

# 嗜麦芽窄食单胞菌院内感染的危险因素及耐药性分析

卓超 钱元恕 肖光夏

**【摘要】** 目的 调查嗜麦芽窄食单胞菌院内感染的危险因素和细菌的耐药谱,了解产金属 β 内酰胺酶 (MBL) 菌株与非产 MBL 菌株的药物敏感差异。 方法 回顾性总结笔者单位 1998 ~ 2002 年嗜麦芽窄食单胞菌院内感染的情况,采用琼脂二倍稀释法测定 18 种抗菌药物对 36 株临床分离的院内感染嗜麦芽窄食单胞菌的体外抗菌活性,以 MBL-E 试验法筛选 MBL 菌株。 结果 笔者单位嗜麦芽窄食单胞菌院内感染以下呼吸道感染为主 (88.9%), 88.2% 的患者有较严重的基础疾病,且 50.0% 的患者曾接受亚胺培南/西司他丁钠盐治疗。新型氟喹诺酮类药物司帕沙星、左氧氟沙星、加替沙星和多西环素对 36 株嗜麦芽窄食单胞菌的抑菌率分别为 97.2%、94.4%、91.7%、83.3%,甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲异恶唑和替卡西林/克拉维酸抑菌率分别为 63.9% 和 58.3%,亚胺培南/西司他丁钠盐、头孢他啶、头孢哌酮和氨曲南的耐药率在 80% 以上;36 株菌中 16 株产 MBL 菌对亚胺培南/西司他丁钠盐完全耐药,对氨曲南的敏感性高于非产 MBL 株。 结论 笔者单位嗜麦芽窄食单胞菌院内感染与严重基础疾病和应用亚胺培南/西司他丁钠盐有关,新型氟喹诺酮类药物对嗜麦芽窄食单胞菌院内感染株有较强的体外抗菌活性。

**【关键词】** 嗜麦芽窄食单胞菌; 医院感染; 微生物敏感性试验; β 内酰胺酶类

**Investigation on the antibiotic resistance and risky factors of nosocomial infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*** ZHUO Chao, Qian Yuan-shu, XIAO Guang-xia. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, P. R. China

**【Abstract】** Objective To investigate the antibiotic resistance and risky factors of nosocomial infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*, so as to help elucidate the difference of drug resistance between metallic β-lactamase (MBL) producing and non-MBL producing strains. Methods Standard agar dilution method of NCCLS was employed in the isolation of 36 strains of *Stenotrophomonas maltophilia* from patients with nosocomial infection with respect to their in vitro antibiotic resistance to 18 kinds of antibiotics. MBL strains were identified by MBL-E test method. Results *Stenotrophomonas maltophilia* in our hospital was mainly identified in the lower respiratory tract (88.9%), in which 88.2% (30/34) of the patients had serious original diseases, 50% of whom had received Imipenem/cilastatin sodium treatment. Thirty-six strains of *Stenotrophomonas maltophilia* were susceptible to new types of fluoroquinolone antibiotics, i. e. Sparfloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and doxycycline, with inhibitory rate ranging 97.2%, 94.4%, 91.7% to 83.3%, respectively. They could also be inhibited by SMZ/TMP and Ticarcillin/ Lavulanic acid with inhibitory rate of 63.9% and 58.3%, respectively. There were 16 strains out of 36 of MBL bacteria with complete resistance to Imipenem/cilastatin sodium, but with higher susceptibility to aztreonam than those non-MBL producing strains. Conclusion The nosocomial infection in our hospital caused by *Stenotrophomonas maltophilia* seemed to be related with severe primary disease and the use of Imipenem/cilastatin sodium. The newly developed fluoroquinolones possessed powerful antibacterial potency on *Stenotrophomonas maltophilia* found in nosocomial infection.

