

• 论 著 •

1 042 例尿路感染致病菌分布及耐药性分析*

刘 恋, 丁银环, 张开炯, 向成玉, 张 毅, 杨 葵, 杨 洁, 宋 敏, 吴泽才, 刘靳波[△]

(西南医科大学附属第一医院检验科, 四川泸州 646000)

摘 要:目的 研究泌尿系统感染常见致病菌的分布及耐药情况, 指导临床合理使用抗菌药物。方法 回顾性分析 2013~2015 年该院泌尿外科住院病历, 对泌尿感染患者的细菌培养及药敏结果进行统计分析。结果 共检出 1 042 株致病菌, 革兰阴性菌占总细菌数的 79.0%, 革兰阳性菌占 15.3%, 真菌占 5.7%。其中革兰阴性菌以大肠埃希菌为主, 革兰阳性菌以肠球菌属为主。革兰阴性菌对于头孢曲松、头孢噻肟、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑、环丙沙星、氨基曲南、头孢吡肟耐药率均比较高, 对于哌拉西林-他唑巴坦、亚胺培南的耐药率低于 6.0%; 革兰阳性菌对万古霉素、利奈唑胺、呋喃妥因均较敏感, 对克林霉素、红霉素、头孢曲松的耐药率较高(>70.0%)。结论 临床在选择抗菌药物时应充分结合细菌培养及药敏结果, 合理使用抗菌药物。

关键词: 尿路感染; 耐药性; 抗菌药物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.006

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)21-2964-04

Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in 1 042 cases with urinary tract infection*

LIU Lian, DING Yinhan, ZHANG Kaijiong, XIANG Chengyu, ZHANG Yi,

YANG Kui, YANG Jie, SONG Min, WU Zecai, LIU Jinbo[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Southwest Medical

University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in patients with urinary tract infection, and to provide evidence for clinical application of antibiotics. **Methods** Records of patients with urinary tract infection in the hospital from January 2013 to December 2015 in the department of urinary surgery were selected and analyzed retrospectively. The drug resistance test was performed and the results were statistically analyzed. **Results** A total of 1 042 strains of the bacteria were isolated in 3 years. Gram-negative bacilli were the most common pathogen in urinary tract infection, which accounted for 79.0%. And gram-positive bacilli accounted for 15.3%, and fungi accounted for 5.7%. Escherichia coli were the most common gram-negative bacilli. Enterococcus bacteria were the predominant pathogen of gram-positive bacteria. Candida albicans were the predominant pathogen of fungi. The rates of drug resistance of Gram-negative bacilli for ceftriaxone, cefotaxime, levofloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole, ciprofloxacin, aztreonam and ceftazidime were higher. And the rates of drug resistance of Gram-negative bacilli for piperacillin/tazobactam and imipenem were lower than 6.0%. Gram-positive bacilli were found to be sensitive to vancomycin, linezolid and nitrofurantoin, and the rates of drug resistance of Gram-positive bacilli for clindamycin, erythromycin and ceftriaxone were higher than 70.0%. **Conclusion** Escherichia coli are still the main pathogens of urinary tract infections. Clinical use of antibiotics should be combined of the results of bacterial culture and drug sensitivity.

Key words: urinary tract infection; drug resistance; antibiotics

泌尿感染是泌尿系统常见疾病之一。近年来, 由于泌尿外科各种微创术的不断发展及诊治时的侵入性操作, 尿路感染发生率逐年增加, 我国泌尿外科感染约占医院感染的 20.0%^[1]。虽然抗菌药物仍在不断研发和推广使用, 尿路感染已得到一定程度的控制, 但也导致耐药率的不断上升。如何降低医院尿路感染率, 减少患者痛苦及经济负担, 是医院管理及临床医师关心的问题。为有效检测泌尿外科致病菌的分布及耐药率变化情况, 笔者回顾性分析 2013~2015 年本院泌尿外科住院患者尿液培养标本中分离出的病原菌及其药敏性, 为指导临床合理使用抗菌药物提供依据。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 尿液培养病原菌来自 2013~2015 年本院泌

