

## 儿童产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶细菌感染耐药性研究

白丽霞, 李霞, 周慧, 张小娜, 赵东蔼

(山西省儿童医院, 山西 太原 030013)

**[摘要]** **目的** 比较儿童送检标本分离的产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(Extended-spectrum beta-lactamase, ESBLs)细菌的耐药性, 为临床抗 ESBLs 菌株感染治疗提供参考依据。**方法** 抽取山西省儿童医院 2007 年 1 月—2009 年 4 月各类送检标本分离的 ESBLs 阳性和阴性菌株各 100 株进行耐药性比较。**结果** 200 株菌株对亚胺培南全部敏感; 而对其他 11 种抗菌药物的耐药性, ESBLs 阳性菌株均高于 ESBLs 阴性菌株 ( $P \leq 0.001$ )。其中 ESBLs 阳性菌株除对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率较低(13.00%)外, 对其余头孢类抗生素的耐药率均  $>98\%$ ; 对庆大霉素和环丙沙星的耐药率分别高达 69.07% 和 59.18%。**结论** 儿童分离的 ESBLs 阳性菌对碳青霉烯类或加酶抑制剂复合抗菌药物(如头孢哌酮/舒巴坦)较敏感。

**[关键词]** 超广谱  $\beta$ -内酰胺酶; 抗药性; 微生物; 儿童; 大肠埃希菌; 肺炎克雷伯菌

**[中图分类号]** R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2010)04-0267-03

## Antimicrobial resistance of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacterial infection in children

BAI Li-xia, LI Xia, ZHOU Hui, ZHANG Xiao-na, ZHAO Dong-ai (Children's Hospital of Shanxi Province, Taiyuan 030013, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the antimicrobial resistance of extended-spectrum beta-lactamase(ESBLs)-producing bacteria isolated from children, so as to provide reference for treating infections with ESBLs-producing bacteria. **Methods** One hundred ESBLs-producing strains and 100 non-ESBLs-producing strains were randomly selected from Children's Hospital of Shanxi Province between January 2007 and April 2009, and their antimicrobial resistance were compared. **Results** All 200 strains were sensitive to imipenem; the resistance of ESBLs-positive strains to the other 11 kinds of antimicrobial agents were higher than that of ESBLs-negative strains ( $P \leq 0.001$ ). Except resistance to cefoperazone/sulbactam was low (13.00%), the resistance of ESBLs-positive strains to the other cephalosporins were all  $>98\%$ ; The resistant rate to gentamycin and ciprofloxacin was 69.07% and 59.18% respectively. **Conclusion** ESBLs-producing strains isolated from children are sensitive to carbapenems or antimicrobial compound inhibitors (such as cefoperazone/sulbactam).

**[Key words]** extended-spectrum beta-lactamase; drug resistance, microbial; child; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*

[Chin Infect Control, 2010, 9(4): 267-268, 271]

超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(extended-spectrum beta-lactamase, ESBLs)是革兰阴性肠杆菌(主要是大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌)产生的一种对多种  $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药的一种酶。近年来, 临床产 ESBLs 菌株频繁出现, 成为抗感染治疗的难题。本研究对

本院抽取的 100 株 ESBLs 阳性菌株和 100 株 ESBLs 阴性菌株的耐药性进行对比分析, 为临床治疗产 ESBLs 菌株感染提供参考依据。

[收稿日期] 2009-08-12

[基金项目] 山西省科技厅攻关项目(051099-1)

[作者简介] 白丽霞(1981-), 女(汉族), 山西省五台县人, 医师, 主要从事流行病学研究。

[通讯作者] 白丽霞 E-mail: bailixia111@163.com

## 1 材料与方法

1.1 菌株来源 抽取山西省儿童医院 2007 年 1 月—2009 年 4 月各类标本分离的杆菌中的 ESBLs 阳性和阴性菌株各 100 株。

1.2 病原菌鉴定 各种临床标本按《全国临床检验操作规程》(第 3 版)进行菌株分离和鉴定。ESBLs 阳性判定:比较 VITEKAMS32 检测药敏孔中头孢他啶、头孢噻肟在有/无克拉维酸时对待测菌的抑菌效果,2 个药物中任何一个含酶抑制药物的抑菌环与其单药的抑菌环相比 $\geq 5$  mm,判定为 ESBLs 阳性<sup>[1]</sup>。

