

• 论 著 •

产超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌的耐药性分析

马 玲, 叶 扬, 张敬治

(新疆维吾尔自治区昌吉回族自治州人民医院检验科, 新疆昌吉 831100)

摘 要:目的 分析该院产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的大肠埃希菌(ECO)与肺炎克雷伯菌(KPN)的临床分布及对抗菌药物的敏感情况。方法 收集该院 2013 年 4 月至 2014 年 12 月住院患者送检的标本进行分离培养,用 VITEK2 compat 全自动细菌分析仪进行鉴定及药敏试验,对产 ESBLs 的 ECO 和 KPN 进行表型确认试验,并对其临床分布及耐药性进行分析。结果 1 576 株 ECO 与 KPN 中共分离出 306 株产 ESBLs 菌株和 343 株多药耐药菌,检出率分别为 19.4% 和 21.8%。576 株 ECO 中分离出 177 株产 ESBLs 菌株和 202 株多药耐药菌,检出率分别为 30.7% 和 35.1%,未检出泛耐药株,主要从尿液(39.5%)标本中检出,并主要来自于 ICU(37.3%)和外科(29.9%)病区。1 000 株 KPN 中分离出 129 株产 ESBLs 菌株,141 株多药耐药菌和 4 株泛耐药菌,检出率分别为 12.9%、14.1% 和 0.4%,主要从痰液(83.7%)标本中检出,并主要来自于 ICU(42.6%)和内科(29.5%)病区。ECO 的产 ESBLs 和多药耐药菌的检出率高于 KPN,差异有统计学意义($P<0.05$)。产 ESBLs 的 ECO 与 KPN 对碳青霉烯类的亚胺培南、氨基糖苷类的阿米卡星和复方制剂的哌拉西林/他唑巴坦的敏感性好,对其他抗菌药物的耐药率基本上在 50.0% 以上。结论 产 ESBLs 的 ECO 主要引起泌尿道感染,KPN 主要引起呼吸道感染。产 ESBLs 的 ECO 与 KPN 检出率较高,且多药耐药现象严重,临床应加强产 ESBLs 菌株的耐药监测,并依据药敏结果,规范合理使用抗菌药物,并加强抗菌药物的管理,延缓细菌耐药情况的发生。

关键词:超广谱 β -内酰胺酶; 大肠埃希菌; 肺炎克雷伯菌; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.19.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)19-2833-03

Analysis of drug resistance on extended spectrum β -lactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

Ma Ling, Ye Yang, Zhang Jingzhi

(Department of Clinical Laboratory, Changji Hui Nationality Autonomous Prefecture People's Hospital in Xinjiang Uygur Autonomous Region, Changji, Xinjiang 831100, China)

Abstract: **Objective** Analysis of clinical distribution and susceptibility to antimicrobial agents in producing extended spectrum β -lactamases (ESBLs) of *Escherichia coli* (ECO) and *Klebsiella pneumoniae* (KPN). **Methods** The samples from 2013 April to 2014 December in Changji Prefecture People's Hospital were cultured and identified, drug sensitivity test did by VITEK2compat automatic bacteria analysis, phenotypic confirmatory test was did on producing ESBLs ECO and KPN, and the clinical distribution and drug resistance was analyzed. **Results** 1 576 strains of ECO and KPN isolated 306 strains of producing ESBLs strains and 343 strains of multi drug resistant bacteria, the isolation rates were 19.4% and 21.8% respectively. In 576 strains of ECO, there were 177 strains of producing ESBLs strains and 202 strains of multi drug resistant bacteria were isolated, the separation rates were 30.7% and 35.1% respectively, generic drug resistant strains were not found, and those producing ESBLs strains were isolated mainly from the urine specimens (39.5%), and mainly from the ICU (37.3%) and (29.9%) the surgical ward. There were 129 strains of producing ESBLs strains, 141 strains of multi drug resistant bacteria and 4 generic drug resistant strains were isolated from 1 000 strains of KPN, the separation rates were 12.9%, 14.1% and 0.4% respectively, and those producing ESBLs strains were isolated mainly from sputum specimens (83.7%), and mainly from the ICU (42.6%) and (29.5%) in the department of internal medicine. Isolation of producing ESBLs ECO and multi drug resistant bacteria were higher than KPN, the difference were statistically significant ($P<0.05$). The sensitivities of ECO and KPN ESBLs strains to carbapenems imipenem and aminoglycosides amikacin and compound preparation piperacillin/tazobactam were good, the other antimicrobial drug resistance rates were more than 50.0%. **Conclusion** ESBLs ECO mainly causes urinary tract infections, KPN mainly causes respiratory tract infection. Detection rates of producing ESBLs ECO and KPN were high, and the multi drug resistance is serious, should strengthen the monitoring of drug resistance on producing ESBLs strains, and according to the results of drug susceptibility, standardize the rational use of antimicrobial agents, and to strengthen the management of antimicrobial agents, delay the occurrence of bacterial resistance.

