

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.09.020

1 032 株产 ESBLs 病原菌临床分布及耐药性分析

肖 筠, 王 萍

(重庆市第五人民医院检验科, 重庆 400062)

【摘要】目的:对 1 032 株产超广谱 β -内酰胺酶(Extend-spectrum β -lactamases, ESBLs)病原菌临床分布及耐药性进行调查,为临床合理使用抗生素提供依据。方法:对临床送检的标本按本实验室方法进行分离、培养、鉴定,药敏用最低抑菌浓度(Minimum inhibitory concentration, MIC)法,耐药性诊断和 ESBLs 检测结果均依据美国国家临床实验室标准委员会制定的操作标准进行判断。结果:3 种产 ESBLs 菌株中大肠埃希氏菌 600 株、肺炎克雷伯氏菌 302 株、产酸克雷伯氏菌 130 株。大肠埃希氏菌对广谱青霉素类、所有头孢菌素类包括四代头孢、单环类、部分氨基糖苷类都有较高的耐药性,耐药率在 60%~95%;肺炎克雷伯氏菌、产酸克雷伯氏菌对广谱青霉素类有更高的耐药性,耐药率在 90%~100%,头孢类耐药率都在 40%以上。结论:产 ESBLs 菌株耐药性高,应合理应用抗生素,控制细菌耐药性的产生,控制耐药菌株广泛流行。

【关键词】超广谱 β -内酰胺酶;病原菌;抗菌药;细菌抗药性

【中国图书分类法分类号】R644.5;R969.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-03-06

Clinical distribution and drug resistance of 1 032 strains of ESBLs-producing pathogenic bacteria

XIAO Jun, WANG Ping

(Department of Laboratory Medicine, the Fifth People's Hospital of Chongqing)

【Abstract】Objective: To provide strong evidence for the rational use of antibiotics through investigating clinical distribution and drug resistance of 1 032 strains of extend-spectrum β -lactamases (ESBLs)-producing pathogenic bacteria. Methods: Clinical specimens were processed by laboratory methods for separation, cultivation and identification. Minimum inhibitory concentration (MIC) was used for antibiotic susceptibility tests. Both results of antibiotic resistance and ESBLs were assessed according to the operating standards developed by the United States National Clinical Laboratory Standards Committee. Results: There were 600 strains of *Escherichia coli*, 302 strains of *Klebsiella pneumoniae* and 130 strains of *Klebsiella oxytoca* among the ESBLs-producing isolates. *Escherichia coli* showed high drug resistance to extended-spectrum penicillins, cephalosporins including the forthgeneration cephalosporin, single-ring lactams and part of aminoglycosides and the resistant rates were between 60% and 95%. While *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* showed higher resistance to extended-spectrum penicillins and resistant rates were between 90% and 100%. Their resistance rates to cephalosporins were all above 40%. Conclusions: The ESBLs-producing pathogenic strains show high drug resistance. We should use antibiotics reasonably in order to control bacterial drug resistance and to prevent the wide prevalence of resistant strains.

【Key words】extend-spectrum β -lactamases; pathogenic bacteria; anti-bacterial agents; bacterial drug resistance

超广谱 β -内酰胺酶(Extend-spectrum β -lactamases, ESBLs),是目前革兰阴性杆菌细菌耐药的主要原因,因其有多重耐药机制,呈现多重耐药性,表现为多种抗生素耐药,同时导致院内交叉感染,给临床治疗带来很大的困难。由于产 ESBLs 菌株越来越多,分布越来越广泛,现将我院分离到的 1 032 株产 ESBLs 病原菌临床分布及耐药性进行分析研究,结果报道如下。

作者介绍:肖 筠(1968-),女,主管检验师,
研究方向:ESBLs 病原菌。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

