

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 04. 006

# 某院血流感染大肠埃希菌耐药表型及耐药率研究<sup>\*</sup>

王小龙<sup>1</sup>, 栾旭波<sup>2</sup>

(1. 四川省内江市第二人民医院检验科 641000; 2. 河南省新乡市疾病预防控制中心检验科 453000)

**摘要:**目的 回顾性分析血培养分离的大肠埃希菌耐药表型及耐药率的研究。方法 收集某院 2014—2016 年发热患者 8 225 例信息资料并进行血液培养, 使用 VITEK 2 compact 系统进行菌种鉴定、药敏试验及表型分析, 根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准判读结果。结果 共分离大肠埃希菌 168 株, 占病原菌总数的 21.3%(168/787)。表型分析显示野生型最多, 占 38.1%(64/168), 其次为产 ESBL 型; 药敏结果显示大肠埃希菌对氨苄西林耐药率较高, 为 85.0%(142/168), 对头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星及碳青霉烯类耐药率较低, 在 10% 以下; 产超广谱  $\beta$  内酰胺酶(ESBL)型、产 ESBL(CTX-M)型、氨基糖苷类耐药[ACC(6')]型耐药率较高。结论 血流感染大肠埃希菌较为常见, 产 ESBL 型是其主要耐药表型, 产 ESBL 是其主要的耐药机制, 应根据药敏试验进行抗菌药物治疗。

**关键词:** 大肠埃希菌; 耐药表型; 耐药分析

中图法分类号: R446

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)04-0451-03

## Analysis of resistance phenotype and resistance rate of Escherichia coli bloodstream infection in a hospital<sup>\*</sup>

WANG Xiaolong<sup>1</sup>, LUAN Xubo<sup>2</sup>

(1. Department of Laboratory, the Second People's Hospital of Neijiang, Neijiang, Sichuan 641000, China; 2. Department of Laboratory Center for Disease and Control Prevention of Xinxiang, Xinxiang, Henan 453000, China)

**Abstract:** **Objective** To retrospectively analyze the resistance phenotype and drug resistance rate of Escherichia coli. **Methods** A total of 8 225 cases of fever patients in a hospital from 2014 to 2016 year were collected, and blood culture were carried out VITEK 2 compact system was used to identify strains, test antibiotic sensitivity and analysis resistance phenotype, results were interpreted according to the CLSI rules. **Results** A total of 168 strains of Escherichia coli were isolated at the rate of 21.3%(168/787) for the number of all pathogens. Phenotype analysis results showed that most of the resistance phenotype were wild type at the rate of 38.1%(64/168), the type of ESBL followed. ESBL, ESBL(CTX-M) and ACC(6') had high resistance rate. Antibiotic sensitivity test results showed that the resistance rate of ampicillin was high at 85.0%(142/168) but that of Cefoperazone/sulbactam, amikacin and carbapenem were low and under 10%. **Conclusion** Bloodstream infection of Escherichia coli is common, ESBL is the main resistance phenotype, ESBLs is the main mechanism of drug resistance, anti infection treatment optional antibiotics more empirical, but should be based on drug sensitivity adjustment of medication.

**Key words:** Escherichia coli; resistance phenotype; drug resistance analysis

大肠埃希菌是一种常见的动力阳性革兰阴性杆菌, 其生化反应活跃, 对环境适应能力极强, 存在于各种自然环境及哺乳动物肠道中。除少数血清型可引起肠道感染外, 其他引起的感染多发生于肠外, 如菌血症、胆囊炎、尿道炎、肺炎等<sup>[1-2]</sup>。近年来, 由于各种原因引起的大肠埃希菌耐药性不断上升, 出现多重耐药菌株, 导致临床治疗失败的风险不断增大, 因此更加重视对该菌耐药率的监测。现对近几年临床血流感染大肠埃希菌的耐药表型及耐药率变迁进行分析, 为感染控制与临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集某院各临床科室 2014 年 1 月至 2016 年 12 月送检的血培养并培养出大肠埃希菌的所有病例信息资料(8 225 例), 以及病原菌药敏感测试数据, 剔除重复菌株信息。标准菌株采用大肠埃希菌 ATCC25922。

