

• 论 著 •

2017—2021 年滇中及滇西部地区多家三级医院 尿液病原菌分布和耐药分析*

马志刚^{1,2}, 张鸿娟¹, 董小雪¹, 单 斌^{1△}, 任宝军³, 郑 瑞⁴, 杜锦池⁵,周友全⁶, 管志福⁷, 刘涵禹⁸, 康燕明⁹, 张 米¹⁰

1. 昆明医科大学第一附属医院/云南省医学检验临床医学研究中心, 云南昆明 650032; 2. 昭通市中医医院
检验科, 云南昭通 657000; 3. 昆明市第一人民医院检验科, 云南昆明 650032; 4. 云南省第一人民医院检验科,
云南昆明 650032; 5. 大理白族自治州人民医院检验科, 云南大理 671000; 6. 云南省肿瘤医院检验科,
云南昆明 650032; 7. 西双版纳傣族自治州人民医院检验科, 云南西双版纳 666100;
8. 云南省中医医院检验科, 云南昆明 650032; 9. 怒江傈僳族自治州人民医院检验科,
云南怒江 673100; 10. 云南省传染病专科医院检验科, 云南昆明 650032

摘要:目的 探讨 2017—2021 年云南省中部和西部地区多家三级综合医院尿标本中分离病原菌的分布
和耐药情况, 为临床初期经验性用药提供依据。方法 分析 2017—2021 云南多家三级综合医院尿标本中检
出的同一患者非重复细菌, 采用纸片扩散法或自动仪器法进行药敏检测, 按照美国临床和实验室标准协会(CLSI)
2021 年标准进行判读, 使用 WHONET5.6 软件对数据进行统计分析。结果 共检测出细菌 27 495 株, 革兰阴
性菌 20 955 株占 76.2%, 革兰阳性菌 6 540 株(占 23.8%); 女性标本 16 966 株(占 61.7%), 男性标本 10 529
株(占 38.3%); >65 岁的标本 11 159 株(占 40.6%), >18~65 岁的标本 15 295 株(占 55.6%), ≤18 岁的标本
1 041 株(占 3.8%); 排前五位分别为大肠埃希菌(51.4%)、屎肠球菌(9.5%)、肺炎克雷伯菌(7.8%)、粪肠球菌
(6.4%)、铜绿假单胞菌(3.0%)。其中大肠埃希菌对替加环素、碳青霉烯类、阿米卡星、呋喃妥因、哌拉西林/他
唑巴坦、磷霉素的耐药率<5%; 对青霉素类、第一、二、三代头孢菌素、喹诺酮类有较高的耐药水平在 49.2%~
100.0%; 肺炎克雷伯菌对替加环素的耐药水平较低在 0.0%~8.4%, 对碳青霉烯类、阿米卡星耐药率介于
5.8%~26.2%; 铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药性均高于 30.0%。屎肠球菌和粪肠球菌对万古霉素、利奈唑
胺、替考拉宁、替加环素的耐药率<5.0%; 粪肠球菌对磷霉素、呋喃妥因、氨苄西林、青霉素 G 的耐药率<
10.0%。**结论** 尿标本病原菌多样, 早期经验性治疗的同时, 应尽快根据培养鉴定及药敏结果针对性用药, 从
而提高治疗效果和减缓耐药性的产生和传播。

关键词:尿标本; 云南省; 耐药性; 病原菌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.01.002

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2023)01-0008-10

文献标志码:A

Distribution and drug resistance analysis of urinary pathogenic bacteria in several tertiary hospitals in central and western Yunnan from 2017 to 2021*

MA Zhigang^{1,2}, ZHANG Hongjuan¹, DONG Xiaoxue¹, SHAN Bin^{1△}, REN Baojun³, ZHENG Rui⁴,
DU Jinch⁵, ZHOU Youquan⁶, GUAN Zhifu⁷, LIU Yuhan⁸, KANG Yanming⁹, ZHANG Mi¹⁰

1. First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Provincial Clinical Research Center
for Laboratory Medicine, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. Department of Clinical Laboratory,
Zhaotong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhaotong, Yunnan 657000, China; 3. Department
of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Kunming, Kunming, Yunnan 650032, China;
4. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming,
Yunnan 650032, China; 5. Department of Clinical Laboratory, Dali Bai Autonomous Prefecture
People's Hospital, Dali, Yunnan 671000, China; 6. Department of Clinical Laboratory, Yunnan
Cancer Hospital, Kunming, Yunnan 650032, China; 7. Department of Clinical Laboratory,
Xishuangbanna Dai Autonomous Prefecture People's Hospital, Xishuangbanna, Yunnan
666100, China; 8. Department of Clinical Laboratory, Yunnan Provincial Hospital of Traditional
Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650032, China; 9. Department of Clinical Laboratory,

* 基金项目: 科技部科技基础资源调查专项项目(2019FY101200, 2019FY101209)。

作者简介: 马志刚, 男, 主管技师, 主要从事临床微生物与细菌耐药方面的研究。△ 通信作者, E-mail: shanbin6@139.com。

Nujiang Lisu Autonomous Prefecture People's Hospital, Nujiang, Yunnan 673100, China;
10. Department of Clinical Laboratory, Yunnan Provincial Infectious Diseases Hospital,
Kunming, Yunnan 650032, China

