

产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌的临床分布及耐药性分析

张瑞君, 鞠春梅, 王海涛, 王倩, 曹欢, 隋素琴

内蒙古医科大学第四附属医院检验科, 内蒙古 包头 014030

摘要: **目的** 了解综合医院产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌的临床分布及对常用抗菌药物的耐药性,为临床医师合理选用抗菌药物提供依据。**方法** 对 2011 年 1 月至 2013 年 12 月医院分离出的 666 株大肠埃希菌的分布情况及耐药性进行回顾性分析;采用双纸片协同试验(表型确证试验)检测 ESBLs,采用 K-B 纸片扩散法进行药敏试验。**结果** 全院 2011 年 1 月至 2013 年 12 月检出大肠埃希菌 666 株,排分离菌的第 3 位,感染部位以下呼吸道感染最常见;检出的主要科室是呼吸科、保健科、普外科。其中产 ESBLs 菌株 244 株(36.64%),产 ESBLs 大肠埃希菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率为 0,对其他抗菌药物的耐药率明显高于非产 ESBLs 菌株($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 产 ESBLs 大肠埃希菌耐药性严重,临床应根据药敏结果合理应用抗菌药物,并加强对产 ESBLs 大肠埃希菌感染率和耐药性的监测。

关键词: 大肠埃希菌;超广谱 β -内酰胺酶;耐药性;抗菌药物

中图分类号: R 378.2⁺1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)02-0249-03

大肠埃希菌寄居在人和动物的肠道,是肠道正常菌群,也是医院感染和社区感染的常见病原菌,可引起人体各部位感染,产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)是大肠埃希菌最主要的耐药机制之一^[1]。为了解产 ESBLs 的大肠埃希菌的感染情况以及对常用抗菌药物的耐药性,现对医院 2011 年至 2013 年分离出的 666 株大肠埃希菌进行分析研究。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2011 年 1 月至 2013 年 12 月,从我院各临床科室患者的痰、各种分泌物、血液、尿液等标本中分离的大肠埃希菌,共 666 株。统计的菌株数不包含同一病人同一部位重复检出的同一细菌。

1.2 主要仪器与试剂 法国生物梅里埃公司的 VITEK-32 全自动细菌鉴定/药敏分析仪及 GN 鉴定卡、培养基;卫生部临检中心质控菌株;英国 Oxoid 公司的药敏纸片。

1.3 方法

1.3.1 标本的采集 由临床医护人员根据临床需求,按照微生物检验的要求,采集临床科室患者不同部位的标本,并及时送检^[2]。

1.3.2 细菌分离培养及鉴定 严格按《全国临床检验操作规程》(第三版)^[2]对送检标本进行分离培养,利用生物梅里埃公司的 VITEK-32 全自动细菌鉴定/药敏分析仪进行鉴定。

1.3.3 ESBLs 的筛选 采用双纸片协同试验(表型确证试验),即单药纸片头孢噻肟、头孢他啶与头孢噻肟/克拉维酸、头孢他啶/克拉维酸中任何一对的抑菌环直径之差 ≥ 5 mm 为产 ESBLs 菌株。

1.3.4 抗菌药物体外敏感试验 采用 K-B 纸片扩散法进行药敏试验,实验方法和判断标准按照 CLSI (M100-S20;M100-S21;M100-S22)标准执行。

1.3.5 统计学方法 原始数据采用 WHONET 5.6 软件进行分析。耐药率比较采用 SPSS 18.0 软件,计数资料进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 质量控制 以 ATCC27853 铜绿假单胞菌,ATCC25922 大肠埃希菌,ATCC25923 金黄葡萄球菌对药敏纸片进行质量控制。

2 结果

2.1 大肠埃希菌的检出情况 2011 年 1 月至 2013 年 12 月共检出大肠埃希菌 666 株,占分离菌的第 3 位,筛检出产 ESBLs 菌 244 株,其构成比为 36.64%,不产 ESBLs 的大肠埃希菌检出 422 株,构成比为 63.36%。产 ESBLs 菌的检出率在 2011 年度为 21.15%,2012 年度产 ESBLs 菌检出率为 31.56%,