## 1.2 方法

**1.2.1 血培养** 患者发热时采集血液 8~10 mL 注入血培养瓶, 每例患者至少在不同部位采集双瓶同时进行培养, 培养时间为 5 d。血培养采用 BD9120 全自

<sup>\*</sup> 基金项目: 国际医学研究基金(亚洲区)临床微生物学专项基金资助项目(CNSC-J2011-A3300)。

作者简介: 王小龙, 男, 主管技师, 主要从事临床微生物感染及耐药机制研究。

动血培养仪,培养瓶 Plus Aerobic/F Culture Vials,均购自美国 BD 公司。

**1.2.2 细菌鉴定** 根据血培养瓶肉汤直接涂片及平板生长情况选择相应卡片进行细菌鉴定,大肠埃希菌为革兰阴性杆菌,选择 GN 卡,使用 VITEK 2 compact 鉴定系统进行鉴定,仪器与试剂均购自法国生物梅里埃公司。

**1.2.3 药敏试验及表型分析** 药敏试验采用 MIC 法,药敏卡片为 GN13 卡,使用 VITEK 2 compact 仪器进行药敏试验;头孢唑啉及头孢哌酮/舒巴坦采用 K-B 法进行复核或测试,纸片购自 OXOID 公司,药敏结果的判读参照美国临床实验室标准化协会(CLSI) M100S26 文件。采用梅里埃专家系统对所有大肠埃希菌株进行表型分析,以最优匹配结果为准,无最优匹配则进行复查确认表型。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较使用  $\chi^2$  检验;趋势分析应用 Armitage 线性趋势  $\chi^2$  检验, $\alpha=0.05$ , $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 大肠埃希菌分布情况** 8 225 例标本分离出病原菌 787 株,分离率 9.6%(787/8 225),其中大肠埃希菌 168 株,占 21.3%(168/787)。Armitage 趋势检验显示,随时间增加而逐步上升( $\chi^2=6.402$ , $P<0.025$ ),但大肠埃希菌在病原菌的比例却未逐年提高( $\chi^2=2.292$ , $P>0.25$ ),见表 1。31 个科室送检标本中检出大肠埃希菌,内科检出 101 例,外科 67 例。检出 10 例及以上的科室分别为肝胆外科(25 例)、肾病内科(15 例)、心血管内科(14 例)、消化内科(13 例)、

感染科(12 例),其他科室例数较少。

表 1 各年度血培养阳性率与大肠埃希菌百分率结果比较

| 年度   | 标本量<br>(n) | 病原菌<br>(n) | 阳性率<br>(%) | 大肠埃希菌<br>(n) | 构成比<br>(%) |
|------|------------|------------|------------|--------------|------------|
| 2014 | 2 761      | 236        | 8.5        | 44           | 18.6       |
| 2015 | 2 835      | 273        | 9.6        | 57           | 20.9       |
| 2016 | 2 629      | 278        | 10.6       | 67           | 24.1       |
| 合计   | 8 225      | 787        | 9.6        | 168          | 21.3       |

**2.2 大肠埃希菌耐药表型分布情况** 仅检测到大肠埃希菌 6 种耐药表型,分别为野生型、产超广谱  $\beta$  内酰胺酶型(产 ESBL 型)、产耐酶抑制剂青霉素酶型、产 ESBL(CTX-M 亚型)、氨基糖苷类耐药型[ACC(6')],高产头孢菌素酶型。其中野生型检出率最高,为 38.1%,其次为产 ESBL 型(不包含 CTX-M 亚型),检出率为 25.6%。其他耐药表型检出率较低。不同耐药表型菌株对抗菌药物耐药率差异较大,野生型对多数抗菌药物敏感,产 ESBL 型、产 ESBL(CTX-M 亚型)、ACC(6')型对青霉素类、头孢菌素类、奎诺酮类耐药率均较高。见表 2、3。

