

北京协和医院 1990—2009 年住院患者 尿道感染常见病原菌及其耐药性

张小江, 谢秀丽, 孙宏莉, 杨启文, 王 辉, 徐英春

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院检验科, 北京 100730

通信作者: 徐英春 电话: 010-65295406, E-mail: xycpumch@yahoo.com.cn

【摘要】目的 了解住院患者尿道细菌感染常见病原菌及其对抗菌药物的耐药性。**方法** 用纸片扩散法对 1990—2009 年北京协和医院住院患者尿道感染分离的 4565 株病原菌进行抗菌药物耐药监测。**结果** 20 年来北京协和医院住院患者尿道感染以大肠埃希菌检出率最高 (33%), 其次为粪肠球菌 (12%)、尿肠球菌 (8%)、凝固酶阴性葡萄球菌 (7%)、铜绿假单胞菌 (6%) 和肺炎克雷伯菌 (6%)。2006-2009 年产超广谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs) 的大肠埃希菌检出率为 60%; 大肠埃希菌对亚胺培南、美罗培南和厄他培南均 100% 敏感, 对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率为 77.7% 和 76.4%。粪肠球菌对呋喃妥因和磷霉素的耐药率均低于 10%。**结论** 住院患者尿道感染最常见的病原菌是大肠埃希菌, 且细菌耐药性呈增长趋势, 临床上应加强细菌耐药监测。

【关键词】 尿道感染; 病原菌; 细菌耐药性

【中图分类号】 R691.3; R378 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2010)01-0087-04

Pathogens and Antibiotic Resistance of Isolates from Patients with Urinary Tract Infections in Peking Union Medical College Hospital, 1990-2009

ZHANG Xiao-Jiang, XIE Xiu-li, SUN Hong-li, YANG Qi-wen, WANG Hui, XU Ying-chun

Laboratory of Clinical Microbiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: XU Ying-chun Tel: 010-65295406, E-mail: xycpumch@yahoo.com.cn

【ABSTRACT】Objective To identify the common pathogens of urinary tract infections and the potential existence of drug resistance. **Methods** A total of 4565 clinical isolates from patients with urinary tract infections were collected in Peking Union Medical College Hospital from 1990 to 2009. Antimicrobial susceptibility was detected by disk diffusion method. **Results** The most common pathogen identified was *E. coli* (33%), followed by *Enterococcus faecalis* (12%), *Enterococcus faecium* (8%), *coagulase negative staphylococcus* (7%), *Pseudomonas aeruginosa* (6%), and *Klebsiella pneumoniae* (6%). Extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) -producing strains in *E. coli* isolate was 60% from 2006 to 2009. Strains of *E. coli* and *K. pneumoniae* were still highly susceptible to imipenem, meropenem, and ertapenem. The resistance rates of *E. coli* strains to ciprofloxacin and levofloxacin were 77.7% and 76.4%, respectively. The resistance rates of *E. faecalis* to nitrofurantoin and fosfomycin were lower than 10%. **Conclusion** *E. coli* is the main cause of urinary tract infection. Bacterial resistance remains a major concern and more efforts should be made in the monitoring of drug resistance.

【Key words】 urinary tract infection; pathogenic bacterium; bacterial resistance

Med J PUMCH, 2010, 1(1): 87-90

尿道感染是医院感染常见的感染性疾病,随着临床抗菌药物种类的增加和广泛应用,尿道感染病原菌的耐药率正在上升。为了解住院患者尿道感染病原菌的分布及对抗菌药物的耐药率,并为临床医生提供合理应用抗菌药物的依据,本研究对北京协和医院1990-2009年住院患者尿道感染病原菌的分布及主要细菌对抗菌药物耐药性的监测结果进行分析。

材料和方法

菌株来源

4565株细菌分离自1990-2009年北京协和医院住院患者清洁中段尿液细菌培养阳性(细菌计数 $\geq 10^5$ CFU/ml)标本,进行常规鉴定及抗菌药物敏感性试验,剔除同一患者同一部位的重复菌株。

