%,322株/484株),其次是阴沟肠杆菌(9.71%,47株/484株)和大肠埃希菌(4.75%,23株/484株)。CRE对大多数抗菌药物耐药率均大于90%,对替加环素和头孢他啶/阿维巴坦较为敏感,耐药率分别为0.6%和21.1%,见表6。碳青霉烯酶耐药表型检测显示:322株碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)主要携带丝氨酸碳青霉烯酶,306株产丝氨酸酶,18株产金属酶,进一步基因检测显示其中2株同时携带肺炎克雷伯碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)和新德里金属-β-内酰胺酶(new Delhi metallo-β-lactamase, NDM)基因。GeneXpert Carba-R检测显示:47株碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌(carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae*, CREL)均携带NDM,其中1株同时携带耐亚胺培南假单胞碳青霉烯酶(imipenem-resistant *Pseudomonas carbapenemase*, IMP)基因。23株碳青霉烯耐药大肠埃希菌(carbapenem-resistant *Escherichia coli*, CRECO)均携带NDM耐药基因。

3.2 非发酵糖细菌

在4 215株非发酵革兰氏阴性杆菌中,分离前3位的细菌分别为铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌。铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为22.9%和19.9%;对头孢他啶/阿维巴坦和阿米卡星耐药率较低,分别为1.1%和2.8%;对其他各类抗菌药物也较为敏感,头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、环丙沙星、左氧氟沙星耐药率均<10%。CRPA检出率为28.29%(473株/1 672株),CRPA对碳青霉烯类之外的抗菌药物耐药率并不高,在4.7%~46.5%。不动杆菌属对大多数抗菌药物的耐药率均在70%以上,亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为75.3%和76.7%;对头孢哌酮/舒巴坦耐药率较低36.5%,但中介率偏高32.9%。CRAB对多种抗菌药物均呈现耐药状态,其检出率为76.68%(1 220株/1 591株)。CRAB除对头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星、左氧氟沙星、环丙沙星耐药率低于80%之外,对其他测试的抗菌药物耐药率均在90%以上。嗜麦芽窄

食单胞菌对左氧氟沙星、米诺环素和甲氧苄啶－磺胺甲唑较为敏感,耐药率均<10%;对头孢他啶耐药率为37.1%。结果见表7。

3.3 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌

在244株流感嗜血杆菌中,有239株分离自呼吸

道样本(占97.95%),儿童和成人分离株分别为49株和195株。流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率为72.1%;β内酰胺酶阳性率为69.4%;对左氧氟沙星高度敏感,仅检出1株左氧氟沙星耐药株;对头孢曲松、氨曲南、阿奇霉素也有较高的敏感性,耐药率均<15%。

表6 肠杆菌目细菌对抗菌药物的耐药率(R)和敏感率(S;%)

