

• 论 著 •

# 血液病患者尿路感染病原谱及耐药性分析\*

杨淑雅<sup>1,2</sup>, 赵瑞珂<sup>2</sup>, 李艳萌<sup>2</sup>, 张险峰<sup>2</sup>, 钱雪峰<sup>2</sup>, 韩清珍<sup>2</sup>, 徐杰<sup>2△</sup>

(1. 靖江市新港城医院检验科, 江苏靖州 214513; 2. 苏州大学附属第一医院检验科/  
江苏省临床免疫研究所, 江苏苏州 215006)

**摘要:**目的 了解血液病患者尿路感染病原谱特点及耐药性, 为临床合理选用抗菌药物治疗血液病患者尿路感染提供参考。方法 对医院血液科 2011 年 1 月至 2013 年 12 月血液病患者尿培养标本分离的病原性细菌分布及耐药性进行分析, 头孢噻肟/克拉维酸双纸片表型法筛选产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)菌。结果 共分离 595 株病原菌, 426 株革兰阴性菌, 占 71.6%。大肠埃希菌是居首位的病原菌, 占 33.4%。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)菌的检出率分别为 83.9%、82.8%。粪肠球菌与屎肠球菌检出率分别为 7.9% 和 17.8%。结论 血液病患者尿路感染主要病原菌以革兰阴性菌为主, 表现为尿路感染产 ESBLs 肠杆菌科菌非常严重, 应引起重视, 根据敏感性试验选择合理抗菌药治疗尿路感染。

**关键词:** 血液病患者; 尿路感染; 病原谱; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.11.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)11-1502-03

## Distribution and antimicrobial resistance of pathogenic bacteria from hematological patients with urinary tract infections\*

Yang Shuya<sup>1,2</sup>, Zhao Ruike<sup>2</sup>, Li Yanmeng<sup>2</sup>, Zhang Xianfeng<sup>2</sup>, Qian Xuefeng<sup>2</sup>, Han Qingzhen<sup>2</sup>, Xu Jie<sup>2△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Xingangcheng Hospital of Jingjiang, Jingjiang, Jiangsu 214513, China;  
2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Soochow University/  
Laboratory of Clinical Immunology in Jiangsu Province, Suzhou, Jiangsu 215006, China)

**Abstract:** Objective To investigate the distribution and antimicrobial resistance of pathogenic bacteria from hematological patients with urinary tract infections(UTI) so as to provide laboratory evidence for rationally selecting antibiotics in clinical practice.

**Methods** The distribution and antimicrobial resistance of pathogenic bacteria from hematological patients with UTI were analyzed from January 2011 to December 2013. **Results** A total of 595 strains pathogens were isolated, including 426(71.6%) strains of gram-negative bacteria, Escherichia coli(E. coli) was the most common pathogenic bacteria, accounting for 33.4%, the detection rates of producing extended spectrum lactamase (ESBLs) of E. coli and Klebsiella pneumoniae were 83.9% and 82.8% respectively. And the detection rates of Enterococcus faecalis (E. faecalis), Enterococcus faecium (E. Faecium) were 7.9% and 17.8% respectively. **Conclusion** In the pathogenic bacteria from hematological patients with UTI, the gram-negative bacteria is the predominant pathogens, The performance for the urinary tract infection of Enterobacteriaceae producing ESBLs are very serious, it is necessary to choose antibiotics based on the antimicrobial susceptibility testing.

**Key words:** hematologic disease patient; urinary tract infection; pathogen; antimicrobial resistance

病原体侵犯尿路黏膜或组织而引起的尿路感染是临床常见病和多发病, 是仅次于呼吸道感染的医院获得性感染性疾病<sup>[1]</sup>。血液病患者由于其疾病特点, 多需要骨髓移植, 大量、长期使用免疫抑制剂和反复使用化疗药物等, 免疫系统功能低下容易发生医院获得性尿路感染<sup>[2]</sup>。本研究对 2011 年 1 月至 2013 年 12 月分离自血液病合并尿路感染患者的 595 株病原菌特征及耐药性进行分析, 为临床治疗血液病患者细菌尿路感染的合理用药提供指导。现将研究结果报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 菌株来源** 2011 年 1 月至 2013 年 12 月分离自苏州大学附属第一医院血液病合并尿道感染住院患者的病原菌共 595 株。同一患者同一时期同类标本分离到的同种菌株不重复计入。细菌经革兰染色后, 菌落计数革兰阴性菌大于  $10^5$  CFU/

mL 的诊断尿路感染的细菌。质控菌株: 大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853 和金黄色葡萄球菌 ATCC25923。