1.3 药敏试验 采用 K-B 纸片扩散法进行药敏试验,结果判断根据美国临床实验室标准化研究所(CLSI)2007 版标准进行。药敏纸片由国家病原菌耐药性监测中心提供,为亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林、头孢噻吩、头孢呋辛、头孢哌酮、头孢他啶、头孢曲松、头孢噻肟、头孢唑肟、庆大霉素、环

丙沙星。

1.4 统计学处理 采用 EpiData3.0 录入数据,统计分析采用 SPSS12.0 中的  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

2.1 基本情况 100 株 ESBLs 阳性菌株中,97 株为大肠埃希菌,3 株为肺炎克雷伯菌;其中痰标本分离 57 株,咽拭子 22 株,脓液标本 20 株,分泌物标本 1 株。100 株 ESBLs 阴性菌株中,97 株为大肠埃希菌,3 株为肺炎克雷伯菌;其中痰标本分离 20 株,咽拭子 16 株,脓液 56 株,其他标本(分泌物、尿液、粪便)8 株。两组菌株具有可比性。

2.2 ESBLs 阳性菌与阴性菌耐药性比较 将 100 株 ESBLs 阳性菌株与 100 株 ESBLs 阴性菌株对 12 种常用抗菌药物的耐药性进行比较,结果显示,200 株菌株均对亚胺培南敏感,两种菌对其余抗菌药物的耐药率差异均有统计学意义,见表 1。

表 1 ESBLs 阳性与 ESBLs 阴性菌株对 12 种常用抗菌药物的耐药性比较

Table 1 Drug-resistance of positive and negative ESBLs strains to 12 kinds of commonly used antimicrobial agents

抗菌药物	ESBLs 阳性(株)			耐药率(%)	ESBLs 阴性(株)			耐药率(%)	$\chi^2$	P
	S	I	R		S	I	R			
亚胺培南	100	0	0	0.00	100	0	0	0.00	-	-
头孢哌酮/舒巴坦	87	8	5	13.00	98	0	1	1.01	11.70*	0.001
哌拉西林	1	0	99	99.00	57	11	32	43.00	99.34	0.000
头孢噻吩	0	0	83	100.00	26	8	31	60.00	63.13*	0.000
头孢呋辛	0	0	100	100.00	73	8	19	27.00	164.86*	0.000
头孢曲松	1	0	93	98.94	86	4	8	12.24	193.26*	0.000
头孢哌酮	0	1	99	100.00	76	11	12	23.23	152.50	0.000
头孢他啶	1	0	99	99.00	93	1	6	7.00	215.22*	0.000
头孢噻肟	1	0	98	98.99	91	1	7	8.08	207.21*	0.000
头孢唑肟	1	0	99	99.00	84	0	9	9.68	156.00	0.000
庆大霉素	30	3	64	69.07	63	2	35	37.00	20.59*	0.000
环丙沙星	40	8	50	59.18	76	4	16	20.83	30.00	0.000

\* 为 Fisher  $\chi^2$  值

## 3 讨论

ESBLs 是目前最为常见的  $\beta$ -内酰胺酶之一,其编码基因位于质粒并通过质粒进行传播。它可水解青霉素类、第一~三代头孢菌素及单环  $\beta$ -内酰胺类抗生素,主要由肠杆菌科的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产生。关于成人产 ESBLs 菌耐药性的报道较多,但有关儿童产 ESBLs 菌耐药性比较的文献较

少,且不同时期不同地区产 ESBLs 菌株耐药性可能不同。

本研究中的 200 株菌株对亚胺培南全部敏感。因亚胺培南具有独特的结构,不受包括 ESBLs 在内的多种  $\beta$ -内酰胺酶的影响,具有对产 ESBLs 耐药菌较强的抗菌作用和低的交叉耐药率,可作为治疗产 ESBLs 菌株感染的首选药物之一。但也有产 ESBLs 菌株对亚胺培南耐药的文献报道,如 2000—2006 年重庆儿童医院和复旦大学附属儿童医院就