Table 6 Resistance (R) and susceptibility (S) rates of *Enterobacterales* strains to antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella spp.</i>		<i>Enterobacter spp.</i>		<i>Proteus spp.</i>		<i>Serratia spp.</i>		<i>Citrobacter spp.</i>		CRE	
	(n = 2 898)		(n = 2 521)		(n = 760)		(n = 470)		(n = 383)		(n = 153)		(n = 484)	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Ampicillin	85.0	13.9	NA	NA	NA	NA	48.3	50.0	NA	NA	NA	NA	100.0	0
Ampicillin – sulbactam	52.8	30.5	40.4	55.8	12.9	68.4	35.7	57.9	NA	NA	NA	NA	98.8	1.0
Piperacillin – tazobactam	1.5	96.2	13.8	83.9	12.6	71.0	1.9	96.8	0.3	97.1	NA	NA	87.9	3.0
Cefoperazone – sulbactam	2.4	89.8	15.6	78.0	87.5	12.5	0.4	97.2	3.7	75.7	7.2	76.5	96.5	2.1
Ceftazidime – Avibactam	0.8	99.2	0.8	99.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	21.1	77.3
Cefazolin	89.9	0.1	99.7	0.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	100.0	0
Cefuroxime	55.2	43.3	38.5	60.3	40.1	58.6	44.1	54.9	NA	NA	NA	NA	100.0	0
Ceftazidime	24.7	73.6	24.5	73.7	45.3	53.4	5.3	92.8	2.6	97.1	39.2	59.5	98.3	1.7
Ceftriaxone	54.4	45.2	36.7	63.0	14.2	84.5	24.1	74.5	29.3	70.0	46.4	53.6	99.0	0.8
Cefepime	15.8	83.7	19.2	80.2	39.2	60.2	0	100.0	18.0	96.1	11.1	88.9	88.3	5.3
Aztreonam	35.5	64.2	29.6	69.9	9.9	89.4	1.5	98.5	28.5	70.8	40.5	58.2	90.8	9.2
Imipenem	0.8	99.2	12.8	87.1	6.8	91.5	1.9	94.9	2.6	95.3	3.3	95.4	97.7	0.8
Meropenem	0.7	99.2	12.2	87.3	0.8	98.4	0.2	99.8	2.3	97.4	2.6	96.1	90.1	1.9
Amikacin	2.1	97.4	9.9	90.1	14.3	82.3	1.1	98.5	15.4	84.6	0	100.0	53.6	45.6
Ciprofloxacin	60.8	37.8	25.3	72.2	10.9	86.9	29.6	64.0	22.7	75.2	19.0	75.2	83.0	14.3
Levofloxacin	58.2	39.3	23.2	75.4	21.6	78.4	16.2	74.9	2.6	78.6	13.7	82.4	79.6	18.9
TMP – SMZ	49.7	45.8	29.6	63.6	15.0	39.1	52.6	42.6	1.3	88.3	26.1	69.3	64.3	32.6
Nitrofurantoin *	1.6	94.1	44.3	12.5	22.2	75.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	60.3	17.9
Tetracycline	58.5	40.5	31.2	66.3	0.4	99.6	NA	NA	38.4	46.2	34.0	66.0	63.1	33.3
Tigecycline	0	100.0	0.1	99.9	0	100.0	NA	NA	0	100.0	0	100.0	0.6	98.7

CRE: Carbapenem – resistant *Enterobacterales*; NA: Not available; *: For the strains isolated from urinary tract only.

表7 非发酵糖革兰氏阴性杆菌对抗菌药物的耐药率(R)和敏感率(S;%)

Table 7 Resistance (R) and susceptibility (S) rates of non – fermentative gram – negative bacilli to antimicrobial agents (%)

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		CRPA		<i>Acinetobacter baumannii</i>		CRAB		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n = 582)	
Antimicrobial agent	(n = 1 672)		(n = 473)		(n = 1 591)		(n = 1 220)			
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Piperacillin	15. 6	72. 9	46. 5	48. 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ampicillin – sulbactam	NA	NA	NA	NA	71. 5	25. 9	94. 7	2. 2	NA	NA
Piperacillin – tazobactam	11. 1	75. 7	30. 9	45. 5	77. 9	16. 1	98. 6	0. 6	NA	NA
Cefoperazone – sulbactam	8. 4	76. 2	23. 9	49. 3	36. 5	30. 6	49. 2	8. 7	NA	NA
Ceftazidime – avibactam	1. 1	98. 9	2. 7	97. 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftazidime	13. 8	79. 1	31. 1	54. 5	77. 8	17. 9	100. 0	0	37. 1	37. 3
Ceftriaxone	NA	NA	NA	NA	99. 8	0. 2	100. 0	0	NA	NA
Cefepime	8. 8	84. 2	21. 8	65. 1	74. 4	24. 9	100. 0	0	NA	NA
Imipenem	22. 9	66. 9	94. 1	1. 5	75. 3	24. 5	100. 0	0	NA	NA
Meropenem	19. 9	75. 0	82. 9	5. 1	76. 7	22. 9	99. 8	0	NA	NA
Amikacin	2. 8	96. 1	4. 7	92. 0	61. 9	37. 4	78. 7	20. 7	NA	NA
Ciprofloxacin	8. 1	86. 2	16. 9	72. 5	74. 6	24. 8	98. 1	1. 8	NA	NA
Levofloxacin	7. 1	87. 6	15. 9	74. 4	41. 2	26. 6	54. 1	3. 6	5. 3	86. 9
TMP – SMZ	NA	NA	NA	NA	40. 5	55. 5	53. 1	43. 9	7. 4	92. 6
Minocycline	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1. 0	97. 6

CRPA: Carbapenem – resistant *Pseudomonas aeruginosa*; CRAB: Carbapenem – resistant *Acinetobacter baumannii*.

