

• 论 著 •

新型冠状病毒感染疫情前后威海地区常见 G⁻ 菌类型及耐药性变化

迟立巍^{1,2}, 齐 茜³, 马淑青^{1△}

(1. 山东大学附属威海市立医院中心实验室, 山东 威海 264200; 2. 山东大学附属威海市立医院公共卫生科, 山东 威海 264200; 3. 大连医科大学检验医学院, 辽宁 大连 116044)

[摘要] **目的** 分析新型冠状病毒感染疫情前后(2019、2020 年)威海地区 9 家医疗单位革兰阴性(G⁻) 菌的分布及耐药性变化,为后疫情时代临床更为合理地使用抗菌药物提供参考依据。**方法** 收集 2019、2020 年威海地区 9 家医疗单位的各类送检标本,采用专业认可的鉴定系统或手工方法进行细菌鉴定和耐药性检测,应用 Whonet5.6 软件进行数据分析。**结果** 2019、2020 年威海地区医院分离的 G⁻ 菌居前 5 位者为大肠埃希菌(ECO)、肺炎克雷伯菌(KPN)、铜绿假单胞菌(PAE)、鲍曼不动杆菌(ABA)、阴沟肠杆菌(ECL)。ECO 对头孢哌酮/舒巴坦、KPN 对头孢唑啉、PAE 对哌拉西林、ABA 对亚胺培南耐药率有所下降,ECO 对氨苄西林/舒巴坦、KPN 对呋喃妥因耐药率呈上升趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 新型冠状病毒感染疫情发生后虽然威海地区部分 G⁻ 菌对一些抗菌药物的耐药率有所下降,但总体上该地区 G⁻ 菌的耐药形势仍然十分严峻。在疫情常态化的大背景下需要进一步强化临床抗菌药物应用管理。

[关键词] 革兰阴性菌; 耐药检测; 新型冠状病毒感染; 威海地区

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.04.005

中图法分类号:R446.5

文章编号:1009-5519(2023)04-0559-05

文献标识码:A

Changes of common G-bacteria types and drug resistance in Weihai area before and after COVID-19 epidemic

CHI Liwei^{1,2}, QI Xi³, MA Shuqing^{1△}

(1. Central Laboratory, Weihai Municipal Hospital Affiliated to Shandong University, Weihai, Shandong 264200, China; 2. Department of Public Health, Weihai Municipal Hospital Affiliated to Shandong University, Weihai, Shandong 264200, China; 3. College of Laboratory Medicine, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116004, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the distribution and drug resistance changes of gram-negative (G⁻) bacteria in nine medical units in Weihai area before and after COVID-19 epidemic (2019, 2020), so as to provide reference basis for more rational clinical use of antibiotics in the post-epidemic era. **Methods** All kinds of samples from nine medical units in Weihai area from 2019 to 2020 were collected. Bacterial identification and drug resistance detection were performed using professional identification system or manual methods. The data from 2019 to 2020 in a certain area were analyzed by Whonet 5.6 software. **Results** The top five G⁻ isolated from hospital in Weihai area in 2019 and 2020 were Escherichia coli(ECO), Klebsiella pneumoniae(KPN), Pseudomonas aeruginosa(PAE), Acinetobacter baumannii(ABA) and Enterobacter cloacae(ECL). By comparing the resistance rates of ECO, KPN, PAE and ABA to common antibiotics in 2019 and 2020, it was found that the resistance rates of ECO to cefoperazone/sulbactam, KPN to cefazolin, PAE to piperacillin and ABA to imipenem decreased ($P < 0.05$), while the resistance rates of ECO to ampicillin/sulbactam and KPN to nitrofurantoin increased ($P < 0.05$). **Conclusion** After the outbreak of COVID-19 in 2020, although the resistance rate of some G⁻ bacteria to some antibiotics has decreased in Weihai area, the drug resistance situation of G⁻ isolates in this area is still very severe. Under the background of the normalization of the epidemic, it is necessary to further strengthen the management of clinical antimicrobial application.

