

重症监护病房嗜麦芽窄食单胞菌的耐药特征分析

王鲜平 高进 梁慧 曹力

(武警总医院感染控制科 北京 100039)

摘要:嗜麦芽窄食单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*, S. m) 是全球关注的 8 种多重耐药菌株之一, 临床治疗非常棘手。重症监护病房 (ICU) 是嗜麦芽窄食单胞菌感染的多发科室, 检出率为 13.45% (62 株/461 株), 耐药特征: 亚胺培南、头孢唑林、头孢曲松、氨苄西林、米诺环素耐药率最高 (耐药率 100%), 氨曲南、庆大霉素、卡那霉素、美洛培南、头孢噻肟、哌拉西林高度耐药 ($\geq 86.5\%$), 左氧氟沙星、加替沙星和头孢吡肟耐药性较高 ($\geq 50\%$)。结论: 医院应重视该菌的监测, 合理使用抗菌药, 感染患者应严格消毒隔离管理。头孢哌酮/舒巴坦对嗜麦芽窄食单胞菌有较高的抗菌活性 (敏感率 90.6%), 可作为治疗的首选抗菌药。

关键词:重症监护病房, 嗜麦芽窄食单胞菌, 感染, 耐药特征, 抗菌药

中图分类号: Q93 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2654 (2006) 05-0183-05

Analyze Antibacterial Resistance Character of *Stenotrophomonas maltophilia* in ICU

WANG Xian-Ping GAO Jin LIANG Hui CAO Li

(Department of Infection control, General Hospital of Chinese Peoples' Armed Police Forces, Beijing 100039)

Abstract: *Stenotrophomonas maltophilia* is among eight strain of broad resistance to antibacterial. It has been pay attention to global students, and is very difficulty in clinic treatment. Infection of *Stenotrophomonas maltophilia* is more familiar in ICU. Its test rate is 13.45% (62/461) in the study. The resistance character: IPM、CZO、CRO、AMP and MNO is highest (resistive rate 100%). ATM、GEN、KAN、MEM、CTX and PIP is much high ($\geq 86.5\%$), LVX、GAT and FEP is high ($= 50\%$). Conclusion: *Stenotrophomonas maltophilia* should be monitored in the hospital. Used of antibacterial must be rational. Severe disinfection and isolation should been put in practice to the infected patients. CSL is very active antibacterial (active rate 90.6%) against *Stenotrophomonas maltophilia* in the study, and ought be selected headmost in treated its infection.

Key words: ICU, *S. maltophilia*, Infection, Resistance character, Antibacterial

嗜麦芽窄食单胞菌是一种非发酵革兰氏阴性杆菌, 以往曾称为嗜麦芽假单胞菌和嗜麦芽黄单胞菌等名称。近年的研究发现, 该菌是全球 8 种多重耐药菌株之一, 临床治疗非常棘手, 因而受到医学研究者的高度重视^[1]。现将重症监护病房 (ICU) 感染嗜麦芽窄食单胞菌的耐药特征进行分析报告。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株来源: 2004年1月至2005年12月, 本院ICU感染患者临床标本中分离的嗜麦芽窄食单胞菌。

1.1.2 质控菌株: 大肠埃希菌 ATCC25922, 铜绿假单胞菌 ATCC27853 (北京市检验中心提供)。

1.1.3 抗菌药物: 抗菌药纸片 (购自北京市天坛生物技术有限公司)。

1.1.4 培养基: 水解酪蛋白琼脂 (M-H) (购自北京市天坛生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 接种培养: 参照文献 [2] 进行。

1.2.2 菌株鉴定: 运用 VITEK 细菌鉴定系统 (法国梅里埃公司生产), 鉴定到菌种。

1.2.3 药敏试验: KB 法, 参照文献 [2] 进行。

1.2.4 数据分析: 采用 WHONET5 软件进行数据分析。

1.2.5 结果判定: 参照 NCCLS2004 年版标准判定。

2 结果

2.1 分离检出率

在 461 份病原学培养阳性标本中, 分离鉴定出嗜麦芽窄食单胞菌 62 株 (痰 59 株, 切口分泌物 1 株, 血液 2 株), 分离检出率 13.45% (62/461)。62 株嗜麦芽窄食单胞菌分离前后, 还从痰、尿或粪便中分离出其它病原微生物。

