

• 论著 •

2005 年中国 CHINET 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药性分析

叶素娟, 杨青, 俞云松* 执笔

摘要: 目的 了解我国主要地区医院临床分离的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药性, 指导临床合理使用抗菌药物。方法 国内 8 所较有代表性的综合性医院按统一方案、统一方法(Kirby-Bauer 法)和判断标准(CLSI 2005 版)进行细菌耐药性监测。结果 临床分离的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌 ESBLs 检出率分别为 38.9% (20%~57%)、40.5% (13%~70%), 各所医院检出率有较大差异。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南等碳青霉烯类抗生素仍高度敏感, 耐药率为 0~3%, 有 4 所医院出现了对碳青霉烯类抗生素耐药株。大肠埃希菌产 ESBLs 株对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-三唑巴坦、头孢他啶、阿米卡星耐药率 <20%, 而肺炎克雷伯菌产 ESBLs 株对其耐药率 >50%。大肠埃希菌 ESBLs 阴性株对氨苄西林、哌拉西林、环丙沙星、庆大霉素和复方磺胺甲噁唑耐药率 >50%, 肺炎克雷伯菌非产 ESBLs 株对氨苄西林高度耐药。不同医院产 ESBLs 细菌对同一药物的耐药率有较大差异。结论 不同医院耐药性各具特点。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素仍最敏感, 但已出现少数耐药株, 应重视对其耐药机制的研究。

关键词: 大肠埃希菌; 肺炎克雷伯菌; 耐药性; 超广谱 β 内酰胺酶

中图分类号: R378.21 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-7708(2007)04-0283-04

CHINET 2005 surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

Actual writing YE Su-juan, YANG Qing, YU Yun-song. (First Affiliated Hospital, Zhejiang University Medical College, Hangzhou 31003, China)

Abstract: **Objective** To investigate the resistance of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from hospitals in several regions of China, 2005. **Methods** Eight representative hospitals were included in this program. Antimicrobial susceptibility testing was carried out by means of Kirby-Bauer (KB) technique with a unified protocol. The data were analyzed by WHONET 5.4 software according to CLSI 2005. **Results** The prevalence of extended spectrum β -lactamases (ESBLs) was 38.9% (20%-57%) in *E. coli* and 40.5% (13%-70%) in *K. pneumoniae*. These two species were still highly sensitive to imipenem and meropenem. Only 0-3% of the isolates was resistant. Carbapenem-resistant strains were isolated from 4 hospitals. The resistance rates of ESBLs-producing *E. coli* to cefoperazone-sulbactam, piperacillin-tazobactam, ceftazidime and amikacin were all lower than 20%, while in ESBLs-producing *K. pneumoniae*, the corresponding resistance rates were higher than 50%. The resistance rates of ESBLs(-) *E. coli* strains to ampicillin, piperacillin, ciprofloxacin, gentamicin, SMZ-TMP were all higher than 50%. ESBLs(-) *K. pneumoniae* strains were highly resistant to ampicillin. The resistant pattern of ESBLs producing strains varied widely in different hospitals. **Conclusions** Antimicrobial resistance in each hospital has specific feature. Carbapenems remain highly active against *E. coli* and *K. pneumoniae*. Some carbapenem-resistant strains have been identified. The mechanism of such resistance should be further examined.

Key words: *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; Antibiotic resistance; Extended-spectrum beta-lactamase

近年来,细菌耐药性日趋严重,已成为全球关注的公共卫生问题。细菌耐药性监测资料对合理使用抗菌药物,延缓和控制细菌耐药性的发展具有重要

意义。中国 CHINET 由国内 8 所开展细菌耐药性监测工作多年的医院检验部门组成,采用统一的材料、方法和实验方案进行细菌耐药性监测,以期获得准确、具有代表性的监测数据,为临床治疗以及制药、卫生保健等部门决策提供依据^[1]。本研究就 2005 年监测网中 7 所医院临床分离的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药性进行分析,报道如下。

作者单位:浙江大学医学院附属一院检验科,杭州 310003; * 感染科。

作者简介:叶素娟(1975-),女,主要从事护理与医院感染控制工作。

通讯作者:俞云松, E-mail: yvys119@163.com。

材料与方法

一、细菌

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为 7 所监测网医院从 2005 年 1 月 1 日至 12 月 31 收集的临床分离株,剔除重复菌株。