Key words: extended spectrum β -lactamases; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; drug resistance

大肠埃希菌(ECO)与肺炎克雷伯菌(KPN)为革兰阴性菌,是产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的代表菌种,已成为医院感染的重要病原菌^[1]。随着抗菌药物在临床上的广泛应用,使 ESBLs 的不断产生,加速了耐药质粒在不同菌株之间的互相传播^[2],细菌耐药现象越来越严重,给临床治疗工作带来了极

大的困难。为此本研究对本院 2013 年 4 月至 2014 年 12 月临床分离的产 ESBLs ECO 和 KPN 的耐药性进行回顾性分析,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集本院 2013 年 4 月至 2014 年 12 月不同

病区送检的住院患者不同感染部位标本中分离的 1 576 株 ECO 和 KPN。其中 ECO 576 株,KPN 1 000 株,剔除同一患者相同部位的重复菌株。

1.2 仪器与试剂 VITEK2 compact 全自动细菌分析仪及配套的 GN 鉴定卡和 AST-GN04 药敏卡,均由法国生物梅里埃公司生产。头孢噻肟(CTX)、头孢他啶(CAZ)、头孢噻肟/克拉维酸(CTX/CLV)、头孢他啶/克拉维酸(CAZ/CLV)药敏纸片由英国 Oxoid 公司提供。水解酪蛋白(MH)培养基购自天仁同样生物技术有限责任公司。质控菌株 ECO ATCC 25922,KPN ATCC 700603,均由原卫生部临检中心提供。

1.3 鉴定与药敏试验 常规方法进行菌株的培养与分离,用 VITEK2 compact 全自动细菌分析仪对分离的菌株进行鉴定和药敏试验,并结合纸片扩散(K-B)法对菌株的药敏试验结果进行判断。

1.4 产 ESBLs 菌株确认试验 疑为产 ESBLs 菌株,则采用美国临床和实验室标准化协会(CLSI)标准进行判断。具体步骤采用 CTX 和 CTX/CLV 或 CAZ 和 CAZ/CLV 两对纸片中的任何一对,后者的抑菌圈直径比前者的抑菌圈直径大于或等于 5 mm,即为产 ESBLs 菌株。

1.5 统计学处理 采用 Whonet5.5 和 SPSS17.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ECO 与 KPN 产 ESBLs 菌株的检出率 在 1 576 株 ECO 与 KPN 中共分离出 306 株产 ESBLs 菌株,检出率为 19.4%。其中 576 株 ECO 中分离出 177 株产 ESBLs 菌株,检出率为 30.7%。1 000 株 KPN 中分离出 129 株产 ESBLs 菌株,检出率为 12.9%。产 ESBLs 的 ECO 检出率高于 KPN,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 多药耐药菌的检出率 576 株 ECO 中分离出多药耐药菌 202 株,检出率为 35.1%,未检出泛耐药株。1 000 株 KPN 中分离出多药耐药菌 141 株,检出率为 14.1%,泛耐药菌 4 株,检出率为 0.4%。ECO 的多药耐药菌的检出率高于 KPN,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 产 ESBLs 菌在各临床标本中的分布 177 株产 ESBLs 的 ECO 中,尿液和痰液中分离出产 ESBLs 的 ECO 分别为 39.5%和 30.5%,以尿液中检出率高。129 株产 ESBLs 的 KPN 中,尿液和痰液中分离出产 ESBLs 的 KPN 分别为 10.1%和 83.7%,以痰液中检出率高。见表 1。

