

• 论 著 •

两种肠球菌致泌尿专科医院重症患者尿路感染的耐药性对比分析

范玉君

(广东省深圳市中山泌尿外科医院检验科, 广东深圳 518043)

摘要:目的 研究粪肠球菌和屎肠球菌致该院重症患者尿路感染现状并对其耐药性进行对比分析,为临床合理选用抗菌药物提供依据。方法 收集 2011 年 1 月至 2014 年 12 月重症患者尿路感染分离的 172 株肠球菌进行分析,用法国生物梅里埃 ATB 微生物鉴定仪鉴定肠球菌,采用纸片扩散法(K-B)进行药敏试验,利用 Whonet 5.6 软件分析处理试验数据。结果 共分离肠球菌 172 株,其中粪肠球菌和屎肠球菌的分离率分别是 68.0%(117 株)和 32.0%(55 株);药敏试验表明 2 种肠球菌对利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁、替加环素都较敏感(耐药率小于 5.0%),除这 4 种药物外,对其余 12 种抗菌药物耐药性差异有统计学意义($P<0.05$);共检出 5 株耐万古霉素肠球菌,其中 3 株粪肠球菌,2 株屎肠球菌,耐利奈唑胺的粪肠球菌 3 株,屎肠球菌 1 株。结论 从该院重症患者尿液标本中分离出的肠球菌多重耐药严重,2 种肠球菌的耐药性存在菌种差异,临床应加强细菌监测,治疗肠球菌感染时首选利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁、替加环素。

关键词:肠球菌; 重症患者; 尿路感染; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.14.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)14-2015-03

Comparative analysis of two patients with severe drug resistance of urinary tractnosocomial infection in the department of urology of Enterococcus induced

Fan Yujun

(Department of Clinictal Laboratory, Zhongshan Urological Hospital, Shenzhen Guangdong 518043, China)

Abstract:Objective Research of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium to our hospital in patients with severe urinary tract infection status and to compare the resistance, to provide a basis for clinical rational use of antimicrobial agents. **Methods** From 2011 January — 2014 December in our hospital with severe urinary tract infections in patients with isolated 172 strains of Enterococcus were analyzed, with the French bioMerieux ATB microorganism identification instrument identification of Enterococcus, using the disc diffusion method (K-B) was used in drug sensitivity test, by using WHONET 5.6 software test data analysis and processing. **Results** A total of 172 strains of Enterococcus, the separation of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium rates were 68.0% (117 strains) and 32.0% (55 strains); drug sensitive test showed that two kinds of Enterococcus to Linezolid, vancomycin, Ti Koa Laing, tigecycline are more sensitive (resistance rate $< 5\%$), in addition to these 4 drugs, for the other 12 kinds of antimicrobial resistance has significant difference ($P<0.05$); there were 5 strains of vancomycin resistant Enterococcus, the 3 strains of Enterococcus faecalis, 2 strains of Enterococcus faecium, Nailinai temozolomide of 3 strains of Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium strain. **Conclusion** Multi drug resistant Enterococcus isolated from our hospital in patients with severe in urine samples of serious, there are two kinds of resistance strain differences in Enterococcus, we should strengthen the monitoring of clinical bacteria, Linezolid, vancomycin, Ti Koa Laing, tigecycline preferred treatment of Enterococcus infections.

Key words: Enterococcus; severe patients; urinary tract infection; drug resistance

重症监护患者由于病情重,加上新型抗菌药物、免疫抑制剂以及各种侵入性治疗手段在重症监护领域的广泛应用,易发生感染,尤其是多重耐药菌(MDROs)的感染,而且患者一旦发生感染,又加重病情,甚至危及生命。肠球菌是人类肠道和泌尿生殖道的正常菌群,为院内感染的重要病原菌,在需氧革兰阳性球菌中,它是仅次于葡萄球菌的致病菌,可以引起尿路感染、腹腔感染、败血症等^[1]。其中尿路感染为肠球菌所致感染中最为常见的,其发生多与留置导尿管、其他器械操作和尿路结构异常有关。肠球菌对多种抗菌药物天然耐药和获得性耐药,由其引起的难治性感染已引起普遍关注。本研究通过分析 2011 年 1 月至 2014 年 12 月共 4 年间本院重症患者尿路感染分离的 172 株肠球菌对常用 16 种抗菌药物的耐药特征,为临床治疗肠球菌引起的感染提供依据,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株来源 试验菌株为 2011 年 1 月至 2014 年 12 月 4 年间本院重症患者送检中段尿培养分离的 172 株菌株,其中男