2.2 抗菌药物使用

患者在嗜麦芽窄食单胞菌感染前, 全部都曾应用过广谱抗菌药治疗其他感染。

2.3 抗菌药物耐药特征

嗜麦芽窄食单胞菌对亚胺培南、头孢唑林、头孢曲松、氨苄西林、米诺环素耐药性最高, 对头孢哌酮/舒巴坦的敏感性最高 (见表 1)。

表 1 嗜麦芽窄食单胞菌对 20 种抗菌药的敏感性和耐药性

抗菌药物 (英文缩写)	测定株数	S 敏感 (%)	I 中等 (%)	R 耐药 (%)
左氧氟沙星 (LVF)	2	50.0	...	50.0
亚胺培南 (IMP)	2	100
头孢唑林 (CZO)	50	100
头孢哌酮 (CFP)	52	32.7	23.1	44.2
头孢噻肟 (CTX)	30	13.3	...	86.7
头孢他啶 (CAZ)	52	50.0	26.9	23.1
头孢曲松 (CRO)	22	100
头孢吡肟 (FEP)	2	50.0	...	50.0
头孢哌酮/舒巴坦 (CSL)	32	90.6	...	9.4
氨苄西林 (AMP)	50	100
氨基曲南 (ATM)	52	3.8	...	96.2
复方新诺明 (SXT)	52	75.0	...	25.0

续表 1

环丙沙星 (CIP)	52	61.5	...	38.5
加替沙星 (GAT)	2	50.0	...	50.0
美洛培南 (MEM)	32	6.2	...	93.8
米诺环素 (MNO)	2	100
哌拉西林 (PIP)	52	11.5	2.0	86.5
哌拉西林/他唑巴坦 (TZP) 52	32.7	19.2	48.1	
庆大霉素 (GEN)	52	5.8	...	94.2
卡那霉素 (KAN)	52	5.8	...	94.2

2.4 1例药敏试验的动态观察

对1例肺部嗜麦芽窄食单胞菌感染患者痰标本进行20d的药敏试验动态观察: 头孢唑林、头孢噻肟、氨苄西林、哌拉西林、庆大霉素、卡那霉素、氨曲南、美洛培南始终耐药; 头孢哌酮、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦有从敏感转向耐药的趋势; 头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、复方新诺明始终敏感(见表2)。

表2 1例肺部感染痰药敏结果动态观察

抗菌药	送检时间 (d)						
	1	5	7	10	13	16	19
头孢唑林	R	R	R	R	R	R	R
头孢哌酮	S	S	S	S	I	I	I
头孢噻肟	R	R	R	R	R	R	R
头孢他啶	S	S	S	S	S	I	I
头孢哌酮/舒巴坦	S	S	S	S	S	S	S
氨苄西林	R	R	R	R	R	R	R
氨曲南	R	R	R	R	R	R	R
复方新诺明	S	S	S	S	S	S	S
环丙沙星	S	S	S	S	S	S	S
美洛培南	R	R	R	R	R	R	R
哌拉西林	R	R	R	R	R	R	R
哌拉西林/他唑巴坦	S	S	S	S	I	I	I
庆大霉素	R	R	R	R	R	R	R
卡那霉素	R	R	R	R	R	R	R

3 讨论

3.1 嗜麦芽窄食单胞菌感染的流行病学特征

嗜麦芽窄食单胞菌在自然界广泛存在, 在医院气管插管、喷雾装置、导管、肥皂水中均能分离到, 还可污染消毒液^[3], 给医院感染控制带来困难。该菌的分离检出有逐年升高趋势, 在非发酵革兰氏阴性杆菌中已位居第3位, 仅次于铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌^[4]。该菌是医院内获得性感染的重要条件致病菌, 可引起肺炎、心内膜炎、泌尿道感染、切口感染和败血症等多种感染性疾病。因对多种抗菌药物具有较高的耐药特性, 使临床治疗非常棘手。该菌感染的高危人群主要是免疫功能低下的患者和有严重基础疾病的患者。感染的危险因素主要有: 使用呼吸机、留置静脉导管、应用广