[Key words] Gram-negative bacteria; Drug resistance detection; 2019-novel coronavirus infection; Weihai area

新型冠状病毒感染疫情期间抗菌药物的无序使用、医院内感染(院感)风险、对常规医疗服务的干扰及大量消毒剂的使用均有可能导致耐药形势进一步恶化。革兰阴性(G⁻)菌是引起院感的主要病原菌^[1],并且由于其独特的结构和耐药机制,产生越来越多的多重耐药菌,给临床治疗带来了巨大的困难和挑战^[2]。本研究通过分析 2019、2020 年各院区 G⁻ 菌的分离和耐药情况,分析新型冠状病毒感染疫情前后威海地区临床分离的 G⁻ 菌种类和药敏试验结果变化,旨在为后疫情时代探索临床合理使用抗菌药物的治疗策略提供理论依据,以有效控制细菌耐药的增长。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 收集 2019、2020 年威海地区 9 家医疗单位(8 家三级医院和 1 家二级医院)的呼吸道、分泌物、全血、尿液标本及各类标本,仅分析同一侧患者的第一株细菌,剔除重复菌株。

1.2 仪器与试剂 仪器包括 VITEK2 Compact(法国梅里埃公司)、MicroScan Walk Away-9(德国西门子公司)、BioTyper™ MALDI-TOF(德国布鲁克)等。培养基为血琼脂平板、麦康凯平板和含万古霉素的巧克力平板(法国梅里埃公司)。质控菌株为大肠埃希菌(ECO) ATCC 25922、铜绿假单胞菌(PAE) ATCC 27853 等。

1.3 检测方法 鼻咽拭子仅接种于血平板,下呼吸道标本分别接种于血平板、麦康凯平板、含万古霉素的巧克力平板,35℃、5%二氧化碳条件下培养 48 h。应用 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪鉴定分离菌株,采用 K-B 法、MIC 法或 E-test 法、自动化仪器法进行药敏试验,分别参照 2018、2019 年美国临床和实验室标准化协会推荐的方法^[3-4]进行结果判定。

1.4 统计学处理 采用 Whonet5.6 软件进行数据分

析。应用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,计数资料用例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 G⁻ 菌的构成 2019 年共收集 G⁻ 菌 9 538 株,2020 年共收集 9 011 株。居前 15 位者为 ECO、肺炎克雷伯菌(KPN)、PAE、鲍曼不动杆菌(ABA)、阴沟肠杆菌(ECL)。2020 年 ABA 分离率高于 2019 年,ECL 分离率略低于 2019 年,其余分离到的 G⁻ 菌构成及数量基本保持稳定。见表 1。

2.2 G⁻ 菌的耐药情况

2.2.1 ECO 和 KPN 耐药性 2019、2020 年 ECO 对一些酶抑制剂复合物耐药率有微小改变,头孢哌酮/舒巴坦耐药率略微降低,氨苄西林/舒巴坦耐药率轻微升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2020 年相较于 2019 年 ECO 对妥布霉素、复方新诺明耐药率略微降低,对环丙沙星耐药率呈升高趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2020 年 KPN 对头孢唑琳、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢西丁、阿米卡星、庆大霉素、复方新诺明耐药率均低于 2019 年,对呋喃妥因耐药率与 2019 年比较呈升高趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2019、2020 年 G⁻ 菌构成情况

G ⁻ 菌名 称	2019 年(n=9 538)		2020 年(n=9 011)		χ^2	P
	n	构成比(%)	n	构成比(%)		
ECO	3 318	34.79	3 163	35.10	0.040	0.842
KPN	2 131	22.34	2 099	23.29	0.040	0.842
PAE	1 204	12.62	1 131	12.55	0.250	0.874
ECL	476	4.99	425	4.72	0.320	0.858
ABA	473	4.96	459	5.09	0.122	0.727
其他菌株	1 936	20.30	1 734	19.24	0.330	0.855

表 2 2019、2020 年 ECO 和 KPN 耐药率比较(%)

药物名称	ECO				KPN			
	2019 年(n=3 318)	2020 年(n=3 163)	χ^2	P	2019 年(n=2 131)	2020 年(n=2 099)	χ^2	P
氨苄西林	78.6	78.9	0.088	0.767	—	100.0	—	—
阿莫西林/克拉维酸	6.8	8.7	3.769	0.052	9.7	8.2	1.372	0.241
头孢哌酮/舒巴坦	3.1	2.4	41.631	<0.05	4.2	3.1	3.007	0.083
氨苄西林/舒巴坦	39.0	43.1	174.830	<0.05	22.4	22.8	0.104	0.708
哌拉西林/他唑巴坦	2.6	2.4	0.263	0.608	4.0	3.1	2.506	0.113
头孢唑啉	43.2	42.8	0.093	0.761	23.6	19.6	9.809	<0.05
头孢呋辛	39.4	40.0	0.221	0.639	23.4	19.2	10.400	<0.05
头孢他啶	16.3	15.7	0.426	0.514	9.4	8.4	1.373	0.241

