

· 临床医学 ·

2016—2019年老年医学科重症监护室患者血流感染病原菌的分布与耐药性分析

吴远帆¹, 刘成成², 范坤², 周苏明^{1*}¹南京医科大学第一附属医院老年医学科ICU, ²检验学部, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:分析某院老年医学科重症监护室患者血流感染病原菌分布及耐药性。方法:收集2016年1月—2019年12月该院老年医学科重症监护室住院患者血培养数据并用WHONET 5.6软件统计分析。将血培养阳性患者按年龄分为老年组(≥ 60 岁)与非老年组(< 60 岁),比较两组患者血流感染病原菌的构成以及耐药性。结果:96例血培养阳性患者共分离到病原菌100株。其中,革兰阴性菌占63.0%,革兰阳性菌占22.0%,真菌占10.0%,厌氧菌占5.0%。革兰阴性菌检出居前3位的依次是肺炎克雷伯菌(25.0%)、大肠埃希菌(13.0%)、鲍曼不动杆菌(11.0%)。革兰阳性菌检出居前3位的依次是肠球菌(8.0%)、金黄色葡萄球菌(7.0%)和 α -溶血性链球菌(7.0%)。肺炎克雷伯菌中碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)占76%,其中检测到1株对头孢他定/阿维巴坦耐药的肺炎克雷伯菌,未检测到对替加环素或多黏菌素B耐药的菌株;鲍曼不动杆菌中碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *A. baumannii*, CRAB)占81.8%,其中检测到1株对替加环素耐药,未检测到对多黏菌素B耐药的菌株;金黄色葡萄球菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)占57.2%,未发现耐万古霉素和利奈唑胺的金黄色葡萄球菌。此外,检出1株耐万古霉素屎肠球菌。两组患者分离的病原菌分布构成相似。与非老年组相比,老年组病原菌耐药率更高。结论:该院老年医学科重症监护室血流感染的病原菌以革兰阴性杆菌为主,且对碳青霉烯类药物耐药率高。

[关键词] 老年;重症;血培养;病原菌;耐药**[中图分类号]** R197.323**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2021)04-586-07**doi:** 10.7655/NYDXBNS20210419

Distribution and drug resistance of pathogens from patients with bloodstream infection in intensive care unit of geriatric medicine from 2016 to 2019

WU Yuanfan¹, LIU Chengcheng², FAN Kun², ZHOU Suming^{1*}¹Geriatric Intensive Care Unit, ²Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical distribution and resistance characteristics of pathogens isolated from bloodstream infection patients in a intensive care unit of geriatric medicine (geriatric ICU) in a tertiary teaching hospital. **Methods:** Blood culture results and clinical data of hospitalized patients in geriatric ICU from 2016 to 2019 were collected and then analyzed using WHONET 5.6 software. Patients with positive blood culture were divided into old group (≥ 60 years) and non-old group (< 60 years) according to age. And the constitute as well as drug resistance of blood culture pathogens were compared between the two groups. **Results:** A total of 100 strains of pathogen were isolated from 96 patients with positive blood culture. Of the 100 isolates, gram negative bacilli, gram positive cocci, fungi and anaerobes accounted for 63%, 22%, 10%, and 5%, respectively. The top three gram negative pathogens were *K. pneumoniae* (25%), *E. coli* (13%) and *A. baumannii* (11%). The top three gram positive pathogens were *Enterococcus* (25%), *S. aureus* (13%) and viridians *Streptococcus* (11%). The proportion of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) in *K. pneumoniae*, carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB) in *A. baumannii* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in *S. aureus* were 72.0%, 81.3% and 57.2%, respectively. *E. coli* resistant to carbapenem and *S. aureus* resistant to vancomycin or linezolid were not

[基金项目] 江苏省干部保健科研课题(BJ18015)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhousmco@aliyun.com

found. One strain of *E. faecium* was identified as resistant to vancomycin. Almost all CRE strains were not resistant to tigecyclin, polymyxin B or ceftazidime-avibactam except one strain of *K. pneumoniae* that was determined to be resistant to ceftazidime-avibactam. Among CRAB, only one strain showed resistance to tigecyclin, and no resistance to tigecyclin or polymyxin B was detected in others. There was no significant differences in pathogen distribution between old and non-old group. Compared with non-old group, pathogens in old group showed higher drug resistance. **Conclusion:** Gram-negative bacteria with high drug resistance to carbapenem were the dominant pathogens associated with bloodstream infection in old severe patients in geriatric ICU. And bacterial resistance surveillance might be helpful for guiding rational use of antimicrobial agents in clinic.

