

• 论 著 •

血流感染中头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌的流行病学分析*

吴 瑕,何建春,赵峻英,冯 娅[△]
重庆市大足区人民医院检验科,重庆 402360

摘 要:**目的** 了解血流感染中头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌的流行病学情况。**方法** 回顾性收集该院 2015 年 1 月至 2018 年 12 月血流感染中分离的 248 株大肠埃希菌,并将其分为头孢吡肟耐药组、头孢吡肟异质性耐药组和头孢吡肟敏感组。异质性耐药表型确认通过 K-B 法和菌落谱型分析实验完成,采用脉冲场凝胶电泳(PFGE)和 PCR 进行菌株同源性分析和耐药基因检测,并通过双病例对照进行危险因素分析。**结果** 248 株菌株中,大肠埃希菌对头孢吡肟的异质性耐药率为 31.5%。PFGE 结果显示,异质性耐药菌株间不存在同源性传播。PCR 结果显示,异质性耐药菌株主要表达 blaCTX-M,占 71.9%。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄>60 岁、尿路感染、导尿管、头孢菌素类和产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)是头孢吡肟耐药大肠埃希菌的独立危险因素($P<0.05$);头孢吡肟耐药组与头孢吡肟异质性耐药组比较,尿路感染和产 ESBLs 是头孢吡肟耐药大肠埃希菌的独立危险因素($P<0.05$);头孢吡肟异质性耐药组与头孢吡肟敏感组比较,转院患者、粒细胞减少症、灌肠和产 ESBLs 是头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌的发生率较高,产 ESBLs 是头孢吡肟耐药和异质性耐药大肠埃希菌产生的共同独立危险因素,临床可以结合相关流行病学资料,合理使用各类抗菌药物,减少头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌的流行。

关键词:血流感染; 大肠埃希菌; 异质性耐药; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.09.007

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2021)09-1051-06

文献标志码:A

Epidemiological analysis of cefepime heterogeneous resistance Escherichia coli in bloodstream infection*

WU Xia, HE Jianchun, ZHAO Junying, FENG Ya[△]

Department of Clinical Laboratory, Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China

Abstract: Objective To understand the epidemiology of cefepime heterogeneous resistance Escherichia coli in bloodstream infections. **Methods** A retrospective collection of 248 strains of Escherichia coli isolated from bloodstream infections in the hospital from January 2015 to December 2018 were divided into cefepime resistant group, cefepime heterogeneous resistance group and cefepime sensitive group. The confirmation of heterogeneous drug resistance phenotype was completed by K-B method and population analysis profile experiment, pulse field gel electrophoresis (PFGE) and PCR were used to complete strain homology analysis and drug resistance gene detection, and risk factor analysis was conducted through double case control. **Results** Among the 248 strains, the heterogeneous resistance rate of Escherichia coli to cefepime was 31.5%. PFGE results show that there was no homologous transmission among heterogeneous resistant strains. PCR results showed that the heterogeneous resistant strains mainly expressed blaCTX-M, accounting for 71.9%. Multivariate Logistic regression analysis showed that compared with cefepime resistant group and cefepime sensitive group, age >60 years old, urinary tract infection, urinary catheter, cephalosporin and ESBLs production were independent risk factors for cefepime resistant Escherichia coli ($P<0.05$); compared with cefepime resistant group and cefepime heterogeneous resistance group, urinary tract infection and ESBLs production were independent risk factors for cefepime resistant Escherichia coli ($P<0.05$); compared with cefepime heterogeneous resistance group and cefepime sensitive group, transfer, neutropenia, enema and ESBLs production were independent risk factors for cefepime heterogeneous resistant Escherichia coli. **Conclusion** The incidence of

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2018MSXM059)。

作者简介:吴瑕,女,主管技师,主要从事临床微生物检验研究。 [△] 通信作者, E-mail:1663371205@qq.com。

本文引用格式:吴瑕,何建春,赵峻英,等.血流感染中头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌的流行病学分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(9):1051-1055.

cefepime heterogeneous resistance *Escherichia coli* is higher, and ESBLs production is a common independent risk factor for cefepime resistant and heterogeneous resistant *Escherichia coli*. In order to reduce the prevalence of cefepime heterogeneous resistance *Escherichia coli*, we can combine the relevant epidemiological data and rational use of various antibiotics.