尿外科住院及门诊患者, 标本为清洁中段尿或者膀胱穿刺尿, 严格按照临床操作规程进行培养。尿路感染诊断标准参照《医院感染诊断标准》, 符合诊断标准的基础疾病包括: 前列腺增生、泌尿系结石、肾积水、泌尿道骑跨伤、前列腺癌等。共获得 1 042 例尿液标本, 其中女性患者 479 例, 年龄 6~95 岁, 年龄中位数为 53.3 岁; 男性患者 563 例, 年龄 0~91 岁, 年龄中位数为 64.4 岁。

1.2 方法 留取清洁中段尿或者膀胱穿刺所得尿液, 采用 10 μ L 接种环将尿液标本分别接种于血琼脂平板及麦康凯平板, 35 $^{\circ}$ C 培养 18~24 h。当培养结果为革兰阴性菌计数大于 10⁵ cfu/mL, 革兰阳性菌计数大于 10⁴ cfu/mL 则表明有诊断意义。随后挑取目标菌落进行鉴定及药敏试验。质控菌株采用

* 基金项目: 四川省学术和技术带头人培养基金(15031); 四川大学与泸州市人民政府战略合作项目(2013CDLZ-S15)。

作者简介: 刘恋, 女, 技师, 主要从事微生物耐药机制方面的研究。 [△] 通讯作者, E-mail: liujb7203@163.com。

金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、大肠埃希菌(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC27853),标准菌株均购自卫生部临检中心。

1.3 细菌鉴定及药敏 采用西门子 MicroScan WalkAway 96 Plus 微生物分析仪进行细菌鉴定及药敏,补充药敏采用纸片扩散法(K-B法),药敏结果严格按照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2014 年制定的最新规则及标准进行判读。

1.4 统计学处理 数据分析采用 SPSS20.0,计数资料采用率表示。

2 结 果

2.1 病原菌分布 共分离病原菌 1 042 株,其中革兰阴性菌 823 株(占 79.0%),包括大肠埃希菌 551 株(占 52.9%)、阴沟肠杆菌 54 株(占 5.2%)、产酸克雷伯菌 51 株(占 4.9%)、肺炎克雷伯菌 46 株(占 4.4%)、奇异变形杆菌 33 株(占 3.2%)、铜绿假单胞菌 23 株(占 2.2%)、其他 65 株(占 6.1%);革兰阳性菌 160 株(占 15.3%),包括粪肠球菌 82 株(占 7.9%)、屎肠球菌 34 株(占 3.3%)、金黄色葡萄球菌 21 株(占 2.0%)、其他 23 株(占 2.2%);真菌 59 株(占 5.7%),包括白色念珠菌 32 株(3.1%)、热带念珠菌 11 株(1.1%)、克柔念珠菌 9 株(0.8%)、其他 7 株(0.7%)。数据显示,2013~2015 年阴沟肠杆菌、产酸克雷伯菌呈增长趋势,分别为 4.8%、5.3%、5.6%及 3.0%、5.6%、6.6%;粪肠球菌、金黄色葡萄球菌感染率则相对降低,分别为 8.6%、8.2%、6.6%及 2.8%、2.6%、0.3%;金黄色葡萄球菌及真菌在 2015 年感染率有所降低。见表 1。