**【Key words】** *Stenotrophomonas maltophilia*; Nosocomial infection; Drug sensitivity test; Beta-lactamases

条件致病菌嗜麦芽窄食单胞菌可导致医院内感染,由于对大多数常用抗菌药物耐药,给临床治疗带来极大困难。笔者以本单位临床分离的嗜麦芽窄食单胞菌院内感染株为研究对象,采用琼脂二倍稀释法检测细菌对 18 种抗生素的体外抗菌活性,并通

过金属 β 内酰胺酶 E (MBL-E) 试验法测定产 MBL 菌株,比较 MBL 阳、阴性株的耐药谱,为临床合理用药及预防耐药性发生提供理论依据。

## 资料与方法

1. 药品来源:环丙沙星(批号 0451-9701)、左氧氟沙星(批号 0492-200003)、司帕沙星(批号 0425-9906)、氧氟沙星(批号 0450-200102)、阿米卡星(批号 0335-9403)、妥布霉素(批号 0307-9713)、四环素

作者单位:400016 重庆医科大学附属第一医院感染科(卓超);汕头大学医学院药理教研室(钱元恕);第三军医大学西南医院全军烧伤研究所、创伤烧伤复合伤国家重点实验室(肖光夏)

(批号 0488-200001) 和多西环素(批号 0485-9901) 购自中国药品生物制品检定所。加替沙星(批号 20000923) 由重庆普惠医药科技发展有限公司提供。拉氧头孢(批号 010817) 为海南海灵制药厂产品, 替卡西林/克拉维酸(批号 × 20000149) 为美国史克必成制药公司产品, 头孢哌酮(批号 020401) 为华北制药集团产品, 头孢哌酮/舒巴坦(批号 15839041) 为美国辉瑞制药公司产品, 哌拉西林/他唑巴坦为浙江海力生制药集团产品, 头孢他啶(批号 B6281EC) 为英国 Glaxo 公司产品, 氨曲南(批号 0001782) 为中美上海施贵宝制药有限公司产品, 亚胺培南/西司他丁钠盐(批号 20010904) 为美国默沙东药厂产品。甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲基异恶唑原料药由重庆西南合成制药厂提供。

准确称取以上各种药物, 分别按纯度换算为净含量后, 配成 1.28 g/L 的原液, 每次药物敏感试验前配制, 用后余液弃去。

MBL-E 试条购自瑞典, 为 AB Biodisk 公司产品(编号 51003428), 抗菌药物选用亚胺培南/(亚胺培南 + EDTA), 简称 IP/IPI。抗菌浓度范围为 4 ~ 256 mg · L<sup>-1</sup>/1 ~ 64 mg · L<sup>-1</sup>。

2. 标本来源: 收集 1998 年 1 月 ~ 2002 年 12 月重庆医科大学附属第一医院院内感染患者标本中分离的嗜麦芽窄食单胞菌, 剔除细菌定植或污染的标本。试验前用 API20Ne 鉴定系统(法国生物梅里埃公司)重新确认。药物敏感试验质控菌株为铜绿假单胞菌 ATCC27853。

3. 最低抑菌浓度(MIC)测定: 采用琼脂二倍稀释法测定各种抗菌药物的 MIC。调整过夜培养的细菌液为 0.5 麦氏单位浊度后, 用 MH 肉汤稀释 100 倍, 使菌液终浓度为 (0.5 ~ 1.0) × 10<sup>6</sup> 集落生成单位(CFU)/ml 用于接种。对倍稀释抗菌药物溶液为 1.28 g/L ~ 0.3 mg/L 13 个浓度。每个平皿中对应加入上述药液 2 ml 与 MH 琼脂培养基 18 ml 混匀, 配成 128.00 ~ 0.03 mg/L 13 个浓度梯度的抗菌药物平皿。用多点接种仪(日本 Sakura 株式会社)接种细菌, 每点接种菌液 2 μl, 约为 1 × 10<sup>4</sup> CFU。35℃ 孵育过夜。依据美国国家临床实验室(NCCLS)临界敏感浓度标准判断并计算抗菌药物对细菌的抑菌率。