表 2 大肠埃希菌耐药表型分布情况(n)

| 耐药表型             | 2014 年 | 2015 年 | 2016 年 | 小计  | 构成比(%) |
|------------------|--------|--------|--------|-----|--------|
| 野生型              | 21     | 20     | 23     | 64  | 38.1   |
| 产 ESBL 型         | 10     | 14     | 19     | 43  | 25.6   |
| 产耐酶抑制剂青霉素酶型      | 3      | 9      | 9      | 21  | 12.5   |
| 产 ESBL(CTX-M 亚型) | 6      | 5      | 10     | 21  | 12.5   |
| ACC(6')          | 3      | 8      | 5      | 16  | 9.5    |
| 高产头孢菌素酶型         | 1      | 1      | 1      | 3   | 1.8    |
| 合计               | 44     | 57     | 67     | 168 | 100.0  |

表 3 不同耐药表型对抗菌药物的耐药结果比较

| 耐药表型             | 阿米卡星 | 氨苄西林 | 氨曲南 | 头孢他啶 | 环丙沙星 | 头孢曲松 | 头孢替坦 | 头孢唑啉 | 厄他培南 |
|------------------|------|------|-----|------|------|------|------|------|------|
| 野生型              | —    | ++   | —   | —    | +    | +    | —    | —    | —    |
| 产 ESBL 型         | —    | ++++ | +++ | ++   | +++  | ++++ | —    | ++++ | —    |
| 产耐酶抑制剂青霉素酶型      | —    | ++++ | —   | —    | +    | —    | —    | —    | —    |
| 产 ESBL(CTX-M 亚型) | —    | ++++ | —   | —    | +++  | ++++ | —    | ++++ | —    |
| ACC(6')          | —    | ++++ | ++  | ++   | +++  | +++  | —    | +++  | —    |

| 耐药表型             | 头孢吡肟 | 庆大霉素 | 亚胺培南 | 左氧氟沙星 | 氨苄西林/舒巴坦 | 复方磺胺甲噁唑 | 妥布霉素 | 哌拉西林/他唑巴坦 | 头孢哌酮/舒巴坦 |
|------------------|------|------|------|-------|----------|---------|------|-----------|----------|
| 野生型              | —    | +    | —    | +     | +        | ++      | —    | —         | —        |
| 产 ESBL 型         | ++   | ++   | —    | +++   | ++       | ++      | —    | —         | —        |
| 产耐酶抑制剂青霉素酶型      | —    | +++  | —    | +     | ++++     | ++      | —    | —         | —        |
| 产 ESBL(CTX-M 亚型) | —    | ++   | —    | ++    | +++      | +++     | +    | —         | —        |
| ACC(6')          | ++   | +++  | —    | +++   | ++++     | +++     | +++  | —         | —        |

注:“—”表示耐药率小于 10%;“+”表示 10%≤耐药率<40%;“++”表示 40%≤耐药率<60%;“+++”表示 60%≤耐药率<90%;“++++”表示耐药率大于或等于 90%。高产头孢菌素酶型菌株数小于 5 不做统计

**2.3 大肠埃希菌耐药率分布情况** 大肠埃希菌 ESBL 菌株检出率为 46.4%(78/168),各年度分别为 43.2%(19/44)、47.4%(27/57)、47.8%(32/67)( $\chi^2=0.201$ , $P>0.5$ ),未随时间增加而逐步上升。大肠埃希菌对氨苄西林的耐药率最高,达 85.0%

(142/168);复方磺胺甲噁唑、头孢曲松、头孢唑啉、环丙沙星、氨苄西林/舒巴坦、左氧氟沙星的耐药率相近,均在 50%左右,差异无统计学意义( $\chi^2=3.358$ , $P=0.645$ ),头孢哌酮/舒巴坦和阿米卡星未检测到耐药株。产 ESBL 菌株的检出率在内科科室和外科科