抗菌药物纸片

抗菌药物纸片为OXOID公司产品,包括青霉素、氨苄西林、磷霉素、呋喃妥因、利福平、高浓度庆大霉素、庆大霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁、磺胺甲噁唑-甲氧苄啶、替卡西林-克拉维酸、哌拉西林、哌拉西林-三唑巴坦、头孢哌酮-舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、厄他培南、头孢西丁、头孢他啶、头孢噻肟、头孢曲松、头孢吡肟、氨曲南、阿米卡星和米诺环素。

培养基

药敏试验用MH琼脂为OXOID公司产品。

菌株鉴定和药敏试验

采用法国生物梅里埃公司的VITEK系统或API系统鉴定,用CLSI推荐的纸片扩散法做药敏试验。质控菌株为金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、大肠埃希菌(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)和粪肠球菌(ATCC29212)。

产超广谱 β -内酰胺酶菌株的鉴定

按照美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)规定的双纸片确证试验或双纸片协同法检测。

统计学处理

药敏结果采用WHONET 5.4软件统计分析。按照CLSI规定的折点判定耐药、中介和敏感^[1]。

结 果

细菌及其分布

共收集北京协和医院住院患者尿道感染菌株4565株,其中革兰阳性菌2823株,占62%;革兰阴性菌1742株,占38%。排在前6位的病原菌是大肠埃希菌(33%)、粪肠球菌(12%)、尿肠球菌(8%)、凝固酶阴性葡萄球菌(7%)、铜绿假单胞菌(6%)和肺炎克雷伯菌(6%)。

1990—1995年共收集病原菌571株,排在前5位的是大肠埃希菌(20%)、铜绿假单胞菌(11%)、粪肠球菌(10%)、凝固酶阴性葡萄球菌(7%)和肺炎克雷伯菌(5%);1996—2000年共收集病原菌674株,排在前5位的是大肠埃希菌(27%)、粪肠球菌(20%)、凝固酶阴性葡萄球菌(11%)、尿肠球菌(7%)和铜绿假单胞菌(6%);2001—2005年共收集病原菌1852株,排在前5位的是大肠埃希菌(40%)、粪肠球菌(11%)、尿肠球菌(10%)、凝固酶阴性葡萄球菌(6%)和铜绿假单胞菌(6%);2006—2009年共收集病原菌1468株,排在前5位的是大肠埃希菌(39%)、粪肠球菌(9%)、尿肠球菌(8%)、肺炎克雷伯菌(7%)和铜绿假单胞菌(6%)。四个年份段大肠埃希菌在尿培养细菌分离菌株中始终排在首位。

主要病原菌对抗菌药物的敏感性

粪肠球菌、尿肠球菌和凝固酶阴性葡萄球菌对利奈唑胺均100%敏感。粪肠球菌对磷霉素和呋喃妥因的耐药率较低,分别为8%和6.8%,而尿肠球菌对呋喃妥因的耐药率高达46.3%。粪肠球菌和尿肠球菌对高浓度庆大霉素耐药率较高,分别为64.3%和76.8%。粪肠球菌对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率较高,分别为62.2%和60.3%,低于尿肠球菌的94.1%和95%。粪肠球菌和尿肠球菌中均有少数菌株对万古霉素和替考拉宁耐药。粪肠球菌对氨苄西林的耐药率(27.7%),明显低于尿肠球菌(91.8%)。凝固酶阴性葡萄球菌对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺100%敏感,耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(methicillin resistant coagulase negative staphylococcus, MRSCN)占凝固酶阴性葡萄球菌的86%,凝固酶阴性葡萄球菌对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率较高,分别为74.3%和62.2%(表1)。

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南和厄他培南均100%敏感。大肠埃希菌对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率较高,分别为77.7%和76.4%;而肺炎克雷伯菌对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率低于大肠埃希菌,分别为41.3%和

