

- [4] 于晓会,王薇薇,滕卫平,等.左旋甲状腺素治疗妊娠期亚临床甲减妇女对后代神经智力发育影响的前瞻性研究[J].中华内分泌代谢杂志,2010,26(11):922-925.
- [5] 孔丽丽,周金华,黄沁.妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症的早期治疗对妊娠结局的影响[J].实用妇产科杂志,2014,30(12):937-939.
- [6] 景蓉,李秀琴.妊娠期甲状腺功能减退与妊娠期糖尿病对妊娠结局的影响及相关性分析[J].解放军医药杂志,2017,29(8):66-71.
- [7] EMET T,USTUNER I,GUVEN S G,et al. Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes[J]. Arch Gynecol Obstet,2013,288(1):49-55.
- [8] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:36-37.
- [9] 王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:207.
- [10] 华彩红,郝尚辉,尹山兰,等.妊娠合并亚临床甲状腺功能减退者血清 FGF-21 及与血脂异常[J].中国计划生育学杂志,2019,22(4):508-510.
- [11] BOJARSKA-SZMYGIN A,JANICKI K,PIETURA R,et al. Changes in TSH receptor antibody levels (TRAb) as markers of effectiveness of various therapies in Graves-Basedow's disease[J]. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med,2003,58(1):248-253.
- [12] 杨琴,冯红,陈勇.妊娠期糖尿病合并甲状腺功能减退对孕妇肾功能及脂代谢的影响[J].实用医院临床杂志,2019,16(4):29-32.
- [13] 李新玲.妊娠期 SCH 患者 Hcy、叶酸及血脂代谢变化与患者 TSH 水平的关系[J].实验与检验医学,2018,36(3):409-411.
- [14] 胥柯,边德志,王春雷,等.妊娠期妇女甲状腺功能与血脂水平相关性研究[J].中国医药导报,2018,15(11):91-94.
- [15] KALTENBACH T E, GRAETER T, OEZTUERK S, et al. Thyroid dysfunction and hepatic steatosis in overweight children and adolescents[J]. Pediatr Obes, 2017, 12(1):67-74.
- [16] 袁卓.妊娠期甲状腺功能异常患者血脂及血糖代谢情况[J].中国妇幼保健,2017,32(9):1874-1876.
- [17] 蔡秀丽,孙珍妮,陆大春.妊娠期甲状腺功能减退妇女血脂及血糖变化的研究[J].实用临床医药杂志,2016,20(13):216-217.
- [18] 郭媛,张广意,马淑琴.妊娠期亚临床甲状腺功能减退症与妊娠结局关系的研究[J].宁夏医科大学学报,2018,40(5):593-596.
- [19] 庄咏梅,孙丽洲.妊娠晚期合并亚临床甲状腺功能减退症对妊娠和胎儿影响的临床分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2016,22(8):1012-1014.
- [20] AJMANI S N, AGGARWAL D, BHATIA P, et al. Prevalence of overt and subclinical thyroid dysfunction among pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome[J]. J Obstet Gynaecol India, 2014, 64(2):105-110.

(收稿日期:2020-10-07 修回日期:2021-05-02)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.12.039

天津市某三级医院 2015—2019 年尿路致病性大肠埃希菌的耐药变迁

魏寒松,王永宁,王瑞文,薛 郡,陈曼萍

天津市宁河区医院检验科,天津 301500

摘要:目的 回顾性分析某三级医院临床患者尿样本中分离的大肠埃希菌耐药情况,评估其耐药趋势变化,为尿路感染诊疗提供理论依据。方法 收集 2015 年 1 月至 2019 年 12 月疑似尿路感染患者的尿样本进行尿培养和药敏试验。用 Vitek 2 Compact 进行细菌鉴定和药敏试验,将所有大肠埃希菌分离株的耐药数据纳入该研究。结果 尿路致病性大肠埃希菌(UPEC)所致尿路感染人群以老年人为主,年龄段分布以 50~<70 岁年龄段为主。UPEC 耐药率最高的抗菌药物分别为氯苄西林、环丙沙星、左氧氟沙星和复方磺胺甲噁唑,分别为 87.80%,71.40%,67.50%,64.70%。耐药率最低的抗菌药物为美罗培南、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦。所检测的抗菌药物中,哌拉西林、头孢唑林、头孢呋辛、呋喃妥因 5 年间的耐药率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 大肠埃希菌所致泌尿道感染以 50 岁以上老年人为主,UPEC 对氟喹诺酮类抗菌药物耐药率较高,临床上在治疗尿路感染时应当参考药敏结果给予合适的药物,在经验性治疗时要慎重选择氟喹诺酮类药物。

关键词:尿路感染; 大肠埃希菌; 耐药; 左氧氟沙星**中图分类号:**R446.5**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2021)12-1792-04

