

## 2 型糖尿病并发泌尿系统感染的病原菌分布与耐药性

李恩杰, 田立华, 燕东海, 李兰元, 徐静, 王琳琳

(泰山医学院附属聊城市第二人民医院, 山东 临清 252600)

**[摘要]** **目的** 分析 2 型糖尿病并发泌尿系统感染的病原菌分布及其耐药性, 为临床合理选择抗菌药物提供依据。**方法** 以常规方法分离病原菌, 细菌鉴定采用法国生物梅里埃公司 VITEK32 鉴定到种, K-B 纸片扩散法进行体外药敏试验; 酵母样真菌的鉴定, 采用柯玛嘉念珠菌显色培养基。**结果** 共分离 256 株病原菌, 其中革兰阴性杆菌 150 株 (58.59%), 革兰阳性球菌 71 株 (27.74%), 酵母样真菌 35 株 (13.67%)。检出的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌产 ESBLs 率高, 分别为 42.86%、37.78%; 对亚胺培南、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星、头孢西丁、头孢吡肟有较好的敏感性 (耐药率 0.00%~29.41%)。检出的凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌属对万古霉素、利奈唑胺、氯霉素等有较好的敏感性 (耐药率 0.00%~20.00%)。**结论** 革兰阴性杆菌为 2 型糖尿病并发泌尿系统感染的主要病原菌, 真菌感染呈上升趋势。应重视糖尿病合并泌尿系统感染时的病原学检查及药敏结果。

**[关键词]** 糖尿病, 非胰岛素依赖型; 泌尿系感染; 病原菌; 超广谱  $\beta$ -内酰胺酶; 抗菌药物; 抗药性; 微生物

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2011)01-0053-04

## Distribution and drug resistance of pathogens in type 2 diabetes mellitus patients combined with urinary system infection

LI En-jie, TIAN Li-hua, YAN Dong-hai, LI Lan-yuan, XU Jing, WANG Lin-lin (The Second People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng 252600, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the distribution and drug resistance of pathogens in type 2 diabetes mellitus patients combined with urinary system infection, so as to provide reference for rational use of antimicrobial agents. **Methods** Pathogens were isolated by routine method, and identified with VITEK32 system, drug susceptibility test was carried out by Kirby-Bauer method, and yeast-like fungi were identified by chromagar. **Results** A total of 256 pathogens were isolated, 150 (58.59%) of which were gram-negative bacilli, 71 (27.74%) were gram-positive cocci, 35 (13.67%) were yeast-like fungi. 42.86% of *Escherichia coli* and 37.78% of *Klebsiella pneumoniae* were extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing strains, but sensitive to imipenem, meropenem, piperacillin-tazobactam, amikacin, ceftiofex and cefepime were still high, the resistant rate was between 0.00% - 29.41%. The isolated coagulase negative *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* were sensitive to vancomycin, linezolid, and chloramphenicol, the resistant rate was between 0.00% - 20.00%. **Conclusion** The main pathogens in type 2 diabetes mellitus patients combined with urinary system infection is gram-negative bacilli, infection with fungi has a rising tendency. Pathogenic detection and drug susceptibility test should be paid attention.

**[Key words]** diabetes mellitus; non-insulin dependence; urinary system infection; pathogen; extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; antimicrobial agents; drug resistance, microbial

[Chin Infect Control, 2011, 10(1): 53-56]

