

• 论著-临床研究 •

2005—2017 年中国 CHINET 常见革兰阴性菌对
碳青霉烯类抗生素耐药的监测结果郑少微¹ 李萍¹ 张正良¹ 裴红红¹

[摘要] 目的:从中国 CHINET 多年监测结果分析常见革兰阴性菌对碳青霉烯类抗生素耐药情况,为临床使用碳青霉烯类药物提供流行病学依据。方法:登陆 <http://www.chinets.com>,收集 2005—2017 年中国 CHINET 细菌耐药性监测数据结果,对常见细菌数量进行构成比的趋势分析。结果:临床标本分离菌中革兰阴性菌(65.7%~72.6%)已经明显超过革兰阳性菌(27.0%~34.3%),其中革兰阴性菌主要为肠杆菌科细菌和不发酵糖细菌,革兰阳性菌主要为葡萄球菌属细菌和肠球菌属细菌。除铜绿假单胞菌外,革兰阴性菌对美罗培南和亚胺培南耐药率呈逐年增加。肠杆菌属细菌与不发酵糖细菌对碳青霉烯类药物耐药率比较,后者明显高于前者,其中鲍曼不动杆菌耐药率及增长率均居于首位,铜绿假单胞菌耐药率次之。结论:中国常见革兰阴性菌对碳青霉烯类抗生素耐药已经明显突出,尤其是鲍曼不动杆菌全国耐药率已经呈现爆发流行。

[关键词] 革兰阴性菌;碳青霉烯类抗生素;抗生素耐药

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.01.008

[中图分类号] R446.5 **[文献标志码]** A

CHINET surveillance of carbapenem-resistant gram-negative bacteria in China from 2005 to 2017

ZHENG Shaowei LI Ping ZHANG Zhengliang PEI Honghong

(Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710004, China)

Corresponding author: ZHENG Shaowei, E-mail: 18202908507@163.com

Abstract Objective: To analyze the surveillance of carbapenem-resistant gram-negative bacteria from the data of China CHINET and provide an epidemiological basis for clinical use of carbapenems. **Method:** We visited the website of <http://www.chinets.com> and collected the monitoring data of China CHINET from 2005 to 2017. We analyzed the proportions of common bacteria. **Result:** Gram-negative bacteria(65.7%-72.6%, mainly including Enterobacteriaceae and Non-fermentative bacteria) significantly exceeded gram-positive bacteria (27.0%-34.3%, mainly including Staphylococcus and Enterococcus) in the isolated bacteria of clinical specimens. Except *Pseudomonas aeruginosa*, the resistance rate to meropenem and imipenem have increased year by year in gram-negative bacteria. Compared with Non-fermentable bacteria, Enterobacteriaceae have higher carbapenem-resistant rate, and the resistant and growth rate of *Acinetobacter baumannii* taken the first place, which was followed by *Pseudomonas aeruginosa*. **Conclusion:** The carbapenem-resistant gram-negative bacteria has been obviously prominent in China, especially *Acinetobacter baumannii* has been in a nationwide outbreak.

Key words gram-negative bacteria; carbapenem; antibiotic resistance

碳青霉烯类抗生素抗菌谱广及抗菌活性强,而且对产超广谱 β -内酰胺酶(extend-spectrum beta-lactamases, ESBLs)、头孢菌素(AmpC)酶菌仍不产生耐药,是临床控制严重感染的防线^[1]。随着碳青霉烯类抗生素临床广泛应用,临床医务人员已经不难发现碳青霉烯类抗生素耐药菌日益增多,往往导致临床抗感染失败,增加患者感染死亡率。因

此,碳青霉烯类抗生素耐药菌已经成为目前临床热点关注问题,临床抗感染面临极大挑战,急需有效控制。我们从中国 CHINET 多年监测结果分析常见革兰阴性菌对碳青霉烯类抗生素耐药情况,为我们临床使用碳青霉烯类药物提供流行病学依据。

1 材料与方法

登陆 <http://www.chinets.com>,收集 2005—2017 年中国 CHINET 细菌耐药性监测数据结果。对常见细菌数量进行构成比的趋势分析。

