

近 5 年杭州地区肝病患者产 ESBLs 大肠杆菌连续性耐药分析

周 俊 宋 超 朱明利 厉小玉 章松平

摘 要 **目的** 动态观察分析 5 年杭州地区肝病患者感染产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 大肠杆菌的检出率及耐药性变化,并了解地区总体情况,为临床抗菌治疗提供依据。**方法** 选取从 2005 年 1 月~2009 年 12 月入院肝病患者中分离出的非肠道致病性大肠杆菌 729 株,采用美国临床实验室标准化委员会 (NCCLS/CLSI) 推荐的纸片扩散确证法进行检测,应用 WHONET 5.3 软件对药敏试验进行统计,对产 ESBLs 菌和非产 ESBLs 菌的药敏试验数据进行对比分析,并对产 ESBLs 菌的检出率、耐药率以及与杭州综合性医院差异性等方面进行分析。**结果** 5 年来杭州地区肝病患者分离出的非肠道致病性大肠杆菌中 ESBLs 阳性率分别为 12.0%、22.0%、21.8%、22.9% 和 30.3%,呈逐渐上升趋势,但总体低于杭州医院平均水平。除亚胺培南外,产 ESBLs 菌对抗菌药物的耐药率明显高于非产 ESBLs 菌,大肠杆菌的耐药率与杭州地区总体情况基本一致。**结论** 肝病患者中大肠杆菌产 ESBLs 菌的检出率呈逐年上升趋势。亚胺培南、头孢西丁、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦对肝病患者的产 ESBLs 大肠杆菌有相对较好的抗菌活性,同时在选用抗菌药物时,除考虑肝功能外,目前对肝病患者可暂不做区别对待。

关键词 肝病 大肠杆菌 ESBLs 耐药性

Dynamic Observation and Analysis of Antibiotic Resistance of ESBLs - producing *Escherichia Coli* Isolated from Hepatopathy Patients in Hang Zhou Area During the Last 5 Years. Zhou Jun, Song Chao, Zhu Mingli, Li Xiaoyu, Zhang Songping. Open Laboratory of Hangzhou Sixth People's Hospital, Zhejiang 310014, China

Abstract Objective To investigate and analyze the isolation rate and antibiotic resistance rate of extended spectrum beta - lactamases (ESBLs) - producing *Escherichia coli* from hepatopathy patients from 2005 to 2009 and to provide proposals to clinical treatment. **Methods** 729 ESBLs - producing *Escherichia coli* strains from hepatopathy patients were detected by the method recommended by National Committee for Clinical Laboratory Standards or Clinical and Laboratory Standards Institute (NCCLS/CLSI). The antibiotic susceptibility was tested by the Kirby - Bauer method and the data were analyzed by the software of WHONET5.3. The antibiotic susceptibility test data in either ESBLs - producing or non - producing strains were analyzed comparatively. The isolation rate, antibiotic resistance rate and the differences from other hospitals in the same areas were all analyzed deeply. **Results** Of 729 strains of *Escherichia coli*, 169 strains were positive, with the rate of 12.0%, 22.0%, 21.8%, 22.9% and 30.3% year by year, and the elevating mode by years was shown. The antibiotic susceptibility tests in vitro showed that imipenem, cefoxitin, amikacin and piperacillin - tazobactam were effective to ESBLs - producing *Escherichia coli*. The ESBLs - producing *Escherichia coli* displayed the multi - antibiotic resistance, and the drug resistance rate in ESBLs - producing strains was higher than that in non - producing strains. **Conclusion** The positive rate of ESBLs - producing *Escherichia coli* increased year by year in hepatopathy patients during the last five years. Imipenem, cefoxitin, amikacin and piperacillin/tazobactam are suitable for clinical treatment of infection caused by ESBLs - producing *Escherichia coli*. It is necessary to increase the laboratory detection rates to avoid the drug abuses. The antibiotic drugs used in clinical treatments to hepatopathy patients can be the same as other patients.

