

产超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌临床分布及耐药性分析

毛炎辉, 陈庆煜(湖南省浏阳市中医医院检验科 410300)

【摘要】 目的 调查分析院内产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌临床分布及耐药情况。**方法** 收集浏阳市中医医院 2007 年 1 月至 2010 年 1 月临床分离到的大肠埃希菌 401 株和肺炎克雷伯菌 319 株,采用纸片扩散法(K-B)对分离株进行抗菌药物敏感试验和 ESBLs 筛选和确证试验,并对其临床分布及耐药情况进行统计分析。**结果** 720 株大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中,产超广谱 β -内酰胺酶阳性率为 37.9%;其中大肠埃希菌阳性率为 42.1%;肺炎克雷伯菌阳性率为 32.6%。产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌均对第 3 代头孢菌素和单环 β -内酰胺类抗菌药物呈现高度耐药性,对氨基糖苷类、氟喹诺酮类、磺胺类抗菌药物也存在较高耐药性,但是对亚胺培南敏感。**结论** 该院大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌 ESBLs 的检出率高并呈多重耐药性,这些产 ESBLs 菌分布在不同病区的各种标本中,临床应及时掌握它们的临床分布及耐药特点,合理的应用抗菌药物、控制 ESBLs 菌株的传播和流行。

【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.1672-9455.2011.04.013 文章标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)04-0409-02

Analysis on clinical distribution and drug resistance of extended spectrum β -lactamases producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae MAO Yan-hui, CHEN Qing-yu (Department of Laboratory, Liuyang Municipal Hospital of TCM, Liuyang, Hunan 410300, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical distribution and drug resistance of hospital extended spectrum β -lactamase (ESBLs) producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. **Methods** Clinical 401 isolates of Escherichia coli and 319 isolates of Klebsiella pneumoniae in our hospital from January 2007 to January 2010 were collected and performed the antimicrobial susceptibility test by disk diffusion method (K-B method), ESBLs screening and confirmatory test. The clinical distribution and drug resistance were statistically analyzed. **Results** Among 720 strains of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteria, the positive rate of ESBLs-producing was 37.9%; in which positive rate of ESBLs-producing E. coli was 42.1%, that of ESBLs-producing Klebsiella pneumoniae was 32.6%. ESBLs-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae were highly resistant to the third generation cephalosporins and monocyclic β -lactam antibiotics, and to aminoglycosides, quinolones, sulfonamides, but susceptible to imipenem. **Conclusion** The detection rate of ESBLs-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae was high and showed multiple drug resistance, these ESBLs-producing strains were distributed in the various samples in different wards. Clinic should grasp their clinical distribution and drug resistance characteristics in time, use antibiotics rationally to control the transmission and prevalence of ESBLs-producing strains.

【Key words】 extended spectrum β -lactamase; Escherichia coli; Klebsiella pneumoniae; drug resistance

超广谱 β -内酰胺酶(Extended spectrum β -lactamases, ESBLs)是由质粒介导的一类能够水解甲氧苄氨苄 β -内酰胺类抗菌药物以及单酰胺类抗菌药物的 β -内酰胺酶^[1]。ESBLs 多由肠杆菌科细菌产生,其中以大肠埃希菌(Escherichia coli)和肺炎克雷伯菌(Klebsiella pneumoniae)最为常见^[2]。这两种细菌是医院内常见的条件致病菌,它们的 ESBLs 发生率逐年增加。作者对 2007 年 1 月至 2010 年 1 月本院临床分离的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌进行 ESBLs 的检测和耐药性分析,以期更好地了解本院产 ESBLs 菌株的流行状况及耐药情况,指导临床合理用药,控制产 ESBLs 菌株的传播和流行。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2007 年 1 月至 2010 年 1 月于本院临床送检细菌培养标本中共分离肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌 720 株。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC700603。