¹西安交通大学第二附属医院急诊科(西安,710004)
通信作者:郑少微, E-mail: 18202908507@163.com

2 结果

1.1 临床标本细菌培养流行病学情况

2005 年 8 所医院临床分离菌株 22774 株,此后逐年增加,2017 年全国 34 所医院分离菌株 190610 株。临床标本多为呼吸道分泌物(40.0%~50.1%),其次为尿液(18.0%~22.6%)。2005—2017 年各大医院临床标本细菌培养监测可见革兰氏阴性菌(65.7%~72.6%)已经明显超过革兰氏阳性菌(27.0%~34.3%),见图 1。历届临床标本细菌培养结果中,革兰阴性菌主要为肠杆菌科细菌和不发酵糖细菌,革兰阳性菌主要为葡萄球菌属细菌和肠球菌属细菌。13 年连续监测结果显示,肠

杆菌科细菌中的大肠埃希菌与克雷伯属(肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌)、不发酵糖细菌中的不动杆菌属(86.0%~93.4%为鲍曼不动杆菌)与铜绿假单胞菌、葡萄球菌属细菌的金黄色葡萄球菌与凝固酶阴性的葡萄球菌(CNS)、肠球菌属细菌(主要为屎肠球菌、粪肠球菌)始终占据前七位,其中大肠埃希菌(17.3%~20.9%)始终居首位,见图 2。克雷伯属细菌呈逐渐增加趋势,葡萄球菌属细菌呈减少趋势。2017 年 CHINET 官网显示,呼吸道分离菌种主要为肺炎克雷伯菌(17.6%)、鲍曼不动杆菌(17.3%)、铜绿假单胞菌(14.5%),尿液分离菌种主要为大肠埃希菌(46.4%)。

