

- 床探讨[J]. 河南医学研究, 2014, 23(3): 33-35.
- [2] 唐小琦. 原发性肝癌肿瘤标志物化学发光酶免疫分析方法及应用探析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(19): 2580-2581.
- [3] Ertle JM, Heider D, Wichert M, et al. A combination of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma[J]. Digestion, 2013, 87(2): 121-131.
- [4] 肖作汉, 孟冈, 王立志. 血清 4 项肿瘤标志物联合检测在原发性肝癌诊断中的应用价值[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(3): 345-347.
- [5] 杨秉辉, 夏景林. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 324-324.
- [6] 柏兆方, 董方, 柴煊, 等. 肝癌血清学早期筛查与诊断标志物研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(5): 589-593.
- [7] 包永星, 杨颖, 赵化荣, 等. 高尔基体蛋白 73 对早期肝癌的诊断价值及临床意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(7): 505-508.

• 临床研究 •

尿路感染住院患者中大肠埃希菌的耐药性分析*

万秋斌¹, 牛司强², 彭小倚¹, 熊余兰¹, 张凤勇¹, 余霞^{1△}

(1. 重庆市丰都县人民医院检验科 408200; 2. 重庆医科大学附属第一医院检验科 400016)

摘要: 目的 了解该院住院患者泌尿道标本中分离的大肠埃希菌的耐药情况, 为临床治疗合理使用抗菌药物提供依据。方法 对该院 119 例做了药敏分析的大肠埃希菌进行回顾性分析, 采用梅里埃 Vitek-2 Compact 全自动微生物分析仪进行细菌鉴定及药敏试验, 参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)M100-S24 文件标准判读结果, 并采用 WHONET5.6 和 SPSS23.0 软件对实验结果进行统计分析。结果 该院 2015 年 10 月至 2016 年 10 月 119 株大肠埃希菌氯苄西林和复方磺胺甲噁唑的耐药率为 85.71% 和 100.00%(>75.00%)。头孢替坦、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、厄他培南、呋喃妥因和阿米卡星的敏感率高, 均>75.00%。同时检出 75 株耐产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌, 检出率为 63.02%; 1 株碳青霉烯类(CRE)耐药的大肠埃希菌, 占 0.84%。17 种常见抗菌药物有 8 种药物(氯苄西林、氯苄西林/舒巴坦、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟、氯曲南、环丙沙星、左氧氟沙星)在产和非产 ESBLs 的菌株中存在耐药性差异; 5 种药物(头孢替坦、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星和左氧氟沙星)在不同性别患者分离株中存在耐药性差异。结论 大肠埃希菌是泌尿道最常见的致病菌, 经验用药可以选择头孢替坦、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、厄他培南、呋喃妥因和阿米卡星, 但应注意药物肾毒性。实验室应加强对大肠埃希菌耐药菌株的分析和药敏监测, 避免医院感染的暴发。

关键词: 尿路感染; 住院患者; 大肠埃希菌; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.08.032

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)08-1094-03

泌尿系统感染是临床最常见的感染性疾病之一, 尿培养是诊断泌尿系统感染的最直接手段。我国发生的院内感染中 9.4%~50.0% 来自尿路感染^[1]。其中大肠埃希菌是尿路感染中最常见的致病菌, 特别是在急性尿路感染中比例最高, 占 70% 以上, 最常见于无症状菌尿、急性单纯性下尿路感染、急性肾盂肾炎^[2]。大肠埃希菌表面的伞状物和菌毛可与尿路上皮细胞牢固结合, 使输尿管蠕动减弱并扩张, 尿液不容易冲走细菌, 是导致大肠埃希菌感染的重要原因^[3]。由于近年来广谱抗菌药物的广泛应用和抗菌药物选择性压力的不断增加, 大肠埃希菌耐药现象日趋严峻, 为产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的代表菌种。随着 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。为了解引起尿路感染的大肠埃希菌的耐

