

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.35.016

2009~2014 年重庆地区儿童感染阴沟肠杆菌的临床分布及耐药性分析

周美蓉,景春梅[△]

(重庆医科大学附属儿童医院检验科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室/重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地,重庆 400014)

[摘要] 目的 了解重庆地区儿童 2009~2014 年感染阴沟肠杆菌的临床分布特征及耐药性,为合理应用抗菌药物和预防控制医院感染提供依据。方法 分析 2009~2014 年检出的阴沟肠杆菌对 15 种抗菌药物的耐药性,采用 BD Phoenix 100 全自动微生物鉴定/药敏系统,以最小抑菌浓度(MIC)结合 K-B 纸片扩散法进行药敏试验,按美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准判断结果。结果 共分离阴沟肠杆菌 3 384 株,检出率为 4.18%;以呼吸道标本多见,占 83.04%。阴沟肠杆菌对美洛培南和亚胺培南的耐药率最低,分别为 0.88% 和 0.94%;对左氧氟沙星、环丙沙星、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率分别为 4.38%、5.17%,26.49%。2009~2014 年阴沟肠杆菌对 15 种抗菌药物的耐药率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。共检出产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)阴沟肠杆菌 87 株,占 2.57%。新生儿病房和呼吸病房检出阴沟肠杆菌的构成比高于其他病区,分别为 26.92%、24.32%。结论 阴沟肠杆菌的耐药性呈上升趋势,新生儿科与呼吸科是预防控制的重点科室。

[关键词] 阴沟肠杆菌;耐药性;儿童

[中图分类号] R446.5;R978.1;R378

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)35-4948-03

Distribution and antimicrobial resistance of Enterobacter cloacae isolates from children in Chongqing from 2009 to 2014

Zhou Meirong, Jing Chunmei[△]

(Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing/Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution and antibiotic resistance of Enterobacter cloacae isolated from children in Chongqing area from 2009 to 2014, in order to provide references for rational use of antibiotics and nosocomial infections prevention and control. **Methods** Antibiotic resistance in Enterobacter cloacae isolated from 2009 to 2014 to 15 kinds of antibacterial agents was analysed. Identifications and antibiotic susceptibility test(AST) of clinical isolates of Enterobacter cloacae were performed by using BD Phoenix 100 automated system, which were based on the minimal inhibitory concentration(MIC) method and Bauer-Kirby agar disk diffusion susceptibility test. The AST results were interpreted according to the guidelines of the Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI). **Results** A total of 3 384 strains of Enterobacter cloacae were isolated, accounting for 4.18%. Most strains of Enterobacter cloacae were isolated from sputum specimens, accounting for 83.04%. The resistance rate of Enterobacter cloacae against meropenem and imipenem was the lowest, which was 0.88% and 0.94% respectively. The resistance rate of Enterobacter cloacae against levofloxacin, ciprofloxacin and piperacillin/tazobactam was 4.38%, 5.17% and 26.49%, respectively. The resistance rates against 15 different antibiotics in Enterobacter cloacae strains isolated from 2009 to 2014 were statistically significant different($P < 0.05$). A total of 87 isolates(2.57%) produced extended-spectrum β -lactamases. The constituent ratio of Enterobacter cloacae in neonatology department and respiratory ward was higher than that in other wards, which was 26.92% and 24.32%, respectively. **Conclusion** The resistance rate of Enterobacter cloacae shows an increasing trend. Preventing and control measures should be focus on the neonatology department and respiratory ward.

[Key words] Enterobacter cloacae; antibiotic resistance; children

阴沟肠杆菌(Enterobacter cloacae, E. cloacae)是临床常见的病原菌之一,也是医院感染的重要病原菌,其分离率位居第 3 位^[1],可引起呼吸道、泌尿生殖道感染,菌血症及新生儿脑膜炎等疾病^[2]。近年来,随着广谱抗菌药物的广泛使用,特别是第 3 代头孢菌素等的不合理使用,阴沟肠杆菌的耐药性日趋严重。临床常见的产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)多重耐药阴沟肠杆菌已经使临床抗感染治疗非常困难,而近年来耐碳青霉烯类抗菌药物的阴沟肠杆菌不断出现,使感染控制更加棘手。定期监测阴沟肠杆菌的临床分布及耐药性不仅能为临床合理用药提供科学依据,还可避免细菌产生新的更严重的耐药。因此,本研究对本院 2009~2014 年分离到的 3 384 株阴沟肠杆