本院 2010 年 6 月至 2012 年 1 月住院患者送检标本。

1.2 仪器与试剂

法国生物梅里埃 VITEK2 Compact 全自动微生物分析仪, VITEK2 Compact 全自动微生物分析仪配套试剂。

1.3 质控菌株

由重庆市临检中心提供的大肠埃希氏菌 25922、产酸克雷伯氏菌 700324。

1.4 方法

对所有送检标本严格按照标准操作文件进行操作,如痰

标本接种前需涂片染色镜检合格方可接种。仪器试剂严格按各自的标准操作文件进行操作。

1.5 ESBLs 的检测

凡头孢吡肟的最低抑菌浓度 (Minimum inhibitory concentration, MIC) 值大于或等于 32 $\mu\text{g/ml}$ 、头孢他啶或头孢噻肟的 MIC 值大于或等于 4 $\mu\text{g/ml}$ 的菌株, 进一步行头孢吡肟/克拉维酸、头孢他啶/克拉维酸及头孢噻肟/克拉维酸的 MIC 值测定, 如果这 3 种药物加上克拉维酸后的 MIC 值小于它们本身 MIC 值的 3 倍, 就判为 ESBLs 阳性。

1.6 统计分析

实验数据采用 SPSS 14.0 软件进行统计学处理, 耐药率比较用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 判定差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 产 ESBLs 菌株排名

2010 年 6 月到 2012 年 1 月共检测到大肠埃希氏菌、肺炎克雷伯氏菌、产酸克雷伯氏菌阳性标本 2 248 例, 其中产 ESBLs 菌株 1 032 例, 占 45.9%。960 株大肠埃希氏菌分离出产酶株 600 株, 占 62.5%; 816 株肺炎克雷伯氏菌分离出产酶株 302 株, 占 37.1%; 472 株产酸克雷伯氏菌分离出产酶株 130 株, 占 27.5%。由此可看出, 在 ESBLs 菌株中产 ESBLs 大肠埃希氏菌占首位, 并且在种属分离中所占比例也最高, 见表 1。

表 1 1 032 株 ESBLs 细菌排名统计

Tab.1 Rank of 1 032 strains of ESBLs-producing pathogenic bacteria

排名	细菌名称	株数	百分比 (%)
1	大肠埃希氏菌	600	58.1
2	肺炎克雷伯氏菌	302	29.3
3	产酸克雷伯氏菌	130	12.6

2.2 标本来源与构成

在分离的 1 032 株 ESBLs 菌株中, 标本来源构成情况, 见表 2。

表 2 1 032 株 ESBLs 标本来源构成情况

Tab.2 Composition of 1 032 strains of ESBLs-producing pathogenic bacteria

标本	检出株数	构成比 (%)
痰	428	41.5
尿	364	35.3
血	68	6.6
分泌物	52	5.0
脓液	42	4.1
胸腹水	34	3.3
胆汁	31	3.0
其它	13	1.2

2.3 标本病区分布

ICU 病房、儿科和呼吸内科分离的 ESBLs 百分比居前三位, 各科的株数和百分比, 见表 3。

表 3 1 032 株产 ESBLs 菌株的病区分布

Tab.3 Distribution of 1 032 strains of ESBLs-producing pathogenic bacteria

科室	分离株	百分比 (%)
儿科	183	17.7
ICU	127	12.3
呼吸内科	124	12.0
普外科	108	10.5
泌尿科	98	9.5
神外科	84	8.1
老年科	77	7.5
神内科	73	7.1
内分泌科	66	6.4
心胸外科	52	5.0
消化内科	26	2.5
其它科	14	1.4

2.4 耐药分析

本文对以上 3 种产 ESBLs 株和非产酶株的 18 种抗菌药物的耐药率 (%) 作了统计。总体来看, 这 3 种产酶菌株对碳青霉烯类亚胺培南和美洛培南全部敏感, 对哌拉西林/他唑巴坦耐药率较低, 均未超过 10%。大肠产酶株与非产酶株对阿米卡星耐药率较低, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.64, P=0.01$); 产 ESBLs 大肠埃希氏菌对广谱青霉素类、所有头孢菌素类包括四代头孢、单环类、部分氨基糖苷类都有较高的耐药性, 耐药率在 60%~95%, 产酶菌株与非产酶菌株相比, 二者耐药率差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 肺炎克雷伯氏菌、产酸克雷伯氏菌对广谱青霉素类有更高的耐药性, 耐药率在 90%~100%, 头孢类耐药率基本上都在 40% 以上, 产酶菌株与非产酶菌株相比, 二者耐药率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