在 58 株卡他莫拉菌中,儿童和成人分离菌株分别占 22.41% (13 株) 和 77.59% (45 株),β 内酰胺酶阳性率为 3.4%。卡他莫拉菌对阿奇霉素、红霉素、阿莫西林/克拉维酸、左氧氟沙星均保持较高敏感性。结果见表 8。

表 8 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌对抗菌药物的耐药率(R)和敏感率(S;%)

Table 8 Resistance (R) and susceptibility (S) rates of *Hemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolates to antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>Hemophilus influenzae</i> (n = 244)		<i>Moraxella catarrhalis</i> (n = 58)	
	R	S	R	S
Ampicillin	72.1	21.7	NA	NA
Ampicillin – sulbactam	38.9	61.1	NA	NA
Amoxicillin – clavulanic acid	NA	NA	3.4	96.6
Cefuroxime	47.5	46.3	NA	NA
Ceftriaxone	8.2	91.8	NA	NA
Aztreonam	14.8	85.2	NA	NA
Levofloxacin	0.4	99.6	3.4	96.6
Azithromycin	13.5	86.5	1.7	98.3
Erythromycin	NA	NA	3.4	96.6
Tetracycline	NA	NA	3.4	96.6

讨 论

2021—2023 年,西京医院分离的前 5 位细菌分别为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌,菌群分布特点与全国细菌耐药监测基本一致^[9]。本研究发现,MRSA 及 MRCNS 检出率分别为 49.11% 和 73.06%,MRSA 检出率明显高于中国细菌耐药监测网(The China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET)报告(49.11% vs 29.6%)^[10]。肠球菌分离以屎肠球菌和粪肠球菌为主,标本来源主要为尿液标本。屎肠球菌对常用抗菌药物耐药率明显高于粪肠球菌。检出 8 株万古霉素耐药菌株,基因检测证实,此 8 株 VRE 均携带 *VanA* 基因,该结果与本实验室前期研究一致^[11]。此次监测中分离出 3 株利奈唑胺耐药肠球菌(*linezolid-resistant Enterococcus*, LRE),有研究提示,*optrA* 对 LRE 医院感染暴发存在潜在威胁^[12-13]。因此,医务工作者需要不断加强 VRE 和 LRE 菌株监测工作,并进一步做好相关分子生物学检测,快速遏制耐药基因传播。

