

• 临床检验研究论著 •

产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌感染分布和耐药性的分析^{*}

申月静, 兰英华, 李用国[△]

(哈尔滨医科大学第一临床医院感染科, 黑龙江哈尔滨 150001)

摘要:目的 分析和监测该院产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌(E. Coli)感染分布及对常用抗菌药物的耐药性。方法 连续观察 2008~2011 年本院 E. Coli 培养的药敏结果并对结果进行汇总及描述性分析。结果 4 年产 ESBLs E. Coli 检出率均大于 50%;产 ESBLs Coli 以咽拭子标本产生率最高。产 ESBLs 菌株耐药性大多高于非产 ESBLs 株($P<0.05$),产 ESBLs E. Coli 呈多药耐药现象,但产 ESBLs E. Coli 对一些抗菌药物耐药率有逐年降低的趋势。结论 产 ESBLs E. Coli 耐药情况严重,对已发现的对碳青霉烯类耐药的产 ESBLs E. Coli 应引起关注,可用耐药率逐渐降低的抗菌药物替换治疗耐药率增高的药物,加强细菌耐药监测可以及时发现临床分离细菌耐药性变化的趋势,为临床经验用药提供参考。

关键词: β -内酰胺酶类; 大肠埃希菌; 抗药性,微生物; 碳青霉烯类

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.13.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)13-1686-03

Analysis on infection distribution and drug resistance of extended-spectrum- β lactamases producing Escherichia coli^{*}

Shen Yuejing, Lan Yinghua, Li Yongguo[△]

(Department of Infection, First Affiliated Hospital of Haerbin Medical University, Haerbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: **Objective** To analyze and monitor the distribution of EBSLs-producing E. coli in our hospital and its resistance to commonly used antibacterial drugs. **Methods** The drug sensitivity test results of E. coli cultured in our hospital from 2008 to 2011 were continuously observed and performed the summary and the descriptive analysis. **Results** The detection rate of EBSLs-producing E. coli during these 4 years was more than 50%. The generation rate of ESBLs-producing E. coli from the pharyngeal swab samples was the highest. The drug resistance of EBSLs-producing E. coli was mostly higher than that of non-EBSLs-producing E. coli, the difference was statistically significant($P<0.05$). EBSLs-producing E. Coli showed the multi-drug resistant phenomenon. But the resistance rate of EBSLs-producing E. Coli to some antimicrobial drugs had the decreasing tendency year by year. **Conclusion** The drug-resistance situation of ESBLs-producing E. Coli is serious. The discovered carbapenems-resistance ESBLs-producing E. Coli should cause the concern. The antibacterial drugs with increased drug-resistance rate should be replaced by the antibacterial drugs with the gradually decreased drug resistance rate. Strengthening the bacterial drug resistance monitoring can timely discover the change trend of clinically isolated bacteria and has the important significance to provide reference for clinically empirical medication.

Key words: beta-lactamases; escherichia coli; drug resistance, microbial; carbapenems

大肠埃希菌(E. Coli)是造成医院感染的主要致病菌^[1]。近年来随着抗菌药物广泛使用, E. Coli 的耐药株不断产生甚至呈多药耐药现象,其中重要原因是产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌株增加,这给临床治疗带来很大困难。因此,监测 ESBLs E. Coli 的感染分布及耐药性具有重要意义。在本研究中,对哈尔滨医科大学第一临床医院细菌培养送检的 3 121 株 E. Coli 药敏培养结果进行统计,以了解 2008~2011 年产 ESBLs E. Coli 感染的分布特点及对常用抗菌药物的耐药性的变化,为合理使用抗菌药物提供参考。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 3 121 株 E. Coli 药敏培养结果均来自本院 2008~2011 年临床各科室所送的尿液、脓汁、痰、血液、穿刺液、分泌物、胆汁、引流管、咽拭子等标本,除外同一患者同一部位重复分离标本。其中产 ESBLs E. Coli 1 734 株,非产 ESBLs E. Coli 1 387 株。

1.2 实验方法 回顾性调查本院 2008~2011 年分离出的 E. Coli 的药敏培养结果,并对结果进行汇总及描述性分析产 ESBLs E. Coli 检出率变化、临床标本分布特点、及对常用抗菌药物的耐药性的变化。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,耐药率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 产 ESBLs E. Coli 的检出率 2008~2011 年 E. Coli 总株数分别为 685 株、722 株、899 株、815 株,其中 2008~2011 年产 ESBLs E. Coli 总株数分别为 371 株、403 株、493 株、467 株,ESBLs E. Coli 检出率分别为 54.2%、55.8%、54.8%、57.3%;从本调查中可以发现,本院 2008~2011 年产 ESBLs E. Coli 的检出率均大于 50%。

