

• 论 著 •

大肠埃希菌感染的临床分布与耐药性分析

苏爱美^{1,2}, 王 云^{1△}

(1. 青岛大学医学院微生物学教研室, 山东青岛 266021; 2. 新汶矿业集团莱芜中心医院检验科, 山东莱芜 271103)

摘要:目的 分析大肠埃希菌在临床感染中的分布与耐药情况, 为其在院内、外感染控制以及临床合理用药方面提供科学依据。方法 分析 2010 年 1 月至 2014 年 12 月 5 年间该院临床各类标本中大肠埃希菌的分离情况并分析大肠埃希菌的科室分布及其耐药情况。结果 分离的 2 405 株大肠埃希菌主要来源于尿液 1 049 株(43.60%)及痰液 562 株(23.4%); 其中产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌的检出率为 57.92%; 大肠埃希菌对青霉素类、头孢菌素类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类和磺胺类等的大多数抗菌药物的耐药率大于 50%; 耐药率小于 10% 的抗菌药物有亚胺培南(0)、美罗培南(0)、哌拉西林/他唑巴坦(4.6%)、头孢哌酮/舒巴坦(6.4%)和头孢西丁(7.7%), 对头孢曲松、头孢噻肟、头孢吡肟等部分第 3、4 代头孢菌素的耐药性有明显增加趋势。结论 大肠埃希菌在医院获得性感染中存在比较严重的耐药情况, 临床应加强对病原菌的分布及耐药性检测, 避免产生更多的耐药菌株, 以降低细菌的耐药性及医院的感染率。

关键词: 大肠埃希菌; 耐药性; 感染

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.019

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)07-0917-03

Analysis on distribution and drug resistance of Escherichia coli infection

Su Aimei^{1,2}, Wang Yun^{1△}

(1. Teaching and Researching Section of Microbiology, Medical College of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266071, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Laiwu Central Hospital of Xinwen Mining Group, Laiwu, Shandong 271103, China)

Abstract: Objective To analyze the distribution of Escherichia (E.) coli in clinical infection and its drug resistance situation to provide the scientific evidence for the control of outside hospital infection and nosocomial infection and clinical rational drug use. Methods E. coli isolated situation among various types of clinical samples in our hospital during 5 years from January 2010 to December 2014, its department distribution and drug resistance were analyzed. Results The isolated 2 405 strains of E. coli were mainly originated from urine samples (1 049 strains, 43.60%) and sputum samples (562 strains, 3.4%). In which the detection rate of extended-spectrum beta-lactamase (ESBLs) producing E. coli was 57.92%; the resistance rate of E. coli to the most antibacterial drugs including penicillins, cephalosporins, fluoroquinolones, aminoglycosides and sulfonamides was more than 50%, the drugs with the resistance less than 10% were imipenem(0), meropenem(0), piperacillin/ tazobactam(4.6%), cefoperazone/sulbactam(6.4%) and cefoxitin (7.7%), the resistance to partial third and fourth generation cephalosporins of ceftriaxone, cefotaxime and cefepime showed the significantly increasing trend. Conclusion E. coli has relatively serious drug resistance situation in hospital-acquired infections, clinic should strengthen the pathogen distribution monitoring and drug resistance detection for avoiding the generation of more drug resistant strains in order to reduce the bacterial drug resistance and the hospital infection rate.

Key words: Escherichia coli; drug resistance; infection

大肠埃希菌隶属于肠杆菌科, 埃希菌属, 能发酵多种糖类产酸、产气, 在人和动物肠道中大量存在, 是正常栖居菌。广泛存在于自然界, 是一种条件致病菌, 在机体免疫力低下或细菌侵入便可成为机会致病菌, 引起肠道外感染, 有呼吸道感染、消化道感染、泌尿系统感染、败血症等, 范围较广^[1]。随着抗菌药物在临床治疗中的广泛使用, 尤其是头孢菌素等广谱抗菌药物的应用, 使得产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的大肠埃希菌耐药菌株日益增加, 给临床治疗用药带来困难。本文分析了本院患者各类标本中大肠埃希菌的耐药情况, 为临床合理应用抗菌药物, 减少耐药性的发生提供依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日 5 年间入住本院的患者的各类标本(痰液、血液、尿液、分泌物、脓液、胸腹水、引流液等), 同一患者多次检出的同一菌株不重复计算, 共检出大肠埃希菌 2 405 株。质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922, 大肠埃希菌产酶菌 ATCC35218, 购于山东省临

