

• 论 著 •

儿童患者中常见肠杆菌科细菌药敏分析

徐建民, 周丽银

(云浮市妇幼保健院, 广东 527300)

摘要:目的 了解 2013~2014 年本院儿童患者中常见肠杆菌科的细菌药敏分析及产 ESBL 的肠杆菌科细菌的流行情况, 为今后医院临床合理用药提供参考。方法 常规方法分离培养临床病原菌, 肠杆菌科菌株分布及其耐药性进行统计分析。结果 共分离出常见肠杆菌科细菌 530 株, 其中大肠埃菌占 38.87% 和肺炎克雷伯菌占 32.08%, 敏感性最高的抗菌药物为碳青霉烯类; 超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)阳性的肠杆菌科细菌, 大肠埃希菌阳性率为 32.04%, 肺炎克雷伯菌为 20%, 两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 儿童肠杆菌科细菌感染中大肠埃菌和肺炎克雷伯菌占主要, 两者 ESBL 导致的耐药问题也日趋严重, 应引起重视。碳青霉烯类仍是肠杆菌科细菌最敏感的药物, 抗菌药物治疗应依据细菌学指导, 选择敏感药物。

关键词: 肠杆菌科; 抗菌药物; 药敏试验; 超广谱 β -内酰胺

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.14.051

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)14-2068-03

Analysis of bacterial drug susceptibility of common enterobacteriaceae in pediatric patients

Xu Jianmin, Zhou Liyin

(Maternal and Children Health Hospital of Yunfu City, Guangdong 527300, China)

Abstract: Objective To summarize the bacterial drug susceptibility of common enterobacteriaceae in pediatric patients and the epidemic status of the extended spectrum beta-lactamases(ESBLs) during 2013 and 2014 in our hospital in order to guide the clinical application of antibacterial drugs. **Methods** Routine methods of isolation and culture were performed and the distribution of enterobacteriaceae with resistance were statistically analyzed with the software. **Results** A total of 530 isolates were collected in the hospital in which was 32.08% Klebsiella pneumonia and 38.87% Escherichia coli. The most sensitive drug of Enterobacteriaceae was carbapenems. ESBLs positive rate in Escherichia coli and Klebsiella pneumonia were 32.04% and 20%. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Escherichia coli and Klebsiella pneumonia were the common enterobacteriaceae in pediatric patients. Carbapenems remained very high activity against Enterobacteriaceae. However, the carbapenems resistance strains have been appeared that should pay attention. Antibiotic therapy should be based on the guidance of bacteriology to select sensitive drugs.

Key words: enterobacteriaceae; antibiotics; antimicrobial susceptibility test; extended spectrum beta-lactamases

随着抗菌药物在临床的广泛应用, 细菌耐药性明显上升。如何合理应用抗菌药物, 是临床上亟待解决的问题。尤其是儿童, 机体自身调节功能、生理功能尚未充分发育, 对药物的反应一般比较敏感, 易受药物影响, 因此, 儿科的合理用药更为重要。目前缺乏儿童中产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)革兰阴性杆菌的流行病学研究^[1]。本文主要研究本院住院儿童患者中常见肠杆菌科的细菌药敏分析及儿童患者中产 ESBLs 的肠杆菌科细菌的流行情况, 及时了解该类病原菌的分布特点及其对抗菌药物的耐药情况, 对指导临床合理用药非常重要。通过对本院 2013~2014 年临床儿童患者分离的 530 株肠杆菌科病原菌的感染分布及耐药性进行了统计分析, 现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2013 年 1 月至 2014 年 11 月在本院住院及门诊就诊儿童患者, 年龄 1~7 岁, 其中男 270 例, 女 260 例, 临床标本(痰培养、咽拭子培养、血培养等)分离的 530 株肠杆菌科细菌, 剔除同一患者同一部位分离的重复菌株。

