

· 临床药学 ·

产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌的分布变迁及 临床治疗研究

陈震¹, 吕雄文^{2*}, 徐元宏^{3*} (1. 安徽医科大学合肥第三临床学院合肥第三人民医院, 合肥 230022; 2. 安徽医科大学药学院, 合肥 230032; 3. 安徽医科大学第一附属医院检验科, 合肥 230022)

摘要 目的: 观察临床分离的产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌 (ESBL-EC) 对常用抗菌药物的耐药性变迁情况及药物治疗效果。方法: 监测 ESBL-EC 的耐药趋势并分析临床药物的治疗结果。结果: ESBL-EC 对头孢他啶、左氧氟沙星、头孢哌酮舒巴坦、阿米卡星、头孢西丁、哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南的平均耐药率分别为 64.4%、62.5%、8.7%、9.6%、1.9%、0%、0%; 对头孢曲松几乎全部耐药。亚胺培南西司他汀、头孢西丁、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦对 ESBL-EC 感染临床治疗效果较好, 依替米星治疗效果不佳。结论: 临床及时监控 ESBL-EC 的发生率及其耐药趋势以指导临床用药至关重要。

关键词: 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌; 药物敏感性试验; 细菌耐药监测; 药物治疗

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)03-0378-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2018.03.014

Clinical Treatment Research and Distribution Change of Extended Spectrum β -Lactamase-producing Escherichia Coli

Chen Zhen¹, Lv Xiongwen^{2*}, Xu Yuanhong^{3*} (1. The Third People's Hospital of Hefei, The Third Clinical Medical College of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 2. School of Pharmacology, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 3. Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Abstract Objective: To observe the changes of drug resistance of extended spectrum β -lactamase-producing escherichia coli (ESBL-EC) clinically isolated to common antibiotics and the clinical treatment effect. **Methods:** The drug resistance trend of ESBL-EC was monitored and the clinical treatment effect was analyzed. **Results:** The average resistance rates of ESBL-EC to ceftazidime, levofloxacin, cefoperazone sulbactam, amikacin, cefoxitin, piperacillin tazobactam and imipenem were 64.4%, 62.5%, 8.7%, 9.6%, 1.9%, 0% and 0% respectively. The resistance rate to ceftriaxone was almost 100%. Imipenem cilastatin, cefoxitin, cefoperazone sulbactam and piperacillin tazobactam were effective in the treatment of ESBL-EC infection, and the clinical treatment effect of etimicin was not good. **Conclusion:** The incidence of ESBL-EC and its drug resistance trend should be clinically monitored in time so as to guide the clinical medication of drugs.

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号 09020103002)

作者简介: 陈震, 硕士, 副主任药师

通信作者: 吕雄文, 博士, 教授, 主任药师, 博士生导师; E-mail: lxw31288@aliyun.com

徐元宏, 博士, 教授, 主任技师, 博士生导师; E-mail: xyhong1964@163.com

Keywords: extended spectrum β -lactamase-producing escherichia coli; drug sensitivity test; bacterial resistance monitoring; medication

大肠埃希菌 (*Escherichia coli*, EC) 是革兰氏阴性杆菌, 广泛分布在自然界, 是医院感染的重要菌株之一。产超广谱 β -内酰胺酶是大肠埃希菌对 β -内酰胺类抗菌药物产生耐药的主要机制。目前, 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌 (extended-spectrum β -lactamase-producing escherichia coli, ESBL-EC) 引起感染的诊断及早期恰当治疗已成为临床急需解决的重要问题^[1]。本研究对某三级医院2014年1月-2015年7月产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌 (ESBL-EC) 临床分布变迁及治疗情况进行分析。

1 资料与方法

1.1 病例资料

调查2014年1月-2015年7月安徽医科大学第三附属医院合肥市第三人民医院发生ESBL-EC感染的住院患者共104例 (标本细菌培养+药敏显示为ESBL-EC, 且医师判定为此细菌感染, 排除复数

菌感染及拒绝治疗的患者)。

1.2 菌株来源

菌株来自发生ESBL-EC感染的住院患者送检的各类标本, 细菌培养及药敏结果由检验科细菌室提供, 药敏试验结果按2014版美国临床实验室标准化协会 (CLSI) 推荐标准分别判定为耐药 (R)、中介 (I)、敏感 (S)。

1.3 统计学处理

应用SPSS18.0 软件进行处理, 计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。计数资料采用 χ^2 检验, 取 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 临床标本分布