二、抗菌药物纸片和培养基

药敏纸片为 OXOID 或 BBL 公司产品,试验用 MH 琼脂 (Mueller-Hinton Agar) 为法国生物梅里埃公司产品

三、药敏试验方法

采用 CLSI 推荐的纸片扩散法 (Kirby-Bauer, K-B)。以大肠埃希菌 ATCC25922,铜绿假单胞菌 ATCC27853,金葡菌 ATCC25923 为质控菌。药敏试验结果按 CLSI 2005 年版判断标准^[2],采用 CLSI 2005 年推荐的纸片筛选法和酶抑制剂增强纸片确证法测定大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌产 ESBLs 情况。数据统计分析采用 WHONET 5.4 软件。

结 果

一、标本来源分布

全国 7 所医院 2005 年 1 月 1 日至 12 月 31 日共分离大肠埃希菌 3 758 株、肺炎克雷伯菌 2 077 株。大肠埃希菌主要分离自尿液 (1 560 株)、呼吸道标本 (766 株)、血液 (236 株)、胸腹水 (174 株)、胆汁 (110 株),肺炎克雷伯菌则主要分离自呼吸道标本 (1 277 株)、尿液 (246 株)、血液 (104 株)和胸腹水 (60 株)。

二、7 所医院大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌 ESBLs 检出率

大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌株总检出率分别为 38.9%和 40.5%,各所医院检出率有较大差异,其中上海华山医院 (47.6%、70.9%)、武汉同济医院 (57.4%、43.6%)和浙江大学医学院附属一院 (55.8%、43.5%)检出率均较高,上海瑞金医院 (19.9%、22.0%)、广州医学院一附院 (25.1%、23.7%)检出率相对较低,值得注意的是 7 所中有 5 所医院大肠埃希菌产 ESBLs 株检出率高于肺炎克雷伯菌,见表 1。

二、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌耐药性分析

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中产 ESBLs 株对 β 内酰胺类、氨基糖苷类和喹诺酮类的耐药率均明显高于非产酶株。两者对碳青霉烯类抗生素均保持高度的敏感性,耐药率 0~3%,有 4 所医院出现了对碳青霉烯类抗生素耐药株。大肠埃希菌非产 ES-

BLs 株对氨苄西林、哌拉西林、环丙沙星、庆大霉素和复方磺胺甲噁唑耐药性较强,耐药率>50%,而肺炎克雷伯菌非产 ESBLs 株敏感性较好,对氨苄西林高度耐药 (95.9%)。大肠埃希菌中产 ESBLs 株对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-三唑巴坦、头孢他啶、阿米卡星的耐药率均<20%,明显低于肺炎克雷伯菌中产 ESBLs 株 (>50%)。见表 2。

表 1 各所医院大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌株的检出率

Table 1. Prevalence of ESBLs in *E. coli* and *K. pneumoniae* by hospital

Hospital	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	ESBLs (+)/total tested	(%)	ESBLs (+)/total tested	(%)
CQH	50/128	39.1	22/79	27.8
GZH	46/183	25.1	18/83	23.7
SHS	206/433	47.6	389/549	70.9
RJH	182/916	19.9	82/372	22.0
PUH	371/1 023	36.3	43/337	12.8
TJH	288/502	57.4	116/266	43.6
ZJH	320/573	55.8	171/391	43.5
Total	1 463/3 758	38.9	841/2 077	40.5

CQH: The First Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences; GZH: The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College; SHS: Shanghai Huashan Hospital; RJH: Shanghai Ruijin Hospital; PUH: Peking Union Hospital; TJH: Wuhan Tongji Hospital; ZJH: The First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College.

表 2 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌 ESBLs (+) 和 ESBLs (-) 耐药率 (%)

Table 2. Resistance rates of ESBLs (+) and ESBLs (-) *E. coli* and *K. pneumoniae* strains

Antimicrobial agent	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	ESBLs (+) (1 463)	ESBLs (-) (2 295)	ESBLs (+) (841)	ESBLs (-) (1 236)
Amikacin	18.1	8.2	59.9	9.2
Gentamicin	73.4	52.3	74.8	18.4
Trimethoprim-sulfamethoxazole	81.4	64.2	79.7	28.4
Ciprofloxacin	85.5	56.2	72.5	21.5
Piperacillin	98.9	63.0	97.7	31.5
Piperacillin-tazobactam	8.6	4.7	56.2	11.2
Cefoperazone-sulbactam	17.9	3.8	49.9	6.2
Imipenem	0.3	0.3	0.6	0.3
Meropenem	0.3	0.2	0.9	0.5
Cefotaxime	83.8	17.3	88.7	11.3
Ceftazidime	18.3	5.7	64.5	9.3
Cefepime	31.1	6.1	38.6	4.3
Cefoxitin	18.9	9.5	21.2	12.9
Cefuroxime	98.1	24.3	95.5	19.2
Cefazolin	98.2	30.2	97.6	25.7
Ampicillin	99.6	78.7	99.3	95.9
Ampicillin sulbactam	74.7	33.1	88.7	29.0