2013 年度为 50.38%, 呈逐年上升的趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 菌株来源及科室分布 2011 - 2013 年度临床分离的 666 株大肠埃希菌主要来源于下呼吸道标本 282 株 (42.34%), 尿液标本 215 株 (32.28%), 分泌物标本 95 株 (14.26%); 检出科室位于前 3 位的是呼吸科 (包含 ICU) 184 株 (27.63%), 保健科 118 株 (17.72%), 普外科 85 株 (12.76%)。

2.3 大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药率 产 ESBLs 和不产 ESBLs 的大肠埃希菌对美洛培南、亚胺培南耐药率均为 0, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 产 ESBLs 的菌株对其他抗菌药物的耐药率均高于不产 ESBLs 的菌株, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。666 株大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药情况见表 2。

表 1 2011 - 2013 年产 ESBLs 菌株在 666 株大肠埃希菌中的分离率

| 年度 | 大肠埃希菌 ESBLs(+) (n=244) | | ESBLs(-) (n=422) | |
|------|------------------------|---------|------------------|---------|
| | 株数 | 分离率 (%) | 株数 | 分离率 (%) |
| 2011 | 156 | 21.15 | 123 | 78.85 |
| 2012 | 244 | 31.56 | 167 | 68.44 |
| 2013 | 266 | 50.38 | 132 | 49.62 |
| P 值 | <0.05 | | | |

表 2 大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药性

| 抗菌药物 | ESBLs(+) | | ESBLs(-) | | χ^2 值 | P 值 |
|------------|----------|---------|----------|---------|------------|-------|
| | 株数 | 耐药率 (%) | 株数 | 耐药率 (%) | | |
| 氨苄西林 | 242 | 99.18 | 336 | 79.62 | 51.580 | 0.000 |
| 哌拉西林 | 238 | 97.54 | 217 | 51.42 | 151.391 | 0.000 |
| 甲氧苄啶/磺胺甲噁唑 | 176 | 72.13 | 246 | 58.29 | 12.752 | 0.000 |
| 头孢唑啉 | 240 | 98.36 | 231 | 54.74 | 142.075 | 0.000 |
| 环丙沙星 | 188 | 77.05 | 187 | 44.31 | 67.346 | 0.000 |
| 左氧氟沙星 | 176 | 72.13 | 168 | 39.81 | 64.673 | 0.000 |
| 头孢噻肟 | 173 | 70.90 | 149 | 35.31 | 78.434 | 0.000 |
| 氨苄西林/舒巴坦 | 178 | 72.95 | 103 | 24.41 | 149.371 | 0.000 |
| 氨曲南 | 181 | 74.18 | 87 | 20.62 | 184.463 | 0.000 |
| 庆大霉素 | 142 | 58.20 | 126 | 29.86 | 51.633 | 0.000 |
| 头孢吡肟 | 149 | 61.07 | 95 | 22.51 | 98.994 | 0.000 |
| 头孢他啶 | 162 | 66.39 | 112 | 26.54 | 101.406 | 0.000 |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 30 | 12.30 | 30 | 7.11 | 5.073 | 0.024 |
| 阿米卡星 | 23 | 9.43 | 14 | 3.32 | 10.996 | 0.001 |
| 头孢哌酮/舒巴坦 | 16 | 6.56 | 9 | 2.13 | 8.378 | 0.004 |
| 美罗培南 | 0 | 0 | 0 | 0 | — | — |
| 亚胺培南 | 0 | 0 | 0 | 0 | — | — |

注: 头孢哌酮/舒巴坦的敏感性判别标准参照头孢哌酮执行。

3 讨论

大肠埃希菌是引起临床感染最常见的革兰阴性杆菌, 也是目前国内造成医院感染的主要致病菌之一。近年来大肠埃希菌的耐药性逐年升高, 国内外研

究表明, 大肠埃希菌对常用抗菌药物耐药性增高主要是由于产 ESBLs 引起^[3-5]。ESBLs 为丝氨酸蛋酶的衍生物, 通常由 TEM-1、TEM-2 及 SHV-1 经 1 至数个氨基酸残基取代衍生^[6], 它可水解青霉素类、头孢菌素类、单环 β -内酰胺酶类等广谱 β -内酰胺酶类抗菌药物, 因而导致产 ESBLs 株对这些抗菌药物的耐药。