[Key words] geriatric; severe; blood culture; bacteria; drug resistance

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(04): 586-592]

血流感染是危重症患者常见的并发症,是导致其死亡的重要原因^[1]。由于老年人群免疫力下降以及存在基础疾病,血流感染的发病率与病死率在老年危重症患者中显得尤为突出^[2-4]。及时有效的抗菌药物治疗是降低病死率以及改善预后的关键,但经验性抗菌药物的选择往往具有挑战性^[1]。血培养分离出病原菌是临床确诊血流感染的金标准。对血培养病原菌的分布构成情况及其耐药性进行监测,对于了解本单位、本地区的病原菌分布及其耐药性,从而指导临床用药具有重要意义^[5]。老年医学科重症监护室(geriatric intensive care unit, GICU),亦称老年ICU,是以老年危重症患者为主要收治对象的综合性ICU,以老年危重症的诊治为主要方向。目前国内关于老年重症患者的血流感染耐药性研究较少,本文拟通过对老年ICU患者血流感染病原菌的分布与耐药性进行分析,为老年重症患者经验用药提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性收集2016年1月1日—2019年12月31日在南京医科大学第一附属医院老年ICU住院患者中血培养送检阳性患者的病历资料。将血培养阳性住院患者按年龄分为老年组(≥ 60 岁)与非老年组(< 60 岁),剔除同一患者重复分离的菌株及污染菌后,比较两组的病原菌构成以及耐药性差异。血流感染污染菌的排除标准:当患者送检血培养瓶中1瓶或1套生长为芽孢杆菌属、棒状杆菌属、丙酸杆菌、凝固酶阴性葡萄球菌、气球菌属、微球菌属时,视为污染菌,不纳入统计数据。

1.2 方法

细菌培养按照《全国临床检验操作规程》推荐的程序进行。常规采用法国生物梅里埃公司VITEK

2 Compact全自动微生物鉴定及药敏系统对病原菌进行鉴定和微量肉汤稀释法药敏试验[最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)法];纸片扩散法药敏试验(Kirby-Bauer, K-B法)采用英国OXOID药敏纸片。替加环素(tigecyclin, TGC)和多黏菌素B(polymyxin B, PB)药敏试验采用微量肉汤稀释法,药敏试剂盒购自温州康泰生物科技有限公司。头孢他定/阿维巴坦(cefata-dine/avibatan, CZA)药敏试验常规采用K-B法,对于抑菌圈直径为20~22 mm的菌株加做MIC确证试验。 α -溶血性链球菌药敏试验中,青霉素药敏检测方法为E-test法,其余抗菌药物药敏检测方法为K-B法。药敏结果参照美国临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 2020年版指南(CLSI M100)或FDA药敏标准判读。细菌鉴定质控菌株:霍氏肠杆菌 ATCC 700323、嗜麦芽窄食单胞菌 ATCC 17666、铅黄肠球菌 ATCC 700327、腐生葡萄球菌 ATCC BAA-750;细菌药敏质控菌株:MIC法为大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853、粪肠球菌 ATCC 29212、金黄色葡萄球菌 ATCC 29213;K-B法为大肠埃希菌 ATCC 25922和金黄色葡萄球菌 ATCC 25923。

2 结果

2.1 一般资料

2016—2019年,本院老年ICU共送检了3 079套血培养标本。其中,血培养样本分离到致病菌的患者共计96例,男65例(67.71%),女31例(32.29%)。年龄25~98岁,其中老年患者(≥ 60 岁)66例,占68.75%;非老年患者(< 60 岁)30例,占31.25%。

