

似的人工重组基膜 Matrigel 作为黏附基质,检测了细胞的侵袭能力,利用伤口愈合细胞划痕实验检测了迁移运动能力,实验结果表明荧光素酶在细胞内能够稳定表达,且对细胞本身的生物学行为差异无统计学意义($P>0.05$)。此稳定转染细胞系的构建为今后的细胞功能学研究提供了基础。

参考文献

- 1 洪勇. 三阴性乳腺癌研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2012, 19(1):92-93
- 2 Yuan ZY, Wang SS. Clinical characteristics and prognosis of Triple - negative breast cancer: A report of 305 cases[J]. Chin J Cancer, 2008, 27(6):561-565
- 3 郑莹,吴春晓,张敏. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 561-569
- 4 Chu J. Clinicopathological characteristics and prognosis factors of the triple negative breast cancer[J]. Modern Oncol, 2011, 19(5):921-924
- 5 Ni C, Li T. Progress on chemotherapy for triple negative breast cancer [J]. China Oncol, 2014, 24(4):316-320
- 6 王淑艳, 张愚. 慢病毒载体的设计及应用进展[J]. China Biotechnol, 2006, 26(11):70-75
- 7 汤海涛, 安春丽. 慢病毒载体的构建及其在基因治疗方面的应用[J]. Asia - Pac Tradit Med, 2009, 5(2):142-144
- 8 Mao YJ, Zheng YQ. Progress in study on lentiviral vectors and their application[J]. Chin J Biologi February, 2009, 22(2):196-200
- 9 曾锦芳, 慢病毒载体及其在血液病研究中的应用进展[J]. Medical Recapitulate, 2011, 17(8):1146-1148
- 10 Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis [J]. Science, 2011, 331(6024):1559-1564
- 11 Adams LS, Phung S, Yee N, et al. Blueberry phytochemicals inhibit growth and metastatic potential of MDA - MB - 231 breast cancer cells through modulation of the phosphatidy - inositol 3 - kinase pathway [J]. Cancer Res, 2010, 70(9):3594-3605

(收稿日期:2015-06-01)

(修回日期:2015-07-11)

综合 ICU 多重耐药产气肠杆菌流行特点分析

易玲娴 张长春 易 勇 贾晓君 张淑敏 高 洁 王 嵩 姜生茂

摘 要 **目的** 了解笔者医院综合 ICU 病房多重耐药产气肠杆菌的流行特点。**方法** 收集笔者医院 2014 年 5 月 1 日~7 月 30 日综合 ICU 病房内检出产气肠杆菌的患者,统计其相关临床资料,并对检出菌株进行药敏分析。**结果** 24 例患者共检出 33 株产气肠杆菌,其主要来源为呼吸道标本,占 72.7% (24/33)。其中多重耐药菌株(multi - drug resistant, MDR)检出 32 株,占 97.0%,广泛耐药(extensive - drug resistant, EDR)菌株检出 7 株,占 21.2%。产气肠杆菌除对替加环素全部敏感外,对喹诺酮类、氨基糖苷类、 β 内酰胺复合制剂及 β - 内酰胺类抗生素的耐药率分别达到 97.0%、78.8%、93.9% 及 90.9%。对碳青霉烯类抗生素亚胺培南、厄他培南及美罗培南的耐药率分别达到 93.9%、90.9% 和 100%。**结论** 多重耐药产气肠杆菌对常用抗生素均具有很高的耐药率,临床工作者应予以重视并采取积极措施降低其耐药率。

关键词 肠杆菌属 产气肠杆菌 耐药性

中图分类号 R446.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.03.011

Analysis on Epidemiological Characterization of Multi - drug Resistant Enterobacter Aerogens in General ICU. Yi Lingxian, Zhang Changchun, Yi Yong, et al. Intensive Care Unit, The 306th Hospital of PLA, Beijing 100101, China

Abstract Objective To investigate the epidemiological characterization of multi - drug resistant (MDR) *Enterobacter aerogens* in general ICU. **Methods** General ICU patients, whose secreta were isolated *Enterobacter aerogenes*, were analyzed from 1st May to 30th July in 2014. Then, their clinical data and drug resistance was analyzed. **Results** Totally 33 strains *Enterobacter aerogenes* were isolated from 24 cases patients (24/33). The main source of the isolates was respiratory tract specimen, accounting for 72.7%. MDR was detected 32 strains, accounting for 97.0%. EDR was detected 7 strains, accounting for 21.2%. *Enterobacter aerogenes* was sensitive to tigecycline, overall. But, most of *Enterobacter aerogenes* was resistant to Quinolones, Aminoglycosides, β - lactam compound preparation and β - lactam antibiotic, respectively 97.0%, 78.8%, 93.9% and 90.9%. And, the drug - resistant ratio of Imipenem, Ertapenem and Mero-