大肠埃希菌与人和多种动物的肠道内和肠外感 染密切相关。目前,已经鉴定出 3 种肠外致病性大肠

埃希菌,包括新生儿脑膜炎大肠埃希菌、脓毒症大肠埃希菌和尿路致病性大肠埃希菌(UPEC),分别与新生儿脑膜炎、全身性感染和尿路感染有关^[1-2]。UPEC引起90%左右社区获得性和50%以上医院获得性泌尿道感染(UTI)。大多数病例报道来自妇女、儿童、老年人和免疫功能低下患者^[3]。普遍认为,粪便菌群是UPEC的主要来源^[4]。在医院的住院患者,当存在免疫缺陷、留置导尿管和暴露过多的抗菌药物时,可能也会导致大肠埃希菌引起尿路感染,然而,医院获得性尿路感染中大肠埃希菌通常认为其不是主要致病菌。几项研究显示并证明,抗菌药物耐药每年都在不断增加^[5]。根据美国感染病学学会建议,本地区抗菌药物耐药特征应该考虑到在社区医疗中尿培养属于非常规开展的检验项目,大多数社区获得性UTI的治疗都以经验性为主。因此,细菌耐药率惊人增长的主要原因是由于不适当的抗菌药物治疗时间和剂量、随意的抗菌药物处方、大量的抗菌药物成为随处可以获得的非处方药及在畜牧业中的大量使用^[6]。目前,多重耐药菌菌株数量已经逐步增多,这对临床医生确定最佳治疗方案是真正的挑战。本研究旨在连续收集近5年来疑似尿路感染患者送检尿液样本中分离的大肠埃希菌,观察患者的科室分布、年龄段分布情况和临床常用抗菌药物耐药率的变化趋势,为临床医生了解泌尿道分离的大肠埃希菌耐药情况提供数据支持,为临床诊疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料来源 收集医院2015—2019年各科室疑似尿路感染患者送检的尿培养样本,按照《全国临床检验操作规程》第4版相关程序处理样本,分离大肠埃希菌。所有菌株为连续分离的非重复分离株,并对菌株鉴定到种,同一患者只取第1次分离株作为统计数据。

1.2 仪器与试剂 哥伦比亚血琼脂平板、麦康凯琼脂平板购自梅里埃上海生物制品有限公司。Vitek 2 compact全自动微生物鉴定系统、GN鉴定卡、AST-GN09药敏卡购自法国生物梅里埃公司。MJX-250BⅢ培养细菌培养箱购自天津泰斯特仪器有限公司。质控菌株霍氏肠杆菌(ATCC700323,鉴定卡质控)、大肠埃希菌(ATCC25922、ATCC35218药敏卡质控)、肺炎克雷伯菌(ATCC700603,肺炎克雷伯菌)均购自天津市临床检验中心。

1.3 细菌鉴定和药敏试验方法 所有样本同时接种哥伦比亚血琼脂平板和麦康凯琼脂平板,35℃有氧环境培养24~48 h。分纯后的大肠埃希菌使用生物梅里埃 Vitek 2 Compact 微生物鉴定药敏分析系统 GN 鉴定卡鉴定到种,使用 AST-GN09 药敏卡进行药敏

试验。参照鉴定仪器与药敏试剂推荐的质控菌株 ATCC5922、ATCC 35218 大肠埃希菌,ATCC700603 肺炎克雷伯菌对细菌鉴定与药敏进行质控,质控在控时记录鉴定和药敏结果。

1.4 统计学处理 采用 WHONET5.6、SPSS22.0 软件进行数据统计分析。多个样本率的比较使用行×列表 χ^2 检验进行分析。

2 结果

2.1 大肠埃希菌的科室分布情况 2015—2019 年尿路感染患者分离的 362 株致病性大肠埃希菌分布最多的科室为神经内科、呼吸内科、内分泌科和儿科,构成比分别为 15.75%、14.92%、13.81%、9.12%。见表 1。

表 1 2015—2019 年尿路感染大肠埃希菌科室分布和构成比

科室	菌株数(株)	构成比(%)
神经内科	57	15.75
呼吸内科	54	14.92
内分泌肾病科	50	13.81
儿科	33	9.12
肿瘤科	32	8.84
泌尿外科	24	6.63
重症医学科	22	6.08
门诊	20	5.52
消化科	19	5.25
心血管内科	12	3.31
神经外科	11	3.04
其他	28	7.73
合计	362	100.00

2.2 年龄分布和构成比 尿培养中分离到致病性大肠埃希菌菌株的人群以老年人为主,年龄段分布以 60~<70 岁、50~<60 岁、70~<80 岁年龄段为主,构成比分别为 22.93%、22.10%、18.51%。见表 2。

