

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.03.005

· 论 著 ·

## 235 株血流感染大肠埃希菌耐药性分析

何卫平, 崔恩博, 王 钱, 鲍春梅, 张文瑾, 范振平, 曲 芬

(解放军第三〇二医院, 北京 100039)

**[摘要]** **目的** 分析某院血流感染患者标本分离的大肠埃希菌耐药性, 为临床合理应用抗菌药物提供依据。**方法** 采用 BacT/Alert 全自动血培养仪、VITEK 2 细菌鉴定仪对患者血标本进行培养、鉴定; K-B 药敏纸片测定法进行药敏试验并筛选出产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)细菌。**结果** 2009—2011 年共分离血流感染大肠埃希菌 235 株, ESBLs 阳性 90 株, 阳性率 38.30%。产 ESBLs 菌株对氨苄西林、头孢噻肟、头孢曲松 100% 耐药; 对亚胺培南/西司他丁、美罗培南敏感率均为 100%, 对头孢美唑、阿米卡星敏感率 >90%。非产 ESBLs 菌株耐药率最高的是氨苄西林, 达 70.63%; 对亚胺培南/西司他丁、美罗培南敏感率均为 100%, 对阿米卡星、头孢噻肟、头孢美唑敏感率 >95%。产 ESBLs 菌株的耐药率均明显高于非产 ESBLs 菌株。在含有  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的复合抗菌药物中, 只有头孢哌酮/舒巴坦对产 ESBLs 大肠埃希菌的敏感率 >90%, 哌拉西林/他唑巴坦和替卡西林/克拉维酸的敏感率均未超过 80%。**结论** 血流感染大肠埃希菌产 ESBLs 株的耐药性较高, 临床用药应根据患者感染菌的耐药情况制定合理的个体化治疗措施。

**[关键词]** 血流感染; 大肠埃希菌; 耐药性; 抗药性; 微生物; 抗菌药物; 抗感染治疗; 医院感染; 合理用药

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2015)03-0170-04

## Antimicrobial resistance of 235 strains of *Escherichia coli* isolated from patients with bloodstream infection

HE Wei-ping, CUI En-bo, WANG Qian, BAO Chun-mei, ZHANG Wen-jin, FAN Zhen-ping, QU Fen (302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate antimicrobial resistance of *Escherichia coli* (*E. coli*) isolated from patients with bloodstream infection, and provide evidence for rational use of antimicrobial agents in clinical practice. **Methods** BacT/Alert automated blood culture system and VITEK 2 automated identification system were used for bacterial culture and identification. Antimicrobial susceptibility testing and detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs)-producing strains were performed by Kirby-Bauer method. **Results** From 2009 to 2011, a total of 235 strains of *E. coli* were isolated from patients with bloodstream infection, 90 (38.30%) of which were ESBLs positive strains. The resistant rates of ESBLs-producing strains to ampicillin, cefotaxime and ceftriaxone were all 100%, but susceptibility rate to imipenem/cilastatin and meropenem were all 100%, to cefmetazole and amikacin were >90%. The resistant rate of non-ESBLs-producing strains to ampicillin was the highest (70.63%), susceptibility rate to imipenem/cilastatin and meropenem were both 100%, to amikacin, cefotaxime, and cefmetazole were all >95%. The resistant rate of ESBLs-producing strains was significantly higher than that of the non-ESBLs-producing strains. Of  $\beta$ -lactamase inhibitor, only susceptibility rate of ESBLs-producing *E. coli* to cefoperazone/sulbactam was >90%, susceptibility rates to piperacillin / tazobactam and ticarcillin/clavulanate were both <80%. **Conclusion** Antimicrobial resistant rate of ESBLs-producing strains causing bloodstream infection is high, individualized treatment strategies should be made according to antimicrobial resistance of bacteria causing infection in patients.

[收稿日期] 2014-10-20

[基金项目] 全军医学科技“十二五”科研项目重点课题(BWS11C-073)

[作者简介] 何卫平(1970-),男(汉族),安徽省祁门县人,副主任医师,主要从事感染性疾病研究。

[通信作者] 曲芬 E-mail: qf302@163.com

[Key words] bloodstream infection; *Escherichia coli*; drug resistance, microbial; antimicrobial agent; anti-infective treatment; healthcare-associated infection; rational drug use

[Chin Infect Control, 2015, 14(3):170-173]

血流感染(bloodstream infection)是指各种病原微生物和毒素侵入血循环,引起全身感染、中毒和炎症反应,进一步可能导致血压下降、凝血和纤溶系统的改变,引起全身多器官功能障碍,是一种严重的全身感染性疾病。近年,血流感染的发病率呈上升趋势,每年在 80/10 万~189/10 万,其中最常见 3 种细菌分别是大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌,其发病率约为 35/10 万、25/10 万和 10/10 万<sup>[1]</sup>。随着多重耐药菌的增加,体外药敏试验结果对指导治疗显得尤其重要。本研究对 235 例大肠埃希菌血流感染患者进行超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)检测及耐药性分析,筛选敏感药物,为提高血流感染患者的治愈率提供指导。

