

## 2011 年南京医科大学第一附属医院老年科感染病原菌分布及耐药性分析

黄一灵, 夏文颖, 蒋 叶, 顾 兵\*, 刘根焰, 文 怡, 梅亚宁, 黄珮珺\*

(南京医科大学第一附属医院检验学部, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的: 分析 2011 年老年科住院患者感染病原菌的分布规律及耐药性, 以指导临床合理用药。方法: 采用 API 或 Vitek2compact 鉴定系统鉴定细菌及真菌; 纸片扩散法测定细菌药物敏感性; WHONET5.6 软件进行统计分析。结果: 老年科住院患者感染病原菌临床分离共 993 株, 其中革兰阴性菌 657 株(66.2%), 革兰阳性菌 124 株(12.5%), 真菌 119 株(12.0%), 其中检出率最高的病原菌是铜绿假单胞菌, 共 254 株, 占 25.6%, 其次是不动杆菌属(19.0%)和克雷伯菌属(12.7%)。耐药性分析结果显示: 非发酵菌中, 铜绿假单胞菌对大部分抗菌药的耐药率 > 60.0%; 不动杆菌属对大部分抗菌药的耐药率 > 70.0%, 其中对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 88.7% 和 91.1%; 大肠埃希菌对头孢菌素类抗菌药的耐药率 > 75.0%, 对亚胺培南和美罗培南耐药率分别为 0.0% 和 1.5%; 克雷伯菌属对头孢菌素类抗菌药的耐药率在 80.0% 左右, 对亚胺培南和美罗培南耐药率高达 35.2% 和 42.3%; 葡萄球菌属尚未发现对万古霉素耐药的菌株, 但对其他多种抗菌药的耐药率较高, 如对青霉素 G、哌拉西林/他唑巴坦和头孢西丁的耐药率均 > 65.0%。结论: 2011 年老年科感染病原菌分布已发生变迁, 各种细菌对多种抗菌药的耐药率不断上升, 尤其不动杆菌和肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物耐药严重, 应引起高度重视。

**[关键词]** 病原菌; 老年科; 耐药性; 碳青霉烯类抗菌药

**[中图分类号]** R37

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)07-975-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20130724

## Distribution and resistance of pathogens isolated from senile patients in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University 2011

Huang Yiling, Xia Wenying, Jiang Ye, Gu Bing\*, Liu Genyan, Wen Yi, Mei Yaning, Huang Peijun\*

(Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** In order to guide clinical doctor to select antimicrobial agents rationally, we sought to analyze the pathogen distribution and resistance pattern of positive clinical specimens from the department of gerontology of our hospital in 2011. **Methods:** The bacteria and fungi were identified by API or Vitek 2 compact system. The susceptibility of antimicrobial and antifungal agents was tested by K-B and the data were analyzed by WHONET5.6 software. **Results:** A total of 993 strains were isolated and collected in the department of gerontology, including 657 strains (66.2%) of Gram-negative bacilli, 124 strains (12.5%) of Gram-positive cocci and 119 fungi (12.0%). The pathogen of the highest isolating rate was *Pseudomonas aeruginosa*, which accounted for 25.6%, the next was *Acinetobacter* species (19.0%) as well as *Klebsiella* (12.7%). Resistance analysis showed that among nonfermenters, *Pseudomonas aeruginosa* was resistant to the most of the antimicrobial agents, and *Acinetobacter* for most antimicrobial resistant was more than 70.0%, however for the resistance pattern of imipenem and meropenem were 88.7% and 91.1% respectively. Meanwhile, *Escherichia coli* were resistant to the most of cephalosporins, but for the resistance pattern of imipenem and meropenem were 0.0% and 1.5%, respectively. The resistance pattern of *Klebsiella* was higher than *Escherichia coli*, and for the resistance pattern of imipenem and meropenem were 35.2% and 42.3%, respectively. As for *Staphylococcus* species, none was found to resistant to vancomycin. However, they were resistant to many other antimicrobial agents. **Conclusion:** The pathogens in our department of gerontology have generated diversity, and the resistance pattern of the pathogens is rising. Especially, the resistance to carbapenems among *Acinetobacter* species and *Enterobacteriaceae* were serious, and we need to pay more attention on this issue.

