

# 大肠埃希菌产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的监测及危险因素分析

黄书明, 吴玉兰, 赵建华, 韩海霞(江苏省南通市第三人民医院检验科 226006)

**【摘要】** 目的 调查医院大肠埃希菌感染的临床分布、耐药性及患者感染产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs) 菌的危险因素, 为临床合理使用抗菌药物提供科学依据。方法 采用法国生物梅里埃公司 ATB 细菌鉴定仪对产 ESBLs 菌进行检测, 药敏试验用 K-B 纸片法, 根据 2005 年美国临床实验室标准化委员会标准判断结果, 应用 WHO-NET5 软件对临床分离细菌的药敏结果进行数据统计分析。结果 确证 87 株产 ESBLs 菌, 产酶率为 31.5%; 不同标本种类中产 ESBLs 菌检出情况分别为尿液 35 株(40.2%), 痰液 23 株(26.4%), 血液 7 株(8.0%); 各病区产 ESBLs 菌的分离率以重症监护病房(ICU)最高(47.1%), 其次为烧伤病房(40.0%), 泌尿外科病房(34.2%); 产 ESBLs 大肠埃希菌的耐药率明显高于非产 ESBLs 大肠埃希菌; 感染产 ESBLs 菌危险因素为长期使用三代头孢菌素、入住 ICU 患者。结论 该院大肠埃希菌产 ESBLs 菌尚未有效控制, 仍然处于较高水平; 治疗大肠埃希菌感染时, 需根据药敏结果及患者病情选用碳青霉烯类、氨基糖苷类、 $\beta$ -内酰胺类抗生素/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂等。

**【关键词】** 产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶; 大肠埃希菌; 耐药; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.19.002 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)19-2403-02

Surveillance of ESBLs producing in *Escherichia coli* and analysis of risk factors HUANG Shu-ming, WU Yu-lan, ZHAO Jian-hua, HAN Hai-xia (Department of Laboratory, Nantong Municipal Third People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226006, China)

**【Abstract】** Objective To investigate the clinical distribution, drug resistance and risk factor of *Escherichia coli* (*E. coli*) infection so as to provide the scientific basis for reasonable clinical use of antibacterials. Methods To detect ESBLs-producing bacteria by ATB microbiological system. The Kirby-Bauer(K-B) test was adopted for the drug susceptibility test. The results were evaluated based on the National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS) of USA in 2005. The data were analyzed by using WHONET-5 software. Results 87 strains of ESBLs-producing bacteria were detected and the isolated rate was 31.5%. Among different samples, 35 strains(40.2%) of ESBLs-producing bacteria were isolated from urine samples, 23 strains(26.4%) from sputum, and 7 strains(8.0%) from blood. The isolated rate of ESBLs-producing bacteria was highest in ICU(47.1%), the second was in the burn wards (40.0%) and the urology wards(34.2%). The resistant rates of ESBLs-producing strains were significantly higher than that non ESBLs-producing *E. coli*. The risk factors for infection of ESBLs-producing bacteria were the long-period use of the third-generation of cephalosporins and admission to ICU. Conclusion ESBLs-producing *E. coli* isolated in our hospital have not been effectively controlled and are still in high level. In treating *E. coli* infection, carbapenems, aminoglycosides,  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor should be selected according to the results of drug sensitivity tests and disease condition.

**【Key words】** ESBLs-producing; *Escherichia coli*; drug resistance; risk factors

近年来, 由于三代头孢菌素等抗菌药物在临床上的广泛应用, 细菌产生了质粒介导的超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)。ESBLs 能水解头孢噻肟、头孢他啶、头孢曲松等三代头孢菌素及氨基糖苷类等单酰胺类抗菌药物, 使临床治疗失败, 已成为临床医师抗感染治疗的难题<sup>[1-2]</sup>。大肠埃希菌是医院获得性感染的常见致病菌, 在临床抗感染治疗中占有重要地位。现对本院 2011 年 1~12 月从临床病例中分离的 276 株大肠埃希菌进行回顾分析, 以探讨大肠埃希菌感染的临床分布以及耐药情况。

