

我院革兰阴性菌对头孢西丁耐药的分析

李国钦

作者单位:536000 北海,广西壮族自治区北海市人民医院

作者简介:李国钦(1954-),男,主任医师,研究方向:感染性疾病,肝病。电话:13807794729, E-mail: frost08@126.com。

[摘要] 目的 分析本院近四年分离的 2235 株革兰阴性菌对头霉素类抗菌药物的敏感性。方法 细菌鉴定、药敏分析、产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)检测均由本院检验科细菌室专业人员按操作规程进行。结果 临床分离的 6 种革兰阴性菌 2238 株中 876 株(39.14%)细菌对头孢西丁耐药,其中嗜麦芽窄食单胞菌、铜绿假单胞菌及不动杆菌对头孢西丁的耐药程度较高,分别达到 94.03%, 72.56% 和 67.59%;奇异变形杆菌对头孢西丁全部敏感(100%);大部分大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对头孢西丁仍较敏感,耐药率分别为 29.73% 和 27.61%。结论 应加强对抗菌药物合理应用的管理,特别是对 β -内酰胺类抗菌药物使用的管理;细菌室应开展对 AmpC 酶的检测,提高细菌耐药报告的准确性,指导临床合理选用抗菌药物。

[关键词] 头孢西丁; AmpC 酶; 细菌耐药

[中图分类号] R 915 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)01-0054-03

Analysis on the sensitivity of gramnegative bacterium to cefoxitin LI Guo-qin. Beihai People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Beihai 536000, China

[Abstract] **Objective** To analyse the sensitivity of isolated gramnegative bacterium to cephamycine antimicrobial in recent four years of our hospital. **Methods** Identification of bacteria, sensitivity analyses and ESBLs were detected by professional numbers in the Lab. of the hospital. **Results** Among six kinds 2238 clinical identified gramnegative strains, 876 were cefoxitin resistance(39.14%). Of the 2238 strains, *M. Stenotrophomonas*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii/Calcoaceticus/Lwoffii* were more resistance to cefoxitin and were 94.03%, 72.56% and 67.59% respectively. All *proteus mirabilis* were sensitive to cefoxitin(100%). Most *escherchia coli* and *K. pneumoniae* were still more sensitive to cefoxitin and their resistant rate were 29.73% and 27.61% respectively. **Conclusions** The usage of antimicrobial must be administrated strictly, especially the using of beta-lactamase antimicrobial. The work of AmpC enzyme should be developed in the hospital, so as to raise the accuracy of report on bacterial resistance and make reasonable choice in antimicrobial administration clinically.

[Key words] Cefoxitin; AmpC enzyme; Bacterial resistance

头孢西丁(Cefoxitin)系第二代头霉素(Cephamycine)类 β -内酰胺类抗生素。头霉素类抗生素对大多数超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)稳定,且对脆弱拟杆菌等厌氧菌的抗菌作用较第二代头孢菌素强。但是,随着大量使用 β -内酰胺类抗生素,对头霉素耐药的现象值得重视。本院的药敏实验显示分离的几种革兰阴性菌(G-)对头孢西丁的敏感性较低。本文对 2003~2006 年本院分离的 6 种主要革兰阴性菌对头孢西丁的耐药程度进行初步分析,报告如下。

1 资料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株来源 本院近四年分离的 2235 株革兰

阴性菌。其中大肠埃希氏菌 1167 株,肺炎克雷伯氏菌 402 株,铜绿假单胞菌 302 株,嗜麦芽窄食单胞菌 134 株,鲍曼/洛菲/醋酸钙不动杆菌 108 株,奇异变形杆菌 125 株。

1.1.2 细菌鉴定 采用德灵诊断产品(上海)有限公司进口的 MICROSCAN 微生物分析仪(AUTO SCAN-4)进行细菌菌株鉴定。培养基为 M-H 琼脂。