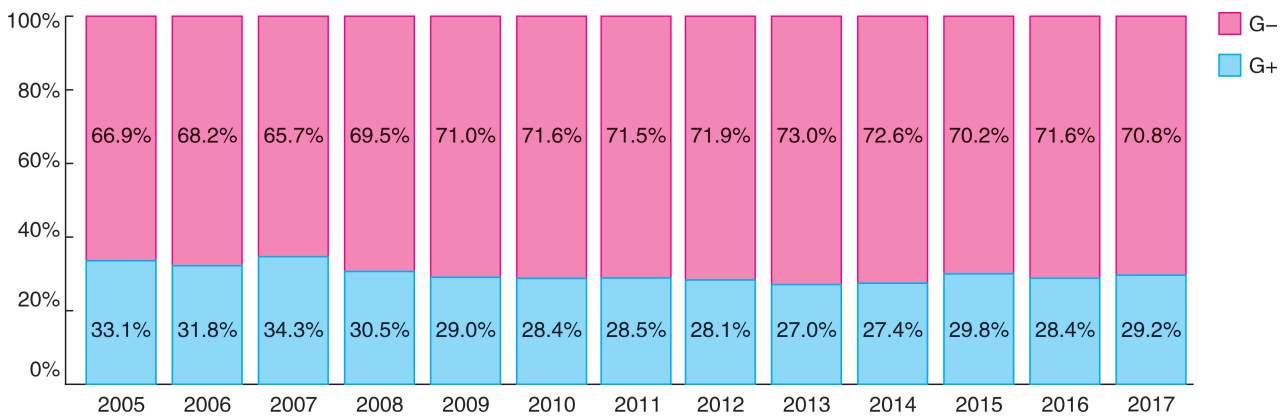


图 1 历年革兰阴性菌与革兰阳性菌构成比

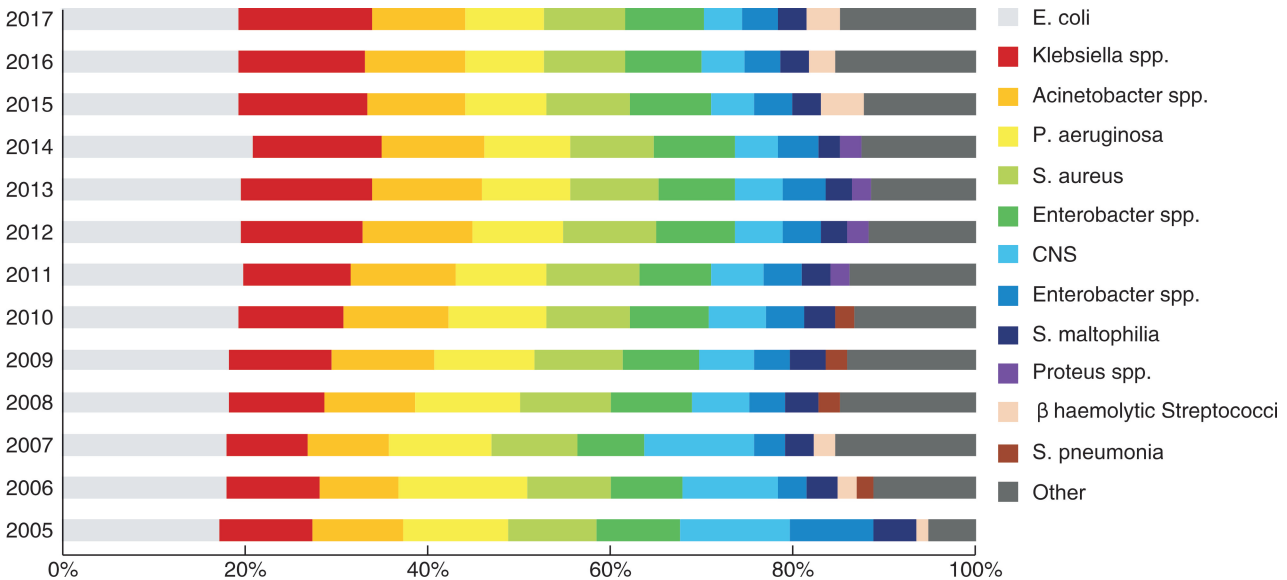


图 2 历年分离菌构成比

1.2 革兰阴性菌对碳青霉烯类药物耐药率流行病学情况

除铜绿假单胞菌外,革兰阴性菌对美罗培南和亚胺培南耐药率均呈增加趋势,见表 1。不发酵糖

细菌中不动杆菌属细菌对碳青霉烯类抗生素耐药率及增长率均居于首位;铜绿假单胞菌对碳青霉烯类药物耐药率次之,其整体趋势略有下降;克雷伯属细菌对碳青霉烯类抗生素耐药率及增长率也较

高,而摩根菌属细菌对亚胺培南耐药率高于美罗培南,见图 3。2017 年 CHINET 结果显示鲍曼不动杆菌平均碳青霉烯类药物耐药率为 70.5%,其中河南、陕西、辽宁、湖北、湖南、云南、黑龙江耐药率监测大于 80%。鲍曼不动杆菌广泛耐药率也明显

高于肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌,见图 4。其他肠杆菌科常见细菌中大肠埃希菌、枸橼酸杆菌属细菌、沙雷菌属细菌、肠杆菌属细菌、变形杆菌属细菌对碳青霉烯类抗生素耐药率相对较低,但也呈逐年增加,见图 3。

表 1 历年常见革兰阴性菌对美罗培南和亚胺培南耐药率

Organism	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
%													
Imipenem													
<i>P. aeruginosa</i>	31.0	42.8	35.8	30.5	30.5	30.8	29.1	29.1	27.1	26.6	27.6	28.7	23.6
<i>Acinetobacter</i> spp.	31.0	30.1	35.3	48.1	50.0	57.1	60.4	56.8	62.8	62.4	62.0	68.6	66.7
<i>E. coli</i>	0.3	0.3	0.0	0.3	0.4	1.6	1.0	0.9	1.0	0.9	1.4	1.3	1.9
<i>Klebsiella</i> spp.	0.4	0.7	0.6	1.2	2.7	8.8	9.3	8.9	10.0	10.5	14.9	15.4	20.0
<i>Enterobacter</i> spp.	2.0	0.4	0.9	1.0	1.2	5.2	4.2	3.5	4.3	4.5	6.1	4.2	6.9
<i>Citrobacter</i> spp.	3.0	5.6	4.8	4.6	4.0	8.7	6.8	4.0	5.6	8.3	9.8	8.6	8.1
<i>Morganella</i> spp.	1.0	0.0	0.8	0.7	0.7	12.4	19.3	25.5	7.9	14.7	23.7	13.9	19.9
<i>Proteus</i> spp.	2.0	0.5				5.2	1.8	18.0	1.5	1.5	3.4	2.4	4.2
<i>Serratia</i> spp.	0.0	3.9	2.5	0.7	1.1	6.1	6.0	6.0	6.4	6.7	8.1	4.2	5.5
Meropenem													
<i>P. aeruginosa</i>	32.0	34.1	28.5	24.5	25.2	25.8	25.0	27.1	25.1	24.3	23.4	25.3	20.9
<i>Acinetobacter</i> spp.	39.0	40.9	39.9	49.3	52.4	58.3	61.4	61.4	59.4	66.7	70.5	71.4	69.3
<i>E. coli</i>	0.2	0.2	0.1	0.3	0.4	1.4	1.2	1.0	3.0	1.0	1.6	1.8	2.3
<i>Klebsiella</i> spp.	0.6	0.3	0.4	1.3	2.9	8.9	9.4	10.9	13.5	13.4	13.9	17.9	23.1
<i>Enterobacter</i> spp.	1.0	1.1	0.9	1.5	1.4	4.8	4.5	3.7	6.4	3.3	5.7	3.8	7.0
<i>Citrobacter</i> spp.	3.0	2.7	4.8	4.6	4.1	7.0	5.4	4.3	7.4	8.1	8.5	8.3	7.9
<i>Morganella</i> spp.	0.0	0.0	0.8	0.7	0.0	3.8	2.3	1.2	1.7	2.9	1.1	2.2	2.5
<i>Proteus</i> spp.	2.0	0.7				1.6	0.8	0.7	2.7	2.1	1.8	1.3	2.5
<i>Serratia</i> spp.	0.5	2.9	2.1	0.4	0.3	4.5	4.7	6.3	6.3	7.0	8.3	4.1	4.6

