

产ESBLs的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性分析

钟皎, 胡锡池, 严子禾, 赵文艳(无锡市第二人民医院, 江苏 无锡 214002)

摘要: 目的 探讨我院产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性变化,为临床合理使用抗菌药物提供参考依据。方法 分析我院2008—2009年从临床送检的各类标本中分离得到的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,采用MIC法进行药敏试验,双纸片确证试验测定产ESBLs菌株。结果 2008年分离的764株大肠埃希菌中,产ESBLs的有312株,占40.8%;356株肺炎克雷伯菌中,产ESBLs的有133株,占37.4%。2009年分离得到的499株大肠埃希菌中,产ESBLs的有246株,占49.3%;298株肺炎克雷伯菌中,产ESBLs的有107株,占35.9%。产ESBLs菌株的耐药性显著高于非产ESBLs菌株($P<0.05$)。2009年产ESBLs的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对氨曲南、头孢菌素类三代、四代药物的耐药率明显高于2008年($P<0.05$),对喹诺酮类药物的耐药率低于2008年($P<0.05$)。2009年产ESBLs肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率较2008年上升了15.9%($P<0.05$)。结论 产ESBLs的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌呈多重耐药现象,必须加强耐药监测,防止产ESBLs菌株的增长、扩散与流行。

关键词: 产超广谱 β -内酰胺酶;大肠埃希菌;肺炎克雷伯菌;抗菌药物

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)04-0372-04

Analysis of Antibiotic Resistance of ESBLs-product *Escherichia Coli* and *Klebsiella Pneumoniae*

ZHONG Jiao, HU Xichi, YAN Zihe, ZHAO Wenyan(*The No.2 People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214002, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the trend of antibiotic resistance of extend-spectrum β -lactamases(ESBLs) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in our hospital, and to provide a guidance for clinical rational use of antibiotics. **METHODS** *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains were collected, which were isolated from patients in clinical in 2008—2009. Bacterial susceptibility testing were detected by MIC methods and ESBLs-producing strains were detected by double-disc diffusion confirming test. **RESULTS** In 2008, 312 of 764 strains of *Escherichia coli* were considered ESBLs, the rate of ESBLs were 40.8%; 133 of 356 strains of *Klebsiella pneumoniae* were considered ESBLs, the rate of ESBLs were 37.4%. In 2009, 246 of 499 strains of *Escherichia coli* were considered ESBLs, the rate of ESBLs were 49.3%; 107 of 298 strains of *Klebsiella pneumoniae* were considered ESBLs, the rate of ESBLs were 35.9%. The resistance rate of ESBLs-producing strains were significantly higher than that of ESBLs non-producing strains($P<0.05$). The resistance rate of ESBLs-producing strains to aztreonam and cephalosporin were higher in 2009 than in 2008($P<0.05$). The resistance rate of ESBLs-producing strains to quinolones were lower in 2009 than in 2008($P<0.05$). The resistance rate of ESBLs-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* to imipenem was increased by 15.9% in 2009($P<0.05$). **CONCLUSION** ESBLs producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* have the multidrug-resistant phenomenon, surveillance should be intensified, so as to avoid the increasing, diffusive and popular of ESBLs-producing bacteria.

KEY WORDS: ESBLs; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; antibacterial agents

由于抗菌药物的广泛应用,细菌耐药现象日趋严峻。近年来革兰阴性杆菌对抗菌药物的耐药

率不断提高,尤其是产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)革兰阴性杆菌,它对多种抗菌药物耐药,给感染

作者简介: 钟皎,女,硕士,主管药师

Tel: 15951588670

E-mail: zhong112@126.com

治疗带来很大困难。为了解我院产ESBLs革兰阴性杆菌的情况, 现对2008—2009年分离得到的产ESBLs的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性进行分析, 为临床合理使用抗菌药物提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源

我院2008—2009年经法国Bio-Merieux公司VITEK2 微生物鉴定仪及其配套GNB鉴定卡确认分离得到的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌。

1.2 材料

药敏纸片头孢他啶(CAZ)、头孢他啶+克拉维酸(CD02)、头孢噻肟(CTX)、头孢噻肟+克拉维酸(CD03)均为英国Oxoid公司产品。GNB鉴定卡、GNB药敏卡及MH培养基(干粉)均为法国Bio-Merieux公司产品。质控菌为铜绿假单胞菌ATCC27853和大肠埃希菌ATCC25922。

1.3 方法

药敏试验采用最小抑菌浓度法, 按美国国家临床实验室标准研究所(CLSI/NCCLS)2004版标准判读结果。抗生素纸片组合为CAZ和CD02, CTX和CD03。按标准KB法操作, 35℃培养过夜。如两组纸片中有任一组含克拉维酸的纸片抑菌环直径比不含克拉维酸的纸片抑菌环直径>5 mm时, 即为ESBLs阳性。

