

• 临床检验研究论著 •

新生儿下呼吸道感染患者产 ESBLs 菌株的耐药性分析

杜红梅, 顾挺, 古丽娜尔·沙丁[△]

(新疆医科大学第一附属医院医学检验中心, 新疆乌鲁木齐 830054)

摘要: 目的 调查医院新生儿下呼吸道感染患者标本产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌株的耐药性, 以指导临床合理使用抗菌药物。方法 对新生儿下呼吸道感染患者标本进行产 ESBLs 菌株耐药性分析。结果 产 ESBLs 菌株以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌为主, 检出率分别为 66.4% 和 38.1%。在多数情况下, 产 ESBLs 菌株耐药率高于非产 ESBLs 菌株。产 ESBLs 菌株对青霉素类、第一代头孢菌素、第二代头孢菌素均广泛耐药, 对头孢替坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦敏感性较好。所有菌株对亚胺培南、美洛培南全部敏感。结论 新生儿下呼吸道感染产 ESBLs 菌株检出率较高, 且耐药形势严峻, 应引起临床重视。

关键词: 新生儿; 下呼吸道感染; 超广谱 β -内酰胺酶; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.08.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)08-0962-03

Drug resistance of ESBLs producing pathogens in lower respiratory tract infection of neonates

Du Hongmei, Gu Ting, Gulinar · Shading[△]

(Medical Testing Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

Abstract: Objective To investigate the drug resistance of extended-spectrum beta-lactamase(ESBLs) producing pathogens causing lower respiratory tract infection of neonates, and to provide guidance for the rational use of antimicrobial agents. **Methods** The drug resistance of ESBLs producing pathogens isolated from lower respiratory tracts of neonates were analyzed. **Results** ESBLs producing strains in lower respiratory tract infection of neonates mostly were *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, and the detection rate were 66.4% and 38.1% respectively. In most cases, the drug resistance rate of ESBLs producing strains were higher than that of non-ESBLs producing strains. ESBLs producing strains were resistant to penicillins, first-generation cephalosporins, second-generation cephalosporins extensively, and were sensitive to cefotetan, piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam. All the stains of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* were sensitive to imipenem and meropenem. **Conclusion** Isolation rate of ESBLs producing strains is high in lower respiratory tract infection of neonates, and the drug resistance situation is severe, which should be concerned by clinicians.

Key words: neonate; lower respiratory tract infection; extended-spectrum beta-lactamase; resistance

肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌是医院感染最重要的条件致病菌之一。据报道, 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌已成为新生儿下呼吸道感染的主要病原菌^[1-2], 产生了大量的产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum beta-lactamases, ESBLs)菌株^[3], 给临床治疗造成很大困扰。本研究对新生儿下呼吸道感染患者标本中分离的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌产 ESBLs 菌株进行耐药性分析, 目的在于指导临床合理使用抗菌药物, 以减少耐药菌株的形成。

1 资料与方法

1.1 一般资料 新疆医科大学第一附属医院新生儿科 2012 年 9 月至 2013 年 9 月收住的下呼吸道感染患者标本 143 例, 所有标本肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌培养阳性。其中, 男性 89 例, 女性 54 例; 年龄为出生后 0.5 h 至 28 d。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 全部标本的采集均在严格的无菌操作条件下进行, 用无菌吸痰器吸取痰液和支气管吸出物, 对于行气管插管的患儿取气管插管导管尖, 立即置于灭菌容器中送检。143 例新生儿下呼吸道感染标本中, 痰液 129 例, 支气管吸出物 4 例, 气管插管导管尖 10 例。

1.2.2 细菌培养 将标本分别接种于羊血琼脂平板、巧克力平板(含万古霉素 50 mg/L)、中国蓝平板中。将羊血琼脂平板、巧克力平板置于 35 ℃、5%CO₂ 培养箱中, 将中国蓝平板置于 35 ℃普通培养箱中, 培养 18~24 h 后, 挑取可疑菌落配制细菌悬液。