## 1 材料与与方法

**1.1 菌株来源** 选择 2011 年 1~12 月本院临床送检细菌培养标本中分离出的大肠埃希菌 276 株, 对同一患者 10 d 内培养同一菌株不重复统计。

**1.2 菌株鉴定** 应用 ATB Expression 半自动微生物系统及 API 鉴定板条进行鉴定。ESBLs 确认根据美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)推荐<sup>[3]</sup>的双纸片协同试验, 或用头孢他啶、头孢他啶/克拉维酸和头孢噻肟、头孢噻肟/克拉维酸确认

试验确认。

**1.3 药敏试验** 采用 K-B 纸片扩散法, 培养基为英国 Oxoid 公司产品, 以肺炎克雷伯菌 ATCC700603、大肠埃希菌 ATCC25922 为质控菌株。

**1.4 抗菌药物纸片** 14 种抗菌药物纸片购自英国 Oxoid 公司。

**1.5 统计学分析** 应用 WHONET5 统计分析软件进行分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 检出率** 276 株大肠埃希菌检出产 ESBLs 菌 87 株, 检出率为 31.5%。

**2.2 标本种类分布** 痰 23 株(26.4%)、尿液 35 株(40.2%)、血液 7 株(8.0%)、腹水 12 株(13.8%)、分泌物 3 株(3.4%)、脓液 4 株(4.6%)、胆汁 2 株(2.3%)、其他 1 株(1.1%)。

**2.3 临床科室分布** ICU 分离 32 株(36.8%)、烧伤科分离 14 株(16.1%)、泌尿外科分离 13 株(14.9%)、呼吸内科分离

11 株(12.6%)、感染科分离 6 株(6.9%)、肾内科分离 8 株(9.2%)、其他病房 3 株(3.4%)。

2.4 不同月份分布 1 年内每个月分离到的产 ESBLs 菌为 17%~26%，产 ESBLs 菌的检出率和各月产 ESBLs 菌的构成比经  $\chi^2$  检验，不同月份间产 ESBLs 菌的检出率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.5 产 ESBLs 菌危险因素 对 276 例患者的临床资料进行年龄、住院时间、基础疾病(如高血压、糖尿病、肿瘤、肝硬化)、抗菌药物使用(如青霉素,第一、二、三、四代头孢菌素,氨基糖苷类,磺胺类,喹诺酮类,含酶抑制剂,免疫抑制剂)、入住 ICU、胃管留置、尿管留置的单因素分析。对单因素分析中的危险因素:住院时间、入住 ICU、尿管留置、胃管留置、使用第三代头孢菌素、使用免疫抑制剂进行非条件 Logistic 多元回归分析。结果表明使用第三代头孢菌素、入住 ICU、住院时间较长是产 ESBLs 菌感染的主要危险因素。见表 1。

表 1 产与非产 ESBLs 危险因素多元回归分析

危险因素	B	标准误	P
住院天数	0.059	0.014	0.000
住 ICU 天数	2.013	0.557	0.000
使用第三代头孢菌素	2.618	0.472	0.000
常数	-3.478	0.461	0.018

2.6 耐药率 环丙沙星、亚胺培南、阿米卡星、复方新诺明在产 ESBLs 与非产 ESBLs 中耐药率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。其中产 ESBLs 的大肠埃希菌对亚胺培南耐药率为 2.3%、阿米卡星耐药率为 25.3%。对氨苄西林、氨曲南、头孢呋辛、头孢他啶、头孢吡肟、环丙沙星、庆大霉素、哌拉西林、复方新诺明耐药率较高,均超过 70.0%。阿莫西林/克拉维酸、氨曲南、头孢呋辛、头孢他啶、头孢吡肟、氨苄西林、庆大霉素在产 ESBLs 与非产 ESBLs 耐药率差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 产与非产 ESBLs 大肠埃希菌的耐药率