糖尿病是引起医院感染的危险因素之一。由于内分泌代谢紊乱和各种并发症, 糖尿病患者机体的防御功能明显降低, 易发生呼吸、泌尿系统及皮肤软

组织细菌(真菌)感染, 特别是泌尿系统感染。近年来, 由于抗菌药物的大量应用和不合理使用, 细菌(真菌)对抗菌药物的耐药性越来越高。为了解 2 型

[收稿日期] 2010-08-30

[作者简介] 李恩杰(1975-), 男(汉族), 山东省临清市人, 主管技师, 主要从事临床微生物学研究。

[通讯作者] 李恩杰 E-mail: 407816893@qq.com

糖尿病并发泌尿系统感染的病原菌分布及其耐药性,笔者对本院2型糖尿病并发泌尿系统感染患者的常规尿细菌(真菌)培养及药敏试验结果进行了分析,现报告如下。

### 1 材料与方法

1.1 标本来源 2008年1月—2009年6月,本院内分泌科2型糖尿病并发泌尿系统感染的患者,清洗尿道口,留取中段晨尿,置灭菌容器中,立即送检。

1.2 菌株分离与鉴定 按照《全国临床检验操作规程》(第3版)进行菌株分离与鉴定。用定量接种环取尿液接种到血平板、麦康凯平板,置35℃孵育箱培养18~24h。怀疑真菌感染者接种沙氏培养基2个,分别置于25℃、35℃孵育箱培养。细菌鉴定采用法国生物梅里埃公司VITEK32鉴定到种;酵母样真菌的鉴定采用柯玛嘉念珠菌显色培养基。泌尿系统感染判断标准:依据美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)标准<sup>[1]</sup>,革兰阴性(G<sup>-</sup>)杆菌计数≥10<sup>5</sup>CFU/mL,革兰阳性(G<sup>+</sup>)球菌计数≥10<sup>4</sup>CFU/mL者,有诊断价值。

1.3 药敏试验 采用K-B纸片扩散法进行药敏试验,按2004年版的NCCLS标准判读。所用抗菌药物纸片为英国Oxoid公司产品,M-H培养基购自杭州天和微生物试剂有限公司。

1.4 超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)的检测 按2004年NCCLS推荐的纸片扩散法,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)检测,其结果为两组中任何一组药物,加克拉维酸与不加克拉维酸的抑菌圈直径相比≥5 mm,即判定为产ESBLs菌株。

1.5 耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)、耐万古霉素肠球菌(VRE)检测 采用头孢西丁(30 μg)纸片扩散法检测MRS,金黄色葡萄球菌抑菌环直径≤19 mm,凝固酶阴性葡萄球菌抑菌环直径≤24 mm,判为MRS株;用万古霉素纸片(30 μg)检测肠球菌属,抑菌环直径≤14 mm判定为VRE株。

1.6 质控菌株 铜绿假单胞菌 ATCC 27853、大肠埃希菌 ATCC 25922、金黄色葡萄球菌 ATCC 25923、白假丝酵母菌 ATCC 14053、粪肠球菌 ATCC 29212,购自山东省临床检验中心。

1.7 统计学处理 采用SPSS 13.0统计软件对数据进行处理,计数资料采用χ<sup>2</sup>检验,P<0.05为

结果有统计学意义。

### 2 结果

2.1 病原菌分布 共检出病原菌256株,其中G<sup>-</sup>菌150株,G<sup>+</sup>菌71株,酵母样真菌35株。分离数居前5位的病原菌依次为:大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、白假丝酵母菌。见表1。

表1 2型糖尿病并发泌尿系统感染病原菌分布

Table 1 Distribution of pathogens in type 2 diabetes mellitus patients combined with urinary system infection

病原菌	株数	构成比(%)
<b>G<sup>-</sup>杆菌</b>	<b>150</b>	<b>58.59</b>
大肠埃希菌	70	27.34
肺炎克雷伯菌	45	17.58
奇异变形杆菌	13	5.08
铜绿假单胞菌	10	3.91
鲍曼不动杆菌	5	1.95
阴沟肠杆菌	4	1.56
产气肠杆菌	3	1.17
<b>G<sup>+</sup>球菌</b>	<b>71</b>	<b>27.74</b>
凝固酶阴性葡萄球菌	30	11.72
金黄色葡萄球菌	20	7.82
粪肠球菌	13	5.08
尿肠球菌	4	1.56
化脓性链球菌(A群)	2	0.78
无乳链球菌(B群)	2	0.78
<b>酵母样真菌</b>	<b>35</b>	<b>13.67</b>
白假丝酵母菌	19	7.42
热带假丝酵母菌	8	3.13
光滑假丝酵母菌	5	1.95
克柔假丝酵母菌	3	1.17
<b>合计</b>	<b>256</b>	<b>100.00</b>

2.2 产ESBLs菌株检测结果 检出产ESBLs菌47株,其中70株大肠埃希菌中检出产ESBLs株30株,检出率42.86%;45株肺炎克雷伯菌中检出产ESBLs株17株,检出率37.78%,二者产酶率比较,差异无显著性(P>0.05)。

2.3 MRS、VRE菌株检测结果 在葡萄球菌属中,MRS占64.00%(32/50),其中耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)占凝固酶阴性葡萄球菌的73.33%(22/30),MRSA占金黄色葡萄球菌的50.00%(10/20)。在肠球菌属中未检测到VRE株。

2.4 主要G<sup>-</sup>杆菌对抗菌药物的耐药情况 检出的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌依次对碳青霉烯类的亚胺培南、美罗培南,青霉素加β-内酰胺酶抑制剂类