1.1.3 抗菌药物纸片 头孢菌素、头孢西丁、丁胺卡那霉素、亚胺培南等 16 种 G-菌抗菌药物纸片为杭州天和微生物试剂有限公司提供。

1.2 方法

1.2.1 药敏试验方法 为 K-B 法(琼脂扩散法敏感试验)。质控菌株为大肠埃希氏菌 ATCC25922,

肺炎克雷伯氏菌 GY2000。结果判断根据 NC-CLS2000 年药敏试验操作推荐的方法。

1.2.2 产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)检测 用头孢噻肟、头孢他啶纸片,头孢噻肟加棒酸、头孢他啶加棒酸纸片。加棒酸纸片抑菌环超过头孢噻肟、头孢他啶纸片 5 mm 以上判定为产 ESBLs。以上操作由本院检验科微生物实验室专业人员进行。

1.3 数据统计学处理 数据统计用 SPSS10.0 软件进行统计学处理。

2 结果

2.1 6 种临床分离的革兰阴性菌 2238 株对头孢西丁的耐药程度见表 1。计 876 株细菌对头孢西丁耐药(39.14%),其中嗜麦芽窄食单胞菌、铜绿假单胞菌及不动杆菌对头孢西丁的耐药程度较高,分别达到 94.03%、72.56% 和 67.59%。奇异变形杆菌对头孢西丁全部敏感(100%)。大部分大肠埃希氏菌、肺炎克雷伯氏菌对头孢西丁仍较敏感,耐药率分别为 29.73% 和 27.61%。

表 1 6 种革兰阴性菌对头孢西丁的耐药率

细菌分类	株数	耐药株	耐药率(%)
大肠埃希氏菌	1167	347	29.73
肺炎克雷伯氏菌	402	111	27.61
铜绿假单胞菌	302	219	72.56
嗜麦芽窄食单胞菌	134	126	94.03
不动杆菌	108	73	67.59
奇异变形杆菌	125	0	0
合计	2238	876	39.14

3 讨论

3.1 国内 ESBLs 的主要基因型以 CTX-M 为主(即头孢噻肟酶)。产 CTX-M 酶的肠杆菌科细菌的特点是能水解头孢氨苄、头孢曲松等。根据美国全国临床实验室委员会(NCCLS)1997 年推荐意见,只要确认为产 ESBLs 菌株,无论药敏结果显示耐药还是敏感,均应避免使用头孢菌素,选用其他有效的药物,其中头霉素类抗生素是可供选择的抗生素之一,因单产 ESBLs 菌株对头霉素类抗生素仍然敏感;也可选用碳青霉烯类及酶抑制剂类抗生素。郑沁等^[1]对 ESBLs 阳性菌是否耐头霉素的研究表明,在头孢美唑和头孢西丁对产与非产超广谱 β -内酰胺酶的菌株中,ESBLs 阳性大肠埃希菌对头孢西丁的敏感率为 44.6%,肺炎克雷伯菌的敏感率为 56.4%。本院分离的大肠埃希菌对头孢西丁的耐药率为 29.73%,肺炎克雷伯菌为 27.61%,敏感程度仍较高。我们对头孢西丁耐药(MIC>16mg/L)的嗜麦芽窄食单胞菌、铜绿假单胞菌及不动杆菌选用 β -内酰胺酶抑制剂或亚胺培南治疗,有一定的临床疗

效。但是,对产 ESBLs 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌选用头孢美唑治疗,临床疗效并不理想。估计除产 ESBLs 外,尚可能产 AmpC 酶,对头霉素类抗生素产生抵抗。彭少华等^[2]对大肠埃希菌产质粒介导 AmpC 酶现状和基因型的研究表明,114 株大肠埃希菌 51 株(49%)耐头孢西丁,其中 10 株(19.6%)AmpC 酶阳性。对台湾 7 个医学中心分离大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌的研究表明,291 株大肠埃希菌中 176 株(60.5%)产 ESBLs,127 株(43.6%)产 CMY-2-样 AmpC 酶。282 株肺炎克雷伯菌中 265 株(94.0%)产 ESBLs,41 株(14.5%)产 DHA-1-样 AmpC 酶。对超广谱头孢菌素的敏感性降低。证明台湾分离的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌中广泛传播 ESBLs 和质粒介导的 AmpC 酶^[3]。从本院近几年抗菌药物使用监管的情况看,不论抗菌药物使用量、使用金额占前三位的均是 β -内酰胺类抗生素,其中以头孢氨苄用量最大。在长期、大量使用 β -内酰胺类抗生素的情况下,可诱导铜绿假单胞菌等产生染色体介导的 AmpC 酶,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌经质粒介导产生 AmpC 酶。在超过 20 种质粒介导的 AmpC 酶中,有 5 种是可诱导的,包括 DHA-1,DHA-2,ACT-1,CMY-13,和 CFE-1。革兰阴性菌过度产生 AmpC 酶引起对大多数 β -内酰胺类、头霉素类抗生素产生抵抗,仅对碳青霉烯类、头孢吡肟敏感^[4]。