菌进行回顾性分析,以期能为有效预防和治疗阴沟肠杆菌感染,合理使用抗菌药物,以及减少多重耐药菌株的产生提供实验室依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2009 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日就诊于本院的患者临床标本(患者主要来源于重庆主城区及周边区县),采集从患者的各类临床标本培养出的阴沟肠杆菌,剔除同一患者相同部位的重复分离菌株。

1.2 细菌培养、鉴定与药敏试验 按照《全国临床检验操作规程》第 3 版进行细菌分离培养,细菌鉴定与药敏试验采用 BD Phoenix 100 全自动微生物鉴定/药敏系统,药敏结果按照美国

临床实验室标准化协会(CLSI)标准判读结果。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922, 购自原卫生部临床检验中心。

1.3 统计学处理 采用 WHONET5.6 软件分析阴沟肠杆菌的耐药性, SPSS19.0 软件进行统计分析。阴沟肠杆菌的检出率, 在不同标本中的分布, 在不同科室的分布及 2009~2014 年各年份耐药率等计数资料以例数或百分率表示; 平均耐药率以算术平均数表示。采用 χ^2 趋势检验分析 2009~2014 年耐药率有无变化趋势, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 阴沟肠杆菌检出情况 2009~2014 年各类临床标本中共分离 80 987 株病原菌, 其中阴沟肠杆菌 3 384 株。2009~2014 年分别检出阴沟肠杆菌 536、697、510、523、573、545 株, 检出率分别为 4.91%、6.37%、3.83%、3.53%、4.00%、3.26%, 6 年阴沟肠杆菌总检出率为 4.18%。2009~2014 年检出阴沟肠杆菌分别占检出革兰阴性菌的 7.03%、9.13%、5.75%、5.33%、6.24%、5.13%, 6 年检出阴沟肠杆菌占革兰阴性菌的 6.30%。阴沟肠杆菌的检出率, 见表 1。

2.2 阴沟肠杆菌标本构成比 3 384 株阴沟肠杆菌, 从呼吸道标本(痰液、灌洗液)中分离出 2 810 株, 占 83.04%; 从脓液、分泌物、尿液和静脉血标本中分别检出 113、196、101、26 株, 占 12.88%(436/3 384)。阴沟肠杆菌在不同标本中的分布, 见表 2。

2.3 阴沟肠杆菌的临床病区分布 2009~2014 年连续 6 年阴沟肠杆菌在病区的分布均以新生儿病房、呼吸病房构成比最高, 6 年总构成比分别为 26.92%、24.32%。阴沟肠杆菌在不同病房中的分布, 见表 3。

2.4 阴沟肠杆菌的药敏结果分析 阴沟肠杆菌对氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、头孢唑啉天然耐药。3 384 株阴沟肠杆菌对美洛培南和亚胺培南的耐药率最低, 分别为 0.88%、0.94%; 其次为阿米卡星、左氧氟沙星、环丙沙星, 耐药率分别 3.33%、4.38%、5.17%。阴沟肠杆菌对四环素、头孢噻肟、复方磺胺甲噁唑、头孢他啶、氨曲南、庆大霉素、头孢吡肟、氯霉素、哌拉西林/他唑巴坦、哌拉西林的耐药率分别为 24.45%、39.50%、29.32%、31.79%、36.01%、21.77%、22.06%、28.04%、26.49%、38.33%。阴沟肠杆菌对 15 种受试抗菌药物的耐药率经 χ^2 趋势检验均有明显变化趋势, 2009~2014 年各受试抗菌药物的耐药率比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3 384 株阴沟肠杆菌对受试抗菌药物的耐药率, 见表 4。

表 1 阴沟肠杆菌的检出率

年份 (年)	病原菌 总数(n)	革兰阴性菌		阴沟肠杆菌		
		株数 (n)	检出率 (%)	株数 (n)	检出率 (%)	百分比(%)
2009	10 911	7 627	69.90	536	4.91	7.03
2010	10 941	7 636	69.79	697	6.37	9.13
2011	13 313	8 868	66.61	510	3.83	5.75
2012	14 804	9 807	66.24	523	3.53	5.33
2013	14 307	9 189	64.23	573	4.00	6.24
2014	16 711	10 628	63.60	545	3.26	5.13
合计	80 987	53 755	66.37	3 384	4.18	6.30