的哌拉西林/他唑巴坦,头霉素类的头孢西丁,头孢菌素类的头孢吡肟有较好的敏感性,耐药率为0.00%~29.41%;对其他抗菌药物的耐药率较高。产 ESBLs

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对部分抗菌药物的耐药率明显高于不产 ESBLs 的相应菌株。见表 2。

表 2 主要 G<sup>-</sup> 杆菌对抗菌药物的耐药情况(耐药株,%)

Table 2 Antimicrobial resistance of the main gram-negative bacilli (resistant strain,%)

抗菌药物	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌	
	ESBLs 阳性(n=30)	ESBLs 阴性(n=40)	ESBLs 阳性(n=17)	ESBLs 阴性(n=28)
氨苄西林	30(100.00)	33(82.50)	17(100.00)	26(92.86)
哌拉西林	30(100.00)	28(70.00)	15(88.24)	9(32.14)
氨苄西林/舒巴坦	19(63.33)	17(42.50)	10(58.82)	7(25.00)
哌拉西林/他唑巴坦	4(13.33)	3(7.50)	3(17.65)	3(10.71)
头孢唑林	30(100.00)	8(20.00)	15(88.24)	6(21.43)
头孢噻肟	26(86.67)	7(17.50)	14(82.35)	4(14.29)
头孢他啶	11(36.67)	5(12.50)	6(35.29)	3(10.71)
头孢吡肟	8(26.67)	3(7.50)	5(29.41)	2(7.14)
头孢曲松	22(73.33)	5(12.50)	14(82.35)	5(17.86)
头孢西丁	6(20.00)	5(12.50)	5(29.41)	5(17.86)
亚胺培南	1(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
美罗培南	1(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
庆大霉素	23(76.67)	18(45.00)	12(70.59)	12(42.86)
阿米卡星	5(16.67)	5(12.50)	4(23.53)	3(10.71)
环丙沙星	24(80.00)	19(47.50)	11(64.71)	11(39.29)
左氧氟沙星	21(70.00)	15(37.50)	10(58.82)	10(35.71)
复方磺胺甲噁唑	21(70.00)	25(62.50)	12(70.59)	18(64.29)

2.5 主要 G<sup>+</sup> 球菌对抗菌药物的耐药情况 检出的凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌属对万古霉素、利奈唑胺全部敏感,氯霉素次之。除此,

凝固酶阴性葡萄球菌对利福平、四环素,金黄色葡萄球菌对复方磺胺甲噁唑,肠球菌属对利福平耐药率较低。对其他抗菌药物有较高的耐药率,详见表 3。

表 3 主要 G<sup>+</sup> 球菌对抗菌药物的耐药情况(耐药株,%)

Table 3 Antimicrobial resistance of the main gram-positive cocci (resistant strain,%)

抗菌药物	凝固酶阴性葡萄球菌(n=30)	金黄色葡萄球菌(n=20)	肠球菌属(n=17)
青霉素	28(93.33)	20(100.00)	7(41.18)
苯唑西林	22(73.33)	10(50.00)	-
头孢西丁	22(73.33)	10(50.00)	-
氨苄西林	27(90.00)	13(65.00)	6(35.29)
头孢唑林	25(83.33)	9(45.00)	-
环丙沙星	22(73.33)	11(55.00)	10(58.82)
红霉素	27(90.00)	16(80.00)	16(94.12)
克林霉素	18(60.00)	12(60.00)	-
庆大霉素	18(60.00)	14(70.00)	-
利福平	6(20.00)	7(35.00)	5(29.41)
四环素	10(33.33)	8(40.00)	6(35.29)
复方磺胺甲噁唑	15(50.00)	4(20.00)	-
万古霉素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
高水平庆大霉素	...	...	8(47.06)
氯霉素	6(20.00)	3(15.00)	3(17.65)
利奈唑胺	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

...:不用做该药敏;-:天然耐药

### 3 讨论

3.1 糖尿病并发泌尿系统感染的临床特点 由于

糖尿病患者蛋白质合成减少、分解加快,使免疫球蛋白、抗体、补体合成减少,淋巴细胞转化率降低,血中白细胞的游走、吞噬、调理、趋化和杀菌能力明显降

低;同时局部炎症细胞反应能力也下降,尿路感染时泌尿道细胞因子分泌障碍,尿中白细胞和白细胞介素(IL)-6水平明显低于无糖尿病的泌尿道感染者<sup>[2]</sup>。高血糖、高尿酸环境利于细菌(真菌)生长繁殖。因此,糖尿病患者容易发生泌尿系感染。病原菌可以通过内源性或外源性2条途径引发尿路感染。2型糖尿病合并泌尿系感染的病原菌以G<sup>-</sup>杆菌为主,其次是G<sup>+</sup>球菌;真菌所致的感染较以往增加,可能与临床上不合理使用抗菌药物导致菌群失调有关。最常见的病原菌是肠杆菌科的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌,以及葡萄球菌属和肠球菌属等。

