

• 临床研究 •

临床产超广谱 β -内酰胺酶菌株的耐药性分析

李晨 周树清 高军 陈惠 马岳珠

[摘要] 目的 探讨临床产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌株的耐药谱特点及其耐药变迁趋势。方法 采用 MIC 方法对 2001 年 4 月~2004 年 3 月我院临床标本中分离出的非重复大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌进行产 ESBLs 株初筛,用双纸片扩散法做表型确证试验。结果 临床产 ESBLs 菌株分离率呈逐年上升趋势,其耐药率和最小抑菌浓度几何均数 Gm 均高于 ESBLs 阴性菌株。结论 应加强对产 ESBLs 菌株的检测,为合理使用抗生素提供依据。

[关键词] 超广谱 β -内酰胺酶;最小抑菌浓度;医院内感染

Antimicrobial resistance of bacteria strains producing extend spectrum β -lactamase in clinic LI Chen, ZHOU Shu-qing, GAO Jun, et al. The Department of Nosocomial Infection, The Beijing Charity Hospital, Beijing 100068, China

[Abstract] Objective To investigate the resistance character and trend of bacteria strains producing extend spectrum β -lactamase (ESBLs) in clinic. Methods The ESBLs-producing K. pneumoniae and E. coli producing ESBLs isolated from Apr 2001 to Mar 2004 in our hospital were screened and confirmed according to NCCLS method. Results K. pneumoniae and E. coli with the ESBLs phenotype were increased in recent 3 years with the resistance rate and Gm (MIC) also higher than that not producing ESBLs. Conclusion The detection of bacteria strains producing ESBLs will be enhanced in order to provide reasonable treatment information.

[Key words] extended-spectrum β -lactamase (ESBLs); minimum inhibitory concentration (MIC); nosocomial infection

中图分类号:R378.2, R378.99 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)04-0297-02

[本文著录格式] 李晨,周树清,高军,等.临床产超广谱 β -内酰胺酶菌株的耐药性分析[J].中国康复理论与实践,2005,11(4):297-298.

超广谱 β -内酰胺酶(extend spectrum β -lactamases, ESBLs)是指由细菌质粒介导的可水解青霉素类、头孢菌素类及单环类抗生素的 B_2 内酰胺酶,并可被 β -内酰胺酶抑制剂(如克拉维酸)所抑制的一类酶^[1]。ESBLs 主要由肺炎克雷伯杆菌(Klebsiella pneumoniae, K. pneumoniae)和大肠埃希氏菌(Escherichia coli, E. coli)产生。随着 β -内酰胺类抗生素在临床的广泛使用,能产 ESBLs 的细菌种类不断增加,具 ESBLs 表型的基因种类也不断增加^[2]。作者对我院 2001~2004 年临床感染病例中分离出的产 ESBLs 菌株进行分析,以探讨其产生的原因及控制措施。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2001 年 4 月~2004 年 3 月我院住院患者送检的中段尿、痰、咽拭子等标本中分离出的临床菌株,其中大肠埃希氏菌 658 例、肺炎克雷伯氏菌 169 例。所有菌株均用法国梅里埃公司 API20E 鉴定确认,其鉴定分辨率(% id) $\geq 90\%$,结果真实可靠。

作者单位:1. 100068 北京市,北京博爱医院院感科(李晨);2. 100068 北京市,北京博爱医院医务处(周树清);3. 100068 北京市,北京博爱医院药剂科(高军);4. 100068 北京市,北京博爱医院检验科(陈惠、马岳珠);5. 100068 北京市,首都医科大学 2002 级在职研究生(李晨)。作者简介:李晨(1973-),女,河南信阳市人,在职硕士研究生,主管检验医师,主要研究方向:抗感染免疫。

