

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 24. 012

重庆地区胎膜早破孕妇胎膜分离菌的分布及耐药特征分析

贺 潇,李秋红,李春莉[△]

重庆市妇幼保健院检验科,重庆 401174

摘 要:**目的** 分析重庆地区 2015—2018 年胎膜早破(PROM)孕妇胎膜分离菌的分布及耐药特征。**方法** 收集该院 2015—2018 年收治的 PROM 孕妇 8 393 例作为研究对象,采集胎膜标本进行菌株分离培养、鉴定和药敏试验,分析 2015—2018 年胎膜分离菌的分布情况及对常见抗菌药物的耐药率。**结果** 8 393 例 PROM 孕妇中,胎膜分离菌培养阳性率为 50.7%。2015—2018 年胎膜分离菌以革兰阴性菌为主,占 76.08%,分离的主要革兰阴性菌为大肠埃希菌,主要革兰阳性菌为粪肠球菌。大肠埃希菌产超广谱 β 内酰胺酶菌株检出率为 17.92%。大肠埃希菌对四环素、氨苄西林、哌拉西林、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、头孢唑啉耐药率较高;粪肠球菌对红霉素、四环素、利福平和环丙沙星的耐药率较高;无乳链球菌对克林霉素、红霉素和四环素耐药率较高。**结论** 2015—2018 年重庆地区 PROM 孕妇胎膜分离菌培养阳性率较高,胎膜分离菌以大肠埃希菌为主,临床应根据药敏试验结果合理选用抗菌药物。

关键词:胎膜早破; 孕妇; 病原菌; 耐药性

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)24-3597-04

Analysis of the distribution and drug resistance characteristics of bacteria isolated from fetal membranes of pregnant women with premature rupture of membranes in Chongqing area

HE Xiao,LI Qiuhong,LI Chunli[△]

Department of Clinical Laboratory,Chongqing Health Center for Women and Children,Chongqing 401174,China

Abstract:**Objective** To analyze the distribution and drug resistance characteristics of bacteria isolated from fetal membranes of pregnant women with premature rupture of membranes (PROM) in Chongqing area from 2015 to 2018. **Methods** A total of 8 393 cases of PROM pregnant women admitted to the hospital from 2015 to 2018 were selected as the research objects,and fetal membrane samples were collected for strain isolation,culture,identification and drug sensitivity test. Analyzed the distribution of bacteria isolated from fetal membranes from 2015 to 2018 and their resistance to common antibacterial drugs. **Results** Among 8 393 pregnant women with PROM,the positive rate of fetal membranes bacterial culture was 50.7%. From 2015 to 2018,the bacteria isolated from fetal membranes were mainly gram-negative bacteria,accounting for 76.08%. The main gram-negative bacteria was Escherichia coli,and the main gram-positive bacteria was Enterococcus faecalis. The detection rate of Escherichia coli strains producing extended-spectrum β -lactamase was 17.92%. The resistance rates of Escherichia coli to tetracycline,ampicillin,piperacillin,trimethoprim sulfamethoxazole and cefazolin were high. The resistance rates of Enterococcus faecalis to erythromycin,tetracycline,rifampicin and ciprofloxacin were high. The resistance rates of Streptococcus agalactiae to clindamycin,erythromycin and tetracycline were high. **Conclusion** From 2015 to 2018,the positive rate of fetal membranes bacterial culture in PROM pregnant women in Chongqing is high,and the bacteria isolated from fetal membranes are mainly Escherichia coli. The clinical application of antimicrobial drugs should base on the results of drug sensitivity test.

Key words:premature rupture of membranes; pregnant women; pathogen; drug resistance

胎膜早破(PROM)是指胎膜在临产前发生的自发性破裂,依据发生的孕周分为足月 PROM 和未足月 PROM(PPROM)。单胎足月 PROM 发生率为 8%,单胎 PPRM 发生率为 2%~4%,双胎 PPRM 发生率为 7%~20%,PPROM 是早产的主要原因之一^[1-3]。PROM 的常见并发症包括宫内感染、绒毛膜

羊膜炎,进而导致母体产褥期感染、早产,新生儿感染、败血症等^[1-2]。研究报道,预防性应用抗菌药物可有效延长 PPRM 的妊娠期,减少绒毛膜羊膜炎的发生率,降低破膜后 48 h 内和 7 d 内的分娩率,降低新生儿感染率及新生儿头颅超声检查的异常率^[4-5]。本研究探讨了重庆地区 2015—2018 年 PROM 孕妇胎