- [8] Shi Y, Chen J, Li L, et al. A study of diagnostic value of golgi protein GP73 and its genetic assay in primary hepatic carcinoma[J]. Technol Cancer Res Treat, 2011, 10(3): 287-294.
- [9] 王晓蕊, 黄彩云, 韩素桂, 等. 原发性肝癌患者血清中 AFP-L3、GP73 检测的评价[J]. 标记免疫分析与临床, 2012, 19(6): 330-333.
- [10] 董欣敏, 张剑, 金雨. 原发性肝癌患者 CEA、AFP、CA199 铁蛋白检测的意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 19(3): 295-296.
- [11] Jia Z, Wang L, Liu C, et al. Evaluation of α -fetoprotein-L3 and Golgi protein 73 detection in diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2014, 18(3): 192-196.
- [12] Zhou Y, Yin X, Ying J, et al. Golgi protein 73 versus alaphafetoprotein as a biomarker for hepatocellular carcinoma: a diagnostic meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2012, 12(1): 1-8.

(收稿日期:2016-11-22 修回日期:2017-01-13)

药情况, 本研究回顾性分析了本院 2015 年 10 月至 2016 年 10 月分离自住院患者泌尿道感染标本的 119 株大肠埃希菌耐药情况, 旨在更好地了解大肠埃希菌的耐药谱, 指导临床正确、合理的使用抗菌药物, 预防和有效治疗大肠埃希菌引起的泌尿道感染。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 10 月至 2016 年 10 月本院存在泌尿道感染症状的住院患者尿培养分离的大肠埃希菌 119 株, 剔除同一患者相同部位重复分离的菌株, 按常规操作规程将菌株鉴定到种, 按同一方案进行细菌药敏试验。

1.2 仪器与试剂 血平板、麦康凯及平板药敏试验用的培养基 MH 琼脂购自重庆庞大医疗器械有限公司。纸片购自北京

* 基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会 2016 年医学科研项目(2016MSXM001)。

△ 通信作者, E-mail: 54563064@qq.com。

天坛及 Oxoid 药物生物技术公司。采用法国生物梅里埃公司 Vitek-2 Compact 检测系统,全自动药敏试验卡片为 Vitek-2 Compact 检测系统配套产品(法国生物梅里埃公司)。

1.3 方法

1.3.1 试验方法 对临床送检的泌尿道标本按常规进行病原菌分离,采用 Vitek-2 Compact 全自动微生物分析仪对病原菌进行细菌的鉴定,并测定其药物敏感试验结果。大肠埃希菌(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)作为质控菌株进行药敏质控,均购自重庆市临检中心。

1.3.2 ESBL 检测 采用 Vitek-2 Compact 的 MIC 筛选法和 CLSI 推荐的酶抑制剂增强试验确证法测定大肠埃希菌中产 ESBL 株。

1.3.3 判断标准 按美国临床实验室标准化协会(CLSI) M100-S24 2014 年标准判断。

1.4 统计学处理 用 WHONET5.6 软件对药敏试验结果进行数据分析。采用 SPSS23.0 软件进行独立样本的 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 大肠埃希菌的检出率 2015 年 10 月至 2016 年 10 月住院患者共送检尿培养标本(包括清洁中段尿及导尿标本)共 654 份,分离到病原菌 258 株,阳性分离率为 39.45%。大肠埃希菌分离 129 株,占病原菌的 49.81%,位居泌尿道病原菌检出第 1 位,其中女性 88 株,占 68.22%,男性 41 株,占 31.78%;做了药敏的大肠埃希菌有 119 株,占分离的大肠埃希菌的 92.25%。

表 1 119 株大肠埃希菌对 17 种常见抗菌药物的耐药性统计(%)