质控菌株:肺炎克雷伯 ATCC700603(ESBLs 产生株,北京友谊医院细菌室惠赠),大肠埃希菌 ATCC25922(ESBLs 阴性株,本室保存)。

1.2 药物及培养基 头孢他啶(30 μ g)、头孢他啶/克拉维酸(30 μ g/10 μ g)、头孢噻肟(30 μ g)、头孢噻肟/克拉维酸(30 μ g/10 μ g)。药敏纸片及 M-H 培养基均购自中国药品生物制品检定所,最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)药敏检测板购自天津金章生物技术公司。

1.3 方法 药敏实验:采用 MIC 法,判定标准遵照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS, 1999)规定执行。计算中将“中敏”归于“耐药”统计。

ESBLs 表型确证试验:对于部分经 MIC 药敏实验初步怀疑为 ESBLs 阳性的菌株,按 1999 年 NCCLS 推荐的双纸片扩散确证法,采用头孢他啶(30 μ g/片)、头孢他啶/克拉维酸(30 μ g/10 μ g/片)和头孢噻肟(30 μ g/片)、头孢噻肟/克拉维酸(30 μ g/10 μ g/片)检测,任一组抑菌环直径差 ≥ 5 mm,视为产 ESBLs 阳性菌株。大肠埃希菌 ATCC25922 和肺炎克雷伯菌 ATCC700603 分别作为 ESBLs 确认试验中的阴性和阳性对照。质控结果均在 NCCLS 规定的范围内。

1.4 统计学处理 各组有效数据用 SPSS 10.0 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 产 ESBLs 大肠埃希氏菌及肺炎克雷伯氏菌的发生率 大肠埃希氏菌及肺炎克雷伯氏菌中产 ESBLs 的比率逐年增加,而且在同一年中产 ESBLs 肺炎克雷伯氏菌的发生率比产 ESBLs 大肠埃希氏菌的发生率高,但产 ESBLs 的大肠埃希氏菌例数比肺炎克雷伯氏菌多(见表 1)。

表 1 产 ESBLs 肺炎克雷伯氏菌及大肠埃希氏菌 3 年中变化趋势

时间	肺炎克雷伯氏菌			大肠埃希氏菌		
	n	ESBLs(+)	(%)	n	ESBLs(+)	(%)
2001.4 ~ 2002.3	41	12	29.3	189	38	20.4
2002.4 ~ 2003.3	52	17	32.4	213	52	24.4
2003.4 ~ 2004.3	76	27	35.4	256	73	28.5

2.2 大肠埃希氏菌及肺炎克雷伯氏菌对 10 种抗生素的耐药率 大肠埃希氏菌及肺炎克雷伯氏菌 ESBLs 阳性菌株均比阴性菌株对抗生素的耐药率高,而且 ESBLs 阳性菌株比阴性菌株发生多重耐药的比率高,往往在对 3 代头孢耐药的同时,还对庆大霉素、环丙沙星、左旋氧氟沙星等耐药(见表 2)。

表 2 肺炎克雷伯氏菌和大肠埃希氏菌 对 10 种抗生素的耐药率(%)

抗生素	肺炎克雷伯氏菌		大肠埃希氏菌	
	ESBLs(+)	ESBLs(-)	ESBLs(+)	ESBLs(-)
	n = 56	n = 113	n = 163	n = 495
庆大霉素	64.3	23.8	54.0	19.8
阿米卡星	50.0	13.4	67.6	25.9
哌拉西林	89.2	67.0	69.3	44.2
头孢噻肟	83.9	10.3	74.1	17.9
头孢噻肟/克拉维酸	23.2	2.0	25.4	0.2
头孢他啶	64.3	10.5	68.2	11.3
头孢他啶/克拉维酸	17.9	2.4	25.6	0.0
奈替米星	53.6	40.2	49.3	35.4
复方新诺明	66.1	55.8	74.1	59.2
左旋氧氟沙星	76.8	46.4	74.2	53.9

2.3 10 种抗生素体外对肺炎克雷伯氏菌及大肠埃希氏菌的抗菌活性 10 种抗生素对 ESBLs 阳性菌株的最小抑菌浓度(MIC)明显高于 ESBLs 阴性菌株。