**3.2 主要G<sup>-</sup>杆菌的耐药性分析** 本资料中G<sup>-</sup>杆菌以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主,其产ESBLs菌株的检出率高,分别为42.86%、37.78%。 $\beta$ -内酰胺酶是肠杆菌科细菌对广谱 $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药的关键酶<sup>[3-4]</sup>,其由质粒介导,通过质粒在细菌之间传播。对产ESBLs的大肠埃希菌和克雷伯菌属,碳青霉烯类亚胺培南和美罗培南仍具极强的抗菌活性,耐药率为0.00%~3.33%;其次为含酶抑制剂复合物哌拉西林/他唑巴坦、氨基糖苷类的阿米卡星和头霉素类的头孢西丁。美国临床实验室标准化研究所(CLSI)/NCCLS已明确规定,对产ESBLs菌株,不管体外药敏试验结果如何,均应报告为耐所有青霉素、头孢菌素和氨基糖苷类<sup>[5]</sup>。否则有可能导致临床治疗的失败。

**3.3 主要G<sup>+</sup>球菌的耐药性分析** 分离出的G<sup>+</sup>球菌对万古霉素和利奈唑胺的耐药率最低,其次是氯霉素。对红霉素呈现高度耐药,这与有关文献报道<sup>[6]</sup>相符。在葡萄球菌属中,MRS比例高。MRS对 $\beta$ -内酰胺类药物的耐药机制是由于细菌产生了由染色体介导的青霉素结合蛋白PBP2a。MRS常呈

多重耐药,治疗MRS重症感染的有效药物为万古霉素。利奈唑胺是一种新型噁唑烷酮类抗菌药物,对各类耐药G<sup>+</sup>球菌具有抗菌活性,其分子量较万古霉素小,对细胞膜的通透性好,也是治疗G<sup>+</sup>球菌感染的药物。肠球菌属对头孢菌素类、耐青霉素酶的青霉素类、低浓度的克林霉素和低浓度的氨基糖苷类抗生素天然耐药<sup>[7]</sup>。肠球菌属感染可根据药敏试验结果,采用青霉素(或氨苄西林)联合庆大霉素治疗,但如果青霉素、氨苄西林耐药或为庆大霉素高水平耐药肠球菌,则无协同作用。

综上所述,应重视糖尿病合并泌尿系统感染时的病原学检查及药敏试验结果。

#### [参考文献]

- [1] NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S12[S]. NCCLS,2002;118-119.
- [2] 韦建琪,杜敏,张新菊,等. 糖尿病合并无症状性尿路感染的特点及预防措施[J]. 中华医院感染学杂志,2005,15(8):873-875.
- [3] Livermore D M, Woodford N. The beta-lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* [J]. Trends Microbiol,2006,14(9):413-420.
- [4] 张卓然,倪语星. 临床微生物学和微生物检验[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2004;503-506.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, fifteenth informational supplement[S]. CLSI/NCCLS,2005: M100-S15.
- [6] 孙宏莉,王辉,陈民钧,等. 2008年中国十二家教学医院革兰阳性球菌耐药性研究[J]. 中华检验医学杂志,2010,33(3):224-230.
- [7] Murray B E. Vancomycin-resistant enterococcal infections[J]. N Engl J Med,2000,342(10):710-721.

(上接第52页)

#### [参考文献]

- [1] Speert D P, Henry D, Vandamme P, et al. Epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex in patients with cystic fibrosis. Canada[J]. Emerg Infect Dis, 2002,8(2):181-187.
- [2] 候凤伶,申志新,张淑红. 矿泉水中检出洋葱假单胞菌的调查与分析[J]. 中国卫生检验杂志,2000,10(1):70-71.
- [3] 吴明,商卫林,时凤丽,等. 洋葱伯克霍尔德菌医院感染临床调

查[J]. 中华医院感染学杂志,2003,13(7):684-685.

- [4] 吕火祥,沈蓓琼,胡庆丰,等. 洋葱伯克霍尔德菌临床分离与耐药性的7年监测[J]. 中华检验医学杂志,2005,28(3):270.
- [5] 倪语星,韩立中. 抗菌药物临床应用[M]. 上海:上海科学技术出版社,2006:55-56.
- [6] Hsncock R E. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermentative gram-negative bacteria[J]. Clin Infect Dis, 1998, 27 (Suppl 1) :S93-99.