Key words: bloodstream infection; *Escherichia coli*; heterogeneous resistance; risk factors

大肠埃希菌是一种常见的条件致病菌,在某些条件下容易引起血流感染,最终导致脓毒症或其他并发症,严重威胁患者生命安全^[1]。然而,近年来由于临床不合理用药或经验用药导致高比例耐第 3 代头孢菌素菌株不断增加,甚至出现了一定比例耐头孢吡肟菌株^[2],给临床抗感染治疗带来极大困扰。笔者团队在进行 K-B 法复核头孢吡肟药敏时,发现其抑菌圈内有大小不等的菌落生长,通过文献得知其为异质性耐药^[3],并且异质性耐药菌株通常是细菌从敏感进化到耐药过程的中间阶段菌株,如果不通过常规的 K-B 法,很难发现该类型的菌株^[4]。因此,该类型的菌株将比敏感菌株更快进化成耐药菌株。本研究对头孢菌素类抗菌药物产生异质性耐药的大肠埃希菌进行研究,并通过双病例对照研究调查分析本院 2015 年 1 月至 2018 年 12 月血流感染中异质性耐药大肠埃希菌的流行病学情况,为指导临床合理用药从而预防和控制该类菌株甚至耐药菌株的出现提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集本院 2015 年 1 月至 2018 年 12 月血流感染中分离的 248 株大肠埃希菌,去除同一患者反复培养阳性的重复菌株。根据大肠埃希菌对头孢吡肟药敏情况分为头孢吡肟耐药组、头孢吡肟异质性耐药组、头孢吡肟敏感组。

1.2 方法

1.2.1 菌株鉴定、药敏情况及超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 确证 所选标本均为血液标本,并依据《全国临床检验操作规程》第 4 版^[5]进行细菌的分离和培养,然后采用 Vitek 2 Compact 全自动细菌鉴定系统进行细菌鉴定,采用其配套药敏卡分析细菌对各类抗菌药物的最小抑菌浓度 (MIC),即药敏试验。最后,依据美国临床实验室标准化委员会 (CLSI) 标准判读结果。ESBLs 检测及确证:依据 CLSI,采用双纸片协同试验进行确证。

1.2.2 K-B 法 在血平板上复苏 248 株大肠埃希菌,并根据《全国临床检验操作规程》第 4 版^[5]进行 K-B 法标准操作,贴上头孢吡肟药敏纸片,于 35 °C 孵育 24~48 h 后,测量其抑菌圈直径,若观察到抑菌圈内有菌落生长则初步判断为异质性耐药。相反,则为敏感、中介或耐药。

1.2.3 菌落谱型分析 (PAP) 实验 该实验是判定异质性耐药现象的“金标准”^[3]。异质性耐药判断标准:细菌在抗菌药物最高非抑菌浓度到最低完全抑菌浓

度之间的比值 ≥ 8 倍^[3]。将 K-B 法初筛为异质性耐药的菌株进一步通过 PAP 实验进行确证,PAP 实验步骤参考文献[6],主要步骤为:配制梯度头孢吡肟抗菌药物,制备梯度头孢吡肟抗菌药物平板,细菌均匀涂布头孢吡肟抗菌药物平板并孵育,每次实验重复 3 次再计数,并进行换算和作图。将大肠埃希菌标准菌株 ATCC25922 作为质控菌株。

1.2.4 脉冲场凝胶电泳 (PFGE) 该方法主要用于细菌同源性分型,是判定临床菌株间是否发生同源性暴发最重要的方法。选择 MIC 相同或相近的异质性耐药菌株共 20 株,通过相关文献报道的 PFGE 方法完成该实验^[7],最后再通过 PFGE 条带分析这些临床菌株间的同源性。

1.2.5 相关耐药基因的检测 选择头孢吡肟异质性耐药组的菌株为研究对象,进行相关耐药基因检测。首先,提取细菌的 DNA,然后通过 PCR 法检测其可能存在的相关耐药基因,包括 blaCTX-M、blaTEM、blaSHV、blaOmpF 和 blaOmpC 等,其所需引物参考文献[7]设计。