2.2 主要革兰阴性菌药敏结果 在革兰阴性菌的常规用药

中,氨曲南、头孢曲松、四环素、头孢噻肟耐药率均较高,革兰阴性菌对于加酶抑制剂类及碳青霉烯类抗菌药物耐药率相对较低。见表 2。

表 1 2013~2015 年细菌分布情况[n(%)]			
病原菌	2013 年	2014 年	2015 年
革兰阴性菌			
大肠埃希菌	211(53.1)	172(50.3)	168(55.4)
阴沟肠杆菌	19(4.8)	18(5.3)	17(5.6)
产酸克雷伯菌	12(3.0)	19(5.6)	20(6.6)
肺炎克雷伯菌	19(4.8)	13(3.8)	14(4.6)
奇异变形杆菌	8(2.0)	15(4.4)	10(3.3)
铜绿假单胞菌	8(2.0)	8(2.3)	7(2.3)
其他	19(4.8)	27(7.9)	19(6.3)
革兰阳性菌			
粪肠球菌	34(8.6)	28(8.2)	20(6.6)
屎肠球菌	17(4.7)	6(1.7)	11(3.6)
金黄色葡萄球菌	11(2.8)	9(2.6)	1(0.3)
其他	14(3.5)	1(0.3)	8(2.7)
真菌	25(6.3)	26(7.6)	8(2.7)
合计	397(100.0)	342(100.0)	303(100.0)

表 2 主要革兰阴性菌的耐药率(%)

抗菌药物	大肠埃希菌(n=551)	阴沟肠杆菌(n=54)	产酸克雷伯菌(n=51)	肺炎克雷伯菌(n=46)	奇异变形杆菌(n=33)
氨曲南	58.6	59.3	19.6	39.1	30.3
哌拉西林-他唑巴坦	5.3	0.9	0.4	10.9	0.0
头孢吡肟	55.7	38.9	27.5	21.7	30.3
头孢西丁	15.4	80.0	23.5	21.7	15.2
庆大霉素	52.1	31.5	31.4	37.0	48.5
头孢曲松	61.7	60.4	38.6	36.8	50.0
妥布霉素	40.8	24.1	21.6	28.3	36.3
复方磺胺甲噁唑	61.7	44.4	39.2	41.3	69.7
四环素	58.8	51.1	51.1	56.7	100.0
头孢噻肟	64.1	70.4	45.1	39.1	45.5
亚胺培南	0.4	0.0	3.9	2.2	3.0
环丙沙星	63.3	38.9	33.3	50.0	54.5
替卡西林-克拉维酸	12.0	40.7	7.8	24.0	0.0
头孢他啶	47.6	46.9	18.4	30.2	20.0
左氧氟沙星	57.9	31.5	27.5	43.5	33.3

2.3 大肠埃希菌耐药性变化 连续 3 年大肠埃希菌耐药性变化不大,对于氨曲南、头孢吡肟、头孢曲松、复方磺胺甲噁唑、四环素、头孢噻肟、环丙沙星的耐药率均超过 50.0%,对于哌拉西林-他唑巴坦、亚胺培南耐药率均低于 10.0%,妥布霉素、替卡西林-克拉维酸耐药率逐年减低。见表 3。

2.4 主要革兰阳性菌药敏结果 主要革兰阳性菌对万古霉

素、呋喃妥因、利奈唑胺耐药率较低,除屎肠球菌对呋喃妥因耐药率为 11.8%外,其余耐药率均低于 5.0%;屎肠球菌及金黄色葡萄球菌对于氨苄西林、青霉素耐药率高(>70.0%),而粪肠球菌对于氨苄西林、青霉素的耐药率则低于 10.0%;粪肠球菌及屎肠球菌对于红霉素、四环素及克林霉素耐药率高,均高于 65.0%。见表 4。

表 3 大肠埃希菌 2013~2015 年耐药率(%)			
抗菌药物	2013 年(n=211)	2014 年(n=172)	2015 年(n=168)
氨曲南	59.7	50.1	61.9
哌拉西林-他唑巴坦	5.7	6.4	3.6
头孢吡肟	57.3	54.0	56.0
头孢西丁	19.4	10.4	15.5
庆大霉素	50.2	55.2	46.4
头孢曲松	61.6	60.5	63.1
妥布霉素	46.9	40.7	33.3
复方磺胺甲噁唑	61.1	60.5	63.7
四环素	81.5	64.5	69.0
头孢噻肟	60.3	59.3	70.2
亚胺培南	0.5	0.6	0.0
环丙沙星	65.9	62.2	61.3
替卡西林-克拉维酸	13.7	11.6	10.1
头孢他啶	37.9	35.1	48.1
左氧氟沙星	50.2	59.3	53.1

