

## 产 ESBLs 大肠埃希菌的耐药性分析

赵晓丽, 胡大春, 周玲, 刘德华, 秦海燕, 陈俊

(昆明市临床疾病分子生物学重点实验室 昆明市第一人民医院, 云南昆明 650011)

**[摘要]** **目的** 了解昆明市第一人民医院产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌的检出及耐药情况。**方法** 对该院 2006 年 1—12 月临床分离的 293 株大肠埃希菌, 用表型确证试验检测 ESBLs, K-B 琼脂纸片扩散法做药物敏感试验。**结果** 293 株大肠埃希菌中, 检出产 ESBLs 菌 168 株(57.34%)。各类标本中, 产 ESBLs 率以痰标本分离株(64.71%)最高, 其次为血液(62.50%)和脓液标本(57.14%); 各科室中, 产 ESBLs 率以重症监护室(ICU)分离株(65.22%)最高, 其次为内分泌科(65.00%)和肿瘤科(63.33%)。除亚胺培南和阿米卡星外, 产 ESBLs 菌对其他 14 种常用抗菌药物的耐药率均明显高于非产 ESBLs 菌(均  $P < 0.01$ ); 产 ESBLs 菌株不仅对青霉素、头孢菌素、氨基糖苷类、磺胺类等多种抗菌药物耐药, 同时对喹诺酮类、氨基糖苷类、磺胺类等多种抗菌药物耐药, 仅对亚胺培南、阿米卡星的耐药率  $< 5\%$  (分别为 0.00%、3.30%)。**结论** 昆明市第一人民医院临床分离大肠埃希菌产 ESBLs 率较高; 产 ESBLs 菌株对临床常用多种抗菌药物严重耐药, 可经验选用的药物十分有限。临床医生应根据病原菌药敏结果合理选用抗菌药物, 以提高治疗效果。

**[关键词]** 大肠埃希菌; 超广谱  $\beta$ -内酰胺酶; 抗药性; 微生物; 抗菌药物; 合理用药

**[中图分类号]** R378.2<sup>+</sup>1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2009)06-0423-04

### Antimicrobial resistance of ESBLs-producing *Escherichia coli*

ZHAO Xiao-li, HU Da-chun, ZHOULing, LIU De-hua, QIN Hai-yan, CHEN Jun (Kunming Key Laboratory of Molecular Biology of Clinical Diseases, the First People's Hospital of Kunming, Kunming 650011, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the antimicrobial resistance of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases(ESBLs) of *Escherichia coli* (*E. coli*) isolated from the First People's Hospital of Kunming. **Methods** 293 strains of *E. coli* were isolated between January and December, 2006, ESBLs of *E. coli* were confirmed by phenotype confirmatory test, antimicrobial susceptibility were detected by Kirby-Bauer method. **Results** 168 of 293 (57.34%) strains of *E. coli* were ESBLs-producing strains. The main specimens isolated ESBLs-producing strains was sputum (64.71%), the next were blood (62.50%) and pus (57.14%); Among departments, intensive care unit had the highest isolation rate of ESBLs-producing *E. coli*(65.22%), the next were department of endocrinology(65.00%) and oncology(63.33%). Except imipenem and amikacin, the resistant rates of ESBLs-producing strains against the other 14 antimicrobial agents were significantly higher than non-ESBLs-producing strains (all  $P < 0.01$ ); ESBLs-producing strains were resistant to penicillins, cephalosporins, aztreonam, quinolones, aminoglycosides and sulfonamides, the resistant rate to imipenem and amikacin was both  $< 5\%$ , which was 0.00% and 3.30% respectively. **Conclusion** The prevalence of ESBLs is high among clinical *E. coli* isolates in the First People's Hospital of Kunming; ESBLs-producing strains are highly resistant to multiple antimicrobial agents, clinicians should choose antimicrobial agents rationally.