表 1 产 ESBLs 的 ECO 与 KPN 在不同标本中的检出率[n(%)]

标本	产 ESBLs ECO(<i>n</i> =177)	产 ESBLs KPN(<i>n</i> =129)
尿液	70(39.5)	13(10.1)
痰液	54(30.5)	108(83.7)
分泌物	26(14.7)	3(2.3)
血液	17(9.6)	4(3.1)
脓液	7(4.0)	1(0.8)
腹水	3(1.7)	0(0.0)
合计	177(100.0)	129(100.0)

2.4 产 ESBLs 菌在不同临床科室中的分布 在各临床科室的分布中,产 ESBLs 的 ECO 中,检出率较高的是 ICU

(37.3%),其次是外科(29.9%),产 ESBLs 的 KPN 中检出率较高的是 ICU(42.6%),其次是内科(29.5%)。见表 2。

表 2 产 ESBLs 的 ECO 与 KPN 在各临床科室中的分布构成比[n(%)]

科室	产 ESBLs ECO(<i>n</i> =177)	产 ESBLs KPN(<i>n</i> =129)
ICU	66(37.3)	55(42.6)
外科	53(29.9)	32(24.8)
内科	46(26.0)	38(29.5)
急诊科	12(6.8)	4(3.1)
合计	177(100.0)	129(100.0)

2.5 产 ESBLs 菌株的耐药率 产 ESBLs 的 ECO 与 KPN 对 15 种抗菌药物均呈现不同程度的耐药。对碳青霉烯类的亚胺培南、氨基糖苷类的阿米卡星和复方制剂的哌拉西林/他唑巴坦保持较高的敏感性,对其他抗菌药物的耐药率基本上均在 50.0%以上。另外,在产 ESBLs 的 ECO 中未发现耐亚胺培南菌株,但在产 ESBLs 的 KPN 中发现耐亚胺培南菌株。见表 3。

表 3 产 ESBLs ECO 与 KPN 对 15 种常用抗菌药物的耐药性[n(%)]

抗菌药物	产 ESBLs ECO(<i>n</i> =177)		产 ESBLs KPN(<i>n</i> =129)	
	耐药	敏感	耐药	敏感
哌拉西林	167(94.4)	10(5.6)	118(91.5)	11(8.5)
哌拉西林/他唑巴坦	30(16.9)	147(83.1)	33(25.6)	96(74.4)
替卡西林/棒酸	100(56.5)	77(43.5)	70(54.3)	59(45.7)
头孢替坦	89(50.3)	88(49.7)	56(43.4)	73(56.6)
头孢唑林	161(91.0)	16(9.0)	110(85.3)	19(14.7)
头孢呋新钠	160(90.4)	17(9.6)	104(80.6)	25(19.4)
CAZ	151(85.3)	26(14.7)	119(92.2)	10(7.8)
头孢曲美	137(77.4)	40(22.6)	109(84.5)	20(15.5)
亚胺培南	0(0.0)	177(100.0)	2(1.6)	127(98.4)
复方磺胺甲噁唑	158(89.3)	19(10.7)	78(60.5)	51(39.5)
妥布霉素	115(65.0)	62(35.0)	106(82.2)	23(17.8)
阿米卡星	24(13.6)	153(86.4)	28(21.7)	101(78.3)
庆大霉素	142(80.2)	35(19.8)	95(73.6)	34(26.4)
环丙沙星	149(84.2)	28(15.8)	73(56.6)	56(43.4)
左氧氟沙星	135(76.3)	42(23.7)	67(51.9)	62(48.1)