谱抗生素、气管插管、导尿、手术等。感染多发的科室有：ICU、血液科、呼吸科、肿瘤科和老年病科。

3.2 嗜麦芽窄食单胞菌的耐药特征分析

3.2.1 分离检出率较高：本研究在ICU感染的嗜麦芽窄食单胞菌分离检出率13.45%，与文献报道相似^[5]。该菌对5种抗菌药呈高度耐药（耐药率100%）：亚胺培南、头孢唑林、头孢曲松、氨苄西林、米诺环素。耐药性较高的抗菌药由高到低排序：氨曲南96.2%，庆大霉素、卡那霉素94.2%，美洛培南93.8%，头孢噻肟86.7%，哌拉西林86.5%，左氧氟沙星、加替沙星和头孢吡肟50%。表明嗜麦芽窄食单胞菌是ICU常见的细菌，对多种常用抗菌药耐药，临床治疗须根据实验结果选择敏感的抗菌药。

3.2.2 多见于肺部感染：本组62株嗜麦芽窄食单胞菌绝大多数来自于痰，占95.16%（59/62）。该菌感染前后都曾分离出其它致病菌株，感染前都曾使用过广谱抗菌药治疗。提示：嗜麦芽窄食单胞菌感染多见于肺部，这与患者使用气管插管、气管造瘘或呼吸机治疗有关。该菌感染与广谱抗菌药的应用有关，且多为混合感染菌中的一种。

3.2.3 药敏动态观察分析：本研究对1例肺部感染患者的痰进行7次药敏试验动态观察，发现嗜麦芽窄食单胞菌对头孢唑林、头孢噻肟、青霉素类、氨基糖甙类和碳青霉烯类抗菌药始终100%耐药，临床在治疗该菌感染时应避免使用这些药物；对头孢哌酮、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦的敏感性较高，但治疗10d后敏感性有逐渐降低的趋势，提示临床应有计划的采集标本动态观察药敏，适时调整抗菌药物。

3.2.4 对两种抗菌药敏感性较高：本组嗜麦芽窄食单胞菌对抗菌药敏感性较高的有：头孢哌酮/舒巴坦90.6%，复方新诺明75.0%，可作为临床治疗优先选用的品种。有研究报道，延长培养时间可提高检验的阳性率，能更准确地判断嗜麦芽窄食单胞菌对抗菌药物的敏感性^[6]。

3.3 嗜麦芽窄食单胞菌的耐药机制

3.3.1 外膜通透性改变：嗜麦芽窄食单胞菌对多种抗菌药具有天然耐药性，其外膜的特异性孔蛋白减少，对抗菌药物具有较低渗透性，其渗透性仅是大肠杆菌的3%~5%，使抗菌药物不易进入细菌体内的有效部位^[7]。

3.3.2 产生两种水解酶：两种酶是L1酶和L2酶。L1酶为含锌离子的金属β-内酰胺酶，可水解几乎所有的内酰胺类抗菌药，使嗜麦芽窄食单胞菌对β-内酰胺酶抑制剂的敏感性低，而且可水解超广谱抗生素亚胺培南。L2酶是头孢菌素酶，主要水解头孢菌素和单环类抗生素，并且不能被棒酸所抑制。这两种酶可由单一β-内酰胺类药物所诱导，亚胺培南最易引起诱导^[8]。

3.3.3 存在主动外排泵：嗜麦芽窄食单胞菌的菌壁存在能量依赖性的主动外排泵，可将进入的抗菌药物排出，使药物不易达到有效杀菌浓度，这是对氟喹诺酮类迅速发生耐药的主要原因。主动外排泵的底物广泛，不仅是喹诺酮类，大环内酯类、四环素类、氯霉素等临床常用的抗菌药都是其底物。有研究报道，主动外排泵抑制剂有望成为克服细菌耐药性的治疗手段^[9]。