表 2 2015—2019 年尿路感染大肠埃希菌年龄分布和构成比

年龄(岁)	菌株数(株)	构成比(%)
<1	7	1.93
1~<10	26	7.18
10~<20	6	1.66
20~<30	19	5.25
30~<40	10	2.76
40~<50	23	6.35
50~<60	80	22.10
60~<70	83	22.93

续表 2 2015—2019 年尿路感染大肠埃希菌年龄分布和构成比

年龄(岁)	菌株数(株)	构成比(%)
70~<80	67	18.51
≥80	41	11.33
总计	362	100.00

2.3 5 年耐药变化情况 尿路致病性大肠埃希菌近 5 年来耐药率最高的抗菌药物分别为氨苄西林、环丙沙星、左氧氟沙星和复方磺胺甲噁唑,分别为 87.80%、71.40%、67.50%、64.70%。耐药率最低的

抗菌药物为美罗培南、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦,此 3 种抗菌药物未检出耐药菌株。所有检测的抗菌药物中,哌拉西林、头孢唑林、头孢呋辛、呋喃妥因 4 种药物 5 年间的耐药率比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中哌拉西林、头孢唑林、头孢呋辛的耐药率 2017 年最高,分别为 73.20%、68.40%、67.90%,呋喃妥因的耐药率 2015 年最高(7.20%);哌拉西林、呋喃妥因耐药率 2018 年最低,分别为 50.00%、2.10%,头孢唑林、头孢呋辛耐药率 2019 年最低,分别为 47.9%、46.50%。见表 3。

表 3 2015—2019 年尿路感染中大肠埃希菌耐药率情况

抗菌药物	2015 年($n=83$)	2016 年($n=71$)	2017 年($n=57$)	2018 年($n=48$)	2019 年($n=101$)	总计($n=360$)	P
氨苄西林	88.00	88.70	93.00	91.70	81.90	87.80	0.135
环丙沙星	67.50	73.20	71.90	68.80	74.50	71.40	0.545
左氧氟沙星	65.10	71.80	68.40	62.50	68.30	67.50	0.510
复方磺胺甲噁唑	67.50	74.60	66.70	60.40	56.40	64.70	0.143
哌拉西林	67.50	71.40	73.20	50.00	52.10	62.70	0.020
头孢唑林	63.90	64.80	68.40	52.10	47.90	58.90	0.047
头孢呋辛	63.90	63.40	67.90	54.20	46.50	58.20	0.005
氨苄西林/舒巴坦	62.70	63.40	53.60	50.00	42.60	54.30	0.344
庆大霉素	55.40	62.00	47.40	52.10	45.70	52.40	0.266
头孢曲松	49.40	50.70	56.10	50.00	38.60	47.80	0.108
妥布霉素	15.70	22.50	19.30	27.10	21.30	20.70	0.336
氨基糖苷	25.30	18.30	19.30	14.60	17.00	19.30	0.421
头孢吡肟	22.90	18.30	21.10	14.60	13.90	18.10	0.873
头孢他啶	7.20	8.50	8.90	6.20	7.90	7.80	0.193
呋喃妥因	7.20	5.60	3.50	2.10	3.20	4.50	0.035
阿米卡星	2.40	5.60	3.50	4.20	2.00	3.30	0.723
头孢替坦	2.40	4.20	3.60	2.10	0.00	2.30	0.280
哌拉西林/他唑巴坦	0.00	1.40	3.50	0.00	0.00	0.80	0.462
亚胺培南	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	—
美罗培南	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

本研究结果显示,大肠埃希菌所致尿路感染患者主要以神经内科、呼吸内科、内分泌科和儿科为主,这与其他医院报道结果有所不同一致^[7],其原因可能与基层医院专病专科收治还不够明确有关,也提示基层三级综合医院 UPEC 所致泌尿系感染可能大多以有基础性疾病的住院人群为主。

本研究患病的人群主要以 50 岁以上老年人为主,这与老年人免疫功能降低,基础性疾病增多有关。与文献[8]报道结果基本相似。但目前国内对大肠埃

希菌所致泌尿系感染的人群分布流行病学调查研究报道较少。

本研究结果显示,尿路感染分离的大肠埃希菌对氨基青霉素类、氟喹诺酮类和磺胺类抗菌药物有较高的耐药性。尤其是氨苄西林,耐药率已超过 85%。本研究结果与张鹏亮等^[7]报道的结果基本一致,但显著高于其他报道的耐药率^[9],分析其原因,可能是由于国内不规范的大量使用头孢菌素诱导细菌产生 β 内酰胺酶所致,而喹诺酮类抗菌药物的高耐药率与临床上不规范使用此类药物经验性治疗有关^[9-10]。从国外