床检验中心。

1.2 仪器与试剂 全自动微生物鉴定及药敏分析系统为德国西门子产的 MicroScan WalkAway40 Plus, NC50 革兰阴性鉴定药敏复合板进行病原菌的鉴定和药敏试验。

1.3 方法 细菌的分离、鉴定严格按照《全国临床检验操作规程(第 3 版)》统一进行。采用德国西门子 MicroScan WalkAway40 Plus 微生物鉴定及药敏分析系统将细菌鉴定到种; 药敏试验采用微量肉汤稀释法(仪器 MicroScan WalkAway40 Plus), 双纸片协同法检测产 ESBLs 菌株。参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)2013 版制定的标准进行判读^[2]。

1.4 统计学处理 应用 WHONET5.6 细菌耐药性监测软件统计细菌耐药率, SPSS18.0 软件进行统计学分析, 耐药率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株的构成比 2010 至 2014 年共分离的非重复性大肠埃希菌 2 405 株, 5 年间分离株 299 株到 661 株逐年增多。

2010 年为全年分离菌株的第 1 位,2011 年为全年分离菌株的第 3 位,2012 年为全年分离菌株的第 4 位,2013 年为全年分离菌株的第 4 位,2014 年为全年分离菌株的第 2 位。5 年间各类标本构成中占前 4 位的依次为尿液、痰液、血液、脓液。分离出的 2 405 株大肠埃希菌主要来源于尿液 1 049 株(43.60%),痰液 562 株(23.4%),血液 261 株(10.85%),脓液 224 株(9.34%),分泌物 126 株(5.24%),胆汁 88 株(3.62%),胸腹水 29 株(1.21%)引流液 25 株(1.03%),其他 41 株(1.71%) (见表 1)。其中,产 ESBLs 的大肠埃希菌共 1 393 株,检出率 57.92% (见表 2)。

表 1 各类标本来源的大肠埃希菌构成情况(n)

标本来源	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	合计
尿液	108	156	218	265	302	1 049
痰液	86	89	118	124	145	562
血液	35	41	55	64	66	261
脓液	37	44	60	48	35	224
分泌物	14	35	19	23	35	126
胆汁	12	13	25	24	14	88
胸腹水	3	5	5	6	10	29
引流液	5	5	7	5	3	25
其他	4	7	8	10	12	41
合计	304	395	515	569	622	2 405

表 2 2010~2014 年产 ESBLs 大肠埃希菌的检出率

年份	产 ESBLs 菌株数(n)	总菌株数(n)	检出率(%)
2010	129	304	42.43
2011	218	395	55.19
2012	305	515	59.22
2013	360	569	63.27
2014	381	622	61.25
合计	1 393	2 405	57.92

2.2 5 年间大肠埃希菌分离株的科室分布构成情况 2010 至 2014 年间大肠埃希菌分离株主要分离自泌尿外科(369 株)、重症医学科(278 株)、呼吸肾病科(202 株)、肝胆外科(167 株)、内科门诊(140 株)、肿瘤科(138 株)患者。

2.3 5 年间大肠埃希菌对 18 种抗菌药物耐药性的变迁 大肠埃希菌对大多数青霉素类、头孢菌素类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类和磺胺类等的抗菌药物的耐药率大于 50%,而对碳青霉烯类抗菌药物亚胺培南、美罗培南的耐药率均为 0,对头孢曲松、头孢噻肟、头孢吡肟等的耐药性有明显增加趋势,见表 3 (见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。大肠埃希菌中产 ESBLs 和非产 ESBLs 的耐药率和敏感率比较见表 4 (见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”),其中耐药率的比较采用卡方检验,除亚胺培南和美罗培南,其他 16 种抗菌药物两组之间进行比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