## 1 材料与方 法

1.1 菌株来源 235 株大肠埃希菌均分离自 2009—2011 年本院住院的肝胆疾病患者的血液标本。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922,购自卫生部临床检验中心。

1.2 菌株鉴定及 ESBLs 检测 采用 BacT/Alert

3D 全自动血培养仪(法国生物梅里埃公司产品)对血液标本进行培养,阳性瓶报警后转种血平板和中国蓝平板培养;分离菌采用 VITEK 2 全自动细菌鉴定系统及 API 细菌鉴定条(法国生物梅里埃公司)进行鉴定;大肠埃希菌 ESBLs 检测,采用美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的纸片确证试验。

1.3 药敏试验 采用 CLSI 推荐的 Kirby-Bauer (K-B) 纸片扩散法(M100-S20)进行药敏试验,M-H 培养基和药敏纸片购于中国药品生物制品检定所。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者一般资料 235 例大肠埃希菌血流感染患者中,男性 174 例,女性 61 例;年龄 25~78 岁,平均(52.18 ± 10.66)岁。

2.2 基础疾病 基础疾病以肝炎肝硬化为主,共 213 例,占 90.64%;其中合并慢加急性肝衰竭 54 例,慢性肝衰竭 3 例,原发性肝癌 54 例,肝移植术后 3 例,详见表 1。

表 1 血流感染大肠埃希菌患者基础疾病谱

Table 1 Underlying diseases in patients with *E. coli* bloodstream infection

肝炎肝硬化	例数	非肝炎肝硬化	例数
乙型肝炎肝硬化	94	胆管癌	4
丙型肝炎肝硬化	22	胆囊癌 + 肝转移癌	1
酒精性肝硬化	28	壶腹周围癌 + 肝转移癌	2
乙型肝炎 + 酒精性肝硬化	50	结肠癌 + 肝转移癌	1
乙型肝炎 + 丙型肝炎 + 酒精性肝硬化	2	肺癌 + 肝转移癌 + 脑转移癌	1
药物性肝硬化	2	恶性组织细胞病	1
自身免疫性肝硬化	2	急性胆囊炎	3
原发性胆汁性肝硬化	2	急性化脓性胆管炎	2
继发性胆汁性肝硬化	2	急性胰腺炎	1
肝豆状核变性	1	肝脓肿	1
重叠综合征	1	亚急性肝衰竭	2
病因不明肝硬化	7	急性戊型肝炎	1
		慢性丙型肝炎	1
		慢性乙型肝炎重度	1

2.3 ESBLs 检测 235 株血流感染大肠埃希菌中,ESBLs 阳性 90 株,阳性率 38.30%。各年份产 ESBLs 株检出率分别为:2009 年 38.60%(22/57),2010 年

46.43%(39/84),2011 年 30.85%(29/94)。

2.4 耐药性检测 产 ESBLs 大肠埃希菌对氨苄西林、头孢噻肟、头孢曲松 100% 耐药;对亚胺培南/西

司他丁、美罗培南敏感率均为 100%，对头孢美唑、阿米卡星敏感率 >90%。非产 ESBLs 大肠埃希菌耐药率最高的是氨苄西林，达 70.63%；对亚胺培南/西司他丁、美罗培南敏感率均为 100%，对阿米卡星、头孢噻肟、头孢美唑的敏感率 >95%。在含有

$\beta$ -内酰胺酶抑制剂的抗菌药物中，产 ESBLs 大肠埃希菌只对头孢哌酮/舒巴坦的敏感率 >90%，对哌拉西林/他唑巴坦和替卡西林/克拉维酸的敏感率均未超过 80%，详见表 2。

表 2 血流感染大肠埃希菌对主要抗菌药物的耐药率

Table 2 Antimicrobial resistance rates of *E. coli* strains causing bloodstream infection

抗菌药物	ESBLs 阳性		ESBLs 阴性		$\chi^2$	P
	检测株数	耐药率(%)	检测株数	耐药率(%)		
氨苄西林	88	100.00	143	70.63	31.59	0.00
氨曲南	90	97.78	144	11.81	165.49	0.00
头孢唑林	88	98.86	102	7.84	156.56	0.00
头孢吡肟	89	98.88	145	9.66	178.54	0.00
头孢美唑	90	6.67	144	1.39	4.67	0.03
头孢哌酮/舒巴坦	90	6.67	145	5.52	0.13	0.72
头孢噻肟	88	100.00	102	0.98	186.02	0.00
头孢他啶	90	97.78	145	10.34	172.43	0.00
头孢曲松	90	100.00	145	17.93	149.63	0.00
加替沙星	88	71.59	102	25.49	40.32	0.00
左氧氟沙星	90	72.22	144	35.42	30.01	0.00
阿米卡星	88	7.95	141	1.42	6.13	0.01
哌拉西林/他唑巴坦	90	34.44	145	15.17	13.04	0.00
替卡西林/克拉维酸	89	29.21	143	24.48	0.64	0.43
复方磺胺甲噁唑	90	84.44	144	53.47	23.47	0.00
亚胺培南/西司他丁	90	0.00	145	0.00	-	-
美罗培南	50	0.00	89	0.00	-	-
米诺环素	67	34.33	69	14.49	7.28	0.01

