

尿培养产 ESBLs 大肠埃希菌的耐药特点 及对磷霉素的敏感性分析

许元元¹, 曹小利², 程 莉², 周万青², 张之烽², 沈 瀚²

[摘要] **目的:** 分析尿培养产超广谱 β 内酰胺酶 (ESBLs) 大肠埃希菌的耐药特点, 了解磷霉素对产 ESBLs 大肠埃希菌的体外抗菌活性, 并与其他种抗菌药物进行比较。 **方法:** 从菌株库复苏 2010-2014 年尿培养大肠埃希菌 821 株, 使用 ESBLs 的表型确认实验筛选产 ESBLs 菌株, 用 K-B 法测定磷霉素等 15 种抗菌药物对其的体外抗菌活性。 **结果:** 821 株大肠埃希菌中 465 株产 ESBLs, 对亚胺培南敏感性较高 (91.4%), 其次是磷霉素 (88.0%), 然而对左氧氟沙星、青霉素类和头孢菌素类抗生素的敏感性较差。 **结论:** 碳青霉烯类抗生素依然是敏感率最高的药物, 磷霉素对尿培养产 ESBLs 大肠埃希菌有良好的体外抗菌活性, 具有一定的临床应用价值。

[关键词] 大肠埃希菌; 超广谱 β 内酰胺酶; 耐药性; 磷霉素

[中图分类号] R 378.21 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.03.033

The resistant characteristics and sensitivity analysis of ESBLs *Escherichia coli* produced by urine culture

XU Yuan-yuan¹, CAO Xiao-li², CHENG Li², ZHOU Wan-qing², ZHANG Zhi-feng², SHEN Han²

(1. Department of Medical Laboratory, General Hospital of Wanbei Coal-Electric Group, Suzhou Anhui 234011; 2. Department of Medical Laboratory, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing Jiangsu 210008, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the resistant characteristics of ESBLs *Escherichia coli* produced by urine culture, investigate its antibacterial activity *in vitro* and compare with other antibacterial drugs. **Methods:** A total of 821 strains were cultured from the strain library, the ESBLs *Escherichia coli* produced by urine culture were screened according to the phenotype of ESBLs, the antibacterial activities *in vitro* of 15 antimicrobial agents, including fosfomycin, were detected by K-B method. **Results:** Among the 821 *Escherichia coli* strains, the sensitivities of the 465 ESBLs *Escherichia coli* strains produced by urine culture to imipenem were high (91.4%), following by fosfomycin (88.0%), the sensitivities of which to levofloxacin, penicillin and cephalosporin were low. **Conclusions:** The sensitivity of carbapenem is the highest drug, the antibacterial activity *in vitro* of fosfomycin to ESBLs *Escherichia coli* produced by urine culture is good, which has certain clinical value.

[Key words] *Escherichia coli*; extended spectrum beta-lactamases; resistance; fosfomycin

尿路感染是常见的感染性疾病, 大肠埃希菌是引起尿路感染最常见的致病菌^[1]。近年来, 随着抗菌药物的广泛应用, 产超广谱 β 内酰胺酶 (ESBLs) 的大肠埃希菌检出率不断升高, 往往导致青霉素类、单环类和第二、三代头孢菌素等药物的治疗无效。因此, 如何选用细菌耐药率低、疗效好、不良反应少的抗生素是治疗尿路感染的挑战性课题。目前, 临床多使用酶抑制剂复合制剂和碳青霉烯类抗生素给予经验性治疗, 而碳青霉烯耐药菌的频繁出现, 导致细菌的耐药性更加严重。国内外专家开始审视传统抗菌药物作为多重耐药菌感染备用治疗手段的可能

性, 其中磷霉素备受关注。近几年国内外报道^[2-4]指出磷霉素对产 ESBLs 的革兰阴性菌具有良好的体外抗菌活性。本研究对临床尿液标本中分离的 465 株产 ESBLs 的大肠埃希菌进行了药物敏感性 (药敏) 试验, 现将结果作一报道。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 从南京鼓楼医院菌株库复苏 2010-2014 年临床尿液标本非重复分离的大肠埃希菌 821 株, 其中产 ESBLs 大肠埃希菌 465 株。

1.2 仪器及试剂 ATB 半自动微生物鉴定仪, Vitek 2 compact 全自动细菌鉴定仪及其配套 GN 鉴定卡和 GN13 药敏卡 (法国生物梅里埃公司)。药敏纸片为 Oxoid 公司产品, 包括氨苄西林/舒巴坦、阿米卡星、头孢他啶、头孢他啶/棒酸、头孢噻肟、头孢