Abstract: Objective To explore the composition distribution and drug resistance of pathogenic bacteria isolated from urine specimens in several tertiary general hospitals in central and western Yunnan Province from 2017 to 2021, and to provide a basis for the initial empirical clinical use of drugs. **Methods** Non-duplicate bacteria detected in urine specimens from the same patient in several tertiary general hospitals in Yunnan from 2017—2021 were analyzed for drug sensitivity testing by paper diffusion method or automated instrumental method, interpreted according to the American Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2021 standards, and the data were statistically analyzed using WHONET 5.6 software. **Results** A total of 27 495 strains of bacteria were detected, 20 955 strains of Gram-negative bacteria accounted for 76.2%, and 6 540 strains of Gram-positive bacteria accounted for 23.8%. 16 966 strains of female specimens accounted for 61.7%, and 10 529 strains of male specimens accounted for 38.3%. 11 159 strains of >65 years old accounted for 40.6%, 15 295 strains aged >18—65 accounted for 55.6%, and 1 041 strains ≤18 years old accounted for 3.8%. The top five were *Escherichia coli* (51.4%), *Enterococcus faecium* (9.5%), *Klebsiella pneumoniae* (7.8%), *Enterococcus faecalis* (6.4%), *Pseudomonas aeruginosa* (3.0%). Among them, the resistance rates of *Escherichia coli* to tigecycline, carbapenems, amikacin, nitrofurantoin, piperacillin/tazobactam, and fosfomycin were less than 5%. It had a high level of resistance to penicillin, the first, second and third generation cephalosporins, quinolones and the drug resistance rates were 49.2%—100.0%. The drug resistance level of *Klebsiella pneumoniae* to tegacyclin was low, and the drug resistance rates were 0.0%—8.4%, the drug resistance rates to carbapenems and amikacin were 5.8%—26.2%. The resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics were higher than 30.0%. The resistance rates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecalis* to vancomycin, linezolid, teicoplanin and tigecycline were less than 5.0%. The resistance rates of *Enterococcus faecalis* to fosfomycin, furantoin, ampicillin and penicillin G were less than 10.0%. **Conclusion** The pathogenic bacteria in urine specimens are diverse. Early empirical treatment should be conducted, at the same time, targeted medication should be given as soon as possible according to the results of culture identification and drug sensitivity, so as to improve the therapeutic effect and slow down the generation and spread of drug resistance.

Key words: urine specimens; Yunnan province; drug resistance; pathogenic bacteria

尿路感染(UTI)是社区和医院最常见的细菌感染之一,感染可导致从简单的膀胱炎到严重的尿脓毒症性休克,是导致临床医生接诊后使用抗菌药物治疗较多的感染。在许多国家,UTI的常规治疗是基于抗菌药物的使用,如β-内酰胺类、三甲氧苄啶、呋喃妥因和喹诺酮类。这些抗菌药物的广泛应用和滥用导致患者对这些抗菌药物的耐药率不断上升,造成UTI治疗十分困难,甚至还会对患者生命带来威胁,12.0%的男性和40.0%的女性一生中至少有一次有症状的UTI^[1]。本文通过分析2017—2021年云南省多家三甲医院尿路分离病原菌的分布情况和耐药特征,旨在临床预防与治疗提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 收集2017—2021年云南省9家不同地区、不同类别的三级综合医院的临床分离菌株,按照全国细菌耐药监测网(CARSS)统一方案对细菌进行抗菌药物的灵敏度试验,同一患者同一部位只保留第一菌株,删除重复菌株进行分析,共纳入27 495株。

1.2 细菌分离鉴定和药物灵敏度试验 根据《全国临床检验操作规程》第4版^[2]要求,用定量接种环取10 μL中段尿液样本接种于血琼脂平板和麦康凯平板培养基上(淋病奈瑟菌、结核分枝杆菌、真菌、厌氧菌除外),置于5%~10% CO₂在35℃培养18~24 h。观察细菌生长情况并对血平板上细菌进行菌落计数,结合患者临床表现、尿标本种类、尿白细胞计数综合判断检出微生物是感染菌、定植菌或是污染菌,如清洁中段尿,当单种菌菌落计数≥10⁵ cfu/mL,同时患者尿白细胞计数升高,通常为感染菌,需进行菌种鉴定和药敏试验;出现3种或以上细菌则疑为污染菌,不予鉴定^[3]。将分离纯化的感染菌运用质谱仪(法国布鲁克公司或中国郑州安图公司)和法国梅里埃公司的Vitek2 Compact全自动分析系统及配套的鉴定卡和药敏卡进行菌种鉴定和药敏试验,纸片扩散法药敏试验按中国细菌耐药监测网(CHINET)技术方案进行^[4],质控菌株分别为金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、铜绿假单胞菌 ATCC27853、粪肠球菌 ATCC29212。

1.3 判断标准 参照 2021 年美国临床和实验室标准协会(CLSI)M100-S31 文件推荐的折点标准^[5]。其中磷霉素的折点仅针对尿标本分离的大肠埃希菌和粪肠球菌,头孢哌酮/舒巴坦的判读按照头孢哌酮的折点判读。替加环素按美国食品和药品监督管理局(FDA)推荐的判读标准^[6]。

1.4 统计学处理 采用 WHONET5.6 软件进行数据统计分析,计数资料采用例数或百分率表示。

2 结 果

2.1 尿标本病原菌分布及构成比 2017—2021 年云南省 9 家三级综合医院的尿标本病原菌共检出

27 495 株,革兰阴性菌检出 20 955 株(76.2%),革兰阳性菌检出 6 540 株(23.8%);排前 5 位细菌分别为大肠埃希菌(51.4%)、屎肠球菌(9.5%)、肺炎克雷伯菌(7.8%)、粪肠球菌(6.4%)、铜绿假单胞菌(3.0%)。女性检出 16 966 株(61.7%),男性检出 10 529 株(38.3%);男性、女性均以革兰阴性菌检出为主。>65 岁共检出 11 159 株(40.6%),>18~65 岁共检出 15 295 株(55.6%),≤18 岁患者仅检出 1 041 株(3.8%),感染人群以成年人为主,占比 96.2%。见表 1。