### 3 讨论

大肠埃希菌是临床常见的致病菌之一，其引起的血流感染常病情重，预后差。近年，随着各种侵入性诊疗技术的开展、抗菌药物的广泛应用，血流感染的发病率逐年升高，而免疫功能低下人群则是发生血流感染的高危人群。从年龄分析，本组 40 岁以上患者占总病例数的 88.93%，与国内外结论<sup>[2-3]</sup>相近；从基础疾病分析，肝硬化及肝脏恶性肿瘤患者共 223 例，占 94.89%，这可能与本院是传染病专科医院，其他疾病种类较少有关。

研究<sup>[4]</sup>表明，对第三代头孢菌素耐药的大肠埃希菌可导致住院总病死率增加 2.9 倍，产 ESBLs 是大肠埃希菌最主要的耐药机制。本组大肠埃希菌 ESBLs 阳性率为 38.30%，略高于储从家等<sup>[5]</sup>报道的 36.91%，但远低于国内 69.0% 和 70.4% 的报道<sup>[6-7]</sup>，可能与地区差异、各医院对抗菌药物的使用不同有关。对于产 ESBLs 株，既往 CLSI 认为，头孢菌素不管体外药敏试验是否敏感，均判为耐药，不

能使用，但 2012 年更新后的标准指出，不必将头孢菌素类、青霉素类和氨曲南的药敏结果从敏感修正为耐药，新标准增加了这几类抗菌药物用于临床治疗产 ESBLs 大肠埃希菌感染的机会，但在临床治疗疗效上还存在一定的争议。

本组产 ESBLs 大肠埃希菌对氨苄西林、头孢噻肟、头孢曲松 100% 耐药；对亚胺培南/西司他丁、美罗培南敏感率均为 100%，对头孢美唑、阿米卡星敏感率 >90%。非产 ESBLs 大肠埃希菌耐药率最高的是氨苄西林(70.63%)；对亚胺培南/西司他丁、美罗培南敏感率均为 100%，对阿米卡星、头孢噻肟、头孢美唑的敏感率 >95%。本组结果说明，无论是否产 ESBLs，只有亚胺培南/西司他丁、美罗培南、头孢美唑、阿米卡星的敏感性较好，因此对于严重的血流感染患者，特别是伴感染性休克者，优先选择上述 4 种药物作为经验性抗感染治疗是必要的，待病情稳定后再结合药敏结果进行降阶梯治疗，以延缓耐药株的产生。在含有  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的抗菌药物中，只有头孢哌酮/舒巴坦对产 ESBLs 大肠埃希菌敏感率超过 90%，哌拉西林/他唑巴坦和替卡西

林/克拉维酸的敏感率均未超过 80%，这与国内外报道<sup>[8-11]</sup>不一致，可能与细菌产生大量  $\beta$ -内酰胺酶或同时伴有外膜蛋白丢失有关，这也提示临床医生应根据本院的药敏监测结果选择合理的药物治疗。

综上所述，医院应做好细菌 ESBLs 的检测及常用抗菌药物的药敏试验，指导临床合理用药。同时，医院感染管理部门应做好科室感染监测工作，重视科室的消毒灭菌工作，提高医护人员的无菌意识，这对防治耐药菌株的传播，降低医院感染将起到主导作用。

#### [参考文献]

[1] Laupland K B. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies[J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(6):492-500.

[2] 徐燕,周华,周建英. 血流感染患者大肠埃希菌产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶及耐药性分析[J]. 中华微生态学杂志, 2013, 25(11): 1293-1296.

[3] Skogberg K, Lyytikäinen O, Ollgren J, et al. Population-based burden of bloodstream infections in Finland[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18;E170-E176.

[4] de Kraker M E, Wolkewitz M, Davey P G, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality

and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(2): 398-407.

- [5] 储从家,孔繁林,王树坤,等. 149 株血培养大肠埃希菌的检测及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2011, 10(5):376-377.
- [6] 魏泽庆,沈萍,陈云波,等. Mohnarin 2011 年度报告:血流感染细菌构成及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(24): 5497-5502.
- [7] 魏泽庆,沈萍,陈云波,等. Mohnarin 2010 年报告:血流感染细菌构成及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(3): 465-470.
- [8] 张福森,岳茂奎,朱莺莺. 血培养标本中大肠埃希菌的耐药性及其分布[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(2):266-268.
- [9] 赵声远,肖淑珍,韩立中,等. 住院患者血流感染分离病原体及其耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(5):266-270.
- [10] 黄小荣,刘配辰,蔡瑞昭,等. 临床分离大肠埃希菌耐药性分析及 I 型整合子研究[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(9):524-529.
- [11] Fournier D, Chirouze C, Leroy J, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections[J]. Med Mal Infect, 2013, 43(2):62-66.

(本文编辑:任旭芝)