1.2 细菌培养与鉴定方法 细菌接种、培养与鉴定方法按照《全国临床检验操作规程》第 3 版进行操作。细菌培养的培养皿由广州市迪景生物公司生产。菌种鉴定与药敏试验仪器: 采用法国生物梅里埃半自动细菌鉴定仪 ATB LETTORE IAF

020993。血培养瓶及鉴定板条、药敏板条均法国生物梅里埃生产。

1.3 药敏试验分析方法 药敏试验采用 MIC 法, 结果解释按美国临床和实验室标准化研究所(CLSI) 2011 年抗菌药物敏感性解释标准, 折点判定按 CLSI2012 年规定折点, 判定耐药、中介和敏感(本研究结果将中介和耐药一并划分为耐药), 比较不同细菌的对药物敏感率的变化。质量控制: 以标准大肠埃希氏菌 ATCC25922 和肺炎克雷伯菌 ATCC700603 作质控菌株。每次质控结果符合 CLSI 的质控要求。菌株均购自卫生部临床检验中心。

1.4 统计学处理 应用 WHONET 5.5 软件统计数据和 SPSS 13.0 软件进行数据分析。采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 530 株肠杆菌科细菌构成 肠杆菌科细菌分布居前 5 位的肠杆菌科细菌分别为大肠埃菌 206 株, 占 38.87%; 肺炎克雷伯菌 170 株, 占 32.08%; 弗氏柠檬酸杆菌 47 株, 占 8.87% 产气肠杆菌 42 株, 占 7.92%; 阴沟肠杆菌 35 株, 占 6.6%; 其他肠杆菌科细菌(包括变形杆菌属, 沙雷杆菌属, 伤寒杆菌属, 产酸克雷伯菌等肠杆菌科细菌)30 株, 占 5.66%, 详见表 1。

表 1 530 株肠杆菌科细菌构成

病原菌	株数	构成比(%)
大肠埃希菌	206	38.87
肺炎克雷伯菌	170	32.08
弗氏柠檬酸杆菌	47	8.87
产气肠杆菌	42	7.92
阴沟肠杆菌	35	6.60
其他肠杆菌科细菌	30	5.66
总计	530	100.00

2.2 500 株前 5 位肠杆菌科细菌对常见抗菌药物敏感率 肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物如亚胺培南和美罗培南最敏感, 本院目前未出现有耐亚胺培南和美罗培南的菌株; 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌肺炎亚种对青霉素类、阿莫西林、哌拉西林、替卡西林基本耐药, 对 β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂复合物类: 阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦, 替卡西林/克拉维酸基本敏感, 大肠埃希菌对青霉素类和对 β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂复合物类耐药率差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表 2。

表 2 500 株肠杆菌科细菌对常见抗菌药物敏感率(%)

抗菌药	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌肺炎亚种	产气肠杆菌	阴沟肠杆菌	弗氏柠檬酸杆菌
阿莫西林	22.30	4.70	9.50	14.29	10.00
阿莫西林/克拉维酸	89.30	84.70	—	—	—
替卡西林	33.00	—	61.90	78.57	26.67
替卡西林/克拉维酸	85.40	84.70	76.19	92.86	73.33
哌拉西林	29.10	14.12	57.14	78.57	23.33
哌拉西林/他唑巴坦	97.00	95.29	71.43	85.71	93.33
头孢西丁	100.00	85.88	—	—	—
头孢噻吩	45.40	67.06	4.70	0	13.33
头孢呋辛	48.50	67.05	47.62	28.57	40.00
头孢他啶	65.90	70.00	85.71	78.57	80.00
头孢噻肟	62.10	69.41	80.95	78.57	53.33
头孢吡肟	66.10	71.76	95.24	92.86	80.00
美罗培南	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
亚胺培南	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
复方磺胺甲噁唑	46.60	71.76	90.48	85.71	46.67
奈替米星*	87.30	98.82	100.00	100	83.33
庆大霉素*	66.90	94.11	90.48	92.86	63.33
环丙沙星*	80.60	90.58	100.00	92.86	60.00
妥布霉素*	71.80	100.00	100.00	100	26.67
阿米卡星*	80.58	97.60	85.71	92.86	70.00

