

• 临床研究 •

# 陕西某院产 $\beta$ -内酰胺酶阴沟肠杆菌的耐药性分析

刘林波<sup>1</sup>, 耿朝萌<sup>1</sup>, 郭瑞林<sup>2△</sup>

(陕西中医学院: 1. 医学技术系; 2. 第二附属医院检验科, 陕西咸阳 712000)

**摘要:**目的 分析陕西中医学院第二附属医院阴沟肠杆菌的流行现状与耐药性, 为临床合理用药提供依据。方法 收集 2011 年 10 月至 2014 年 10 月该院分离的 142 株阴沟肠杆菌, 通过改良三维试验检测产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)和  $\beta$ -内酰胺酶(AmpC), 使用纸片扩散(K-B)法进行药敏试验。结果 142 株阴沟肠杆菌中, 产 ESBLs 或 AmpC 酶共 74 株(52.11%), 其中单产 ESBLs 的 48 株(33.80%), 单产 AmpC 酶的 18 株(12.68%), 同时产 2 种酶的 8 株(5.63%)。检出阴沟肠杆菌较高的科室为 ICU 和妇科, 构成比分别为 38.03%、23.94%, 痰液和尿液检出菌株构成比分别为 54.93%、25.35%。药敏结果显示, 产 ESBLs 或 AmpC 阴沟肠杆菌对亚胺培南 100.0% 敏感, 对其他 12 种抗菌药均产生不同程度的耐药。结论 产 ESBLs 或 AmpC 阴沟肠杆菌对二、三代头孢菌素高度耐药, 重症患者可首选碳青霉烯类药物, 轻、中度患者可依据药敏结果选择头霉素类、 $\beta$ -内酰胺类/AmpC 抑制剂, 加强耐药菌株的监测, 积极控制院内感染是目前控制含耐药基因菌株产生和传播的有效方法。

**关键词:** 阴沟肠杆菌;  $\beta$ -内酰胺酶; 耐药性; 超广谱  $\beta$ -内酰胺酶

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.19.042

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2015)19-2875-02

随着现代感染类型的变迁, 常见致病菌由以往强毒株感染为主转变为条件致病菌感染为主, 相应的治疗方案也更加个体化、复杂化。阴沟肠杆菌属于肠杆菌科肠杆菌属, 是肠道条件致病菌成员, 在临床细菌感染性疾病中占重要地位。近年来, 由于细菌在持续的  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的应用下, 被诱导产生活跃的、并不断变异的  $\beta$ -内酰胺酶(AmpC)<sup>[1]</sup>, 其中产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)和 AmpC 是阴沟肠杆菌的 2 种重要耐药机制<sup>[2]</sup>。为了给临床提供有效的用药方案, 本研究对陕西中医学院第二附属医院近 3 年临床分离的产 ESBLs 和 AmpC 酶阴沟肠杆菌的分布和耐药状况进行分析, 现报道如下。

## 1 材料与与方法

**1.1 菌株来源** 2011 年 10 月至 2014 年 10 月从本院各类临床标本中分离出的 142 株阴沟肠杆菌, 均是不同患者首次分离菌。

**1.2 仪器与试剂** 细菌鉴定系统为法国梅里埃 API 鉴定系统, 抗菌药敏纸片购自英国 Oxoid 公司, 所用药敏质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922, 购自原卫生部临床检验中心。

### 1.3 耐药菌株的表型检测

**1.3.1 AmpC 酶和 ESBLs 的检测** 参照《全国临床检验操作规程(第 3 版)》进行接种、培养。改良三维试验检测 AmpC 酶和 ESBLs: 用大肠埃希菌 ATCC25922 配置 0.5 的麦氏比浊液, 均匀涂布于水解酪蛋白(MH)平板上, 在中央贴上 30  $\mu$ g 头孢西丁(FOX)纸片和 30  $\mu$ g 头孢曲松(CRO)纸片, 二者相距 20 mm, 用无菌手术刀片在两纸片中间划一条沟槽, 加入 40  $\mu$ L 待测菌株的 AmpC 粗提液(反复冻融法)<sup>[3]</sup>, 再距 CRO 纸片小于 5 mm 处切开一放射状沟槽, 加入 36  $\mu$ L 酶粗提液和 4  $\mu$ L 2 mmol/L 的邻氯西林(CLO), 置 35  $^{\circ}$ C 孵育过夜, 观察结果<sup>[4]</sup>。

**1.3.2 结果判定** 若加酶粗提液的沟槽与 FOX 抑菌环交界处出现中断或变形生长现象, 则为 AmpC 酶阳性; 若加酶粗提液和 CLO 的沟槽与 CRO 抑菌环交界处出现中断或变形生长现象, 则为 ESBLs 阳性; 若 FOX 和 CRO 抑菌环与两沟槽交界处都出现中断或变形生长现象, 则表明该菌同时产 AmpC 酶和 ESBLs。