1.2 试剂 头孢他啶、头孢噻肟、头孢他啶/克拉维酸、头孢噻

肟/克拉维酸及其他药敏纸片均购于北京天坛药业生物技术公司,亚胺培南药敏纸片购于 OXOID 公司, M-H 购于杭州天和生物试剂有限公司。

1.3 菌种鉴定 细菌培养、分离及鉴定依照《全国临床检验操作规程》进行。头孢噻肟和头孢他啶中任何一种药物,加克拉维酸后抑菌环直径与相应不加克拉维酸抑菌环相比。增大大于或等于 5 mm 时判定为 ESBLs 阳性。药敏试验采用琼脂纸片扩散(K-B)法。判断标准采用美国国家临床实验室标准化委员会(NCCLS 2008 版本)的标准判断药敏试验结果。

1.4 统计学方法 采用 WHONET 5.4 软件进行数据分析。

2 结果

2.1 产 ESBLs 菌株在各种临床科室中的检出率 产 ESBLs 菌株主要分布在呼吸内科、ICU 和烧伤科,检出率分别为 49.2%、46.1%、41.8%(见表 1)。

2.2 产 ESBLs 大肠埃希菌和产 ESBLs 肺炎克雷伯菌在不同标本中的分布 产 ESBLs 大肠埃希菌检出率为 42.1%(169

株),产 ESBLs 肺炎克雷伯菌检出率为 32.6%(104 株),产 ES-
BLs 菌株主要分布在痰、尿液和分泌物标本中(见表 2)。

表 1 各病区送检标本中产 ESBLs 菌检出率

科室	培养株数	阳性菌株	检出率(%)
呼吸内科	132	65	49.2
ICU	102	47	46.1
烧伤科	98	41	41.8
泌尿外科	89	36	40.4
神经外科	80	30	37.4
感染科	69	24	34.8
血液肿瘤科	54	15	27.9
骨科	50	9	18.0
其他科室	46	6	13.0
合计	720	273	37.9

表 2 273 株产 ESBLs 菌株在不同标本中的分布

标本	大肠埃希菌			肺炎克雷伯菌		
	<i>n</i>	产 ESBLs	%	<i>n</i>	产 ESBLs	%
痰	185	68	36.7	135	48	35.6
尿液	93	43	46.2	72	25	34.7
分泌物	45	22	48.9	44	10	22.7
脓液	30	15	50.0	32	9	28.1
血液	26	11	42.3	20	7	35.0
其他	22	10	45.4	16	5	31.2

2.3 药敏试验结果 产 ESBLs 及不产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对 17 种抗菌药物的药敏试验结果见表 3。表 3 显示,不产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对 17 种抗菌药物耐药率明显低于产 ESBLs 菌株($P<0.05$)。

表 3 ESBLs 阳性和阴性菌株对 17 种抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	大肠埃希菌(401 株)		肺炎克雷伯菌(319 株)	
	ESBLs 阳性(169 株)	ESBLs 阴性(232 株)	ESBLs 阳性(104 株)	ESBLs 阴性(215 株)
阿米卡星	49.0	23.7	55.4	15.8
环丙沙星	60.2	54.7	70.5	36.1
氨曲南	67.5	44.1	69.9	47.7
氨苄西林	95.6	45.7	89.9	48.3
哌拉西林	100.0	74.5	100.0	68.0
头孢呋辛	100.0	56.8	100.0	57.5
头孢哌酮	85.7	34.2	88.3	36.9
头孢曲松	100.0	14.9	100.0	14.4
头孢噻肟	100.0	15.3	100.0	16.6
头孢他啶	100.0	11.5	100.0	13.2
庆大霉素	56.9	45.8	60.4	52.5
亚胺培南	0.0	0.0	0.0	0.0
左氧氟沙星	72.7	34.4	66.8	35.8
哌拉西林/他唑巴坦	17.8	10.7	15.4	12.5
复方新诺明	96.5	72.8	94.7	69.3
头孢吡肟	100.0	4.5	100.0	5.9
头孢哌酮/舒巴坦	23.2	11.4	24.5	12.0