3 讨 论

2013 年 4 月至 2014 年 12 月共检出 ECO 与 KPN 1 576 株,产 ESBLs 菌株 306 株,检出率为 19.4%。其中检出 ECO 576 株,产 ESBLs 菌株 177 株,检出率为 30.7%。检出 KPN 1 000 株,产 ESBLs 菌株 129 株,检出率为 12.9%。低于岑叶平等^[3]报道的 58.9%和 35.0%。以及郭健莲等^[4]报道的 42.9%和 43.5%的报道。这可能与地区差异、各医院使用头孢菌素药物的种类和数量有关。且产 ESBLs 的 ECO 的检出率高于产 ESBLs KPN,差异有统计学意义($P<0.05$)。

1 576 株 ECO 与 KPN 中共分离出 343 株多药耐药菌,检出率为 21.8%。576 株 ECO 中分离出多药耐药菌 202 株,检

出率为 35.1%，未检出泛耐药株。1 000 株 KPN 中分离出多药耐药菌 141 株，检出率为 14.1%，泛耐药株 4 株，检出率为 0.4%，ECO 的多药耐药菌的检出率高于 KPN，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

产 ESBLs 的 ECO 在各类临床标本的分布中，以尿液检出率最高 (39.5%)，其次为痰液 (30.5%)，主要引起泌尿道感染。产 ESBLs 的 KPN，以痰液检出率最高 (83.7%)，其次为尿液 (10.1%)，主要引起呼吸道感染。与韩文权等^[5]报道的 ECO 主要分离于尿液，KPN 主要分离于痰液相符。在临床科室的分布中，产 ESBLs 的 ECO 中，检出率较高的是 ICU (37.3%)，其次是外科 (29.9%)。产 ESBLs 的 KPN 中，检出率较高的是 ICU (42.6%)，其次是内科 (29.5%)。原因可能与以上科室的患者普遍存在病情严重、自身免疫防御能力弱、住院时间长且常存在接受多种药物治疗 (抗菌药物、激素及免疫抑制剂等) 和接受过侵入性操作治疗的病史等危险因素相关^[6]。从而导致产酶菌株的不断产生，故而为易感染的高发病区，临床应引起重视。同时，医护人员应加强消毒措施，防止感染的爆发。

ESBLs 是由质粒介导的一类 β -内酰胺酶，并可能水解含氧氨基的 β -内酰胺酶类抗菌药物，可被 β -内酰胺酶抑制剂 (如克拉维酸) 所抑制^[7-8]。可通过接合、转化和传导等方式在细菌之间传播，导致耐药扩散，它的存在使所有青霉素类、头孢类抗菌药物及氨基糖苷类治疗失去疗效，呈多药耐药性^[9]。本研究结果显示，产 ESBLs 菌株的 ECO 与 KPN 对 15 种抗菌药物呈现不同程度的耐药性。产 ESBLs 菌株的 ECO 与 KPN 对青霉素类、头孢菌素类抗菌药物的耐药率均大于 70.0%，对头孢替坦、替卡西林/棒酸的耐药率大于 40.0%。产 ESBLs 的 ECO 对磺胺类、氨基糖苷类 (除阿米卡星外)、喹诺酮类的抗菌药物的耐药率在 65.0%~89.3%，产 ESBLs 的 KPN 的对磺胺类、氨基糖苷类 (除阿米卡星外)、喹诺酮类的抗菌药物的耐药率在 51.9%~82.2%。均表现出了较高的耐药性，说明产 ESBLs 是 ECO 与 KPN 的主要耐药机制之一，并导致细菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药^[10]。产 ESBLs 菌株不仅对青霉素类和头孢菌素类耐药，而且对磺胺类、氨基糖苷类和喹诺酮类也有很高的耐药性，显示出多重耐药^[11]。产 ESBLs 的 ECO 与 KPN 对碳青霉烯类的亚胺培南、氨基糖苷类的阿米卡星及复方制剂的哌拉西林/他唑巴坦有很好的抗菌活性，敏感率在 74.4%~100.0%。因此，临床上在治疗 ESBLs 引起的感染时，应选择抗菌活性较强的抗菌药物。