1.2.6 相关危险因素分析 采用双病例对照研究,通过本院临床病历系统和检验科医院管理系统收集 248 例感染大肠埃希菌患者的相关资料,包括患者基本情况、基础疾病、并发症、侵入性操作、先前抗菌药物使用和患者转归等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,采用多因素 Logistic 回归 (逐步前进法) 进行因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

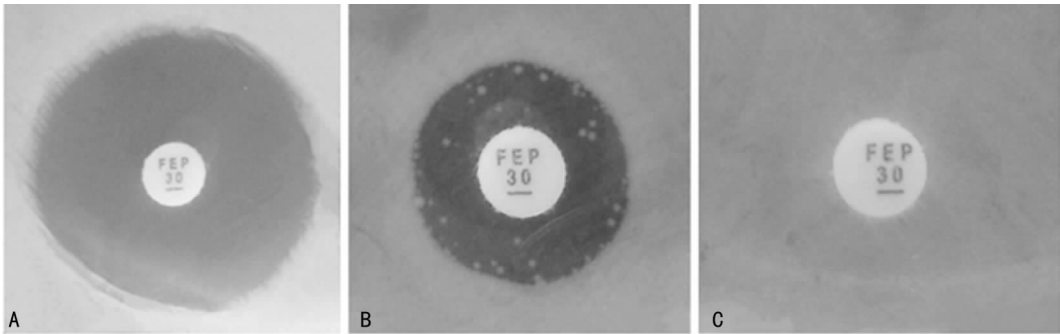
2.1 菌株头孢吡肟异质性耐药率及临床分布特征 在 248 株菌株中,K-B 法复核后发现,在 K-B 法抑菌圈内有菌落生长的菌株共 78 株,并将其初步判定为异质性耐药菌株,见图 1。然后再将这些菌株通过 PAP 实验进行确认,发现其均为异质性耐药菌株。药敏分析结果显示,在 248 株菌株中,对头孢吡肟异质性耐药的菌株有 78 株 (占 31.5%),对头孢吡肟耐药的菌株有 63 株 (占 25.4%),对头孢吡肟敏感的菌株有 107 株 (占 43.1%)。从科室分布来看,头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌主要来自外科 (146 株,占 58.9%),主要集中在泌尿外科 (38 株,占 26.0%)、ICU (28 株,占 19.2%) 和感染科 (18 株,占 12.3%)。

2.2 头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌的 PFGE 分型

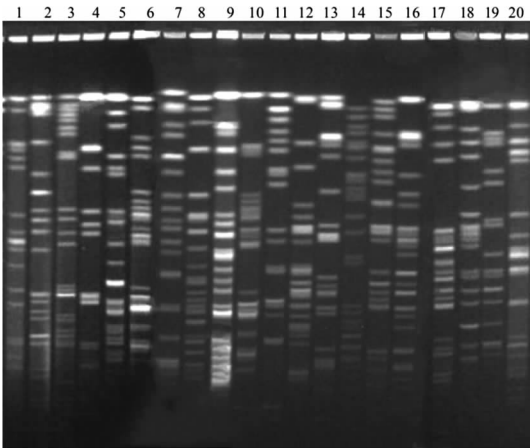
通过对比分析 20 株头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌的 PFGE 条带,结果未发现有相同或相似 PFGE 条带,表明这些菌株间型别及来源不同,不存在同源性传播,见图 2。

2.3 头孢吡肟异质性耐药菌株耐药基因的检测 通过对 78 株头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌的耐药基因进行检测,结果发现所有异质性耐药菌株均含

blaOmpF 和 blaOmpC。在所有异质性耐药菌株中,有 32 株为产 ESBLs 菌株,PCR 检测结果显示,有 23 株表达 blaCTX-M(占 71.9%),9 株表达 blaTEM(占 28.1%),仅 3 株表达 blaSHV(占 9.4%),有 2 株同时表达 blaCTX-M 和 blaTEM(占 6.2%),有 1 株同时表达 blaCTX-M 和 blaSHV(占 3.1%)。