基金项目:全军“十二五”课题(面上项目)(CWS11J174)

作者单位:100101 北京,中国人民解放军第 306 医院 ICU(易玲娴、张长春、贾晓君、张淑敏、高洁、王嵩、姜生茂),检验科(易勇)

通讯作者:张长春,电子信箱:ylx306@126.com

penem, which were carbapenem antibiotic, were 93.9% , 90.9% and 100% , respectively. **Conclusion** MDR Enterobater aerogenes was high drug resistant to common antibiotics. Doctor should pay attention and take effective measures to decrease the resistant strains.

Key words Enterobacter; Enterobater aerogenes; Antibiotic resistance

肠杆菌科细菌是医院感染最常见的细菌,其中肠杆菌属中最常见的为阴沟肠杆菌,其次为产气肠杆菌。但近年来产气肠杆菌的检出率日益增多,在我国肠杆菌属中占到 23% 左右^[1,2]。因此产气肠杆菌的感染也日益受到临床工作者的关注。产气肠杆菌为条件致病菌,正常寄居于机体肠道内,当机体抵抗力下降时可侵入肠道以外的其他组织和器官而致病。在综合 ICU 病房内,患者病情危重、基础疾病多、免疫力低下,加之大量广谱抗生素的使用,为医院产气肠杆菌检出率最高的科室之一,并且多重耐药 (multi - drug resistant, MDR) 与广泛耐药 (extensive - drug resistant, EDR) 菌株的检出率有增加的趋势^[1,2]。本研究拟对笔者医院 2014 年 5 ~ 7 月综合 ICU 病房暴发流行的多重耐药产气肠杆菌的流行特点进行回顾性分析。

材料与方法

1. 观察对象:2014 年 5 月 1 日 ~ 2014 年 7 月 30 日笔者医院综合 ICU 病房内,因各种分泌物包括痰液、尿液、腹腔引流液、胸腔引流液、脑脊液及血液培养出产气肠杆菌的患者 24 例。患者年龄 17 ~ 100 岁,平均年龄为 74.4 ± 24.3 岁,其中,男性 14 例,年龄 17 ~ 90 岁,患者平均年龄 74.4 ± 23.8 岁;女性 10 例,年龄 79 ~ 100 岁,平均年龄 74.8 ± 25.8 岁。基础疾病包括有肺部基础疾病的 12 例,其中有 COPD 急性加重 5 例,急性间质性肺炎 1 例,脑血管意外 6 例,多发伤 3 例,急性胰腺炎 3 例,伴有慢性肾功能不全者 5 例,伴冠心病者 8 例,伴糖尿病者 19 例,伴有肿瘤者 4 例。

2. 菌株鉴定:采用 VITEK2 全自动微生物分析仪 (法国生物梅里埃公司) 进行细菌鉴定及抗菌药物药敏分析。药敏结果按美国临床实验室标准委员会 (NCCLS) 1999 年制定的标准进行判断。细菌培养采用麦康凯琼脂及血琼脂平板培养,均购自郑州市安图绿科生物有限公司。质控菌株为大肠杆菌 ATCC25922。若同一患者连续培养出的产气肠杆菌耐药特性相同不作重复统计,同一患者的重复菌株只统计其分离的第 1 个菌株及分析该次分离菌株的耐药特性。

3. 统计学方法:测试菌株应用 WHONET5.4 进行处理及分析,采用 Excel 2003 进行数据统计。

结 果

1. 临床资料分析:本研究中 24 例患者年龄在 60 岁以上者 20 例,占 83.3%。有肺部基础疾病者 12 例,占 50%,其他原发病如脑血管意外占 25.0%,多发伤占 12.5%,急性胰腺炎占 12.5%。所有患者中应用糖皮质激素的 6 例 (25.0%),低蛋白血症 14 例 (58.3%)。

