

· 论 著 ·

# 孕妇产检尿液细菌培养分离菌株的分布及药物敏感性分析

赵海蓉<sup>1</sup>, 杜艳<sup>2</sup>, 邵天波<sup>2△</sup>, 许云敏<sup>2</sup>, 陈正辉<sup>2</sup>, 陈瑞春<sup>2</sup>

(1. 云南省绥江县人民医院检验科, 云南绥江 657700; 2. 昆明医科大学第一附属医院检验科, 云南昆明 650032)

**摘要:**目的 了解孕妇产检尿液感染病原菌群分布及其主要病原菌的耐药状况。方法 收集孕妇产检尿液标本, 进行细菌培养分离, 采用 VITEK2 全自动细菌分析仪进行鉴定, 对大肠埃希菌、无乳链球菌进行药敏试验并分析。结果 2011 年和 2012 年尿液标本培养阳性率分别为 4.4% 和 3.8%, 分离出的病原菌数量均排在前五位的分布为大肠埃希菌、无乳链球菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌。2 年中, 大肠埃希菌对其耐药率持续大于 50% 的抗菌药物为氨基西林和派拉西林, 产超广谱 β-内酰胺酶 (ESBLs) 的大肠埃希菌检出率 2012 年较 2011 年有所降低, 无乳链球菌对红霉素和克林霉素的耐药率均大于 30%。结论 孕妇产检尿液感染的病原菌中大肠埃希菌所占比例最大, 病原菌对常见的抗菌药物均存在不同程度的耐药性。

**关键词:** 大肠埃希菌; 无乳链球菌; 抗菌药物耐药性; 尿液; 产前检查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.04.011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)04-0456-03

## The distribution of bacteria strains isolated from urine samples of pregnant women and drug sensitivity analysis

Zhao Hairong<sup>1</sup>, Du Yan<sup>2</sup>, Shao Tianbo<sup>2△</sup>, Xu Yunmin<sup>2</sup>, Chen Zhenghui<sup>2</sup>, Chen Ruichun<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Suijiang City, Yunnan 657700, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the distribution characteristics and drug resistance of pathogens isolated from pregnant woman's urine samples. **Methods** The urine samples of pregnant women who underwent prenatal examination were collected and cultured. VITEK2 automatic bacterial analyzer was used to identify the bacteria strains, and *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* were tested for their drug susceptibility. **Results** The positive rates of urine culture were 4.4% and 3.8% respectively in 2011 and 2012. The top 5 most isolated strains were *Escherichia coli*, *S. agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *K. pneumoniae* and *Propeus vulgaris*. In 2011 and 2012, the resistance rates of *Escherichia coli* to ampicillin and piperacillin was more than 50%, ESBLs-producing rate in *Escherichia coli* had decreased in 2012 than 2011, the resistance rates of *S. agalactiae* to erythromycin and clindamycin were more than 30%. **Conclusion** *Escherichia coli* accounted for the largest proportion in the strains isolated from urine samples of pregnant women, The pathogen of urinary tract infection in pregnant women are still mainly Gram-negative bacteria (*Escherichia coli*), the main pathogens common antibiotics are varying degrees of resistance, pathogens all display common drug resistance of varying degrees.

**Key words:** *Escherichia coli*; *Streptococcus agalactiae*; antibiotic resistance; urine; prenatal examination

随着妊娠的进展, 由胎盘分泌的雌激素、孕激素逐渐增加, 致使泌尿系统平滑肌张力降低, 肾盂及输尿管轻度扩张, 输尿管蠕动减弱, 尿流缓慢, 尿液易在体内滞留, 为细菌等病原微生物在体内生长繁殖提供了便利条件。同时, 由于增大的子宫及子宫右旋对输尿管及膀胱的机械压迫, 更加重了尿流缓慢及尿液在体内滞留, 某些孕妇甚至出现尿液逆流现象。多种原因使孕妇在妊娠期(特别是中晚期)容易发生尿路感染<sup>[1]</sup>, 所以对孕妇中段尿标本进行细菌培养监测尤为重要。