表 1 主要病原菌的分布及构成比

病原菌	总计		女性		男性		≤18 岁	>18~65 岁	>65 岁
	株数(n)	构成(%)	株数(n)	构成(%)	株数(n)	构成(%)	株数(n)	株数(n)	株数(n)
革兰阴性菌	20 955	76.2	13 483	49.0	7 472	27.2	716	11 852	8 387
大肠埃希菌	14 129	51.4	10 596	38.5	3 533	12.8	398	8 566	5 165
肺炎克雷伯菌	2 151	7.8	1 122	4.1	1 029	3.7	188	1 057	906
铜绿假单胞菌	824	3.0	222	0.8	602	2.2	8	427	389
奇异变形杆菌	813	3.0	513	1.9	300	1.1	16	425	372
阴沟肠杆菌	494	1.8	136	0.5	358	1.3	24	226	244
鲍曼不动杆菌	406	1.5	100	0.4	306	1.1	8	195	203
弗劳地柠檬酸杆菌	329	1.2	124	0.5	205	0.7	7	141	181
产酸克雷伯菌	295	1.1	96	0.3	199	0.7	20	106	169
摩根摩根菌摩根亚种	196	0.7	72	0.3	124	0.5	5	84	107
产气克雷伯菌	149	0.5	79	0.3	70	0.3	9	84	56
嗜麦芽窄食单胞菌	116	0.4	24	0.1	92	0.3	2	32	82
其他	1 053	3.8	399	1.5	654	2.4	31	509	513
革兰阳性菌	6 540	23.8	3 483	12.7	3 057	11.1	325	3 443	2 772
屎肠球菌	2 611	9.5	1 396	5.1	1 215	4.4	239	930	1 442
粪肠球菌	1 759	6.4	794	2.9	965	3.5	55	1 028	676
无乳链球菌	664	2.4	566	2.1	98	0.4	2	575	87
表皮葡萄球菌	337	1.2	138	0.5	199	0.7	1	212	124
金黄色葡萄球菌	218	0.8	80	0.3	138	0.5	3	134	81
溶血葡萄球菌	195	0.7	37	0.1	158	0.6	4	117	74
其他	756	2.7	472	1.7	284	1.0	21	447	288
合计	27 495	100.0	16 966	61.7	10 529	38.3	1 041	15 295	11 159

2.2 主要革兰阴性菌对抗菌药物的耐药率

2.2.1 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药率

2017—2021 年 9 家医院共检出大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌 16 280 株,占革兰阴性菌总数的 77.7%(16 280/20 955),二者超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)检出率分别为 53.1%(7 506/14 129)、44.6%(960/2 151)。大肠埃希菌对亚胺培南、美罗培南、厄他培南和替加环素的耐药率小于 1.0%。对阿米卡星、呋喃妥因、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦的耐药

率介于 1.0%~10.0%;对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率有上升趋势,对头孢呋辛、头孢西丁的耐药率呈下降趋势,其他药物趋势不明显。肺炎克雷伯菌对阿米卡星、亚胺培南、美罗培南、厄他培南的耐药率介于 5.8%~26.3%,对替加环素的耐药率介于 0.0%~8.4%。对头孢呋辛、厄他培南、美罗培南、头孢他啶的耐药率呈上升趋势;对庆大霉素、头孢西丁呈递减的趋势,对其他药物的耐药率趋势不明显。见表 2。

2.2.2 奇异变形杆菌和阴沟肠杆菌的耐药率

2017—2021 年 9 家医院共检出奇异变形杆菌和阴沟肠杆菌 1 307 株,占革兰阴性菌总数的 6.23%(1 307/20 955),产 ESBLs 奇异变形杆菌检出率为 10.9%(89/813)。奇异变形杆菌对美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、厄他培南、阿米卡星的耐药率小于 2.0%;对头孢唑林、庆大霉素、亚胺培南的耐药率呈逐渐降低趋势,然而对左氧氟沙星、头孢吡

肟、头孢他啶、厄他培南呈逐年上升的趋势;其他抗菌药物处于上下波动的情况。

阴沟肠杆菌对阿米卡星的耐药率最低,介于 2.9%~6.0%,对头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、庆大霉素、亚胺培南的耐药率呈下降趋势,其他抗菌药物趋势不明显。见表 3。