注:A 表示对头孢吡肟敏感;B 表示对头孢吡肟异质性耐药;C 表示对头孢吡肟耐药。
图 1 大肠埃希菌对头孢吡肟异质性耐药的 K-B 法结果



注:1~20 为 20 株异质性耐药菌株的对应编号。
图 2 20 株头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌的 PFGE 分型

2.4 危险因素分析

2.4.1 单因素分析 头孢吡肟耐药组与头孢吡肟敏感组比较,年龄>60 岁、入住 ICU、尿路感染、低蛋白血症、导尿管、头孢菌素类和产 ESBLs 差异有统计学

意义($P<0.05$);临床转归显示,总住院>30 d 差异有统计学意义($P<0.05$)。头孢吡肟耐药组与头孢吡肟异质性耐药组比较,转院患者、尿路感染、头孢菌素类和产 ESBLs 差异有统计学意义($P<0.05$)。头孢吡肟异质性耐药组与头孢吡肟敏感组比较,转院患者、灌肠、头孢菌素类和产 ESBLs 差异有统计学意义($P<0.05$);临床转归显示,患者病死率差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.4.2 多因素分析 进一步将上述单因素分析中差异有统计学意义的变量采用多因素 Logistic 回归分析结果显示,头孢吡肟耐药组与头孢吡肟敏感组比较,年龄>60 岁、尿路感染、导尿管、头孢菌素类和产 ESBLs 是头孢吡肟耐药大肠埃希菌的独立危险因素;头孢吡肟耐药组与头孢吡肟异质性耐药组比较,尿路感染和产 ESBLs 是头孢吡肟耐药大肠埃希菌的独立危险因素;头孢吡肟异质性耐药组与头孢吡肟敏感组比较,转院、粒细胞减少症、灌肠和产 ESBLs 是头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌的独立危险因素。见表 2。

表 1 头孢吡肟敏感、耐药和异质性耐药大肠埃希菌的单因素分析[n(%)]

危险因素	头孢吡肟敏感组	头孢吡肟异质性耐药组	头孢吡肟耐药组	头孢吡肟耐药组 vs. 头孢吡肟敏感组		头孢吡肟耐药组 vs. 头孢吡肟异质性耐药组		头孢吡肟异质性耐药组 vs. 头孢吡肟敏感组	
	(n=107)	(n=78)	(n=63)	OR(95%CI)		OR(95%CI)		OR(95%CI)	
					P		P		P
年龄>60 岁	25(23.4)	28(35.9)	26(41.3)	2.31(1.12~4.52)	0.014	1.26(0.63~2.48)	0.514	1.84(0.97~3.50)	0.063
男性	47(43.9)	34(43.6)	33(52.4)	1.40(0.75~2.62)	0.286	1.42(0.73~2.77)	0.299	0.99(0.55~1.78)	0.964
入住 ICU	12(11.2)	16(20.5)	15(23.8)	2.47(1.07~5.70)	0.030	1.21(0.55~2.69)	0.638	2.04(0.91~4.61)	0.081
转院患者	12(11.2)	21(26.9)	8(12.7)	1.15(0.44~2.99)	0.772	0.40(0.16~0.97)	0.038	2.92(1.34~6.37)	0.006
基础疾病	31(29.0)	24(30.8)	22(34.9)	1.32(0.68~2.56)	0.419	1.21(0.60~2.45)	0.601	1.09(0.58~2.06)	0.792

续表 1 头孢吡肟敏感、耐药和异质性耐药大肠埃希菌的单因素分析[n(%)]