室相近,分别为 44.6%(45/101)和49.3%(33/67),差异无统计学意义( $\chi^2=0.358,P=0.550$ )。见表 4。

表 4 大肠埃希菌对抗菌药物的耐药率结果比较[% (n)]

| 抗菌药物      | 2014 年<br>(n=44) | 2015 年<br>(n=57) | 2016 年<br>(n=67) | 合计<br>(n=168) |
|-----------|------------------|------------------|------------------|---------------|
| 氨苄西林      | 81.8(36)         | 87.7(50)         | 84.9(56)         | 85.0(142)     |
| 复方磺胺甲噁唑   | 43.2(19)         | 57.9(33)         | 65.6(43)         | 56.9(95)      |
| 头孢曲松      | 47.7(21)         | 59.7(34)         | 59.1(39)         | 56.3(94)      |
| 头孢唑肟      | 50.0(22)         | 54.4(31)         | 53.0(35)         | 52.7(88)      |
| 环丙沙星      | 54.6(24)         | 56.1(32)         | 43.9(29)         | 50.9(85)      |
| 氨苄西林/舒巴坦  | 29.6(13)         | 64.9(37)         | 51.5(34)         | 50.3(84)      |
| 左氧氟沙星     | 52.3(23)         | 56.1(32)         | 40.9(27)         | 49.1(82)      |
| 庆大霉素      | 19.6(13)         | 40.4(23)         | 30.3(20)         | 33.5(56)      |
| 头孢他啶      | 22.7(10)         | 29.8(17)         | 22.7(15)         | 25.2(42)      |
| 庆大霉素      | 34.1(15)         | 3.5(2)           | 36.4(24)         | 24.6(41)      |
| 头孢吡肟      | 15.9(7)          | 24.6(14)         | 18.2(12)         | 19.8(33)      |
| 妥布霉素      | 11.4(5)          | 17.5(10)         | 3.0(2)           | 10.2(17)      |
| 厄他培南      | 2.3(1)           | 14.0(8)          | 9.1(6)           | 9.0(15)       |
| 呋喃妥因      | 2.3(1)           | 8.8(5)           | 6.1(4)           | 6.0(10)       |
| 头孢替坦      | 0.0(0)           | 8.8(5)           | 1.5(1)           | 3.6(6)        |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 0.0(1)           | 3.5(2)           | 1.5(1)           | 1.8(3)        |
| 亚胺培南      | 0.0(2)           | 3.5(3)           | 0.0(0)           | 1.2(2)        |
| 阿米卡星      | 0.0(3)           | 0.0(0)           | 0.0(0)           | 0.0(0)        |
| 头孢哌酮/舒巴坦  | 0.0(4)           | 0.0(0)           | 0.0(0)           | 0.0(0)        |
| ESBL(+)   | 43.2(19)         | 47.4(27)         | 47.8(32)         | 46.4(78)      |

3 讨 论

血流感染是大肠埃希菌引起的主要肠外感染疾病,特别容易发生于免疫功能异常的患者,如肿瘤化疗、器官移植、艾滋病等。本研究结果表明,大肠埃希菌血流感染主要发生于肝胆外科、消化内科、心血管内科、感染科,可能与患者低蛋白、置入术、感染等因素相关。有研究报道,患者非恶性疾病、抗菌药物暴露、高龄、低蛋白、置管、高血压等因素是发生大肠埃希菌血流感染的危险因素<sup>[3-4]</sup>。其与本研究结果相似。近 3 年该院血流感染阳性率有增加趋势,可能与更多的介入操作有关,大肠埃希菌在革兰阴性菌感染中比例最高,但其所占比例相对稳定,与有关研究相似<sup>[5]</sup>。本研究耐药表型结果显示,引起血流感染的大肠埃希菌野生型(未检出任何耐药表型)所占比较约为 40%。刘素玲等<sup>[6]</sup>报道大肠埃希菌耐药表型野生株所占比例在 15%以下,血流感染大肠埃希菌与其他标本分离的菌株在耐药表型方面存在差异,原因尚不明确,值得进一步研究。产 ESBL(包括 CTX-M 型)是其主要的耐药表型,约占 40%,其他耐药表型检出率则相对较少。