*: 为氨基糖苷类; 阿米卡星、庆大霉素、奈替米星、妥布霉素及氟喹诺酮类和环丙沙星不能常规用于儿童; —: 常见肠杆菌科细菌的天然耐药, 未统计药敏试验结果。

2.3 大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌产对其 ESBLs 的情况 ESBLs 阳性的肠杆菌科细菌, 大肠埃希菌阳性率为 32.04%, 肺炎克雷伯菌肺炎亚种为 20%。两者差异有统计学意义($P<$

0.05), 详见表 3。

表 3 大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)的情况

病原菌	<i>n</i>	ESBLs(+)	ESBLs(—)
大肠埃希菌	206	66(32.04%)	140(67.96%)
肺炎克雷伯菌	170	34(20.00%)	136(80.00%)

3 讨 论

2013~2014 年本院儿童患者中常见肠杆菌科细菌分布居前 5 位的分别为大肠埃菌占 38.87%; 肺炎克雷伯菌占 32.08%; 弗氏柠檬酸杆菌占 8.87%。产气肠杆菌占 7.92%; 阴沟肠杆菌占 6.6%; 其他肠杆菌科细菌占 5.66%。大肠埃菌和肺炎克雷伯菌共占了 70.94%, 占肠杆菌科细菌的大部分。因此, 对大肠埃菌和肺炎克雷伯菌感染的儿童患者用药的, 应引起重视。

根据《抗菌药物临床应用管理办法》规定, 氟喹诺酮类不能用于儿童临床用药, 氨基糖苷类不适用于门诊患儿。阿米卡星、庆大霉素、奈替米星、妥布霉素、环丙沙星对肠杆菌科细菌的敏感性都高, 但因不能常规用于儿童, 相对于成年患者, 可用于儿童的有效抗菌药物更为局限, 几乎没有针对碳青霉烯类抗菌药物耐药肠杆菌科细菌(CRE)感染的新抗菌药物上市^[2]。儿童抗感染药物主要集中在青霉素、半合成青霉素、头孢菌素和中成药等安全性较高的品类。而大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对青霉素类敏感率: 阿莫西林分别为 22.30% 和 4.70%, 哌拉西林分别为 29.10% 和 14.12%、替卡西林分别为 33.00% 和天然耐药(详见表 2), 在临床上已基本上耐药。但对 β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂复合物类: 阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦, 替卡西林/克拉维酸敏感率达 84% 以上, 敏感率高。因此, 可以优先考虑用 β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂复合物类药物。肠杆菌属、柠檬酸杆菌属对阿莫西林/克拉维酸天然耐药, 这可能与这些菌属的细菌较易产生持续高产或诱导性头孢菌素酶, 从而对绝大部分 β-内酰胺类药物形成天然耐药有关^[3]。如果是肠杆菌属、柠檬酸杆菌属引起的感染, 则不考虑用 β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂复合物类药物, 而应考虑对其敏感的其他药物, 如头孢第三代。弗氏柠檬酸杆菌, 产气肠杆菌, 阴沟肠杆菌对第一代头孢菌素敏感率, 分别是 4.70%、0.00% 和 13.33% 与第三代、第四代头孢菌素敏感率差异有统计学意义($P<0.05$), 因此头孢三代是首选。头孢西丁对大肠埃希菌、克雷伯菌属有较好的抗菌活性, 分别为 100.00% 和 85.88%。