3 讨 论

ESBLs 1983 年首先在德国发现,是丝氨酸蛋白酶的衍生物,是存在于细菌中的酶,是细菌染色体外的蛋白质,它水解 β-内酰胺环,尤其是头孢他啶、头孢噻肟和氨曲南等广谱头孢菌素,可通过质粒形式在细菌之间传播。ESBLs 目前是革兰阴性菌耐药的主要原因之一^[3]。本试验分离 2007 年 1 月至 2010 年 1 月院内感染的产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌菌株分别占 42.1%和 32.6%,高于国内张秋桂^[4]的报道,可能与地域性差异及用药习惯不同有关。临床送检标本中 ESBLs 的检出率较高的依次为痰、尿液、分泌物,产 ESBLs 菌主要分布在呼吸内科、ICU、泌尿外科、神经外科,这主要是由于这些科室的患者大多住院时间比较久,病情相对比较严重,大量广

谱抗菌药物尤其是 β-内酰胺类抗菌药物的大剂量、不合理使用以及院内或病区内的流行都是产生 ESBLs 的诱导因素。结果表明,不同科室产 ESBLs 菌株流行情况不同,故对产 ESBLs 菌株高发病区应重点监测与控制。

在本调查结果中,产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌株呈现多重耐药,除对氨曲南、氨苄西林、哌拉西林、头孢呋辛、头孢哌酮、头孢曲松、头孢他啶、头孢吡肟高度耐药外,对复方新诺明、左氧氟沙星、环丙沙星、庆大霉素等抗菌药物也有较高的耐药率,给临床抗菌治疗带来了很大困难^[5]。这与 ESBLs 编码质粒携带氨基糖苷类、喹诺酮类等抗菌药物的耐药基因有关,因而产 ESBLs 菌株可表现为多重耐药^[6]。ESBLs 阳性菌对除亚胺培南以外的多种抗菌药物耐药率均(下转第 413 页)

CRP 是人体血浆中一种正常蛋白组分,含量甚微。当组织损伤或炎症发生时,CRP 在肝脏的合成和分解率增加,血清中的 CRP 浓度含量显著上升。故 CRP 是炎症时急性时相关蛋白中最敏感的指标,是临床上最有效的炎症标志物之一。近年来,对于 CRP 的研究有较多报道,包括严重感染、急性心肌梗死、颅脑损伤、急性脑梗死等。血中 CRP 水平的高低与疾病的严重程度和预后密切相关,CRP 可作为许多疾病的一个非特异性早期诊断指标、鉴别指标以及疗效评估指标。研究表明,CRP 是心脑血管疾病的独立危险因素和预测因素^[11-12]。动脉粥样硬化斑块的炎症反应是斑块破裂和不稳定的重要原因,在动脉粥样硬化斑块的形成过程中,CRP、补体复合物和泡沫细胞等沉积在动脉壁内,CRP 可与脂蛋白结合,激活补体系统,产生大量炎症介质,释放氧自由基,造成血管内膜损伤、血管痉挛和不稳定斑块脱落,加重动脉粥样硬化所致的管腔狭窄以及粥样硬化斑块的脱落,从而促进心脑血管疾病的发生和发展。本组资料显示,CRP 在脑梗死组与健康对照组比较,CRP 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$),从以上数据得知,脑血管内膜在炎症的作用下血清 CRP 浓度较高,是炎症反应最敏感的指标之一。

综上所述,急性脑梗死患者血小板明显减少,MPV、PDW 增高和高浓度的 Lp(a)和 CRP 等是血栓形成的重要因素,而颅内血栓形成又是导致脑梗死的主要原因。故血小板数量及体积改变、Lp(a)和 CRP 的变化与急性脑梗死的发生,发展密切相关,监测它们的变化对脑梗死的预测和防治具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 曾进胜,盛文利,周列民. 神经内科疾病临床诊断与治疗
方案[M]. 北京:科学技术文献出版社,2010:78.
[2] 耿德章. 中国老年医学[M]. 北京:人民卫生出版社,