2.2 血培养病原菌构成情况

2016—2019年本院老年ICU共分离到菌株117株,其中凝固酶阴性葡萄球菌15株、杰氏棒状杆

菌1株、枯草芽胞杆菌1株。剔除17株疑似污染菌株后,血培养共检出致病菌100株,其中革兰阴性菌63株(63.0%),革兰阳性菌22株(22.0%),真菌10株(10.0%),厌氧菌5株(5.0%)。2016—2019年逐年分离的菌株数为:革兰阴性菌11、12、16、24株,革兰阳性菌6、4、5、8株,真菌1、1、3、5株,厌氧菌1、0、0、3株。其中,革兰阴性菌以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和鲍曼不动杆菌为主,分别占25.0%、13.0%、11.0%;革兰阳性菌以金黄色葡萄球菌、肠球菌和 α -溶血性链球菌为主,分别占8.0%、7.0%、7.0%;真菌以光滑假丝酵母菌和白假丝酵母菌为主,分别占5.0%和4.0%,见表1。

老年组患者血培养病原菌构成依次为革兰阴性菌43株(61.4%)、革兰阳性菌18株(25.7%)、真菌5株(7.1%)和厌氧菌4株(5.7%)。其中革兰阴性菌以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和鲍曼不动杆菌为主,革兰阳性菌以金黄色葡萄球菌、肠球菌和 α -溶血性链球菌为主。非老年组患者(年龄<60岁)血培养病原菌构成依次为革兰阴性菌20株(66.7%)、真菌5株(16.7%)、革兰阳性菌4株(13.3%)和厌氧菌1株(3.3%)。其中革兰阴性菌以肺炎克雷伯菌为主,革兰阳性菌以金黄色葡萄球菌为主。非老年组患者与老年组患者的血培养病原菌构成相似(表1)。

2.3 主要肠杆菌科细菌的耐药性分析

在老年ICU患者血培养标本分离到的病原菌中,老年组和非老年组肠杆菌科细菌均以肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌为主,分别占21.4%、15.7%和33.3%、6.7%。在老年组中,肺炎克雷伯菌耐药表型以碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)为主(13/15, 86.7%),对三代头孢和碳青霉烯类药物耐药性较高,而对氨基糖苷类和磺胺类药物耐药性较低;大肠埃希菌耐药表型以超广谱 β 内酰胺酶(extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs)为主(9/11, 81.8%),显示对三代头孢耐药性高,而对碳青霉烯类药物敏感,未发现对碳青霉烯类药物耐药的大肠埃希菌。在非老年组中,肺炎克雷伯菌耐药表型同样以CRE为主(6/10, 60.0%),对三代头孢和碳青霉烯类药物耐药性较高,而对氨基糖苷类和磺胺类药物耐药性较低;大肠埃希菌耐药表型均为野生型(2/2, 100.0%),对三代头孢和碳青霉烯类药物敏感。老年患者肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的耐药率均高于非老年者(表2)。

2.4 主要非发酵革兰阴性杆菌的耐药性分析

主要非发酵革兰阴性杆菌对常用抗菌药物的

表1 患者血培养病原菌构成情况

Table 1 Constitute of blood culture pathogens of old and non-old patients [n(%)]

病原菌	非老年组 (n=30)	老年组 (n=70)	合计 (n=100)
G ⁻ 菌	20(66.7)	43(61.4)	63(63.0)
肺炎克雷伯菌	10(33.3)	15(21.4)	25(25.0)
鲍曼不动杆菌	3(10.0)	8(11.4)	11(11.0)
大肠埃希菌	2(6.7)	11(15.7)	13(13.0)
铜绿假单胞菌	0(0)	3(4.3)	3(3.0)
其他	5(16.7)	6(8.6)	11(11.0)
G ⁺ 菌	4(13.3)	18(25.7)	22(22.0)
肠球菌	1(3.3)	7(10.0)	8(8.0)
金黄色葡萄球菌	2(6.7)	5(7.1)	7(7.0)
α -溶血性链球菌	1(3.3)	6(8.6)	7(7.0)
真菌	5(16.7)	5(7.1)	10(10.0)
光滑假丝酵母菌	3(10.0)	2(2.9)	5(5.0)
白假丝酵母菌	2(6.7)	2(2.9)	4(4.0)
热带假丝酵母菌	0(0)	1(1.4)	1(1.0)
厌氧菌	1(3.3)	4(5.7)	5(5.0)