1.2.3 细菌鉴定和药敏试验 采用法国生物梅里埃 VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定仪对菌株进行鉴定。使用革兰阴性菌 GN 鉴定卡和 AST-GN 药敏卡进行检测, 所有操作均严格按照仪器操作规程及卡片说明书进行。补充药敏试验按照美国临床实验室标准化委员会(CLSI)文件推荐的操作方法, 用 K-B 法药敏纸片检测(药敏纸片购自 Oxioid 公司)。参照 CLSI(2012)提供的折点标准判断结果。革兰阴性菌用 K-B 法加做阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦。将纸片贴于涂布好菌悬液的 M-H 琼脂培养基平板上, 在普通培养箱孵育 16~18 h 后判读结果。

1.2.4 质控菌株 常规使用标准菌株为肺炎克雷伯菌(ATCC700603), 大肠杆菌(ATCC25922)。

1.2.5 ESBLs 确证试验 使用每片含 30 μ g 头孢他啶、头孢噻肟、头孢他啶/克拉维酸、头孢噻肟/克拉维酸纸片进行试验,

上结果可以说明 E-cadherin 阳性表达抑制宫颈癌患者的盆腔淋巴结转移和远处转移。对于 E-cadherin 蛋白在肿瘤组织中异常表达的原因,目前研究认为主要受 3 个方面的调控:(1)转录因子与 E-cadherin 蛋白启动子结合抑制基因转录;(2)表型遗传修饰,启动子甲基化或乙酰化的调节;(3)基因遗传性的改变,如 E-cadherin 蛋白基因突变、杂合子缺失。

综上所述,E-cadherin 蛋白在组织中的异常表达可为临床诊断宫颈癌的发生、发展,以及侵袭转移等提供新的诊断指标。E-cadherin 蛋白的表达可能与肿瘤细胞的分化程度直接相关,对于肿瘤转移与 E-cadherin 蛋白表达的关系还有待于进一步的深入研究。

参考文献

- [1] Cheng Y, Zhou Y, Jiang W, et al. Significance of E-cadherin, beta-catenin, and vimentin expression as postoperative prognosis indicators in cervical squamous cell carcinoma[J]. Hum Pathol, 2012, 43(8):1213-1220.
- [2] Koay MH, Crook M, Stewart CJ. Cyclin D1, E-cadherin and beta-catenin expression in FIGO Stage IA cervical squamous carcinoma: diagnostic value and evidence for epithelial-mesenchymal transition[J]. Histopathology, 2012, 61(6):1125-1133.
- [3] Attaleb M, Elhamadani W, Khyatti M, et al. Status of p16(INK4a) and E-cadherin gene promoter methylation in Moroccan patients with cervical carcinoma[J]. Oncol Res, 2009, 18(4):185-192.
- [4] Murakami A, Nakagawa T, Fukushima C, et al. Relationship be-

tween decreased expression of squamous cell carcinoma antigen 2 and E-cadherin in primary cervical cancer lesions and lymph node metastasis[J]. Oncol Rep, 2008, 19(1):99-104.

- [5] 许良中,杨文涛.免疫组织化学反应结果的判断标准[J].中国癌症杂志,1996,6(4):229-231.
- [6] Zhong LP, Li J, Zhang CP, et al. Expression of E-cadherin in cervical lymph nodes from primary oral squamous cell carcinoma patients[J]. Arch Oral Biol, 2007, 52(8):740-747.
- [7] Movaghari B, Askarian S. Expression of e-cadherin, leukemia inhibitory factor and progesterone receptor in mouse blastocysts after ovarian stimulation[J]. Cell J, 2012, 14(3):225-230.
- [8] Del Valle I, Rudloff S, Carles A, et al. E-cadherin is required for the proper activation of the Lifr/Gp130 signaling pathway in mouse embryonic stem cells[J]. Development, 2013, 140(21):1344-1347.
- [9] Song S, Eckerle S, Onichtchouk D, et al. Pou5f1-dependent EGF expression controls e-cadherin endocytosis, cell adhesion, and zebrafish epiboly movements[J]. Dev Cell, 2013, 24(5):486-501.
- [10] 张荣荣,王红,张萍,等.宫颈癌组织中 Twist 与 E-cadherin 蛋白的表达及其意义[J].海南医学,2013,24(8):1105-1107.
- [11] 刘冬玲,李娜萍. MMP-14、VEGF、E-cadherin 与子宫颈癌生物学行为的相关性研究[J].华中科技大学学报:医学版,2006,35(6):774-777.