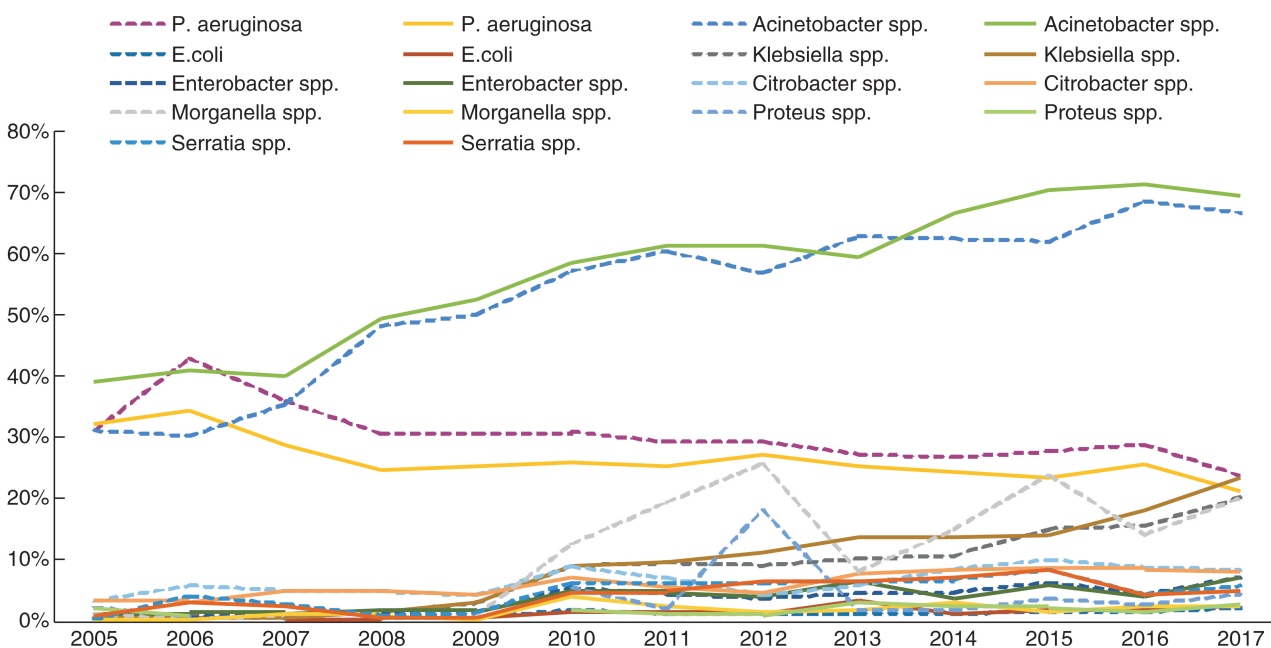


图 3 革兰阴性菌碳青霉烯类药物耐药率趋势图(-----亚胺培南 ——美罗培南)

