

综合性中医院产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染的危险因素研究

杨海云, 冼国强, 李慧冰, 李欢华, 黄栋堂, 许 峰

(暨南大学附属江门五邑中医院, 广东 江门 529031)

[摘要] **目的** 研究综合性中医院革兰阴性(G^-)杆菌中产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌感染的危险因素。**方法** 对 2006 年 10 月—2008 年 10 月该院住院患者送检标本分离的 G^- 杆菌进行 ESBLs 确证试验, 并采用 χ^2 检验和非条件 Logistic 多元回归分析方法分析引起产 ESBLs 菌感染的危险因素。**结果** 共收集 G^- 杆菌 567 株, 经筛选和确证试验, 发现 137 株菌产 ESBLs, 产 ESBLs 率为 24.16%。入住 ICU > 3 d、留置尿管、气管插管、病房环境不佳、使用第三代头孢菌素是产 ESBLs 菌感染的危险因素。**结论** 该院产 ESBLs G^- 杆菌的流行处于一个相对平均水平, 与入住 ICU (> 3 d)、侵袭性操作、病房环境及第三代头孢菌素的使用有关。

[关键词] 革兰阴性杆菌; 超广谱 β -内酰胺酶; 医院感染; 危险因素; 抗药性; 微生物; 中医院, 综合性

[中图分类号] R181.3⁺2 Q556⁺.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2009)04-0258-04

Risk factors for infection with extended-spectrum β -lactamases-producing bacteria in a general traditional Chinese medicine hospital

YANG Hai-yun, XIAN Guo-qiang, LI Hui-bing, LI Huan-hua, HUANG Dong-tang, XU Feng (Jiangmen Wuyi Traditional Chinese Medicine Hospital, Jinan University, Jiangmen 529031, China)

[Abstract] **Objective** To study the risk factors for infection with extended-spectrum β -lactamases (ESBLs)-producing gram-negative bacilli in a general traditional Chinese medicine hospital. **Methods** Gram-negative bacilli isolated from specimens of inpatients between October 2006 and October 2008 were performed ESBLs confirmatory test, and the risk factors of ESBLs-producing strain infection were analysed by χ^2 test and Logistic regression method. **Results** A total of 567 strains were collected, 137 (24.16%) of which produced ESBLs. The ESBLs-producing strain infection had a relationship with length of hospitalization in ICU for more than 3 days, indwelling urinary catheter, tracheal intubation, bad ward environment and using the third generation cephalosporins. **Conclusion** This hospital has an average level in ESBLs-producing gram-negative bacilli infection. Length of hospitalization in ICU for more than 3 days, invasive operation, bad ward environment and the third generation cephalosporin application are the risk factors for ESBLs-producing strain infection.

[Key words] gram-negative bacilli; extended-spectrum β -lactamases; nosocomial infection; risk factors; drug resistance, microbial; traditional Chinese medicine hospital, general

[Chin Infect Control, 2009, 8(4): 258-261]

自 1983 年 Knothe 等^[1]首次在德国发现对头孢噻肟耐药的肺炎克雷伯菌和沙雷菌属细菌产 β -内酰胺酶以来, 超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)发生的原因至今仍然无明确定论。虽然不少人推测可能与不合理使用第三代头孢菌素相关^[2-3], 但也有资料显示与年龄、住院时间长、入住重症监护室(ICU)、应

用糖皮质激素等有关^[4-5]。以中医治疗为基础的综合中医院, 抗菌药物使用率较同级别西医院明显偏低, 但是在患者住院过程中产 ESBLs 细菌导致的医院感染仍非少见。鉴于此, 本研究旨在调查综合性中医院革兰阴性(G^-)杆菌中 ESBLs 的产生情况, 并进一步研究 ESBLs 产生的危险因素。

[收稿日期] 2009-03-31

[作者简介] 杨海云(1959-), 女(汉族), 广东省江门市人, 主管医师, 主要从事医院感染管理研究。

[通讯作者] 杨海云 E-mail: wyyfgy@163.com

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株来源 所有受试菌株均分离自本院 2006 年 10 月—2008 年 10 月住院患者送检标本。其中痰标本 194 份,尿标本 150 份,血液标本 87 份,伤口分泌物标本 76 份,粪标本 80 份,脓液标本 53 份,胆汁标本 26 份,其他标本 22 份。受试菌种包括大肠埃希菌、肺炎/产酸克雷伯菌和阴沟肠杆菌等。

1.1.2 仪器与用品 ATB 细菌鉴定仪(法国生物梅里埃公司),M-H 琼脂及抗菌药物纸片(英国 Oxoid 公司)。

1.2 方法

1.2.1 调查方法 调查临床送检标本患者的性别、年龄、入住科室、是否入住 ICU、住院时间;基础疾病,包括肿瘤性疾病、糖尿病、肝硬化等;侵袭性操作,包括气管插管、留置鼻饲管、导尿管等;应用第三代头孢菌素、近期手术史、免疫抑制剂应用情况以及医院病室环境,并依据统计需要进行相应赋值。进而分析以上因素与细菌产 ESBLs 的关系。