抗菌药物	产 ESBLs 菌 (n=87)		非产 ESBLs 菌 (n=189)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
阿莫西林/克拉维酸	64	73.6	78	41.3
氨苄西林	86	98.9	146	77.2
氨曲南	72	82.8	36	19.0
头孢呋辛	85	97.7	35	18.5
头孢噻肟	18	20.7	21	11.1
头孢他啶	77	88.5	33	17.5
头孢吡肟	84	96.6	0	0.0
环丙沙星	85	97.7	178	94.2
亚胺培南	2	2.3	0	0.0
哌拉西林	82	94.3	140	74.1
哌拉西林/他唑巴坦	20	23.0	10	5.3
庆大霉素	65	74.7	106	56.1
阿米卡星	22	25.3	36	19.0
复方新诺明	69	79.3	109	57.7

3 讨 论

自 1983 年在德国从臭鼻克雷伯菌中检出 SHV-2 型 ESBLs 以来,其数量及种类已经在世界各地增长。本调查中大肠

埃希菌产 ESBLs 菌检出率为 31.5%,高于文献报道[4]。其原因可能是在长期住院患者存在产 ESBLs 菌的贮存库,也存在无症状的产 ESBLs 菌的携带者,但更主要原因是第三代头孢菌素等广谱抗生素在临床上的广泛应用而被选择出来的结果[5]。

本次调查产 ESBLs 大肠埃希菌主要以尿液标本为主,占 40.2%,表明大肠埃希菌主要引起泌尿系统感染,与刘学东等[6]的报道相符。

本文结果显示,ICU 是医院内产 ESBLs 菌的多发及频发区,这可能与 ICU 的患者其原发病往往比较严重,机体抵抗力低下和危重患者经常接受有创的检查和操作,容易破坏机体的各种防御屏障有关。因此,有人提出对抗菌药物的使用应注意轮换原则,同时积极开展 ESBLs 感染的前瞻性监测和耐药性研究。

本次调查在 1 年间,每个月分离到的产 ESBLs 菌为 17%~26%,没有明显的高峰和低谷,说明在这段时间内,本地区未发生产 ESBLs 大肠埃希菌感染的暴发流行。感染产 ESBLs 菌的危险因素为使用第三代头孢菌素,使用激素和免疫抑制剂和入住 ICU 时间长的患者。

本文结果显示产 ESBLs 菌株相对于非产 ESBLs 菌株其耐药性均有不同程度的增加,因此,临床上要根据药敏试验结果选用抗菌药物,防止在抗菌药物诱导下由敏感菌株变成耐药菌株。ESBLs 阳性菌对氨基糖苷类、磺胺类等抗菌药物的耐药性较为明显,均超过 50%,且明显高于 ESBLs 阴性菌。说明 ESBLs 阳性菌存在着广泛的多重耐药现象。

ESBLs 的特点是能被  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂所抑制[7], $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方可用于治疗产 ESBLs 细菌引起的感染。值得注意的是,阿莫西林/克拉维酸对产 ESBLs 株的耐药率达 73.6%,其原因为高产酶量菌株、产生复合酶或有孔蛋白的缺失等均可降低  $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方的体外抗菌活性。说明 ESBLs 菌对酶抑制剂的耐药性进展也相当快,这也是对人类智慧的又一次挑战。

亚胺培南的抗菌活性最强,因其具有独特的结构不受包括 ESBLs 在内的  $\beta$ -内酰胺酶的影响,具有对产 ESBLs 耐药菌最强的抗菌作用和最低的交叉耐药率,视为治疗产 ESBLs 菌感染的首选品种之一。但也应注意,本研究从产 ESBLs 菌株中也发现有耐亚胺培南株,这就要求不断研发新型抗菌药物。

不同类型的 ESBLs 对不同的三代头孢菌素有着不同的活性。SHV 型 ESBLs 对头孢他啶的水解率明显高于头孢噻肟。本次结果显示,产 ESBLs 大肠埃希菌对头孢他啶的耐药率为 88.5%,对头孢噻肟的耐药率为 20.7%,这与本院大规模投入使用头孢他啶有关。因此,限制头孢他啶的使用可减少产 ESBLs 菌的流行[8]。

参考文献

[1] 童朝辉,王臻,王辰,等. 医院获得性肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌下呼吸道感染及耐药分析[J]. 中华医院感染学杂志,2003,13(7):674-676.