(收稿日期:2013-11-26)

(上接第 963 页)

骨发育的影响,在新生儿用药中受到限制,临床几乎不使用该类药物。所有菌株而对阿米卡星高度敏感,耐药率为 0.0%,但由于阿米卡星有较强的肾毒性和耳毒性,新生儿肾组织尚未发育完全,故临床亦多不选用该药。

综上所述,随着临床广谱抗菌药物的大量应用,病原菌的耐药性也在不断变化。本研究发现,肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌中产 ESBLs 菌株检出率较高,耐药情况不容忽视。因此,医护人员应增强无菌意识,认真做好新生儿科病房的消毒隔离,严格消毒医用器械,减少侵人性诊疗操作,控制院内感染,减少患儿住院时间,合理使用预防性抗菌药物。加强对本地区的细菌耐药性监测,根据患儿的病情需要,及时进行细菌培养及药敏试验,尽量根据药敏结果用药,对于延缓细菌耐药性的产生,避免产 ESBLs 菌株的形成,具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 谢小军,宋作林,黄玲.新生儿下呼吸道感染病原体分布及耐药性分析[J].中国医药,2010,5(11):1063-1064.
- [2] 魏莉.新生儿下呼吸道感染病原菌耐药性与临床因素相关性研究[J].中国儿童保健杂志,2009,17(4):476-477.
- [3] Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms[J]. J Hosp Infect, 2009, 73(4):345-

354.

- [4] 赖宇豪.249 株小儿肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(12):1605-1606.
- [5] 顾乐平,黄晓平,蔡瑞云.产 ESBLs 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌的分布及耐药性分析[J].中国感染控制杂志,2010,9(1):46-48.
- [6] 李永祥,宋秀兰,丁曙光,等.肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌产 ESBLs 及耐药性变迁[J].中华医院感染学杂志,2007,17(6):734-736.
- [7] 陈弘群,余荣环,程玉,等.产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌医院感染危险因素及耐药性分析[J].临床肺科杂志,2005,10(4):506-507.
- [8] 李智山,周乐翔.产超广谱 β -内酰胺酶菌株的调查及体外药敏监测[J].中华医院感染学杂志,2002,12(5):76.
- [9] 侯晓娜,汤森,杨婧,等.产超广谱 β -内酰胺酶细菌的耐药性研究[J].中国实验诊断学,2007,11(11):1515-1516.
- [10] 周伟,江咏梅,朱凯,等.新生儿下呼吸道感染病原菌种类及药敏分析[J].中国感染控制杂志,2004,3(3):252-254.
- [11] 范宁,程新岗,谢立民.儿童下呼吸道感染大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药性分析[J].中国感染控制杂志,2013,12(2):137-139.
- [12] 钟皎,胡锡池,严子禾,等.产 ESBLs 的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J].中国现代应用药学,2011,28(4):372-374.

(收稿日期:2013-12-18)

当任何一种纸片抑菌圈直径大于或等于 5 mm, 可确证该菌株产 ESBLs。

1.3 统计学处理 耐药率数据采用 WONET5.6 软件分析。

2 结 果

2.1 ESBLs 菌株检出率 122 株肺炎克雷伯菌中检出 81 株产 ESBLs 菌株, 检出率为 66.4%; 21 株大肠埃希菌中检出 8 株产 ESBLs 菌株, 检出率为 38.1%。

2.2 药敏试验结果 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌产 ESBLs 菌株对青霉素类、第一代头孢菌素、第二代头孢菌素均广泛耐药, 对头孢替坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦敏感性较好。在多数情况下, 产 ESBLs 菌株耐药率高于非产 ESBLs 菌株, 所有菌株对亚胺培南、美洛培南全部敏感。肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药率见表 1。