表 2 2017—2021 年大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	大肠埃希菌					
	2017 年(n=2 749)	2018 年(n=2 680)	2019 年(n=2 868)	2020 年(n=2 738)	2021 年(n=3 094)	合计(n=14 129)
氨苄西林	87.6	88.4	87.8	87.3	83.3	87.6
氨苄西林/舒巴坦	35.0	32.2	34.8	31.4	33.8	33.2
哌拉西林/他唑巴坦	3.4	3.5	4.0	3.8	3.6	3.7
头孢唑啉	71.9	71.6	65.3	61.4	69.8	67.8
头孢呋辛	61.5	60.1	55.1	54.2	51.3	56.5
头孢曲松	56.7	55.2	55.4	55.0	53.9	55.3
头孢哌酮/舒巴坦	3.9	5.4	6.9	5.6	8.0	5.6
头孢他啶	23.5	23.6	22.9	24.8	23.5	23.8
头孢吡肟	18.7	18.7	17.3	19.1	17.4	18.2
氨基糖苷	35.9	36.1	33.5	33.4	33.3	34.6
头孢西丁	18.1	13.9	11.9	12.4	10.3	11.9
厄他培南	0.3	0.6	0.7	0.7	0.6	0.6
美罗培南	0.5	0.4	0.6	0.3	0.6	0.5
亚胺培南	1.0	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
左氧氟沙星	60.8	60.1	60.8	59.9	61.1	60.7
阿米卡星	2.3	1.9	1.9	1.3	1.5	1.8
庆大霉素	43.7	42.7	40.4	39.6	43.6	41.2
复方磺胺甲噁唑	53.2	54.4	55.4	55.7	55.0	54.9
呋喃妥因	2.8	3.0	3.2	2.4	2.3	2.8
替加环素	0.2	0.0	0.0	0.2	0.0	0.1
磷霉素	4.0	5.3	3.9	2.9	3.7	4.0

抗菌药物	肺炎克雷伯菌					
	2017 年(n=412)	2018 年(n=426)	2019 年(n=403)	2020 年(n=409)	2021 年(n=501)	合计(n=2 151)
氨苄西林	90.7	89.9	86.4	89.9	81.5	88.9
氨苄西林/舒巴坦	53.6	53.9	47.4	43.2	53.4	50.7
哌拉西林/他唑巴坦	47.7	48.9	39.3	38.5	27.0	34.1
头孢唑啉	81.7	80.2	69.2	55.1	68.0	69.4
头孢呋辛	45.6	46.5	54.5	48.4	61.0	50.6
头孢曲松	59.5	60.5	59.1	58.9	56.6	57.0
头孢哌酮/舒巴坦	28.4	32.6	32.8	24.4	42.1	30.7
头孢他啶	37.3	29.2	38.4	45.7	44.7	39.2
头孢吡肟	43.1	37.2	37.3	45.9	43.4	38.0
氨基糖苷	50.4	48.7	46.2	41.2	50.6	47.3
头孢西丁	66.3	64.2	52.8	50.8	30.1	40.3
厄他培南	10.8	15.2	19.3	25.5	18.4	16.7

续表 2 2017—2021 年大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	肺炎克雷伯菌					
	2017 年(<i>n</i> =412)	2018 年(<i>n</i> =426)	2019 年(<i>n</i> =403)	2020 年(<i>n</i> =409)	2021 年(<i>n</i> =501)	合计(<i>n</i> =2 151)
美罗培南	16.1	13.4	15.5	18.0	18.8	16.6
亚胺培南	26.3	26.2	24.5	31.0	23.6	22.0
左氧氟沙星	49.2	45.9	47.1	51.5	48.8	44.6
阿米卡星	24.3	22.3	21.9	25.9	20.8	22.4
庆大霉素	47.2	44.0	42.7	30.6	37.1	40.0
复方磺胺甲噁唑	40.6	41.3	52.1	48.7	41.5	44.7
呋喃妥因	46.0	43.6	40.1	39.7	48.5	42.7
替加环素	0.0	1.9	8.3	8.4	8.3	6.9
磷霉素	—	—	—	—	—	—

注:—表示无数据。

表 3 2017—2021 年奇异变形杆菌和阴沟肠杆菌抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	奇异变形杆菌					
	2017 年(<i>n</i> =186)	2018 年(<i>n</i> =153)	2019 年(<i>n</i> =144)	2020 年(<i>n</i> =148)	2021 年(<i>n</i> =182)	合计(<i>n</i> =813)
氨苄西林	66.1	63.8	68.6	65.5	66.7	66.0
氨苄西林/舒巴坦	25.8	30.4	31.5	17.6	25.3	27.5
哌拉西林/他唑巴坦	0.0	0.0	0.0	1.6	0.0	0.3
头孢唑啉	69.6	65.0	57.5	50.0	47.5	61.2
头孢呋辛	40.8	44.7	49.3	44.8	45.2	42.7
头孢哌酮/舒巴坦	0.0	0.0	1.5	0.0	0.0	0.3
头孢曲松	34.4	38.6	39.1	37.1	39.5	37.9
头孢他啶	3.0	2.0	1.1	2.7	4.9	3.3
头孢吡肟	0.9	4.8	4.2	3.2	8.4	3.7
氨曲南	2.2	0.7	0.0	2.1	0.0	1.2
头孢西丁	6.3	4.6	6.8	4.5	6.6	6.1
厄他培南	0.6	0.0	0.8	0.8	1.7	0.7
美罗培南	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
亚胺培南	5.2	5.0	0.0	1.6	0.0	2.3
左氧氟沙星	36.2	41.4	51.3	48.1	53.4	45.2
阿米卡星	1.1	2.0	0.7	0.7	0.5	1.0
庆大霉素	29.6	21.9	17.4	11.9	17.1	26.7
复方磺胺甲噁唑	64.0	65.8	73.4	68.7	69.0	67.9
呋喃妥因	NA	NA	NA	NA	NA	NA
替加环素	NA	NA	NA	NA	NA	NA