膜分离菌的分布及耐药情况, 以期为临床预防性使用抗菌药物提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2015—2018 年收治的 PROM 孕妇 8 393 例, 其中单胎足月 PROM 7 151 例, 单胎 P PROM 1 074 例, 双胎 PROM 168 例。根据《妇产科学》第 9 版的相关内容^[6], PROM 孕妇纳入标准: 妊娠≥28 周, 临产前胎膜发生自然破裂, 胰岛素样生长因子结合蛋白-1 阳性。绒毛膜羊膜炎诊断标准^[6]: (1) 孕妇体温≥38℃; (2) 阴道分泌物异味; (3) 胎心率增快(≥160 次/分); (4) 孕妇外周血白细胞计数≥15×10⁹/L; (5) 子宫呈激惹状态。宫体有压痛、孕妇体温升高的同时伴有上述(2)~(5)项中任意 1 项者可诊断绒毛膜羊膜炎。

1.2 仪器与试剂 BD Phoenix 100 全自动细菌鉴定/药敏系统及配套试剂, 生物安全柜, 恒温 CO₂ 培养箱。质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC12657、金黄色葡萄球菌 ATCC25923、B 族链球菌 ATCC12386 均购自中华人民共和国国家卫生健康委员会临床检验中心。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 在分娩时选取远离胎膜破裂处的胎膜, 消毒表面羊膜, 用无菌血管钳去除表面羊膜, 取下层绒毛膜, 放入无菌容器中。

1.3.2 菌株分离培养、鉴定和药敏试验 按照《全国临床检验操作规程》第 4 版^[7]的相关要求将胎膜置于 TH 增菌肉汤, 然后转种至血平板和巧克力平板,

37℃、5% CO₂ 培养 48 h 后进行分离、鉴定。首选 BD Phoenix 100 全自动细菌鉴定/药敏系统及其配套药敏板进行药敏试验, 嗜血杆菌、卡他莫拉菌等无法采用仪器检测时采用纸片扩散法(黏液性菌株等用仪器检测不准确时应采用纸片扩散法)进行检测。药敏试验结果根据美国临床和实验室标准协会(CLSI)相关标准进行判定。根据 CLSI 推荐的纸片扩散法、酶抑制剂增强确证试验检测大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌中产超广谱β内酰胺酶(ESBLs)菌株。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用χ²检验或 Fisher 确切概率法。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PROM 孕妇胎膜分离菌培养阳性情况 8 393 例 PROM 孕妇中, 胎膜分离菌培养阳性数为 4 255 例, 阳性率为 50.7%, 2015—2018 年胎膜分离菌培养阳性率分别为 63.8%、56.8%、47.9% 和 40.1%, 差异有统计学意义(χ²=136.4, P<0.001)。

2.2 病原菌分布情况 2015—2018 年胎膜分离菌以革兰阴性菌为主, 占 76.08%(3 237/4 255); 2015—2018 年革兰阴性菌分离率分别为 66.73%、70.50%、79.98%、87.61%, 呈逐年增加趋势。2015—2018 年革兰阳性菌分离率分别为 32.97%、28.64%、18.76%、11.24%, 呈逐年下降趋势。胎膜分离的主要革兰阴性菌为大肠埃希菌, 主要革兰阳性菌为粪肠球菌。见表 1。

表 1 2015—2018 年病原菌分布情况

病原菌	2015 年(n=1 019)		2016 年(n=1 166)		2017 年(n=1 029)		2018 年(n=1 041)	
	株数(n)	构成比(%)	株数(n)	构成比(%)	株数(n)	构成比(%)	株数(n)	构成比(%)
革兰阴性菌	680	66.73	822	70.50	823	79.98	912	87.61
大肠埃希菌	591	58.00	741	63.55	751	72.98	825	79.25
肺炎克雷伯菌	17	1.67	22	1.89	33	3.21	29	2.79
恶臭假单胞菌	11	1.08	3	0.26	5	0.49	7	0.67
其他	61	5.99	56	4.80	34	3.30	51	4.90
革兰阳性菌	336	32.97	334	28.64	193	18.76	117	11.24
粪肠球菌	73	7.16	73	6.26	57	5.54	43	4.13
表皮葡萄球菌	46	4.51	38	3.26	20	1.94	0	0.00
无乳链球菌	42	4.12	43	3.69	44	4.28	27	2.59
其他	175	17.17	180	15.44	72	7.00	47	4.51
真菌	3	0.29	10	0.86	13	1.26	12	1.15
白色假丝酵母菌	2	0.20	6	0.51	8	0.78	8	0.77
其他	1	0.10	4	0.34	5	0.49	4	0.38

2.3 大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药性 2015—2018 年, 胎膜分离的大肠埃希菌产 ESBLs 菌株检出