危险因素	头孢吡肟敏感组	头孢吡肟异质性耐药组	头孢吡肟耐药组	头孢吡肟耐药组 vs. 头孢吡肟敏感组		头孢吡肟耐药组 vs. 头孢吡肟异质性耐药组		头孢吡肟异质性耐药组 vs. 头孢吡肟敏感组	
	(n=107)	(n=78)	(n=63)						
				OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
尿路感染	20(18.7)	16(20.5)	23(36.5)	2.50(1.23~5.07)	0.010	2.23(1.05~4.73)	0.035	1.12(0.54~2.34)	0.757
肺部感染	12(11.2)	12(15.4)	10(15.9)	1.49(0.61~3.69)	0.382	1.04(0.42~2.59)	0.937	1.44(0.61~3.40)	0.405
低蛋白血症	17(15.9)	17(21.8)	18(28.6)	2.12(1.00~4.50)	0.048	1.44(0.67~3.09)	0.354	1.48(0.70~3.11)	0.306
粒细胞减少症	9(8.4)	14(17.9)	8(12.7)	1.58(0.58~4.34)	0.368	0.67(0.26~1.70)	0.393	2.38(0.97~5.83)	0.052
感染前手术	16(15.0)	14(17.9)	16(25.4)	1.94(0.89~4.21)	0.092	1.56(0.69~3.50)	0.283	1.24(0.58~2.73)	0.585
机械通气	17(15.9)	14(17.9)	13(20.6)	1.38(0.62~3.07)	0.433	1.19(0.51~2.76)	0.687	1.16(0.53~2.52)	0.711
气管插管	15(14.0)	15(19.2)	13(20.6)	1.60(0.70~3.62)	0.261	1.09(0.48~2.51)	0.835	1.46(0.67~3.20)	0.342
胃管	10(9.3)	8(10.3)	8(12.7)	1.41(0.53~3.79)	0.493	1.27(0.45~3.61)	0.649	1.11(0.42~2.95)	0.836
灌肠	11(10.3)	19(24.4)	8(12.7)	1.27(0.48~3.35)	0.629	0.45(0.18~1.16)	0.080	2.81(1.25~6.32)	0.010
肠外营养	10(9.3)	10(12.8)	10(15.9)	1.83(0.72~4.68)	0.202	1.28(0.50~3.31)	0.606	1.43(0.56~3.61)	0.452
导尿管	13(12.1)	14(17.9)	20(31.7)	3.36(1.53~7.38)	0.002	2.13(0.97~4.66)	0.057	1.58(0.70~3.59)	0.270
内置引流管	13(12.1)	12(15.4)	11(17.5)	1.53(0.64~3.66)	0.337	1.16(0.48~2.85)	0.740	1.32(0.57~3.06)	0.525
青霉素类	18(16.8)	14(17.9)	12(19.0)	1.16(0.52~2.61)	0.713	1.08(0.46~2.53)	0.867	1.08(0.50~2.33)	0.841
头孢菌素类	18(16.8)	23(29.5)	29(46.0)	4.22(2.08~8.57)	<0.001	2.04(1.02~4.09)	0.043	2.07(1.02~4.17)	0.041
碳青霉烯类	8(7.5)	8(10.3)	7(11.1)	1.55(0.53~4.49)	0.420	1.09(0.37~3.20)	0.870	1.41(0.51~3.95)	0.507
氨基糖苷类	15(14.0)	14(17.9)	12(19.0)	1.44(0.63~3.32)	0.386	1.08(0.46~2.53)	0.867	1.34(0.61~2.97)	0.468
喹诺酮类	12(11.2)	10(12.8)	9(14.3)	1.32(0.52~3.33)	0.557	1.13(0.43~2.99)	0.800	1.16(0.48~2.85)	0.739
糖肽类	9(8.4)	8(10.3)	8(12.7)	1.58(0.58~4.34)	0.368	1.27(0.45~3.61)	0.649	1.24(0.46~3.39)	0.668
产 ESBLs	24(22.4)	32(41.0)	38(60.3)	5.26(2.67~10.4)	<0.001	2.19(1.11~4.30)	0.023	2.41(1.27~4.56)	0.007
细菌检出前住院时间>15 d	16(15.0)	12(15.4)	17(27.0)	2.10(0.97~4.54)	0.055	2.03(0.89~4.66)	0.090	1.03(0.46~2.33)	0.936
总住院时间>30 d	14(13.1)	18(23.1)	17(27.0)	2.46(1.11~5.41)	0.023	1.23(0.57~2.65)	0.593	1.99(0.92~4.31)	0.076
死亡	6(5.6)	11(14.1)	5(7.9)	1.45(0.42~4.97)	0.551	0.53(0.17~1.60)	0.251	2.76(0.98~7.83)	0.048