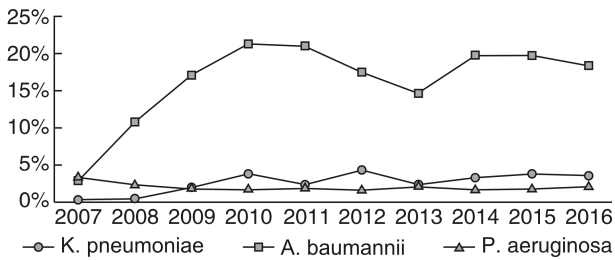


图 4 历年肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌广泛耐药检出率

3 讨论

细菌耐药已经成为全球公共卫生关注问题,多个国家已经建立耐药菌监测系统,但不同国家监测结果差异大,流行特点不尽相同^[2-4],仍需不同国家实行个体化监测。CHINET 作为中国多地区、多中心(大多数为三甲级医院)耐药菌监测系统,能够反应本国耐药菌流行特点。本研究通过中国 CHINET 13 年连续监测结果,分析临床标本常见革兰阴性分离菌对碳青霉烯类药物耐药情况,从而为临床抗感染决策提供流行病学依据。

临床标本分离菌培养结果显示革兰阴性菌(65.7%~72.6%)已经明显超过革兰阳性菌(27.0%~34.3%),且呈持续增长趋势,大肠埃希菌在培养结果中始终居于首位(17.3%~20.9%)。临床培养出的革兰阴性菌主要包括肠杆菌科细菌(主要为大肠埃希菌、克雷伯属细菌和肠杆菌属细菌)和不发酵糖细菌(主要为铜绿假单胞菌、不动杆菌属细菌、嗜麦芽窄食单胞菌)。随着临床革兰阴性菌培养数目的不断增加,其耐药问题也更为突出,特别是革兰阴性杆菌广泛耐药已经成为临床棘手问题,治疗成本增加,感染死亡率上升^[5-7]。由于碳青霉烯类抗生素强大的抗菌活性,临床上常作为严重革兰阴性菌感染的最后一道防线^[8]。中国 CHINET 13 年监测结果显示革兰阴性细菌对碳青霉烯类抗生素耐药率逐年增加(图 3),其中不动杆菌属细菌耐药率及增长率均居首位,2017 年对亚胺培南及美罗培南耐药率均已大于 60%,并且多地区鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物耐药率大于 80%,最高可达 91.7%,已经呈现耐药爆发,导致临床治疗困难,感染死亡率增加。铜绿假单胞菌对碳青霉烯类药物耐药率为 20%~30%,其整体耐药率尚稳定。克雷伯菌属细菌碳青霉烯类药物耐药率也逐年快速增长,其中肺炎克雷伯菌对美罗培南和亚胺培南耐药率 2005 年均均为 3%,到 2017 年为 24.0%和 20.9%。因此,铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物高耐药率问题在中国已经突出。摩根菌属细菌对亚胺培南

耐药率明显高于美罗培南,因此临床对此类细菌抗感染治疗可以避免使用亚胺培南。国外监测结果也显示革兰阴性细菌对碳青霉烯类抗生素耐药率增加^[9],主要包括耐碳青霉烯类抗生素的肠杆菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)、耐碳青霉烯类抗生素的铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa, CRPA)和耐碳青霉烯类抗生素的鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii, CRAB)^[5]。2014 年美国 DCD 报告显示院内感染者分离培养出的不动杆菌属细菌约一半对碳青霉烯类抗生素耐药^[10],CRE 流行病学报告显示总的耐药率 2011 年为 1.2%,到 2014 年为 4.2%,其中肺炎克雷伯菌 2011 年为 1.6%,到 2014 年为 10.4%,大肠埃希菌 2011—2014 年稳定在 1%左右,但其各地的结果差异较大^[11]。西班牙 127 所医院一周内分离的铜绿假单胞菌 1250 株,其中 236 株(18.9%)对碳青霉烯类抗生素耐药^[12]。