耐药性分析见表3。在老年组血培养病原菌中,非发酵革兰阴性杆菌以鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌为主。其中,鲍曼不动杆菌的耐药表型以碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *A. baumannii*, CRAB)为主(7/8, 87.5%),显示对多种常用抗菌药物耐药,包括三代头孢、氨基糖苷类、喹诺酮类和磺胺类药物;而铜绿假单胞菌显示耐药性较低,仅对少数药物耐药。在非老年组中,非发酵革兰阴性杆菌以鲍曼不动杆菌为主,未分离到铜绿假单胞菌。其鲍曼不动杆菌的耐药表型也以CRAB为主(2/3, 66.7%),同样显示对多种抗菌药物耐药。与非老年组相比,老年组的鲍曼不动杆菌耐药率更高。

2.5 血培养前3位病原菌逐年分析

2016—2019年血培养病原菌前3位依次为:肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌。在非老年组中,2016—2019年每年分离到的肺炎克雷伯菌的株数依次为2、3、4、1株,其中碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)株数分别为1、3、1、1株;鲍曼不动杆菌的株数为1、1、1、0株,其中CRAB株数分别为0、1、1、0株;大肠埃希菌的株数为0、0、2、0株,无ESBLs菌株。在老年组中,2016—2019年每年分离到的肺炎克雷伯菌的株数依次为5、3、2、5株,其中CRKP株数分别为3、3、2、5株;鲍曼不动杆菌的株数为2、1、4、1株,其中CRAB株数分别为2、1、3、1株;大肠埃希菌的株

表2 主要肠杆菌科细菌对常用抗菌药物的耐药性

Table 2 Antimicrobial resistance of enterobacteriaceae from old and non-old patients [n(%)]

抗菌药物	肺炎克雷伯菌耐		大肠埃希菌耐	
	药株数(耐药率)		药株数(耐药率)	
	非老年组(n=10)	老年组(n=15)	非老年组(n=2)	老年组(n=11)
氨苄西林	-	-	0(0)	10(90.9)
氨苄西林/舒巴坦	7(70.0)	14(93.3)	0(0)	5(45.5)
哌拉西林	7(70.0)	14(93.3)	0(0)	9(81.8)
哌拉西林/他唑巴坦	6(60.0)	13(86.7)	0(0)	0(0)
头孢唑啉	7(70.0)	14(93.3)	0(0)	8(72.7)
头孢呋辛	7(70.0)	14(93.3)	0(0)	8(72.7)
头孢他啶	7(70.0)	13(86.7)	0(0)	5(45.5)
头孢曲松	7(70.0)	14(93.3)	0(0)	9(81.8)
头孢吡肟	7(70.0)	13(86.7)	0(0)	1(9.1)
头孢替坦	6(60.0)	12(80.0)	0(0)	0(0)
氨曲南	7(70.0)	13(86.7)	0(0)	6(54.6)
亚胺培南	6(60.0)	13(86.7)	0(0)	0(0)
美罗培南	6(60.0)	12(80.0)	0(0)	0(0)
阿米卡星	4(40.0)	9(60.0)	0(0)	0(0)
庆大霉素	5(50.0)	11(73.3)	0(0)	3(27.3)
妥布霉素	5(50.0)	10(66.7)	0(0)	1(9.1)
环丙沙星	5(50.0)	13(86.7)	0(0)	8(72.7)
左氧氟沙星	6(60.0)	13(86.7)	0(0)	8(72.7)
复方磺胺甲恶唑	2(20.0)	6(40.0)	0(0)	5(45.5)
头孢哌酮/舒巴坦	6(60.0)	14(93.3)	0(0)	0(0)

-:固有耐药。

数为0、1、1、9株,其中ESBLs株数分别为0、1、1、7株。

2.6 革兰阳性菌的耐药性分析

主要革兰阳性细菌对常用抗菌药物的耐药性分析见表4。在老年组的血培养病原菌中,主要革兰阳性菌为金黄色葡萄球菌、肠球菌和 α -溶血性链球菌。其中,金黄色葡萄球菌以耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)为主(3/5, 60%),对青霉素、喹诺酮类耐药性较高,对利奈唑胺、万古霉素和磺胺类药物耐药率为0;肠球菌对青霉素、大环内酯类、喹诺酮类药物耐药性较高,除1株万古霉素耐药的屎肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, VRE),其他肠球菌对利奈唑胺和万古霉素耐药率均敏感; α -溶血性链球菌对利奈唑胺、万古霉素耐药率为0,对青霉素、喹诺酮类药物耐药性较低,而对大环内酯类药物耐药性较高。