肠杆菌目细菌是医院感染的主要病原菌,该目细菌种类繁多,不同种属之间耐药率有较大差异。产超广谱 β 内酰胺酶(*extended-spectrum β-lactamase*, ESBL)是该类细菌重要的耐药机制之一^[14]。大肠埃希菌产 ESBL 比率与全国水平相似(54.38% vs 51.7%),而肺炎克雷伯菌 ESBL 略低于全国水平^[9,15](36.69% vs 42.5%)。碳青霉烯类抗菌药物对肠杆菌目细菌保持较高敏感性,大肠埃希菌对亚胺培南和美罗培南耐药率分别为 0.8% 和 0.7%。肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南耐药率稍高,分别为 12.8% 和 12.2%,低于 2023 年 CHINET 耐药监测 24.8% 和 26.0% 的水平^[10]。其他菌属对碳青霉烯类药物耐药率均较低。但近年来,随着碳青霉烯类药物的广泛应用,CRE 逐年检出率呈上升趋势^[9-10,15-16]。由于 CRE 菌株呈现多重耐药特征,给临床抗感染治疗带来巨大挑战。因此,院内对 CRE 菌株实施重点监测显得尤为重要^[17]。本研究发现,本院 CRE 检出率为 6.60%,以肺炎克雷伯菌为主,其次为阴沟肠杆菌和大肠埃希菌;耐药基因检测显示:CRKP 主要携带 *KPC* 基因(占 95.03%),在 306 株产 *KPC* 酶的 CRKP 中,有 4 株 CRKP 对头孢他啶/阿维巴坦耐药。在这 4 株 CRKP 中,2 株携带 *KPC + NDM* 基因,2 株携带 *KPC* 基因。SHI 等^[18]研究显示,CRKP 的主要耐药机制是产生碳青霉烯酶,其中国内以 *KPC-2* 型丝氨酸酶为主。由于头孢他啶/阿维巴坦对 *KPC-2* 型碳青霉烯酶具有良好的抗菌活性和安全性,已成为 CRKP 感染治疗的一线药物。然而,随着头孢他啶/阿维巴坦的广泛使用,越来越多 *KPC-2* 基因突变而介导的耐药病例被报道^[19-20]。所以在微生物实验室工作中,应常规检测 CRE 菌株耐药表型及其对头孢他啶/阿维巴坦药物敏感性实验,遇到 CRE 产丝氨酸酶并对头孢他啶/阿维巴坦耐药时,有条件的实验室应进一步做耐药基因检测,不具备分子检测条件的,可将菌株送至上级实验室进行确认。及时监测 *KPC-2* 突变菌株,对尽早遏制耐药菌传播流行至关重要^[21]。

在非发酵菌中铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌是院内感染的重要病原菌。近年来,铜绿假单胞菌对大部分抗菌药物的耐药率有下降趋势,对所有测试药物的耐药率均≤22.9%,与全国数据相似^[9-10]。与 CRE 耐药谱不同,CRPA 对头孢他啶、头孢吡肟以及含酶抑制剂的药物耐药率均≤31.1%,对大部分抗菌药物保持较高敏感性。文献显示,*oprD* 突变或缺失所致的外膜通透性下降,以及主动外排泵激活是 CRPA 的主要耐药机制,菌株仅呈现出对碳青霉烯酶类药物耐药,

而对其他药物敏感^[22]。鲍曼不动杆菌对大多数抗菌药物的耐药率均较高,特别是 CRAB 呈现泛耐药状态。CRAB 对碳青霉烯类抗菌药物耐药机制复杂,产碳青霉烯酶、膜通透性下降、外排泵激活等机制都与之相关。其中,最主要耐药机制为产 D 类碳青霉烯酶。文献显示,CRAB 中常检测到 *bla*_{OXA} 碳青霉烯酶基因,该基因位于菌体染色体或质粒上,可以通过转移而引起耐药广泛传播,应引起临床高度重视^[23]。CRAB 对替加环素敏感,对头孢哌酮/舒巴坦耐药率为 49.2%,中介率为 42.1%。文献证实,在孢哌酮/舒巴坦基础上加大舒巴坦剂量,体外药敏实验显示孢哌酮/舒巴坦中介转化为敏感^[24],此结果可以为临床药物选择提供重要参考依据。

本研究提示:本院细菌耐药现状仍不乐观,虽然 CRE 检出率低于全国水平^[10,15],但分离科室主要集中在重症监护病房,仍需引起院感部门重视。医院应从行政到临床落实执行多模式感控措施,提高临床合理用药水平,以遏制细菌耐药的发展和传播^[25]。

参考文献:

- [1] 李耘,郑波,薛峰,等. 中国细菌耐药监测研究(CARST)2021—2022 年革兰氏阳性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(23): 3509—3524.
- [2] 马慧敏,陈东科,曾晓艳,等. 全国细菌耐药监测网 2014—2021 年血标本分离毗邻链球菌的耐药性变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(4): 415—420.
- [3] 刘衍伶,曾令兵,胡妮娅,等. 2021 年南昌大学第一附属医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(3): 364—370.
- [4] CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* [M]. 33th ed. Wayne, PA (USA): CLSI, 2023: 58—139.
- [5] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA-identified interpretive criteria [EB/OL]. 2024-02-01 [2024-10-01]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/tigecycline-injection-products>.
- [6] 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—679.
- [7] 李国庆,陶倩,李国辉. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染的治疗进展[J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(8): 841—850.
- [8] 吴泉明,陈发林,陈丽清,等. 铜绿假单胞菌碳青霉烯类抗菌药物单纯耐药机制分析[J]. 检验医学, 2024, 39(12): 1234—1236.
- [9] 全国细菌耐药监测网. 2022 年全国细菌耐药监测报告(简要版)[EB/OL]. 2023-11-20 [2024-10-21]. <https://www.carss.cn/Report>.
- [10] CHINET. 2023 年全年细菌耐药监测结果[EB/OL]. 2024-03-05 [2024-10-01]. <https://www.chinets.com/Document/>.
- [11] 周珊,刘家云,徐修礼,等. 万古霉素耐药肠球菌分子流行病学及耐药性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 3099—3102.
- [12] WANG Z, LIU D, ZHANG J, et al. Genomic epidemiology reveals multiple mechanisms of linezolid resistance in clinical *Enterococci* in China [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2024, 23(1): 41.
- [13] FUKUDA A, NAKAJIMA C, SUZUKI Y, et al. Transferable linezolid resistance genes (*optrA* and *poxA*) in *Enterococci* derived from livestock compost at Japanese farms [J/OL]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2024, 36: 336—344. 2024-02-07 [2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38336229/>.
- [14] 吕楠,岳宝森,贾朋伟,等. 基于 PK/PD 理论及蒙特卡洛模拟评价和优化产超广谱 β -内酰胺酶细菌的抗感染治疗方案[J]. 中国医院药理学杂志, 2023, 43(15): 1694—1700.
- [15] 李耘,郑波,薛峰,等. 中国细菌耐药监测研究(CARST)2021—2022 年革兰氏阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(23): 3525—3544.
- [16] 全国细菌耐药监测网. 全国碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌(除外肺炎克雷伯菌)对抗菌药物的敏感性、耐药机制和分子特征[J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(5): 537—544.
- [17] 刘婷婷,谢小芳,杜鸿. 耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌药敏表型与产碳青霉烯酶型的相关性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(10): 1081—1088.
- [18] SHI Q, SHEN S, TANG C, et al. Molecular mechanisms responsible KPC-135-mediated resistance to ceftazidime-avibactam in ST11-K47 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2024, 13(1): 2361007.
- [19] FINDLAY J, POIREL L, JUHAS M, et al. KPC-mediated resistance to ceftazidime-avibactam and collateral effects in *Klebsiella pneumoniae* [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(9): e0089021. 2021-08-17 [2024-11-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34228551/>.
- [20] QIAO S, XIN S, ZHU Y, et al. A large-scale surveillance revealed that KPC variants mediated ceftazidime-avibactam resistance in clinically isolated *Klebsiella pneumoniae* [J/OL]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(8): e0025824. 2024-08-06 [2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38958437/>.
- [21] 赵圆祺,程明璟,熊苗苗,等. 头孢他啶/阿维巴坦治疗耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(8): 1047—1052.
- [22] GONZÁLEZ-VÁZQUEZ M C, ROCHA-GRACIA R D C, CARABARÍN-LIMA A, et al. Location of OprD porin in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates [J]. *APMIS*, 2021, 129(4): 213—224.
- [23] RAMÍREZ M S, BONOMO R A, TOLMASKY M E. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a yet more dangerous menace [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(5): 720.
- [24] KOGILATHOTA JAGIRDHAR G S, RAMA K, REDDY S T, et al. Efficacy of cefoperazone sulbactam in patients with *Acinetobacter* infections: A systematic review of the literature [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(3): 582.
- [25] 肖永红. 感染控制与抗菌药物管理齐头并进有效遏制细菌耐药[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(7): 583—585.

(收稿日期 2024-11-16)