ESBLs 是丝氨酸蛋白酶的衍生物, 存在于细菌中, 是细菌染色体外的蛋白质。它水解抗生素中的 β -内酰胺环而使抗生素失活, 尤其是广谱的头孢菌素、青霉素及单环菌素等, 它由质粒介导^[1], 在细菌之间形成传播, 容易造成院内交叉感染。产 ESBLs 主要分布在儿科、ICU、呼吸内科, 在新生儿科和儿科所占比例最高, 可能与儿科送检率 (31.56%) 高于其它科室有关, 还与婴幼儿免疫力低下、母婴同室、病房环境消毒不彻底等因素有关; ICU、呼吸内科的患者由于住院时间长、长期应用大量广谱抗生素及侵入性操作, 导致交叉感染发生率高。

表 4 1 032 株产 ESBLs 菌株对 18 种抗生素的耐药率 (%)

Tab.4 Resistance rate 1 032 strains of ESBLs-producing pathogenic bacteria against 18 kinds of antibiotics (%)

抗生素	大肠埃希菌(960 株)				肺炎克雷伯菌 (816 株)				产酸克雷伯菌(472 株)			
	ESBLs阳性 (n=600)	ESBLs阴性 (n=360)	χ^2 值	P 值	ESBLs阳性 (n=302)	ESBLs阴性 (n=514)	χ^2 值	P 值	ESBLs阳性 (n=130)	ESBLs阴性 (n=342)	χ^2 值	P 值
氨苄西林	600(100)	274(76)	7.05	0.050	302(100)	490(95)	3.84	0.049	122(94)	144(42)	6.64	0.010
哌拉西林	588(98)	262(73)	6.63	0.030	302(100)	370(72)	7.38	0.025	117(90)	157(46)	7.41	0.027
头孢唑林	576(96)	79(22)	3.84	0.050	296(98)	118(23)	6.64	0.040	82(63)	72(21)	6.65	0.030
头孢曲松	420(70)	36(10)	5.02	0.025	196(65)	175(34)	5.57	0.003	59(45)	19(5.6)	10.6	0.023
复方新诺明	408(68)	162(45)	1.32	0.250	230(76)	247(48)	3.48	0.043	72(55)	96(28)	7.43	0.025
头孢他定	408(68)	24(7)	7.88	0.005	145(48)	25(4.9)	7.05	0.050	59(45)	16(4.7)	7.89	0.020
氨苄西林、舒巴坦	402(67)	36(10)	5.02	0.025	136(45)	40(7.8)	6.62	0.020	57(44)	24(7.0)	8.32	0.017
氨曲南	414(69)	18(5)	6.67	0.012	124(41)	15(2.9)	7.81	0.043	57(44)	10(2.9)	4.32	0.035
头孢吡肟	402(67)	18(5)	7.80	0.006	139(46)	16(3.1)	6.63	0.030	53(41)	9(2.6)	10.7	0.025
庆大霉素	408(68)	155(43)	5.02	0.050	151(50)	134(26)	5.02	0.025	60(46)	79(23)	7.42	0.026
环丙沙星	348(58)	90(25)	3.78	0.043	148(49)	123(24)	7.89	0.047	56(43)	75(22)	3.02	0.041
左氧氟沙星	330(55)	83(23)	10.12	0.002	118(39)	108(21)	10.32	0.008	46(35)	68(20)	6.52	0.026
妥布霉素	216(36)	18(5)	4.23	0.042	97(32)	22(4.3)	6.63	0.010	40(31)	13(3.8)	3.42	0.044
阿米卡星	138(23)	12(3.3)	6.64	0.010	60(20)	15(2.9)	5.02	0.025	23(18)	7(2.1)	3.74	0.037
哌拉西林/他唑巴坦	50(8)	7(1.9)	9.21	0.010	27(9)	6(1.2)	7.21	0.030	8(6)	3(0.9)	8.32	0.017
美罗培南	0(0)	0(0)	—	—	0(0)	0(0)	—	—	0(0)	0(0)	—	—
厄他培南	0(0)	0(0)	—	—	0(0)	0(0)	—	—	0(0)	0(0)	—	—
亚胺培南	0(0)	0(0)	—	—	0(0)	0(0)	—	—	0(0)	0(0)	—	—