4. 产 MBL 菌株的鉴定: 将 MBL-E 试条贴在涂有 1.5 × 10<sup>8</sup> CFU/ml 受试菌的 MH 琼脂(美国 BD Bioscience 公司)平板上, 35℃ 孵育 18 h, 分别判读 IP 和 IPI 端各自的抑菌椭圆环的 MIC 值, 以 IP/IPI

的 MIC 比值 ≥ 8 判定为 MBL 阳性。

5. 临界敏感浓度(mg/L)标准: 参照 NCCLS (2000 版)标准<sup>[1]</sup>执行。

6. 统计学方法: 计数资料采用直接概率计算法。

## 结 果

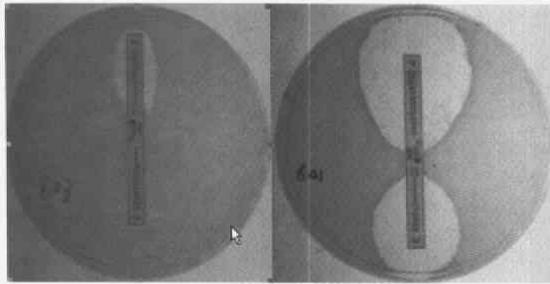
1. 共收集合格标本 36 份, 细菌分离自 34 例患者, 主要来源于痰液或支气管灌洗液, 其次为尿液和创面分泌物。其中 30 例(88.2%) 患者有较严重的基础疾病, 包括慢性阻塞性肺部疾病(COPD)合并肺功能衰竭 10 例、神经系统疾病(脑外伤和脑梗塞)10 例、肿瘤性疾病 7 例、糖尿病 2 例、外伤感染 1 例。个别患者 1 年内曾 3 次从痰中分离出嗜麦芽窄食单胞菌。采集标本前 1 周, 患者均在接受广谱抗生素的单一或联合治疗, 其中应用亚胺培南/西司他丁钠盐者 17 例次(50.0%)、头孢哌酮/舒巴坦 10 例次、头孢三嗪 9 例次、头孢他啶 5 例次、丁胺卡那霉素 16 例次、氟康唑 7 例次。26 例患者有肾上腺皮质激素应用史(76.5%)。

2. 18 种抗生素对 36 株细菌的体外抗菌活性测定结果见表 1。

表 1 抗生素对嗜麦芽窄食单胞菌的体外抗菌活性比较

药物名称	MIC <sub>50</sub> (mg/L)	MIC <sub>90</sub> (mg/L)	敏感率 (%)	中介率 (%)	耐药率 (%)
拉氧头孢	16.0	64.0	52.8	33.3	13.8
哌拉西林/ 他唑巴坦	32.0	128.0	50.0	30.5	19.5
替卡西林/ 克拉维酸	32.0	64.0	58.3	22.2	19.5
头孢哌酮/ 舒巴坦	32.0	64.0	47.2	22.3	30.5
头孢哌酮	128.0	> 128.0	25.0	5.6	69.4
头孢他啶	128.0	> 128.0	19.4	8.4	72.2
亚胺培南/ 西司他丁钠盐	128.0	> 128.0	13.9	0.0	86.1
氨曲南	128.0	> 128.0	11.2	0.0	88.8
妥布霉素	8.0	64.0	44.4	11.2	44.4
阿米卡星	32.0	128.0	38.9	30.5	30.6
环丙沙星	2.0	8.0	52.8	30.5	16.7
左旋氧氟沙星	0.5	1.0	94.4	0.0	5.6
司帕沙星	0.5	0.5	97.2	2.8	0.0
氧氟沙星	1.0	2.0	80.6	11.1	8.3
加替沙星	2.0	4.0	91.7	2.8	5.5
四环素	32.0	64.0	0.0	11.1	88.9
多西环素	4.0	16.0	83.3	8.4	8.3
甲氧苄氨嘧啶/ 磺胺甲基异恶唑	1.0	32.0	63.9	5.6	30.5

3. MBL 菌株的鉴定: 用 MBL-E 试验筛选到阳性 MBL 16 株, 产酶率为 32.4% (图 1)。



a: IP/IPI >128, MBL(-)      b: IP/IPI <4, MBL(-)