122 例,女 50 例;年龄 27~94 岁,平均(42.0±9.0)岁。多数伴有基础疾病,如恶性肿瘤、手术创伤、高血压、糖尿病、脑外伤、车祸伤、肺结核等。所有患者均使用过抗菌药物、侵入性操作等治疗。诊断参照中华人民共和国卫生部试行的医院感染诊断标准^[2]。

1.1.2 质控菌株 大肠埃希菌 ATCC 25922、金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 和粪肠球菌 ATCC 29212 购自卫生和计划生育委员会临床检验中心,室内质控所有结果均在 CLSI 规定范围内。

1.1.3 仪器与试剂 仪器采用法国生物梅里埃 ATB 微生物鉴定仪,上海恒宇 35℃ 恒温培养箱,山东 BIOBASE 生物安全柜,上海力申 Heal ForceCO₂ 培养箱;血平板、含 5% 羊血的 MH 平板、MH 平板和 16 种药敏纸片为英国 Oxoid 公司产品;其他试剂如氧化酶、凝固酶、触酶试剂、快速革兰染色液、配套的鉴定相关试剂板条均购自法国生物梅里埃股份有限公司。

1.2 方法

1.2.1 菌种鉴定及药敏试验 标本按操作规程接种、培养^[3],直接划种血平板,35℃ 培养 18~24 h,分离单个菌落;所有实验菌株均经常规方法鉴定,必要时采用法国生物梅里埃 ATB

微生物鉴定仪鉴定,药敏分析以纸片扩散法(K-B法)进行抗菌药物敏感试验,操作及结果的判定严格按照美国临床实验室标准化委员会(CLSI)的规则及标准执行。定量培养标准为革兰阳性菌大于或等于 10⁴ CFU/mL,革兰阴性菌大于或等于 10⁵ CFU/mL,剔除同一患者相同部位分离的重复菌株。

1.3 统计学处理 采用 Whonet 5.6 软件进行统计学分析;采用 SPSS19.0 软件进行数据处理,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病原菌分布 标本均来源于重症监护室(ICU)患者,共分离肠球菌 172 株,其中粪肠球菌和屎肠球菌的分离率分别是 68.0%(117 株)和 32.0%(55 株)。

2.2 2 种肠球菌耐药率比较 2 种肠球菌对利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁、替加环素都较敏感(耐药率小于 5.0%),除这 4 种药物外,对其余 12 种抗菌药物耐药性差异有统计学意义($P<0.05$),屎肠球菌对氨苄西林、链霉素(高浓度)、庆大霉素(高浓度)、环丙沙星、左氧氟沙星、红霉素、呋喃妥因、青霉素 G、利福平耐药率均明显高于粪肠球菌,差异有统计学意义($P<0.05$),只有对四环素、氯霉素、奎奴普丁/达福普汀的耐药率粪肠球菌高于屎肠球菌($P<0.05$),172 株肠球菌对 16 种抗菌药物的耐药率见表 1。

表 1	2 种肠球菌对常用抗菌药物的耐药性[n(%)]	
抗菌药物	粪肠球菌(n=117)	屎肠球菌(n=55)
氨苄西林	29(24.8)	51(92.7)
链霉素(高浓度)	49(41.9)	28(50.9)
四环素	87(74.4)	20(36.4)
万古霉素	3(2.6)	2(3.6)
替考拉宁	2(1.7)	2(3.6)
庆大霉素(高浓度)	51(43.6)	36(65.5)
环丙沙星	40(34.2)	52(94.5)
左氧氟沙星	42(35.9)	51(92.7)
利奈唑胺	3(2.6)	1(1.8)
氯霉素	19(16.2)	5(9.1)
红霉素	101(86.3)	51(92.7)
呋喃妥因	22(18.8)	24(43.6)
青霉素 G	12(10.3)	52(94.5)
利福平	72(61.5)	47(85.5)
奎奴普丁/达福普汀	110(94.0)	13(23.6)
替加环素	0(0.0)	0(0.0)

2.3 2 种肠球菌对万古霉素和利奈唑胺的药敏检测结果 4 年共检出 5 株耐万古霉素肠球菌,其中 3 株粪肠球菌,2 株屎肠球菌,耐利奈唑胺的粪肠球菌 3 株,屎肠球菌 1 株。未检出对两者均耐药的菌株,见表 2。