注:P 值为产 ESBLs 菌与非产 ESBLs 菌之间的耐药率比较;—,无数据

ESBLs 基因型的种类较多,有 TEM、SHV、OXA 及 CTX-M 型等,大多由广谱酶 TEM-1/TEM-2 及 SHV-1 的活性区经过 1~4 个关键氨基酸突变衍生而来。CTX-M 型酶能水解头孢噻肟、头孢曲松等,不同类型的 ESBLs 对不同的第 3 代头孢菌素有不同的活性^[2]。曾对本院前 10 位抗菌药物进行统计,其中有 6 种均是头孢类,同时用量比达 88%。本次结果显示,肺炎克雷伯氏菌、产酸克雷伯菌对头孢他啶、头孢曲松耐药率达 40% 以上;产 ESBLs 大肠埃希氏菌对头孢曲松、头孢他定耐药率达 68%,第 4 代头孢吡肟也高达 67%。由此看来,广受医生青睐的头孢菌素类抗菌药因 ESBLs 而产生了较为普遍的耐药性,临床医生应根据药敏试验结果及时调整用药^[3],注意疗程、剂量、给药方式,不随意使用广谱抗菌药,做到有的放矢。

本院产 ESBLs 菌株分离率 45.9%,高于文献报道的 35.4%^[4],说明我院产 ESBLs 菌株感染比较严重,应引起临床高度重视。本研究结果显示,产酶株对 β -内酰胺类药物均显示高耐药,对氨基糖苷类、喹诺酮类、磺胺类等药物的耐药率也较高,说明产 ESBLs 菌株存在广泛、多重耐药现象。

综上所述,为了控制医院 ESBLs 阳性菌株的感

染,检验科应把 ESBLs 的检测纳入常规,作好登记及通报工作;感染科应建立细菌耐药监测网,督促临床,及时隔离治疗,严格执行各种消毒隔离措施,避免由工作人员将病菌播散引起患者交叉感染;其次临床医护人员应特别注意洗手^[5],发现耐药菌携带者应暂停接触病人或调离岗位;医生应真正做到谨慎和合理使用抗菌药,避免细菌产生耐药性。

参 考 文 献

- [1] 卓超.广州地区产 CTX-M 型超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的研究[J].中华检验医学杂志,2009,32(11):1117-1119.
Zhuo C. Research for extended spectrum β -lactamase producing CTX-M type of *Escherichia coli* and *K. pneumoniae* bacteria in Guangzhou area[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2009, 32 (11):1117-1119.
- [2] 罗燕萍,张秀菊,徐雅萍,等.产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的分布及其耐药性研究[J].中华医院感染学杂志,2006,16(1):101-104.
- [3] Luo Y P, Zhang X J, Xu Y P, et al. Research for distribution and drug resistance producing extended spectrum β -lactamase of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteria[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2006, 16(1):101-104.

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.09.021

磺达肝癸钠在急性心肌梗死早期未血运重建患者中的应用

王 群, 贾 志, 梁海青, 张云强, 郭 牧, 张丽媛, 刘 玮, 宋 昱
(天津医科大学心血管病临床学院泰达国际心血管病医院 CCU, 天津 300457)