本次分析显示, 从 2011 年至 2013 年在我院检出大肠埃希菌 666 株, 居分离菌的第 3 位, 与相关文献报道相似^[7], 其中产 ESBLs 的菌株为 244 株, 占 36.64%, 低于国内相关报道^[8-10], 这与我院严格执行抗菌药物分级管理制度并进行经常性的抗菌药物使用及细菌耐药性监测的培训有关。检出的大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药性分析资料显示, 产 ESBLs 菌株的耐药性除碳青霉烯类抗菌药物外均高于非产 ESBLs 的菌株, 差异有统计学意义, 与相关文献报道基本一致^[11-12]。产 ESBLs 大肠埃希菌对不同类别抗菌药物的耐药率各不相同: 在氨基糖苷类抗菌药物中, 产 ESBLs 大肠埃希菌对阿米卡星的耐药率较低, 但对庆大霉素的耐药率已达 58.20%; 对氟喹诺酮类、磺胺类抗菌药物的耐药率均 $> 70.0\%$; 在 β -内酰胺类抗菌药物中, 产 ESBLs 大肠埃希菌除对碳青霉烯类抗菌药物亚胺培南和美罗培南的耐药率为 0, 含酶抑制剂的头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦表现较好的抗菌活性外, 对其余 β -内酰胺类抗菌药物的耐药率均 $> 60.0\%$, 特别是对氨苄西林、培拉西林、头孢唑啉的耐药率更是 $> 95.0\%$ 。建议临床医生对产 ESBLs 大肠埃希菌感染患者进行抗感染治疗时, 要根据患者病情的严重程度及微生物检验结果来合理选择不同类别的抗菌药物。

综上所述, 由于产 ESBLs 大肠埃希菌的院内感染极其严重, 且其耐药性强, 又极易产生多重耐药和泛耐药, 为了有效控制和降低产 ESBLs 大肠埃希菌的产生和流行, 并延缓其耐药率的增长, 应加强抗菌药物的管理和应用, 提醒临床医师要依据细菌培养和药敏结果合理应用抗菌药物, 以利于有效地控制产 ESBLs 菌株的感染和流行。

参考文献

- [1] 周庭银. 临床微生物学诊断与图解 [M]. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2012: 171.
- [2] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 736 - 753.
- [3] Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens [J]. Korean J Intern Med, 2012, 27 (2): 128 - 142.

生活产生巨大损害,已成为全球性重要的公共卫生问题之一^[6-7]。婴幼儿腹泻以感染因素引起者居多,目前的治疗手段主要是抗感染治疗,但随着抗生素被广泛地使用,近年来出现多种耐药菌,为临床治疗带来挑战,因此,寻找一种安全、可靠、副作用小且细菌对其不易耐药的药物,对治疗婴幼儿腹泻有重要意义。

穿琥宁冻干粉针是从穿心莲叶中提取的最有效成分穿心莲酯与琥珀酸酐反应所得的穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐制剂,具有杀灭病毒、增强机体抵抗力、解热抗炎、增加毛细血管通透性等多重作用,且不良反应小,研究发现穿琥宁对婴幼儿腹泻有一定疗效^[8-11]。锌为体内多种酶的重要组成成分,具有促进生长发育、改善味觉、加速伤口愈合等作用。研究发现口服锌制剂能够改善肠道对于水电解质的吸收,加速肠道黏膜上皮的修复,提高肠道上皮刷状缘酶的活性^[12]。另外,口服锌离子可以改善肠道局部的免疫,抑制细菌增殖的作用^[13-14]。2006 年意大利的一项多中心前瞻性随机双盲对照研究发现,锌制剂可以缩短腹泻时间,并且减少每日大便次数^[15]。

本研究通过观察穿琥宁联合葡萄糖酸锌治疗婴幼儿腹泻,发现两者联合可显著提高腹泻治疗的有效率,并缩短全身不适症状改善的时间,且治疗过程中未发现药物引起的不良反应。提示穿琥宁联合葡萄糖酸锌治疗婴幼儿腹泻可能是一种理想的选择,且安全性高。该方案对婴幼儿腹泻长期预后的影响有待我们进一步研究。

参考文献

[1] 罗兆宏. 炎琥宁与重组人干扰素 $\alpha 2b$ 治疗小儿轮状病毒性肠炎

的疗效比较[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(10):71-72.