[2] 林红燕,叶晓光,魏衍超. 产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶菌耐药谱 3 年的变迁[J]. 中华医院感染学杂志,2003,13(9):868-870.

[3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. Approved standard M2-A6(M100-(下转第 2406 页)

异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 血常规** 对 1 024 例恶性淋巴瘤外周血标本进行血常规检验,血细胞参数正常 744 例,占 72.7%;单纯红细胞减低者 133 例,占 13.0%;红细胞合并白细胞减低者 68 例,占 6.6%;红细胞、白细胞、血小板三系减低者 49 例,占 4.8%;白细胞增高者 33 例,占 3.2%;均为淋巴细胞增高,其中原幼淋巴细胞增高 15 例,占 1.5%;成熟淋巴细胞增高 15 例,占 1.5%。

**2.2 骨髓涂片检测** 对 1 024 例恶性淋巴瘤骨髓进行涂片检测,显示细胞分布正常 788 例,占 77.0%;骨髓受侵犯(BMI) 203 例,占 19.8%;淋巴瘤合并淋巴细胞白血病(LMCL)者 33 例,占 3.2%。在 236 例骨髓受侵犯和合并白血病的病例中,NHL 200 例,占 19.5%,其中 B 细胞淋巴瘤占 133 例,占 56.3%;T 细胞淋巴瘤占 67 例,占 43.6%。HL 36 例,占 3.5%。淋巴细胞增高 33 例,均为淋巴细胞增高,其中原幼淋巴细胞增高 15 例,成熟淋巴细胞增高 18 例。

1 024 例恶性淋巴瘤分期在 1、2 期的 788 例(77.0%);3、4 期的 236 例(23.0%),15 例淋巴瘤合并急性淋巴细胞白血病的患者平均年龄在 31 岁,18 例淋巴瘤合并慢性淋巴细胞白血病的患者平均年龄 59 岁,相差显著。

**2.3 骨髓活检** 1 024 例患者中进行骨髓活检的有 255 例,骨髓活检显示的骨髓增生程度好于骨髓涂片,异常率高于血常规和骨髓涂片,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),骨髓涂片异常率高于血常规差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 255 例淋巴瘤患者血常规、骨髓涂片、骨活检比较

项目	正常(n)	异常(n)	异常率(%)
血常规	205	50	19.61
骨髓涂片	189	66	25.88 <sup>Δ</sup>
骨髓活检	159	96	37.65 <sup>Δ</sup>

注:与血常规正常比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨 论

淋巴瘤是一种原发于淋巴结或结外淋巴组织的血液系统常见的恶性肿瘤,常可累及骨髓等组织器官,分为 HL 和 NHL 两类,临床上以 NHL 多见,NHL 晚期常有 BMI(骨髓侵犯)和 LMCL(合并白血病)发生<sup>[3]</sup>。

通过对 1 024 例淋巴瘤外周血及骨髓的检测分析,作者发现在 788 例分期在 1、2 期的淋巴瘤,外周血常规检查常表现基本正常,随着病程的进展,到达 3、4 期时,203 例发生 BMI,但这时血常规仍然可以表现为正常或轻度异常,外周血中不易或根本就看不见形态异常的淋巴细胞;只有在骨髓涂片或骨髓

