

重症监护病房革兰阴性菌耐药现状研究

黄明珠 张幸国 魏泽庆 陈云波(杭州 310003 浙江大学医学院附属第一医院)

摘要 目的:了解我院重症监护病房分离菌株对常用抗生素的耐药现状。方法:采用琼脂双倍稀释法测定从我院重症监护病房分离的 230 株革兰阴性菌的最低抑菌浓度(MIC),并采用抑制剂增强的纸片扩散法测定大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)。结果:50 株肺炎克雷伯菌和 17 株大肠埃希菌中 ESBLs 阳性率为 62.1%。阴沟肠杆菌、产 ESBLs 的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对三代头孢、庆大霉素、阿米卡星的耐药率 $\geq 50\%$ 。而对碳青霉烯类非常敏感。铜绿假单胞菌对各种抗菌药物均有一定的耐药性。嗜麦芽寡养单胞菌对碳青霉烯类耐药率达 100%。结论:受试的 230 株革兰阴性菌对三代头孢、复合青霉素、氨基糖苷类和环丙沙星的总耐药率 $\geq 30\%$ 。CPZ/SB 和头孢吡肟、碳青霉烯类耐药率较低。
关键词 体外抗菌作用;耐药率

Study on the resistance to antibiotics of the Gram (-) bacteria isolated from ICU

Huang Mingzhu(Huang MZ), Zhang Xingguo(Zhang XG), Wei Zeqing(Wei ZQ), Chen Yunbo(Chen YB)
(The first affiliated hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To investigate the resistance of the bacteria isolated from ICU to commonly used antibiotics. **METHOD:** Using the method of agar dilution to measure the MIC of 230 Gram (-) bacteria isolated from ICU of our hospital, and using the method of inhibitor potential disk dilution to detect the extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) produced by Escherichia Coli and Klebsiella pneumoniae. **RESULTS:**The ESBL positive rate in 50 strains of Escherichia Coli and 17 strains of Klebsiella pneumoniae is 62.1%. The resistant rates of Enterobacter cloacae, Escherichia Coli and Klebsiella pneumoniae which produce ESBLs to the third generation cephalosporins, gentamycins and amikacin are more than 50%, while those strains are sensitive to carbapenems. Most of Pseudomonas aeruginosa are resistant to all kinds of antibiotics. The resistant rate of Xanthomonas maltophilia to carbapenems is

100%。CONCLUSION: The total resistant rates of 230 strains to the third generation cephalosporins, complex penicillins, aminoglycosides and ciprofloxacin are more than 30%. The resistance to CPZ/SB, ceftipime and carbapenems are lower.

KEY WORDS Antibacterial activity, resistant rate

由于抗生素的广泛使用,导致对新的抗生素耐药的菌株日益增多,在院内感染的病原菌中高度耐药菌株日益受到临床的重视,尤其是重症监护病人往往是多种耐药菌的混合感染。为监测细菌对常用抗生素的耐药性,就我院重症监护病房(ICU)2000年2月1日至2001年2月28日之间临床分离的230株革兰阴性菌对常用抗生素的体外抗菌活性和耐药性进行分析研究。

1 材料与方法

1.1 细菌

受试菌230株,均为我院重症监护病房(ICU)2000年2月1日至2001年2月28日之间临床分离的细菌,包括阴沟肠杆菌51株,肺炎克雷伯菌49株,不动杆菌属菌种40株,铜绿假单胞菌36株,大肠埃希菌17株,嗜麦芽寡养单胞菌9株,膜肺炎黄杆菌2株,洋葱伯克霍尔德菌2株,其他革兰阴性菌21株(包括沙雷氏菌6株,木糖氧化产碱杆菌5株,费氏枸橼酸杆菌2株,皮氏伯克菌1株,鹌原克雷伯菌1株,鼻臭克伯菌1株,粪产碱杆菌2株,奇异变形杆菌2株,人苍白杆菌1株)。

1.2 抗生素

亚胺培南为美国 Merck sharp & Dohme 公司产品,批号 01505;帕尼培南为日本三共株式会社公司产品,批号 LH501;美罗培南为日本住有制药株式会社产品批号 Nu: 061;头孢他定,哌拉西林/他唑巴坦(PIP/TB),环丙沙星、阿米卡星、庆大霉素、头孢曲松、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦

表1 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药现状

抗菌药物	大肠埃希菌,肺炎克雷伯菌共67株(MIC mg/L)								
	MIC 范围	产 ESBLs 株(34株)			不产 ESBLs 株(32株)				
		MIC 50	MIC 90	R(耐药率%)	MIC 范围	MIC 50	MIC 90	R(耐药率%)	
亚胺培南	0.125~2	0.25	1.0	0	0.125~2	0.25	0.5	0	
美罗培南	≤0.06~0.125	≤0.06	0.125	0	≤0.06~0.25	≤0.06	0.5	0	
帕尼培南	≤0.06~8	0.125	0.25	0	≤0.06~4	0.125	0.5	0	
头孢他定	0.125~≥256	≥256	≥256	55.9	0.06~8	0.25	2	0	
PIP/TB	2~≥256	16	≥256	38.2	1~≥256	4	32	6.2	
环丙沙星	≤0.06~≥32	4	≥32	47.1	0.06~≥32	0.125	≥32	31.2	
庆大霉素	0.25~≥256	≥256	≥256	79.4	0.125~≥256	1.0	≥256	25.0	
头孢曲松	≤0.06~≥256	≥256	≥256	73.5	≤0.06	0.125	16	3.1	
阿米卡星	1~≥256	≥256	≥256	61.8	0.5~≥256	2	64	12.5	
头孢吡肟	≤0.06~≥256	8	24	14.7	≤0.06~8	0.06	2	0	
CPZ/SB	0.125~≥256	16	32	6.0	0.125~≥256	1	8	3.1	
头孢噻肟	≤0.06~≥256	≥256	≥256	67.6	0.06~64	0.125	4	3.1	
TC/CA	4~≥256	≥256	≥256	64.7	1~≥256	4	≥256	15.6	

(CPZ/SB)、头孢噻肟、替卡西林/克拉维酸(TC/CA),分别为中国药品生物制品检定所标准品及有关药厂产品。

1.3 ESBLs 测定

大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌 ESBLs 检测采用抑制剂增强的纸片扩散法^[1]。

1.4 最低抑菌浓度(MIC)测定

采用琼脂双倍稀释法,多点接种仪(日本 Sakuma)接种细菌,每点约 10^4 CFU,37℃孵育16~18hr,按 NCCLS 标准判断^[2]。

1.5 统计分析

分别统计各种抗菌药物的 MIC 范围, MIC50, MIC90, 耐药率。

2 结果

2.1 ESBLs 检出率

肺炎克雷伯菌49株中,34株ESBLs阳性,占69.4%;大肠埃希菌17株中,ESBLs阳性7株占41.2%,总检出率为62.1%。

2.2 ICU 分离菌的耐药情况

产 ESBLs 的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对三代头孢和庆大霉素、阿米卡星的耐药率均≥55%,不产 ESBLs 的菌株三代头孢的耐药率均≤3.1%,头孢吡肟,CPZ/SB 的耐药率均为零。三种碳青霉烯类对产 ESBLs 和不产 ESBLs 菌株均无耐药(见表1)。

表2 阴沟肠杆菌与不动菌耐药现状

抗菌药物	阴沟肠杆菌共 52 株(MIC mg/ L)				不动杆菌 40 株(MIC mg/ L)			
	MIC 范围	MIC 50	MIC 90	R(耐药率 %)	MIC 范围	MIC 50	MIC 90	R(耐药率 %)
亚胺培南	0.06 ~ 4	0.5	2	1.92	0.06 ~ ≥64	0.25	4	5.0
美罗培南	≤0.06 ~ 4	0.06	0.25	1.92	≤0.06 ~ 16	0.25	0.25	5.0
帕尼培南	≤0.06 ~ 16	0.25	4	1.92	≤0.06 ~ 16	0.25	4	5.0
头孢他定	0.125 ~ ≥256	8	≥256	50.0	0.125 ~ ≥256	4	≥256	15.0
PIP/ TB	1 ~ ≥256	64	≥256	46.2	0.125 ~ ≥256	8	≥256	17.5
环丙沙星	≤0.06 ~ ≥32	≥32	≥32	65.4	≤0.06 ~ ≥32	0.25	≥32	20.0
庆大霉素	0.125 ~ ≥256	≥256	≥256	63.5	0.125 ~ ≥256	0.5	≥256	27.5
头孢曲松	0.06 ~ ≥256	≥256	≥256	57.7	0.06 ~ ≥256	16	≥256	27.5
阿米卡星	0.125 ~ ≥256	8	≥256	38.5	0.5 ~ ≥256	2	≥256	17.5
头孢吡肟	0.06 ~ ≥256	16	≥256	28.8	0.06 ~ ≥256	2	24	15.0
CPZ/ SB	0.125 ~ ≥256	16	≥256	25.0	0.125 ~ ≥256	1	16	2.5
头孢噻肟	0.06 ~ ≥256	128	≥256	57.7	0.06 ~ ≥256	16	≥256	22.5
TC/ CA	0.125 ~ 256	≥256	≥256	59.6	0.125 ~ ≥256	8	≥256	25.0