### 1 材料与与方法

**1.1 标本来源** 2011 年和 2012 年昆明医科大学第一附属医院产科门诊产检送检的清晨清洁中段尿标本。2011 年共送检标本 3 880 例, 2012 年共送检标本 4 991 例。

**1.2 仪器与试剂** 全自动微生物鉴定和药敏试验检测仪及配套试剂购自法国生物梅里埃公司; K-B 法药敏试验采用英国 Oxoid 公司药敏纸片及北京天坛公司的药敏纸片; 采用郑州安图生物有限公司生产的血平板、MH 平板。

**1.3 质控参考标准菌株** 采用卫生部生物制品检定所提供的金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、粪肠球菌 ATCC29212。超广谱 β-内酰胺

酶检测采用肺炎克雷伯菌 ATCC700603 和大肠埃希菌 ATCC25922 进行室内质控。

### 1.4 方法

**1.4.1 细菌培养** 清洁后采集清晨中段尿, 于 2 h 内送检。采用定量(10 μL)接种环挑取标本, 用连续划线法接种于血琼脂平板和麦康凯培养基上, 置 37 °C 培养 18~24 h, 对生长的菌落进行计数, 革兰阴性杆菌菌落数大于或等于 10<sup>5</sup>/mL, 革兰阳性球菌菌落数大于或等于 10, WK4ZQ0, WK4. 4, WK10W4/mL 为有诊断意义的细菌尿, 对涂片进行革兰染色做初步鉴定。

**1.4.2 其他鉴定或检测** 细菌鉴定严格按照《全国临床检验操作规程》进行致病菌的判定, 全部菌株鉴定到种。药敏试验按照 CLSI 推荐的的纸片扩散法测定菌株对抗菌药物的敏感性<sup>[2]</sup>。超广谱 β-内酰胺酶 (ESBLs) 检测, 参照 CLSI2010 推荐的筛选试验和确证试验进行<sup>[2]</sup>。

**1.5 统计学处理** 采用 WHONET5.6 软件进行统计分析。

### 2 结果

**2.1 培养阳性率** 2011 年细菌培养阳性率为 4.4% (169/3 880), 以革兰阴性杆菌为主, 约占 75%, 革兰阳性球菌约占

25%。2012 年细菌培养阳性率为 3.8% (188/4 991), 以革兰阴性杆菌为主, 约占 65%, 革兰阳性球菌约占 35%。

**2.2 阳性菌株的种类和构成比** 2011 年和 2012 年分离出的病原菌排在前五位的依次是: 大肠埃希菌、无乳链球菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌, 见表 1。

表 1 2011 年和 2012 年细菌种类及构成比

细菌名称	2011 年 (n=169)		2012 年 (n=188)	
	株数 (n)	构成比 (%)	株数 (n)	构成比 (%)
大肠埃希菌	101	60	102	54
无乳链球菌	22	13	47	25
粪肠球菌	13	8	11	6
肺炎克雷伯菌	12	7	7	4
变形杆菌	8	5	5	3
其他	13	7	16	8

**2.3 产 ESBLs 大肠埃希菌的检测结果** 2011 年共检测出产 ESBLs 大肠埃希菌占当年检出大肠埃希菌的 27.7% (28/101), 2012 年共检出产 ESBLs 的大肠埃希菌, 占 21.6% (22/102)。

**2.4 大肠埃希菌对抗菌药物的耐药情况** 2011 年大肠埃希菌对氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸、复方磺胺甲噁唑耐药率均大于 50%, 对头孢呋辛、头孢噻肟、庆大霉素、妥布霉素的耐药率均大于 30%, 对环丙沙星、左旋氧氟沙星、头孢吡肟、头孢他啶、头孢噻肟、阿莫西林/克拉维酸、庆大霉素耐药率均大于 30%, 对环丙沙星、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、厄他培南几乎全部敏感。见附表 1 (见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

**2.5 无乳链球菌的耐药情况** 无乳链球菌对红霉素、克林霉素的耐药率分别在 50% 以上, 未发现对万古霉素、利奈唑胺、替考拉林的耐药菌株。

### 3 讨 论

目前报道的孕妇尿路感染率相差较大, 国内欧阳津等<sup>[3]</sup>通过尿沉渣检查, 发现孕妇无症状菌尿的检出率为 4.9%, 且随妊娠进展, 无症状的泌尿系统感染率逐渐升高。Al-Haddad<sup>[4]</sup>报道, 孕妇尿路感染率高达 30.0%; Abdullah 等<sup>[5]</sup>则报道, 妊娠期孕妇尿液细菌培养阳性率为 4.8%。Maclean<sup>[6]</sup>报道, 约 6% 的孕妇存在无症状性菌尿, 本研究 2011 年和 2012 年的阳性率分别为 4.4% 和 3.8%, 与欧阳津等<sup>[3]</sup>、Al-Haddad 等<sup>[4]</sup>和 Maclean 等<sup>[6]</sup>的报道相近。