续表 2 2019、2020 年 ECO 和 KPN 耐药率比较 (%)

药物名称	ECO				KPN			
	2019 年(n=3 318)	2020 年(n=3 163)	χ^2	P	2019 年(n=2 131)	2020 年(n=2 099)	χ^2	P
头孢曲松	38.7	39.1	0.121	0.728	19.3	16.0	7.923	0.05
头孢噻肟	38.1	38.3	0.016	0.898	24.2	16.3	20.087	<0.05
头孢吡肟	12.9	11.8	1.846	0.174	7.4	6.4	1.693	0.193
头孢西丁	8.2	8.6	0.190	0.663	9.2	6.8	5.669	<0.05
氨曲南	25.0	26.1	0.872	0.350	11.9	11.0	0.817	0.366
厄他培南	0.3	0.2	0.896	0.344	0.4	0.5	0.216	0.642
亚胺培南	0.5	0.4	0.371	0.542	0.8	0.8	0.001	0.970
美洛培南	0.8	0.4	2.407	0.121	1.3	1.0	0.553	0.457
阿米卡星	1.4	1.5	0.099	0.753	2.0	1.1	5.441	<0.05
庆大霉素	35.6	33.8	2.192	0.139	11.4	8.9	6.991	<0.05
妥布霉素	11.8	9.9	4.984	<0.05	5.1	4.2	1.683	0.195
环丙沙星	60.5	62.5	28.940	<0.05	29.0	27.4	1.351	0.245
左旋氧氟沙星	49.8	51.1	1.097	0.295	14.0	13.0	0.874	0.350
复方新诺明	55.9	53.2	4.672	<0.05	25.2	21.8	6.664	<0.05
呋喃妥因	4.2	3.2	3.411	0.065	30.5	41.2	33.076	<0.05

注：—表示无此项。

2.2.2 PAE 和 ABA 耐药性 2019、2020 年 PAE 对哌拉西林、庆大霉素耐药率比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 对庆大霉素的耐药率呈降低趋势。PAE 对其余抗菌药物耐药率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 且 PAE 对大多数抗菌药物耐药率均低于 30%。2019、2020 年 ABA 对绝大多数抗菌药物耐

药率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2020 年 ABA 对亚胺培南耐药率相较于 2019 年显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 2020 年 ABA 对复方新诺明耐药率略低于 2019 年, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2019 年与 2020 年 PAE 与 ABA 对常见抗菌药物的耐药率比较 (%)

药物名称	PAE				ABA			
	2019 年(n=1 204)	2020 年(n=1 131)	χ^2	P	2019 年(n=473)	2020 年(n=459)	χ^2	P
哌拉西林	7.5	9.8	4.056	<0.05	—	80.0	—	—
氨苄西林/舒巴坦	—	100.0	—	—	36.1	34.3	0.399	0.527
头孢哌酮/舒巴坦	7.3	6.7	0.310	0.578	20.9	17.6	1.654	0.198
替卡西林/克拉维酸	23.1	21.8	0.523	0.469	—	34.3	—	—
哌拉西林/他唑巴坦	5.0	5.0	0.004	0.950	43.7	41.1	0.595	0.440
头孢他啶	8.7	10.1	1.267	0.260	37.5	37.4	0.001	1.000
头孢吡肟	5.8	5.3	0.287	0.592	36.4	36.8	0.017	0.895
氨曲南	13.2	15.8	3.235	0.072	—	100.0	—	—
亚胺培南	6.8	7.3	0.248	0.619	58.2	35.9	46.176	<0.05
美洛培南	3.9	4.5	0.532	0.466	60.2	55.9	1.611	0.197
阿米卡星	3.0	1.8	3.718	0.054	36.4	37.6	0.165	0.685
庆大霉素	7.5	3.7	15.471	<0.05	27.4	23.2	2.283	0.131
妥布霉素	1.8	0.9	3.837	0.050	31.6	27.9	1.602	0.206
环丙沙星	15.7	13.7	1.844	0.174	41.2	40.7	0.013	0.908

续表 3 2019 年与 2020 年 PAE 与 ABA 对常见抗菌药物的耐药率比较 (%)

药物名称	PAE				ABA			
	2019 年(n=1 204)	2020 年(n=1 131)	χ^2	P	2019 年(n=473)	2020 年(n=459)	χ^2	P
左旋氧氟沙星	15.8	15.3	0.104	0.747	37.6	37.3	0.018	0.892
多黏菌素 B	0.4	—	—	—	0.8	—	—	—
复方新诺明	—	100.0	—	—	34.8	28.5	4.326	<0.05