【摘 要】目的: 对比磺达肝癸钠与低分子肝素(Low molecular weight heparin, LMWH)在治疗急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)早期未血运重建患者中的临床疗效与安全性。方法: 入选 302 例未早期血运重建的 AMI 患者, 随机分为磺达肝癸钠组(152 例), LMWH 组(150 例), 观察 2 组 7、30 d 期间的心血管事件以及治疗期间出血的发生率。结果: 磺达肝癸钠组 7 d 内心绞痛、再发心肌梗死、死亡、恶性心律失常、心衰发生率均较 LMWH 组明显减少(8.6% 比 18.7%, 2.6% 比 8.7%, 2.6% 比 8.0%, 3.9% 比 10.0% 与 11.8% 比 21.3%, P 均 <0.05); 磺达肝癸钠组 30 d 内主要不良心脏事件(包括再发心肌梗死/死亡/顽固性心肌缺血)均较 LMWH 组明显减少(3.9% 比 10.0%, 3.9% 比 10.7%, 3.3% 比 13.3% 与 8.6% 比 21.3%, P 均 <0.05); 磺达肝癸钠组出血事件较 LMWH 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 磺达肝癸钠可显著降低未接受早期血运重建 AMI 患者的心血管事件, 而且不增加出血风险。

【关键词】急性心肌梗死; 磺达肝癸钠; 低分子肝素; 抗凝

【中国图书分类法分类号】R541.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-11-17

Application of Fondaparinux in acute myocardial infarction without revascularization at early stage

WANG Qun, JIA Zhi, LIANG Haiqing, ZHANG Yunqiang, GUO Mu, ZHANG Liyuan, LIU Wei, SONG Yu
(Cardiovascular Care Unit, TEDA International Cardiovascular Hospital, Cardiovascular Clinical Institute, Tianjin Medical University)

【Abstract】Objective: To compare the efficacy and safety between Fondaparinux and low molecular weight heparin (LMWH) in treating acute myocardial infarction (AMI) without revascularization at early stage. Methods: Three hundred and two patients with AMI without revascularization at early stage were randomly divided into Fondaparinux group (152 cases) and LMWH group (150 cases). The cardiovascular event and bleeding incidences within 7 d and 30 d after the treatment in both group were observed. Results: The incidences of cardiovascular events (angina, recurrent myocardial infarction, death, vicious arrhythmia, heart failure) within 7 d in Fondaparinux group were obviously lower than those in LMWH group (8.6% vs. 18.7%, 2.6% vs. 8.7%, 2.6% vs. 8.0%, 3.6% vs. 10.0% and 11.8% vs. 21.3%). The incidences of major adverse cardiac events (recurrent myocardial infarction, death, refractory myocardial ischemia) within 30 d in Fondaparinux group were obviously lower than those in LMWH group (3.9% vs. 10.0%, 3.9% vs. 10.7%, 3.3% vs. 13.3% and 8.6% vs. 21.3%). There was no significant difference in incidences of bleeding events between the two groups. Conclusions: Fondaparinux can significantly reduce cardiovascular events without increasing bleeding events in patients with AMI but not undergoing revascularization at early stage.

【Key words】acute myocardial infarction; Fondaparinux; low molecular weight heparin; anti-coagulation

作者介绍: 王 群(1987-), 男, 硕士,

研究方向: 心血管病。

通信作者: 宋 昱, 男, 主任医师, Email: TDSongyu@163.com。

[3] 冯立新, 赵文新, 赵言玲. 2006-2010 年医院抗菌药物使用调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(14): 3014-3016.

Feng L X, Zhao W X, Zhao Y L. Survey analysis for antimicrobial drug use in hospital from 2006 to 2010[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2011, 21(14): 3014-3016.

[4] 马 玲, 吕惠伶, 热孜万. 连续 5 年大肠埃希菌 ESBL 监测及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(17): 1464.

Ma L, Lv H L, Re Z W. Monitoring and analysis of drug resistance of

producing ESBLs of E. coli for five consecutive years[J]. Laboratory Medicine and Clinical, 2009, 6(17): 1464.

[5] 袁 明, 李冬梅. 医务人员手卫生现状观察[J]. 中国消毒学杂志, 2011, 28(3): 440-441.

Yuan M, Li D M. Observation for hand health status of the medical staff [J]. Chinese Journal of Disinfection, 2011, 28(3): 440-441.

(责任编辑: 冉明会)