2. 标本来源分布:本研究中 24 例患者共检出产气肠杆菌 33 例,其中痰标本检出率最高,占 72.7% (24/33),其他尿液检出 6 例 (18.2%),腹腔引流液检出 2 例 (6.1%),血液检出 1 例 (3.0%)。

3. 产气肠杆菌对笔者医院常用抗生素药敏分析:本研究中产气肠杆菌对笔者医院常用抗生素的药敏结果见表 1。结果显示产气肠杆菌对替加环素全部敏感,而对其余抗生素的耐药率均达到 78.8% 以上。

表 1 产气肠杆菌对笔者医院常用抗生素药敏分析情况 [n(%)]

抗菌药物	产气肠杆菌		
	R	I	S
阿米卡星	32(97.0)	0(0.0)	1(3.0)
氨苄西林	33(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
尤立新	33(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
氨曲南	32(97.0)	0(0.0)	1(3.0)
头孢他啶*	31(93.9)	0(0.0)	1(3.0)
环丙沙星	32(97.0)	0(0.0)	1(3.0)
头孢哌酮/舒巴坦	31(93.9)	0(0.0)	2(6.1)
头孢曲松	32(97.0)	0(0.0)	1(3.0)
头孢西丁	33(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
头孢吡肟	30(90.9)	0(0.0)	3(9.1)
头孢唑林	33(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
头孢替坦	33(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
头孢呋辛	33(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
头孢噻肟	33(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
庆大霉素	26(78.8)	0(0.0)	7(21.2)
亚胺培南	31(93.9)	1(3.0)	1(3.0)
呋喃妥因	30(90.9)	0(0.0)	3(9.1)
厄他培南	30(90.9)	0(0.0)	3(9.1)
左氧氟沙星	32(97.0)	0(0.0)	1(3.0)
妥布霉素	30(90.9)	0(0.0)	3(9.1)
美罗培南	33(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
哌拉西林/他唑巴坦*	31(93.9)	0(0.0)	2(6.1)
复方新诺明	32(97.0)	0(0.0)	1(3.0)
阿莫西林/棒酸	32(97.0)	1(3.0)	0(0.0)
替加环素	0(0.0)	0(0.0)	33(100.0)

* 只有 32 株对该抗生素进行药敏分析;R. 耐药;I. 中介;S. 敏感

4. MDR 与 EDR 菌株:本研究中采用对氨基糖苷类抗生素阿米卡星、头孢菌素类抗生素头孢噻肟以及喹诺酮类抗生素环丙沙星均耐药为判断细菌 MDR 的标准。33 株产气肠杆菌中 32 株为 MDR,占 97.0%。33 株产气肠杆菌中对除多黏菌素和替加环素外的抗生素全部耐药的菌株共有 7 株,为 EDR 菌株,其对替加环素均敏感。本研究中产气肠杆菌对碳青霉烯类抗生素亚胺培南、厄他培南及美罗培南的耐药率分别达到 93.9%、90.9% 和 100%。

讨 论

产气肠杆菌为条件致病菌,当患者抵抗力下降,如老年人、机体免疫力低下、多种基础疾病的情况下,其进入肠道以外的其他部位而致病。既往研究表明,产气肠杆菌所致肺炎中 70 岁以上老年人占 76.1%,有肺部基础疾病者占 42.5%,伴有其他基础疾病的可高达 83.3%^[3]。本研究中 60 岁以上患者 20 例,占 83.3%,其中原发病为肺部疾病的患者数量高达 12 例,占 50%,与既往报道大致相同。本研究中 24 例患者中 14 例伴有低蛋白血症(58.3%),6 例使用糖皮质激素(25.0%),这些危险因素可导致机体抵抗力下降而使感染率上升。

近年来的研究表明,由于第 3 代、第 4 代头孢菌素、碳青霉烯类等广谱抗生素的广泛应用,导致产气肠杆菌的耐药形式日益严峻,产生多重耐药(MDR)甚至广泛耐药(XDR)的产气肠杆菌。李兴禄等^[4]报道,临床上检测出的产气肠杆菌对青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、单环 β -内酰胺类、喹诺酮类、氨基糖苷类、磺胺类及酶复合制剂抗生素表现出高度耐药特性,其耐药率在 60%~90%。钱晓琴等^[5]研究表明,产气肠杆菌对青霉素类和第 3 代头孢菌素的耐药率高达 74.6%~99.3%,第 4 代头孢菌素的耐药率也高达 53.6%,磺胺类高达 74.6%,氨基糖苷类在 17%~48.6%。本研究结果显示产气肠杆菌表现出高度耐药的特性,其对喹诺酮类抗生素耐药率达到 97.0%,对氨基糖苷类抗生素耐药率达到 78.8%以上,对 β -内酰胺复合制剂的耐药率达到 93.9%,对 β -内酰胺类抗生素的耐药率达到 90.9%以上。目前指南推荐治疗肠杆菌属感染的抗生素为碳青霉烯类抗生素,但是由于近年来碳青霉烯类抗生素的临床应用越来越多,细菌的耐药率也逐年增高。