抗菌药物	阴沟肠杆菌					
	2017 年(<i>n</i> =97)	2018 年(<i>n</i> =109)	2019 年(<i>n</i> =84)	2020 年(<i>n</i> =104)	2021 年(<i>n</i> =100)	合计(<i>n</i> =494)
氨苄西林	NA	NA	NA	NA	NA	NA
氨苄西林/舒巴坦	NA	NA	NA	NA	NA	NA
哌拉西林/他唑巴坦	32.1	10.7	32.3	18.4	26.0	22.6
头孢唑啉	NA	NA	NA	NA	NA	NA
头孢呋辛	70.6	64.4	64.5	66.0	52.6	66.3
头孢哌酮/舒巴坦	33.3	34.9	23.1	37.7	16.7	32.2
头孢曲松	73.7	70.9	53.0	57.2	51.3	57.3

续表 3 2017—2021 年奇异变形杆菌和阴沟肠杆菌抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	阴沟肠杆菌					
	2017 年(<i>n</i> =97)	2018 年(<i>n</i> =109)	2019 年(<i>n</i> =84)	2020 年(<i>n</i> =104)	2021 年(<i>n</i> =100)	合计(<i>n</i> =494)
头孢他啶	46.2	51.7	37.0	45.3	42.2	44.6
头孢吡肟	37.1	30.2	29.7	20.6	25.8	29.3
氨曲南	48.9	53.5	36.4	53.0	20.8	46.4
头孢西丁	NA	NA	NA	NA	NA	NA
厄他培南	10.3	12.1	22.2	15.5	21.4	15.5
美罗培南	16.7	10.6	13.3	10.1	16.7	11.9
亚胺培南	11.9	20.6	18.8	10.0	15.1	16.7
左氧氟沙星	36.4	27.1	42.6	28.4	41.3	35.3
阿米卡星	5.2	5.5	6.0	3.8	2.9	4.5
庆大霉素	10.9	31.2	16.5	24.0	15.8	23.4
复方磺胺甲噁唑	43.3	43.5	42.9	34.6	29.1	38.5
呋喃妥因	16.5	19.4	29.4	27.1	26.3	22.2
替加环素	5.3	11.1	14.4	6.1	9.2	10.9

注:NA 表示天然耐药。

2.2.3 铜绿假单胞菌耐药率 2017—2021 年 9 家医院尿液标本中共检出铜绿假单胞菌 824 株,占革兰阴性杆菌总数的 3.9%(824/20 955),铜绿假单胞菌对哌拉西林/他唑巴坦、氨曲南、阿米卡星、环丙沙星、亚胺培南、左氧氟沙星、头孢吡肟、妥布霉素的耐药率呈现出 2017—2019 年递增,然后至 2021 年递减的趋势,位于 35.0%~75.0%;对头孢哌酮/舒巴坦、头孢

他啶、美罗培南的耐药率呈现出 2017—2020 年递增,然后至 2021 年减低的趋势,分别为 20.0%~50.0%、33.0%~53.8%、37.6%~54.0%,对庆大霉素的耐药率呈逐年下降,位于 37.5%~49.7%,对派拉西林耐药率呈先下降然后上升,位于 37.9%~51.6%。见表 4。

表 4 2017—2021 年铜绿假单胞菌抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌					
	2017 年(<i>n</i> =149)	2018 年(<i>n</i> =182)	2019 年(<i>n</i> =175)	2020 年(<i>n</i> =178)	2021 年(<i>n</i> =140)	合计(<i>n</i> =824)
哌拉西林	44.0	40.9	37.9	45.0	51.6	41.6
哌拉西林/他唑巴坦	53.7	56.8	69.1	60.4	36.2	55.6
头孢哌酮/舒巴坦	32.7	34.8	40.6	50.0	20.0	39.5
头孢他啶	33.0	36.1	46.8	53.8	46.3	44.3
氨曲南	35.3	42.1	63.3	54.2	62.2	56.2
阿米卡星	43.4	43.5	49.7	49.5	35.8	45.3
庆大霉素	49.7	47.2	42.1	38.5	37.5	43.6
美罗培南	37.6	40.9	46.8	54.0	52.2	46.8
环丙沙星	54.8	57.3	68.1	64.0	47.2	59.1
亚胺培南	47.3	52.8	60.6	57.1	46.6	53.5
左氧氟沙星	54.8	57.5	67.6	63.1	55.1	60.0
头孢吡肟	41.1	47.2	54.4	50.8	38.2	47.1
妥布霉素	53.8	62.0	73.1	63.4	39.2	58.2

2.3 主要革兰阳性菌对抗菌药物的耐药性

2.3.1 屎肠球菌和粪肠球菌的耐药率 2017—2021 年 9 家医院尿液标本中共检出屎肠球菌和粪肠球菌 4 370 株,占革兰阳性菌的 66.8%(4 370/6 540)。5

年间屎肠球菌和粪肠球菌对利奈唑胺、替考拉宁、万古霉素、替加环素的耐药率均维持在较低水平。除利奈唑胺外,屎肠球菌对各种抗菌药物的耐药率普遍高于粪肠球菌。屎肠球菌对青霉素类、喹诺酮类耐药率

均在 90.0% 以上。见表 5。

2.3.2 金黄色葡萄球菌和表面葡萄球菌的耐药率

2017—2021 年 9 家医院尿液标本中共检出金黄色葡萄球菌和表面葡萄球菌 555 株,占革兰阳性菌的 8.5%(555/6 540)。其中甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)50 株,占金黄色葡萄球菌株数的 22.9%(50/218);甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌(MRC-NS)243 株,占表面葡萄球菌株数的 72.1%(243/337)。5 年间金黄色葡萄球菌和表面葡萄球菌对利奈唑胺、万古霉素、替加环素的耐药率都为 0.0%;除庆大霉素、利福平、克林霉素外,表皮葡萄球菌的耐药率均高于金黄色葡萄球菌。见表 6。