2.7 CRE与CRAB的耐药性分析

对17株CRE(包括16株肺炎克雷伯菌和1株产

表3 主要非发酵革兰阴性杆菌对常用抗菌药物的耐药性

Table 3 Antimicrobial resistance of nonfermentative bacteria of old and non-old patients [n(%)]

抗菌药物	鲍曼不动杆菌耐		铜绿假单胞菌耐	
	药株数(耐药率)		药株数(耐药率)	
	非老年组(n=3)	老年组(n=8)	非老年组(n=0)	老年组(n=3)
氨苄西林/舒巴坦	2(66.7)	7(87.5)	-	-
哌拉西林	/	/	/	0(0)
哌拉西林/他唑巴坦	2(66.7)	7(87.5)	/	0(0)
头孢他啶	2(66.7)	7(87.5)	/	1(33.3)
头孢曲松	2(66.7)	7(87.5)	-	-
头孢吡肟	2(66.7)	8(100.0)	/	0(0)
亚胺培南	2(66.7)	7(87.5)	/	1(33.3)
美罗培南	2(66.7)	7(87.5)	/	0(0)
阿米卡星	/	/	/	0(0)
庆大霉素	2(66.7)	8(100.0)	/	0(0)
妥布霉素	2(66.7)	8(100.0)	/	0(0)
环丙沙星	2(66.7)	8(100.0)	/	0(0)
左氧氟沙星	2(66.7)	8(100.0)	/	0(0)
复方磺胺甲恶唑	2(66.7)	7(87.5)	-	-

-:固有耐药;/:未检测。

气克雷伯菌)和9株CRAB进行了TGC、PB和CZA的药物敏感性检测。结果显示,9株CRAB(老年组7株、非老年组2株)中,检测到1株对TGC耐药的鲍曼不动杆菌(MIC: 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$),未检测到对PB耐药的菌株;17株CRE(老年组11株、非老年组6株)中,发现1株肺炎克雷伯菌对CZA耐药(MIC: 16/4 $\mu\text{g}/\text{mL}$),其余菌株均未检测到对TGC、PB和CZA耐药。

2.8 主要院感监测相关细菌分析

两组患者的主要院内感染相关细菌分析见表5。老年组肺炎克雷伯菌的CRKP占比、鲍曼不动杆菌的CRAB占比和金黄色葡萄球菌的MRSA占比均高于非老年组。

3 讨论

血培养不但可以确定病原菌并提供药敏结果,从而优化抗菌药物使用策略;而且对于预后判断也具有重要意义^[6]。老年患者作为危重症感染的高危群体,更易发生细菌耐药和药物不良反应^[7]。近期一项研究表明,约1/3老年血流感染患者的初始经验治疗对随后分离的微生物无效^[8]。因此,研究老年患者血培养常见的细菌分布及耐药性对临床具有一定指导意义。

本研究显示,该院老年ICU患者血流感染病原

表4 主要革兰阳性细菌对常用抗菌药物的耐药性分析

Table 4 Antimicrobial resistance of gram-positive bacteria of old and non-old patients [n(%)]

抗菌药物	金黄色葡萄球菌耐药株数(耐药率)		肠球菌耐药株数(耐药率)		α-溶血性链球菌耐药株数(耐药率)	
	非老年组(n=2)	老年组(n=5)	非老年组(n=1)	老年组(n=7)	非老年组(n=1)	老年组(n=6)
青霉素G	1(50.0)	3(60.0)	0(0)	5(71.4)	0(0)	1(16.7)
苯唑西林	1(50.0)	3(60.0)	/	/	/	/
庆大霉素	1(50.0)	1(20.0)	/	/	/	/
环丙沙星	2(100.0)	3(60.0)	0(0)	5(71.4)	/	/
左氧氟沙星	2(100.0)	3(60.0)	0(0)	5(71.4)	0(0)	2(33.3)
莫西沙星	2(100.0)	2(40.0)	0(0)	5(71.4)	/	/
红霉素	1(50.0)	2(40.0)	1(100.0)	7(100.0)	1(100.0)	3(50.0)
克林霉素	0(0)	2(40.0)	-	-	0(0)	3(50.0)
利奈唑胺	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
万古霉素	0(0)	0(0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	0(0)
四环素	1(50.0)	2(40.0)	1(100.0)	5(71.4)	/	/
利福平	1(50.0)	1(20.0)	/	/	/	/
复方磺胺甲恶唑	0(0)	0(0)	-	-	/	/

