

## · 调查报告 ·

# 某地区分离自呼吸系统感染患者产 ESBLs、AmpC 酶肠杆菌科细菌耐药性检测\*

周 强<sup>1</sup>, 张 文<sup>1</sup>, 邓晨晖<sup>2</sup>

(广东省中医院: 1. 检验科, 2. 手术室, 广州 510105)

**摘要:**目的 分析肠杆菌科细菌临床分离株产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)和头孢菌素酶(AmpC 酶)情况,及其与肠杆菌科细菌耐药性的关系。方法 收集该地区 12 家医院 2009~2010 年分离自呼吸系统感染患者呼吸道标本的肠杆菌科细菌 1 612 株,双纸片增效法检测 ESBLs、三维试验检测 AmpC 酶、K-B 纸片法检测菌株耐药性,采用  $\chi^2$  检验进行统计学分析。结果 1 612 株细菌中,产 ESBLs 和 AmpC 酶菌株检出率分别为 45.0%(726/1 612)和 11.6%(187/1 612),产酶株对多种抗菌药物的耐药率高于非产酶株;未检出碳青霉烯类抗菌药物耐药菌株。结论 分离自该地区呼吸道感染患者呼吸道标本的产 ESBLs 和 AmpC 酶肠杆菌科细菌具有多药耐药性,应加强细菌耐药性监测,采取有效措施防止耐药性的水平传播。

**关键词:**超广谱  $\beta$ -内酰胺酶; 头孢菌素酶; 肠杆菌科; 多重耐药

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.05.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)05-0552-02

## Drug resistance analysis of ESBLs, AmpC enzyme positive Enterobacteriaceae bacteria in patients with respiratory system infection

Zhou Qiang<sup>1</sup>, Zhang Weng<sup>1</sup>, Deng Chenhui<sup>2</sup>

(1, Department of Clinical Laboratory, 2, Department of Operation, Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangdong Province, Guangzhou Guangdong 510105, China)

**Abstract:** Objective To investigate the occurrence and distribution of 1 612 isolates of Enterobacteriaceae producing ESBLs and AmpC enzyme to evaluate the multidrug resistance. **Methods** Double disk synergy method, three dimensional test and Kirby-Bauer test were performed for detection of ESBLs, AmpC and drug resistance respectively. Statistic significance was analyzed by chi-square test. **Results** ESBLs and AmpC positive rate was 45.0%(726/1 612) and 11.6%(187/1 612) respectively. Strains with enzyme producing was higher resistant to 15 antibiotics than those without enzyme producing ( $P < 0.05$ ). However, imipenem showed good antimicrobial activity among all the strains. **Conclusion** Respiratory tract infection of ESBLs and AmpC positive Enterobacteriaceae might take important part in multidrug resistance in this area. Surveillance of the integron content of nosocomial Enterobacteriaceae populations should be strengthened to predict and prevent the spread of multidrug resistance.

**Key words:** extended-spectrum  $\beta$ -lactamases; cephalosporinase; Enterobacteriaceae; multidrug resistance

产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)和头孢菌素酶(AmpC 酶)肠杆菌科细菌不仅对青霉素类、头孢菌素类和氨基糖苷类等抗菌药物高度耐药,对氨基糖苷类、喹诺酮类和磺胺类等的耐药性也明显高于非产酶菌株,其所致感染也是临床治疗的难题之一。为了解广州地区呼吸系统感染患者中产 ESBLs、AmpC 酶肠杆菌的感染现状及其耐药特征,笔者对该地区分离自呼吸系统感染患者的肠杆菌科细菌进行了分析,相关结果报道如下。

### 1 材料与方 法

**1.1 菌株来源** 2009 年 1 月至 2010 年 12 月,从 12 家综合性医院收治的呼吸系统感染患者的呼吸道标本中共分离获得肠杆菌科细菌 1 612 株(大肠埃希菌 502 株,肺炎克雷伯菌 437 株,阴沟肠杆菌 273 株,变形杆菌 198 株,枸橼酸杆菌 89 株,沙雷氏菌 75 株,普罗威登菌 38 株)。

**1.2 仪器与试剂** Vitek-32 全自动微生物鉴定仪、GNI+ 鉴定卡购自法国生物梅里埃公司。质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922 为三维试验指示菌,肺炎克雷伯菌 ATCC700603 为 ESBLs 阳性对照菌,均购自卫生部临床检验中心;阴沟肠杆菌 029M 为 AmpC 酶阳性对照菌,由中山大学曹开源教授