**[Key words]** *Escherichia coli*; extended-spectrum  $\beta$ -lactamases; drug resistance, microbial; antimicrobial agents; rational use of drug

[Chin Infect Control, 2009, 8(6): 423-425, 437]

[收稿日期] 2009-04-10

[作者简介] 赵晓丽(1978-), 女(汉族), 山西省芮城市人, 医师, 主要从事临床微生物学与疾病分子生物学研究。

[通讯作者] 胡大春 E-mail: hudach@163.net

大肠埃希菌是临床分离革兰阴性(G<sup>-</sup>)杆菌中最常见的菌种,常引起泌尿道、腹腔、胆道、外科手术或烧伤等部位感染及菌血症等,也是医院获得性感染的重要病原菌。由于临床广谱抗菌药物,特别是第三代头孢菌素的大量使用,大肠埃希菌在选择性压力下不断发展其耐药机制,而产生超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)已成为其重要的广谱耐药机制之一。本研究收集 2006 年 1—12 月本院临床标本中分离的 293 株大肠埃希菌,通过 ESBLs 检测、药物敏感试验,了解本地区产 ESBLs 菌株的检出率及其药敏情况,进而为有效预防医院感染以及临床抗菌药物的选用,控制、延缓耐药菌的产生提供实验室依据。

## 1 材料与方 法

1.1 菌株来源 收集 2006 年 1—12 月昆明市第一人民医院住院及门诊感染患者送检的各类标本中分离得到的大肠埃希菌 293 株,剔除同一患者同一部位重复分离的菌株。

1.2 质控菌株 大肠埃希菌 ATCC 25922(敏感株)、大肠埃希菌 ATCC 35218(产 β-内酰胺酶株)。

1.3 培养基与抗菌药物纸片 M-H 琼脂培养基,法国生物梅里埃公司产品;药敏纸片为英国 OXOID 公司产品,分别为阿米卡星(AMK)、阿莫西林/克拉维酸(AMC)、氨苄西林(AMP)、氨苄西林/舒巴坦(SAM)、氨曲南(ATM)、复方磺胺甲噁唑(SXT)、左氧氟沙星(LVX)、哌拉西林(PFP)、庆大霉素(GEN)、亚胺培南(IPM)、头孢吡肟(FEP)、头孢唑辛(CXM)、头孢噻肟(CTX)、头孢他啶(CAZ)、头孢西丁(FOX)、头孢唑林(CFZ)、头孢噻肟/克拉维酸(CD03,30 μg/10 μg)、头孢他啶/克拉维酸(CD02,30 μg/10 μg),共 18 种。

1.4 药敏试验 采用 K-B 琼脂纸片扩散法进行药敏试验,结果按照美国临床实验室标准化研究所(CLSI)2006 年版规定判断,以敏感(S)、中介(I)、耐药(R)报告结果。

1.5 ESBLs 确证试验 参照 CLSI/NCCLS M2-A8(2003 年版本)推荐的纸片确证扩散法进行 ESBLs 的确证。采用头孢噻肟(30 μg)、头孢噻肟/克拉维酸(30 μg/10 μg)、头孢他啶(30 μg)、头孢他啶/克拉维酸(30 μg/10 μg)纸片检测,对两组中任何一种药物加克拉维酸的抑菌圈直径与不加克拉维酸的抑菌圈直径相比,差值 ≥ 5 mm 时,可确证该菌株产 ESBLs。

1.6 统计分析 对资料中的数据和表格,采用 WHONET 5.3 软件及 Excel 进行分析。耐药率的比较,采用 SPSS 11.0 软件进行 χ<sup>2</sup> 检验。

## 2 结 果

2.1 ESBLs 产生率 293 株大肠埃希菌中,有 168 株产 ESBLs,产 ESBLs 菌株占 57.34%。

2.1.1 产 ESBLs 菌株在不同标本中的分布 产 ESBLs 大肠埃希菌在中段尿标本中的分离株数最多,其次是痰和血液标本;而产酶率则以痰标本分离株最高,其次为血液和脓液标本。详见表 1。