| 抗菌药物种类 | R | I | S |
|---------------------|--------|-------|--------|
| 广谱青霉素 | | | |
| 氨苄西林 | 85.71 | 0.84 | 13.45 |
| 3 代头孢菌素 | | | |
| 头孢他啶 | 29.41 | 0.84 | 69.75 |
| 头孢曲松 | 68.07 | 0.00 | 31.93 |
| 4 代头孢菌素 | | | |
| 头孢吡肟 | 24.37 | 11.76 | 63.87 |
| 头霉烯类 | | | |
| 头孢替坦 | 1.68 | 0.00 | 98.32 |
| 单环 β 内酰胺 | | | |
| 氨曲南 | 39.50 | 0.00 | 60.50 |
| β 内酰胺酶抑制剂复合制剂 | | | |
| 氨苄西林/舒巴坦 | 70.59 | 10.92 | 18.49 |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 0.00 | 7.56 | 92.44 |
| 碳青霉烯类 | | | |
| 亚胺培南 | 0.00 | 0.00 | 100.00 |
| 厄他培南 | 0.84 | 0.00 | 99.16 |
| 呋喃类 | | | |
| 呋喃妥因 | 1.68 | 10.92 | 87.39 |
| 磺胺类 | | | |
| 复方磺胺甲噁唑 | 100.00 | 0.00 | 0.00 |
| 氨基糖苷类 | | | |
| 庆大霉素 | 42.02 | 0.00 | 57.98 |
| 阿米卡星 | 0.00 | 0.00 | 100.00 |
| 妥布霉素 | 18.49 | 26.05 | 55.46 |
| 喹诺酮类 | | | |
| 环丙沙星 | 53.78 | 3.36 | 42.86 |
| 左氧氟沙星 | 51.26 | 1.68 | 47.06 |

注:R 为耐药,I 为中介,S 为敏感。

2.2 大肠埃希菌对常见药物的耐药性分析 具体的耐药情况

分析参见表 1。氨苄西林、复方磺胺甲噁唑的耐药率 $>75.00\%$ 。

2.3 ESBLs 菌株及耐碳青霉烯的大肠埃希菌菌株 分离到 ESBLs 75 株、大肠埃希菌菌株 1 株;分别占了 63.02% 和 0.84%。CRE 菌株数 <30 株,样本量相差太大,不予统计分析。对产 ESBLs[ESBLs(+)] 和不产 ESBLs[ESBLs(-)] 的耐药率进行了比较分析,产 ESBLs 大肠埃希菌对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟、氨曲南、环丙沙星、左氧氟沙星 8 种药物的耐药率明显高于非产 ESBLs 菌株,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 产与非产 ESBLs 大肠埃希菌对常见抗菌药物的耐药性统计(%)

| 抗菌药物名称 | ESBLs(+) | ESBLs(-) | P |
|-----------|----------|----------|-------|
| 氨苄西林 | 100.00 | 61.36 | 0.000 |
| 氨苄西林/舒巴坦 | 85.33 | 45.45 | 0.000 |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 0.00 | 0.00 | 1.000 |
| 头孢他啶 | 42.76 | 6.82 | 0.000 |
| 头孢曲松 | 98.67 | 15.91 | 0.000 |
| 头孢吡肟 | 32.00 | 4.55 | 0.000 |
| 头孢替坦 | 0.00 | 4.55 | 0.064 |
| 氨曲南 | 57.33 | 9.09 | 0.000 |
| 厄他培南 | 1.33 | 0.00 | 0.444 |
| 亚胺培南 | 0.00 | 0.00 | 1.000 |
| 阿米卡星 | 0.00 | 0.00 | 1.000 |
| 庆大霉素 | 48.00 | 31.82 | 0.086 |
| 妥布霉素 | 21.33 | 13.64 | 0.298 |
| 环丙沙星 | 62.67 | 38.64 | 0.011 |
| 左氧氟沙星 | 58.67 | 38.64 | 0.036 |
| 复方磺胺甲噁唑 | 100.00 | 100.00 | 1.000 |
| 呋喃妥因 | 2.67 | 0.00 | 0.277 |

2.3 不同性别患者分离株对常见抗菌药物的耐药性 头孢替坦、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星和左氧氟沙星 5 种药物的耐药性具有性别差异,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同性别患者分离株对常见抗菌药物的耐药性