表3 铜绿假单胞菌及其它革兰阴性菌耐药现状

抗菌药物	铜绿假单胞菌 36 株				其他革兰阴性菌 23 株(MIC .mg/ L)			
	MIC 范围	MIC 50	MIC 90	R(耐药率 %)	MIC 范围	MIC 50	MIC 90	R(耐药率 %)
亚胺培南	0.25 ~ ≥64	2	≥64	15.4	0.5 ~ ≥64	1	16	13.0
美罗培南	0.125 ~ ≥64	0.25	16	12.1	≤0.06 ~ 16	≤0.06	1	4.5
帕尼培南	0.125 ~ ≥64	8	32	30.6	≤0.06 ~ 32	0.25	8	1.5
头孢他定	0.25 ~ 128	2	8	2.8	0.5 ~ ≥256	0.5	16	8.7
PIPC/ TB	0.25 ~ ≥256	4	16	8.3	0.06 ~ ≥256	2.0	16	8.7
环丙沙星	≤0.06 ~ ≥32	0.5	4	5.6	0.125 ~ 32	0.125	16	13.0
庆大霉素	1.0 ~ ≥256	4	≥256	19.4	≤0.06 ~ ≥256	1.0	≥256	26.0
头孢曲松	1 ~ ≥256	16	≥256	19.4	0.5 ~ ≥256	0.25	≥256	54.5
阿米卡星	0.5 ~ ≥256	8	≥256	11.1	≤0.06 ~ ≥256	4	≥256	21.7
头孢吡肟	1.0 ~ ≥256	4	16	2.8	0.06 ~ ≥256	0.125	32	17.4
CPZ/ SB	0.50 ~ ≥256	4	32	0	≤0.06 ~ ≥256	2	16	4.3
头孢噻肟	1 ~ ≥256	16	≥256	27.8	≤0.06 ~ ≥256	0.5	≥256	21.7
TC/ CA	0.5 ~ ≥256	16	≥256	25.0	0.50 ~ ≥256	4	≥256	13.0

阴沟肠杆菌体外抗菌活性显示,三种碳青霉烯类对其抗菌活性最强,其耐药率仅为 1.92%。其次为 CPZ/ SB 耐药率 25%,而对环丙沙星、头孢三代和庆大霉素的耐药率均 ≥ 50%。不动杆菌属的耐药率以碳青霉烯类及 CPZ/ SB 为最低(见表 2)。

36 株临床分离的铜绿假单胞菌对 CPZ/ SB、头孢他定和头孢吡肟的耐药率也较低,而三种碳青霉烯类耐药率相对较高。其他革兰阴性菌如沙雷菌,奇异变形杆菌等耐药菌株较少(见表 3)。

从我院 ICU 分离的 9 株嗜麦芽寡养单胞菌、2 株脑膜炎黄杆菌及 2 株洋葱伯克霍尔德菌对头孢吡肟和 CPZ/ SB 耐药率低,其他受试药物均存在较高的耐药率,其中三种碳青霉烯类耐药率为 100%。

3 讨论

近年来随着广谱抗生素、超广谱抗生素和头孢霉素在临床中的广泛应用,一方面对治疗危重感染病人起到了至关重要作用;另一方面也筛选出多种多样的耐药株,对抗生素的临床的应用构成了严重的威胁。在 ICU 分离的肺炎克雷伯菌中产 ESBLs 菌株检出率 62.1%,存在局部的流行,必须加

强耐药监测,控制耐药菌感染的流行。

从本次实验中,ICU 分离的各种革兰阴性菌的体外抗菌活性的耐药率分析结果看,产 ESBLs 株对三代头孢的耐药率 ≥ 56%,而不产 ESBLs 的菌株的耐药率 ≤ 3.1%。CPZ/ SB 因含有 β-内酰胺抑制剂舒巴坦和 CPZ 协同作用,对产 ESBLs 株耐药率仅为 6.0%,产 ESBLs 的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对三种碳青霉烯类抗生素的耐药率为零。阴沟肠杆菌对三代头孢的耐药率 ≥ 50%,是目前耐药率较高的一种院内感染病原菌。铜绿假单胞菌是引起院内感染的主要机会致病菌,对受试的三种碳青霉烯类抗生素的耐药率相对较高。嗜麦芽寡养单胞菌,脑膜炎黄杆菌及洋葱伯克霍尔德菌因产金属 β-内酰胺酶的比例很高,而对碳青霉烯类近 100%耐药,且嗜麦芽寡养单胞菌在 ICU 病房中的分离率存在逐年增高的趋势。须引起临床用药的高度重视,特别是 ICU 病人,因病情危重,而细菌学检查需时较长,更应根据具体的耐药特点选择不同的抗菌药物。同时加强抗菌药物的质量监督,不断寻找和开发新的抗菌药物,并有效地预防和控制耐药细菌感染。

参考文献

- 1 National Committee for Clinical Laboratory Stomdowns. Perform
中国现代应用药学杂志 2002 年 10 月第 19 卷第 5 期

mance standards for antimicrobial susceptibility testing; in the informational supplement NCCLS document M100-S₉, 1999; 19(1):29,23,75.

2 National committee for clinical laboratory standards approved standard M7-A3. methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically third edition; Villanova Pa: NCCLS, 1993:13.

- 3 孙长贵,陈汉美. 超广谱 β -内酰胺酶研究进展. 国外医药抗生素杂志 2000.21(3).
- 4 张嵘,朱百荣,陈桂明. β -内酰胺类抗生素对院内感染菌体外抗菌活性的比较. 中国抗生素杂志. 1999:24(4):293.
- 5 官兰. 常见病原菌对 β -内酰胺类抗生素的耐药机理. 耐药机理的检测及其临床意义. 国外医药抗生素分册. 1998:19(2):127.

收稿日期:2001-07-05