表 1 不同标本中大肠埃希菌及其产 ESBLs 株的检出情况  
Table 1 The isolation of *E. coli* and ESBLs-producing strains from different specimens

标本	菌株数	产 ESBLs 株数	产酶率(%)
中段尿	152	82	53.95
痰	85	55	64.71
血液	16	10	62.50
伤口分泌物	15	8	53.33
脓液	7	4	57.14
其他	18	9	50.00
合计	293	168	57.34

2.1.2 产 ESBLs 菌株在不同病区的分布 产 ESBLs 大肠埃希菌在呼吸科分离的株数最多,其次为肿瘤科、重症监护室(ICU)和门诊;而产酶率则以 ICU 分离株最高,其次为内分泌科和肿瘤科分离株。详见表 2。

表 2 产 ESBLs 大肠埃希菌在不同科室的分布  
Table 2 Department distribution of ESBLs-producing *E. coli*

科室	菌株数	产 ESBLs 株数	产酶率(%)
呼吸科	95	55	57.89
肿瘤科	30	19	63.33
门诊	27	15	55.56
ICU	23	15	65.22
内分泌科	20	13	65.00
干部病房	19	10	52.63
泌尿外科	18	11	61.11
儿科	11	6	54.55
神经外科	15	8	53.33
消化科	9	5	55.56
其他	26	11	42.31
合计	293	168	57.34

2.1.3 产 ESBLs 菌株与非产 ESBLs 菌株耐药率比较 两种菌株除对亚胺培南和阿米卡星耐药率的

差异无统计学意义外,产 ESBLs 菌株对其他 14 种抗菌药物的耐药率均明显高于非产 ESBLs 菌株(均  $P < 0.01$ ),详见表 3。

表 3 产 ESBLs 菌与非产 ESBLs 菌对 16 种抗菌药物的耐药率比较(%)

Table 3 Resistant rates of ESBLs-producing and non-ESBLs-producing strains to 16 kinds of antimicrobial agents (%)

抗菌药物	产 ESBLs 菌 (n = 168)	非产 ESBLs 菌 (n = 125)	$\chi^2$	P
AMC	75.20	43.30	30.59	0.000
AMP	98.90	56.78	81.82	0.000
PFP	99.03	25.32	175.32	0.000
CFZ	99.10	23.20	184.07	0.000
CXM	100.00	25.81	182.49	0.000
CAZ	42.60	0.00	70.78	0.000
CTX	91.20	10.30	189.29	0.000
FEP	40.38	0.00	65.66	0.000
ATM	44.23	0.00	73.41	0.000
AMK	3.30	0.00	4.54	0.033
IPM	0.00	0.00	-	-
SXT	81.37	58.06	18.92	0.000
GEN	77.88	48.38	28.38	0.000
FOX	13.46	3.23	13.32	0.000
SAM	76.92	12.90	127.84	0.000
LVX	84.10	48.10	42.81	0.000

### 3 讨论

产 ESBLs 的细菌呈世界性流行,但各个国家、地区、医院的流行情况并不相同。产 ESBLs 菌株的出现与抗菌药物,尤其是第三代头孢菌素在临床的大量使用和滥用有关。在美国,肠杆菌科细菌 ESBLs 的平均检出率为 3%,不同医院的检出率波动在 0.00%~25%;埃及肠杆菌科细菌 ESBLs 的检出率达到 60.90%;土耳其大肠埃希菌的 ESBLs 检出率为 12%<sup>[1-2]</sup>。在中国大陆,不同医院之间有明显差异,如王辉、陈民钧等对 2003—2004 年中国 10 家教学医院 G<sup>-</sup> 杆菌的耐药分析结果显示,大肠埃希菌 ESBLs 检出率为 56.80%<sup>[3]</sup>;在华西医院 2005—2006 年的耐药分析结果中,大肠埃希菌 ESBLs 检出率为 50%<sup>[4]</sup>。而同一医院不同时期 ESBLs 的检出率也有差别,如复旦大学附属上海市第五人民医院 1999—2002 年分离的大肠埃希菌中 ESBLs 检出率分别为 21.50%、17.70%、22.60%、32.40%,有逐年升高的趋势<sup>[5]</sup>;我院 2002—2005 年(其中 2004 年为 1—6 月)大肠埃希菌 ESBLs 检出率分别为 37.10%、45.80%、66.20%<sup>[6]</sup> 和