ESBL-EC主要来源于尿液、分泌物、痰、全血等。其中71.15%分离自尿液标本, 16.35%分离自分泌物。见表1。

表1 104例ESBL-EC临床标本来源分布

标本来源	病例数 (占比)
尿液	74 (71.15%)
分泌物	17 (16.35%)
血液	5 (4.81%)
痰	2 (1.92%)
其他	6 (5.77%)
合计	104 (100.00%)

2.2 患者性别及年龄分布

ESBL-EC感染患者年龄为15~98岁, 平均 (60.93 ± 19.40) 岁, 其中男性30人 (占28.85%), 女性74人 (占71.15%)。

2.3 ESBL-EC对抗菌药物的耐药性

ESBL-EC对头孢哌酮舒巴坦、阿米卡星、头

孢西丁、哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南的耐药性较低, 平均耐药率分别为8.7%、9.6%、1.9%、0%、0%; 对左氧氟沙星的平均耐药率为62.5%; 对头孢他啶的平均耐药率为64.4%; 对头孢曲松几乎全部耐药。与2014年相比, 2015年头孢他啶与头孢吡肟的耐药率显著下降 ($P < 0.05$)。见表2。

表2 ESBL-EC对各种抗菌药物的耐药性

抗菌药物	2014年1月-12月			2015年1月-7月			χ^2 值	P值
	敏感率 % (n)	中介率 % (n)	耐药率 % (n)	敏感率 % (n)	中介率 % (n)	耐药率 % (n)		
AMP	90.5 (57)	0 (0)	9.5 (6)	87.8 (36)	2.4 (1)	9.8 (4)	1.558	0.459
CAZ	22.2 (14)	0 (0)	77.8 (49)	53.7 (22)	2.4 (1)	43.9 (18)	13.051	0.001
CFP+	83.3 (40)	2.1 (1)	14.6 (7)	83.3 (30)	11.1 (4)	5.6 (2)	4.381	0.112
CRO	1.6 (1)	0 (0)	98.4 (62)	0 (0)	0 (0)	100.0 (41)	0.657	0.418
CXT	97.8 (45)	2.2 (1)	0 (0)	86.5 (32)	8.1 (3)	5.4 (2)	2.752	0.253
FEP	23.8 (15)	1.6 (1)	74.6 (47)	53.7 (22)	19.5 (8)	26.8 (11)	25.606	0.000
GEN	42.9 (27)	1.6 (1)	55.5 (35)	51.2 (21)	0 (0)	48.8 (20)	1.243	0.537
IMI	100.0 (62)	0 (0)	0 (0)	100.0 (41)	0 (0)	0 (0)	—	—
LVX	33.3 (21)	3.2 (2)	63.5 (40)	36.6 (15)	2.4 (1)	61.0 (25)	0.148	0.929
TOB	36.5 (23)	34.9 (22)	28.6 (18)	41.5 (17)	26.8 (11)	31.7 (13)	0.753	0.686
TZP	98.4 (62)	1.6 (1)	0 (0)	100.0 (41)	0 (0)	0 (0)	—	—

注: AMP为阿米卡星; CAZ为头孢他啶; CFP+为头孢哌酮舒巴坦; CRO为头孢曲松; CXT为头孢西丁; FEP为头孢吡肟; GEN为庆大霉素; IMI为亚胺培南; LVX为左氧氟沙星; TOB为妥布霉素; TZP为哌拉西林他唑巴坦。

2.4 不同药物治疗方案的治疗效果分析

通过对104例ESBL-EC感染病例的治疗显示: 临床对ESBL-EC感染的药物治疗方案, 主要采用单用或联用以下13种抗菌药物。其中头孢西丁使用频次最高, 无论单用或联用其他药物均取得较佳的治疗效果, 44例患者皆为治愈; 含 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂治愈率也较好(哌拉西林他唑巴坦为95.24%, 哌拉西林舒巴坦为100%, 头孢哌酮舒巴坦为100%); 碳青霉烯类药物美罗培南治疗效果佳, 2例单用均治愈。药敏结果显示左氧氟沙星敏感时, 采用左氧氟沙星治疗也取得了较佳的治疗效果(治愈率100%); 氨基糖苷类药物阿米卡星耐药率低, 临床治疗效果好, 但其耳毒性、肾毒性较高, 应注意监测; 依替米星使用频次较多, 但皆为联用, 14例联用敏感药物则治愈, 3例联用非敏感药物, 1例好转, 2例无效。细菌实验室采用头孢他啶药敏结果预测第三代头孢菌素(除头孢曲松与头孢噻肟)对ESBL-EC的耐药性。本院常用第