表 5 2017—2021 年尿肠球菌和粪肠球菌抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	尿肠球菌					
	2017 年(n=455)	2018 年(n=507)	2019 年(n=566)	2020 年(n=502)	2021 年(n=581)	合计(n=2 611)
氨苄西林	96.7	96.0	97.2	96.8	96.9	96.7
青霉素 G	96.8	97.1	97.7	97.0	97.2	97.2
利奈唑胺	0.0	0.2	0.2	0.4	0.2	0.2
高浓度庆大霉素	44.7	40.2	43.0	42.0	34.1	40.3
呋喃妥因	46.6	55.9	49.9	56.2	50.3	51.7
奎奴普汀/达福普汀	1.2	1.2	1.5	1.7	1.3	1.4
高浓度链霉素	39.5	23.2	18.6	12.0	15.7	21.7
替考拉宁	0.5	0.0	0.3	0.0	0.0	0.2
磷霉素	NA	NA	NA	NA	NA	NA
左氧氟沙星	93.6	95.6	94.3	92.8	92.0	93.5
万古霉素	0.8	0.4	0.2	0.0	0.3	0.3
替加环素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

抗菌药物	粪肠球菌					
	2017 年(n=292)	2018 年(n=304)	2019 年(n=326)	2020 年(n=402)	2021 年(n=435)	合计(n=1 759)
氨苄西林	4.2	1.0	1.2	3.1	6.0	3.3
青霉素 G	6.7	2.9	2.8	4.5	7.5	4.8
利奈唑胺	3.5	1.5	1.2	0.8	3.7	2.0
高浓度庆大霉素	37.1	32.1	36.2	34.3	32.7	34.0
呋喃妥因	2.4	1.7	1.3	3.2	2.2	2.0
奎奴普汀/达福普汀	NA	NA	NA	NA	NA	NA
高浓度链霉素	31.8	21.3	14.4	18.1	13.5	19.4
替考拉宁	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
磷霉素	1.5	6.2	7.4	7.0	16.0	8.3
左氧氟沙星	23.1	24.8	23.6	30.6	38.1	28.9
万古霉素	0.8	0.0	0.0	0.2	0.2	0.2
替加环素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

注:NA 为天然耐药。

表 6 2017—2021 年金黄色葡萄球菌和表面葡萄球菌抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	金黄色葡萄球菌					
	2017 年(n=50)	2018 年(n=44)	2019 年(n=38)	2020 年(n=37)	2021 年(n=49)	合计(n=218)
青霉素 G	96.0	83.7	86.8	89.2	96.0	90.8
红霉素	54.0	41.0	57.1	50.0	64.0	54.1
利奈唑胺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
克林霉素	35.4	25.6	45.7	41.2	38	37.1
呋喃妥因	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6

续表 62017—2021 年金黄色葡萄球菌和表面葡萄球菌抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	金黄色葡萄球菌					
	2017 年(<i>n</i> =50)	2018 年(<i>n</i> =44)	2019 年(<i>n</i> =38)	2020 年(<i>n</i> =37)	2021 年(<i>n</i> =49)	合计(<i>n</i> =218)
奎奴普丁/达福普汀	2.0	5.1	2.9	11.1	0.0	4.3
复方磺胺甲噁唑	18.0	13.6	21.1	24.3	20.0	19.3
苯唑西林	26.0	22.7	18.4	27.0	20.0	22.9
利福平	2.0	6.8	5.3	2.7	8.0	4.6
庆大霉素	12.0	13.6	13.2	16.2	12.0	12.8
左氧氟沙星	10.0	20.5	21.6	21.6	24.0	18.9
万古霉素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
替加环素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

抗菌药物	表皮葡萄球菌					
	2017 年(<i>n</i> =85)	2018 年(<i>n</i> =77)	2019 年(<i>n</i> =67)	2020 年(<i>n</i> =56)	2021 年(<i>n</i> =52)	合计(<i>n</i> =337)
青霉素 G	97.5	95.8	97.0	94.6	90.4	95.4
红霉素	76.5	72.4	76.1	70.4	75.0	74.3
利奈唑胺	1.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
克林霉素	42.0	35.5	37.3	41.8	44.2	39.9
呋喃妥因	1.2	2.6	1.5	0.0	0.0	1.4
奎奴普丁/达福普汀	13.0	9.6	20.0	13.5	0.0	13.3
复方磺胺甲噁唑	72.9	76.6	67.2	62.5	63.5	69.4
苯唑西林	77.6	70.1	79.1	65.5	67.3	72.6
利福平	2.4	9.1	7.5	3.6	1.9	4.7
庆大霉素	12.9	15.6	11.9	5.4	9.6	11.6
左氧氟沙星	64.2	68.9	64.1	66.1	65.4	65.7
万古霉素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
替加环素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

2.3.3 无乳链球菌的耐药率 2017—2021 年多家医院尿液标本中共检出无乳链球菌 664 株,占革兰阳性菌的 10.2%(664/6 540)。5 年间未检出对青霉素 G、