**[Key words]** pathogens; senile patients; drug resistance; carbapenems

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(7):975-979]

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81000754); 江苏省实验诊断学重点实验室重大课题(XK201114)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: gb20031129@163.com, hpj63@163.com

老年住院患者因各种器官功能、免疫功能减退,往往罹患多种基础疾病,住院期间因各种侵入性操作和大量广谱抗菌药物和激素的使用,成为医院感染的高危人群<sup>[1]</sup>。且由于老年人特殊的病理生理特点及滥用抗菌药物导致病原菌种类的复杂性和耐药菌株不断增加。因此,监测老年科患者病原菌的分布及耐药性,是目前迫在眉睫的重要临床问题<sup>[2]</sup>。为了有效防治老年感染性疾病,推动抗菌药物的合理使用,本文对老年科住院患者医院感染的病原菌和耐药性进行分析。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料

收集南京医科大学第一附属医院老年科 2011 年 1~12 月送检的感染患者临床标本,按美国临床及实验室标准化委员会(CLSI)进行细菌分离<sup>[3]</sup>。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 培养及分离鉴定

美国 BD 公司 BACTEC9240 全自动血培养仪及配套血培养瓶;法国梅里埃公司 API 鉴定及药敏板条、VITEK2 细菌自动鉴定仪;英国 OXOID 公司细菌药敏纸片。采用 API 或 Vitek2compact 鉴定系统鉴定病原菌。

#### 1.2.2 药物敏感试验

细菌药敏试验采用纸片扩散法(K-B 法),试验方法与判读标准按美国临床实验室标准化委员会(CLSI)2011 年度标准<sup>[3]</sup>。药敏质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和铜绿假单胞菌 ATCC27853。

### 1.3 统计学方法

采用世界卫生组织细菌耐药性监测网软件 WHONET5.6 完成统计分析(同一患者的相同菌株只作 1 次分析)。

## 2 结果

### 2.1 老年科感染患者的病原菌分布

共分离菌株 993 株,占本院临床分离菌株的 16.5%,其中标本类型分布情况为:痰液 760 株(76.5%),尿液 82 株(8.3%),血液 65 株(6.5%),分泌物 36 株(3.6%),脓 9 株(0.9%),胆汁 5 株(0.5%),粪 3 株(0.3%),导管 11 株(1.1%),其他 22 株(2.2%)。993 株病原菌中,革兰阴性菌 657 株(66.2%),革兰阳性菌 124 株(12.5%),真菌 119 株(12.0%),其中检出率最高的病原菌是铜绿假单胞

菌,共 254 株,占 25.6%,其次是不动杆菌属(19.0%)和克雷伯菌属(12.7%),见表 1。

表 1 2011 年老年科病原菌分布及构成比

Table 1 Distribution and composition ratio of geriatric patients with pathogens in 2011

病原菌	株数(n)	构成比(%)
铜绿假单胞菌	254	25.6
不动杆菌属	189	19.0
克雷伯菌属	126	12.7
金黄色葡萄球菌	80	8.1
大肠埃希菌	68	6.8
光滑假丝酵母菌	46	4.6
白假丝酵母菌	41	4.1
克柔假丝酵母菌	21	2.1
嗜麦芽窄食单胞菌	20	2.0
表皮葡萄球菌	16	1.6
尿肠球菌	11	1.1
粪肠球菌	9	0.9
其他	112	11.3
合计	993	100.0

### 2.2 非发酵菌耐药性分析

铜绿假单胞菌对头孢菌素类抗菌药的耐药率>60.0%,最高达 95.9%;对哌拉西林的耐药率为 66.4%,酶抑制剂联合使用后耐药率有所下降,为 56.1%;对碳青霉烯类药物亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 65.2%和 62.6%(表 2)。

不动杆菌属的耐药情况更为严重,对大多数抗菌药物呈高度耐药,尤其是头孢菌素类和喹诺酮类药物>90.0%,最高达 98.4%;对美罗培南和亚胺培南的耐药率分别为 91.1%和 88.7%,对四环素类抗菌药耐药率略低,为 57.8%(表 2)。

### 2.3 主要肠杆菌科细菌耐药性分析

克雷伯菌属对单环 β 内酰胺类抗生素氨基曲南的耐药率最高,为 84.6%;对碳青霉烯类抗菌药美罗培南和亚胺培南的耐药率相对较低,分别为 42.3%和 35.2%,对头孢菌素类抗菌药的耐药率为 78.8%~83.5%(表 3)。

大肠埃希菌对头孢菌素类抗菌药的耐药率>75%,对其他大多数抗菌药物的敏感性较高,特别是对联合酶抑制剂的耐药率较低,对碳青霉烯类药物美罗培南和亚胺培南的耐药率分别为 1.5%和 0.0%(表 3)。