表 2 阴沟肠杆菌在不同标本中的分布

标本类型	2009 年		2010 年		2011 年		2012 年		2013 年		2014 年		合计 (n)	构成比 (%)
	株数 (n)	构成比 (%)												
呼吸道标本	477	88.99	603	86.51	436	85.49	398	76.10	454	79.23	442	81.10	2 810	83.04
脓液	5	0.93	22	3.16	11	2.16	31	5.93	24	4.19	20	3.67	113	3.34
分泌物	14	2.61	39	5.60	29	5.69	42	8.03	44	7.68	28	5.14	196	5.79
尿液	0	0	10	1.43	11	2.16	24	4.59	30	5.24	26	4.77	101	2.98
静脉血	2	0.37	1	0.14	0	0	5	0.96	6	1.05	12	2.20	26	0.77
其他	38	7.09	22	3.16	23	4.51	23	4.40	15	2.62	17	3.12	138	4.08
合计	536	100.00	697	100.00	510	100.00	523	100.00	573	100.00	545	100.00	3 384	100.00

表 3 阴沟肠杆菌在不同病房中的分布

科室	2009 年		2010 年		2011 年		2012 年		2013 年		2014 年		合计 (n)	构成比 (%)
	株数 (n)	构成比 (%)												
新生儿病房	167	31.16	185	26.54	107	20.98	121	23.14	176	30.72	155	28.44	911	26.92
呼吸病房	177	33.02	221	31.71	141	27.65	108	20.65	85	14.83	91	16.70	823	24.32
重症监护室	35	6.53	51	7.32	23	4.51	29	5.54	31	5.41	22	4.04	191	5.64
心血管病房	24	4.48	53	7.60	44	8.63	33	6.31	28	4.89	25	4.59	207	6.12
胃肠外科	2	0.37	15	2.15	1	0.20	27	5.16	20	3.49	18	3.30	83	2.45
特需病房	52	9.70	40	5.74	33	6.47	38	7.26	39	6.81	48	8.81	250	7.39
肾脏免疫科	11	2.05	3	0.43	19	3.72	16	3.06	25	4.36	12	2.20	86	2.54

续表3 阴沟肠杆菌在不同病房中的分布

科室	2009年		2010年		2011年		2012年		2013年		2014年		合计 (n)	构成比 (%)
	株数 (n)	构成比 (%)												
消化感染科	14	2.61	20	2.87	29	5.69	37	7.07	39	6.81	72	13.21	211	6.24
内分泌科	5	0.93	37	5.31	33	6.47	27	5.16	28	4.89	23	4.22	153	4.52
神经内科	10	1.86	8	1.15	11	2.16	10	1.91	19	3.32	14	2.57	72	2.13
烧伤整形科	13	2.42	35	5.02	17	3.33	28	5.35	22	3.84	10	1.83	125	3.69
其他	26	4.85	29	4.16	52	10.20	49	9.37	61	10.64	55	10.09	272	8.04
合计	536	100.00	697	100.00	510	100.00	523	100.00	573	100.00	545	100.00	3384	100.00

表4 阴沟肠杆菌对受试抗菌药物的耐药率

科室	2009年(n=536)		2010年(n=697)		2011年(n=510)		2012年(n=523)		2013年(n=573)		2014年(n=545)		合计 (n)	平均耐药率 (%)	P
	株数 (n)	构成比 (%)													
美洛培南	0	0.00	1	0.14	4	0.78	3	0.57	7	1.19	15	2.74	30	0.88	<0.0001
左氧氟沙星	33	6.13	37	5.31	26	5.09	28	5.29	15	2.56	10	1.83	148	4.38	0.0018
四环素	150	27.93	236	33.91	117	22.90	137	26.28	103	17.89	85	15.54	827	24.45	<0.0001
头孢噻肟	225	42.01	330	47.35	208	40.70	238	45.56	195	34.07	141	25.78	1337	39.50	<0.0001
复方磺胺甲噁唑	177	33.09	266	38.16	153	30.06	167	31.95	142	24.70	87	15.93	992	29.32	<0.0001
头孢他啶	181	33.83	270	38.74	166	32.49	197	37.62	153	26.75	109	19.93	1076	31.79	<0.0001
氨曲南	213	39.78	291	41.75	189	36.99	233	44.61	168	29.30	125	22.85	1219	36.01	<0.0001
庆大霉素	157	29.37	206	29.56	99	19.37	134	25.71	78	13.63	62	11.33	737	21.77	<0.0001
头孢吡肟	157	29.37	188	26.97	119	23.29	132	25.33	80	13.97	70	12.80	746	22.06	<0.0001
氯霉素	209	39.03	236	33.86	133	26.03	168	32.14	119	20.78	84	15.36	949	28.04	<0.0001
哌拉西林/他唑巴坦	109	20.26	171	24.53	133	26.03	100	19.09	214	37.31	170	31.26	896	26.49	<0.0001
阿米卡星	26	4.83	46	6.60	15	2.94	6	1.13	11	1.88	9	1.65	113	3.33	<0.0001
环丙沙星	38	7.06	45	6.46	29	5.68	30	5.67	20	3.41	14	2.56	175	5.17	0.0020
亚胺培南	0	0.00	1	0.14	4	0.78	4	0.76	8	1.36	15	2.74	32	0.94	<0.0001
哌拉西林	302	56.32	171	24.53	246	48.14	295	56.44	214	37.31	70	12.80	1297	38.33	<0.0001