注：—表示无此项。

3 讨 论

新型冠状病毒感染疫情以来,本研究居前 5 位 G⁻ 菌(ECO、KPN、PAE、ABA、ECL)检出情况与全国耐药监测网的数据一致^[5]。G⁻ 菌仍然是引起感染性疾病的主要病原菌。该地区 2020 年前 5 位 G⁻ 菌检出率与 2019 年持平。

本研究结果显示,肠杆菌科 G⁻ 菌主要包括 ECO 和 KPN,与全国耐药监测网的检出情况一致^[5]。新型冠状病毒感染疫情前后 ECO 对青霉素类的耐药率均在 40% 以上,临床要慎重用药;对头孢哌酮/舒巴坦、头孢西丁、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦等均呈现低耐药性,耐药率低于 20%,与国内的一些报道基本一致^[6-7]。2019、2020 年 KPN 对抗菌药物的耐药性略低于 ECO 的耐药性,并且 KPN 在 2019 年对大部分临床常用抗菌药物的敏感性较好,其敏感率超过 60%。2019、2020 年 ECO 对头孢哌酮/舒巴坦耐药率略微降低,氨苄西林/舒巴坦耐药率轻微升高;另外,2020 年 ECO 对妥布霉素、复方新诺明的耐药率相较于 2019 年也略降低。分析其原因可能为新型冠状病毒感染疫情防控期间医院内开展了合理、有效的耐药防控工作,病房实施更为严格的个人防护措施、卫生环境管理及更为科学的工作安排。对环丙沙星的耐药率呈升高趋势,其原因可能为基础疾病多、病情严重复杂、侵袭性操作较多、用药时间长、免疫功能低下者占比增多^[8-9],增加了耐药株比率。KPN 是肺炎、血液感染等医院获得性感染的主要原因^[10-11]。KPN 在引起呼吸道感染方面的成功致病性可能归因于其形成生物膜的能力。耐药 KPN 中普遍存在一种毒力因子——耶尔森杆菌素,通过逃避天然免疫蛋白的特异性结合促进呼吸道感染^[12]。本研究结果显示,2019 年与 2020 年分离的 KPN 对常用抗菌药物耐药率比较,同样发现个别抗菌药物的耐药率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2020 年 KPN 对头孢菌类抗菌药物——头孢唑啉、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢西丁耐药率均低于 2019 年,对阿米卡星、庆大霉素耐药率与 2019 年比较,也表现出降低趋势。因此,有必要继续加强院感管理,积极采取有效的消毒隔离措施以减少交叉感染。

本研究结果显示,非发酵菌主要包括 PAE、

ABA,与全国耐药监测网的分析结果一致^[5]。非发酵菌中,ABA 的耐药情况仍较严重,并且 PAE 对头孢菌素类、 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂(亚胺培南等)的耐药率均呈缓慢增高趋势,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),与曾哲等^[13] 研究结果一致。2019、2020 年威海地区耐碳青霉烯类 PAE 检出率有所下降,而耐碳青霉烯类 ABA 检出率有逐渐增高的趋势。非发酵菌是院感的主要病原菌,而且对多种抗菌药物高度耐药且多重耐药^[14-15],给临床抗感染治疗增加了难度。因此,临床医生应根据细菌培养结合药敏试验结果合理用药,有效控制耐药菌感染。

另外,新型冠状病毒感染疫情防控期间抗菌药物的无序使用有可能导致耐药形势进一步恶化。国内一项 99 例病例的早期研究结果显示,超过 70% 的新型冠状病毒感染患者接受了抗菌药物治疗^[16];国外的一项研究表明,新型冠状病毒感染疫情防控期间 72.1% (1 450/2 010) 的住院新型冠状病毒感染患者接受了抗菌药物治疗^[17],而这个数据在患有严重疾病的患者中可能更高。表明在新型冠状病毒感染疫情防控期间滥用抗菌药物治疗的情况十分普遍。虽然疫情发生后威海地区医院内开展了合理、有效的耐药防控工作,病房实施更为严格的个人防护措施、卫生环境管理及更为科学的工作安排,部分 G⁻ 菌对一些抗菌药物的耐药率有所下降,但总体上,该地区 G⁻ 菌的耐药形势仍然十分严峻,还需要进一步强化临床抗菌药物应用管理。在疫情常态化的大背景下应采取抗菌药物分级管理,参考国内外文献和相关规范及本院病原菌流行病学资料制定本地区医院内抗菌治疗指南,定期进行抗菌药物监测并指出不合理的用药情况,促进各临床医生及时纠正不规范用药,定期公布各病区病原菌分布的流行病学分析结果以指导经验用药,定期公布抗菌药物耐药性监测结果以指导各临床医生合理用药等。