3.2 分离的嗜麦芽窄食单胞菌 134 株中 126 株耐头孢西丁(94.03%)。对其他 15 种抗菌药物的耐药程度均较高,包括对氨苄青霉素、头孢唑林、头孢塞吩、庆大霉素 100% 耐药。对环丙沙星的敏感性最高,也仅 31.5%。尽管对亚胺培南的敏感性为 73.68%,但由于该菌产碳青霉烯酶可以分解亚胺培南,也可产多种 β -内酰胺酶,其中以 L1 和 L2 型 β -内酰胺酶为常见。该菌对碳青霉烯类及其他 β -内酰胺类、头霉素类抗生素均高度抵抗^[5]。本院嗜麦芽窄食单胞菌造成的临床感染治疗非常困难,特别是在神经外科、急诊科中发生的感染率和病死率较高。

3.3 铜绿假单胞菌 302 株中 219 株(72.56%)对头孢西丁耐药。该菌本身具有 AmpR 基因,当暴露于头孢菌素类药物时,AmpR 基因被激活,高产 AmpC 酶,只对四代头孢菌素及碳青霉烯类药物敏感^[6]。由于目前临床治疗以经验性治疗为主,首选药物主要为 β -内酰胺类,故诱导产 AmpC 酶为必然结果。

(下转 58 页)

尿病造成的动脉粥样硬化多造成严重的临床后果,在该组病例中所有病人都合并有不同程度的粥样硬化斑块或类脂质沉积,远远高于国内一些报道。这可能与我院临床医生送检病人年龄较大有关,这些病人可能同时合并有老年性动脉硬化,即动脉长度增加、内径增宽、弹性降低、管壁增厚出现纤维化和钙化。高血压的动脉硬化主要累及全身细小动脉,以管壁透明变性、弹性组织增生为主,其颈动脉粥样硬化斑块的发生率相对较低。而冠心病、脑梗死是在动脉硬化的基础上发生或同时合并存在,颈动脉粥样硬化斑块的发生率可能较高^[2]。大量研究已证实动脉粥样硬化是一个全身性、弥漫性病变过程,而外周动脉的粥样硬化在一定程度上可反映并预测心脑血管粥样硬化病变的严重程度。

3.2 另有理论认为,粥样硬化斑块的形成是动脉对内膜损伤作出的反应结果。因此,血流动力学在动脉粥样硬化发生中起重要作用^[3]。低血流剪切力和高牵张应力可以使动脉粥样硬化的危险性增加^[4]。因颈动脉分叉处管径大、流速低、剪切力小,所以斑块容易发生。而高血压病人的血管牵张应力大,直接损伤内皮,并促进中膜平滑肌细胞迁移、增

殖、凋亡、分化和炎症发生,斑块可发生在颈动脉应力较大的部位。

3.3 血管内皮细胞是血管稳态的调节者,主要在维持血管舒张与收缩,抑制或促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移以及血栓形成或纤维蛋白溶解等方面的相互平衡作用。血管内皮细胞通过释放内皮衍生性舒张因子 NO 及其他血管活性物质来调节血管的舒张功能。高血压可导致并加重血管内皮功能障碍^[5],从而加重动脉粥样硬化。