图 1 嗜麦芽窄食单胞菌 E 试验法测定 MBL 的结果

Fig 1 MBL strains detected by MBL-E test

4. 产 MBL 菌株和非产 MBL 菌株的药物敏感性试验结果见表 2。

表 2 抗生素对产 MBL 株和非产 MBL 株的体外抗菌活性比较

Tab 2 Comparison of in vitro antibacterial activity of antibiotics against MBL and non-MBL strains of *Stenotrophomonas maltophilia*

药物名称	产 MBL 菌			非产 MBL 菌		
	MIC <sub>50</sub> (mg/L)	MIC <sub>90</sub> (mg/L)	敏感率 (%)	MIC <sub>50</sub> (mg/L)	MIC <sub>90</sub> (mg/L)	敏感率 (%)
拉氧头孢	16.0	64.0	50.0	8.0	32.0	55.0
哌拉西林/ 他唑巴坦	16.0	128.0	50.0	16.0	128.0	50.0
替卡西林/ 克拉维酸	16.0	32.0	62.5	16.0	64.0	60.0
头孢哌酮/ 舒巴坦	32.0	64.0	50.0	16.0	32.0	45.0
头孢哌酮	128.0	>128.0	18.8	64.0	128.0	30.0
头孢他啶	128.0	>128.0	25.0	32.0	128.0	15.0
亚胺培南/ 西司他丁钠盐	128.0	>128.0	0.0*	128.0	>128.0	25.0
氨曲南	64.0	>128.0	18.8*	>128.0	>128.0	5.0
妥布霉素	8.0	64.0	37.5	4.0	32.0	50.0
阿米卡星	16.0	128.0	31.3	16.0	64.0	45.0
环丙沙星	2.0	8.0	50.0	1.0	8.0	55.0
左旋氧氟沙星	0.5	1.0	100.0	0.5	1.0	90.0
司帕沙星	0.5	0.5	100.0	0.5	0.5	95.0
氧氟沙星	1.0	2.0	81.3	1.0	2.0	80.0
加替沙星	1.0	4.0	93.8	1.0	4.0	90.0
四环素	32.0	64.0	0.0	32.0	640.0	0.0
多西环素	4.0	16.0	81.3	4.0	8.0	85.0
甲氧苄氨嘧啶/ 磺胺甲基恶唑	1.0	16.0	62.5	1.0	32.0	65.0

注:产 MBL 菌 16 株,非产 MBL 菌 20 株;与非产 MBL 菌株比较,  
\* P < 0.05

### 讨 论

嗜麦芽窄食单胞菌在医院内感染中日益增多,据全国医院内病原菌耐药监测网(NPRS)1996~2001年的调查,该菌已占医院感染病原菌的4.0%,在革兰阴性杆菌中列第6位,2000~2001年的分离数是1998~1999年的2.6倍<sup>[2]</sup>;感染不仅侵及呼吸道和泌尿道,还可致菌血症、心内膜炎、脑膜炎和皮肤软组织感染<sup>[3,4]</sup>。有文献报道,机体免疫功能受

损、低下、接受免疫抑制剂治疗和长期应用广谱抗生素(尤其是碳青霉烯类)是该菌感染的易患因素<sup>[3]</sup>。特别是外科系统嗜麦芽窄食单胞菌感染,近年来已占有相当比例。据德国某家医院2000年调查,在70例嗜麦芽窄食单胞菌感染中,伤口感染率占15.7%,仅次于下呼吸道感染<sup>[5]</sup>。方伟强在2002年第二届全国细菌耐药会议上报道,嗜麦芽窄食单胞菌在其医院外科重症监护病房(ICU)的分离率居革兰阴性杆菌第2位,仅次于铜绿假单胞菌。徐嘉斌等<sup>[6]</sup>报道,该院烧伤科1993~1999年连续4年从患者创面分离到嗜麦芽窄食单胞菌,而在此前从未分离到。本研究36份标本中有8份来源于脑外科ICU,2份来源于外科感染伤口。这些报道都有共同的背景,即患者因严重感染经验性应用亚胺培南/西司他丁钠盐进行治疗。因此,在应用该药情况下发生的感染,应高度怀疑嗜麦芽窄食单胞菌,及时作细菌培养并根据药物敏感性试验选择抗生素。