鲍曼不动杆菌较肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素耐药率高,前者广泛耐药率也明显高于后两者,图 4 所示。碳青霉烯类药物属于非典型 β 内酰胺类抗生素,抗菌谱广,对革兰阴性菌和阳性菌、厌氧菌均有效,并且对 ESBLs 和 AmpC 酶稳定,通过对青霉素结合蛋白(PBPs)高的亲和力,使细菌溶解死亡,对静止及活动期细菌均有强大高效杀菌作用^[1,8],一旦发生耐药往往已经提示对多种抗生素耐药。细菌碳青霉烯类抗生素耐药存在多种机制:①产生碳青霉烯酶,导致药物失效;②外膜孔道蛋白变异,导致药物通透性降低;③PBPs 变异^[13]。碳青霉烯酶是目前细菌对碳青霉烯类抗生素耐药的主要原因^[14],多见于肠杆菌科细菌、不动杆菌属细菌、铜绿假单胞菌。全球范围看,CRPA、CRAB 和耐碳青霉烯类抗生素的肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae, CRKP)已经成为临床超级细菌,治疗面临窘态^[5]。

20 世纪中期,青霉素的发现带来了抗感染史上标志性的胜利。青霉素强大的抗菌能力,挽救了千千万万感染患者。短短半个多世纪过去,一代又一代抗生素不断更迭,但临床抗感染失败率及严重感染患者死亡率均不断增加。细菌耐药已经成为临床医学、公共卫生安全所关注重点问题。耐药菌感染造成全球每年 1050 亿美元以上的损失,非发达国家尤为严重,在美国每年有 200 多万耐药菌感染者,其中至少 2.3 万例死亡,治疗成本为每年 550 亿美元^[2]。新药研发成本巨大及新药快速耐药已经无形中增加国家经济负担。我们未来抗感染面

临巨大挑战。

中国 CHINET 细菌耐药网络监测系统可以反应本国细菌耐药总体趋势,但其也有不足之处:首先,分离菌主要来自三级甲等医院,而且各地区纳入医院数量少,数据结论地区差异很大,不能作为全国推广;其次,分离菌不能区分定植和感染,且一些细菌培养阳性率低,病毒的培养存在困难,以至于高估某些细菌感染;最后,临床是否严格规范化留取标本。

参考文献

- [1] Breilh D, Texier-Maugein J, Allaouchiche B, et al. Carbapenems[J]. *J Chemother*, 2013, 25(1): 1-17.
- [2] Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon [J]. *Pathog Glob Health*, 2015, 109(7): 309-318.
- [3] Amaratunga K, Tarasuk J, Tsegaye L, et al. Advancing surveillance of antimicrobial resistance; Summary of the 2015 CIDSC Report [J]. *Can Commun Dis Rep*, 2016, 42(11): 232-237.
- [4] Organization WH. Antimicrobial Resistance; Global Report on Surveillance [J]. *Australasian Med J*, 2014, 7(4): 237.
- [5] International C. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [EB/OL]. Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services (2013). <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=51>.
- [6] 李理, 白颖, 周宁. ICU 病房常见致病菌细菌分布及耐药分析 [J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(4): 240-245.
- [7] 曾宪炳, 刘军, 钟如柱. 鲍曼不动杆菌临床流行病学特点及耐亚胺培南鲍曼不动杆菌感染的危险因素研究 [J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(1): 1-5.
- [8] Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance; A Review [J]. *Med Sci (Basel)*, 2017, 6(1): E1.
- [9] Kotsanas D, Wijesooriya WR, Korman TM, et al. "Down the drain": carbapenem-resistant bacteria in intensive care unit patients and handwashing sinks [J]. *Med J Aust*, 2013, 198(5): 267-269.
- [10] Bulens SN, Yi SH, Walters MS, et al. Carbapenem-Nonsusceptible *Acinetobacter baumannii*, 8 US Metropolitan Areas, 2012-2015 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(4): 727-734.
- [11] Gupta N, Limbago BM, Patel JB, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and Prevention [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(1): 60-67.
- [12] Gutiérrez O, Juan C, Cercenado E, et al. Molecular Epidemiology and Mechanisms of Carbapenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Spanish Hospitals [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(12): 4329-4335.
- [13] Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*; mechanisms and epidemiology [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12(9): 826-836.
- [14] Leavitt A, Chmelnitsky I, Ofek I, et al. Plasmid pK-pQIL encoding KPC-3 and TEM-1 confers carbapenem resistance in an extremely drug-resistant epidemic *Klebsiella pneumoniae* strain [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(2): 243-248.

(收稿日期: 2018-11-16)