氨苄西林、利奈唑胺、替加环素、万古霉素耐药的无乳链球菌菌株;该菌对红霉素、克林霉素、四环素、左氧氟沙星的耐药率较高。见表 7。

表 72017—2021 年无乳链球菌抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	无乳链球菌					
	2017 年(<i>n</i> =85)	2018 年(<i>n</i> =77)	2019 年(<i>n</i> =67)	2020 年(<i>n</i> =56)	2021 年(<i>n</i> =52)	合计(<i>n</i> =664)
青霉素 G	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
红霉素	84.6	70.3	74.7	73.8	68.9	73.3
利奈唑胺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
克林霉素	69.2	56.1	48.6	60.0	53.0	56.7
四环素	78.4	65.0	73.9	78.2	81.0	75.3
左氧氟沙星	59.5	75.0	57.7	52.2	45.7	55.3
万古霉素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
替加环素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
氨苄西林	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

3 讨 论

2017—2021 年,云南省 9 家三级综合医院尿标本病原菌共检出 27 495 株,以革兰阴性菌为主占

76.2%,检出率前 5 位分别为大肠埃希菌、屎肠球菌、肺炎克雷伯菌、粪肠球菌、铜绿假单胞菌,与国内相关研究中的分布情况基本一致^[7]。女性标本细菌检出

量明显大于男性,与 UTI 的主要方式以及女性尿道短、宽、直生理结构特点和激素水平的变化有很大关系^[8]。大肠埃希菌为 UTI 中最常见的病原菌,可能与尿路上皮细胞表面的甘露醇受体对其有较强的吸附能力和大肠埃希菌编码的毒力因子有关^[9]。

本研究与王云娟等^[10]比较:大肠埃希菌对 3 种碳青霉烯类抗菌药物、氟喹诺酮的耐药率呈现出上升的趋势,对青霉素类、大部头孢菌素、氨基糖苷类、复方磺胺甲噁唑等抗菌药物的耐药率呈现出下降的趋势;肺炎克雷伯菌对 β -内酰胺酶类复合制剂、氟喹诺酮类、碳青霉烯类的耐药率呈约 2.0%~10.0% 上升趋势,如厄他培南由 6.5% 上升至 16.7%,美罗培南由 9.9% 上升至 16.6%,亚胺培南由 12.0% 上升至 22.0%。耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌在云南省内呈现持续上升趋势,与国内耐药形势一致^[11]。肠杆菌目细菌对碳青霉烯类耐药最主要的耐药机制是产生碳青霉烯酶^[12],耐药越发严重的肺炎克雷伯菌,已成为临床中抗菌治疗的重大威胁,因此由它引起的 UTI 的治疗也面临着极大的困难和挑战。但是肠杆菌目细菌对碳青霉烯类、替加环素、阿米卡星灵敏度仍大于 70.0%,对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦的灵敏度大于 60.0%,这些抗菌药物对于严重感染或早期经验性治疗失败的复杂性 UTI 依然是一个很好选择;阿米卡星、替加环素治疗效果明显,但对肝肾的毒性较大,故不宜作为 UTI 的常规用药^[13]。本研究中铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药性均高于 30.0%,如对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为 53.5%、46.8%,明显高于 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测的 23.2% 和 19.3%。与 2013—2015 年云南省相比较,铜绿假单胞菌对常用抗菌药物的耐药率呈明显上升趋势,且变化均大于 10.0%。铜绿假单胞菌 UTI 患者多伴慢性基础疾病,近期有尿路器械检查和或慢性留置导尿管等侵入性操作,消除诱发性因素、联合抗菌药物使用是降低感染、细菌耐药率和治疗的关键^[14]。

肠球菌属是革兰阳性菌中检出率最高的占 66.8%,与国内其他地区研究结果一致^[15],主要感染者为大于 65 岁的老年人群。在有关肠球菌性 UTI 研究中,发现 55~75 岁、导管相关性 UTI 和尿潴留是肠球菌感染独立的危险因素,严格控制尿路相关机械操作或导尿可以减少肠球菌性 UTI^[16-17]。除利奈唑胺外,屎肠球菌对各种抗菌药物的耐药率普遍性高于粪肠球菌,两者对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺均维持着高度活性,相关部门应继续严格规范管理万古霉素和利奈唑胺使用,以减缓耐药性增长其使用的周期。高浓度庆大霉素耐药率较高,提示青霉素、氨苄西林或万古霉素与一种氨基糖苷类联合发挥的协同作用逐渐降低。粪肠球菌对青霉素类、呋喃妥因耐药率小于 8.0%,因此青霉素类药物和呋喃妥因仍然是粪肠

球菌导致 UTI 首位选择。葡萄球菌属中,甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌和甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌的检出率分别为 22.9%、72.1%,低于 2020 年全国耐药检测网的数据 31.0%、81.7%^[18]。金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌对呋喃妥因、奎奴普丁/达福普汀、利福平、庆大霉素、利奈唑胺、万古霉素均具有较高的灵敏度。无乳链球菌中未检出对青霉素 G、氨苄西林、利奈唑胺、替加环素、万古霉素耐药的菌株,红霉素、克林霉素的耐药率较高,对于预防和治疗围期孕妇及新生儿感染,青霉素类药物仍是首选的抗菌药物。

云南中、西部地区 UTI 以大肠埃希菌、屎肠球菌为主。由于广谱抗菌药物的广泛运用,耐药菌株不断增加,肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌的耐药情况变得较为严峻。随着某些新技术可单独或与常规尿培养等技术一起用于 UTI 诊断,如单个靶基因 PCR、多重 PCR、数字定量 PCR 和 MALDI-TOF 质谱等技术,可在 3 h 内完成尿液病原体的直接鉴定,有效缩短检测时间;宏基因组测序作为一种极具潜力广谱检测未知病原体的新技术,特定条件下可用于常规培养阴性的复杂尿路感染。临床应在早期经验性治疗的基础上,尽早进行标本送检,应用先进新技术缩短鉴定和药敏时间,根据检测结果针对性选择敏感抗菌药物,同时也加强了对多重耐药菌的监测,从而提高治疗效果减缓耐药菌的产生和传播。