表 2 头孢吡肟敏感、耐药和异质性耐药大肠埃希菌的 Logistic 回归分析

危险因素	头孢吡肟耐药组 vs. 头孢吡肟敏感组		头孢吡肟耐药组 vs. 头孢吡肟异质性耐药组		头孢吡肟异质性耐药组 vs. 头孢吡肟敏感组	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄>60 岁	2.50(1.07~5.80)	0.034				
尿路感染	2.75(1.08~7.01)	0.034	2.46(1.07~5.69)	0.035		
导尿管	2.90(1.11~7.58)	0.030				
头孢菌素类	4.40(1.86~10.41)	0.001				
转院患者					3.36(1.43~7.87)	0.005
粒细胞减少症					2.84(1.05~7.67)	0.040
灌肠					2.69(1.11~6.56)	0.029
产 ESBLs	5.25(2.35~11.73)	<0.001	2.18(1.03~4.58)	0.041	2.04(1.02~4.10)	0.044

注:该分析采用逐步前进法,将变量 $P<0.10$ 纳入分析。

3 讨 论

大肠埃希菌是一种常见的条件致病菌,易引起血流感染等导致患者死亡,临床常采用头孢菌素等抗菌药物进行治疗,导致出现越来越多的产 ESBLs 大肠

埃希菌,头孢吡肟是一种常见的用于抗感染治疗的 β-内酰胺类抗菌药物,也作为治疗该类菌感染的一个重要选择,但近年来呈现耐药率逐渐增高的趋势^[8],导致临床有时治疗效果不佳或治疗失败。本研究结果

发现,血流感染患者分离出的大肠埃希菌除对头孢吡肟耐药外,从相当比例病情恶化的患者分离的大肠埃希菌对头孢吡肟产生了异质性耐药现象,临床常误认为对头孢吡肟敏感,而导致治疗失败。

从药敏结果来看,本院大肠埃希菌对头孢吡肟的耐药率为 25.4%,略低于 2018 年中国细菌耐药监测网(CHINET)的监测数据^[9],CHINET 显示,大肠埃希菌对头孢吡肟的耐药率为 27.3%,但也低于本院大肠埃希菌对头孢吡肟的异质性耐药率(31.5%),说明头孢吡肟异质性耐药现象存在且需要临床特别注意,以防临床治疗失败而无法找出其中的原因。从科室分布来看,头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌主要来自外科,并以泌尿外科和 ICU 检出率最高,可能原因为泌尿外科患者经常进行尿路插管等操作损伤尿道而引起细菌上行感染入血,ICU 患者常有非常严重的病情,加上各类抗菌药物的不合理使用,使得敏感菌被杀灭而未被杀死的耐药亚群菌引起血流感染,所以应加强对这些科室耐药菌株的监测和防控^[10]。从头孢吡肟异质性耐药菌株同源性来看,异质性耐药菌株 PFGE 条带不一,说明头孢吡肟异质性耐药菌株不是由于菌株间同源性传播引起的。从耐药基因检测结果来看,异质性耐药菌株主要表达 blaCTX-M 基因,与相关报道 CTX-M 型是目前我国最主要产 ESBLs 基因型结果相一致^[11],其次为 TEM 基因型。

进一步通过双病例对照研究进行相关危险因素分析,结果显示,在头孢吡肟耐药组、头孢吡肟异质性耐药组和头孢吡肟敏感组两两比较中,既存在各自不同的独立危险因素,也存在其共同的独立危险因素。首先,分析上述两两比较中的各自不同的独立危险因素,从头孢吡肟耐药组与头孢吡肟敏感组比较来看,尿路感染和导尿管是头孢吡肟耐药大肠埃希菌的独立危险因素。尿路感染最常见的是大肠埃希菌感染,加上人为通过侵入性操作如导尿管入侵泌尿道引起尿路感染的细菌定居和繁殖,当抗菌药物作用于敏感细菌,而这些菌株隐蔽于导尿管等位置躲过抗菌药物的作用或剂量不足,使得敏感菌株逐步变成耐药菌株,再加上住院患者本来免疫力低下,使得引起尿路感染的细菌特别是耐药菌就有机会入血液而引起耐药菌血流感染,导致治疗失败^[12]。这也与本研究发现的耐药菌株主要来自泌尿外科相一致。另外,头孢菌素类抗菌药物的使用也是头孢吡肟耐药大肠埃希菌的独立危险因素,并且在头孢吡肟耐药组有更高的头孢菌素类抗菌药物使用比例(46.0% vs. 16.8%),说明头孢菌素类抗菌药物常用于临床抗感染治疗。长期高频率使用该类抗菌药物使得细菌在抗菌药物的压力下为了生存而发生基因突变,或产生耐药基因,导致细菌耐药特性发生变化,甚至导致患者体内菌群失调,使临床治疗更加棘手^[13]。临床转归显示,患者