Key words *Escherichia coli*; Hepatopathy; Extended spectrum beta - lactamases; Antibiotic

肝脏是诸多抗菌药物的代谢场所,而对于肝病患者来说,使用抗菌药物既应该避免或减轻对肝脏的损伤,又应该掌握药物的用量与方案,以减少耐药菌株的出现。目前对于肝功能不全的感染病人,通常使用 β -内酰胺类、氨基糖苷类、万古霉素类、多黏菌

素和磷霉素等^[1]。随着第 3 代头孢菌素(头孢噻肟、头孢他啶、头孢曲松等)以及单环酰胺类抗生素氨曲南的广泛使用,产超广谱 β -内酰胺酶 (extended spectrum beta - lactamases, ESBLs) 大肠杆菌不断被发现和报道。ESBLs 是由质粒介导的能使细菌对三代头孢类、单环酰胺类以及青霉素类耐药的一类酶耐药,并可在菌株间转移和传播,其感染临床治疗困难^[2,3]。大肠杆菌是肝病患者较常见的感染菌,因此

作者单位:310014 杭州市第六人民医院开放实验室(周俊、朱明利、厉小玉、章松平);浙江省临床检验中心(宋超)

对产 ESBLs 大肠杆菌的检测和逐年定期观察,了解在肝病患者中的感染率,并与相关文献做比较,探讨肝病患者与非肝病患者在抗生素使用上的区别,为临床提供合理的用药依据,降低由产 ESBLs 菌引起的医院感染暴发流行的可能性具有十分重要的意义^[4]。

材料与方 法

1 材料:(1)试验菌株:2005 年 1 月~2009 年 12 月间从临床各类肝病(急性和慢性肝炎、病毒性肝炎、肝硬化、肝癌以及其他肝胆疾病)患者的血液、腹腔积液、痰液、尿液 4 类标本中分离到的非肠道致病性大肠杆菌 729 株。质控菌株为大肠杆菌(ATCC25922)。(2)药敏纸片:哌拉西林/他唑巴坦(TZP)、头孢噻肟(CTX)、头孢他啶(CAZ)、头孢曲松(CRO)、头孢吡肟(FEP)、氨曲南(ATM)、亚胺培南(IPM)、头孢西丁(FOX)、庆大霉素(CN)、妥布霉素(TOB)、阿米卡星(AK)、环丙沙星(CIP)、复方磺胺甲口恶唑(SXT)均为 Oxoid 公司产品。(3)仪器与试剂:SHP-250 型生化培养箱:上海精宏实验设备有限公司。Vitek-32 全自动微生物鉴定仪及 GNI 鉴定卡:法国生物梅里埃公司。水解酪蛋白胨(MH)琼脂:杭州微生物试剂有限公司。

2. 方法:(1)ESBLs 测定:采用多底物纸片协同法,按美国临床实验室标准化委员会或研究所(NCCLS/CLSI)推荐的 ESBLs 纸片扩散确证法进行。取临床分离纯化菌株接种于 MH 琼脂培养基,选用 CAZ(30μg)、CTX(30μg)纸片进行初筛,凡抑菌圈直径 CAZ≤22mm、CTX≤27mm,均做进一步确认。阳性菌株再用 CAZ(30μg)和 CAZ 30μg/CA 10μg 以及 CTX(30μg)和 CTX 30μg/CA 10μg 这两组纸片确证。加 CA 与不加 CA 纸片的抑菌圈直径之差>5mm,判断为产 ESBLs 株。(2)药敏报告:以敏感(S)、中介(I)、耐药(R)报告药敏实验结果。

3. 统计学方法:应用 Whonet 5.3 软件进行数据统计,SPSS 11.5 软件进行统计。

结 果

1. 产 ESBLs 大肠杆菌检出情况分析:2005~2009

年从各类肝病患者标本中(除肠道标本)分离出致病性大肠杆菌 729 株,分别为 2005 年 83 株,2006 年 141 株,2007 年 170 株,2008 年 140 株和 2009 年 195 株。其中产 ESBLs 大肠杆菌共 169 株,占总的 23.2%,逐年阳性率分别为 12%、22%、21.8%、22.9%和 30.3%,呈上升趋势(图 1)。2007 年和 2008 年杭州地区综合性医院大肠杆菌产 ESBLs 的检出率分别为 60.8%和 54.2%,这两年肝病患者 ESBLs 大肠杆菌的检出率均低于综合性医院的检出率见图 2^[5]。