2.2 产 ESBLs E. Coli 的标本来源分布 尿中分离产 ESBLs E. Coli 株数最多 708 株,其次痰中分离出 272 株,血液中分离

^{*} 基金项目:黑龙江省自然科学基金重点项目(ZJY0601-02)。作者简介:申月静,女,在读硕士研究生,主要从事临床细菌耐药的研究。

[△] 通讯作者, E-mail:liyongguo@54dr.com。

出 265 株,穿刺液 172 株,分泌物 163 株,脓汁 84 株,胆汁 34 株,引流管 19 株,咽拭子 15 株,其他 2 株。咽拭子产 ESBLs 阳性率最高,为 93.8%,其次是痰为 76.4%,引流管为 73.1%,分泌物为 70.9%,穿刺液为 67.5%,胆汁为 60.7%,血液为 52.5%,脓汁为 50.3%,最低是尿为 47.0%。

2.3 产 ESBLs E. Coli 药敏试验结果 见表 1、2。

表 1 2008~2011 年非产 ESBLs 与产 ESBLs E. Coli 对抗菌药物的耐药率变化(%)

抗菌药物	2008 年		2009 年		2010 年		2011 年	
	非产 ESBLs	产 ESBLs	非产 ESBLs	产 ESBLs	非产 ESBLs	产 ESBLs	非产 ESBLs	产 ESBLs
氨苄西林	77.8	99.7	67.4	99.7	72.4	99.4	70.3	100.0
哌拉西林	50.6	100.0	19.2	93.5	22.2	99.2	16.4	84.9
阿莫西林/棒酸	41.3	81.4	28.6	73.7	35.1	88.6	ND	ND
氨苄西林/舒巴坦	47.5	94.6	27.8	79.0	30.7	87.2	25.3	80.9
头孢哌酮/舒巴坦	1.0	23.0	0.3	20.8	0.5	20.6	0.6	7.8
哌拉西林/他唑巴坦	6.4	11.6	0.9	10.4	0.5	6.1	0.3	3.7
头孢唑啉	26.4	100.0	13.3	99.7	18.2	90.8	43.5	99.6
头孢呋辛酯	ND	ND	ND	ND	7.5	100.0	5.8	90.9
头孢呋辛	23.8	100.0	8.3	99.5	8.5	99.8	5.8	89.8
头孢曲松	8.9	100.0	3.4	99.0	2.5	99.8	0.6	99.8
头孢他啶	1.0	100.0	2.2	99.3	2.0	99.2	0.9	62.7
头孢哌酮	20.0	99.7	8.3	94.7	12.2	100.0	ND	ND
头孢吡肟	0.3	100.0	1.6	98.8	0.8	98.0	0.3	51.0
头孢西丁	8.8	39.1	7.3	29.5	9.9	31.1	6.8	31.1
头孢替坦	0.4	14.7	2.0	3.9	0.3	4.6	0.0	3.1
氨曲南	2.5	99.7	2.8	99.3	10.4	99.2	1.1	99.7
亚胺培南	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.9
美洛培南	0.0	0.3	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.9
阿米卡星	13.4	25.1	5.6	14.1	6.2	12.6	2.6	6.2
庆大霉素	48.6	78.4	37.0	72.0	43.8	69.9	46.7	64.3
妥布霉素	32.7	56.7	14.3	45.3	15.2	41.9	10.6	31.9
环丙沙星	61.2	86.5	49.8	83.3	59.4	83.1	52.3	81.0
左氧氟沙星	54.2	85.6	45.9	80.0	53.2	74.5	48.3	73.9
呋喃妥因	8.8	19.3	5.7	16.7	4.0	10.7	0.9	11.5
复方磺胺甲噁唑	65.4	83.0	54.5	81.4	60.2	77.8	59.5	82.0
磷霉素	ND	ND	ND	ND	7.7	18.2	5.5	27.4

ND:此项无数据。

表 2 2008~2011 年非产 ESBLs 与产 ESBLs E. Coli 对 26 种抗菌药物耐药率比较(%)