表1 产ESBLs菌株在各类标本中的检出率

Tab 1 The detection ratio of ESBLs-producing strains in different specimens

菌种	标本	2008年			2009年		
		株数	产ESBLs株	检出率/%	株数	产ESBLs株	检出率/%
大肠埃希菌	痰	151	105	69.5	111	93	83.8
	尿液	553	186	33.6	340	143	42.1
	血液	40	12	30.0	21	7	33.3
肺炎克雷伯菌	痰	266	108	40.6	224	88	39.3
	尿液	53	12	22.6	28	8	28.6
	血液	15	4	26.7	13	4	30.8

表2 产ESBLs菌株在临床科室的主要检出率

Tab 2 The detection ratio of ESBLs-producing strains in different departments in clinical

菌种	科室	2008年			2009年		
		株数	产ESBLs株	检出率/%	株数	产ESBLs株	检出率/%
大肠埃希菌	呼吸科	24	18	75	14	12	85.7
	老干部科	33	24	72.7	41	24	58.5
	ICU	18	12	66.7	23	19	82.6
	神经科	93	33	35.5	76	55	72.4
	泌尿外科	25	5	20	30	19	63.3
肺炎克雷伯菌	呼吸科	30	18	60	22	8	36.4
	老干部科	39	15	38.5	36	10	27.8
	ICU	24	6	25	37	29	78.4
	神经科	78	42	53.8	85	36	42.4
	心内科	15	6	40	23	2	8.7

1.4 数据分析

耐药性分析采用WHONET5.3软件, 耐药率的比较采用SPSS13.0软件中的 χ^2 检验。

2 结果

2.1 产ESBLs的检出率

2008年检出大肠埃希菌764株, 其中产ESBLs312株, 检出率为40.8%, 检出肺炎克雷伯菌356株, 其中产ESBLs133株, 检出率为37.4%; 2009年检出大肠埃希菌499株, 其中产ESBLs 246株, 检出率为49.3%, 检出肺炎克雷伯菌298株, 其中产ESBLs 107株, 检出率为35.9%。

2.2 产ESBLs菌株在各类标本中的检出率

产ESBLs的大肠埃希菌在痰和尿液中检出率较高, 产ESBLs的肺炎克雷伯菌在痰、血液中的检出率较高, 见表1。

2.3 产ESBLs菌株在各临床科室的检出率

两年间, 产ESBLs的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的临床科室主要集中在呼吸科、老干部科、ICU、神经科, 见表2。

2.4 产ESBLs和非产ESBLs菌株的耐药率

2008, 2009年产ESBLs和非产ESBLs大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药率结果见表3, 产ESBLs肠杆菌株的耐药率均明显高于非产ESBLs肠杆菌株($P<0.05$)。

表3 2008和2009年大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌[ESBLs(+) and ESBLs(-)]的耐药率(%)

Tab 3 Resistance rates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* [ESBLs(+) and ESBLs(-)] in 2008 and 2009(%)

抗菌药物	大肠埃希菌				肺炎克雷伯菌			
	2008年		2009年		2008年		2009年	
	ESBLs(+)	ESBLs(-)	ESBLs(+)	ESBLs(-)	ESBLs(+)	ESBLs(-)	ESBLs(+)	ESBLs(-)
阿莫西林/克拉维酸	10.9	6.3	11.9	9.0	59.4	20.3	56.0	16.2
氨苄西林	100.0	65.0	100.0	71.2	100.0	71.9	99.0	67.0
氨苄西林/舒巴坦	9.6	7.9	27.7	11.6	57.9	19.7	66.3	18.6
哌拉西林	89.7	15.5	99.5	17.9	94.7	13.8	97.3	16.2
氨基曲南	28.5	2.2	98.8	3.6	30.1	7.8	98.1	11.7
呋喃妥因	3.2	2.7	3.7	2.4	66.9	28.1	65.4	22.9
复方新诺明	87.2	55.8	68.7	60.4	69.9	25.8	51.9	21.3
环丙沙星	86.5	43.5	77.2	38.8	75.9	19.4	66.3	15.4
左旋氧氟沙星	85.3	41.7	73.6	34.8	70.7	18.0	63.5	12.2
美洛培南	0	0.7	0	0	0.8	1.8	0	0.7
亚胺培南	0	0.7	0.4	0.8	5.3	1.8	21.2	1.6
卡那霉素	6.7	5.8	4.1	2.8	34.6	5.5	18.3	5.9
庆大霉素	63.1	42.6	66.7	48.4	66.2	15.2	67.3	12.2
四环素	85.3	65.2	79.9	66.2	68.4	29.0	44.0	19.1
头孢吡肟	22.1	0.7	98.4	2.8	13.5	2.3	97.1	1.6
头孢哌酮/舒巴坦	5.6	0	1.7	0	13.0	2.7	3.6	1.1
头孢曲松	80.1	2.2	98.8	3.2	45.1	2.8	97.1	4.3
头孢噻肟	100.0	3.0	100.0	4.0	100.0	3.2	100.0	4.6
头孢他啶	4.5	2.2	98.4	4.4	22.6	8.8	97.1	12.8
头孢唑啉	99.0	11.4	98.8	8.4	94.0	21.7	99.0	16.5