表 2	粪肠球菌和屎肠球菌对万古霉素和利奈唑胺的药敏结果[n(%)]			
菌种	n	耐万古霉素	耐利奈唑胺	两者均敏感
粪肠球菌	117	3(2.6%)	3(2.6%)	111(94.9%)
屎肠球菌	55	2(3.6%)	1(1.8%)	52(94.5)

3 讨 论

肠球菌是人类正常菌群的一部分,为条件致病菌。近年来,其引起的医院感染呈增多趋势,已引起医学界的广泛关注。尿路是肠球菌最常见的感染部位,国内调查表明尿路感染病原菌中,肠球菌是仅次于大肠埃希菌的第 2 位病原菌,其危险因素多为留置导尿管、尿路器械操作、尿路结构异常^[4]。张秀珍等^[5]总结了与肠球菌相关的感染,10%的尿道感染和 16%的

院内感染与肠球菌有关,也是第三位导致菌血症的病原菌。重症患者导致肠球菌感染的主要危险因素^[6]有:(1)肠球菌由于细胞壁坚韧对多种抗菌药物具有天然耐药或获得性耐药的性质,易引起交叉感染;(2)重症患者机体免疫力低下,年老体弱,有严重的基础疾病,属于条件致病菌的易感染人群;(3)临床上大量使用的广谱抗菌药物、糖皮质激素和免疫抑制剂可造成菌群失调,致使发生继发性感染;(4)治疗时经常需要进行侵入性操作,如导尿管、泌尿道结构异常等,医疗器械易污染,增加了感染的机会。因此,做好 ICU 院内感染的各项控制措施对降低肠球菌感染率的发生具有重要意义,在治疗和诊断泌尿系统感染时,要首先考虑到肠球菌感染的可能性。

从重症患者中分离的 172 株肠球菌主要为粪肠球菌和屎肠球菌,分离率分别是 68.0%(117 株)和 32.0%(55 株)。肠球菌属由于其细胞壁坚韧,对许多抗菌药物表现为固有耐药,其耐药性包括获得性耐药、固有耐药及耐受性 3 种。肠球菌属与其他临床上重要的革兰阳性菌相比,具有更强的天然耐药性,而且也更易被诱导产生新的耐药性;几乎所有肠球菌均对头孢菌素、克林霉素、磺胺类、低浓度氨基糖苷类及部分 β -内酰胺类抗菌药物天然耐药^[7]。其耐药机制非常复杂,既有染色体介导的天然性固有耐药,又有染色体外遗传单位(如质粒、转座子、噬菌体等)携带外来 DNA 片段导致的获得性耐药^[8]。通过对 117 株粪肠球菌和 55 株屎肠球菌的耐药率比较两者有很大差异,与文献^[9]报道相一致。屎肠球菌耐药性要普遍高于粪肠球菌,可能由于屎肠球菌产生的 N-乙酰转移酶对各类抗菌药物耐药有关^[10]。差异最大的是氨苄西林、青霉素 G 和奎奴普丁/达福普汀,三者对粪肠球菌的耐药率分别为 24.8%、10.3%和 94.0%,而对屎肠球菌的耐药率分别为 92.7%、94.5%和 23.6%;环丙沙星、左氧氟沙星对粪肠球菌及屎肠球菌的耐药率也有较大差别,分别为 34.2%、35.9%及 94.5%、92.7%,可见粪肠球菌对两者的耐药率要明显低于屎肠球菌;呋喃妥因对粪肠球菌的耐药率为 18.8%,要远远低于对屎肠球菌的耐药率 43.6%;对于红霉素、利福平而言,二者对粪肠球菌及屎肠球菌的耐药率有明显差别,但耐药率都大于 60.0%;链霉素(高浓度)、庆大霉素(高浓度)对粪肠球菌及屎肠球菌的耐药率分别为 41.9%、43.6%及 50.9%、65.5%,都大于 40.0%,肠球菌对氨基糖苷类抗菌药物呈天然低水平耐药,但对氨基糖苷类高水平耐药,预示氨基糖苷类抗菌药物与青霉素或万古霉素联合治疗效果不佳,此点对临床选择抗菌药物及抗菌药物的联合使用具有指导意义;值得注意的是四环素、奎奴普丁/达福普汀和氯霉素对于粪肠球菌的耐药率(74.4%、94.0%、16.2)要明显高于对屎肠球菌耐药率(36.2%、23.6%和 9.1%),国内对此也有相关研究和报道^[11],可见肠球菌属中不同菌种对抗菌药物耐药性不同。因此临床微生物室鉴定肠球菌应鉴定到种,便于指导临床用药,在治疗时应根据耐药特点及菌种间的耐药性差异来选择相应的治疗方案。本试验中,2 种肠球菌对利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁、替加环素都较耐药(耐药率小于 5.0%),差异无统计学意义($P>0.05$),与伍万等^[12]报道较为接近,可作为临床治疗的首选药物。