43.0%。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对磺胺甲噁唑-甲氧苄啶的耐药率也较高,分别为 75.1% 和 52.1%,对庆大霉素的耐药率分别为 62.8% 和 37.4%。铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 23.7% 和 25.5%;对头孢哌酮钠舒巴坦钠和阿米卡星的耐药率较低,分别为 15% 和 15.8%;对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率较高,分别为 35.8% 和 48.2% (表 2)。

产超广谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) 的大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌逐年增加,1990—1995、1996—2000、2001—2005 及 2006—2009 年产 ESBL 的大肠埃希菌分别为 15%、15%、41% 及 60%;1990—2000 年产 ESBL 的肺炎克雷伯菌为 11%,2001—2009 年上升至 39%。大肠埃希菌对头孢噻肟和头孢曲松的耐药率也逐年明显增加 (表 3)。

表 1 粪肠球菌、屎肠球菌和凝固酶阴性葡萄球菌对常用抗菌药物的耐药率 (%)

抗菌药物	粪肠球菌 (88 ~ 540 株)	屎肠球菌 (68 ~ 350 株)	凝固酶阴性葡萄球菌 (98 ~ 256 株)
青霉素	41.2	94.6	96.4
氨苄西林	27.7	91.8	92.5
磷霉素	8.0	33.8	—
呋喃妥因	6.8	46.3	—
利福平	58.0	73.9	8.2
高浓度庆大霉素	64.3	76.8	—
环丙沙星	62.2	94.1	74.3
左氧氟沙星	60.3	95.0	62.2
万古霉素	2.1	1.7	0
利奈唑胺	0	0	0
替考拉宁	0.8	1.6	0
头孢西丁	—	—	50.4
庆大霉素	—	—	55.7
磺胺甲噁唑-甲氧苄啶	—	—	58.2

—: 未测试

表 2 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌对常用抗菌药物的耐药率 (%)

抗菌药物	大肠埃希菌 (256 ~ 1493 株)	肺炎克雷伯菌 (51 ~ 266 株)	铜绿假单胞菌 (166 ~ 293 株)
替卡西林-克拉维酸	11.0	19.1	40.5
哌拉西林	74.8	63.7	33.5
哌拉西林-三唑巴坦	3.1	13.7	22.1
头孢哌酮	48.2	44.6	36.5
头孢哌酮-舒巴坦	6.3	9.9	15.0
亚胺培南	0	0	23.7
美罗培南	0	0	25.5
厄他培南	0	0	—
头孢他啶	13.4	19.8	24.4
头孢噻肟	50.4	50.2	93.8
头孢曲松	47.5	47.4	78.7
头孢吡肟	14.0	12.4	18.2
氨曲南	27.7	30.1	35.4
庆大霉素	62.8	37.4	36.5
阿米卡星	8.9	14.2	15.8
环丙沙星	77.7	41.3	35.8
左氧氟沙星	76.4	43.0	48.2
磺胺甲噁唑-甲氧苄啶	75.1	52.1	—
米诺环素	38.2	42.4	—

—: 未测试

表 3 四年份段大肠埃希菌对某些抗菌药物的耐药率 (%)

抗菌药物	1990—1995 年	1996—2000 年	2001—2005 年	2006—2009 年
环丙沙星	75.6	72.0	80.8	76.5
头孢噻肟	26.8	33.0	36.9	61.8
头孢曲松	21.8	27.9	41.1	60.9
头孢他啶	12.2	7.9	4.8	18.1
庆大霉素	66.0	57.8	65.3	62.5

细菌在主要科室的分布

分离率占前3位的大肠埃希菌、粪肠球菌和屎肠球菌主要分布在感染科病房、高干病房、普通内科病房和肾内科病房。

讨 论

尿道感染是临床最常见的感染性疾病,全世界每年有超过1.5亿的尿道感染患者^[2],住院感染患者中35%~45%是医院获得性尿道感染^[3]。北京协和医院全部细菌培养阳性标本中,尿液标本仅次于呼吸道标本,占第2位。