1.2.2 ESBLs 测定 采用表型确证试验,按照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)纸片扩散法操作。纸片菌悬液配制 0.5 麦氏单位,在 M-H 琼脂上涂布,分别粘贴 2 对复合纸片:头孢噻肟与头孢噻肟/克拉维酸、头孢他啶与头孢他啶/克拉维酸。每对纸片中心相距 24 mm,35℃ 孵育 18~24 h 后观察结果。分别测量 2 种纸片的抑菌环直径,其中任一抗生素在加克拉维酸后比不加克拉维酸时抑菌圈扩大 ≥ 5 mm,即判定为 ESBLs 阳性;标准菌株分别用作 ESBLs 试验中的阴性和阳性对照。

1.2.3 质控菌株 以大肠埃希菌 ATCC 25922、肺炎克雷伯菌 ATCC 700603 进行质控。试验结果按照 NCCLS 2002 年标准进行判断^[6]。

1.2.4 统计分析 应用 SPSS 13.0 统计软件进行

统计学分析。率的比较采用 χ^2 检验,危险因素的分析采用 χ^2 检验和非条件 Logistic 多元回归分析。 $P < 0.05$ 为统计学检验的标准。

2 结果

2.1 病原菌分布及产酶率 共收集到 G⁻ 杆菌 567 株,经筛选和确证试验,发现 137 株菌产 ESBLs,产 ESBLs 率为 24.16%。检出的 137 株产 ESBLs 菌分布见表 1。经 χ^2 检验,大肠埃希菌、克雷伯菌属细菌的产酶率显著高于其他细菌(包括阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌属以及其他细菌)的产酶率(均 $P < 0.01$)。但是阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌属以及其他细菌的产酶率之差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 137 株产 ESBLs 病原菌分布

Table 1 Distribution of 137 strains of ESBLs-producing pathogens

病原菌	菌株总数	产 ESBLs 菌(株)	产酶率(%)	构成比(%)
大肠埃希菌	149	53	35.57	38.68
克雷伯菌属	145	46	31.72	33.58
阴沟肠杆菌	95	15	15.79	10.95
铜绿假单胞菌	71	10	14.08	7.30
不动杆菌属	56	8	14.29	5.84
其他*	51	5	9.80	3.65
合计	567	137	24.16	100.00

* 包括奇异变形杆菌、柠檬酸杆菌属、褪色沙雷菌

2.2 产 ESBLs 菌危险因素的单因素分析 本组共 520 例患者,其中男性 248 例,女性 272 例,平均年龄(61.24 ± 13.87)岁。对所收集的临床资料进行单因素分析,初步发现住院时间 > 20 d、罹患肿瘤性疾病、使用过第三代头孢菌素、入住 ICU > 3 d、接受过免疫抑制剂治疗、病房环境不佳、留置尿管、鼻饲管及气管插管 1 次以上等因素与细菌产 ESBLs 有关。详见表 2。

表 2 产 ESBLs 菌危险因素的单因素分析(例)

Table 2 Univariate analysis on risk factors for ESBLs-producing strains (case)

危险因素	产 ESBLs(n=132)	非产 ESBLs(n=388)	χ^2	P	95%CI	OR	
性别	男	62	181	1.68	0.147	0.786~6.842	0.51
	女	70	207	1.49	0.224	0.565~10.726	2.58
年龄(岁)	≥ 60	58	190	1.27	0.260	0.427~4.387	1.54
	< 60	74	198	0.38	0.537	0.211~2.367	0.68
住院时间(d)	> 20	42	129	4.23	0.042	1.042~1.649	2.14
	10~20	58	185	0.77	0.391	0.063~2.967	0.46
	< 10	32	74	1.32	0.253	0.084~1.968	1.32

续表 2

危险因素	产 ESBLs(n=132)	非产 ESBLs(n=388)	χ^2	P	95%CI	OR	
基础疾病	糖尿病	15	76	1.98	0.153	0.217~1.579	0.65
	肝硬化	1	18	1.82	0.160	0.321~1.659	0.58
	肿瘤性疾病	27	65	5.41	0.020	1.207~7.561	2.19
使用第三代头孢菌素	112	57	13.91	0.000	2.041~17.286	11.81	
入住 ICU>3 d	71	29	15.24	0.000	2.039~15.872	4.49	
气管插管	28	12	13.25	0.000	2.053~18.241	6.47	
近期手术史	34	28	1.16	0.294	0.352~1.857	1.49	
留置尿管	41	26	16.33	0.000	2.078~16.392	4.20	
留置鼻饲管	32	17	11.58	0.001	1.938~16.251	3.76	
病房环境不佳*	53	31	15.10	0.000	2.043~15.279	4.41	
使用免疫抑制剂治疗	78	52	26.51	0.000	2.107~25.354	7.02	