大肠埃希菌是人和动物肠道中大量存在的正常菌群之一,但近年来已逐渐成为临床上最为常见的致病菌,也是引发院内感染常见病原菌之一,可通过患者之间相互接触或医院环境中各种医疗器械、床等,甚至通过医务人员的手进行传播,在机体免疫力下降时引起肠道外感染^[3]。本次研究显示在 2010 至 2014 年间检出的大肠埃希菌占各年度分离菌株前五位,在临床感染性疾病中占据着不可忽视的重要地位。本院分离的大肠埃希菌主要来源于尿液(43.6%),表明大肠埃希菌是本院泌尿系感染的重要病原菌之一。大肠埃希菌由于其表面的伞状

物和菌毛可以牢固的结合尿路中的上皮细胞,使输尿管的正常蠕动减弱并扩张,细菌不能被尿液冲走,因此细菌的粘附性导致了大肠埃希菌逆行尿路感染的重要原因^[4]。住院患者分离菌株科室分布显示,以泌尿外科分离菌株数最高,其次为 ICU、呼吸内科,可能与这些患者接受创伤性治疗,其身体基础条件比较差,且这也与使用多种广谱抗菌素等因素密切相关。在诸多因素(如尿路结石、前列腺增生肥大、尿流不畅、肾脏疾病等)引起的尿路感染中具有一定的关联性。除此之外,一些侵入性的操作(如尿路插管、手术等)也会导致尿路的感染^[5]。5 年的大肠埃希菌分离株其次来源于痰、血液、脓液、胆汁标本,提示大肠埃希菌也是下呼吸道感染、血流感染、伤口感染以及胆道感染时的重要病原菌。对于大肠埃希菌有较高分离率的科室:泌尿外科、重症医学科、呼吸肾病、肝胆外科、内科门诊、肿瘤科,要求医院应加强对患者泌尿道、伤口和呼吸道这些易感部位的护理和监控,加强感染性疾病的大肠埃希菌病原学监测,尽早明确诊断,才能利于有效抗菌治疗,达到有效地预防和控制医院感染的发生。

回顾 2010 至 2014 年 5 年间本院大肠埃希菌对各种抗菌药物的敏感情况(见表 3):从药敏结果可以看出,大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药日趋严重。耐药率大于 50% 的有头孢菌素类的头孢噻肟(51.6%)、和头孢曲松(51.5%),喹诺酮类的环丙沙星(51.5%)、左氧氟沙星(50.8%)、青霉素类的氨苄西林(84.2%)、氨基糖苷类的庆大霉素(53.0%)以及磺胺类的甲氧苄啶/磺胺甲噁唑(66.1%)。这些抗菌药物的高耐药性可能与其在临床上的高度使用率有关。目前治疗肠杆菌科细菌感染最常用的抗菌药物头孢菌素类,大部分呈现较高耐药性,只有第 3 代头孢中的头孢他啶(25.1%)、第 4 代头孢中的头孢吡肟(24.7%)耐药率相对稳定,这与 2011 年全国细菌耐药监测数据相符^[6],需引起关注。此外,大肠埃希菌对有着较高耐药率氟喹诺酮类抗菌药,已逐渐成为我国肠杆菌科类细菌耐药性的一个显著特点^[7]。大肠埃希菌对抗菌药物有较低耐药率的主要有:亚胺培南(0)、美罗培南(0)、哌拉西林/他唑巴坦(4.6%)、头孢哌酮/舒巴坦(6.4%)和头孢西丁(7.7%)、阿米卡星(7.2%~11.0%)。亚胺培南和美罗培南等的碳青霉烯类抗菌素一直保持有高度的敏感性,此结果与类似研究报道结论相符^[8-10],提示临床上可用上述抗菌药物有效的治疗大肠埃希菌的感染,特别是在合并较严重的混合感染时,碳青霉烯类的抗菌药物仍是首选的抗菌药物。大肠埃希菌对青霉素类的抗菌药物耐药率较高(>70%),但对于青霉素加 β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂的耐药率呈现出明显降低,并且哌拉西林/他唑巴坦比阿莫西林/克拉维酸的耐药率要低,一方面表明大肠埃希菌对青霉素类的抗菌药物的耐药与产 β -内酰胺酶密切相关,另一方面也进一步提示他唑巴坦对 β -内酰胺酶的抑制作用较强。大肠埃希菌对第 1、2 代头孢菌素类抗菌药物和部分第 3 代头孢菌素中的头孢噻肟和头孢曲松的耐药率较高(>50%),而对第 3 代头孢菌素中的头孢他啶和第 4 代头孢菌素中的头孢吡肟尽管耐药率较低(25%左右),但仍有资料认为,头孢菌素类的抗菌药物即使体外敏感,在治疗产 ESBLs 大肠埃希菌感染的过程中,增加治疗药物剂量和给药次数并不能很有效的提高临床效果^[11]。氨基糖苷类抗菌药物中的阿米卡星,耐药率为 7.2%~11.0%,可酌情为临床选择使用。左氧氟沙星和环丙沙星等的喹诺酮类抗菌药物的耐药率很高,大都超过了 50%,而在泌尿系统的感染中最常见的病原菌又是大肠埃希菌,因此喹诺酮类抗菌药物已经不适合作为首选药物治疗泌尿系统感染。