52.79%<sup>[7]</sup>。本研究中,2006 年 1—12 月我院大肠埃希菌 ESBLs 检出率为 57.34%,较 2005 年有所上升,可能与第三代头孢菌素的不合理使用有一定关系。因此,临床应继续严格掌握和使用第三代头孢菌素,以减轻抗菌药物的选择性压力,防止产 ESBLs 菌株的产生和流行。

本研究中不同标本和病区来源的大肠埃希菌产 ESBLs 情况显示,痰标本分离的大肠埃希菌中 ESBLs 检出率高于血和脓液标本;ICU、内分泌科、肿瘤科患者分离的大肠埃希菌 ESBLs 检出率明显高于其他科室。考虑与我院痰标本主要来源于呼吸科和 ICU 等基础疾病较重或采取侵袭性措施的患者,且均常使用第三代头孢菌素有关。有文献报道<sup>[8]</sup>,入住 ICU 和久治不愈的患者,因大量使用第三代头孢菌素可导致 ESBLs 检出率增高。我院 ICU、内分泌科、肿瘤科的患者大部分是属于免疫力相对低下的人群,容易受到病原菌的感染。因此,对于这些患者,应该重点监测产 ESBLs 菌株的感染及其耐药情况。建议临床医生在治疗中严格按照药敏结果应用敏感的抗菌药物,以防产 ESBLs 菌株在医院范围的流行。

本研究药敏试验结果显示,产 ESBLs 菌株对除亚胺培南和阿米卡星外的其他 14 种抗菌药物的耐药率均显著高于非产 ESBLs 菌株,提示产 ESBLs 菌株的多重耐药情况严峻。产 ESBLs 菌株不仅对青霉素、头孢菌素、氨基糖苷类、磺胺类等多种抗菌药物耐药。仅对亚胺培南、阿米卡星的耐药率低于 5%(分别为 0.00%、3.30%)。提示对于本地流行的产 ESBLs 菌株,可经验选用的抗菌药物十分有限,仅亚胺培南、阿米卡星可以作为临床经验用药。我院大多数产 ESBLs 菌株对头孢噻肟的耐药性(耐药率 91.20%)明显高于头孢他啶(耐药率 42.60%),这与较多使用头孢噻肟而头孢他啶用量较少相吻合,也与我国是头孢噻肟酶的高发区相符合。

### [参考文献]

- [1] George A, Jacoby M D, Thapar A, et al. The new-lactamases [J]. N Engl J Med, 2005, 352(4): 380-391.
- [2] Ozqunes I, Erben N, Kiremitci A, et al. The prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in clinical isolates and risk factors [J]. Sandi Med J, 2006, 27(5): 608-612.

### 3 讨论

3.1 法定传染病报告的质量管理 传统的门诊患者病历管理模式是患者保管其病历和分项拿取检验单,只有当患者需要时持检测结果就诊,接诊医生才填写报告卡,疫情报告员进行报告,这跟传染病报告时限要求有一定距离,迟报的情况时有发生。王德焕等<sup>[2]</sup>报道,24 h 内进行网络直报单位占 59.31%。目前许多医院,包括国有大型医院仍未进行数字化管理模式,门诊患者就诊登记项目不全,医生们在患者需要时接诊患者,法定传染病报告卡填写完后交某处或某人发送,中间无严格交接手续,资料的遗漏或丢失自然有可能发生。薛志强等<sup>[3]</sup>报道,门诊部法定传染病漏报率达 54.76%。