总之，临床医生应加强产 ESBLs 菌株的耐药监测，了解产 ESBLs 细菌的临床分布特点及耐药机制，防止产 ESBLs 细菌在医院扩散与爆发流行，加强抗菌药物的管理，预防和控制院内多重耐药菌感染至关重要^[12]。同时，对指导临床合理使用抗菌药物与延缓细菌耐药情况的发生具有十分重要的意义。

参考文献

- [1] 李峰, 柴家科. 烧伤创面产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌耐药性对比分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(19): 3042-3044.
- [2] 胡丽庆, 吕火祥, 孙定河, 等. 2007~2009 年大肠埃希菌产 ESBLs 株分离率及对碳青霉烯类药物的耐药性变迁[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(15): 3258-3260.
- [3] 岑叶平, 常燕子, 费红军, 等. 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的临床分布与耐药分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(7): 838-840.
- [4] 郭健莲, 江先海, 刘惠娜, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶检测及药敏分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(18): 2254-2255.
- [5] 韩文权, 孙瑛, 竺琳. 某院 2009~2010 年临床分离的革兰阴性杆菌耐药分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(17): 2195-2197.
- [6] 戴玮, 罗鹏, 张莉萍. 726 株肺炎克雷伯菌的分布特征及耐药性分析[J]. 重庆医学, 2011, 40(3): 232-233.
- [7] Cantón R, Novais A, Valverde A, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(1): 144-153.
- [8] 余宽丽. 上呼吸道反复感染患儿产 ESBLs 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(23): 3205-3206.
- [9] 谢朝云, 熊芸, 白瑶, 等. ICU 与非 ICU 肺炎克雷伯菌感染的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(23): 5815-5817.
- [10] 卓越, 苏丹虹, 倪语星, 等. 2009 年中国 CHINET 大肠埃希菌和克雷伯菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(6): 430-435.
- [11] Bush K. Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. Curr Opin Microbiol, 2010, 13(5): 558-564.
- [12] 钟皎, 严子禾, 赵文艳. 我院细菌耐药性调查及与抗菌药物使用强度的相关性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(2): 160-163.

(收稿日期: 2015-07-07)

(上接第 2832 页)

- [6] 胞菌肺部感染患者的危险因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(9): 713-716.
- [7] 阳志勇, 匡艳华, 刘双全, 等. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的药物敏感性与耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(23): 5181-5183.
- [8] 颜英俊, 喻华, 周忠华, 等. 亚胺培南耐药的铜绿假单胞菌 oprD 基因突变的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(4): 451-454.
- [9] Wolter DJ, Lister PD. Mechanisms of beta-lactam Resistance Among *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(2): 209-222.
- [10] 赵德军, 付维婵, 胡昭宇, 等. 下呼吸道感染非发酵菌耐药性分析及治疗对策[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(3): 552-553.

- [11] 宁立芬, 马红玲, 汪玉珍. 2011~2012 年铜绿假单胞菌对抗菌药物耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(5): 1134-1135.
- [12] 赵德军, 付维婵, 张碧霞, 等. 临床分离铜绿假单胞菌耐药性变迁分析[J]. 西南军医, 2007, 9(2): 41-42.
- [13] 杨家宏. 老年患者铜绿假单胞菌医院感染的临床特点及药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(16): 4053-4054.
- [14] 李耘, 吕媛, 薛峰, 等. 卫生部全国细菌耐药监测网 (Mohnarin) 2011~2012 年革兰阴性菌耐药监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(3): 260-277.

(收稿日期: 2015-06-16)