**1.2 仪器与试剂** 法国生物梅里埃公司 VITEK-60 全自动细菌分析仪、革兰阴性菌生化鉴定板(REF 21341)和革兰阳性菌生化鉴定卡(REF 21342), 革兰阴性菌药敏纸片包括复方磺胺甲噁唑、氨苄青霉素、庆大霉素、头孢唑啉、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松、头孢哌酮、头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、丁胺卡那、环丙沙星、亚胺培南等抗菌药物; 肠球菌药敏纸片包括青霉素 G、万古霉素、环丙沙星、替考拉宁、氨苄青霉素、庆大霉素、四环素、利奈唑胺等抗菌药物。药敏纸片均由英国 Oxoid 公司提供。

**1.3 诊断标准** 药敏试验采用纸片扩散(K-B)法, 药敏分析

\* 基金项目: 江苏省卫生厅医学科研项目(Q201401); 江苏省研究生培养创新工程项目(KYLX-1261)。 作者简介: 杨淑雅, 女, 主管技师, 主要从事临床细菌耐药与致病机制研究。 △ 通讯作者, E-mail: xuj2007@lzu.edu.cn。

判定标准按照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)2011 年相关标准进行。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、奇异变形杆菌和产气肠杆菌按照肠杆菌标准判断结果;铜绿假单胞菌按照非发酵菌标准判断结果;尿肠球菌和粪肠球菌按照肠球菌标准判断结果;除金黄色葡萄球菌外的其他葡萄球菌按照凝固酶阴性葡萄球菌标准判断结果。双纸片表型试验判断产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)菌时,头孢噻肟/克拉维酸纸片抑菌圈直径减去头孢噻肟纸片抑菌圈直径大于或等于 5 mm 判断为阳性。

1.4 统计学处理 采用 Excel2010 与 SPSS21.0 软件进行数据处理及统计分析。计数资料以例数及百分率表示。

2 结 果

2.1 尿路感染病原菌种类分布 血液病患者尿路感染以革兰阴性菌感染为主,其中革兰阴性菌 426 株,占 71.6%;革兰阳性菌 169 株,占 28.4%。革兰阴性菌分离最多的有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌,构成比依次为 33.4%、20.5%和 3.7%。革兰阳性菌中主要是尿肠球菌和粪肠球菌,构成比分别为 17.8%和 7.9%。见表 1。分离出来的 199 株大肠埃希菌、122 株肺炎克雷伯菌和 22 株阴沟肠杆菌中,产 ES-  
BLs 菌株分别为 167、102 和 16 株,检出率分别为 83.9%、82.8%和 72.7%。

| 表 1 尿道感染病原菌分布构成比[n(%)] |           |         |           |
|------------------------|-----------|---------|-----------|
| 病原菌                    | 构成比       | 病原菌     | 构成比       |
| 革兰阴性菌                  | 426(71.6) | 其他革兰阴性菌 | 50(8.4)   |
| 大肠埃希菌                  | 199(33.4) | 革兰阳性菌   | 169(28.4) |
| 肺炎克雷伯菌                 | 122(20.5) | 尿肠球菌    | 106(17.8) |
| 阴沟肠杆菌                  | 22(3.7)   | 粪肠球菌    | 47(7.9)   |
| 奇异变形杆菌                 | 18(3.0)   | 葡萄球菌    | 8(1.3)    |
| 产气肠杆菌                  | 8(1.3)    | 其他革兰阳性菌 | 8(1.3)    |
| 铜绿假单胞菌                 | 7(1.2)    |         |           |

2.2 尿路感染常见革兰阴性菌耐药率 大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌对头孢类抗菌药物中头孢唑啉、头孢呋新、头孢噻肟、头孢曲松、头孢哌酮耐药率大于 83.0%;阴沟肠杆菌对以上药物耐药率大于 70.0%。见表 2。

| 表 2 尿路感染革兰阴性菌对 16 种常见抗菌药物的药敏率[n(%)] |               |              |             |              |
|-------------------------------------|---------------|--------------|-------------|--------------|
| 抗菌药物                                | 肺炎克雷伯菌(n=122) | 大肠埃希菌(n=199) | 阴沟肠杆菌(n=22) | 奇异变形杆菌(n=18) |
| 复方磺胺甲噁唑                             | 112(91.8)     | 11(62.8)     | 22(100.0)   | 13(72.2)     |
| 氨苄青霉素                               | 122(100.0)    | 194(62.8)    | 22(100.0)   | 14(77.8)     |
| 庆大霉素                                | 80(65.6)      | 125(62.8)    | 6(27.3)     | 5(27.8)      |
| 头孢唑啉                                | 104(85.2)     | 169(84.9)    | 22(100.0)   | 11(61.1)     |
| 头孢呋新                                | 104(85.2)     | 169(84.9)    | 21(95.5)    | 11(61.1)     |
| 头孢噻肟                                | 102(83.6)     | 167(83.9)    | 21(95.5)    | 7(38.9)      |
| 头孢曲松                                | 102(83.6)     | 167(83.9)    | 19(86.4)    | 6(33.3)      |
| 头孢哌酮                                | 101(82.8)     | 168(84.4)    | 16(72.7)    | 8(44.4)      |
| 头孢他啶                                | 77(63.1)      | 106(53.3)    | 20(90.9)    | 1(5.6)       |