* 包括氧气湿化瓶和呼吸机螺纹管消毒后二次污染,不当使用氧气插管,使用固体肥皂,蟑螂及接触患者未洗手等医务人员接触传播

2.3 产 ESBLs 菌危险因素的多因素 Logistic 回归分析 通过对单因素分析中发现的危险因素进行 Logistic 回归分析后发现:仅入住 ICU>3 d、留置尿管、气管插管、病房环境不佳、使用第三代头孢菌素是产 ESBLs 菌感染的危险因素。详见表 3。

表 3 产 ESBLs 菌危险因素的非条件 Logistic 多元回归分析
Table 3 Unconditional Logistic regression about risk factors of ESBLs-producing strains

危险因素	B	S. E.	P	EXP(B)
入住 ICU>3 d	1.813	0.530	0.001	6.128
气管插管	1.560	0.598	0.009	4.758
留置尿管	1.115	0.482	0.021	3.051
病房环境不佳	1.326	0.586	0.024	3.765
使用第三代头孢菌素	1.296	0.639	0.049	3.421

3 讨论

ESBLs 是一类由细菌质粒介导,能水解头孢菌素和单环酰胺类抗菌药物的 β -内酰胺酶(BLA)。大肠埃希菌、克雷伯菌属是主要的产 ESBLs 细菌,常引起医院感染的暴发流行。国内外关于大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的产 ESBLs 率报道差异较大,但总的趋势是逐年增加^[5,7]。本组综合性中医院的调查发现,该院细菌的总体产 ESBLs 率为 24.16%,大肠埃希菌、克雷伯菌属与阴沟肠杆菌的产 ESBLs 率分别为 35.57%、31.72%、15.79%。此结果较李向阳等^[8]报道的肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌 ESBLs 检出率(分别为 51.10%、35.20%、44.30%)低,但较上海地区检测结果中大肠埃希菌 ESBLs 检出率 21.00%高,克雷伯菌属 ESBLs 检出率(32.30%)相似^[9];与赵建平^[10]报道的大肠埃希菌产 ESBLs 率 10.80%、克雷伯菌属 8.30%比

较,明显增高。这些均说明,与国内其他地区相比,江门市综合性中医院肠杆菌科细菌中产 ESBLs 株的流行处于国内平均水平。同时本研究还发现阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌属产酶率低于大肠埃希菌、克雷伯菌属,具体原因不太清楚,估计是综合因素作用的结果,也可能与地域及医院环境相关。

在本研究发现的感染产 ESBLs 细菌的危险因素中,侵袭性操作、三代头孢菌素的使用及入住 ICU 与陈萍^[11]、滕琳^[4]、韩晓华^[12]等报道相似。本研究还发现病房环境也是感染产 ESBLs 细菌的危险因素。耐药细菌的产生有 2 个重要因素,一是抗菌药物的过度使用及随之出现的选择性压力;二是耐药细菌的传播。产 ESBLs 细菌通过不合适的病房环境传播而导致医院感染的发生,如不当使用温度计、氧气插管、固体肥皂、污染的超声波检查用凝胶,蟑螂及医务人员接触等媒介传播^[13];还与未完全隔离产 ESBLs 细菌感染患者,使之与其他未感染患者同处一个病房,以及未严格消毒感染者的排泄物、分泌物有关。对此需及早采取预防与控制措施,避免产 ESBLs 细菌的传播、扩散。

ICU 是医院内产 ESBLs 细菌的多发和频发区。ICU 患者大多病情重,处于昏迷状态,丧失咳嗽反射的能力;同时大部分 ICU 患者卧床时间长,肺泡通气功能下降,气道分泌物排除困难,痰液不易咳出,这些都为细菌繁殖提供了有利条件。Pena 等^[14]在一次 ICU 产 ESBLs 肺炎细菌暴发流行期间对所有 ICU 患者粪便中的致病菌作了调查,认为在产 ESBLs 菌流行的环境中,利于交叉感染的一些操作,如尿道插管、机械通气等与感染最为相关,且在住院过程中感染的危险性增加。留置尿管及气管插管等侵袭性操作都可不同程度引起机械性损伤,破坏人体正常屏障,降低其防御功能;一些条件致病菌

与分泌物黏附于插管内壁,并被一层生物膜或黏糖复合物所覆盖,难以清除和被抗菌药物杀灭。再加上外源性消毒灭菌操作方面的疏忽,留置导管时间过长,护理不当,极易导致患者发生感染。国外学者研究后也认为^[15-17],静脉留置针的使用、留置导尿、医护人员的手是产 ESBLs 菌株交叉感染的重要因素。