3.3.4 产生天然修饰酶：嗜麦芽窄食单胞菌产生的天然修饰酶，可将氨基糖甙类的游离氨基乙酰化，将游离羟基磷酸化、核苷化；同时因细菌壁的脂多糖结构发生变化和

外膜通透性降低,使抗菌药物失去活性。这是氨基糖甙类抗菌药耐药的主要原因。

3.4 嗜麦芽窄食单胞菌感染的防治措施

3.4.1 监测嗜麦芽窄食单胞菌:嗜麦芽窄食单胞菌是引起医院感染的重要条件致病菌,可造成感染流行。Barbier 等报道,两年内嗜麦芽窄食单胞菌曾在医院不同科室发生5次感染^[10]。医院应开展嗜麦芽窄食单胞菌的监测,定期公布其流行趋势和耐药情况。临床医师应根据该菌感染的流行病学特征,及时做病原学诊断和药敏试验,以指导合理用药。当医院发生感染流行时,要进行医疗环境卫生学检测查找感染原因,并采取有效措施控制感染。

3.4.2 重视临床送检标本质控:实验室检验结果是诊断和治疗嗜麦芽窄食单胞菌感染的主要依据。临床标本采集、送检不当可直接影响检验结果,误导临床诊疗。做好标本环节质量控制十分重要。标本质控应做到:标本采集要不失时机,尽早进行;采集方法要正确,避免外源性污染;取得标本要立即送检,保证标本安全;收到标本要及时检验,避免搁置贮存。

3.4.3 治疗选择敏感的抗菌药:由于嗜麦芽窄食单胞菌对多种抗菌药存在天然耐药的特性,临床医师凭经验用药往往难以奏效而延误病情。临床治疗成功的关键是选择敏感的抗菌药物并合理使用。本研究组的嗜麦芽窄食单胞菌对头孢哌酮/舒巴坦敏感性最高,可作为临床治疗的首选药物。治疗菌血症患者,使用多西环素、复方新诺明(TMP-SMZ)、替卡拉林-克拉维酸有良好的抗菌效果。治疗心内膜炎等严重感染,采用联合用药能够获得满意的治疗效果,并能减少细菌的耐药频率。最佳治疗方案是使用TMP-SMZ和替卡拉林-克拉维酸联合,或TMP-SMZ和米诺环素联合,药物剂量应用可接受的最大剂量^[8]。

3.4.4 严格消毒隔离管理:对高度耐药的嗜麦芽窄食单胞菌感染患者应给予隔离,控制探视。医护人员要认真实行标准预防,严格遵守各项诊疗操作的规程,防止外源医院感染流行。要特别注意呼吸机辅助通气患者的基础护理工作,认真洗手和手消毒。病房环境物表每日2次擦拭消毒,保持室内清洁卫生。各种呼吸道每日更换,并按照流程彻底清洗消毒。患者使用过的敷料、废弃吸痰管和导管等医疗废物应进行严密包装,实行无害化处理,避免造成医院环境的污染。

参 考 文 献

- [1] 李红玉,潘昆胎,伍锡泉,等. 国际医药卫生导报, 2005, 11 (20): 4~5.
- [2] 叶应妩,王毓三. 全国临床检验操作手册(第二版). 2000. 452~575.
- [3] 王鲜平,梁慧,曹力. 中国消毒学杂志, 2005, 22 (4): 464.
- [4] 刘锡光. 现代诊断微生物学. 北京:人民卫生出版社, 2002, 455.
- [5] 费鲜明,吕火祥,胡庆丰,等. 中国实验诊断学, 2005, 9 (3): 347~350.
- [6] 聂大平,王忠利,杜怀东,等. 中国抗生素杂志, 2002, 27 (11): 673~675.
- [7] Robert E W H. J Clin Infect Dis, 1998, 27 (Sup1): S93~99.
- [8] 徐英春,陈民钧,周贵民,等. 中华微生物和免疫学杂志, 1999, 19 (3): 184~186.
- [9] 陶传敏,吕晓菊,李萍,等. 中国临床药理学杂志, 2004, 20 (5): 381~384.
- [10] Barbier-Frebour N, Boutiba-Boubake I. J Hosp Infect, 2000, 45: 35~41.