参考文献

- 1 郑强荪. 动脉粥样硬化易感性与 Rb 基因多态性相关性研究[J]. 第四军医大学学报, 2001, 22(16): 66-68.
 - 2 刘芳, 杨浣宜, 祁芸云, 欧阳福珍. 冠状动脉搭桥术前超声检测颈动脉狭窄的临床意义[J]. 中国超声医学杂志, 2008, 24(2): 14-146.
 - 3 郭宝生, 任卫东, 唐力, 等. 主动脉瓣周围管壁粥样硬化的超声观察及血流动力学分析[J]. 中国超声医学杂志, 2008, 24(3): 244-246.
 - 4 沈若宇, 叶杭生. 血管超声对糖尿病患者颈动脉壁剪切力的评价[J]. 中国超声医学杂志, 2008, 24(1): 34-36.
 - 5 吴海燕, 彭勤中, 陈继, 李东峰. 高血压患者左室重构和舒张功能变化与内皮功能关系的超声检测[J]. 临床超声医学杂志, 2008, 10(3): 161-163.
- [收稿日期 2008-09-06][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]

(上接 55 页)

朱斌等^[7]用 K-B 法药敏纸片初筛 108 株铜绿假单胞菌, 30 株产 AmpC 酶。头孢西丁三维试验验证 28 株 AmpC 酶阳性。新发现 1 株产质粒介导的 CMY-7 型 AmpC 酶菌株。证明铜绿假单胞菌也可经质粒介导产生 AmpC 酶。

3.4 不动杆菌 108 株中 73 株(67.59%)耐头孢西丁。由于耐药机制较为复杂, 涉及到产 AmpC 酶、产 ESBLs、产苯唑西林酶^[8], 因此, 水解碳青霉烯类抗生素, 对大多数抗菌药物呈抵抗现象。

3.5 本院分离的 6 种主要革兰阴性菌中 3 种对头孢西丁耐药现象较为严重, 仅奇异变形杆菌对头孢西丁高度敏感(100%), 可能与该菌主要为社区获得有关。对头孢西丁耐药提示细菌高产 AmpC 酶, 或同时产 ESBLs 和 AmpC 酶。加上其他耐药机制使对 β -内酰胺类、头霉素类、喹诺酮类、氨基糖苷类碳青霉烯类抗生素抵抗。随着三代头孢菌素在临床的大量使用, 产 AmpC 酶细菌已成为医院内重要病原菌。特别是质粒 AmpC 酶的产生, 必然导致耐药的广泛流行。因此, 应加强对抗菌药物合理应用的管理, 特别是对 β -内酰胺类抗菌药物使用的管理。应开展对 AmpC 酶的临床检测, 提高细菌耐药报告的

准确性, 指导临床合理选用抗生素。

参考文献

- 1 郑沁, 康梅, 过孝静, 等. 头孢美唑和头孢西丁对产与非产超广谱 β -内酰胺酶菌株体外抗菌活性比较[J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6(1): 50-52.
 - 2 彭少华, 刘素铃, 程文娟, 等. 大肠埃希菌产质粒介导 AmpC 酶现状和基因型研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6(2): 73-76.
 - 3 Yan JJ, Hsueh PR, Lu JJ, et al. Extended-spectrum β -lactamases and plasmid-mediated AmpC enzymes among clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from seven medical centers in Taiwan[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(5): 1861-1864.
 - 4 Schmidtke AJ, Hanson ND. Model system to evaluate the effect of AmpD mutations on AmpC-mediated β -lactamases resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(6): 2030-2037.
 - 5 彭青, 钱元恕. 嗜麦芽窄食单胞菌耐药机制的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6(3): 209-211.
 - 6 徐俊芳, 吴菊芳. 多重耐药铜绿假单胞菌感染[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(2): 141-144.
 - 7 朱斌, 吴安华, 张平, 等. 铜绿假单胞菌质粒介导的 AmpC β -内酰胺酶耐药性的分子生物学研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(8): 905-909.
 - 8 Heritier C, Poirat L, Fournier PE, et al. Characterization of the naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(10): 4174-4179.
- [收稿日期 2008-08-11][本文编辑 谭毅 黄晓红]