尽管在以中医治疗为基础的综合性中医院,抗菌药物使用率较同级别西医院明显偏低,但是获得学者们共识的使用第三代头孢菌素仍是该院产 ESBLs 细菌感染的危险因素之一^[16,18],尤其是长期滥用第三代头孢菌素。在采取措施防治产 ESBLs 细菌传播,避免其引起医院感染暴发流行的过程中,必须考虑到综合性中医院自身的实际情况及产 ESBLs 菌感染危险因素的特点。为减少产 ESBLs 菌致医院感染的危险因素,降低发病率、病死率,防止其广泛传播,暴发流行,我们建议采取以下措施:(1)加强医院环境、器械、医护人员手等的消毒隔离,防止产 ESBLs 菌的医源性传播;清除一切可能的传播媒介;保护易感人群,隔离感染患者并严格消毒其排泄物、分泌物。(2)严格控制入住 ICU 的适应证,在保证治疗的前提下尽量减少入住 ICU 时间。(3)在病情允许的条件下,尽量减少侵袭性操作并正确使用医疗器械。(4)合理使用抗菌药物,尤其是第三代头孢菌素,防止误用和滥用;及时检测并监控导致感染的病原菌,策略性更换抗菌药物。

[参考文献]

- [1] Knothe H, Shah P, Krcmery V, *et al.* Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens* [J]. *Infection*, 1983; 11(6): 315 - 317.
- [2] Saurina G, Quale J M, Manikal V M, *et al.* Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 45(6): 895 - 898.
- [3] 陈庆增,张春华,宋淑蔚. 产超广谱 β -内酰胺酶革兰阴性杆菌医院感染分析[J]. *临床荟萃*, 2004, 19(2): 90 - 91.
- [4] 滕琳,苏芬,刘婷. 肺部感染产超广谱 β -内酰胺酶细菌的耐药性及危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2006, 16(9): 1061 - 1064.
- [5] 穆雪鸥,陈升汶. 脑外科产 ESBLs 肺炎克雷伯菌医院获得性肺炎相关因素分析[J]. *广东医学*, 2005, 26(1): 65 - 67.
- [6] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. Twelfth informational supplement. NCCLS, 2002: 23 - 75.
- [7] Jones R N, Pfaller M A. Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe. *Clin Microbiol Infect* [J]. 2003, 9(7): 708 - 712.
- [8] 李向阳,金嵘,张楚南,等. 产超广谱 β -内酰胺酶细菌医院感染的危险因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2002, 12(7): 501 - 503.
- [9] 汪复,朱德妹,吴湜,等. 革兰阴性杆菌耐药性变迁[J]. *中国抗感染化疗杂志*, 2003, 3(2): 65 - 70.
- [10] 赵建平,周秀岚,韩晓芳,等. 超广谱 β -内酰胺酶检出方法的比较分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2002, 12(7): 504 - 506.
- [11] 陈萍,刘丁,余志海,等. 产超广谱 β -内酰胺酶菌医院感染的危险因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2002, 12(10): 734 - 736.
- [12] 韩晓华,杜悦,金靖,等. 小儿院内获得性肺炎产超广谱 β -内酰胺酶细菌的检测及其危险因素分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2005, 20(1): 43 - 46.
- [13] 余自成. 产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染的预防和治疗[J]. *上海医药*, 2005, 26(3): 108 - 110.
- [14] Pena C, Pujol M, Ricart A, *et al.* Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit [J]. *J Hosp Infect*, 1997, 35(1): 9 - 16.
- [15] George A. Editorial response: Epidemiology of extended-spectrum β -lactamases [J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 27: 81 - 83.
- [16] Lucet J C, Decre D, Fichelle A, *et al.* Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a university hospital [J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 29(6): 1411 - 1418.
- [17] Pena C, Pujol M, Ardanuy C, *et al.* Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(1): 53 - 58.
- [18] 李宪,杜鹏超,唐银,等. 常见肠杆菌科细菌 ESBLs 检测及耐药性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2003, 13(9): 61 - 64.

(上接第 254 页)

- [10] Müller C A, Uhl W, Printzen G, *et al.* Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis [J]. *Gut*, 2000, 46: 233 - 238.
- [11] 梁浩晖,詹勇强,王成友,等. 降钙素原和 C-反应蛋白预测

和鉴别大鼠急性胰腺炎并感染的研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16(10): 979 - 981.

- [12] Makay R, Issekutz A, Banga P, *et al.* Role of procalcitonin rapid test in the differential diagnosis of uninfected and infected forms of acute pancreatitis [J]. *Magy Seb*, 2003, 56(1): 31 - 33.