本研究证实,大肠埃希菌是尿道感染的最主要病原菌,产ESBL大肠埃希菌检出率逐年明显增加,同时大肠埃希菌对头孢噻肟和头孢曲松的耐药率也逐年明显增长。产ESBL菌株可同时对喹诺酮类和氨基糖甙类等抗菌药物耐药,而导致多重耐药株产生。经验性治疗住院患者尿道感染或多重耐药菌株,特别是产ESBL菌株,可选用碳青霉烯类抗菌药物(亚胺培南、厄他培南、美罗培南)^[4]。本院6种主要尿道感染细菌对环丙沙星和左氧氟沙星均有很高的耐药率,大肠埃希菌对磺胺甲噁唑-甲氧苄啶和庆大霉素的耐药率也很高,为此临床不应将此两种药物做为经验性用药。据报道对喹诺酮类耐药的大肠埃希菌大多已发生了*gyrA*基因和*parC*基因点突变或通过质粒(*QnrA*, *QnrB*, and *QnrS*)传播^[5-6],近年来喹诺酮类耐药大肠埃希菌导致的单纯性尿道感染在增加^[7]。国内外均有报道,呋喃妥因对尿道感染分离的大肠埃希菌有很高的敏感性^[8],本院以往无此药的药敏试验,今后应开展呋喃妥因对尿道分离大肠埃希菌的药敏监测。铜绿假单胞菌对头孢哌酮钠舒巴坦钠和阿米卡星的耐药率较低(分别为15%和15.8%),与国外报道相符^[9]。粪肠球菌对呋喃妥因和磷霉素的耐药率很低(6.8%和8%),可用于临床尿道感染的治疗;此外,粪肠球菌对氨苄西林的耐药率也相对较低(27.7%)。粪肠球菌和屎肠球菌对万古霉素和替考拉宁均有耐药株。当尿液培养分离出凝固酶阴性葡萄球菌时,应注意腐生葡萄球菌可引起尿道感染^[10]。

综上,尿道感染的细菌种类很广,抗菌药物的耐药性也在增加,临床医生不能单凭经验性用药,而应根据感染部位和患者病情、尿液红细胞和白细胞常规检验结果,结合尿培养出的细菌种类及药敏试验选用合适的抗菌药物,以减少耐药菌株的产生。

参 考 文 献

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M100-S20—Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. 2010.
- [2] Stamm WE, Norrby RS. Urinary tract infections: disease panorama and challenges [J]. *J Infect Dis*, 2001, 183:S1-S4.
- [3] WHO. Epidemiology of nosocomial infections [M] // WHO. Prevention of hospital acquired infections; a practical guide. 2nd ed. Geneva: WHO, 2002:5.
- [4] Matsumoto T, Muratani T. Newer carbapenems for urinary tract infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 24:S35-S38.
- [5] Piddock LJ. Mechanisms of fluoroquinolone resistance: an update 1994-1998 [J]. *Drugs*, 1999, 58:S11-S18.
- [6] Nordmann P, Poirel L. Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in Enterobacteriaceae [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56:463-469.
- [7] Lautenbach E, Fishman NO, Bilker WB, et al. Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections [J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162:2469-2477.
- [8] Olson RP, Harrell LJ, Kaye KS. Antibiotic resistance in urinary isolates of *Escherichia coli* from college women with urinary tract infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53:1285-1286.
- [9] Javiya VA, Ghatak SB, Patel KR, et al. Antibiotic susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* at a tertiary care hospital in Gujarat [J]. *Indian J Pharmacol*, 2008, 40:230-234.
- [10] Thean YT, Siew YN, Wan XN. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci recovered from nonsterile sites [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44:3413-3414.

(收稿日期: 2010-04-08)