病死率比较差异无统计学意义,说明患者发生头孢吡肟耐药后,临床可能直接使用碳青霉烯类抗菌药物,使得患者病情好转。从头孢吡肟耐药组与头孢吡肟异质性耐药组比较来看,尿路感染是头孢吡肟耐药大肠埃希菌的独立危险因素。异质性耐药常直接被临床或微生物工作者作为敏感菌株处理,因而其发生原因可能与上述一致。从头孢吡肟异质性耐药组与头孢吡肟敏感组比较来看,转院是头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌的独立危险因素,其发生原因可能为很多患者在转入本院前在其他更低一级医院进行了相关不合理的治疗,如滥用抗菌药物或使用的抗菌药物不对、不足等,导致异质性耐药菌株的出现,在转入本院时已经携带。另外,灌肠也是头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌的独立危险因素,其原因可能是住院患者长期使用抗菌药物,一部分抗菌药物进入肠道逐步作用于大肠埃希菌,使得敏感大肠埃希菌在剂量不足的抗菌药物压力下变成异质性耐药菌株,当患者进行灌肠时,患者肠道黏膜受损,异质性耐药菌株乘机入血^[14]。临床转归显示,患者病死率比较差异有统计学意义,异质性耐药菌株常常被误认为是敏感菌株,未引起临床注意,导致治疗失败。因此,通过常规的 K-B 法进行异质性耐药的筛选显得格外重要。

最后,分析上述两两比较中的共同独立危险因素,结果显示,产 ESBLs 是头孢吡肟耐药和异质性耐药大肠埃希菌的共同独立危险因素,其可能原因为头孢吡肟是一种 β -内酰胺类抗菌药物,ESBLs 又是一种能够水解 β -内酰胺类抗菌药物最常见的酶,故而产 ESBLs 也是一种天然的耐头孢菌素类抗菌药物酶,因此,应加强对 ESBLs 的监测,对产 ESBLs 菌株的治疗可以选择其他种类抗菌药物或活性更高的碳青霉烯类抗菌药物进行治疗,以减少异质性耐药菌的出现。

综上所述,本院头孢吡肟异质性耐药大肠埃希菌比例较高,随着临床抗菌药物(特别是头孢菌素类)的不合理应用,产 ESBLs 菌株的不断出现,加上临床对异质性耐药的关注度不够,使得头孢吡肟的异质性耐药和耐药率逐年升高,给临床治疗带来了困难。因此,临床可以根据患者流行病学危险因素并结合患者的病情,采取适当的防治措施,以减少头孢吡肟耐药和异质性耐药大肠埃希菌的流行。本研究的不足之处在于未对异质性耐药的发生机制进行深入研究。

参考文献

- [1] 王莉洁,陈良安,杜明梅,等.肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌所致血流感染患者的临床分布及疾病负担差异比较[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(6):1211-1214.
 - [2] 陈虎,尤文挺,陈才铭,等.大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物用量相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(3):567-569.
- (下转第 1059 页)

HBc 阴性病例的 HBV DNA 水平,结果显示 HBsAg 高水平组 HBV DNA 阳性率明显高于 HBsAg 低水平组。当抗 HBc 阴性时 HBsAg 低水平应更多考虑 HBsAg 假阳性问题,如设立灰区^[8-9],或者对初检 HBsAg 低水平可通过高速离心降低假阳性率^[10],也可采用第 2 种检测平台或检测试剂进行复检^[11]。当抗 HBc 阳性时 HBsAg 低水平除获得有效治疗患者外,应考虑 HBV-S 区突变或表型变异^[12-13]。

参考文献

[1] 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2007:126-139.