| 抗菌药物名称 | 男(%) | 女(%) | P |
|-----------|--------|--------|-------|
| 氨苄西林 | 86.11 | 85.54 | 0.935 |
| 氨苄西林/舒巴坦 | 77.78 | 67.47 | 0.259 |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 0.00 | 0.00 | 1.000 |
| 头孢他啶 | 36.11 | 26.51 | 0.293 |
| 头孢曲松 | 72.22 | 66.27 | 0.524 |
| 头孢吡肟 | 30.56 | 18.07 | 0.132 |
| 头孢替坦 | 5.56 | 0.00 | 0.031 |
| 氨曲南 | 52.78 | 33.73 | 0.052 |
| 厄他培南 | 2.78 | 0.00 | 0.129 |
| 亚胺培南 | 0.00 | 0.00 | 1.000 |
| 阿米卡星 | 0.00 | 0.00 | 1.000 |
| 庆大霉素 | 58.33 | 34.94 | 0.018 |
| 妥布霉素 | 33.33 | 12.05 | 0.006 |
| 环丙沙星 | 69.44 | 46.99 | 0.025 |
| 左氧氟沙星 | 66.67 | 44.58 | 0.027 |
| 复方磺胺甲噁唑 | 100.00 | 100.00 | 1.000 |
| 呋喃妥因 | 0.00 | 2.41 | 0.350 |

3 讨 论

2015 年 10 月至 2016 年 10 月送检 258 份有效泌尿道标本,其中大肠埃希菌检出 129 例,占 49.81%,位居泌尿道病原

菌检出第 1 位,是本院临床住院尿路感染患者尿液分离的病原菌中的优势菌,与相关文献报道基本一致^[4-5]。女性 88 株,占 68.22%,男性 41 株,占 31.78%,女性比男性患者分离率高,其原因可能与女性特殊生理解剖结构有关。且头孢替坦、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星和左氧氟沙星 5 种药物的耐药性差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

本研究结果显示大肠埃希菌中氨苄西林、复方磺胺甲噁唑的耐药率>75.00%。按国家卫生和计划生育委员会规定,抗菌药物耐药率超过 75.00% 的不能使用,该院不能将氨苄西林和复方磺胺甲噁唑用于泌尿道感染的经验用药。

头孢替坦、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、厄他培南、呋喃妥因和阿米卡星的敏感率高,均>75.00%。哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星耐药率低(0.00%)的原因,可能因为其有肾毒性,临床少用于泌尿道感染有关。头孢替坦因该院无该抗菌药物,耐药率(1.68%)低。 β -内酰胺类抗菌药物因血、尿浓度均高,故能用于上、下尿路感染的治疗。呋喃妥因是治疗泌尿系感染的传统药物,本研究呋喃妥因的耐药率低,仅 1.68%,与全国 6.5% 相近^[6],由于该药血清浓度低,尿中浓度高,对大肠埃希菌的选择性压力较小^[7],故具有较高的抗菌效果,可作为临床治疗下尿路感染的首选药物,但因呋喃妥因血药浓度低,不可用于治疗上尿路感染,用药且要注意该药的肾毒性。

本次研究出现对厄他培南耐药的菌株,尽管仅有 0.84%(1/119),但仍要引起重视,防止耐药菌株的扩散,以防止出现“泛耐药”的大肠埃希菌。同时因为碳青霉烯类抗菌药物的抗菌谱广,极易导致菌群失调引起真菌二重感染,临床应谨慎使用^[8]。碳青霉烯类的耐药机制主要有两大类:一类是膜孔蛋白表达质和(或)量的缺失导致抗菌药物摄取下降,同时合并对碳青霉烯类抗菌药物具有微弱水解活性的 β -内酰胺酶(AmpC 酶和 ESBL 酶)的过表达;另一类是获得具有编码碳青霉烯类抗菌药物水解活性的碳青霉烯酶基因^[9]。导致细菌对所有包括碳青霉烯类、 β -内酰胺类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类等抗菌药物耐药。

本研究 ESBLs 的检出率达 63.02%,与重庆医科大学附属第一医院的检出率 59.5% 相近^[10]。临床应严格掌握如何使用第 3 代头孢菌素,减轻抗菌药物的选择压力,防止 ESBLs 菌株的产生和流行。产 ESBLs 大肠埃希菌对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟、氨曲南、环丙沙星、左氧氟沙星 8 种药物的耐药率明显高于非产 ESBLs 菌株,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。产 ESBLs 菌株氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢曲松的耐药率均大于 75.00%,已不适用于抗大肠埃希菌引起的泌尿道感染的经验用药。但对亚胺培南、阿米卡星仍保持较高的敏感性,临床应根据药敏结果选择抗菌药物。