2.5 产ESBLs阴沟肠杆菌检出情况 2009~2014年6年共检出产ESBLs阴沟肠杆菌87株,检出率为2.57%(87/3384)。2009~2014年检出率分别为0.75%(4/536)、2.58%(18/697)、1.37%(7/510)、3.06%(16/523)、2.62%(15/573)、4.95%(27/545),差异有统计学意义($P=0.0028$)。

3 讨论

3.1 阴沟肠杆菌的临床分布特征 2009~2014年本院从临床标本分离的80987株病原菌中检出阴沟肠杆菌3384株,检出率为4.18%,低于2012年代富力等^[3]报道的洛阳市妇女儿童医院检出率(6.23%)。本院分离的阴沟肠杆菌主要来自呼吸道标本,占83.04%,其次为分泌物和脓液,与王玉春等^[4]报道的标本类型主要是痰液,其次是尿液和分泌物略有不同,这与呼吸道标本在本院送检标本中所占比例较大,而尿液标本送检较少有较大关系。本研究还显示,阴沟肠杆菌主要分离自新生儿病房,其次是呼吸科病房和重症监护室。这与新生儿体质弱,常伴有先天性疾病,免疫功能不健全,以及易发生感染有关,而重症监护室患者病情较重,机体免疫力偏低,常使用侵入性治疗(如气管插管),发生感染的机会比其他科室患者大,并且阴沟肠杆菌易引起呼吸道感染^[5],所以呼吸科检出阴沟肠杆菌也较多。

3.2 阴沟肠杆菌的药敏结果 3384株阴沟肠杆菌对美洛培

南和亚胺培南的耐药率最低,均在1%以内,略低于周洁等^[6]报道的结果。虽然该菌对碳青霉烯类抗菌药物非常敏感,耐药率极低,但易导致机体二重感染,所以并不是阴沟肠杆菌感染的首选治疗药物,仅用作广泛耐药的重症革兰阴性杆菌感染患者的治疗首选。本院美洛培南和亚胺培南的耐药率逐年增加,从0增加至2.74%,这可能与抗菌药物的滥用,抗肠道杆菌药物选择压力逐年增大,以及近年碳青霉烯类抗菌药物使用较多有关。肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药机制主要有两种:(1)产生碳青霉烯酶;(2)产ESBLs或AmpC酶合并外膜蛋白缺失^[8]。本研究喹诺酮和氨基糖苷类抗菌药物表现出了较高的敏感性,其耐药率在3.33%~5.17%,但庆大霉素的耐药率(21.77%)明显高于阿米卡星,这可能与庆大霉素抗菌谱广,价格低廉,在生活中应用广泛有关。因此,建议临幊上治疗阴沟肠杆菌感染首选氨基糖苷类和喹诺酮类抗菌药物。另外,阴沟肠杆菌对头孢他啶和头孢噻肟的耐药率分别为31.79%、39.50%;对头孢吡肟的耐药率为22.06%,可作为临幊经验性用药。而该菌对四环素、复方磺胺甲噁唑、氨曲南、氯霉素的耐药率在24.45%~36.01%之间,临幊应用时应密切结合药敏结果,减少抗菌药物的不合理使用。本研究哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率分别为38.33%、26.49%,高于鲍连生等^[9]报道的结果。目前,对阴沟肠杆菌(下转第4955页)