并非所有发生尿路感染的孕妇均有临床表现。在尿培养阳性的患者中, 最常见的致病菌为大肠埃希菌, 占 77.77%<sup>[7]</sup>。本研究 2011 年和 2012 年检出的大肠埃希菌所占比例分别为 60% 和 54%, 与文献<sup>[8-9]</sup>报道一致, 明显高于高文静<sup>[10]</sup>的报道, 所占比例排列在前五位细菌的依次为大肠埃希菌、无乳链球菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌。肠球菌作为条件致病菌, 近年来已成为尿路感染的主要致病菌<sup>[11]</sup>, 但在本研究中, 仅居第三位, 占 8%。

近年来, 由于广谱抗菌药物在临床的大量应用, 使病原菌的耐药性日趋严重, 大肠埃希菌是人肠道的正常菌群, 是医院感染的常见病原菌之一, 也是泌尿道感染的主要病原菌<sup>[12]</sup>, 大肠埃希菌具有较高的耐药性, 容易产生 ESBLs。本调查中,

2011 年分离得到的产 ESBLs 大肠埃希菌占 27.7% (28/101), 2012 年分离得到的产 ESBLs 大肠埃希菌占 21.6% (22/102)。2011 年大肠埃希菌对氨苄西林耐药率为 83.2%, 与高文静<sup>[10]</sup>报道基本一致。未检出对头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、厄他培南耐药的大肠埃希菌, 这对于治疗顽固尿路感染有重要意义<sup>[9]</sup>; 大肠埃希菌对阿为米卡星的耐药率很低, 但氨基糖苷类抗菌药物对母亲和胎儿均有耳、肾毒性, 应尽量避免使用; 大肠埃希菌对环丙沙星的耐药率也为 0.0%, 喹诺酮类抗菌药物虽具有抗菌谱广、抗菌作用强的特点, 但鉴于对孕妇和胎儿的影响, 应谨慎使用, 而不宜常规使用。本调查显示, 2012 年大肠埃希菌、无乳链球菌对同种类抗菌药物的耐药率大多数均比 2011 年有所下降, 可能与近年来临床对抗菌药物的规范合理使用的认知度有所提高有关。

无乳链球菌是新生儿菌血症和脑膜炎的常见致病菌, 该菌常定植于妇女的泌尿生殖道。引起泌尿系统感染的无乳链球菌对抗菌药物的耐药分析报道较少。本调查中, 2011 年无乳链球菌对红霉素和克林霉素耐药率分别为 54.5% 和 63.6%, 2012 年无乳链球菌对红霉素和克林霉素耐药率分别为 46.7%, 53.3%, 对红霉素的耐药率均高于国外文献报道的 21.4%, 对克林霉素耐药率也高于国外文献报道的 18% 的耐药率<sup>[13]</sup>。未发现对万古霉素、利奈唑胺、替考拉林耐药的无乳链球菌菌株。

孕妇是一个特殊的群体, 使用抗菌药物前不仅应做清洁中段尿培养, 而且要根据药敏结果选用敏感的抗菌药物治疗。选择抗菌药物时应首先考虑药物对母体及胎儿的安全性, 同时应考虑药物的有效性。由于近年来细菌耐药性增加, 使治疗变得复杂, 在选用抗菌药物时需要参考本地的耐药监测结果。抗菌药物的选择应按照以下要求进行选择。(1) 可应用的药物: 首选青霉素类和头孢菌素类抗菌药物, 毒性小, 无致畸作用; 红霉素、林可霉素类抗菌药物对母体、胎儿影响小, 可安全使用。(2) 慎用或禁用的药物: 氨基糖苷类抗菌药物对母亲和胎儿均有耳、肾毒性, 应尽量避免使用; 应避免使用喹诺酮类药物, 有动物研究显示此类药物影响胚胎软骨发育; 咪喃妥英对孕妇和胎儿基本安全, 但葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏者使用可引起新生儿溶血; 磺胺类药物在妊娠后期避免使用, 易发生核黄疸; 四环素类药物, 孕妇不论何时使用均有危险性; 氯霉素不良反应大, 可造成新生儿灰婴综合征, 禁止使用。