三代头孢有头孢他啶、头孢哌酮等。本研究证实采用第三代头孢治疗ESBL-EC感染的治愈率与药敏结果密切相关。药敏显示为敏感的患者使用第三代头孢均治愈。2例好转的病例均为药敏显示耐药, 其中1例使用头孢哌酮4.0 g, bid, 静脉滴注7 d后, 医师认为临床治疗有效, 尿常规好转: 红细胞从12283(高)下降至3.66(正常), 白细胞从2153(高)下降至15.4(正常), 但细菌培养显示依然为ESBL-EC。患者不愿继续治疗, 出院; 另1例使用头孢哌酮2.0 g, bid, 静脉滴注, 医师认为临床治疗有效, 症状改善明显, 但用药6 d、16 d后, 尿培养仍为ESBL-EC, 后改为头孢西丁治疗10 d, 尿培养为白假丝酵母菌, 患者主动要求出院。单用或联用第三代头孢治疗无效的2名患者, 更换敏感药物治疗后均治愈。见表3。

2.5 ESBL-EC感染治愈后复发情况

3例ESBL-EC感染患者治愈后复发, 皆为泌尿系感染患者, 经再次治疗后均病愈。见表4。

表3 不同药物治疗方案的治疗效果

药品名称	使用频次	治疗结果				治疗结果			
		单用	治愈	好转	无效	联用	治愈	好转	无效
头孢西丁	44	23	23	0	0	21	21	0	0
哌拉西林他唑巴坦	21	14	13	0	1	7	7	0	0
第三代头孢(除头孢曲松与头孢噻肟)	21	10	7	2	1	11	10	0	1
左氧氟沙星	17	2	2	0	0	15	15	0	0
依替米星	17	0	—	—	—	17	14	1	2
哌拉西林舒巴坦	13	8	8	0	0	5	5	0	0
阿米卡星	6	2	2	0	0	4	4	0	0
头孢哌酮舒巴坦	4	3	3	0	0	1	1	0	0
氟氯西林	4	0	—	—	—	4	1	0	3
头孢替安	3	0	—	—	—	3	2	1	0
美罗培南	2	2	2	0	0	0	—	—	—
异帕沙星	1	0	—	—	—	1	1	0	0
拉氧头孢	1	0	—	—	—	1	1	0	0

表4 ESBL-EC 感染治愈后复发情况

序号	复发前使用药物	复发时间	治疗药物	结果	备注
1	左氧氟沙星 0.15 g bid × 3 d (v) gtt	停药 7 d 后, 尿培养 ESBL-EC, 并伴有临床症状。	哌拉西林舒巴坦 2.5 g bid × 9 d (v) gtt	治愈	
2	哌拉西林舒巴坦 2.5 g bid × 9 d (v) gtt	停药 11 d 后, 尿培养 ESBL-EC, 并伴有临床症状。	哌拉西林舒巴坦 2.5 g bid × 9 d (v) gtt	治愈	
3	哌拉西林他唑巴坦 3.375 g bid × 6 d+ 依替米星 0.1 g bid × 4 d (v) gtt	停药 5 d 后, 尿培养 ESBL-EC, 并伴有临床症状。	哌拉西林他唑巴坦 3.375 g bid × 6 d+ 依替米星 0.1 g bid × 6 d (v) gtt	治愈	医师认为下尿路梗阻导致泌尿系生殖系炎症控制不良, 建议前列腺手术治疗。

3 讨论

ESBL-EC是临床常见的多重耐药菌之一,可引起泌尿系统、呼吸系统,甚至败血症等感染。近年来,全世界各地区均报道了大多数肠杆菌科细菌产ESBLs,且ESBLs阳性率也不断增加:在我国,大肠埃希菌的ESBLs发生率大约在40%,不同国家、不同地区存在差异^[2]。有研究证实ESBL-EC也是社区易感病人发生感染的重要原因^[3]。本研究显示,ESBL-EC检出率居首位的为尿液标本,与史宝玉等报道一致^[4-5];其次为分泌物。感染者多为老年患者,有研究显示年龄 ≥ 60 岁是导致ESBL-EC感染的危险因素^[6]。女性居多,这与女性泌尿系统感染发生率远远高于男性有关^[7]。可能因为泌尿道和肛门之间特殊的生理结构和解剖位置,为内源性肠道菌的感染创造了条件^[8]。