活检时发现 5%~25% 的异常淋巴细胞,在 33 例 LMCL 时,外周血才出现较大的变化,主要表现为成熟或原幼淋巴细胞的绝对数增高或粒细胞系、红细胞系、血小板的绝对减低(常见于淋巴瘤合并急性淋巴细胞白血病)<sup>[4]</sup>。在 1 024 例患者里面,骨髓涂片不正常的为 236 例,占 23%,236 例骨髓不正常的患者中发生 BMI 的有 203 例,占总数的 19.8%,这时的骨髓涂片可观察到原始幼稚的淋巴瘤细胞或典型的 R-S 细胞,比例在 5%~25%,NHL 发生侵犯的比例较 HL 的比例高,占 84.7%,非霍奇金 B 细胞淋巴瘤发生侵犯的比例较 T 细胞淋巴瘤的比例高,占 66.5%,可能是因为 B 细胞淋巴瘤的病例中较多为侵袭性的<sup>[5]</sup>。发生 LMCL 的为 33 例,占骨髓异常的 14.0%,其中淋巴瘤合并慢性淋巴细胞白血病和淋巴瘤合并急性淋巴细胞白血病的都有,两种疾病的分配年龄上有差异,慢性淋巴细胞白血病多发生在年龄较大的患者,而急性淋巴细胞白血病则好发于青少年<sup>[6]</sup>。在患淋巴瘤时,骨髓有极度增生或减低,发生纤维化、脂肪化或坏死,进行穿刺取材时,容易发生干抽或者稀释,涂片取材量不如活检大,容易发生漏检。作者在对 1 024 例淋巴瘤患者中的 255 例进行了骨髓活检发现,在早期的侵犯骨髓活检较涂片更具有诊断价值,检出率更高<sup>[7]</sup>。

建议在经济条件允许的情况下,同时进行血常规、骨髓涂片和骨髓活检的检测,更有利于淋巴瘤的早期诊断和临床分期,为临床的治疗提供依据。

## 参 考 文 献

- [1] 卢国兴.造血和淋巴组织肿瘤现代诊断学[M].北京:科学出版社,2005:482.
- [2] 官兵,周晓军.淋巴瘤病理诊断常用免疫组化的抗体选择策略[J].临床与实验病理学杂志,2011,27(1):5-8.
- [3] 向明月,刘建国.非霍奇金淋巴瘤淋巴瘤骨髓侵犯的临床和血液学分析[J].肿瘤防治研究,2007,8(37):612-614.
- [4] 徐光明,邹学森.非霍奇金淋巴瘤侵犯 208 例的血液学分析[J].实用癌症杂志,2009,24(9):533-534.
- [5] 朱才娣,杨文萍.EB 病毒引起侵袭性 B 淋巴瘤的机制[J].实用癌症杂志,2009,24(6):665-667.
- [6] 梁光林,吴炜,夏瑞祥.慢性淋巴细胞白血病的遗传学异常及临床意义[J].安徽医学,2010,31(9):1130-1132.
- [7] 刘恩彬,陈辉树.淋巴瘤侵犯骨髓的骨髓活检病理学诊断研究进展[J].癌症,2005,24(11):1414-1420.

(收稿日期:2012-07-12)

(上接第 2404 页)

- [5] S7[S]. 6th edition. Wayne, PA: NCCLS, 2003.
- [4] 吴金英,李岩斌,王士忠,等.大肠埃希菌感染的临床分布与耐药性[J].中华医院感染学杂志,2004,14(7):826-827.
- [5] 刘朝晖,陈劲龙,叶惠芬,等.克雷伯菌产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶的检测及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2003,13(4):375-377.
- [6] 刘学东,胡必杰,高晓东,等.大肠埃希菌的耐药特性及其产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶的分析[J].基础医学与临床,2004,

24(3):314-316.

- [7] 魏殿军,宋诗铎.医院内、外感染大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌药物敏感性分析[J].中华医院感染学杂志,2003,13(7):677-680.
- [8] 穆新林,何礼贤,周昭彦,等.超广谱  $\beta$ -内酰胺酶细菌下呼吸道感染监测及危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2002,12(2):94-96.

(收稿日期:2012-03-09)