-:固有耐药;/:未检测。

表5 主要院感监测相关细菌分析

Table 5 Nosocomial infection-related bacteria between old and non-old patients [n(%)]

细菌	菌株数(占比)	
	非老年组	老年组
肺炎克雷伯菌		
CRKP	6(60.0)	13(86.7)
非CRKP	4(40.0)	2(13.3)
鲍曼不动杆菌		
CRAB	2(66.7)	7(87.5)
非CRAB	1(33.3)	1(12.5)
金黄色葡萄球菌		
MRSA	1(50.0)	3(60.0)
非MRSA	1(50.0)	2(40.0)

菌以革兰阴性杆菌为主,革兰阳性球菌次之,其余少量为真菌和厌氧菌。无论是老年组还是非老年组,排在血流感染病原菌首位的均为革兰阴性杆菌,其中肺炎克雷伯菌的比例最高。多项研究显示^[9-11],老年患者血流感染均以革兰阴性菌为主,革兰阳性菌次之。革兰阴性菌构成前3位为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌。革兰阳性菌以葡萄球菌、肠球菌和链球菌为主。与我们的结果相比,血流感染细菌谱基本一致,但细菌排名有所差异。

老年组革兰阴性菌的检出率与非老年组基本持平,均以肠杆菌科细菌和非发酵菌为主。引起血流感染的肠杆菌科细菌主要为肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌。肺炎克雷伯菌中,CRKP为主要耐药类型,占70%(19/25),显示对三代头孢、碳青霉烯类和

喹诺酮类药物高度耐药,仅少数对阿米卡星和磺胺类药物的耐药性较低。总体来看,老年组肺炎克雷伯菌的耐药率稍高于非老年组,两者的CRKP比例均超过60%,老年组的CRKP比例高达86.7%。本研究CRKP占比较高,可能与该病区多数患者先前有过其他病区住院经历,后因病情加重而转入老年ICU以及住院时间较长有关。此外,有少数老年患者长期住院使得获得CRKP感染的可能性增高,提升了老年组的CRKP感染率。有研究报道^[12],与碳青霉烯敏感肠杆菌科细菌血流感染患者相比,CRKP血流感染患者入住ICU的比例更高。老年组的大肠埃希菌检出率明显高于非老年组,与文献报道一致^[2],可能与老年患者需要导尿的可能性高有关^[13]。耐药表型方面,老年组患者以ESBLs为主,显示对三代头孢菌素和喹诺酮类耐药率较高,对四代头孢、氨基糖苷类药物耐药率较低。药敏结果显示,非老年组的大肠埃希菌均为野生型。两组患者中均未发现对碳青霉烯类药物耐药的大肠埃希菌。在非发酵菌中,引起感染的主要病原菌为鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌。老年组与非老年组的鲍曼不动杆菌检出率基本持平,约占10%。耐药表型均以CRAB为主,对所有测试药物均显示出高度耐药。铜绿假单胞菌仅在老年组中分离到,且药敏结果显示对绝大多数测试药物敏感。鉴于革兰阴性菌中多重耐药菌的比例较高,在老年重症患者血流感染早期,应尽早使用高级别抗菌药物,最好能够联合用药。