2002:877-886.
[3] Mori D, Yano K, Tsubota K, et al. Simulation of platelet
adhesion and aggregation regulated by fibrinogen and
von Willebrand factor[J]. Thromb Haemost, 2008, 99
(1):108-115.
[4] 张新江,周大柱,杨金生. 血小板形态变化与脑梗死[J].
国外医学:脑血管疾病分册,2007,5(4):197.
[5] 黄晓松,杨期东,刘运海,等. 急性脑梗死患者血浆 CD62P
水平动态变化的研究[J]. 中南大学学报,2004,29(4):
445-447.
[6] Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion
mechanisms in platelets[J]. Arterioscler Thromb Vasc
Biol, 2008,28(3):403-412.
[7] 石冬敏,陈雪梅,钱连华. 脑梗死患者血小板参数的变化
及意义[J]. 中国血液流变学杂志,2004,14(1):97-99.
[8] 蔺瑞兰. 脑梗死急性期血小板参数的动态变化[J]. 中国
煤炭工业医学杂志,2007,10(1):4-4.
[9] 莽靖,杨成君,高中,等. 进展性脑梗死患者血小板膜糖蛋
白 CD62P 表达及其意义[J]. 中国实验诊断学,2007,11
(7):890-891.
[10] 廖飞翔,姜孝新. 脑血管病患者血清脂蛋白(a)和纤维蛋
白原水平分析[J]. 南华大学学报:医学版,2007,35(1):
89-90.
[11] Eldind MS. Inflammation, atherosclerosis, and stroke
[J]. Neurologist, 2006,12:140.
[12] 王秀艳,袁建新,王轶瑾,等. 血清超敏 C 反应蛋白与急性
脑梗死的相关性研究[J]. 临床神经病学杂志,2006,19
(3):210-212.

(收稿日期:2010-10-27)

(上接第 410 页)
明显高于 ESBLs 阴性菌,差异有统计学意义($P<0.005$)。在 273 株产 ESBLs 菌株的药敏检测中,对加酶抑制剂类复合抗菌药物如头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦也较敏感,未发现对亚胺培南耐药的菌株。因此,在临床上发现产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌感染时,亚胺培南可作为治疗产 ESBLs 菌引起感染的首选药物^[7-9],此外加酶抑制剂类复合抗菌药物也可作为较好的治疗药物。

总之,由于产 ESBLs 菌株具有较高的耐药性,给临床抗菌治疗带来了很大的困难,提示临床对此类细菌引起的感染治疗仅靠经验用药是很难达到治疗效果的,建立细菌耐药监测,及时掌握重要致病菌对抗菌药物敏感性的信息,并向临床及时报告,对帮助临床选择最适抗菌药物治疗细菌感染以及避免医院内产 ESBLs 株的发生和流行具有重要的意义。

参考文献

[1] 高昆. 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌
的检测和耐药性分析[J]. 中华医学检验杂志,2005,20
(4):376-377.
[2] Sridhar RN, Basavarappa KG, Krishna GL. Detection of
extended spectrum beta-lactamase from clinical isolates in
Davangere[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2008, 51(4):
497-499.

[3] 罗燕萍,张秀菊,徐雅萍,等. 产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克
雷伯菌和大肠埃希菌的分布及其耐药性研究[J]. 中华医
院感染学杂志,2006,16(1):101-104.
[4] 张秋桂. 产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药分析
[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(4):457-458.
[5] 张晓兵. 临床产 ESBLs 细菌的耐药特征和基因分型的研
究[J]. 中华医院感染学杂志,2005,15(4):386.
[6] Kader AA, Kumar A. Prevalence and antimicrobial sus-
ceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing
Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in a general
hospital[J]. Ann Saudi Med, 2005,25(3):239-242.
[7] Quint JP. Clinical significance of extended-spectrum beta-
lactamases[J]. Expert Review of Anti-infective Theray,
1994,13:39-42.
[8] Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum β -ES-
BLs[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35: 1697-
1704.
[9] 林庆安,罗文侗,修清玉,等. 上海部分地区肠杆菌科细菌
产超广谱 β -内酰胺酶情况及药敏监测[J]. 中华结核和呼
吸杂志,2000,23(7):241-242.

(收稿日期:2010-09-10)