- [2] 管玉成,曹苏. 炎琥宁注射液治疗小儿轮状病毒腹泻的疗效观察[J]. 中国医学创新,2013,10(7):22-23.
- [3] 王雅敏,吴雅玲,韩晓燕,等. 四联双歧杆菌活菌片治疗非感染性腹泻患儿及其对血清 IL-6 及 IL-17 的影响[J]. 中国临床研究,2014,27(8):978-979.
- [4] 惠燕霞,余艳芳,黄学芹. 小儿腹泻的原因分析及对策[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(11):1243-1244.
- [5] 姜燕,方继红,徐杰. 妈咪爱联合思密达治疗小儿腹泻的近期疗效观察[J]. 中国医学创新,2012,9(27):102-103.
- [6] 梁婧. 穿琥宁注射液的不良反应原因分析[J]. 中国现代药物应用,2012,4(1):164.
- [7] Cuevas LE, Koyanagi A. Zinc and infection: a review[J]. Ann Trop Paediatr,2005,25(3):149-160.
- [8] 夏顺刚,冯丽梅. 口服锌补充剂治疗幼儿急性腹泻病 124 例临床观察[J]. 山东医药,2008,48(16):94.
- [9] 孙昊. 炎琥宁联合阿昔洛韦与单独采用阿昔洛韦治疗单疱病毒性角膜炎疗效比较[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(23):5376-5378.
- [10] 张桔红,张凌玲. 654 例小儿腹泻病原学检测结果分析[J]. 中国校医,2013,27(6):448-450.
- [11] 韩枫. 注射用炎琥宁致热原样反应 1 例[J]. 中国药物警戒,2012,9(2):126.
- [12] 吕莉莎,梁湘辉,张庆水. 轮状病毒感染与小儿腹泻的关系[J]. 实用预防医学,2012,19(12):1882-1883,封3.
- [13] 郭爱红,柳会琼,吴满蕊. 炎琥宁注射液治疗轮状病毒肠炎疗效分析[J]. 海峡药学,2012,24(5):210.
- [14] 焦富勇,白涛敏,蒯婧. 小儿腹泻病治疗新进展[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(7):535-537.
- [15] Girard MP, Steele D, Chaignat CL, et al. A review of vaccine research and development: human enteric infections [J]. Vaccine, 2006,24(15):2732-2750.

收稿日期:2014-10-12 修回日期:2014-11-11 编辑:王宇

(上接第 250 页)

- [4] 钟六珍,陈灿锋,陈秀红. 医院感染大肠埃希菌分布特征及耐药性分析[J]. 中国消毒学杂志,2013,30(5):428-429,432.
- [5] 叶燕崧,梁杰昌. 尿路感染产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌耐药性分析[J]. 中华全科医学,2013,11(6):947-948.
- [6] 李观定,荣永忠. 产 ESBLs、产 ESBLs 和 AmpC 酶肺炎克雷伯菌的分布与耐药性分析[J]. 中国医药导报,2008,5(10):88-89.
- [7] 张小莉,文怡,梅亚宁,等. 2011 年医院病原菌分布及耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(6):1347-1349.
- [8] 张昭勇,吕军,张吉才. 临床分离大肠埃希菌耐药性及产超广谱 β -内酰胺酶株危险因素分析[J]. 现代预防医学,2013,40(13):2561-2563,2568.

- [9] 龚小明,何娟妃. 大肠埃希菌的耐药性及产超广谱 β -内酰胺酶分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(5):1147-1148,1165.
- [10] 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2013,13(5):321-330.
- [11] 王倩,孙国全,田素飞,等. 外科 ICU 产 ESBLs 大肠埃希菌感染临床调查及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(17):4279-4280,4283.
- [12] 汤文兵. 妊娠期孕妇并发急性肾盂肾炎病原菌特性及耐药情况分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2014,17(12):1978-1980.

收稿日期:2014-10-09 修回日期:2014-11-03 编辑:王娜娜