3 讨论

ESBLs主要在大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中发现,它是由质粒介导的能赋予细菌对 β -内酰胺类抗生素耐药的一类酶,可在菌株间广泛转移和传播,并有较广的水解底物谱,且产ESBLs菌往往同时携带其他抗菌药物如氨基糖苷类、氟喹诺酮类、磺胺类的耐药基因^[1-2],而造成多重耐药。近年来随着 β -内酰胺类抗生素的大量使用,导致产ESBLs的菌株明显增加,国内肠杆菌科细菌产ESBLs的发生率多介于20%~40%之间^[3]。本研究显示,肺炎克雷伯菌产ESBLs的检出率在此范围,且有下降的趋势,而大肠埃希菌产ESBLs的检出率超出此范围,且有上升的趋势,09年达到了49.3%。说明我院产ESBLs大肠埃希菌的增长较为严重。

从产ESBLs的病区来看,主要集中在呼吸科、老干部科、ICU和神经科。此现象与这些病区患者年龄偏大,免疫力较低,住院时间长易发生交叉感染,抗菌药物的应用量及种类比其他病区多有关。其中,2009年大肠埃希菌产ESBLs在神经科和泌尿外科的检出率比2008年高出40%左右,肺炎克

雷伯菌产ESBLs在ICU的检出率比2008年高出53.4%,上升趋势非常严重。因此,上述科室在合理使用抗菌药物治疗的同时,还需要控制多重耐药菌的播散,加强病原菌的监测管理。

经统计学分析,产ESBLs肠杆菌株的耐药率均明显高于非产ESBLs肠杆菌株($P<0.05$),前者不仅对头孢类药物和氨基曲南耐药,还对氨基糖苷类、喹诺酮类、磺胺类呈交叉耐药,这提示临床在抗感染治疗时要区别对待,防止耐药率和多重耐药的进一步上升。两年间两种产ESBLs肠杆菌株对头孢噻肟和氨苄西林的耐药率达到100%,前者可能与我国是头孢噻肟酶(CTX-型酶)的高发区有关^[4-5],而后者可能与 β -内酰胺酶TEM-2存在有关^[6]。两种产ESBLs肠杆菌株在2009年对氨基曲南,三代、四代头孢的耐药率明显高于2008年($P<0.05$),前者可能与我院2008年引进了氨基曲南且作为一种窄谱抗菌药物其2009年的用量占到医院所有抗菌药物用量的5%左右有关;后者可能与临床滥用有关,如在抽检手术病历时发现医生有习惯性用三代、四代头孢菌素预防用药的现象,而按照围手术期预防用

药原则,一般应选用相对广谱、有效的杀菌剂如一代或者二代头孢菌素即可。而对喹诺酮类抗菌药物的耐药率要低于2008年($P<0.05$),这可能与卫生部下发的《关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知》中严格界定了喹诺酮类药物临床应用范围有关。在表3中,另一值得关注的是2009年产ESBLs肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率上升了15.9%($P<0.05$),大肠埃希菌由2008年的0耐药率到2009年的0.4%,这可能是亚胺培南的大量使用造成肠杆菌逐渐诱导产生新的突变基因所致。这一数据令人担忧,亚胺培南目前作为产ESBLs菌株最为敏感的药物,其耐药率的上升会给临床抗感染治疗带来很大的困难。

总的来说,我院产ESBLs的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药现象比较严重,临床应限制超广谱抗菌药物的经验性使用,可采用轮换用药等策略,根据药物敏感性试验结果合理选用抗菌药物;同时应注意改善卫生条件,定期监测细菌的耐药情况,减少产ESBLs菌株的产生和播散,从而延长

抗生素的使用时间。

REFERENCES

- [1] CAO V T, ARLET G, ERICSSON B M, et al. Emergence of imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* owing to combination of plasmid-mediated CMY-4 and permeability alteration [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46(6): 895-900.
- [2] ZHAO J P, ZHOU X L, FANG J, et al. Analysis of antibiotic resistance and to detect extend-spectrum β -lactamases [J]. *Chin J Lab Med*(中华检验医学杂志), 2002, 25(2): 112-113.
- [3] LIAO G L, XIE Y W. The distribution of Gram-negative bacteria in clinical and analysis of antibiotic resistance [J]. *J Pract Med*(实用医学杂志), 2008, 24(4): 662-663.
- [4] YANG Q W, XU Y C, WANG H, et al. Prevalence of clinically isolated *Escherichia coli* producing CTX-M-type β -lactamases in Peking Union Medical College Hospital [J]. *J Infect Chemother*(中国感染与化疗杂志), 2006, 6(1): 1-6.
- [5] ZHOU D S, PAN X L, XIONG Z Z, et al. Antimicrobial resistance and genotypes of extend-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* [J]. *Chin J Infect Chemother*(中国感染与化疗杂志), 2006, 6(5): 317-320.
- [6] MA J B, OU Z B, WU Z G, et al. Analysis of antibiotic resistance of ESBLs-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Int J Lab Med*(国际检验医学杂志), 2007, 28(4): 304-306.