率为 17.92%(521/2 908)。未分离出对亚胺培南和美罗培南耐药的大肠埃希菌,除此之外,大肠埃希菌对阿米卡星最敏感,其次为哌拉西林/他唑巴坦和头孢他啶。大肠埃希菌对四环素、氨苄西林、哌拉西林、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、头孢唑啉耐药率较高。除 2017 年外,大肠埃希菌对氨苄西林/舒巴坦的耐药率有逐年增高的趋势($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2015—2018 年大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	χ^2	P
阿米卡星	0.68	0.00	0.00	0.12	—	0.999
庆大霉素	25.31	27.13	21.44	24.24	1.021	0.796
氨苄西林	63.67	65.05	62.72	68.61	0.915	0.822
哌拉西林	57.96	62.62	54.59	66.55	3.554	0.314
阿莫西林/克拉维酸	3.27	7.83	6.92	9.94	3.994	0.262
氨苄西林/舒巴坦	10.75	31.71	29.03	41.94	24.586	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦	1.50	0.27	0.00	0.12	—	0.331
头孢唑啉	—	45.07	43.81	38.42	1.022	0.600
头孢他啶	4.08	4.32	3.46	5.09	0.526	0.913
头孢噻肟	19.46	16.60	16.11	17.82	0.346	0.951
头孢吡肟	11.70	12.96	12.52	15.64	0.771	0.856
氨基南	9.25	10.53	7.99	10.67	0.767	0.857
亚胺培南	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
美罗培南	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
左氧氟沙星	18.37	19.70	16.91	19.88	0.443	0.931
环丙沙星	19.18	20.51	17.44	20.12	0.563	0.905
氯霉素	15.37	15.92	13.98	15.27	0.157	0.984
甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	47.07	48.72	46.87	49.58	0.270	0.966
四环素	67.35	68.96	68.18	71.52	0.655	0.884

注:—表示无数据。

2.4 主要革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药性
2015—2018 年胎膜分离的主要革兰阳性菌为粪肠球菌,其次为无乳链球菌。粪肠球菌对红霉素、四环素、利福平和环丙沙星的耐药率较高,而对利奈唑胺、替考拉宁、万古霉素尚未发现耐药,见表 3。无乳链球菌对青霉素、万古霉素、利奈唑胺、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑尚未发现耐药,但对克林霉素、红霉素和四环素耐药率较高,均>69.00%,见表 4。

表 3 2015—2018 年粪肠球菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	χ^2	P
青霉素	0.00	4.11	0.00	0.00	—	—
替考拉宁	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
万古霉素	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
利奈唑胺	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
红霉素	94.52	100.00	96.49	95.35	8.377	0.039
环丙沙星	20.55	34.25	45.61	44.19	16.955	0.001
利福平	94.52	75.34	89.47	100.00	38.128	<0.001
四环素	87.67	79.45	82.46	83.72	3.066	0.382

注:—表示无数据。

表 4 2015—2018 年无乳链球菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	χ^2	P
青霉素	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
万古霉素	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
利奈唑胺	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
红霉素	80.95	76.74	90.91	77.78	8.344	0.039
克林霉素	78.57	69.77	79.55	70.37	4.296	0.213
甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
四环素	83.33	72.09	72.73	85.19	8.335	0.040

注:—表示无数据。

3 讨 论

本研究分析了重庆地区 2015—2018 年 PROM 孕妇胎膜分离菌的分布和耐药性情况,结果表明,2015—2018 年胎膜分离菌培养阳性率逐年降低,总分离率为 50.7%,可能与标本采集和实验操作的不断规范相关,从而极大程度减少了部分皮肤定植菌的污染。2015—2018 年胎膜分离菌均以革兰阴性菌为主,革兰阴性菌以大肠埃希菌为主,而革兰阳性菌以粪肠球菌为主,与相关报道的胎膜分离菌前 4 位(大肠埃希菌、白色假丝酵母菌、无乳链球菌和金黄色葡萄球菌)的结果不一致^[8],考虑和地区差异、卫生条件差异等有关。据文献[9-10]报道,大肠埃希菌产 ES- BLs 菌株检出率在 50%以上,而本研究发现胎膜分离的大肠埃希菌产 ESBLs 菌株检出率为 17.92%,明显低于血液中的检出率^[11],考虑结果差异与研究人群及分离部位不同有关。

有研究报道,医院分离的大肠埃希菌对亚胺培南、美罗培南和哌拉西林/舒巴坦的耐药率约为 2%,对头孢他啶的耐药率达 60%以上,对左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率约为 70%^[10],而本研究 2015—2018 年胎膜分离的大肠埃希菌暂未发现对亚胺培南、美罗培南耐药的菌株,且对常见抗菌药物的耐药率明显低于从血液中和女性生殖道中分离出的大肠埃希菌^[8-11]。上述差异可能与不同地区的用药特点、耐药性差异,以及分离部位不同有关。2015—2018 年胎膜中分离的粪肠球菌对四环素、利福平、环丙沙星和红霉素的耐药率相对较高,高于从女性生殖道分离的粪肠球菌^[11],低于从孕妇血液中分离的粪肠球菌^[12],同时本研究暂未发现耐万古霉素的粪肠球菌,青霉素类抗菌药物目前对胎膜分离的粪肠球菌保持较高的敏感性,临床可选择使用。2010 年美国疾病控制与预防中心推荐,生产时选择性使用青霉素或氨苄西林是预防新生儿无乳链球菌感染的有效措施,红霉素和克林霉素为备选用药^[13]。本研究发现,无乳链球菌对四环素、红霉素和克林霉素的耐药率达 69.00%以上,尚未发现对青霉素、万古霉素、利奈唑胺、甲氧苄啶-磺胺甲