对于大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌感染的儿童患者用药, 特别是 ESBLs 阳性的大肠埃菌和肺炎克雷伯菌感染的儿童患者的用药, 应引起重视。肠杆菌科细菌对第一代头孢菌素敏感率较低, 但对 β-内酰胺酶较稳定的第三代、第四代头孢菌素敏感率较高。而由于有些肠杆菌科细菌产 ESBLs, 导致细菌对 β-内酰胺类抗菌药物耐药, 这也是大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的主要耐药机制之一^[4]。非产 ESBLs 菌株对头孢菌素的耐药率远低于产 ESBLs 菌株, 说明大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对第 3 代头孢菌素的耐药机制主要是产 ESBLs^[5]。在最近的我国报道的 12 家医疗机构的细菌耐药率统计中, 大肠杆菌的产酶率高达 73.6%, 肺炎克雷伯菌为 42.8%^[6]。而 Mohnarin 2009 年度广东地区细菌耐药监测中, 在大肠埃希菌(下转第 2072 页)

显高于健康对照组 ($P<0.001$),说明机体感染 HBV 后,在 HBV 特异性抗原的刺激下,体内 IL-33 及 IL-18 水平较健康对照组升高,说明 HBV 感染时机体可能刺激细胞产生 IL-33 及 IL-18 并释放到细胞外。IL-33 及 IL-18 血清含量可能与肝脏组织损伤程度相关,损伤程度越重 IL-33 及 IL-18 含量越高,提示可能在 HBV 感染时 IL-33 及 IL-18 促进了炎症的发生。

综上所述,IL-33 及 IL-18 可能是通过促进机体 Th2 型细胞免疫应答的发生,主要是增强了 Th2 型细胞的活化和增加了 Th2 型细胞因子的表达水平。破坏 Th1/Th2 动态平衡,促进肝脏细胞损伤,使肝脏炎症进一步加重。国内报道 IL-18 参与了 HBV 的感染病理也不是特别清楚,尤其是 IL-33 是否参与了 HBV 的感染病理过程,国内鲜见报道,根据本文研究,随着乙肝患者血清细胞因子 IL-33 及 IL-18 水平的明显变化,可以间接判断乙肝病情严重程度,因此检测 IL-33 及 IL-18 可能有助于预测及判断乙肝发作患者的临床转归,并有望用于判断患者病情和预后。因此进一步深入研究 IL-33 与乙型肝炎的作用机制,可能为乙肝抗病毒及免疫调节治疗提供新思路。

参考文献

[1] Huang Z, Velkinburgh JC, Ni B, et al. Pivotal roles of the interleukin-23 /T helper 17 cell axis in hepatitis B[J]. Liver Int, 2012, 32 (6):894-901.

[2] Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion; implication in anti-hepatitis B virus therapy[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18(3):246-252.

[3] 邹晓毅,姚云清. 机体清除乙型肝炎病毒免疫机制研究新进展[J]. 国外医学病毒学分册, 2005, 12(1):42-43.

[4] Wu JF, Wu TC, Chen CH, et al. Serum levels of interleukin-10 and interleukin-12 predict early spontaneous hepatitis B virus E antigen seroconversion[J]. Gastroenterology, 2010, 138(1):165-167.

[5] Umeda M, Marusawa H, Seno H, et al. Hepatitis B virus infection in lymphatic tissues in inactive hepatitis B carriers[J]. J Hepatol, 2005, 42(6):806-812.

[6] Rank MA, Koboyashi T, Kozaki H, et al. IL-33-activated dendritic cells induce an atypical TH2-type response[J]. Allergy Clin Immunol, 2009, 123(10):1047-1054.

[7] Komai M, Gilchrist DS, McKenzie AN, et al. IL-33 activates B1-cells and exacerbates contact sensitivity[J]. Immunol, 2011, 186 (24):2584-2591.

[8] Volarevic V, Mitrovic M, Milovanovic M, et al. Protective role of IL-33/ST2 axis in Con A-induced hepatitis[J]. J Hepatol, 2012, 56 (1):26-33.

[9] Wang Q, Zhou J, Zhang B, et al. Hepatitis B virus induces IL-23 production in antigen presenting cells and causes liver damage via the IL-23 /IL-17 axis[J]. PLoS Pathog, 2013, 9(6):e1003410.