**1.4 统计学处理** 采用 Whonet5.6 软件进行数据处理及统

计学分析。

## 2 结果

**2.1 耐药菌株的临床分离率** 142 株阴沟肠杆菌, 产 ESBLs 或 AmpC 酶菌株共 74 株, 检出率为 52.11%, 其中 48 株单产 ESBLs, 18 株单产 AmpC 酶, 8 株 2 种酶均产生。

**2.2 阴沟肠杆菌在各科室的构成比** 阴沟肠杆菌检出株数较多的科室依次为 ICU、妇科、呼吸内科。142 株阴沟肠杆菌在各科室的具体分布见表 1。

表 1 阴沟肠杆菌在各科室的构成比[n(%)]

科室	构成比
门诊	8(5.63)
ICU	54(38.03)
呼吸内科	22(15.49)
骨科	14(9.86)
妇科	34(23.94)
儿科	8(5.63)
其他	2(1.41)

**2.3 阴沟肠杆菌标本类型分布情况** 142 株阴沟肠杆菌在痰液中检出最多, 占 54.93%(78 株), 其次为尿液, 占 25.35%(36 株), 分泌物 14.08%(20 株), 咽拭子 5.63%(8 株)。

**2.4 药敏结果** 142 株阴沟肠杆菌对 13 种抗菌药物的耐药率见表 2。

表 2 142 株阴沟肠杆菌对 13 种抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	产 AmpC 菌 (n=18)	产 ESBLs 菌(n=48)	产 ESBLs 和 AmpC 酶 菌(n=8)	不产酶菌 (n=68)
头孢吡辛	100.0	100.0	100.0	13.0
头孢噻肟	100.0	100.0	100.0	28.0
头孢他啶	100.0	67.0	100.0	9.0
头孢吡肟	11.0	42.0	100.0	3.0

△ 通讯作者, E-mail: szefjyk@126.com.

续表 2 142 株阴沟肠杆菌对 13 种抗菌药物的耐药率 (%)

抗菌药物	产 AmpC 菌 (n=18)	产 ESBLs 菌(n=48)	产 ESBLs 和 AmpC 酶 菌(n=8)	不产酶菌 (n=68)
头孢西丁	100.0	17.0	100.0	6.0
哌拉西林 / 三唑巴坦	78.0	10.0	63.0	3.0
头孢哌酮 / 舒巴坦	100.0	13.0	100.0	7.0
氨曲南	100.0	100.0	100.0	18.0
亚胺培南	0.0	0.0	0.0	0.0
庆大霉素	33.0	40.0	75.0	13.0
阿米卡星	44.0	58.0	75.0	16.0
左氧氟沙星	83.0	67.0	88.0	12.0
复方磺胺甲噁唑	44.0	69.0	100.0	22.0

### 3 讨 论

阴沟肠杆菌是一种条件致病菌,一般易引起泌尿道、呼吸道和伤口等部位的感染,是院内感染常见的致病菌<sup>[5-6]</sup>。近年来,由于抗菌药物的广泛使用,筛选出的产酶菌株具有较高的交叉耐药和多重耐药,特别是三代头孢菌素极易诱导细菌变为去阻遏持续高产 AmpC 酶<sup>[7]</sup>。产 ESBLs 及 AmpC 可由质粒携带通过结合、转化、转导等方式传递给细菌,接触性传播是其主要传播途径,也可发生垂直传播。产 AmpC 阴沟肠杆菌耐药菌株逐渐增多的主要原因在于临床工作者经验性、盲目性使用抗菌药物,尤其是三代头孢菌素;实验室对耐药菌株的监测强度不够;消毒隔离措施不规范等<sup>[8]</sup>。