表 4 主要革兰阳性菌的耐药率(%)			
抗菌药物	粪肠球菌 (n=82)	屎肠球菌 (n=34)	金黄色葡萄球菌 (n=21)
氨苄西林	7.3	73.5	95.2
红霉素	70.7	85.3	66.7
庆大霉素	41.5	52.9	42.9
万古霉素	1.2	0.0	0.0
呋喃妥因	1.2	11.8	0.0
环丙沙星	39.0	76.5	38.1
莫西沙星	31.1	82.1	23.1
四环素	84.1	67.7	42.9
左氧氟沙星	32.9	73.5	42.9
复方磺胺甲噁唑	36.6	55.9	23.8
克林霉素	93.9	85.3	57.1
头孢曲松	88.1	85.7	—
利奈唑胺	2.4	0.0	0.0
青霉素	6.0	82.4	95.2

注：—表示无数据。

3 讨 论

在医院感染中,泌尿系统感染仅次于呼吸道感染,位居医院感染第 2 位^[2]。泌尿系统感染因反复发作、逐渐加重,直接影响患者的健康及生命质量。由于外科手术中无菌操作技术的提高及医院对于医院感染的重视,一定程度上降低了尿路感染发生的概率。但因泌尿系统疾病复杂,诊治时需要进行侵入性操作,导致尿路感染的发生率不断增加。泌尿系统感染病原菌主要以大肠埃希菌为主,但是近年来随着广谱抗菌药物的广泛使用,导致多种耐药菌出现,且耐药率增加^[3],给临床治疗带来了难度。

研究数据显示,2013~2015 年本院泌尿外科尿液培养,共获得致病菌 1 042 株,革兰阴性菌为主要致病菌,占总数的 79.0%,其中以大肠埃希菌位居首位,为 551 株(占 52.9%),结果与国内其他报道相似^[4-6];其次为阴沟肠杆菌(占 5.2%)、产酸克雷伯菌(占 4.9%),该结果与之前相关报道结果有所差异^[7]。革兰阳性菌中以粪肠球菌(占 7.9%)与屎肠球菌(占 3.3%)为主,分别居革兰阳性菌第 1、2 位,真菌占 5.7%。革兰阴性菌感染率较之前报道增高,而革兰阳性菌感染率及真菌感染率均降低^[6],可能与近年来临床大量采用广谱抗菌药物导致菌群紊乱及细菌耐药有关。

药敏结果显示,大肠埃希菌对于氟喹诺酮类药物的耐药率高于 55.0%,提示在治疗大肠埃希菌感染时不应将该类药物作为首选。另外,病原菌对第 3 代头孢菌素及氨曲南的耐药率都在 57.0%以上,这可能与细菌产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)导致耐药性增高有关。碳青霉烯类抗菌药物对大肠埃希菌有较好的抗菌活性,耐药率接近 0,但由于其抗菌谱广,容易引起菌群失调,故仅适合作为多重耐药细菌感染的首选药物。大肠埃希菌对庆大霉素的耐药率显著高于妥布霉素,这可能与庆大霉素使用更广泛有关。哌拉西林-他唑巴坦及替卡西林-克拉维酸是 ESBLs 抑制剂类药物,对于大肠埃希菌有较好抗菌活性。阴沟肠杆菌作为尿路感染排名第 2 的病原菌,对于氨曲南及头孢菌素的耐药率为 59.3%~80.0%,因此不应将此类药物作为经验用药。随着医院使用第 3 代头孢的频率增加,产 ESBLs 菌株不断增多,产 ESBLs 菌株不仅仅对第 3 代头孢,且对氨基糖苷类、氟喹诺酮类和磺胺类呈交叉耐药。因此,可选择加酶抑制剂如哌拉西林-他唑巴坦、替卡西林-克拉维酸等治疗革兰阴性菌感染。