### 2.4 葡萄球菌耐药性分析

葡萄球菌属尚未发现对万古霉素耐药的菌株,金黄色葡萄球菌出现对替考拉宁耐药的菌株,耐药

表 2 老年科非发酵菌对抗菌药物的药物敏感性

Table 2 Drug sensitivity of nonfermenters to antimicrobial agents in geriatric (%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌(n=254)			不动杆菌属(n=189)		
	R	I	S	R	I	S
哌拉西林	66.4	0.0	33.6	95.8	0.0	4.2
哌拉西林/他唑巴坦	56.1	0.0	43.9	89.2	3.1	7.7
头孢哌酮/舒巴坦	60.5	16.2	23.3	78.6	13.0	8.4
阿莫西林/克拉维酸	99.6	0.0	0.4	94.7	2.1	3.2
头孢吡肟	60.0	8.4	31.6	91.6	3.1	5.3
头孢他啶	67.2	7.2	25.6	94.3	1.0	4.7
头孢呋辛	75.0	0.0	25.0	97.4	0.7	1.9
头孢噻肟	95.9	0.5	3.6	98.4	0.5	1.1
美罗培南	62.6	3.5	33.9	91.1	1.0	7.9
亚胺培南	65.2	5.1	29.7	88.7	1.0	10.3
左氧氟沙星	60.7	10.3	29.0	90.3	2.2	7.5
环丙沙星	49.8	6.3	43.9	91.3	4.4	4.3
复方新诺明	92.7	1.0	6.3	87.0	2.6	10.4
阿米卡星	41.3	13.0	45.7	70.6	7.2	22.2
氨曲南	72.0	12.6	15.4	96.4	1.6	2.0
米诺环素	90.1	3.0	6.9	57.8	16.6	25.6

R:耐药率;I:中介率;S:敏感率。

表 3 老年科主要肠杆菌科细菌的药物敏感性

Table 3 Drug sensitivity of major Enterobacteriaceae to antimicrobial agents in geriatric (%)

抗菌药物	克雷伯菌属(n=126)			大肠埃希菌(n=68)		
	R	I	S	R	I	S
美罗培南	42.3	0.0	57.7	1.5	0.0	98.5
亚胺培南	35.2	3.3	61.5	0.0	1.5	98.5
阿米卡星	40.8	10.4	48.8	12.1	10.6	77.3
头孢哌酮/舒巴坦	50.0	18.5	31.5	27.7	27.7	44.6
哌拉西林/他唑巴坦	52.0	16.0	32.0	13.8	15.4	70.8
阿莫西林/克拉维酸	65.9	11.4	22.7	31.3	32.8	35.9
左氧氟沙星	68.0	1.6	30.4	71.4	3.2	25.4
复方新诺明	44.6	5.9	49.5	67.3	5.8	26.9
头孢吡肟	79.4	0.0	20.6	78.5	0.0	21.5
头孢他啶	79.4	1.6	19.0	75.0	0.0	25.0
头孢噻肟	79.3	4.2	16.5	76.6	1.6	21.8
头孢呋辛	83.5	1.7	14.8	79.0	3.3	17.7
头孢唑林	78.8	0.0	21.2	73.3	0.0	26.7
氨曲南	84.6	0.8	14.6	75.4	0.0	24.6
米诺环素	27.7	24.1	48.2	35.1	8.8	56.1