本次实验中,肠球菌对万古霉素和利奈唑胺有较高的耐药性。94.9%(111 株)的粪肠球菌和 94.5%(52 株)的屎肠球菌对 2 种抗菌药物同时耐药,但 4 年共检出 5 株耐万古霉素肠球菌,其中 3 株粪肠球菌,2 株屎肠球菌,4 株耐利奈唑胺的肠球菌,其中粪肠球菌 3 株,屎肠球菌 1 株。应引起重视,临床应严格监管万古霉素的使用,避免耐万古霉素菌株的出现和蔓延。利奈唑胺在体外对粪肠球菌及屎肠球菌均有较好的抑菌活性,其主要原因可能是利奈唑胺通过与细菌 23S(下转第 2018 页)

3 讨 论

KPN 在人体的上呼吸道、肠道等多个部位均有定植, 机体免疫力低下时, 可引起呼吸道、泌尿道、消化道等多个部位感染, 是引起院内感染的重要致病菌。目前 KPN 的耐药机制主要包括: 产生 β-内酰胺酶、生物被膜的形成、抗菌药物主动外排、外膜孔蛋白的缺失等, 而抗菌药物耐药基因的水平播散是多药耐药菌株临床增多的重要原因^[3]。

肺病科和 ICU 分别是 KPN 分离率最高和 ESBLs 阳性 KPN 检出率最高的科室, 说明 KPN 是下呼吸道及年老体弱者感染的重要病原菌, 这些科室的患者普遍存在免疫力低下、病程较长、同时应用多种药物治疗及有创性诊疗操作等危险因素, 这与国内外报道一致^[4-5], 而且可能是患者上呼吸道内的 KPN 下行进入下呼吸道而引起感染所致。因此, 对以上科室的患者尤其是对免疫力低下、频繁使用抗菌药物且有其他基础疾病的老年人应特别注意加强口腔的护理, 尽量避免 KPN 下行感染。

892 份 KPN 标本中, 痰液及咽拭子检出最多, 表明其主要引起呼吸道感染, 与国内文献报道一致^[6], 而痰液 ESBLs 阳性菌株检出率最高, 与国内报道基本一致^[7-8], KPN 产 ESBLs 株占标本总量的 40.92%, 与韦衍莉等^[9]所报道的结果较接近。KPN 是临床常见的产 ESBLs 的典型细菌, 通过质粒介导产生耐药, 容易出现多重耐药及严重的医院感染, 故其所引起的感染及耐药状况越来越受到关注。

KPN 无论是否产 ESBLs, 对亚胺培南、美罗培南均最敏感, 可作为治疗重症感染患者的首选药物; 对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦均比较敏感, 与文献报道相一致^[5,10]; 对氨苄西林的耐药率接近 100%, 可能是 KPN 对氨苄西林具天然耐药性所致。而 ESBLs 阳性 KPN 对头孢唑啉、哌拉西林、头孢曲松等抗菌药物严重耐药, 建议临床不要将其作为抗感染治疗的首选, 应用与否应视患者药敏结果而定。值得注意的是, 亚胺培南、美罗培南都属于碳青霉烯类抗菌药物, 虽然该

类药物对 β-内酰胺酶具有较高的稳定性的独特结构, 但是随着医院泛耐药 ABA 及耐亚胺培南 ABA 检出率呈逐年上升趋势, 泛耐药菌株对多种抗菌药物几乎全部耐药, 仅对黏菌素和多黏菌素 B 敏感, 应引起临床高度重视。

由于 KPN 的耐药机制较为复杂, 为了有效地预防 KPN 耐药菌株的增长, 建议临床医师应依据药敏试验结果合理选用有效的抗菌药物, 对降低 KPN 感染和多重耐药的发生率以及有效控制医院感染具有重要意义。

参考文献

[1] 张丽华, 杜蓉. 国际疾病分类应用导引[J]. 华南国防医学杂志, 2008, 22(1): 62-63.

[2] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 754-869.

[3] 黄妙娟. 探讨肺炎克雷伯菌临床感染的护理方式及对 β-lactams 药物耐药性的主决定因素[J]. 北方药学, 2013, 10(1): 86-87.