革兰阳性菌药敏结果显示,万古霉素、呋喃妥因及利奈唑胺对于肠球菌的抗菌活性均较高,但万古霉素、利奈唑胺价格较高,杀菌活性强,仅适用于重症感染。呋喃妥因价格低廉、口服给药较方便且尿中药物水平高,可作为尿路感染的首选药物。而革兰阳性菌对红霉素、四环素、克林霉素、青霉素、氨苄西林存在较高的耐药率,仅粪肠球菌对氨苄西林及青霉素较敏感,与有关文献报道一致^[8-9]。致病菌对于庆大霉素的敏感性不高,临床应用时需注意其肾毒性,不应将庆大霉素作为治疗泌尿系统感染的常规用药。本研究中显示,真菌感染率高达 5.7%,很可能与外科治疗时需进行插管及各种介入性治疗有关;同时,本研究中显示泌尿感染患者大部分为中老年人。老年患者由于自身器官功能的减退,抵抗力下降,尿液清除细菌能力降低,细菌及真菌的感染率也会相应增高。此外,真菌感染率较高可能与治疗时抗菌药物使用频率过高有关^[10]。

综上所述,泌尿外科尿培养致病菌以大肠埃希菌为主,细菌产生的耐药机制复杂多样,临床医师在治疗尿路感染时,应及时进行对感染病原菌进行检测,获得药敏试验结果,合理使用抗菌药物,同时加强细菌耐药监测,防止耐药菌株产生。

参考文献

[1] 李家仁,李强,李志家,等. 泌尿外科医院感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(24): 5651-5652.

[2] Brady PW,Conway PH,Goudie A. Length of intravenous antibiotic therapy and treatment failure (下转第 2969 页)

登记年报》显示,我国每天新增肿瘤患者 8 550 例,患者数最多的癌症类型依次为肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌和食管癌,每分钟有 6 人被诊断为癌症,5 人死于癌症。癌症高病死率主要由于我国癌症患者发现时较多处于中晚期,对肿瘤缺乏快速、特异的早期诊断手段,目前癌症的诊断主要通过实验室免疫学酶学检测、影像学检查等,某些检查费用昂贵,在一般健康体检过程中无法普及。

早在 20 世纪 80 年代,有学者采用核磁共振(NMR)技术检测癌症患者尿液成分,证实癌症患者尿液单羟酚类物质显著增加。近年来,通过体液代谢组学研究,发现癌症患者尿液中存在肿瘤标志物^[4-7]。目前采用的尿液检测试剂原理为:当检查者体内有癌细胞活动时,肿瘤细胞异常增殖引发机体应激反应,体内特异氨基酸代谢异常增高,导致尿液中色氨酸、酪氨酸及代谢衍生物-5-羟吲哚乙酸、对羟基苯丙酮酸水平增高^[8],此类物质能与尿检试剂呈特异性显色反应,帮助其用于临床对癌症的早期普查筛选,有利于癌症早发现、早诊断、早治疗。

本次试验结果显示,癌症组阳性检出率显著高于非癌症组和健康受试组,3 组分别为 81.3%、30.8%和 33.8%。癌症组中阳性检出率从高到低依次为结直肠癌、胃及食管癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、胆囊和胰腺癌。胃肠癌患者阳性检出率显著高于其他种类癌症,与罗阳等^[9]的报道部分一致,分析原因可能与胃肠癌病变能加速体内氨基酸代谢,导致尿中氨基酸代谢产物增多;但肝癌患者的阳性检出率(73.8%)比报道(100.0%)显著偏低,可能与研究人群不同有关,还需进一步分析。TUT 试剂敏感性为 81.3%,特异性为 68.9%,阳性预测值为 35.6%,阴性预测值为 94.6%,说明检测阴性者排除癌症可靠性高,但检出阳性者还需进一步检查,以排除某些干扰导致的假阳性。