R:耐药率;I:中介率;S:敏感率。

率为 1.2%;对氨基糖苷类阿米卡星和复方新诺明耐药率较低,对其他抗菌药物尤其是头孢菌素类药物耐药率较高。

表皮葡萄球菌目前未发现对替考拉宁耐药的菌株,对阿米卡星的耐药率低于金黄色葡萄球菌,对复方新诺明的耐药率是金黄色葡萄球菌的 3 倍,对头

孢菌素类抗菌药物的耐药率明显高于金黄色葡萄球菌,对青霉素类抗菌药 100.0%耐药。

### 3 讨论

老年患者的器官功能减退,抵抗力下降,因此该人群是感染性疾病的高发人群。近年来,由于抗生素

的广泛使用,特别是老年患者往往都有基础疾病,多有长期或反复使用抗生素的病史,致使老年住院患者病原菌感染较为严重,且耐药性问题更为显著。

本研究对象为2011年南京医科大学第一附属医院老年科分离的病原菌,共分离菌株993株,占本院临床分离菌株的16.5%,其中痰液占76.5%,尿液占8.3%,血液占6.5%,痰液标本占绝大部分。由于痰为暴露性标本,本身含有多种正常菌群,不利于病原菌的分离及确认,因此,鼓励临床多送检无菌标本(如血液、中段尿、胸腹水等),这需要检验科与临床医生、患者的共同努力和配合。老年科分离的病原菌仍以革兰阴性菌为主,占66.2%<sup>[2,4-5]</sup>,其中铜绿假单胞菌分离率最高,占25.6%,其次是不动杆菌属(19.0%)和克雷伯菌属(12.7%)。非发酵革兰阴性菌所占比重明显增加,其中铜绿假单胞菌占分离菌第1位,不动杆菌属占第2位,而2006~2008年不动杆菌属的分离率才6.8%,占第4位<sup>[2]</sup>,近年来不动杆菌属的感染正迅猛增加<sup>[6]</sup>,该菌的分离率及耐药性也呈逐年上升趋势,多药耐药菌株迅速出现,给临床治疗带来很大困难,与国内文献报道一致<sup>[7]</sup>。铜绿假单胞菌的分离率仍占第1位,可能与院内感染密切相关。老年科尤其是老年重症监护室各种插管及呼吸机等侵入性诊疗操作较多,老年人生理防御机制减退,且多合并各种严重的基础疾病,因而老年人更容易发生感染性疾病,尤其是呼吸系统感染,而侵入性诊疗操作会破坏机体的黏膜屏障作用,使铜绿假单胞菌易黏附于生物材料或机体腔道表面,分泌多糖蛋白形成生物被膜,造成治疗器械消毒的困难并可引起交叉感染<sup>[8]</sup>。分离率仅次于铜绿假单胞菌的不动杆菌属近年来分离率正迅猛增长,鲍曼不动杆菌是一种非发酵糖类的革兰阴性杆菌,属于条件致病菌,存在于正常人体的皮肤、呼吸道和泌尿道,也广泛分布于自然界的水及土壤中<sup>[9]</sup>,老年人由于免疫力低下及创伤性的诊疗操作等原因,引发不动杆菌属的条件致病。因此,铜绿假单胞菌及不动杆菌属的高分离率应当引起临床医生的高度重视,并采取积极有效的措施尽量减少创伤诊疗,减少交叉感染的发生。

近年来多重耐药菌的不断增加是临床需要迫切关注的重要问题。表2可见铜绿假单胞菌对头孢菌素类抗菌药的耐药率>60.0%,最高达95.9%,对哌拉西林的耐药率为66.4%,酶抑制剂联合使用后耐药率有所下降,为56.1%。对碳青霉烯类药物亚胺培南和美罗培南的耐药率已高达60.0%以上,而在

2006~2008年铜绿假单胞菌对这两种药的耐药率在55.0%左右<sup>[2]</sup>,耐药率逐年上升可能与本院老年科抗菌药物使用习惯,使得产金属酶的细菌感染和传播增多,水解碳青霉烯类和头孢菌素导致耐药有关<sup>[10]</sup>。铜绿假单胞菌的其他耐药机制还有<sup>[11-13]</sup>:细菌改变抗菌药物作用的靶位,如青霉素结合蛋白(PBPs)、DNA旋转酶等结构发生改变,逃避抗菌药物的作用;外膜通透性降低;主动泵出系统在铜绿假单胞菌耐药机制中起着主导作用。

对于不动杆菌属,其分离率已跃居第2,大约为大肠埃希菌分离率的3倍。不动杆菌属正以优势菌的势头悄无声息地在医院里泛滥传播,给临床医护人员敲响了警钟。对于不动杆菌属的治疗,联合用药一直是临床的常规方法。然而在 $\beta$ -内酰胺类耐药不断加剧的同时,氨基糖苷类药物耐药率也急升,不动杆菌属对阿米卡星的耐药率从2008年的38.0%上升到2011年的70.6%,如此倍增的原因可能与不动杆菌属的耐药机制相关,细菌对该类药物耐药是通过产氨基糖苷类修饰酶、16S rRNA甲基化酶及细菌外排泵增强所致。其中以获得性耐药,即细菌借助于可移动的遗传条件获得氨基糖苷类修饰酶和产16S rRNA甲基化酶最常见<sup>[14-15]</sup>。近年来,不动杆菌属对碳青霉烯类抗菌药亚胺培南和美罗培南的耐药率上升趋势十分严重,2006~2008年本院老年科报道的耐药率在20.0%左右,本研究统计的2011年本院老年科患者这两种药的耐药率已高达90.0%,耐药率的快速增加可能与抗生素用药的剂量增长呈正相关<sup>[16]</sup>,也与多重耐药菌的院内传播息息相关。