[4] 王雪静. 医院感染肺炎克雷伯菌的分布及耐药性分析[J]. 内蒙古中医药, 2014, 5(1): 70-71.

[5] 洪亚明. 348 株肺炎克雷伯菌感染的临床分布与耐药性分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(9): 836-838.

[6] 余艳芳, 惠燕霞, 林玉萍, 等. 262 株肺炎克雷伯菌感染的临床分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8): 910-911.

[7] 刘淑芬, 张红香, 孙成俊, 等. 痰液及尿液中产超广谱 β-内酰胺酶肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J]. 当代医学, 2014, 20(1): 47-48.

[8] 陈小芬. 产超光谱 β-内酰胺酶肺炎克雷伯菌的检测与耐药分析[J]. 中国现代医生, 2010, 48(2): 99-100.

[9] 韦衍莉, 陈如寿, 范志刚, 等. 373 株肺炎克雷伯菌的分布及耐药分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 34(17): 2211-2212.

[10] 叶军盼, 罗利飞. 下呼吸道肺炎克雷伯菌 ESBLs 的检测及耐药性分析[J]. 检验与临床, 2011, 49(1): 76-77.

(收稿日期: 2015-03-10)

(上接第 2016 页)

核糖体核酸的 50S 亚基结合, 抑制 70S 起始复合物的形成, 作用于细菌蛋白质合成的起始阶段, 最终产生抑制作用, 可用于治疗耐万古霉素的屎肠球菌感染^[13]。本院已分离到耐利奈唑胺的菌株, 且国内也有文献报道分离出对利奈唑胺耐药的肠球菌^[14], 虽然对万古霉素和利奈唑胺同时耐药的情况极少见, 但近年来, 国内已有屎肠球菌同时耐万古霉素和利奈唑胺的报道^[15]。为避免出现更多的耐药株, 防止耐药菌的蔓延, 临床医生应合理用药, 在选择抗菌药物时不能追求高、新, 严格把握使用利奈唑胺的适应证, 杜绝滥用抗菌药物。

总之, 由肠球菌引起的重症患者尿路感染已日益严重, 耐药菌株及多重耐药菌株增加较快, 并有种属的差别, 给临床治疗带来了很大的困难。临床医生应做好预防措施, 积极治疗基础疾病, 提高机体免疫力, 减少侵入性操作, 合理使用抗菌药物、糖皮质激素和免疫抑制剂, 在治疗肠球菌属细菌引起的感染时, 应根据分离菌株的菌种和耐药特点合理选择抗菌药物, 减少经验用药, 才能有效控制其在临床的感染和流行。

参考文献

[1] 陆明钢, 董学君, 王颖. 肠球菌致尿路感染的现状研究[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(4): 409-411.

[2] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-316.

[3] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[S]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2008: 770-774.

[4] 唐晓丹, 李光辉, 吴菊芳. 肠球菌感染研究现状[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(3): 221-224.

[5] 张秀珍, 朱德妹. 临床微生物检验问与答[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 93-95.

[6] 鲍彩丽, 范倩燕, 吴迪. 安图医院尿路感染患者中段尿中分离出的粪肠球菌和屎肠球菌的耐药性分析[J]. 检验医学, 2014, 29(1): 38-41.

[7] 吴艳艳, 邓敏. 肠球菌属医院感染的耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(20): 4362-4363.

[8] 姜锋, 姜凯, 邢志广, 等. 肠球菌所致泌尿系统感染的耐药性分析[J]. 现代预防医学, 2012, 39(19): 5101-5102.

[9] 喻茂文. 临床肠球菌分布及耐药性检测[J]. 检验医学, 2012, 27(6): 524-526.

[10] 陈丽娜, 瞿亚红, 许小敏. 尿路感染病原菌中肠球菌属细菌的分布及药敏分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(11): 2871-2872.

[11] 王德, 苏琪, 王丽. 184 株肠球菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(2): 160-163.

[12] 伍万, 江荣林, 马伟斌, 等. 医院获得性肠球菌属感染临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(4): 922-924.

[13] 尹利娟, 王文惠. 2010~2012 年肠球菌感染临床分布及耐药性分析[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(5): 311-313.

[14] 章义利, 戴凌燕, 潘利伟, 等. 利奈唑胺耐药而万古霉素敏感的屎肠球菌 1 例[J]. 温州医学院学报, 2009, 39(2): 140-143.

[15] 杨青, 俞云松, 倪语星, 等. 2009 年中国 CHINET 肠球菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(6): 421-425.

(收稿日期: 2015-02-28)