本院 142 株阴沟肠杆菌,检出 74 株(52.11%)产 ESBLs 或 AmpC 酶菌,48 株(33.80%)单产 ESBLs,18 株(12.68%)单产 AmpC,8 株(5.63%)2 种酶均产生。检出阴沟肠杆菌株数在各科室中以 ICU(38.03%)和妇科(23.94%)较为多见;各类标本中以痰液(54.93%)和尿液(25.35%)检出居多。说明 ICU 中患者通常由于患有基础性疾病,免疫力较低,且常有侵入性操作,并使用大量的抗菌药物,容易发生条件致病菌导致的呼吸道、泌尿系感染;阴沟肠杆菌也是肠道寄居菌群,容易发生泌尿生殖道感染。药敏结果中,产 ESBLs 或 AmpC 阴沟肠杆菌对亚胺培南 100.0%敏感,未发现耐药菌株。单产 AmpC 酶菌株对二、三代头孢及头孢西丁 100.0%耐药,但四代头孢头孢吡肟耐药率(11.0%)较低,对庆大霉素、阿米卡星、复方磺胺甲噁唑耐药率低于 50.0%,对 2 种含酶抑制剂抗菌药物敏感性较差。单产 ESBLs 菌株对头孢唑肟、头孢噻肟、氨曲南的耐药率达 100.0%,对头孢他啶耐药率为 67.0%,四代头孢菌素头孢吡肟耐药率达 42.00%。但 2 种含酶抑制剂抗菌药物耐药率(11.0~13.0%)和头孢西丁耐药率(17.0%)较低。产 AmpC 和产 ESBLs 菌对左氧氟沙星耐药率均超过 60.0%,因此喹诺酮类已经不适用于经验性治疗。不产酶菌株对 13 种药物的耐药率明显低于产酶菌株。

临床研究结果表明,产 ESBLs 和 AmpC 阴沟肠杆菌对碳青霉烯类药物有很高敏感性,尽管亚胺培南具有很强的酶诱导作用<sup>[9]</sup>,目前主要用于重度感染患者。头霉素类对 ESBLs 的稳定性较好,但对产 AmpC 酶菌耐药,因此,头霉素类在临床

上主要用于产 ESBLs 敏感菌株所致的轻、中度感染患者<sup>[10]</sup>。不同的 β-内酰胺类/AmpC 抑制剂合剂体外药物敏感性差异较大,仅用于轻、中度感染的患者<sup>[11]</sup>。AmpC 对头霉素类耐药且不被酶抑制剂抑制。同时产 AmpC 和 ESBLs 菌株表现为对头孢菌素类、头霉素类、加酶抑制剂类均耐药,目前只能使用碳青霉烯类药物,但长期使用碳青霉烯类也会导致耐药<sup>[12]</sup>,治疗碳青霉烯类耐药菌株引起感染的抗菌药物目前包括多黏菌素、替加环素、磷霉素等,虽然这些药物体外药敏试验敏感性较好,但尚缺乏足够的临床经验。

值得指出的是,实验室应重视产 AmpC 肠杆菌的监测,肠杆菌感染时 ESBLs 和 AmpC 的同步监测更为重要。一旦发现同时产 ESBLs 或 AmpC 的肠杆菌感染就应及时控制,并对此类感染患者进行隔离;女性患者重视泌尿生殖道护理;医护人员应强化手部卫生,防止院内耐药菌株感染的爆发流行;用药的同时应连续监测,及时根据药敏结果调整治疗方案。

### 参考文献

- [1] 产超广谱 β-内酰胺酶细菌感染防治专家委员会. 产超广谱 β-内酰胺酶细菌感染防治专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2010,2(2):207-214.
- [2] Ben-Ami R, Rodriguez-Bano J, Arslan H, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(5):682-690.
- [3] Coudron PM. Detection of AmpC Beta-Lactamases among Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Proteus mirabilis Isolates at a Veterans Medical Center[J]. J Clin Microb, 2000, 38(5):1791-1796.
- [4] 陈明,李克诚,吴文兵. 改良三维试验同时检测阴沟肠杆菌中的 AmpC 酶和超广谱 β-内酰胺酶[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(24):1509-1510.
- [5] Andrade LN, Minarini LA, Pitondo-Silva A, et al. Determinants of beta-lactam resistance in meningitis-causing Enterobacteriaceae in Brazil[J]. Can J Microbiol, 2010, 56(5):399-407.
- [6] 姚振国,范秋连,汪洪,等. 呼吸内科产 AmpC 酶阴沟肠杆菌感染的耐药性调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(5):724-726.
- [7] 沈定霞,罗燕萍,曹敬荣,等. 肺炎克雷伯菌和产酸克雷伯菌中 ESBLs 和 AmpC 酶基因的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(8):850-852.
- [8] 李丽琴. β-内酰胺酶大肠埃希菌感染情况及控制措施[J]. 辽宁医学杂志, 2014, 28(4):186-188.
- [9] 刘军,李国明. 阴沟肠杆菌耐药机制的研究进展[J]. 国外医药:抗生素分册, 2009, 30(2):49-53.
- [10] 贺毅,陆坚. 治疗产 ESBLs 细菌感染的研究进展[J]. 国外医药:抗生素分册, 2012, 33(4):145-150.
- [11] 周华,李光辉,陈伯义,等. 中国产超广谱 β-内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(9):1847-1856.
- [12] 沈一芳,叶光勇. 阴沟肠杆菌引起碳青霉烯类抗菌药物耐药及传播的机制研究进展[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(18):2346-2348.

(收稿日期:2015-07-12)