抗菌药物	ESBLs(－)		ESBLs(＋)		χ^2	<i>P</i>
	非耐药率	耐药率	非耐药率	耐药率		
氨苄西林	28.1	71.9	0.3	99.7	32.558	<0.05
哌拉西林	73.6	26.4	5.7	94.3	96.333	<0.05
阿莫西林/棒酸	65.9	34.1	19.6	80.4	43.166	<0.05
氨苄西林/舒巴坦	67.7	32.3	14.8	85.2	57.852	<0.05
头孢哌酮/舒巴坦	99.5	0.5	82.5	17.5	16.790	<0.05
哌拉西林/他唑巴坦	98.1	1.9	92.4	7.6	3.789	>0.05
头孢唑啉	77.1	22.9	2.7	97.3	114.083	<0.05
头孢呋辛酯	93.3	6.7	4.5	95.5	155.922	<0.05
头孢呋辛	88.8	11.2	2.8	97.2	43.622	<0.05

续表 2 2008~2011 年非产 ESBLs 与产 ESBLs E. Coli 对 26 种抗菌药物耐药率比较(%)

抗菌药物	ESBLs(－)		ESBLs(＋)		χ^2	<i>P</i>
	非耐药率	耐药率	非耐药率	耐药率		
头孢曲松	96.3	3.7	0.2	99.8	184.615	<0.05
头孢他啶	98.5	1.5	10.3	89.7	156.843	<0.05
头孢哌酮	86.8	13.2	2.1	97.9	146.270	<0.05
头孢吡肟	99.3	0.7	14.0	86.0	146.984	<0.05
头孢西丁	91.7	8.3	67.8	32.2	18.000	<0.05
头孢替坦	99.5	0.5	94.0	6.0	3.752	>0.05
氨曲南	95.5	4.5	0.4	99.6	181.952	<0.05
亚胺培南	100.0	0.0	99.7	0.3	0.000	>0.05
美洛培南	100.0	0.0	99.6	0.4	0.000	>0.05

续表 2 2008~2011 年非产 ESBLs 与产 ESBLs E. Coli 对 26 种抗菌药物耐药率比较 (%)

抗菌药物	ESBLs(-)		ESBLs(+)		χ^2	P
	非耐药率	耐药率	非耐药率	耐药率		
阿米卡星	93.2	6.8	86.1	13.9	2.607	>0.05
庆大霉素	55.7	44.3	29.7	70.3	13.790	<0.05
妥布霉素	82.8	17.2	57.5	42.5	15.695	<0.05
环丙沙星	44.1	55.9	16.8	83.2	17.195	<0.05
左氧氟沙星	49.6	50.4	21.9	78.1	17.014	<0.05
呋喃妥因	95.6	4.4	86.2	13.8	6.105	<0.05
复方磺胺甲噁唑	40.2	59.8	19.0	81.0	10.602	<0.05
磷霉素	94.0	6.0	74.4	25.6	14.881	<0.05

非耐药率:敏感率+中介率。

3 讨 论

革兰阴性杆菌中 E. Coli 的感染已排首位^[1],临床分离的 ESBLs E. Coli 已较为普遍,ESBLs 是 E. Coli 耐药的主要原因,携带 β -内酰胺酶的质粒通过转导、接合、转化等形式在患者和医院之间及不同菌株之间相互传播,耐药基因融合形成多药耐药,导致临床高病死率及高比率持续性定植^[2]。虽然世界各地都有产 ESBLs E. Coli 的报道,由于不同地区医院患者来源和抗菌药物使用情况不同,ESBLs E. Coli 耐药性各有特点,但地区间分布差异有统计学意义^[3-7]。

3.1 产 ESBLs E. Coli 的感染分布特点 本院 2008~2011 年产 ESBLs E. Coli 总分离率为 55.6%,比孔海深等^[8]报道的 40.3%还要高,应引起临床医生极大关注。尿、痰、血液标本感染 ESBLs E. Coli 标本量最多,这与其他文献报道的一致^[5]。虽然尿的标本量最多但 ESBLs 阳性率只有 47.0%。产 ESBLs E. Coli 在标本来源中以咽拭子标本阳性率最高为 93.8%,其次是痰标本为 76.4%。因此,对于呼吸道感染 ESBLs E. Coli 患者应重点加以防护,严格消毒,防止院内感染的传播。