3.2 门诊病历留存模式下的法定传染病报告质量管理

3.2.1 患者门诊资料留存、信息完整 接受人类辅助生殖技术治疗的患者必须填写真实、完整的个人信息才能进行治疗。候诊厅给予公示说明牌,各接待人员对患者进行提醒,因此,本院门诊患者信息极少出现匿名情况。病历留存、检验结果由专人清理归档,为阳性结果者的及时报告创造了非常有利的条件。

3.2.2 检验室对可疑样本免费重新检测 检验室对于可疑样本及时、免费重新检测,原始记录清晰可查,保障了检验结果的准确性,同时避免了由此导致的医疗纠纷。

3.2.3 各环节责任明确,环环把关,避免遗漏 检验准确的第一关是采血护士请患者自己核对标本;第二关是检验室严格遵守核对程序,所有阳性样本由第二人核对签发并向主管检验单的护士报告阳性数;第三关是全部检验单由专职护士清理,将阳性结果检验单和患者病历送至接诊医生,医生填完卡片后由护士核对再交疫情报告员;最后一关是疫情报

告员发送后由第二人核对保存,并每月进行总核对。

#### 3.3 管理效果

3.3.1 法定传染病报告的准确性和及时性提高 法定传染病报告的不合格例数由 2005 年迟报 4 例、错报 1 例及表格填写不完善 5 例,2006 年迟报 3 例和表格填写不完善 2 例,降至 2007 年迟报 2 例;不合格率由 2005 年 1.56%、2006 年 0.60% 降至 2007 年 0.12%。报告的准确性和及时性均有所提高。

3.3.2 检验及检验单传递的准确率提高 检验科通过法定传染病报告管理模式,理解了其检测准确性的重要意义。通过对阳性标本的重复确认,其报告和检验单的传递准确性越来越高,同时也避免了不必要的医疗纠纷。

3.3.3 培养了系统全体成员的强烈责任感 完善法定传染病疫情报告系统,培养了系统全体成员的强烈责任感,从检验员、护士、医生到疫情管理员都能及时督促下一个环节完成报告,保障了法定传染病及时报告。

法定传染病疫情的及时准确报告,对于每千人口注册护士 1.11 人、医生约 1.5 人<sup>[4]</sup>,且数字化管理系统不完善的我国是很难做到的。但医院管理人员如果根据医院自身条件认真制定切实可行的制度,持续监控实施情况并不断改进,法定传染病的及时准确报告就能成为现实。

#### [参考文献]

- [1] 赵晓莉,尹为佳,陈敏. 医院传染病网络报告的管理[J]. 护理研究,2005,159(11):2323-2324.
- [2] 王德焕,张惠丽,于世和,等. 法定传染病网络直报信息质量评价[J]. 中国公共卫生管理,2006,22(5):440-442.
- [3] 薛志强,吴传强,李基,等. 医院传染病漏报调查与报卡质量评价[J]. 疾病监测,2005,20(11):591.
- [4] 李秀华. 坚持科学发展观 开创护理工作新局面[J]. 中华护理杂志,2008,43(1):5.
- [5] 王辉,陈民钧,倪语星,等. 2003-2004 年中国十家教学医院革兰阴性杆菌的耐药分析[J]. 中华检验医学杂志,2005,28(12):1295-1303.
- [6] 邵剑春,胡大春,杨绍敏,等. 产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的检测及基因分析[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册,2005,26(12):872-876.
- [7] 赵晓丽,胡大春,周玲,等. 产 ESBLs 大肠埃希菌耐药表型及水平传播研究[J]. 中国抗生素杂志,2008,33(1):55-58.
- [8] 钟燕萍,戴相春. 产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶菌的多重耐药性分析[J]. 中国感染控制杂志,2004,3(1):59-61.
- [9] 郑沁,赖怡,康梅,等. 华西医院重症监护病房连续两年院内感染革兰阴性杆菌的耐药性监测[J]. 中国抗生素杂志,2008,33(1):20-24.
- [10] 章清,魏丽,魏光美,等. 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌的耐药变迁[J]. 中华医院感染学杂志,2004,14(2):220-223.

(上接第 425 页)