噁唑耐药的菌株,与吴丽娟等^[14]的研究结果一致,因此,临床医师应避免将红霉素、克林霉素、四环素作为备选药物,而对青霉素过敏患者应根据药敏结果选择合适的抗菌药物。2015 年《胎膜早破诊断与处理指南》中提出除针对 B 族溶血链球菌治疗外,推荐用于 PROM 孕妇胎膜感染的有效抗菌药物治疗方案主要为氨苄西林联合红霉素静脉滴注 48 h,然后改为口服阿莫西林联合肠溶红霉素连续治疗 5 d^[15]。而本研究耐药性分析结果显示,氨苄西林和红霉素耐药率均较高,因此,上述方案对本地区 PROM 孕妇可能不适用,也提示临床医师应根据各地区的耐药分析结果选择用药方案。

PROM 是诱发早产的主要原因,其常见并发症为孕妇感染和新生儿感染。预防性使用抗菌药物可有效降低孕妇和新生儿感染率。根据本研究结果,在对 PROM 孕妇进行感染诊断时,应积极留取胎膜标本进行微生物培养鉴定和药敏分析,根据药敏结果合理使用抗菌药物。此外,由于我国抗菌药物耐药较为严重,经验性用药时不能盲目照搬指南,应根据各地区的耐药监测分析结果调整方案。

参考文献

[1] American College of Obstetricians, Gynecologists. Practice Bulletin no. 139: premature rupture of membranes[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(4): 918-930.

[2] THOMSON A J. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24⁺⁰ weeks of gestation: green-top guideline No. 73[J]. BJOG, 2019, 126(9): e152-e166.

[3] DI RENZO G C, ROURA L C, FACCHINETTI F, et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24(5): 659-667.

[4] KENYON S L, TAYLOR D J, TARNOW-MORDI W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group[J]. Lancet, 2001, 357(9261): 979-988.

[5] KENYON S, BOULVAIN M, NEILSON J P. Antibiotics for preterm rupture of membranes[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 8(12): CD001058.

[6] 谢辛, 孔北华, 段涛, 等. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 154-156.

[7] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 618-673.

[8] 杨坤祥, 钟泽艳, 黄雪霞. 胎膜早破生殖道感染病原菌构成及耐药分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(15): 2206-2208.

[9] 刘文森, 李刚, 贾伟, 等. 中国西部地区脑脊液细菌分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(9): 1117-1122.

[10] 王梁敏, 季坤, 史利卿, 等. 2015—2017 年医院临床分离菌分布特征及耐药情况动态分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(24): 3738-3741.

[11] 张小江, 谢秀丽, 孙宏莉, 等. 北京协和医院 1990—2009 年女性生殖道细菌感染常见病原菌及其耐药性监测[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(8): 621-624.

[12] 区雪婷, 潘兴飞, 周力阳. 孕产妇血流感染 111 例的临床特征及病原菌分布[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(1): 18-22.

[13] VERANI J R, MCGEE L, SCHRAG S J. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010 [J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(10): 1-31.

[14] 吴丽娟, 王飞玲, 邹建话, 等. 妊娠晚期 B 族链球菌筛查对妊娠结局的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(3): 154-159.

[15] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎膜早破的诊断与处理指南[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(1): 3-8.

(收稿日期: 2020-03-26 修回日期: 2020-10-19)

(上接第 3596 页)

[9] VAN DEN BOOGAARD E, VISSENBERG R, LAND J A, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review[J]. Hum Reprod Update, 2011, 17(5): 605-619.

[10] 王小菊, 龙燕, 蔺莉. 甲状腺自身抗体与妊娠期甲状腺功能异常的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(8): 870-874.

[11] 王丽霞, 赵文娟, 彭伟, 等. 妊娠早期妇女碘营养及甲状腺自身抗体与甲状腺功能减退症的关系[J]. 青岛大学医学

院学报, 2015, 51(6): 697-700.

[12] KOREVAAR T I M, POP V J, CHAKER L, et al. Dose dependency and a functional cutoff for TPO-antibody positivity during pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(2): 778-789.

[13] 郭艾, 刘纯. 从 TPOAb 阳性值探讨妊娠期甲状腺功能正常取值范围[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(12): 1740-1744.

(收稿日期: 2020-03-19 修回日期: 2020-09-22)