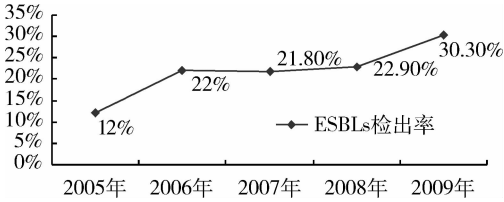


图 1 2005~2009 年杭州地区肝病患者大肠杆菌中检出产 ESBLs 菌株的检出率变化趋势

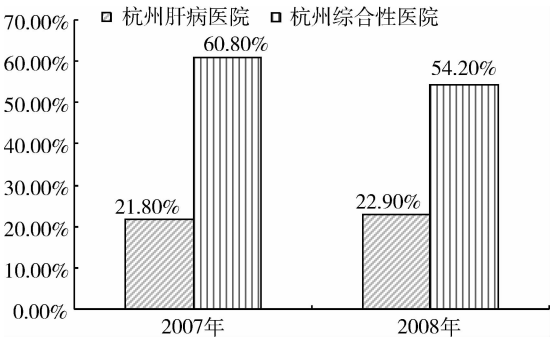


图 2 杭州肝病医院与杭州地区综合性医院大肠杆菌中产 ESBLs 株的检出率

2. 大肠杆菌对临床常用抗菌药物的耐药性: 2005~2009 年,产 ESBLs 与非产 ESBLs 大肠杆菌的耐药性变化见表 1。

表 1 2005~2009 年杭州肝病医院患者分离出大肠杆菌耐药性情况(%)

药物名	2005 年		2006 年		2007 年		2008 年		2009 年	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
头孢西丁	10.0	12.3	19.4	5.4	8.1	9.0	9.4	12.0	20.3	13.9
哌拉西林/他唑巴坦	10.0	12.3	12.9	24.5	10.8	8.3	12.5	5.5	13.6	8.8
亚胺培南	0	0	3.2	0	0	0	3.1	0	0	0
环丙沙星	80.0	43.8	80.6	51.8	81.1	51.1	72.0	40.7	74.5	57.4
妥布霉素	60.0	32.9	51.6	27.3	62.2	30.1	50.0	14.8	37.3	31.6
复方新诺明	80.0	84.9	67.7	52.7	81.1	56.4	81.3	50.0	61.0	58.8
庆大霉素	70.0	47.9	61.3	51.0	78.4	55.6	56.3	35.2	59.3	58.8

A. 表示产 ESBLs 大肠杆菌中的耐药率;B. 表示非产 ESBLs 大肠杆菌中的耐药率

采用 SPSS 软件对上述几种药物的耐药率按照年份进行卡方检验,除亚胺培南外,产 ESBLs 对抗菌药的耐药率明显高于非产 ESBLs 大肠杆菌,除去产 ESBLs 菌特有的对头孢类药物、青霉素类药物和氨曲南耐药以外,在其他所测的 7 种常用药物中,主要对环丙沙星、庆大霉素、妥布霉素、复方新诺明耐药性较强,总耐药率分别为 76.9%、63.9%、49.1% 和 71.6%,而对头孢西丁、哌拉西林/他唑巴坦和亚胺培南的耐药率较低,分别为 10.5%、11.6% 和 0%,尚具有较好的抗菌效果。

3. 杭州肝病患者致病性大肠杆菌的耐药率与杭州地区总体耐药率的比较:2005~2009 年,杭州肝病患者大肠杆菌对部分药物的耐药率与杭州地区综合性医院的平均耐药率比较见表 2。

表 2 2005~2009 年杭州肝病医院与杭州综合性医院分离出大肠杆菌的耐药情况对比(%)

药物名	杭州肝病医院	杭州综合性医院
哌拉西林/他唑巴坦	11.8	11.3
亚胺培南	0.3	0.5
环丙沙星	56.1	69.0
左氧氟沙星	53.9	68.4
妥布霉素	32.4	47.4
庆大霉素	53.6	57.8
阿米卡星	21.9	11.7
氨曲南	53.8	67.5
头孢噻肟	39.0	66.9
头孢曲松	45.7	58.0
头孢他啶	35.6	59.7
头孢吡肟	46.3	54.5