产β内酰胺酶是嗜麦芽窄食单胞菌对包括亚胺培南/西司他丁钠盐在内的广谱头孢菌素耐药的主要原因。嗜麦芽窄食单胞菌可以产生:(1)超广谱β内酰胺酶(ESBLs),如属bush分类的2be类酶的L2酶,属Bush分类的2e类酶的XM-B酶,这两种酶主要以第3代头孢菌素为水解底物,其活性可被克拉维酸抑制;(2)MBL,包括bush分类为3类的MBL L1酶和XM-A酶。L1酶是一种依赖锌离子的存在而发挥催化活性的酶,该酶以碳青霉烯类和部分β内酰胺类抗生素为底物,其活性可被离子螯合物EDTA、菲咯啉或巯基类化合物所抑制,但不能被常见的β内酰胺酶抑制剂如克拉维酸所抑制。

药物敏感实验结果表明,嗜麦芽窄食单胞菌院内感染株除对替卡西林/克拉维酸较敏感外,对β内酰胺类抗生素头孢他啶、头孢哌酮、亚胺培南/西司他丁钠盐和氨曲南的耐药率>80%。加酶抑制剂抗生素头孢哌酮/舒巴坦的耐药率较头孢哌酮略低,但也提示ESBL和MBL都参与了对β内酰胺类抗生素的耐药。为了解MBL在耐药机制中发挥的作用,本研究用MBL-E试验检测出16株产MBL菌株,进行体外药物抗菌活性比较。结果大多数β内酰胺类抗生素对产MBL株和非产MBL株敏感性相似,但产MBL株对亚胺培南/西司他丁钠盐完全耐药,对氨曲南的敏感性高于非产MBL株,这可能与MBL的酶学特性有关。因L1型MBL几乎不能水解氨曲南,有学者建议将替卡西林/克拉维酸和氨曲南联合应用,作为治疗该菌感染的首选药物<sup>[7]</sup>。

药物敏感试验还显示,新型氟喹诺酮类药物和四环素类衍生物多西环素对嗜麦芽窄食单胞菌院内感染株具有良好的体外抗菌活性,产 MBL 株和非产 MBL 株的敏感性相似。司帕沙星、左氧氟沙星、加替沙星的抑菌率都在 90.0% 以上,而环丙沙星的抑菌率仅为 52.8%, MIC<sub>50</sub> 和 MIC<sub>90</sub> 分别为 2 mg/L 和 8 mg/L,该结果与国外报道<sup>[8]</sup>相似。另外,对环丙沙星耐药的细菌对氨基苄类和四环素也完全耐药,即存在多重耐药模式。Xian 等<sup>[9-11]</sup>报道,嗜麦芽窄食单胞菌具有 SmeABC 和 SmeDEF 型的多药外排系统,介导对四环素、氯霉素及部分氟喹诺酮类药物的耐药。从观察结果看,部分嗜麦芽窄食单胞菌不排除有多药外排系统存在,这可以用来解释为何同类抗菌药物的不同品种(如司帕沙星和环丙沙星、四环素和多西环素)对细菌敏感性存在较大差异。由于目前应用新型氟喹诺酮类药物和多西环素治疗临床嗜麦芽窄食单胞菌感染的报道极少,对体内抗菌活性的评价尚须积累临床资料加以证实。

#### 参 考 文 献

- 1 National committee for clinical Laboratory standards. 2000. Performance Standards for antimicrobial Susceptibility testing Document M100 - S10 (M7). Wayne; National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000; 16 - 20.