### 参考文献

- [1] 丰有吉, 沈铿. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 101.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S20 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Wayne, Pa, USA: CLSI, 2010.
- [3] 欧阳津, 段金云, 王勇, 等. 妊娠不同时期泌尿系统感染筛查的意义: 附 123 例报告[J]. 新医学, 2004, 35(8): 477-479.
- [4] Al-Haddad AM. Urinary tract infection among pregnant women in Al-Mukalla district, Yemen[J]. East Mediterr Health, 2005, 11(3): 505-510.
- [5] Abdullah AA, Al-Moslih MI. Prevalence of asymptomatic bacteriuria in pregnant women in Sharjah, United Arab Emirates[J]. East Mediterr Health J, 2006, 11(5/6): 1045-1052.
- [6] Maclean AB. Urinary tract infection in pregnant women[J]. Int Antimicrob Agents, 2001, 17(4): 273-277.
- [7] Tugrul S, Oral O, Kumru P, et al. Evaluation and importance of asymptomatic bacteriuria in pregnancy[J]. Clin (下转第 460 页)

率分别为 49.4% 和 31.6%。血液病共 259 例(占 10.4%), 17.4% 检出 Hp, 血小板减少性紫癜(39.2%) 和白细胞减少症(20.8%) Hp 检出率较高, 未发现缺铁性贫血患者携带 Hp。心脑血管病患者 128 例(占 5.1%), 13.3% 检出 Hp, 主要发现于高血压和高血脂患者血液标本中。中枢神经系统病(病毒性脑炎)、部分免疫性疾病患者以及 3 例前列腺病变患者的血清标本 Hp 抗体检测阳性。诊断类型不明患者 576 例(23.0%), 其 Hp 检出率较低(6.1%)。

### 3 结 论

Hp 是一种世界范围内人类感染的病原菌, 在人群中具有较高的感染率。本研究中 2 917 例受检者 Hp 检出率为 32.9%, 门诊、住院患者和体检人群检出率均在 30.0% 左右, 低于国内其他类似研究结果<sup>[6-7]</sup>, 由于 Hp 感染与社会经济及卫生状况、家庭环境等因素有关, 不同地区、甚至同一地区不同时间内的发病率也有差异<sup>[8-9]</sup>, 所以推测所在地区的社会经济水平、人口密集程度及人群生活方式对 Hp 的检出率有着较重要的影响。

本研究显示, Hp 感染率随着人群年龄的增高而增高, 中老年人检出率最高, 青壮年人居次, 未成年人最低, 和文献<sup>[10]</sup>的报道一致。Hp 的易感性不存在性别上的差异。Hp 是消化性溃疡、胃癌、慢性胃炎、胃黏膜相关淋巴瘤等上消化道疾病的主要致病因素之一。本研究在消化道疾病中发现高达 74.4% 的消化性溃疡患者和 70.6% 的胃癌患者 Hp 抗体阳性, 提示 Hp 的感染与这两种疾病之间存在较高的高相关性。已有报道称, Hp 阳性者将来约有 1.0%~2.9% 会患胃癌, 且多为腺癌<sup>[11]</sup>, 而胃癌是我国发病率最高的恶性肿瘤之一, 所以检测 Hp 感染, 对胃癌的预防极为重要。

研究已经表明 Hp 感染还可导致心血管疾病、血液病、自身免疫病、皮肤病乃至神经系统疾病的发生相关<sup>[12]</sup>, 如复发性口腔溃疡、牙周炎、口腔黏膜扁平苔藓、龋齿、特发性血小板减少性紫癜、缺铁性贫血、冠心病等。但这类研究缺乏动物模型数据的支持, 循证医学证据的支持强度较低, 机制尚不明确。本研究发现, 除消化道患者存在高的检出率外, 血液病(血小板减少性紫癜、白细胞减少症和过敏性紫癜)和心脑血管病(主要是高血压、高血脂患者)患者 Hp 检出率也较高。神经系统疾病(病毒性脑炎)和自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎)患者标本中也有检出 Hp 抗体, 而在 3 例前列腺疾病患者血液标本中也检测到 Hp 抗体, 以往无类似报道。由于 Hp 在体检人群中也具有较高的携带率, 所以本研究中各种疾病与 Hp 感染之间是否具有临床意义上的因果关系还有待进一步的探索与解释。事实上, Hp 感染的临床问题十分复杂, 虽然人们对 Hp 的研究已经从消化道疾病扩展到胃肠道外疾病并取得了一定的研究成果<sup>[11]</sup>, 目前对 Hp 与某些胃肠道外疾病的关系认识仍非常粗浅, 因此, 对 Hp 与胃肠道外疾病关