产 β -内酰胺酶是大肠埃希菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药

的最主要机制,而 ESBLs 是最主要最常见的 β-内酰胺酶。近年来由于第 3 代头孢菌素等抗菌药物的过度滥用,这种选择性压力导致了大肠埃希菌产生了特殊的酶-ESBLs(产超广谱 β-内酰胺酶),ESBLs 是一种对常用治疗革兰阴性菌的抗菌药物产生较强阻力的酶,它可以通过水解切割青霉素类、头孢菌素类和单酰环类抗菌药物的 β-内酰胺环从而使这群药物失效。此外,产 ESBLs 的细菌不仅携带 ESBLs 质粒,还同时携带氨基糖苷类、喹诺酮类等抗菌药物的耐药基因^[12-13],这也就导致了临床上产 ESBLs 的大肠埃希菌株不仅对 β-内酰胺类抗菌药物产生耐药,而且也对其他抗菌药物同样的出现了耐药。但对头霉素类、碳青霉稀类抗菌药物敏感,可被 β-内酰胺酶抑制剂如克拉维酸、他唑巴坦、舒巴坦等所抑制。本研究结果显示,自 2010 年起,产 ESBLs 大肠埃希菌株比率迅速增加,且居高不下(42.43%~63.27%),导致部分第 3、4 代头孢菌素类药物如头孢他啶、头孢曲松、头孢噻肟、氨曲南以及头孢吡肟等敏感性迅速下降。

本次研究显示本院产 ESBLs 大肠埃希菌检出率为 57.92%,与全国监测数据 56%左右相符合^[6]。ESBLs 耐药基因种类较多,国外以 TEM 型、SHV 型或 CTX-M-15 为主^[14],但我国以 CTX-M-14 型为主^[15]。CTX-M-14 型 ESBLs 对头孢噻肟的水解活性高于头孢他啶,因此在临床工作中应密切监测我院产 ESBLs 大肠埃希菌流行情况,以便及时采取有效监控措施控制其流行甚至于暴发流行。

综上所述,大肠埃希菌的耐药情况呈明显上升趋势,应引起临床医生和感控管理部门的高度重视。同时医院行政部门应切实加强对抗菌药物应用的监管和管理,提高临床医师正确使用抗菌药物的意识,对感染性标本及时作病原微生物学检测及药敏试验。这就要求我们微生物实验室人员积极配合临床做好细菌耐药性监测,及时、准确地报告给临床,指导临床合理应用抗菌药物,减少耐药菌株产生,延长这些抗菌药物的使用寿命,有效控制感染,提高治愈率,降低治疗经济成本,保卫人类健康与生命。

参考文献

[1] Izdebski R, Baraniak A, Fiett J, et al. KPC-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae colonizing patients across Europe

(上接第 916 页)

但是患者没有什么临床表现,使得临床上往往忽略掉 ANA 的检测。在 187 例不孕不育患者组检出抗体阳性里,除外 ACA、AsAb 和 β₂GPI 抗体的阳性,仍然有 15 例即约 8.0% 的患者可以单独检出 ANA 阳性,这表明 ANA 的检测可以成为不孕不育的一个筛查指标。综上所述,ANA 抗体的检测对不育不孕病因的分析有一定的指导意义,可为临床诊断提供很好的帮助。