| 续表 2 尿路感染革兰阴性菌对 16 种常见抗菌药物的药敏率[n(%)] |               |              |             |              |
|--------------------------------------|---------------|--------------|-------------|--------------|
| 抗菌药物                                 | 肺炎克雷伯菌(n=122) | 大肠埃希菌(n=199) | 阴沟肠杆菌(n=22) | 奇异变形杆菌(n=18) |
| 头孢唑啉                                 | 36(29.5)      | 88(44.2)     | 5(22.7)     | 1(5.6)       |
| 头孢哌酮/舒巴坦                             | 34(27.9)      | 36(18.1)     | 4(18.2)     | 0(0.0)       |
| 哌拉西林                                 | 104(85.2)     | 178(89.4)    | 20(90.9)    | 5(27.8)      |
| 哌拉西林/他唑巴坦                            | 29(23.8)      | 43(21.6)     | 7(31.8)     | 1(5.6)       |
| 丁胺卡那                                 | 17(13.9)      | 28(14.1)     | 1(4.5)      | 1(5.6)       |
| 环丙沙星                                 | 89(73.0)      | 165(82.9)    | 1(4.5)      | 10(55.6)     |
| 亚胺培南                                 | 8(6.6)        | 12(6.0)      | 1(4.5)      | 2(11.1)      |

2.3 尿路感染革兰阳性菌耐药率 尿肠球菌耐药较严重,对环丙沙星、青霉素 G 和氨苄青霉素呈耐药率较高。粪肠球菌对青霉素 G、氨苄青霉素和环丙沙星耐药率较高,耐药率依次为 80.9%、76.6%和 87.2%。没有检出耐万古霉素的粪肠球菌。尿肠球菌与粪肠球菌对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺耐药率均较低。见表 3。

| 表 3 尿路感染肠球菌对 8 种常见抗菌药物的药敏率[n(%)] |            |             |
|----------------------------------|------------|-------------|
| 抗菌药物                             | 粪肠球菌(n=47) | 尿肠球菌(n=106) |
| 青霉素 G                            | 38(80.9)   | 101(94.4)   |
| 氨苄青霉素                            | 36(76.6)   | 98(91.6)    |
| 万古霉素                             | 0(0.0)     | 9(8.4)      |
| 庆大霉素                             | 30(63.8)   | 72(67.3)    |
| 利奈唑胺                             | 0(0.0)     | 0(0.0)      |
| 四环素                              | 20(42.6)   | 39(36.4)    |
| 环丙沙星                             | 41(87.2)   | 102(95.3)   |
| 替考拉宁                             | 1(2.1)     | 10(9.3)     |

3 讨 论

血液病患者住院时间长,同时治疗过程需要化疗,骨髓抑制、中性粒细胞缺乏和免疫抑制剂的应用使免疫功能受到抑制,极易引起患者尿路感染<sup>[2]</sup>。数据分析结果显示,血液病患者尿路感染以革兰阴性菌为主,占 71.6%,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌等肠杆菌科是最常见的革兰阴性菌,这与其他研究者的报道相似<sup>[3-5]</sup>。尿路感染的革兰阳性菌占临床分离株的 28.4%,肠球菌是血液患者的主要致病菌之一。

临床上引起医院获得性尿路感染的常为多重耐药菌,甚至是泛耐药菌。全球 100 余家医学中心 10 年耐药监测数据显示,肠杆菌科细菌对β内酰胺类和氟喹诺酮类药物的耐药率逐年增加<sup>[6]</sup>。肠杆菌科细菌广泛耐药主要是由于其本身非常容易获得或丢失某些携带耐药基因的质粒,在治疗医院获得性尿路感染过程中,在抗菌药物作用下,耐药质粒会快速在细菌间发生耐药性传递,从而出现广泛耐药尿路感染肠杆菌科细菌<sup>[7]</sup>。ESBLs 是临床上细菌获得性耐药的重要机制,能够水解大多数的青霉素、头孢菌素和氨基糖苷类,产 ESBLs 菌往往表现为多重耐药<sup>[8-9]</sup>。本研究结果中,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌

和阴沟肠杆菌产 ESBLs 菌的检出率分别为 83.9%、82.8%和 72.7%,产 ESBLs 菌日益增多,应引起重视。产 ESBLs 菌可以通过结合转化和转导等形式使耐药基因在细菌间扩散,从而造成严重的医院感染和耐药菌株的扩散,容易引起严重的复发性尿路感染,导致抗菌药物高频率反复使用<sup>[10]</sup>。