[10] Li Y, Shi Y, Chen J, et al. Association of polymorphisms in interleukin-18 and interleukin-28B with hepatitis B recurrence after liver transplantation in Chinese Han population[J]. Int J Immunogenet, 2012, 39(4):346-352.

[11] Weng HL, Cai WM, Wang BE, et al. Clinical study of anti-hepatic fibrosis effect of IFN-gamma in patients with chronic hepatitis B [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2003, 83(11):943-947.

(收稿日期:2015-02-20)

(上接第 2069 页)

和克雷伯菌属中,产 ESBLs 菌的检出率分别为 47.7% 和 42.6%^[7],这两种细菌产 ESBLs 菌检出率差不多,而有的医院产 ESBL 的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌检出率分别为 59.9% 和 74.1%^[8]。肺炎克雷伯菌 ESBL 的检出率明显高于其他地区报道,而本院儿童患者 ESBLs 阳性的肠杆菌科细菌,大肠埃希菌阳性率为 32.04%,肺炎克雷伯菌为 20%。明显低于整体水平,由此可见,不同地区存在差异。这也体现本院的儿童肠杆菌科细菌较少产 ESBLs 的,这对院内感染的控制较好。而根据本院的检测,大肠埃希菌产 ESBLs 与肺炎克雷伯菌相比较,两者差异有统计学意义 ($P<0.05$),这说明儿童大肠埃希菌产 ESBLs 高于肺炎克雷伯菌,耐药率更为严峻,容易成为临床流行耐药菌株。现在儿童肠杆菌科细菌感染中 ESBL 导致的耐药问题也日趋严重,携带 CTX-M-15 型 ESBL 的 ST131 型大肠埃希菌成为临床流行菌株,这可能与 β -内酰胺类药物为临床治疗儿童尿路感染的一线药物,而氟喹诺酮类药物不能常规用于儿童有一定关系^[1]。因此需要加强抗菌药物应用的管理,特别是儿童的用药。

亚胺培南是目前治疗肠杆菌感染最有效的药物,显示出良好的敏感性^[9]。有研究表明大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药率最低^[7],本研究与其一致,本院目前未出现有耐亚胺培南和美罗培南的菌株。碳青霉烯类抗菌药物耐药肠杆菌科细菌(CRE)感染在儿童中是一个少见但严重的问题。

因此临床医生应严格控制抗菌药物使用,减少耐药菌株产生。

参考文献

[1] 秦晓华. 儿童患者中产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌的流行情况及分子特征[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5):404.

[2] 马莹. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌:儿童患者中出现的新问题[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(4):154.

[3] 张小兵,张丽,张丽华,等. 5 538 株肠杆菌科细菌感染分布及其耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(5):337-380.

[4] 严海明,梁敏锋,邓伟豪,等. 近三年同期几种常见致病菌的耐药性变迁分析[J]. 热带医学杂志, 2014, 14(7):864-866.

[5] 周迎端. 3 种第 3 代头孢菌素对常见肠杆菌科细菌的体外抗菌活性比较[J]. 中国药业, 2013, 22(1):26-27.

[6] 陈艳华. 肠杆菌科细菌产 ESBLs、AmpC 酶和碳青霉烯酶的研究进展[J]. 医学检验与临床, 2014, 25(1):63-66.

[7] 卓超,苏丹虹,钟南山. Mohnarín 2009 年度报告:广东地区细菌耐药监测[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(7):551-560.

[8] 周伟,母丽媛,苏敏,等. 2011 年四川大学华西第二医院细菌耐药性监测[J]. 华西医学, 2013, 28(1):71-75.

[9] 瞿婷婷,俞云松,魏泽庆,等. 杭州市五家医院万古霉素耐药肠球菌耐药转座子结构及分子分型[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31 (6):628-634.

(收稿日期:2015-02-26)