综上所述,对女性不孕不育患者进行 ANA、ACA、AsAb 和 β₂GPI 抗体联合检查,能够提高疾病的检出率,从而有利于从多方面多角度进行不孕不育免疫因素的考虑和分析,这对于不孕不育疾病的病因查找、临床诊断、治疗和优生优育咨询具有重要的意义。

参考文献

[1] 张丽珠. 临床生殖内分泌与不育症[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2005: 214.
 [2] 孟凡丽. 568 例不孕不育症患者血清免疫性抗体结果分析[J]. 中国保健营养, 2013, 6(1): 28-30.

and Iarael[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 57(1): 309-316.
 [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. M100-S23.
 [3] 周艳丽. 731 株大肠埃希菌耐药性分析及产 ESBLs 酶的检测[J]. 当代医学, 2011, 7(1): 42-43.
 [4] 周实华, 秦克芝, 冯海艳, 等. 尿路感染病原菌的耐药性调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(1): 127-128.
 [5] 蔡建军. 尿路感染大肠埃希菌的耐药现状调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(9): 1907-1908.
 [6] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测结果[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(5): 321-329.
 [7] 王明贵. 我国抗菌药应用与细菌耐药的现状与变迁[N]. 中国医学论坛报, 2013-06-20.
 [8] 杨山虹, 刘琪, 梁培松, 等. 2007~2010 年临床分离大肠埃希菌药物敏感性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2012, 7(1): 167-168.
 [9] 李耀军, 邓格娟. 大肠埃希菌医院感染现状及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(14): 3156-3157.
 [10] 黄红卫, 欧阳育琪, 黄强, 等. 148 株血流感染大肠埃希菌的耐药性分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(7): 1056-1057.
 [11] 于广华, 常唐喜, 孙炜, 等. 产超广谱 β 内酰胺酶菌感染治疗方案的优化[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(22): 3108-3110.
 [12] 林菲菲, 毛剑锋, 金晶, 等. 尿路感染病原菌分布及大肠埃希菌的耐药性变迁[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(24): 5302-5304.
 [13] 李六亿, 贾会学, 贾建侠, 等. 综合医院多耐药菌医院感染控制效果的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(20): 4306-4308.
 [14] Peirano G, Gregson DB, Derde LP, et al. Molecular epidemiology over an 11-year period(2000 to 2010) of Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli causing bacteremia in a central-lactamase-producing Canadian region[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(2): 294.
 [15] 张小江, 杨启文, 孙宏莉, 等. 2005~2010 年北京协和医院耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(5): 330-339.

(收稿日期: 2015-11-20)



[3] 刘鹏. 4 种免疫抗体联合检测不孕不育患者的意义[J]. 中国伤残医学, 2014, 22(2): 202-203.
 [4] 李松. 不孕不育患者血清中抗精子抗体与抗心磷脂抗体的检测价值[J]. 检验医学与临床, 2012, 13(9): 1554-1556.
 [5] 马玉兰, 王芬, 陈红霞. 不孕不育妇女 289 例血清生殖免疫抗体检测的分析[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(2): 164-166.
 [6] Chamley LW, Allen JL, Johnson PM. Synthesis of beat2 glycoprotein 1 by the human placenta[J]. Placenta, 1997, 18(5/6): 403.
 [7] 师萍, 杨万浩, 周艳. 不孕不育妇女血清中抗心磷脂抗体、抗 β₂ 糖蛋白 I 抗体和抗精子抗体的检测价值[J]. 吉林医学, 2013, 34(26): 5320-5322.
 [8] 中塚幹也. 对不孕、不育症进行抗核抗体测定的研究[J]. 日产妇会志, 1993, 45(5): 431-436.
 [9] 林其德, 邱丽华. 免疫型复发性流产的发病机制及诊断和治疗[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2009, 29(12): 1275-1278.
 [10] Shirota K, Nagata Y, Honjou K, et al. Involvement of anticentromere antibody in interference with oocyte meiosis and embryo cleavage[J]. Fertil Steril, 2011, 95(26): 2729-2731.

(收稿日期: 2015-12-28)