系研究还有待继续深入的工作, 尤其对发病机制和干预途径的发现都有待更多科研成果作为佐证。

根除 Hp 感染并不是件容易的事<sup>[13]</sup>。目前, Hp 感染治疗主要依赖抗 Hp 药物, 虽然治疗 Hp 感染的药物和方案很多, 但几乎没有任何单一药物对 Hp 的根除是有效的, 现有的任何一个治疗方案也不能 100% 根除 Hp。因此, 只有切断感染途径, 才能有效预防 Hp 的发生。只有通过主动检测 Hp 在人群的感染情况, 并采取科学的预防措施, 指导临床上在患者中合理的开展病原体筛查, 才能减轻和预防有关疾病。

### 参考文献

- [1] 王凯娟, 王润田. 中国幽门螺杆菌感染流行病学 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(6): 443-446.
- [2] Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric Cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2004, 291(2): 187-194.
- [3] Samra ZQ, Javaid U, Ghafoor S, et al. PCR assay targeting virulence genes of Helicobacter pylori isolated from drinking water and clinical samples in Lahore metropolitan, Pakistan[J]. J Water Health, 2011, 9(1): 208-216.
- [4] 张天哲, 张铁民, 赵丹丹, 等. 中国人群幽门螺杆菌感染相关因素的 Meta 分析[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(15): 1582-1589.
- [5] 何周桃, 谢贤和, 韦红, 等. 幽门螺旋杆菌 5 种检测方法比较[J]. 临床荟萃, 2011, 26(7): 570-574.
- [6] 卢志贤, 王亚萍, 谢敏珊. 185 例上消化道出血患者幽门螺杆菌感染调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(13): 3128-3129.
- [7] 严红, 邱昕光. 2857 例健康体检人员幽门螺杆菌感染调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(2): 329-330.
- [8] 冀子中, 蔡陈效, 万里, 等. 临床分离的 1701 株幽门螺杆菌多重耐药性分析[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(3): 258-260.
- [9] 陈意振, 姚麒, 刘颖. 幽门螺杆菌感染流行病学的多因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(3): 543-544.
- [10] 李世霞. 292 例体检者幽门螺杆菌检测结果分析[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(11): 654-655, 663.
- [10] Tan VP, Wong BC. Helicobacter pylori and gastritis: Untangling a complex relationship 27 years on[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(1): 42-45.
- [11] 胡伏莲. 中国幽门螺杆菌研究现状[J]. 胃肠病学, 2007, 12(9): 516-518.
- [12] Kundu P, De R, Pal I, et al. Curcumin alleviates matrix metalloproteinase-3 and -9 activities during eradication of Helicobacter pylori infection in cultured cells and mice[J]. PLoS One, 2011, 6(1): 16306

(收稿日期: 2014-09-25)

(上接第 457 页)

Exp Obstet Gynecol, 2005, 32(4): 237-240.

- [8] 李雁, 袁利, 陈永华, 等. 妊娠期尿路感染危险因素分析及临床防治[J]. 山东医药, 2012, 52(16): 82-84.
- [9] 吕春阳, 李鹏. 女性尿路感染的病原学调查及耐药性分析[J]. 中国现代医生, 2013, 51(13): 1-2.
- [10] 高文静. 68 株孕妇尿路感染病原菌的鉴定及其耐药性分析[J]. 实验与检验医学, 2010, 28(2): 181.
- [11] 喻华, 刘华, 颜英俊, 等. 尿路感染病原菌分布及耐药性检测[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(10): 982-984.

- [12] 马越, 李景云, 张新妹, 等. 1999~2002 年北京、广东、湖北和辽宁地区大肠埃希氏菌及肺炎克雷伯氏菌临床分离株耐药性比较分析[J]. 中国抗生素杂志, 2004, 29(4): 226-234.
- [13] De Mouy D, Cavallo JD, Leclercq R, et al. Antibiotic susceptibility and mechanisms of erythromycin resistance in clinical isolates of Streptococcus agalactiae: French multicenter study[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(8): 2400-2402.

(收稿日期: 2014-10-08)