尿路感染革兰阳性菌中屎肠球菌和粪肠球菌检出率分别为 17.8%和 7.9%,对环丙沙星、青霉素 G 和氨苄青霉素呈高度耐药,对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺高度敏感,没有耐万古霉素的肠球菌。

综上所述,血液病患者尿路感染中肠杆菌科的耐药与 ESBLs 密切相关,是导致耐药性增加的重要原因之一。血液科医生在治疗血液病患者尿路肠杆菌科细菌感染时,应密切监测产 ESBLs 菌的变化,以减少耐药肠杆菌科细菌的出现,避免引起医院获得性尿路感染。持续有效的抗菌药物使用管理,能够降低尿路感染肠球菌耐药率,是目前减少多重耐药菌出现的最有效措施之一。同时,规范和严格消毒措施、正确的医疗操作也是必需的。

参考文献

[1] Wells WG, Woods GL, Jiang Q, et al. Treatment of complicated urinary tract infection in adults; combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy[J]. J Anti Chem, 2004, 53(2): 67-74.

[2] Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008)[J]. Diagn Mi-

crobiol Infect Dis, 2009, 65(4): 414-426.

[3] Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in escherichia coli from urinary tract infections in the Netherlands[J]. J Anti Chem, 2000, 46(2): 223-228.

[4] Delgado-Valverde M, Sojo-Dorado J, Pascual A, et al. Clinical management of infections caused by multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. Therapeutic advances in infectious disease, 2013, 1(2): 49-69.

[5] Jacoby GA, Han P. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli[J]. J Clin Microbiol, 1996, 34(4): 908-911.

[6] Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update[J]. Clin Microbiol Rev, 2005, 18(4): 657-686.

[7] Abdulaziz KJ, Tullus K. Controversy in urinary tract infection management in children: a review of new data and subsequent changes in guidelines[J]. J Trop Pediatr, 2013, 59(6): 465-469.

[8] Delgado-Valverde, Mercedes, Sojo-Dorado J, et al. Clinical management of infections caused by multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. Therapeutic Advan Infect Dise, 2013, 1(2): 49-69.

[9] Jacoby GA, Han P. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli[J]. Journal of clinical microbiology, 1996, 34(4): 908-911.

[10] Paterson, David L, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update[J]. Clinical microbiology reviews, 2005, 18(4): 657-686.

(收稿日期: 2015-01-28)

(上接第 1501 页)

和改进国内的 ITP 诊治指南提供有益的信息,最终改善 ITP 的诊疗水平,使患者从中受益。

参考文献

[1] 侯明. 原发免疫性血小板减少症的现状与展望[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(9): 697-698.

[2] Liu XG, Li JL, Qin P, et al. Determination of platelet-bound glycoprotein-specific autoantibodies by flow cytometric immunobead assay in primary immune thrombocytopenia[J]. Eur J Haematol, 2011, 86(4): 339-346.

[3] Webster ML, Sayeh E, Crow M, et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GP II b/III a versus GP I b/alpha antibodies[J]. Blood, 2006, 108(3): 943-946.

[4] Davoren A, Bussell J, Curtis BR, et al. Prospective evaluation of a new platelet glycoprotein (GP)-specific assay (PakAuto) in the diagnosis of autoimmune thrombocytopenia (AITP)[J]. Am J Hematol, 2005, 78(3): 193-197.

[5] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer TA, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group[J]. Blood, 2009, 113(11): 2386-2393.

[6] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板

减少症诊断与治疗的中国专家共识(2012 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 975-977.

[7] 中华医学会儿科学分会血液学组. 2013 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(5): 382-384.

[8] Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions; when a chromosome makes the difference[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(8): 594-604.

[9] Metcalfe P, Watkins NA, Ouwehand WH, et al. Nomenclature of human platelet antigens[J]. Vox Sang, 2003, 85(3): 240-245.

[10] Li J, Wal DE, Zhu L, et al. Fc-independent phagocytosis: implications for IVIG and other therapies in immune-mediated thrombocytopenia[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2013, 13(1): 50-58.

[11] Go RS, Johnston KL, Bruden KC. The association between platelet autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with immune thrombocytopenia[J]. Haematologica, 2007, 92(2): 283-284.

[12] Zeng Q, Zhu L, Tao L, et al. Relative efficacy of steroid therapy in immune thrombocytopenia mediated by anti-platelet GPIIb/IIIa versus GPIb $\alpha$  antibodies[J]. Am J Hematol, 2012, 87(2): 206-208.

(收稿日期: 2015-02-16)