老年组革兰阳性菌的检出率是非老年组的近2倍。在金黄色葡萄球菌中,老年组与非老年组的MRSA检出率基本相同,均高于50%,药敏显示对青霉素、喹诺酮类耐药率较高,未发现对万古霉素、利奈唑胺和磺胺类药物耐药的菌株。老年组肠球菌感染以屎肠球菌为主,对青霉素、喹诺酮类、红霉素和四环素的耐药率较高,尤其是红霉素的耐药率高达100%。值得注意的是,在老年组中分离到1株VRE。VRE的出现给临床抗感染治疗带来巨大挑战,其治疗通常选用达托霉素或利奈唑胺^[14]。链球菌以 α -溶血性链球菌为主,对红霉素和克林霉素的耐药率较高,而对青霉素、利奈唑胺、万古霉素的耐药率为0。另外,我们还分离出少量凝固酶阴性葡萄球菌(coagulase negative *Staphylococcus*, CoNS)和革兰阳性杆菌,但均非双侧血培养分离到。根据CLSI血培养原则和规程,这些菌被判定为污染菌,所以予以排除,未纳入本次统计。CoNS定植于人体皮肤黏膜表面,为机会致病菌,在人体免疫功能低下时也可引起相关感染^[15]。若采血时未严格遵循无菌操作也会发生污染,可造成假阳性。因此,临床对于血培养分离到CoNS的患者,应结合临床,排除污染,避免过度用药^[16]。由于革兰阳性球菌对利奈唑胺、万古霉素耐药率低,如提示严重革兰阳性球菌血流感染时,可以考虑以上类别的抗菌药物。

近年来,随着碳青霉烯耐药细菌在临床中逐渐增多,TGC、PB等已成为控制严重感染的最后一道防线。研究表明^[17],血流感染中CRE感染患者的死亡风险显著高于对碳青霉烯敏感肠杆菌科细菌血流感染患者,CRE血流感染与患者密切相关。所以,及时应用针对CRE的敏感药物是提高患者存活率的关键。药敏结果显示,CRE中未发现对TGC和PB耐药的菌株,仅有1株肺炎克雷伯菌显示对CZA耐药。阿维巴坦是近年来新研发出的一种非 β 内酰胺类 β 内酰胺酶抑制剂,可以有效抑制Ambler分类中A类酶(TEM-1、CTX-M、KPC)、C类酶(AmpC)以及少数D类酶(OXA-10、OXA-48),但对B类酶(NDM)效果不佳。体内外实验均证实CZA对KPC阳性肠杆菌科细菌效果较好^[18]。本研究结果显示,该科室CRE对CZA耐药率较低,其碳青霉烯酶可能以A类KPC型为主。在CRAB中,未发现对PB耐药的菌株,但检测到1株对TGC耐药的鲍曼不动杆菌。其耐药机制可能与耐药-结节-分化家族(RND)外排泵系统AdeABC等高表达有关^[19]。研究表明,鲍曼不动杆菌对CZA耐药率超过50%,尤其

CRAB对CZA的耐药率更高^[20]。原因是CRAB所产碳青霉烯酶以D类酶OXA-23型多见,而阿维巴坦对该酶无效^[21-22]。由于CLSI未提供其在不动杆菌中的折点(目前折点仅限于肠杆菌目细菌和铜绿假单胞菌),所以一般不推荐开展该药物的药敏试验。尽管如此,我们尝试性检测了CZA对CRAB的抑菌效果。K-B法结果显示,CZA对CRAB的抑菌圈直径介于12~17 mm。如参考铜绿假单胞菌折点,可认为其均对CZA耐药。Savov等^[22]研究发现,对CZA耐药的CRAB可表达多种类型的D类酶,包括OXA-23、OXA-51、OXA-40/24,未检测到B类金属酶,这些碳青霉烯酶均不能被阿维巴坦所抑制。本研究中CRAB的耐药机制可能也与其类似。在2020年版CLSI M100中,多黏菌素类药物无敏感折点,仅可判断为中介或耐药,且疗效不明确,建议联合用药。另外,由于TGC是抑菌剂而非杀菌剂,也需联合其他药物才能发挥杀菌作用。所以,尽管本研究的多重耐药菌对TGC和PB的耐药性均较低,但均不能单独给药,应当联合其他药物共同使用,如氨基糖苷类、碳青霉烯类等。

综上,本院老年ICU患者,尤其是老年重症患者的血流感染病原菌构成复杂,耐药菌株检出率高,应引起重视。我们不仅要加强院内感染监测,控制多重耐药菌的院内传播,还应规范血培养的采集,降低血培养污染发生率。老年重症患者血流感染经验性治疗应参考本院病原菌及耐药监测数据合理选用抗菌药物,在血流感染早期,选择广谱抗菌药物,尽早治疗。由于剔除重复后,被纳入统计的菌株较少,可能会对结果统计产生误差,进而影响结论推断,进一步扩大样本量以及开展多中心研究可能会有助于提高研究结果的可信度。