结果经 SPSS 软件进行 t 检验统计, $t = -3.323$, $P = 0.07$, 杭州肝病医院与杭州综合性医院分离出的致病性大肠杆菌在上述 12 种抗菌药物的总体耐药率无显著性差异。但从逐个单一药物 5 年来的平均水平看,杭州肝病医院的耐药率除了哌拉西林/他唑巴坦和阿米卡星略高于杭州地区综合性医院,其他各类药物耐药率均低于杭州地区综合性医院。

讨 论

产 ESBLs 被认为是当前肠杆菌科细菌对头孢菌素类抗生素耐药的主要机制之一,是革兰阴性细菌 β -内酰胺酶的 1~4 个氨基酸发生突变后形成的^[6]。产 ESBLs 大肠杆菌的出现给临床抗菌治疗带来了很大的困难,及时报告产 ESBLs 细菌对指导临床合理使用抗菌药物,延缓细菌耐药性的出现,控制耐药菌株传播和流行具有十分重要的意义^[7,8]。

本研究通过连续动态分析 5 年肝病患者产 ESBLs 大肠杆菌的分离和耐药情况,了解这类耐药菌逐

年趋势。肝病医院和地区综合性医院产 ESBLs 的检出率均呈现出逐年上升的趋势,这与第三代头孢菌素等广谱抗菌药在医院的广泛使用以及不合理用药均有着重要联系。而碳青霉烯类、头霉素类以及含酶抑制剂类抗生素对产 ESBLs 大肠杆菌尚具有较好的抗菌活性,并且在临床治疗时应首选这几类药物。杭州市肝病医院自 2006 年起要求临床提高细菌标本的送检率,加强对细菌耐药性的控制和监测,微生物室也常规开展了 ESBLs 的检测工作,及时准确地发现出现的产 ESBLs 菌株,向临床提供可靠的药敏试验结果,在第一时间指导临床选用有针对性的抗菌药物进行治疗,达到合理用药,对个别多重耐药的菌株,实验室也积极推荐联合用药的方案,供临床参考,有效降低了主要以长期住院、自身免疫力水平低、病情严重等肝病患者的产 ESBLs 大肠杆菌的感染率^[9]。经过 4 年的工作实践,产 ESBLs 菌株的检出率已经低于地区平均情况,有效控制了产 ESBLs 菌的出现、蔓延和传播。但是杭州地区肝病医院所分离出的产 ESBLs 大肠杆菌的耐药情况却与综合性医院无显著差异,这可能与 ESBLs 菌株在地区的交互感染传播有关,因此对整个地区的医院开展长期的、正确合理的抗菌药物宣传、使用和监管,对于有效防止产 ESBLs 菌株的产生,具有重要意义。

参考文献

1 张永信.我国抗菌药物临床应用中值得注意的若干问题[J].中华医学杂志,2003,83(5):353-354

2 Gniallmwski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBLs producing microorganisms [J]. Clin Microbiol Infect, 2001, 7(11):597-608

3 Nathisuwan S, Burgess DS, Lewis JS. Extended-spectrum beta-lactamases epidemiology detection and treatment [J]. Pharmacotherapy, 2001, 21(8):902-928

4 鲁卫平, 安琳, 黎敏, 等. 近 6 年产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌耐药性动态观察分析[J]. 检验医学, 2009, 24(1):5-8

5 吕时铭. 浙江省医院细菌耐药检测年鉴[M]. 杭州:浙江大学出版社, 2008:159-200

6 Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents[J]. N Engl J Med, 1991, 324(9):601-604

7 程训民, 李敏, 徐元宏, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶大肠杆菌耐药性及基因型检测[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(16):1685-1687

8 王震, 刘智成, 庄建伟, 等. 2003-2006 年医院感染大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(4):581-583

9 年华, 褚云卓, 王倩. 医院感染大肠埃希菌耐药性变化分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(4):452-454

(收稿:2010-09-20)

(修回:2011-08-22)