肠杆菌科细菌分离率最高的是克雷伯菌属,其次为大肠埃希菌。和前几年的相关报道相比较,大肠埃希菌的检出率明显下降<sup>[2]</sup>。耐药情况也相对乐观,克雷伯菌属对绝大部分抗菌药物的敏感率>50%,对碳青霉烯类亚胺培南和美罗培南敏感率相比前几年有所下降,只有60.0%左右,而大肠埃希菌对头孢菌素类抗菌药的耐药率比较严重,对其他大多数抗菌药物的敏感性较高,特别是对碳青霉烯类药物敏感率高达98.5%,可能由于大肠埃希菌对碳青霉烯类药物依旧高度敏感,致使大肠埃希菌在临床的传播得到有效控制,所以分离率有所下降。因此,碳青霉烯类药物仍然是临床治疗肠杆菌科细菌感染的一线用药,但早在2006~2008年的研究中就发现本院已出现耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌的耐药菌株<sup>[2]</sup>,而从本研究中发现克雷伯菌属的耐药菌株不断攀升,大肠埃希菌的耐药菌株得到有效控制,

没有发生传播,因此,临床要时刻监测,不容忽视,并调整用药剂量。

本研究中分离的革兰阳性球菌中以金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌为主,其耐药机制主要有由青霉素酶、*mecA* 基因介导以及主动外排系统介导 3 种。从耐药性分析来看,葡萄球菌属尚未发现万古霉素耐药株,但是已出现对替考拉宁耐药的金黄色葡萄球菌,耐药率较低为 1.2%,但应该对其高度重视,防止耐药菌株的传播。对其他抗菌药物尤其是头孢菌素类药物耐药率较高,表皮葡萄球菌对青霉素类抗菌药 100.0%耐药,对氨基糖苷类阿米卡星和复方新诺明耐药率较低,可供临床选择使用,而万古霉素和替考拉宁可作为临床治疗葡萄球菌属感染的二线抗菌药物<sup>[2]</sup>。

由此可见,老年科感染病原菌分布已发生变迁,各种细菌对多种抗菌药的耐药率不断上升,提醒临床医生高度重视耐药情况,加强抗菌药物的合理使用和高效管理。

#### [参考文献]

- [1] 尧兴水. 老年革兰阴性杆菌肺炎的主要病原菌耐药性调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(3): 585-586
- [2] 吴 鑫, 刘根焰, 王俊宏, 等. 老年科感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医学感染学杂志, 2010, 20(10): 1473-1476
- [3] Espinel-Ingroff A, Canton E, Pelaez T, et al. Comparison of micafungin MICs as determined by the Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution method (M27-A3 document) and Etest for *Candida* spp. Isolates. [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 70(1): 54-59
- [4] 张 肖, 蔡 辉, 夏文颖, 等. 2011 年江苏盛泽医院病原菌分布及耐药性检测[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2012, 32(8): 1158-1163
- [5] 王文晶, 黄 茂, 赵旺胜, 等. 下呼吸道感染病原体流行和耐药现状分析[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2006, 26(1): 29-32
- [6] 黄新次. 1 643 份病原菌分布与耐药性分析[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2012, 32(10): 1465-1468
- [7] 诸林俏, 黄 晨, 鲍氏不动杆菌感染的临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(9): 1900-1902
- [8] 邱家洋, 瞿秋明. 铜绿假单胞菌临床分离株医院感染分布及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(1): 91-93
- [9] 倪语星, 尚 红. 临床微生物学与检验[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 159
- [10] 顾 兵, 夏文颖, 潘世扬, 等. 2006 年南京医大一附院下呼吸道感染病原菌分布和耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33(7): 418-422
- [11] 胡 琴, 陆学东, 陈 群. 铜绿假单胞菌耐药机制研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(3): 358-360
- [12] 宋玉兰, 赵 丽, 申子路, 等. 铜绿假单胞菌耐药机制研究现状[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(6): 898-900
- [13] 严莲珍, 仲 华, 刘祖德, 等. 呼吸道感染患者铜绿假单胞菌耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(3): 583-584
- [14] 糜祖煌, 秦 玲. 泛耐药铜绿假单胞菌 16S rRNA 甲基化酶、氨基糖苷类修饰酶基因研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(12): 1656-1658
- [15] Depardieu F, Podglajen I, Leclercq R, et al. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20(1): 79-114
- [16] 闫文强, 胡秀学, 杨宏伟. 临床分离革兰阴性杆菌对亚胺培南耐药性的变迁 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(8): 1898-1899

[收稿日期] 2013-01-28