- 分与血清 IL-10 的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(6): 453-454.
- [9] Li L, Zhao X, Lu Y, et al. Altered expression of pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with reduced cardiac function in rats following coronary microembolization[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 342(1/2): 183-190.
- [10] 林乐清, 朱建华. 妊娠相关血浆蛋白 A 与冠心病关系研究进展[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(8): 7-9.
- [11] 卢淑云, 张胜兰. 高迁移率族蛋白 B1 及其与炎症反应相关性的研究进展[J]. 实用医药杂志, 2008, 25(1): 103-105.
- [12] Kanellakis P, Agrotis A, Kyaw TS, et al. High-Mobility group box protein 1 neutralization reduces development of Diet-Induced atherosclerosis in apolipoprotein E-Deficient mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(2): 313-319.
- [13] Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(1): 85-89.
- [14] Holick MF. Vitamin D: a millennial perspective[J]. J Cell Biochem, 2003, 88(2): 296-307.
- [15] Gang Li, Wei-hua Lu, Rong Ai, et al. The relationship between serum hypoxia-inducible factor 1 α and coronary artery calcification in asymptomatic type 2 diabetic patients [J]. Cardiovasc Diabetol, 2014(13): 52-57.
- [16] 朱宗涛, 王晶, 孔德玲. 白介素-18 与冠状动脉钙化及粥样硬化斑块性质的相关性研究[J/CD]. 中华临床医师杂志
- [17] Margonato A, Gorla R, Macchi A, et al. Role of plaque calcification regulators osteoprotegerin and matrix Gla-proteins in stable angina and acute myocardial infarction [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2015, 16(3): 156-162.
- [18] Herrmann SM, Whatling C, Brand E, et al. Polymorphisms of the human matrix gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(11): 2386-2393.
- [19] 李晓涛, 夏岳, 郭喜朝, 等. 血浆骨桥蛋白水平与冠状动脉病变狭窄程度的关系研究[J]. 中国循环杂志, 2011, 26(4): 271-274.
- [20] 张文勇, 胡咏梅, 王勉, 等. 冠状动脉钙化患者血浆骨桥蛋白的水平变化及介入治疗对其影响[J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(8): 603-605.
- [21] Nishihira K, Imamura T, Yamashita A, et al. Increased expression of interleukin-10 in unstable plaque obtained by directional coronary atherectomy[J]. Eur Heart J, 2006, 27(14): 1685-1689.
- [22] Burton DG, Matsubara H, Ikeda K. Pathophysiology of vascular calcification: Pivotal role of cellular senescence in vascular smooth muscle cells[J]. Exp Gerontol, 2010, 45(11): 819-824.

(收稿日期: 2016-07-18 修回日期: 2016-10-15)

(上接第 4950 页)

菌耐药机制的研究较为明确,包括: β -内酰胺酶的产生、氨基糖苷类修饰酶的产生、药物作用靶位的改变、外膜通透性下降、质粒介导耐药机制、整合子造成的多重耐药机制,其中最主要的机制是 β -内酰胺酶的产生^[10-11]。

虽然本院阴沟肠杆菌的耐药现状好于相关报道成人医院的耐药现状,但其耐药率逐年上升,耐药谱不断变迁并存在多重耐药现象。同时,广谱抗菌药物的广泛使用甚至滥用也同样存在,导致阴沟肠杆菌耐药基因迅速传播,多重耐药现象日益严重。临床治疗阴沟肠杆菌引起的感染时,应及时掌握本地区近期阴沟肠杆菌的耐药特性,留取抗菌药物使用前的标本进行细菌培养和药敏试验,根据药敏结果及时调整不恰当的经验性用药,在预防多重耐药菌株产生的同时,也应该加强管理抗菌药物的使用,使抗菌药物的应用更加合理。

参考文献

- [1] 刘双. 114 株阴沟肠杆菌的耐药性及分布[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2012, 6(2): 101-103.
- [2] 张乃丹, 袁成良. 130 株阴沟肠杆菌的分布及耐药性趋势分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(3): 267-268.
- [3] 代富力, 梁丽娟, 邱园莉. 2009~2011 年洛阳市妇女儿童医院阴沟肠杆菌临床分布和耐药性分析[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(12): 5-6.

- [4] 王玉春, 石青峰, 欧阳清. 阴沟肠杆菌感染的临床分布及耐药状况分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(8): 734-735.
- [5] 陈玉娇, 任爱民, 王红, 等. 阴沟肠杆菌 169 株的临床分布及耐药性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(16): 1320-1322.
- [6] 周洁, 郭晓云, 莫曾南, 等. 上尿路结石术后阴沟肠杆菌感染临床特点分析及意义[J]. 中国综合临床, 2007, 23(10): 940-942.
- [7] 王萍, 张和平, 薛克俭. 127 株阴沟肠杆菌耐药性监测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(24): 3362-3362.
- [8] 窦红涛, 谢秀丽, 张小江, 等. Mohnarin 2008 年度报告: 肠杆菌科细菌耐药检测[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(7): 556-560.
- [9] 鲍连生, 艾洪武, 虞涛, 等. 儿童阴沟肠杆菌感染临床分布及耐药性变迁[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(13): 2923-2925.
- [10] 杨山虹, 刘琪, 梁培松, 等. 196 株阴沟肠杆菌对抗菌药物的敏感性分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(1): 35-36.
- [11] 周青雪, 程东庆. 阴沟肠杆菌产 β -内酰胺酶的研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(12): 881-884.

(收稿日期: 2016-06-24 修回日期: 2016-08-16)