[参考文献]

- [1] BASSETTI M, RIGHI E, CARNELUTTI A. Bloodstream infections in the intensive care unit[J]. *Virulence*, 2016, 7(3):267-279
- [2] YAHAV D, ELIAKIM-RAZ N, LEIBOVICI L, et al. Bloodstream infections in older patients[J]. *Virulence*, 2016, 7(3):341-352
- [3] BLOT S, CANKURTARAN M, PETROVIC M, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infection in elderly critically ill patients: a comparison between middle-aged, old, and very old patients[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(5):1634-1641
- [4] MARTIN G S, MANNINO D M, MOSS M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis[J].

- Crit Care Med, 2006, 34(1):15-21
- [5] 徐腾飞, 刘志武, 金凤玲. 2012—2015年医院血流感染病原菌分布及耐药性变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(10):936-940
- [6] WEINSTEIN M P, TOWNS M L, QUARTEY S M, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults[J]. Clin Infect Dis, 1997, 24(4):584-602
- [7] CAZAUBON Y, BOURGUIGNON L, GOUTELLE S, et al. Are ciprofloxacin dosage regimens adequate for antimicrobial efficacy and prevention of resistance? *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in elderly patients as a simulation case study[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2015, 29(6):615-624
- [8] HONDA H, HIGUCHI N, SHINTANI K, et al. Inadequate empiric antimicrobial therapy and mortality in geriatric patients with bloodstream infection: a target for antimicrobial stewardship[J]. J Infect Chemother, 2018, 24(10):807-811
- [9] 查翔远, 宋有良, 金正胜, 等. 老年血流感染患者107例病原菌分布和药敏分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1):77-81
- [10] 孙艳, 邢虎, 单琼, 等. 老年住院患者血培养细菌分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(20):3087-3090, 3105
- [11] 张秀红, 惠姣洁, 董亮, 等. 无锡市某医院老年患者血培养病原菌分布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(1):1-5
- [12] 马李平, 冯盱珠, 杜兴冉. 肺炎克雷伯菌血流感染耐药及死亡的危险因素分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(12):1466-1470
- [13] HANGER H C, BLOOR M. Inpatient healthcare-associated bloodstream infections in older people[J]. Intern Med J, 2019, 49(9):1173-1177
- [14] 李光辉, 朱德妹, 汪复, 等. 2012年中国CHINET血培养临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014(6):474-481
- [15] PAPANITRIOU - OLIVGERI I, GIORMEZIS N, PAPANITRIOU-OLIVGERIS M, et al. Number of positive blood cultures, biofilm formation, and adhesin genes in differentiating true coagulase-negative staphylococci bacteremia from contamination[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(1):57-66
- [16] 徐亚青, 邓敏. 261例血培养阳性病例的临床诊断及特征[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(6):431-434
- [17] 胡仁静, 严子禾, 韩志君, 等. 感染碳青霉烯耐药的肠杆菌科细菌患者全因死亡的Meta分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(12):1567-1572
- [18] SHIRLEY M. Ceftazidime-avibactam: a review in the treatment of serious gram-negative bacterial infections[J]. Drugs, 2018, 78(6):675-692
- [19] SUN Y, CAI Y, LIU X, et al. The emergence of clinical resistance to tigecycline[J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(2):110-116
- [20] WANG Y, WANG J, WANG R, et al. Resistance to ceftazidime - avibactam and underlying mechanisms[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 22:18-27
- [21] RAMIREZ M S, BONOMO R A, TOLMASKY M E. Carbapenemases: transforming *Acinetobacter baumannii* into a yet more dangerous menace[J]. Biomolecules, 2020, 10(5):720
- [22] SAVOV E, TRIFONOVA A, KOVACHKA K, et al. Antimicrobial in vitro activities of ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam and plazomicin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* - a pilot Bulgarian study[J]. Infect Dis (Lond), 2019, 51(11/12):870-873

[收稿日期] 2020-08-01