参考文献

[1] 王宋平,李国平,李多. 医院内肺部感染革兰阴性杆菌对第三代头孢菌素的耐药性监测[J]. 中国现代医学杂志,2003,13(24):144.
 [2] BREIJYEH Z, JUBEH B, KARAMAN R. Re-

- sistance of Gram-negative bacteria to current antibacterial agents and approaches to resolve it [J]. *Molecules*, 2020, 25(6):1340.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100S [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2018.
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S29 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2019.
- [5] 国家卫生健康委员会合理用药专家委员会, 全国细菌耐药监测网 2020 年全国细菌耐药监测报告 [J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(2):122-136.
- [6] 侯良, 刘华之, 周瑞芬, 等. 肺炎克雷伯菌临床分布特点及耐药性检测分析 [J]. *赣南医学院学报*, 2019, 39(5):503-506.
- [7] 孙铭艳, 吴倩倩, 王楠, 等. 肺炎克雷伯菌的临床分布与耐药性分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(5):551-553.
- [8] 车皓月, 蔡芸. 672 株肺炎克雷伯菌的分布情况及耐药现状分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(7):868-872.
- [9] 杜伟勤, 薛婷, 王桂琴. 肺炎克雷伯菌感染的临床分布及耐药分析 [J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(6):991-992.
- [10] ZHU J, LI Q, LI X, et al. Successful control of the first carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a Chinese hospital 2017—2019 [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020, 9(1):91.
- [11] 严洁婷. 血流感染肺炎克雷伯菌临床和分子流行病学研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [12] BACHMAN M A, OYLER J E, BURNS S H, et al. *Klebsiella pneumoniae* yersiniabactin promotes respiratory tract infection through evasion of lipocalin 2 [J]. *Infect Immun*, 2011, 79(8):3309-3316.
- [13] 曾哲, 徐领域, 李雷清, 等. ICU 抗菌药物用量与革兰阴性菌耐药的相关性分析 [J]. *中国抗生素杂志*, 2020, 45(9):935-939.
- [14] 肖佳庆, 李俐, 陈微娜, 等. 医院环境中革兰阴性非发酵菌分布及耐药情况 [J]. *中国公共卫生*, 2020, 36(3):424-425.
- [15] 周云芳. 非发酵菌的耐药性与临床对策 [J]. *微生物与感染*, 2013, 8(3):133-137.
- [16] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):507-513.
- [17] RAWSON T M, MOORE L S P, ZHU N, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(9):2459-2468.
- (收稿日期: 2021-10-27 修回日期: 2022-08-18)
-
- (上接第 558 页)
- [7] 袁浩. 宫颈环形电切术与宫颈冷刀锥切术治疗宫颈上皮内瘤变 III 级的临床研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(6):1186-1188.
- [8] 王文丽, 朱政, 彭德珍, 等. 长期留置导尿管患者导管相关性尿路感染预防护理的最佳证据总结 [J]. *护士进修杂志*, 2019, 34(16):1473-1477.
- [9] 茅娅男, 尤志学. ASCCP 2019 共识指南子宫颈癌前病变管理解读 [J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(12):936-941.
- [10] HOOTON T M, BRADLEY S F, CARDENAS D D, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the infectious diseases society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(5):625-663.
- [11] 刘冰莹, 林蓓. 改良宫颈缝合成形术在冷刀锥切术中应用临床研究 [J]. *临床军医杂志*, 2017, 45(8):799-801.
- [12] 杜建红. 舒适护理及健康宣教在妇科腹腔镜手术患者围手术期中的应用 [J]. *中国实用护理杂志*, 2012, 28(18):54-55.
- [13] BARBER E L, VAN LE L. Enhanced recovery pathways in gynecology and gynecologic oncology [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2015, 70(12):780-792.
- [14] 王祎祎, 汪沙, 段华. 2019 年 ERAS 协会更新的“妇科肿瘤围手术期管理指南”解读 [J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(11):788-792.
- (收稿日期: 2022-07-07 修回日期: 2022-11-08)