喹诺酮类抗菌药物经常被临床医生作为治疗尿路感染治疗的首选药物,认为其因具有高尿液浓度的特点,抗菌谱可以广泛覆盖尿路感染常见病原菌(包括部分 ESBLs 阳性大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和粪肠球菌等),且左氧氟沙星的血药浓度高,能用于上尿路感染的治疗。本研究中环丙沙星耐药率为 53.78%、左氧氟沙星 51.26%,比重庆市大肠埃希菌平均耐药率高 43.8% 高^[12],究其原因,可能与标本来源相关,本研究仅针对泌尿道感染,而临床尿路感染长期习惯于选择喹诺酮类药物。其耐药性的产生可能与染色体上基因突变和细胞膜渗透性减低,质粒上 qnr 等基因介导、外排泵功能增强、旋转酶和拓扑异构酶 IV 突变等相关^[13]。近年来,大量文献报道均指出喹诺酮类药物已不宜作为经验用药^[11],2016 年 7 月 26 日 FDA 更新的氟喹诺酮类药品标签明确指出氟喹诺酮类药物不应用

于非复杂性尿路感染。

尿路感染性疾病是临床常见的细菌性感染疾病,如不及时治疗容易导致慢性泌尿性感染疾病、膀胱炎、肾炎等疾病,部分患者易复发,应以预防为主,对于已经发现有尿路感染症状的患者,应尽可能在用药前采集尿液标本进行细菌培养,并根据培养结果合理选择抗菌药物,按疗程足量用药,彻底治疗。未获知药敏试验结果前,可根据患者的感染部位、发病情况、发病场所、既往的用药史、治疗反应等推测可能的病原体,并结合本地的细菌耐药监测数据,先经验治疗,获得了结果后需结合先前的治疗反应调整用药方案^[14]。除此之外,还应根据不同药物在泌尿道中的代谢动力学特点选择抗菌药物,上尿路感染者因不能除外血流感染,同时也需要保证较高血药浓度。对于反复发作或久治不愈的患者,可选择联合用药,根据情况进行长期的抑菌治疗,提高疗效,避免抗菌药物的滥用及耐药菌株的出现。实验室应加强对大肠埃希菌耐药菌株的分析和药敏监测,避免医院感染的暴发。

参考文献

- [1] 刘书敏,冯小娟. 246 株尿培养病原菌的分布与耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(9): 1282-1285.
- [2] 王辉,任健康,王明贵,等. 临床微生物学检验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [3] 傅蓉,袁丹青. 住院患者尿路感染细菌耐药性调查[J]. 中国消毒学杂志, 2013, 30(1): 39-40.
- [4] 黄露萍,刘俊慧. 1 001 株尿培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(11): 1465-1467.
- [5] 严立,牛司强,曹何,等. 2 019 株泌尿道分离细菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(7): 840-842.
- [6] 沈继录,潘亚萍,徐元宏,等. 2005—2014 年 CHINET 大肠埃希菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2): 129-140.
- [7] 刘晓强,钟日辉,严海燕. 404 株大肠埃希菌耐药性变迁分析[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(32): 4531-4533.
- [8] 张洁. 尿路感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1): 68-69.
- [9] 刘丁,张莉萍. 肠杆菌科细菌碳青霉烯耐药机制研究与感控策略[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(4): 300-302.
- [10] 黎七绮,牛司强. 2014 年重庆医科大学附属第一医院细菌耐药性监测[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(13): 1755-1756.
- [11] 李晖婷,刘霞,蔡小华. 403 例尿培养分离病原菌的耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(9): 2236-2238.
- [12] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,全国细菌耐药监测网. 2015 年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国执业药师, 2016, 13(3): 3-8.
- [13] 潘攻,陈山,李稳,等. 大肠埃希菌耐药特征及质粒介导喹诺酮耐药基因分布[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(1): 15-19.
- [14] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版)——尿路感染抗菌药物选择策略及特殊类型尿路感染的治疗建议[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4): 245-248.