[收稿日期] 2015-09-05

[作者单位] 1. 皖北煤电集团总医院 检验科, 安徽 宿州 234011;

2. 南京大学附属鼓楼医院 检验科, 江苏 南京 210008

[作者简介] 许元元 (1984-), 女, 主管技师。

噻肟/棒酸)、头孢呋辛、头孢西丁、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、哌拉西林、头孢吡肟、左氧氟沙星、替卡西林/克拉维酸、氨基曲南。磷霉素药敏纸片(FOS 200 μg /葡萄糖-6-磷酸 50 μg)购于杭州微生物试剂有限公司。MH 琼脂平板(法国生物梅里埃公司)。

1.3 菌种鉴定 所有菌株用 ATB 半自动微生物鉴定仪、Vitek 2 compact 全自动细菌鉴定仪及其配套的革兰阴性(GN)鉴定卡进行细菌鉴定。

1.4 ESBLs 的表型确认实验 采用美国临床实验室标准化协会规定的标准双纸片法测定^[5]。对 5 年来复苏的细菌同时测定头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、头孢噻肟、头孢噻肟/棒酸纸片的抑菌环大小,任意一组含酶抑制剂复合制剂的抑菌环直径大于单药者 5 mm 以上,即确证该菌产 ESBLs。

1.5 药敏试验 用 K-B 法测定 15 种抗菌药物对 465 株产 ESBLs 大肠埃希菌的抑菌环直径。根据 2014 年美国临床实验室标准化协会的标准进行结果判读。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922。

2 结果

2.1 ESBLs 的检出情况 本院菌株库中 821 株大肠埃希菌自 2010 - 2014 年的株数分别是 181 株、35 株、314 株、158 株、133 株,经确认实验,产 ESBLs 的菌株有 465 株(56.6%),按年度分布分别是 91 (50.3%)株、23 (65.7%)株、159 (50.6%)株、107 (67.7%)株、85 (63.9%)株。

2.2 尿培养产 ESBLs 大肠埃希菌的耐药特点 465 株产 ESBLs 的大肠埃希菌对临床常用的 15 种抗菌药物的药敏试验结果见表 1。结果显示,产 ESBLs 的大肠埃希菌对亚胺培南敏感性较高(91.4%),其次为磷霉素(88.0%);而对青霉素类和头孢菌素类及左氧氟沙星的敏感性较差,耐药率 >60%。

2.3 磷霉素耐药情况 5 年中所检测出的产 ESBLs 大肠埃希菌对磷霉素的耐药率相对较稳定,其耐药率在 10% 左右,结果见表 2。

3 讨论

本研究发现,产 ESBLs 大肠埃希菌检出率达 56.6%,与胡付品等^[6]报道相符。产 ESBLs 大肠埃希菌对喹诺酮类,头孢二、三代抗生素,氨基曲南等药物的耐药率较高,这与以往的文献^[7]报道基本一

表 1 465 株产 ESBLs 大肠埃希菌对磷霉素等 15 种抗菌药物的敏感性分析

药物名称	465 株细菌/%		
	敏感(S)	中介(I)	耐药(R)
氨苄西林/舒巴坦	7.1	13.3	79.6
阿米卡星	62.4	13.3	24.3
头孢他啶	30.3	9.2	60.4
头孢噻肟	0	0	100.0
头孢呋辛	9.9	3.2	86.9
头孢西丁	59.8	15.3	24.9
头孢哌酮/舒巴坦	50.7	32.7	16.7
亚胺培南	91.4	3.4	5.2
哌拉西林/他唑巴坦	62.2	13.1	24.8
哌拉西林	1.8	1.4	96.8
头孢吡肟	4.5	9.0	86.5
替卡西林/克拉维酸	5.2	30.2	64.6
左氧氟沙星	14.6	1.5	83.9
氨基曲南	12.0	8.2	79.8
磷霉素	88.0	1.3	10.8

表 2 2010 - 2014 年我院尿培养中产 ESBLs 大肠埃希菌对磷霉素的耐药率

年份	大肠埃希菌	产 ESBLs 株数	耐药株数	耐药率/%
2010	181	91	10	10.99
2011	35	23	2	8.70
2012	314	159	18	11.32
2013	158	107	10	9.35
2014	133	85	10	11.76
合计	821	465	50	10.75