试验结果显示,铜绿假单胞菌对所有抗菌药物敏感率相对较低,为 36.47%~49.41%。而肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌对抗菌药物的敏感度有较高的选择性,对头孢菌素耐药率较高,但对碳青霉烯类及含  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的抗菌药物耐药率较低。另外,值得注意的是,尽管对比 2006—2007 年与 2008—2009 年铜绿假单胞菌药敏结果没有显示出统计学差异,但结合该院实际情况,在 2007 年的 3 月和 7 月,重症监护室(ICU)曾出现 2 次铜绿假单胞菌医院感染小流行,均为铜绿假单胞菌耐药株感染所致。这种现象的出现,从另一角度提示铜绿假单胞菌医院感染流行时应警惕其耐药性。

本组金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎链球菌对万古霉素 100%敏感,但上述菌株对替考拉宁已出现耐药性,对红霉素、克林霉素的敏感性均呈下降趋势。2008—2009 年,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌分别占 82.74%和 95.24%,更应引起我们重视抗菌药物的合理谨慎使用,以及多重耐药的出现给临床抗感染治疗带来的困难。

随着广谱抗菌药物、抗肿瘤药物、肾上腺糖皮质

激素和免疫抑制剂在临床的广泛应用,真菌感染的发病率呈上升趋势,真菌感染在有些报道中已成为老年患者下呼吸道感染的首位致病菌<sup>[3-4]</sup>。在该院下呼吸道感染患者检测标本中,真菌的检出比率也达到了 18.49%。感染的真菌中以白假丝酵母菌占优势。在下呼吸道感染的诊治中不能忽视真菌感染存在的可能性,应综合判断,及时进行相关检查,诊断后及时治疗。

#### [参考文献]

- [1] 文细毛,任南,徐秀华,等.全国医院感染监控网医院感染病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2002,12(4):241-244.
- [2] 罗百灵,王丽静,胡成平,等.1995—2004 年下呼吸道感染病原菌变迁[J].中国感染与化疗杂志,2006,6(2):182-185.
- [3] 文细毛,任南,吴安华,等.全国医院感染监控网老年患者医院感染病原菌及耐药特征分析[J].中华医院感染学杂志,2005,15(12):1346-1348.
- [4] 花宝贺,王晓燕.老年患者下呼吸道感染细菌分布及耐药性监测[J].中华医院感染学杂志,2007,17(7):891-894.

(上接第 268 页)

发现了大肠埃希菌亚胺培南耐药株<sup>[2]</sup>。故应警惕细菌可能同时产生碳青霉烯酶。我们应用亚胺培南时需要依据精确的病原微生物报告,以免造成亚胺培南的滥用而导致耐亚胺培南菌株的流行。

目前,主要的酶抑制剂有克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦等。本研究中 ESBLs 阳性和 ESBLs 阴性菌株对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率都较低,分别为 13.00%和 1.01%。说明头孢菌素加酶抑制剂治疗产 ESBLs 菌株引起的感染较为有效。

随着第三代头孢菌素的广泛应用,本组产 ESBLs 菌株已表现出对青霉素类和头孢类抗生素的高度耐药性,而 100 株 ESBLs 阴性菌株对上述抗生素的耐药率则较低,且 ESBLs 阳性和阴性菌株间耐药率差异有统计学意义( $P \leq 0.001$ )。因此,根据 CLSI 标准,产 ESBLs 菌株无论其体外药敏试验结果如何,都应视为对所有广谱抗菌药物耐药,应选择碳青霉烯类或加酶抑制剂复方抗菌药物(如头孢哌酮/舒巴坦)进行治疗。

因氨基糖苷类药物对儿童有肾毒性和耳毒性的副作用,这类药物在儿童中已经不用,但本研究中的 100 株 ESBLs 阳性菌对庆大霉素和环丙沙星的耐药率都较高,与 ESBLs 阴性菌比较,耐药率差异均有统计学意义( $P = 0.000$ )。这可能是 ESBLs 通过质粒传播的同时也带有氨基糖苷类抗生素的耐药基因而形成多重耐药<sup>[3]</sup>。

#### [参考文献]

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, seventeenth informational supplement[S]. CLSI document M100-S17. Wayne, Pennsylvania. 2007:1-173.
- [2] 王丽,杨永弘,陆权,等.儿科常见革兰阴性杆菌耐药性现状分析[J].中国感染与化疗杂志,2008,8(3):177-182.
- [3] 徐昕,崔金环,许燕卿,等.社区及医院感染中产  $\beta$ -内酰胺酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌细菌耐药性及质粒分析[J].中华医院感染学杂志,2004,14(12):1329-1331.