3.2 产 ESBLs E. Coli 的耐药性分析 从本院 4 年临床分离的 3 121 株 E. Coli 耐药监测结果可看出以下耐药性变迁趋势。首先,产 ESBLs E. Coli 与非产 ESBLs E. Coli 对多种抗菌药物均有不同程度的耐药性,产 ESBLs 株耐药率大多高于非产 ESBLs 株($P<0.05$),且产酶菌株多为多药耐药菌株,产 ESBLs E. Coli 对广谱青霉素的氨苄西林、哌拉西林的耐药率目前已达 84.9%~100.0%,对单环类抗菌素耐药率高达 90.0%以上。近年来临床广泛使用头孢类抗菌药物,使得产 ESBLs E. Coli 对第 1~4 代头孢菌素耐药率均达 50.0%以上,而头孢他啶(100.0%~62.7%)、头孢吡肟(100.0%~51.0%)耐药率却有逐年降低的趋势,这可能与临床选用抗菌素种类有关。其次,尿路感染的最常见病原菌为 E. Coli,E. Coli 对喹诺酮类药物耐药率高这与施保华^[9]报道的一致,虽本院环丙沙星(86.5%~81.0%)、左氧氟沙星(85.6%~73.9%)对产 ESBLs E. Coli 耐药率有逐年降低的趋势,但是临床应用中还是要调整喹诺酮类使用频率,减少耐药菌株出现。因氨基糖苷类抗菌药物有较多不良反应,目前临床中应用较少,这就使得氨基糖苷类抗菌药物的耐药率持续降低如:阿米卡星(25.1%~6.2%)、庆大霉素(78.4%~64.3%)、妥布霉素(56.7%~31.9%),氨基糖苷类中阿米卡星对产 ESBLs E. Coli 有较高的抗菌活性。目前,碳青霉烯类抗菌药物仍是治疗多重耐药肠杆

菌科致病菌感染的最后防线,然而,随着碳青霉烯类药物在临床中的应用,本院已出现耐碳青霉烯类 ESBLs E. Coli,这与张丽等^[10]报道的不同,本院亚胺培南、美洛培南的耐药率为 0.2%~0.9%,对已发现的耐碳青霉烯类耐药的 ESBLs E. Coli 菌应引起关注,为减少对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性,对于特定部位的感染可用非碳青霉烯类药物替换治疗^[11]。头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、阿莫西林/棒酸均为加酶的抑制剂类抗菌药物,但哌拉西林/他唑巴坦敏感率高于头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林、舒巴坦、阿莫西林、棒酸,提示他唑巴坦对 β -内酰胺酶抑制作用强于舒巴坦、棒酸,与相关文献报道一致^[12]。头孢类抗菌药物如头孢西丁、头孢替坦对于产 ESBLs E. Coli 也具有较好的抗菌作用。从本院 2008~2011 年分离的产 ESBLs E. Coli 总体上对各类抗菌药物的耐药情况还是很严重的,可用耐药率逐渐降低的抗菌药物替换治疗耐药率增高的药物。目前对于产 ESBLs E. Coli 感染的治疗,亚胺培南、美洛培南、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星、头孢替坦、呋喃妥因等有相对较好的抗菌作用。

总之,临床医师要根据药敏试验结果及患者病情合理选用抗菌药物,同时加强细菌耐药监测可以及时发现临床分离细菌耐药性变化的特点,为临床经验用药提供参考。

参考文献

[1] 崔兰英,路娟,陈淑兰,等. 2002~2007 年临床常见革兰阴性杆菌耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(9):1139-1142.

[2] Alessandra C. Resistance Plasmid Families in Enterobacteriaceae[J]. Antimicroblal Agents And Chemotherapy,2009,53(6):2227-2238.

[3] 施金玲,蔡璇,孙端阳,等. 湖北地区三级医院近 5 年大肠埃希菌的耐药性变迁[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(13):1927-1928.

[4] Hirakata Y,Matsuda J,Miyazaki Y,et al. Regional variation in the prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2005,52(4):323-329.

[5] 何晓峰,刘金禄,邵端芳,等. 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌感染及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(6):1239-1241.

[6] Ibrahim ME,Bilal NE,Magzoub MA,et al. Prevalence of Extended-spectrum β -Lactamases-producing Escherichia coli from Hospitals in Khartoum State,Sudan[J]. Oman Med J,2013,28(2):116-120.

[7] 肖永红,王进. 2006~2007 年 Mohnarin ICU 病原菌耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(9):1223-1227.

[8] 孔海深,汪宝贵,顾毅,等. 超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的耐药性[J]. 中华检验医学杂志,2000,23(1):22-24.

[9] 施保华. 产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌对喹诺酮类药物的耐药性观察[J]. 中国医药指南,2011,9(1):82-83.

[10] 张丽,张小兵,张丽华,等. 我院外科肠杆菌科细菌感染分布及耐药性变迁[J]. 中国抗生素杂志,2011,37(11):861-866.

[11] Fournier D,Chirouze C,Leroy J,et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing Escherichia coli infections[J]. Med Mal Infect,2013,43(1):62-66.

[12] 刘俊峰,庚俐莉,王承敏,等. 三种含 β -内酰胺酶抑制剂的复合抗菌药物对产 ESBLs 菌体外抗菌活性比较[J]. 临床军医杂志,2009,37(5):914-916.