的研究报道来看^[11-12],美国、荷兰、日本、韩国的观察性研究报道显示环丙沙星耐药率分别为 35.3%、6.0%、40.0%和 41.4%。本研究中观察到氟喹诺酮类药物耐药率明显高于欧洲国家和周边的亚洲发达国家。由于氟喹诺酮类是治疗泌尿系感染的重要抗菌药物,其高耐药性应引起警惕和关注。

相比而言,妥布霉素、氨基曲南、头孢吡肟、头孢他啶、呋喃妥因、阿米卡星和头孢替坦对 UPEC 有较好的抗菌活性,以上抗菌药物的耐药率均低于 20%。因此,在临床疑似 UPEC 感染所致尿路感染时的经验用药可予以优先选择,但氨基曲南、头孢他啶、头孢替坦属窄谱抗菌药物,对革兰阳性菌通常无效,在使用时要注意其局限性。本研究未发现美罗培南、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦的耐药菌株,对于复发性和(或)复杂性尿路感染、有严重并发症的患者可考虑使用此类药物。

从耐药率变化趋势来看,从 2016 年起氨苄西林/舒巴坦、头孢替坦耐药率呈现逐年下降趋势。自 2017 年起复方磺胺甲噁唑、哌拉西林、头孢唑啉、头孢呋辛呈耐药率下降趋势,其他抗菌药物的变化未呈现明显线性趋势。这可能与近年来以上几种头孢菌素的总体治疗用量减少有关。但是复方磺胺甲噁唑的耐药率变化的原因还有待进一步研究。

总之,大肠埃希菌所致 UTI 以 50 岁以上老年人、内科住院患者为主。UPEC 目前对氟喹诺酮类抗菌药物耐药率较为严重,临床上在治疗 UTI 时应当参考药敏结果给予合适的抗菌药物。在经验性治疗时要慎重选择氟喹诺酮类药物。然而,本研究为单中心回顾性研究,所纳入的样本例数较少,结论难免会出现偏倚。因此,今后还需要开展多中心、大样本研究以获取更多的临床证据。

参考文献

- [1] REITZER L, ZIMMERN P. Rapid growth and metabolism of uropathogenic escherichia coli in relation to urine composition[J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 33(1): e00101-e00119.
- [2] TOVAL F, KOHLER C D, VOGEL U, et al. Characterization of escherichia coli isolates from hospital inpatients or outpatients with urinary tract infection[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(2): 407-418.
- [3] LOB S H, NICOLLE L E, HOBAN D J, et al. Susceptibil-

ity patterns and ESBL rates of Escherichia coli from urinary tract infections in Canada and the United States, SMART 2010-2014[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2016, 85(4): 459-465.

- [4] SAROWSKA J, FUTOMA-KOLOCH B, JAMA-KMIEC IK A, et al. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic Escherichia coli isolated from different sources: recent reports[J]. Gut Pathog, 2019, 11(11): 10.
- [5] WALLER T A, PANTIN S A, YENIOR A L. Urinary tract infection antibiotic resistance in the United States[J]. Prim Care, 2018, 45(3): 455.
- [6] CHIBELEAN C B, PETCA R C, MARES C, et al. A clinical perspective on the antimicrobial resistance spectrum of uropathogens in a romanian male population[J]. Microorganisms, 2020, 8(6): 848.
- [7] 张鹏亮, 周磊, 周珊, 等. 某院 10 年尿路感染大肠埃希菌耐药分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(6): 739-741.
- [8] ROSTKOWSKA O M, KUTHAN R, BURBAN A, et al. Analysis of susceptibility to selected antibiotics in Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium causing urinary tract infections in kidney transplant recipients over 8 years: single-center study[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(6): 284.
- [9] KOBAYASHI K, YAMAMOTO S, TAKAHASHI S, et al. The third national Japanese antimicrobial susceptibility pattern surveillance program: Bacterial isolates from complicated urinary tract infection patients[J]. J Infect Chemother, 2020, 26(5): 418-428.
- [10] 杨琴, 林青青. 2017—2019 年某医院泌尿外科住院患者病原菌分布及耐药分析[J]. 西南军医, 2021, 23(2): 158-160.
- [11] VAN DRIEL A A, NOTERMANS D W, MEIMA A, et al. Antibiotic resistance of Escherichia coli isolated from uncomplicated UTI in general practice patients over a 10-year period[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(11): 2151-2158.
- [12] KIM Y J, LEE J M, CHO J, et al. Change in the annual antibiotic susceptibility of escherichia coli in Community-Onset urinary tract infection between 2008 and 2017 in a tertiary care hospital in Korea[J]. J Korean Med Sci, 2019, 34(34): 228.

(收稿日期: 2020-10-08 修回日期: 2021-05-01)