[2] 王贵强,段钟平,王福生,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019)年版[J]. 实用肝脏病杂志,2020,23(1):9-32.

[3] BRUNETTO M R, OLIVERI F, COLOMBATTO P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2):483-490.

[4] 徐国萍,李倩,戴玉柱,等. 乙型肝炎病毒感染者持续低水平表达表面抗原 S 基因的序列分析[J]. 中华传染病杂志,2019,37(5):280-286.

[5] 史晓敏,任娜,孙悦,等. 新生儿高胆红素血症对血清乙型肝炎病毒表面抗原化学发光法检测的影响及消除方法初探[J]. 中华检验医学杂志,2019,42(1):51-56.

[6] 安哲,李思鹏,张妮,等. 抗 HBs 对 HBsAg 和抗 HBs 共存

慢性 HBV 感染者的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(8):1104-1106.

[7] 郭燕,蔡斌,段勇,等. HBsAb 阳性隐匿性乙型肝炎病毒感染 HBV PreS-S 区基因突变研究[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(4):16-20.

[8] 姚家奎,印晓静,钱小丽,等. Elecsys HBsAg COI 灰区标本再分析探讨[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(2):277-278.

[9] 姚家奎,钱小丽,成红霞. 157 例 HBsAg 临界及弱反应性标本确证试验结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(20):2923-2924.

[10] 安哲,张妮,李思鹏,等. 高速离心对传染病四项复检结果的影响[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(1):91-94.

[11] 李娅,章迪,张贇,等. 罗氏 cobase602 与 modular e170 电化学发光分析仪检测血清 HBsAg 阳性低值结果的对比分析[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(5):123-125.

[12] DIARRA B, YONLI A T, SORGHO P A, et al. Occult hepatitis B virus infection and associated genotypes among HBsA gnegative subjects in Burkina Faso[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2018, 10(1):e2018007.

[13] 余占娟,李向阳. 低反应性乙型肝炎表面抗原患者血清核酸定量及基因型的相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(6):731-733.

(收稿日期:2020-09-10 修回日期:2020-12-20)

(上接第 1055 页)

[3] EL-HAL FAWY O M, VALVANO M A. Antimicrobial heteroresistance: an emerging field in need of clarity[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28:191-207.

[4] FALAGAS M E, MAKRI S G C, DIMOPOULOS G, et al. Heteroresistance: a concern of increasing clinical significance [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14(1):101-104.

[5] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2015:236-239.

[6] 何倚力,吴爱武. 广州市番禺区基层医院产 ESBLs 大肠埃希菌耐药性以及常见基因型检测[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(9):66-68.

[7] YAN J, PU S, JIA X, et al. Multidrug resistance mechanisms of Carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in Chongqing, China[J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(5):398.

[8] RATLIFF A R, GENTRY C A. A propensity score-matched analysis of the impact of minimum inhibitory concentration on mortality in patients with *pseudomonas aeruginosa* bacteremia treated with cefepime or ceftazidime[J]. *Diag Microbiol Infect Dis*, 2017, 87(4):376-381.

[9] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2020,20(1):1-10.

[10] MA W, SUN J, YANG S, et al. Epidemiological and clinical

features for cefepime heteroresistant *Escherichia coli* infections in southwest china[J]. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(4):571-578.

[11] MANDAL A, SENGUPTA A, KUMAR A, et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* pathotypes in diarrheal children from low socioeconomic status communities in bihar, India: emergence of the CTX-M type[J]. *Infect Dis*, 2017, 6(1):10-18.

[12] WU U I, YANG C S, CHEN W C, et al. Risk factors for bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*[J]. *J Microbiol Immunol Inf*, 2010, 43(4):310-316.

[13] KUDSK K A, CROCE M A, FABIAN T C, et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma [J]. *Ann Surg*, 1992, 215(5):503.

[14] XIAO W, BI J, GAO X, et al. Partial enteral nutrition preserves elements of gut barrier function, including innate immunity, intestinal alkaline phosphatase (IAP) level, and intestinal microbiota in mice[J]. *Nutrients*, 2015, 7(8):6294-6312.

(收稿日期:2020-09-22 修回日期:2021-01-03)