赠。所有药敏纸片购自英国 Oxoid 公司,均在有效期内使用并进行严格质量控制。

**1.3 方法** 双纸片增效法检测 ESBLs<sup>[1]</sup>,改良三维试验检测 AmpC 酶<sup>[2]</sup>,药敏试验采用 K-B 纸片法,操作步骤参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)2010 年颁布的标准。

**1.4 统计学处理** 采用细菌耐药性监测软件 WHONET5.4 进行药敏试验结果分析,采用 SPSS13.5 进行数据结果统计分析;率的比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为比较差异有统计学意义。

### 2 结 果

**2.1 产 ESBLs 菌株检出情况** 经表型确证试验证实 726 株为产 ESBLs 菌株,检出率为 45.0%(726/1 612),其中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌、阴沟肠杆菌中产 ESBLs 菌株检出率分别为 62.5%(314/502)、65.2%(285/437)、47.5%(94/198)和 12.1%(33/273)。

**2.2 产 ESBLs 菌株耐药表型** 1 612 株肠杆菌科细菌临床分离株对 15 种抗菌药物的耐药谱见表 1。产 ESBLs 肠杆菌科细菌菌株对多数抗菌药物的耐药率高于非产 ESBLs 菌株( $P <$

\* 基金项目:广东省科技计划项目(2009B030801284);广东省科技计划项目(2011B031800028)。

0.05);未发现对碳青霉烯类抗菌药物,如亚胺培南、美罗培南耐药的菌株。

表 1 产 ESBLs 和非产 ESBLs 菌株的耐药率比较[n(%)]

抗菌药物	产 ESBLs 菌株 (n=726)	非产 ESBLs 菌株 (n=886)
氨苄西林	726(100.0)	819(92.4)*
头孢西丁	137(18.9)	605(68.3)
头孢唑肟	726(100.0)	463(52.3)*
头孢呋辛	726(100.0)	541(61.1)*
头孢噻肟	696(97.4)	341(38.5)*
头孢他啶	309(37.8)	250(28.2)*
头孢吡肟	203(28.0)	112(12.6)*
氨曲南	672(93.8)	196(22.1)*
亚胺培南	0(0.0)	0(0.0)
左氧氟沙星	552(76.0)	287(32.4)*
庆大霉素	527(72.6)	480(54.2)*
妥布霉素	203(28.0)	196(22.1)*
复方新诺明	120(82.2)	463(52.3)*
美罗培南	0(0.0)	0(0.0)
哌拉西林/他唑巴坦	209(28.8)	112(12.6)*

\*: P<0.05,与产 ESBLs 菌株耐药率比较。

2.3 产 AmpC 菌株检出情况 经三维试验证实 187 株为产 AmpC 菌株,检出率为 11.6%(187/162),其中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌中产 AmpC 菌株检出率分别为 7.6%(38/502)、7.6%(33/437)和 42.5%(116/273)。

2.4 产 AmpC 菌株耐药表型 产 AmpC 菌株对除头孢吡肟、亚胺培南、复方新诺明、庆大霉素及妥布霉素以外的其他抗菌药物的耐药率达 100%,对头孢吡肟和复方新诺明的耐药率为 90%,对庆大霉素和妥布霉素的耐药率均高于 70%,未检出亚胺培南、美罗培南耐药菌株。

### 3 讨论

肠杆菌科细菌所致呼吸系统感染的发病率日益升高,产 ESBLs 及 AmpC 酶是此类细菌对 β-内酰胺类抗菌药物(如头孢菌素、青霉素等)耐药的最重要机制,且产上述两种酶的菌株检出率逐年上升,已成为除耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐万古霉素肠球菌(VRE)以外的院内感染主要致病菌<sup>[3-4]</sup>。因此,临床微生物室应更好地开展耐药监测,快速、有效地检测 ESBLs 及 AmpC 酶产酶情况,以便指导临床合理用药。

本研究采用 CLSI 于 2010 颁布的相关标准中所推荐的表型确证试验对 1 612 株肠杆菌科细菌临床分离株进行了 ESBLs 检测,检出产 ESBLs 菌株 726 株,检出率为 45.0%(726/1612),其中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌、阴沟肠杆菌中产 ESBLs 菌株检出率分别为 62.5%(314/502)、65.2%(285/437)、47.5%(94/198)和 12.1%(33/273);检出产 AmpC 酶菌株 187 株,其中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌中产 AmpC 菌株检出率分别为 7.6%(38/502)、7.6%(33/437)和 42.5%(116/273)。产酶株主要分离自重症监护病房和呼吸科送检标本,可能与上述科室的患者年龄较大、患有严重基础疾病等有关,也可能与广谱头孢菌素使用较多,抗