参考文献

- [1] TAN C W, CHLEBICKI M P. Urinary tract infections in adults[J]. Singapore Med J, 2016, 57(9): 485-490.
- [2] 尚红. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 295-298.
- [3] 吴政龙, 张秀红, 董亮, 等. 无锡市某院老年男性患者尿路感染病原菌分布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(5): 411-416.
- [4] CHINET 中国细菌耐药监测网技术方案(2022 年更新版)[EB/OL]. [2022-6-27]. <https://www.chinets.com/Document/Index>.
- [5] Clinical Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Thirtieth-first informational supplement, 2021: M100-131.
- [6] U. S. Food and Drug Administration. FDA-Identified Interpretive Criteria[EB/OL]. [2022-6-27]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/tigecycline-injection-products>.
- [7] 余建洪, 李玉梅, 王修全, 等. 自贡地区尿培养中分离菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(9): 1084-1090.
- [8] 冯小艳, 杨莉莉, 喻华. 2018 年四川省细菌耐药监测网尿液标本的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(9): 912-918.

(下转第 23 页)

[14] TERRÉN I, ORRANTIA A, VITALLÉ J, et al. NK cell metabolism and tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2278.

[15] LEI X, LEI Y, LI J K, et al. Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy [J]. *Cancer Lett*, 2020, 470: 126-133.

[16] BIFFI G, TUVESON D A. Diversity and biology of cancer-associated fibroblasts[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 147-176.

[17] MHAIDLY R, MECHTA GRIGORIOU F. Role of cancer-associated fibroblast subpopulations in immune infiltration, as a new means of treatment in cancer[J]. *Immunol Rev*, 2021, 302(1):259-272.

[18] MAISHI N, HIDA K. Tumor endothelial cells accelerate tumor metastasis [J]. *Cancer sci*, 2017, 108(10): 1921-1926.

[19] REINA-CAMPOS M, SCHARPING N E, GOLDRATH A W. CD8(+) T cell metabolism in infection and cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(11):718-738.

[20] VARN F S, WANG Y, MULLINS D W, et al. Systematic pan-cancer analysis reveals immune cell interactions in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6):1271-1282.

[21] KURACHI M. CD8⁺ T cell exhaustion[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3):327-337.

[22] MITCHELL D, CHINTALA S, DEY M. Plasmacytoid dendritic cell in immunity and cancer[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 322:63-73.

[23] KROEGER D R, MILNE K, NELSON B H. Tumor-infiltrating plasma cells are associated with tertiary lymphoid structures, cytolytic t-cell responses, and superior prognosis in ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(12): 3005-3015.

[24] LI L, MA Y, XU Y, et al. TIM-3 expression identifies a distinctive PD-1 + follicular helper T cell subset, with reduced interleukin 21 production and B cell help function in ovarian cancer patients [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 57:139-146.

[25] GAMAGE D G, HENDRICKSON T L. GPI Transamidase and GPI anchored proteins: Oncogenes and biomarkers for cancer[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2013, 48(5):446-464.

[26] MUSRAP N, TUCCITTO A, KARAGIANNIS G S, et al. Comparative proteomics of ovarian cancer aggregate formation reveals an increased expression of calcium-activated chloride channel regulator 1 (CLCA1) [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(28):17218-17227.

[27] RASK K, NILSSON A, BRANNSTROM M, et al. Wnt-signalling pathway in ovarian epithelial tumours: increased expression of beta-catenin and GSK3beta[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(7):1298-1304.

[28] GATCLIFFE T A, MONK B J, PLANUTIS K, et al. Wnt signaling in ovarian tumorigenesis [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(5):954-962.

(收稿日期:2022-02-12 修回日期:2022-08-11)

(上接第 16 页)

[9] ASADI K M, HABIBI M, BOUZARI S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli*[J]. *Mol Immunol*, 2019, 108:56-67.

[10] 王云娟, 宋贵波, 苏艳丹, 等. 2013—2015 年云南省三级医院尿培养病原菌分布及耐药性分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2017, 42(7):548-560.

[11] 赵梅, 杨丹, 贾伟, 等. 2018—2020 年多中心尿标本分离菌分布及耐药性分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46(11):1008-1013.

[12] HAN R, SHI Q, WU S, et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:314.

[13] BOWLING F L, DISSANAYAKE S U, JUDE E B. Opportunistic pathogens in diabetic foot lesions[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2012, 8(3):195-199.

[14] BASSETTI M, VENA A, CROXATTO A, et al. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections [J]. *Drugs Context*, 2018, 7:212527.

[15] 王娜, 张珍珍, 张伟东, 等. 2012—2019 年医院尿培养病原菌及菌株耐药性变迁[J]. *中国抗生素杂志*, 2020, 45(9):907-911.

[16] TURJEMAN A, BABICH T, PUJOL M, et al. Risk factors for enterococcal urinary tract infections: a multinational, retrospective cohort study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(9):2005-2010.

[17] KURIYAMA A, TAKADA T, IRIE H, et al. Prevalence and appropriateness of urinary catheters in japanese intensive care units: results from a multicenter point prevalence study[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(suppl_2):S127-S130.

[18] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(4):377-387.

(收稿日期:2022-06-06 修回日期:2022-09-08)