致。也表明用于治疗尿路感染的临床药物在不断减少,迫切需要开发新的药物及重新评估现有的药物以缓解临床治疗的困境。

磷霉素是 1969 年从链霉菌中分离得到的一种磷酸衍生物,具有独特的化学结构,能够不可逆地抑制二磷酸尿嘧啶 - 乙酰葡糖胺转移酶活性,导致细菌细胞壁合成的第一步被阻断,引起细菌裂解死亡^[8]。国内专家研究指出磷霉素主要以原型经肾脏排泄,故尿中药物浓度较高,维持有效浓度时间长,因此可作为泌尿感染的选择药物之一。多家临床报告磷霉素治疗尿路感染取得好的效果,不良反应为较轻微的腹泻^[9-10]。磷霉素由于对耐药菌仍然具有很好的抗菌活性、无交叉耐药性以及与其他

抗菌药物联用时可呈现显著的协同作用的特性^[11],越来越受到关注。本研究发现,我院2010-2014年产ESBLs的大肠埃希菌对磷霉素的耐药率在10%左右,且连续5年来的体外抗菌活性相对较稳定,这与国内外研究^[10,12]结果接近,提示磷霉素治疗产ESBLs大肠埃希菌泌尿系感染具有一定疗效。

综上所述,产ESBLs的大肠埃希菌已成为尿路感染的主要致病菌,碳青霉烯类抗生素依然是首选药物,同时考虑到磷霉素的药理学等特点及优势,临床医生在治疗尿路感染时应考虑使用磷霉素代替碳青霉烯类药物,以减缓多重耐药菌的进一步发展。

[参 考 文 献]

- [1] 乔庐东,陈山,孟黎辉.产ESBLs大肠埃希菌尿路感染的危险因素分析[J].中华医学感染学杂志,2011,21(2):247.
- [2] MARAKI S,SAMONIS G,RAFALIDIS PI,et al. Susceptibility of urinary tract bacteria to fosfomycin [J]. Antimicrob Agents Chemother,2009,53(10):4508.
- [3] BUTCU M,AKCAYSS, LNaN AS. et al. In vitro susceptibility of enterococci strains isolated from urine samples to fosfomycin and other antibiotics[J]. J Infect Chemother,2011,17(4):575.
- [4] 高燕渝,俞汝佳,吕晓菊,等.磷霉素氨丁三醇对尿源性产ESBLs革兰阴性菌的体外抗菌活性[J].华西药理学杂志,2012,27(5):521.

- [5] 张薇薇,王辉.2014年CLSI M100-S24主要更新内容解读[J].中华检验医学杂志,2014,4(37):256.
- [6] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2013年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(5):369.
- [7] 叶美萍,黄建胜,黄金伟,等.致尿路感染的大肠埃希菌耐唑诺酮类抗菌药物的相关耐药基因及耐药机制[J].实用医学杂志,2012,28(15):2600.
- [8] RAZ R. Fosfomycin: an old-new antibiotic [J]. Clin Microbiol Infect,2012,18(1):4.
- [9] 吕晓菊,宗志勇,冯萍,等.磷霉素氨丁三醇与环丙沙星随机对照治疗急性细菌性泌尿道感染的评价[J].华西医学,2000,15(2):172.
- [10] 王蓓芸,黄高忠,张莉,等.磷霉素氨丁三醇散治疗老年糖尿病合并急性泌尿系统感染的疗效及安全性研究[J].中华泌尿外科杂志,2013,34(10):782.
- [11] 刘丽光,朱玉林,胡立芬,等.万古霉素单用及联合用药对耐甲氧西林表皮葡萄球菌的防突变浓度研究[J].安徽医药,2013,34(6):679.
- [12] FALAGAS ME, MARKI S, KARAGEORGOPOULOS DE, et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomycin [J]. Int J Antimicrob Agents,2010,35(3):240.

(本文编辑 刘璐)

《蚌埠医学院学报》征订启事

《蚌埠医学院学报》创刊于1976年3月,由安徽省教育厅主管,蚌埠医学院主办,国内外公开发行的综合性医学学术期刊。主要刊登实验医学论文和应用医学论文。设有述评、基础医学、大学生科技园地、临床医学、检验医学、影像医学、药学、预防医学、祖国医学、精神卫生、护理学、技术与方法、综述、个案报道等栏目。

本学报现为月刊,每月15日出版,国际标准A4开本,144页,铜版纸印刷。标准刊号:ISSN 1000-2200;CN 34-1067/R;CODEN:BYIXEM。邮发代号:26-37,每册定价15.00元,全年180.00元。欢迎广大读者及时向当地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅,免收邮寄费。

邮购地址:安徽省蚌埠市东海大道2600号 邮政编码:233030 电话:(0552)3175456

http://xuebao.bbmc.edu.cn E-mail:byxb@vip.163.com

《蚌埠医学院学报》编辑部