菌药物选择压力大,导致产 ESBLs 及 AmpC 酶菌株增多有关。有研究显示,产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染患者的治疗可选择头霉素类(如头孢西丁、头孢美唑等)、β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂复合物类或碳青霉烯类(如亚胺培南、美罗培南)抗菌药物<sup>[5]</sup>;产 AmpC 酶菌株对头霉素类及 β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂复合物类抗菌药物具有天然耐药性耐药;碳青霉烯类抗菌药物对 ESBLs 和 AmpC 酶都较稳定,是目前治疗革兰阴性杆菌感染最好的选择<sup>[6]</sup>。本研究未检出亚胺培南、美洛培南耐药肠杆菌科细菌,也证实了这一点。药敏试验显示,产 ESBLs 菌株对常用抗菌药物头孢噻肟、氨曲南耐药率均超过了 90%,而对头孢他啶的耐药率仅为 37.8%,说明在广州地区,检测产 ESBLs 肠杆菌科细菌的最佳作用底物是头孢噻肟和氨曲南,如以头孢他啶作底物筛选产 ESBLs 细菌,势必造成漏检,该结论与笔者前期研究结果一致<sup>[7]</sup>。本研究以 χ<sup>2</sup> 检验比较产酶株和不产酶株对 15 种抗菌药物的耐药率,发现两种细菌对除头孢西丁、美罗培南和亚胺培南外的其他抗菌药物的耐药率差异均有统计学意义(P<0.05),即产酶株的耐药率高于非产酶株。有研究建议,治疗产两种 β-内酰胺酶菌株所致感染,应首选碳青霉烯类抗菌药物,而治疗产某一种酶菌株所致感染可考虑联合用药<sup>[8-9]</sup>。

有研究发现 ESBLs 不能水解头霉素类抗菌药物<sup>[10]</sup>,但本研究结果提示,产 ESBLs 菌株对头孢西丁的耐药率为 18.9%,可能与细菌的细胞外膜通透性改变或细菌产生 AmpC 酶有关。在体外药敏试验中,产 ESBLs 菌株对左氧氟沙星的耐药率高达 76.0%,除可能与 DNA 旋转酶变异和外膜蛋白通透性降低而导致产诱导酶菌株对喹诺酮类抗菌药物耐药外,也与产 ESBLs 菌株所携带的 ESBLs 质粒上可同时携带有喹诺酮类抗菌药物耐药基因 qnr 有关,这有待进一步研究证实。

### 参考文献

- [1] 姚丽英,李国保,李沛,等.呼吸重症监护室产质粒介导 AmpC 酶和 ESBLs 细菌的耐药性及基因型[J].中国感染控制杂志,2011,10(2):92-96.
- [2] 张永标,张扣兴,唐英春,等.下呼吸道感染细菌产 AmpC 酶和超广谱内酰胺酶的检测[J].中国抗感染化疗杂志,2003,3(4):220-222.
- [3] 贾建安,姚杰,陶勇,等.多重 PCR 检测临床产 ESBLs 阴沟肠杆菌的耐药基因型研究[J].国际检验医学杂志,2010,31(4):317-319.
- [4] 涂婉,赵虎.阴沟肠杆菌染色体 ampD 基因定点突变致 AmpCβ-内酰胺酶由非持续高产型转变为持续高产型[J].国际检验医学杂志,2010,31(1):4-7,10.
- [5] 虞涛,李长振,鲍连生,等.武汉儿童医院住院患者质粒 AmpC 酶和超广谱 β-内酰胺酶分子流行病学研究[J].中华微生物和免疫学杂志,2007,27(8):710.
- [6] 周强,黄宪章,张文,等.147 株阴沟肠杆菌 AmpC 酶及 ESBLs 的表型测定[J].广东医学,2007,28(9):1444-1446.
- [7] 周强,张文,钟秀芳,等.第三代头孢耐药大肠埃希菌表型及基因型研究[J].广东医学,2008,29(11):1826-1828.
- [8] 刘文静,王瑶,刘勇,等.比阿培南等 3 种碳青霉烯类抗生素的体外抗菌活性[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(6):468-471.
- [9] 张肖,宋诗铎.2 株阴沟肠杆菌临床分离株对碳青霉烯类抗生素耐药机制的研究[J].中国抗生素杂志,2011,36(4):303-314.
- [10] 张阮章,卢月梅,李红林,等.大肠埃希菌质粒介导 AmpC 酶基因检测及耐药性分析[J].中国抗生素杂志,2011,36(1):53-55.