针对非癌症组中出现假阳性,服用能产生大量分解氨基酸的药物、食物可能为主要干扰因素^[10]。因此患者需停药 3 d、空腹 8 h 再取新鲜晨尿检测,以提高正确性。在非癌症组中糖尿病患者阳性检出率最高,可能与糖尿病患者机体糖代谢异常生成类似于对羟基苯丙氨酸类物质有关,有待于在以后的试验中加以证明。由此提示,糖尿病患者采用该试剂筛选癌症时若出现阳性,需排除干扰。此外,该试验不适合检测黄疸及红、绿色尿样,以免错判。

综上所述,尿液检测试剂能早期筛选癌症,尤其对胃肠癌患者。检测阳性时需排除药物、食物等干扰因素,并进一步安排相关检查以明确诊断结果。

参考文献

- [1] 吴健民. 对肿瘤标志物的再认识[J]. 中华检验医学杂志, 2005,28(1):11-13.
- [2] 朱寒冰,葛少华,张连海,等. 肿瘤标志物在胃癌患者中的诊断及预后价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012,15(2):161-164.
- [3] 姚爱萍. 血清肿瘤标志物联检在结直肠癌诊断中的价值[J]. 放射免疫学杂志, 2011,24(1):78-80.
- [4] Zhang A, Sun H, Yan G, et al. Metabolomics in diagnosis and biomarker discovery of colorectal cancer[J]. Cancer Lett, 2014,345(1):17-20.
- [5] Chen JL, Fan J, Yan LS, et al. Urine metabolite profiling of human colorectal cancer by capillary electrophoresis mass spectrometry based on MRB[J]. Gastroenterol Res Pract, 2012(2012):125890.
- [6] Wang X, Zhang A, Sun H. Power of metabolomics in diagnosis and biomarker discovery of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2013,57(5):2072-2077.
- [7] Fan J, Hong J, Hu JD, et al. Ion chromatography based urine amino acid profiling applied for diagnosis of gastric cancer[J]. Gastroenterol Res Pract, 2012(2012):474907.
- [8] 万文微. 肿瘤标志临床应用与研究进展[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2005,1-5.
- [9] Siener R, Hesse A. The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation[J]. Eur J Nutr, 2003,42(6):332-337.
- [10] 罗阳,王珏,张雪,等. 尿液中氨基酸代谢物检测在恶性肿瘤筛查中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2009,24(2):66-69.

(收稿日期:2016-02-04 修回日期:2016-04-24)

(上接第 2966 页)

- in infants with urinary tract infections[J]. Pediatrics, 2010,126(2):196-203.
- [3] Miragliotta G, Pierro MN, Miragliotta L, et al. Antimicrobial resistance among uropathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in an Italian community[J]. Chemother, 2008,20(6):721-727.
- [4] 何宇红. 老年泌尿感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中外医疗, 2015(12):186-188.
- [5] 丁卉,余璟璐,李国雄. 尿路感染常见病原菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014,9(9):2110-2112.
- [6] 钟文,彭云娟,傅芬蕊,等. 尿路感染患者尿培养病原菌分布与耐药分析[J]. 实验与检验医学, 2016,1(1):95-97.

- [7] 吴泽才,吴少群,向成玉. 2006~2010 年尿路感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012,22(6):1296-1299.
- [8] 王昊泉,陈弼,陈松. 尿路感染病原菌分布与耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2015,25(1):68-69.
- [9] 黄传政,汪莉,邓建平. 246 例住院患者尿路感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015,5(5):686-687.
- [10] 王宝涵,杨晓亚,王新刚. 老年患者泌尿系感染的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011,21(11):2363-2365.

(收稿日期:2016-03-08 修回日期:2016-06-11)