不同医院产 ESBLs 株对同一种抗菌药物的耐药性也有较大差异,如北京协和医院和武汉同济医

院分离的产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对阿米卡星的耐药率 (88.4%, 84.1%) 明显高于其他医院分离株 (15.4%~61.1%), 对环丙沙星、哌拉西林-三唑巴坦、头孢哌酮-舒巴坦、头孢吡肟、头孢他啶和头孢噻肟的耐药率明显低于其他医院, 而上海华山医院则

与之相反。产 ESBLs 大肠埃希菌对阿米卡星的耐药率以武汉同济医院最低 6.6%, 而浙江大学医学院附属一院分离株最高为 28.8%, 广州医学院一附院分离株对头孢吡肟耐药率为 65.2%, 明显高于其他医院, 见表 3、4。

表 3 不同医院产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对主要抗菌药物的耐药率比较 (%)

Table 3. Resistance rates of ESBLs producing *K. pneumoniae* by hospital (%)

Hospital	Amikacin	Ciprofloxacin	Piperacillin-tazobactam	Cefoperazone-sulbactam	Cefotaxime	Ceftazidime	Cefepime	Cefoxitin	Imipenem	Meropenem
CQH	54.5	45.5	22.7	54.5	72.7	40.9	31.8	42.9	0	0
GZH	61.1	62.5	35.3	22.2	88.9	50.0	61.1	52.9	0	0
HSJ	15.4	87.1	69.2	60.2	96.4	86.1	44.5	13.1	0	1.8
RJH	50.0	69.5	59.8	50.0	82.7	54.9	15.9	18.5	0	0
PUH	88.4	37.2	9.3	9.5	55.0	20.9	19.0	14.0	0	0
TJH	84.1	44.3	21.1	19.8	84.5	28.4	35.4	39.1	0	0
ZJH	37.1	72.9	66.5	59.4	87.0	59.8	41.7	24.9	2.9	0

CQH: The First Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences; GZH: The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College; HSH: Shanghai Huashan Hospital; RJH: Shanghai Ruijin Hospital; PUH: Peking Union Hospital; TJH: Wuhan Tongji Hospital; ZJH: The First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College.

表 4 不同医院产 ESBLs 大肠埃希菌对主要抗菌药物的耐药率比较 (%)

Table 4. Resistance rates of ESBLs producing *E. coli* by hospital (%)

Hospital	Amikacin	Ciprofloxacin	Piperacillin-tazobactam	Cefoperazone-sulbactam	Cefotaxime	Ceftazidime	Cefepime	Cefoxitin	Imipenem	Meropenem
CQH	22.0	82.0	14.0	28.0	82.0	22.0	38.0	12.0	0	0
GZH	19.6	84.4	17.4	25.6	93.2	30.4	65.2	30.4	2.2	2.2
HSJ	26.2	90.3	11.7	19.9	86.4	24.8	25.9	25.2	1	1.5
RJH	13.7	84.5	2.7	14.8	73.6	13.7	24.3	14.1	0	0
PUH	15.9	86.3	6.6	19.8	90.1	17.0	24.7	12.1	0	0
TJH	6.6	78.4	3.1	15.3	81.4	15.7	30.7	23.9	0.3	0
ZJH	28.8	90.3	17.2	19.1	90.0	20.3	40.1	19.2	0.3	0

CQH: The First Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences; GZH: The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College; HSH: Shanghai Huashan Hospital; RJH: Shanghai Ruijin Hospital; PUH: Peking Union Hospital; TJH: Wuhan Tongji Hospital; ZJH: The First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College.

讨论

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌仍是目前医院感染的主要病原菌之一, 本次监测数据表明革兰阴性杆菌中大肠埃希菌的检出率最高 (占总分离株的 17.3%), 克雷伯菌属位居第 3 位 (10.1%)^[1], 主要引起尿路、呼吸道感染, 以及血流性和腹腔感染。

ESBLs 广泛分布于大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌中。本次监测结果显示大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌产 ESBLs 株总检出率分别为 38.9% 和 40.5%。各所医院检出率有较大差异, 有 2 所医院大肠埃希菌

ESBLs 检出率 > 50%, 其肺炎克雷伯菌 ESBLs 检出率也超过 40%, 上海华山医院大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌 ESBLs 检出率分别为 47.6% 和 70.9%, 明显高于同一城市的上海瑞金医院 (19.9%、22.0%)。7 所医院中有 5 所医院大肠埃希菌产 ESBLs 株检出率高于肺炎克雷伯菌。