表 1 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	肺炎克雷伯菌		大肠埃希菌	
	产 ESBLs(n=81)	非产 ESBLs(n=41)	产 ESBLs(n=8)	非产 ESBLs(n=13)
氨苄西林	100.0	92.7	100.0	76.9
头孢唑啉	100.0	63.4	100.0	76.9
哌拉西林	100.0	63.4	100.0	84.6
头孢呋辛	100.0	61.0	100.0	69.2
氨苄西林/舒巴坦	97.5	51.2	50.0	30.8
复方磺胺甲噁唑	86.4	43.9	62.5	53.8
庆大霉素	86.4	39.0	50.0	46.2
氨曲南	75.3	31.7	50.0	0.0
头孢他定	55.6	17.1	12.5	0.0
头孢吡肟	28.4	4.9	75.0	0.0
哌拉西林/他唑巴坦	2.5	0.0	0.0	0.0
头孢哌酮/舒巴坦	2.5	0.0	25.0	0.0
头孢替坦	1.2	4.9	0.0	0.0
环丙沙星	0.0	0.0	25.0	30.8
左氧氟沙星	0.0	0.0	25.0	23.1
丁胺卡那	0.0	0.0	0.0	0.0
亚胺培南	0.0	0.0	0.0	0.0
美罗培南	0.0	0.0	0.0	0.0

3 讨 论

肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌均为条件致病菌, 新生儿为高发人群, 其危险因素包括:(1)新生儿因免疫系统发育不完善而易于感染;(2)各种器械操作和侵入性诊疗技术(如暖箱、吸引器、气管插管、机械通气等), 亦增加了该菌的医源性传播;(3)临床广谱抗菌药物的预防性使用及不合理使用, 导致正常菌群破坏及病原体过度生长, 使该菌的耐药性不断增加, 从而产生大量的 ESBLs 菌株。产 ESBLs 菌株通常造成非常难治的感染, 甚至威胁患儿的生命, 已成为临床工作中亟待解决的严峻问题。

ESBLs 是可以水解所有青霉素类、头孢菌素类和单环内酰胺类的一类酶, 使抗菌药物活性降低或失活, 使敏感菌株变成耐药菌株^[4-6]。ESBLs 主要由肠杆菌科细菌产生, 主要以肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌较为多见^[7-9]。产 ESBLs 株不能水解头霉素类和碳青霉烯类药物, 能被舒巴坦和他唑巴坦等 β -内酰胺酶抑制剂所抑制。CLSI 规定, 一旦确定为产 ESBLs 株, 则不再使用青霉素类、头孢菌素及单环内酰胺类抗菌药物, 宜选用碳青霉烯类、头霉素类和加酶抑制剂的复合抗菌药物进行

治疗。

药敏结果显示, 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌产 ESBLs 菌株对青霉素类、第一代头孢菌素、第二代头孢菌素均广泛耐药, 对头孢替坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦敏感性较好。在多数情况下, 产 ESBLs 菌株耐药率高于非产 ESBLs 菌株, 所有菌株对亚胺培南、美洛培南全部敏感。因碳青霉烯类药物对 β -内酰胺酶高度稳定, 被认为是目前新生儿严重医院感染最有效的抗菌药物^[10]。临床应根据药敏结果合理选择抗菌药物, 对于产 ESBLs 菌株应立即停用头孢菌素类, 选用加酶抑制剂的复合抗菌药物(如哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦)和头霉烯类(头孢替坦)。对于重症患儿, 可选用亚胺培南、美罗培南。

产 ESBLs 菌株往往同时携带氨基糖苷类、磺胺类、奎诺酮类等抗菌药物的耐药基因^[11-12], 在本研究中, 肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌株对于庆大霉素、复方磺胺甲噁唑的耐药率明显高于非产 ESBLs 菌株, 而大肠埃希菌则未见明显差异。对于奎诺酮类抗菌药物的耐药性, 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌之间存在差异。因奎诺酮类抗菌药物对儿童关节软(下转第 966 页)