本研究结果显示头霉素类药物、含舒巴坦或他唑巴坦^[9]的复方制剂是治疗ESBL-EC感染的主力军,安全、有效、耐药率低。碳青霉烯类抗菌药物在ESBLs介导的多重耐药肠杆菌科细菌所致重症感染中具有最重要的地位,但其为特殊使用级抗菌药物,临床使用有限制,价格也较高,可根据实际情况选用。本次研究未发现耐碳青霉烯ESBL-EC株。左氧氟沙星耐药率高,应根据药敏结果选用。本研究发现头孢吡肟的耐药率有下降趋势,可能与CLSI(2014版)将剂量依赖敏感性引入肠杆菌药敏试验^[10],细菌室重新优化药敏结果有关。临床医生应根据药敏结果并考虑特殊患者的临床和生理指标选用。ESBL-EC对头孢他啶的耐药率也呈下降趋势,可能与医院加强抗菌药物管理、减少不合理用药有关。ESBL-EC对头孢曲松耐药率较高为98.4%,与黄云昆等报道一致^[11],不宜选用。氨基糖苷类药物阿米卡星对ESBL-EC有较强的抗菌活性,且价格便宜,是性价比较高的药物,但其对肾小管上皮细胞有毒性作用^[12],临床使用应加强监测。依替米星为我国自行研制的氨基糖苷类药物,对常见的革兰氏阴性菌有较高的活性^[13]。CLSI中未收录该药物,临床尚不能根据现有药敏结果预测该药物对ESBL-EC的敏感性,本次研究结果显示依替米星对ESBL-EC感染治疗不佳。建议细菌实验室增加EC及ESBL-EC对依替米星的药敏检测,为临床用药提高参考。

ESBL-EC主要通过水解头孢菌素类、青霉素

类、单环类抗生素的 β -内酰胺环对这些药物产生耐药。ESBLs基因定位于质粒,可以通过质粒或转座子将产酶基因水平传播给敏感的非产酶细菌,引起更多的细菌发生ESBLs,从而导致医院内暴发感染的流行,甚至向院外传播。

综上所述,ESBL-EC感染的情况日趋严重,实验室和医院感染管理科应定期检测和报告耐药菌株的变迁及药敏变迁,加强对ESBL-EC流行病学监测。有研究证实^[14-15]细菌耐药性的产生与临床抗菌药物的使用情况密切相关,医师应根据药敏试验结果合理选用抗菌药物,从而控制ESBL-EC菌株的流行。

参考文献:

- [1] 周华,李光辉,陈佰,等.中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J].中华医学杂志,2014,94(24):1847-1856.
- [2] Pokhrel R H, Thapa B, Kafle R, et al. Co-existence of Beta-lactamases in Clinical Isolates of Escherchia coli from Kathmandu, Nepal[J]. BMC Research Notes, 2014, (7): 694.
- [3] Kang C, Yu M W, Lee M W, et al. Epidmiology and Risk Factors of Community Onset Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-producing Escherchia coli strains[J]. Clinical Microbiology, 2012, 50(2): 312-317.
- [4] 史宝玉,谭晓武,姜艳,等.产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性调查分析[J].中国实验诊断学,2015,19(5):765-769.
- [5] 黄素玲.产超广谱 β 内酰胺酶大肠埃希菌的分布特点及耐药性分析[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(2):182-186.
- [6] 产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染防治专家委员会.产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染防治专家共识[J].中华实验和临床感染病杂志,2010,4(2):207-214.
- [7] 熊利华,潘翔军,张芳,等.泌尿系统感染常见病原菌分布及耐药趋势分析[J].检验医学,2013,28(4):348-350.
- [8] 张波,府伟灵,张晓兵,等.尿路感染患者的病原菌分布及其耐药性[J].中华医院感染学杂志,2006,16(11):1291-1293.
- [9] 李惠,宋珍,倪语星,等.哌拉西林-他唑巴坦治疗

- 产ESBLs细菌感染134例[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(2): 90-93.
- [10] 张雅薇, 王辉. 2014年CLSI M100-S24主要更新内容解读[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(4): 256-260.
- [11] 黄云昆, 朱雯梅, 姚瑶, 等. 昆明市延安医院2001-2012大肠埃希菌耐药性变迁[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(2): 146-148.
- [12] 孙永丽, 周春兰, 高霞, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌引起复杂性尿路感染的治疗[J]. 中国民康医学, 2008, 20(18): 2178-2178.
- [13] 胡伶俐. 硫酸依替米星抗感染的临床药理探讨[J]. 中国医药指南, 2013, 11(7): 171-172.
- [14] 陈震, 孙丽, 吕雄文, 等. 某三甲医院抗菌药物使用情况与大肠埃希菌耐药相关性分析[J]. 安徽医药, 2015, 19(4): 785-788.
- [15] 万永艳. 医院第3代头孢菌素类抗菌药物用量与肠杆菌科细菌耐药率相关性研究[J]. 中国药业, 2016, 25(23): 43-45.
- (收稿日期 2017年7月17日 编辑 王雅雯)