本研究中产气肠杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率达到 93.9%以上。研究表明,其可能的耐药机制包括^[6]:①主动外排系统活性的改变;② β -内酰

胺酶的产生,包括 ESBLs 酶、AmpC 酶及碳青霉烯酶的产生,近年来酶的产生机制是研究的热点,并且发现 KPC-2 基因的表达是细菌耐碳青霉烯类抗生素的主要原因^[7,8];③外膜蛋白的缺失或数量减少;④作用靶位的改变。研究认为,多种耐药机制共存是产生 XDR 和(或)EDR 产气肠杆菌的原因。时东彦等^[9]报道了产气肠杆菌产 IMP-4 和 CTX-M-15 基因,同时存在外膜孔蛋白编码基因 OmpK36 的缺失。另外有研究报道 1 株产气肠杆菌中同时检出 β -内酰胺类耐药基因 CTX-M-3,氨基糖苷类耐药基因 ant(3'')-I,喹诺酮类耐药基因 gerA 突变的菌株,另一株检出 β -内酰胺类耐药基因 ACT-1、CMY-2,喹诺酮类耐药基因 gerA 突变的菌株,这也是国内首次报道 gyrA 新变异性^[10]。

本次研究中笔者医院综合 ICU 病房内短时间内出现同一种病原体的感染可称为暴发流行,检出的 33 株病原菌的药敏结果显示具有明显的同源性,其具体的耐药机制还有待于进一步的研究。因此,医院要重视医院感染的管理,尤其在 ICU 病房,尽量减少有创操作,严格对常用器械、管道、各种仪器进行消毒,加强医务人员的手卫生,合理使用抗生素、免疫抑制剂等,一旦检出 XDR/EDR 产气肠杆菌,应立即进行隔离,阻断其传播,并且根据药敏试验结果选择敏感抗生素。

参考文献

- 1 陈中举,汪玥,孙自镛,等. 2011 年中国 CHINET 肠杆菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2013,13(4):248-254
- 2 陈中举,孙自镛,胡志东,等. 2012 年中国 CHINET 肠杆菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2014,14(5):387-391
- 3 周曦. 42 例产气肠杆菌肺炎临床分析[J]. 临床肺科杂志,2010,15(1):57-58
- 4 李兴禄,黄长武,马璐. 产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、沙雷菌 AmpC 酶检测及耐药性分析[J]. 重庆医学,2003,3:303-305
- 5 钱晓琴,钱小毛,金海勇. 产气肠杆菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中环医院感染学杂志,2012,22(9):1939-1940
- 6 张樱. 亚胺培南耐药的产气肠杆菌耐药机制研究[D]. 杭州:浙江大学,2008:5-9
- 7 Kuai S, Shao H, Huang L, et al. KPC-2 carbapenemase and DHA-1 AmpC determinants carried on the same plasmid in *Enterobacter aerogenes*[J]. J Med Microbiol, 2014, 63:367-370
- 8 Qin X, Yang Y, Hu F, et al. Hospital clonal dissemination of *Enterobacter aerogenes* producing carbapenemase KPC-2 in a Chinese teaching hospital[J]. J Med Microbiol, 2014, 63:222-228
- 9 时东彦,杨靖,赵建宏. 耐碳青霉烯类抗菌药物产气肠杆菌中发现金属 IMP-4 型[J]. 医药导报,2013,32(9):1139-1141
- 10 朱健铭,姜如金,吴康乐,等. 从耐药产气肠杆菌中首次发现 DNA 旋转酶 A 亚单位基因 gyrA 新的变异型[J]. 中国微生态杂志, 2013,25(2):139-146 (收稿日期:2015-07-20)
(修回日期:2015-07-23)