产 ESBL 是大肠埃希菌主要的耐药机制,产酶株是医源性感染的主要病原菌之一。王飞等<sup>[7]</sup>报道大肠埃希菌产 ESBL 株检出率为 40%~70%,不同标本分离株的产酶率也存在差异,但血液分离株产酶率较低。本研究结果显示血流感染分离株产酶率为 46.4%。本研究对 19 种抗菌药物的耐药监测发现氨苄西林的耐药率接近 90%,远高于其他种类的抗菌药

物,耐药率前 2 位为氨苄西林和复方磺胺甲噁唑,与有关报道相同<sup>[8]</sup>。本研究有 6 种抗菌药物的耐药率约为 50%,有 7 种抗菌药物的耐药率低于 10%,头孢哌酮/舒巴坦与阿米卡星未检出耐药菌株,重症菌血症患者可以应用这 2 种药物进行经验性治疗。一些同种类型的药物耐药率却存在明显差异,如亚胺培南与厄他培南、头孢他啶与头孢曲松,可能与临床习惯用药有关<sup>[9]</sup>。产 ESBL 株耐药率明显高于非产酶株,有研究显示产 ESBL 株对阿米卡星、亚胺培南、美罗培南非常敏感<sup>[10]</sup>。

综上所述,大肠埃希菌引起的血流感染较严重,病死率较高,及时有效的抗感染治疗对预后尤为重要,虽然产 ESBL 菌株耐药率较高,但对碳青霉烯类依然保持较高的敏感率。药敏试验报告作为最终的用药参考具有不可替代的作用,但根据耐药监测数据经验性使用抗菌药物可防止病情恶化,如何提高药敏试验的准确性、缩短检测报告时间仍是微生物检验人员需要思考的问题。

参考文献

[1]

MANNING S, LAUTENBACH E, TOLOMEO P, et al. Risk factors for infection with Escherichia coli in nursing home residents colonized with fluoroquinolone-resistant E. coli[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2015, 36(5): 575-577.

[2]

WOODWARD S. E. coli: a brief overview[J]. Br J Nurs, 2015, 24(3): 158-160.

[3]

陈丽莉, 冯旺珠. 影响大肠埃希菌血流感染患者预后及发生 ESBLs 的危险因素分析[J]. 江苏医药, 2016, 35(18): 1971-1974.

[4]

SARASHINA T, YOSHIDA M, LGUCHI A, et al. Risk factor analysis of bloodstream infection in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2013, 35(1): 76-80.

[5]

RODRIGUEZ-BANO J, DE CUETO M, RETAMAR P, et al. Current management of bloodstream infections[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(7): 815-829.

[6]

刘素玲, 侯铁英, 陈柳勤, 等. 大肠埃希菌表型及耐药趋势分析[J]. 新乡医学院学报, 2012, 28(7): 553-555.

[7]

王飞, 李勃, 张凡雄. 不同标本分离大肠埃希菌耐药状况分析[J]. 中国消毒学杂志, 2016, 19(8): 809-810.

[8]

丁福艳. 2015 年大肠埃希菌耐药性及耐药机制分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 20(8): 242.

[9]

赵静, 马艳丽, 宁美英, 等. 我院 2012—2014 年抗菌药物用量与大肠埃希菌耐药率的相关性分析[J]. 中国药房, 2016, 23(5): 608-612.

[10]

CANTAS L, SUER K, GULER E. High emergence of ESBL-producing E. coli cystitis: time to get smarter in Cyprus[J]. Front Microbiol, 2016, 6(7): 1446-1449.