碳青霉烯类抗生素仍是目前对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌抗菌活性最强的药物, 总耐药率 < 1%, 但有 4 所医院出现碳青霉烯类抗生素耐药株。在浙江大学医学院附属一院分离的亚胺培南耐药肺炎克雷伯菌已证实产 KPC-2 型碳青霉酶^[3], 耐药基因

由质粒介导。产 KPC 型碳青霉烯酶菌株在美国纽约^[4]、南美洲、以色列均有报道^[5-6],并且其宿主菌相当广泛,在肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、沙门菌属、黏质沙雷菌中均有发现,表明 KPC 酶具有在不同种属细菌间传播的能力。因此,对耐药株应加强耐药机制的研究,同时还要积极采取有效的医院感染措施,防止产 KPC 酶株的爆发流行。另外还需重视的是,当前在国内医院中广泛使用的自动化药敏检测系统并不能有效检出产 KPC 酶菌株对碳青霉烯类抗生素的耐药性,这对流行控制及感染治疗带来了极大的隐患。

本次细菌耐药性监测结果显示大肠埃希菌对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-三唑巴坦、头孢他啶、阿米卡星的耐药率明显低于肺炎克雷伯菌,这主要与其 ESBLs 基因型分布不同有关。国内多项研究表明:产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的基因型主要是 CTX-M 型,而 SHV 型 ESBLs 在肺炎克雷伯菌中检出率比大肠埃希菌高,这种基因型分布的差异导致大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药表型的不同^[7-8]。此外,本次细菌耐药性监测结果也提示不同医院的细菌耐药性各具特点。如北京协和医院分离的产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对阿米卡星的耐药率高达 88.4%,但对环丙沙星、哌拉西林-三唑巴坦、头孢哌酮-舒巴坦、头孢吡肟、头孢他啶和头孢噻肟的耐药率则较低,而上海华山医院则与之相反。产 ESBLs 大肠埃希菌对阿米卡星的耐药率以武汉同济医院分离株最低为 6.6%,广州医医学一附院分离株对头孢吡肟耐药率为 65.2%,明显高于其他医院。这可能与各所医院临床应用抗菌药物的品种及数量不同有关。如能与医院中抗菌药物的用量联系起来进行分析,当可获得更多有价值的信息。因此各所医院细菌耐药监测结果对指导本单位合理选用抗菌药物最具有参考价值。在全国范围内按统一方案、统一方法进行耐药性监测,有利于发现各医院的耐药特点,对重点耐药菌或耐药流行株进行流行病学调查及耐药机制研究具有重要意义。

参加单位及主要人员:

上海复旦大学附属华山医院抗生素研究所
汪复 朱德妹;上海交通大学医学院附属瑞金医院临床微生物科 倪语星 孙景勇;中国医科院附属协和医院检验科 徐英春 孙宏莉;卫生部北京医院检验科 胡云健 艾效曼;浙江大学医学院附属第一医院感染科 俞云松 杨青;湖北华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科 申正义 孙自镛;广州医学院第一附属医院呼吸疾病研究所 苏丹虹 袁景屏;重庆医科大学附属第一医院感染科 卓越 贾蓓。

参考文献:

- [1] 汪复. 2005 中国 CHINET 细菌耐药性监测结果[J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6(5): 289-295.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Fifteenth Information Supplement[S]. 2005. M100-S15.
- [3] Wei ZQ, Du XX, Yu YS, et al. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(2): 763-765.
- [4] Bratu S, Mooty M, Nichani S, et al. Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York; epidemiology and recommendations for detection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(7): 3018-3020.
- [5] Villegas MV, Lolans K, Correa AC, et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(8): 2880-2882.
- [6] Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Leavitt A, et al. Plasmid-mediated imipenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 among multiple carbapenem-resistant *Escherichia coli* clones in Israel[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(9): 3098-3101.
- [7] 季淑娟, 顾怡明, 谭文涛, 等. 中国部分地区大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌超广谱 β 内酰胺酶基因型研究[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(9): 590-593.
- [8] 穆雪鹏, 陈升汶, 王沙燕, 等. 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产 ESBLs 株的耐药性与基因检测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6(5): 301-305.

收稿日期: 2007-04-30

《神经疾病诊断学》出版

本书由上海交通大学医学院附属瑞金医院陈生弟教授主编。系统地叙述了神经系统诊断的症状学、病史采集与神经系统体格检查、辅助检查、神经系统病变的定位诊断、各种神经系统疾病的诊断和典型病例剖析。全书语言流畅、简洁明了、层次清晰、内容实用,贴近临床实际,可帮助神经科医师掌握神经科主要疾病的定位和定性诊断,建立正确的临床思维。

本书定价为 72 元。欢迎订阅,订购地址:上海科学技术出版社邮购组(上海习勤路 54 号);邮编:200235;电话:021-64365030。