表 3 10 种抗生素对大肠埃希氏菌及肺炎克雷伯氏菌的 MIC 几何均数(Gm)

抗生素	肺炎克雷伯氏菌		大肠埃希氏菌	
	ESBLs(+)	ESBLs(-)	ESBLs(+)	ESBLs(-)
	n = 56	n = 113	n = 163	n = 495
庆大霉素	16.30	4.02	17.54	3.56
阿米卡星	9.36	4.31	8.93	3.21
哌拉西林	76.54	18.94	85.32	20.29
头孢噻肟	52.96	4.32	57.36	5.14
头孢噻肟/克拉维酸	6.67	3.23	8.95	3.78
头孢他啶	47.21	3.73	35.46	3.18
头孢他啶/克拉维酸	6.38	2.49	48.52	2.47
奈替米星	14.60	2.43	15.16	4.74
复方新诺明	7.80	4.76	8.35	4.57
左旋氧氟沙星	8.92	3.45	7.43	2.39

3 讨论

在抗生素巨大的选择压力下,细菌 β 内酰胺酶不断发生变异,而且由于 β 内酰胺酶位于细菌质粒上^[3,4],可以通过接合、转化和传导等形式产生耐药基因在细菌间扩散,造成严重的院内交叉感染和耐药菌的扩散。肺炎克雷伯氏菌是 ESBLs 最主要的携带菌,其次是大肠埃希氏菌^[5]。CTX 型 ESBLs 主要对头孢噻肟(CTX)有高水解活性,我国有较高的检出率。表 2 显示,我院检出的 ESBLs 阳性菌株 83.9 %对头孢噻肟耐药,对于其是否属于 CTX 型 ESBLs,如有条件,应进一步做基因型鉴定。ESBLs 菌株存在不同大小的整合子。整合子作为一种可移动遗传元件,不仅可通过位点特异性重组系统在细菌间传播,而且具有捕获耐药基因的功能。磺胺类药物、 β 内酰胺类、氨基糖苷类耐药基因是整合子中最常见的耐药基因,参与形成产 ESBLs 细菌多重耐药表型。目前发现,整合子携带的耐药基因有 40 余种,包括 β 内酰胺类、氨基糖苷类耐药基因等^[6]。细菌整合子机制参与多重耐药的水平传播,且呈现高效性,应引起足够的重视,采取积极有效的措施,控制耐药基因的水平转移。临床抗菌药物的大量和不合理应用是细菌整合子分子进化和捕获更多耐药基因的重要原因。

针对以上情况,应采取积极有效的应对措施,做到以下几点:①保护和改善患者的机体免疫状态,加强支持治疗,缩短住院时间,从而减少医院内感染;②严格消毒灭菌和规范操作,对预防或降低侵入性诊治操作等导致交叉感染的危险性具有重要意义;③合理使用抗生素。

[参考文献]

[1] Paterson DL, Yu VL. Extended-spectrum beta-lactamases : a call for improved detection and control[J]. Clin Infect Dis , 1999 , 29 : 1419 — 1422 .
[2] Clark NM, Patterson J, Lynch JP, et al. Antimicrobial resistance among gram-negative organisms in the intensive care unit[J]. Infectious Diseases , 2003 , 9 : 413 — 423 .
[3] Winokur PL, Canton R, Casellas JM, et al. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region [J]. Clin Infect Dis , 2001 , 32(suppl 2) : S94 — S103 .
[4] Joumana NS, George FA. Recent developments in β lactamases and extend spectrum β lactamases[J]. BMJ , 2003 , 327 , 1209 — 1212 .
[5] Patterson JE. Extended spectrum beta-lactamases : a therapeutic dilemma[J]. Concise Reviews Pediatric Infectious Diseases , 2002 , 21(10) : 957 — 959 .
[6] 杨立军,朱立华,徐国宾,等.产超广谱 β 内酰胺酶大肠埃希菌耐药株中整合子基因研究[J].中华检验医学杂志 , 2003 , 26(7) : 436 — 438 . (收稿日期 : 2005-03-04)