- 2 陈民钧,王辉. 中国重症监护病房革兰阴性杆菌耐药性连续 7 年检测研究. 中华医学杂志, 2003, 83: 375 - 381.
- 3 Hanes SD, Demirkan K, Tolley E, et al. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. Clin Infect Dis, 2002, 35: 228 - 235.
- 4 Toro MD, Rodriguez BJ, Herrero M, et al. Clinical epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization and infection: a multi-center study. Medicine (Baltimore), 2002, 81: 228 - 239.
- 5 Schaumann R, Stein K, Eckhardt C, et al. Infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*-A prospective study. Infection, 2001, 29: 205 - 208.
- 6 徐嘉斌,利天增,祁少海,等. 1993 ~ 1999 年烧伤细菌调查及耐药性分析. 中华烧伤杂志, 2001, 17: 71 - 73.
- 7 Downhour NP, Petersen EA, Krueger TS. Severe cellulitis/myositis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. Ann Pharmacother, 2002, 36: 63 - 66.
- 8 Valdezate S, Vindel A, Loza E, et al. Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. J. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45: 1581 - 1584.
- 9 Xian ZL, Li Z, Keith P. SmeC an outer membrane multidrug efflux protein of *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46: 333 - 343.
- 10 Li Z, Xian ZL, Keith P. SmeDEF multidrug efflux pump contributes to intrinsic multidrug resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob. Agents Chemother, 2001, 45: 3497 - 3503.
- 11 Li Z, Xian ZL, Keith P. Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: Involvement of a multidrug efflux system. Agents Chemother, 2000, 44: 287 - 293.

(收稿日期: 2003 - 07 - 16)

(本文编辑: 王 旭)

#### · 争 鸣 ·

## 关于烧伤病房陪伴问题的商榷

陈玉林

提起烧伤病房, 众人联想到的是创面、感染、消毒隔离……。诚然, 严重烧伤患者的感染问题至今仍然是救治中的重要课题, 重视消毒隔离依然是防止交叉感染的重要环节。因此, 通常采取的措施, 如医护人员进入病房时需戴口罩帽子、穿隔离衣、更换专用鞋、接触患者前后洗手, 病房内一切用具以及空气、地面均定时进行消毒处理……这些显然是必要的, 在感染(尤其是交叉感染)防治中确实发挥了积极作用。由此衍生的问题是, 在这样的病房留有家属陪伴是否合适。国内不少医院基本上取消了陪伴, 甚至在小儿病房也只剩下个别需要进行母乳喂养的母亲陪伴; 对取消陪伴的小儿, 为确保安全, 四肢均用约束带予以固定。不少医院均视取消陪伴为病区管理上的进步。作者对此问题多年来有所思考, 并结合国内外参观所见, 提出一点看法, 与同道们共同商榷。

患者烧伤后渴望的首先是精神上的安慰和关爱, 以期从惊恐中走出, 当然同时渴望着能获得最佳的治疗。为满足前一种需求, 家人陪伴是最佳选择, 即使医护人员具有很高尚

的医德和爱心也难以(或者不能全部)替代。此外, 医务人员肩负着繁重的医疗救治任务, 不可能把更多的时间花在陪伴、安抚上。目前开展的整体护理虽是一个进步, 但也不可能做到像家人一样无微不至的关爱。即使有心理医生也很难帮助患者彻底走出心理阴影。从当今倡导的医疗模式看, 作者认为允许陪伴在医疗观念上不是退步而是进步。让患者少一点恐惧, 多一点安全感, 多一点安慰, 多一点关爱。允许陪伴不仅对患者和家人有利, 而且对医护工作也有利。

当然, 对陪护应进行相应的卫生知识宣传教育, 以期与医护人员良好配合。作者曾在某医院看到, 所有陪护均穿上有别于医护人员的洁净的淡蓝色隔离衣, 病区似乎多了一份温馨与和睦。此外, 陪护的活动范围只局限在单个患者周围, 在防止交叉感染中有望发挥积极作用。当然, 在创面处理等过程中, 还应请陪护回避。

这些仅是作者的一些看法, 旨在为烧伤病区的管理和建设出谋献策。

(收稿日期: 2002 - 10 - 11)

(本文编辑: 张 红)

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学长海医院全军烧伤中心