

尿脓毒血症与复杂性尿路感染病原学特点及耐药性对比研究

胡明 韩福郎 徐勋 张湛英 关礼贤 冯权尧

【摘要】 目的 探讨尿脓毒血症与复杂性尿路感染的病原学特点以及耐药性,为两者抗感染治疗提供可靠依据。**方法** 收集 83 例尿脓毒血症患者(尿脓毒血症组)以及 629 例复杂性尿路感染患者(复杂性尿路感染组),对尿液标本进行细菌培养,分离并鉴定病原菌,记录其来源及类型。对分离出的病原菌进行药敏试验,对患者的病原菌分布及其耐药性特点进行分析及比较。**结果** 尿脓毒血症组 83 例患者的尿培养结果中,检出病原菌 59 例(71.1%),其中革兰阴性菌 48 株、革兰阳性菌 3 株、真菌 8 株。复杂性尿路感染组 629 例患者的尿培养结果中,检出革兰阴性菌 516 株(82.0%),革兰阳性菌 76 株(12.1%)、真菌 37 株(5.9%)。尿脓毒血症组中大肠埃希菌和真菌检出率均高于复杂性尿路感染组(P 均 <0.05)。尿脓毒血症组和复杂性尿路感染组尿培养中产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌检出率分别为 48.8% 和 61.6%。2 组尿培养大肠埃希菌均对阿米卡星、哌拉西林钠-他唑巴坦、头孢哌酮钠-舒巴坦、美罗培南及亚胺培南较为敏感,尤其是碳氢酶烯类药物。2 组尿培养大肠埃希菌对抗菌药物的耐药率比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** 尿脓毒血症和复杂性尿路感染病原菌均以革兰阴性杆菌为主,尤其是大肠埃希菌,治疗应根据尿培养及药敏试验结果,合理使用抗菌药物。建议将哌拉西林钠-他唑巴坦、头孢哌酮钠-舒巴坦作为尿脓毒血症患者的首选用药。

【关键词】 尿脓毒血症; 复杂性尿路感染; 病原学; 耐药性

Etiological characteristics and antibiotics resistance analysis between urosepsis and complicated urological tract infection Hu Ming, Han Fulang, Xu Xun, Zhang Zhanying, Guan Lixian, Feng Quanyao. Department of Urology, Nanhai Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan 528200, China
Corresponding author: Hu Ming, E-mail: pop20000@foxmail.com

【Abstract】 Objective To analyze the etiological characteristics and antibiotic resistance between urosepsis and complicated urological tract infection, aiming to provide reliable evidence for the treatment of these diseases. **Methods** Clinical data of 83 patients diagnosed with urosepsis and 629 cases of complicated urological tract infection were retrospectively collected. The urine samples were collected for bacterial culture to isolate and identify the pathogens. The source and type of the pathogens were analyzed. The isolated pathogens were subject to drug susceptibility test. The pathogen distribution and drug resistance characteristics were analyzed and statistically compared. **Results** In the urosepsis group ($n=83$), the detection rate of pathogens in the urine samples was 71.1% ($n=59$) including 48 strains of gram-negative bacteria, 3 strains of gram-positive bacteria and 8 strains of fungi. In the complicated urological tract infection group ($n=629$), 516 strains (82.0%) of gram-negative bacteria, 76 strains (12.1%) of gram-positive bacteria and 37 strains (5.9%) of fungi were detected. In the urosepsis group, the detection rates of *Escherichia coli* and fungi were significantly higher compared with those in the complicated urological tract infection group (both $P<0.05$). The detection rates of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the urosepsis group was 48.8% and 61.6% in the complicated urological tract infection group. In the urine samples of both groups, *Escherichia coli* had low resistance to amikacin, piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam, meropenem and imipenem, especially carbapenemes. No significant difference was noted in antibiotics resistance for *Escherichia coli* in the urine samples between two groups (all $P>0.05$). **Conclusions** The main pathogens of both urosepsis

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2018.04.009

基金项目: 佛山市卫计局医学科研基金 (20180271)

作者单位: 528200 佛山, 南方医科大学附属南海医院泌尿外科 (胡明, 徐勋, 张湛英, 关礼贤, 冯权尧), 检验科 (韩福郎)

通讯作者: 胡明, E-mail: pop20000@foxmail.com

and complicated urological tract infection are gram-negative bacteria, especially *Escherichia coli*. The antibiotics treatment of these two diseases should be determined strictly according to the outcomes of bacterial culture and drug susceptibility test. Piperacillin/tazobactam and cefoperazone/sulbactam are highly recommended to treat urosepsis.

【Key words】 Urosepsis; Complicated urological tract infection; Etiology; Antibiotic resistance

尿路感染是泌尿外科常见疾病之一，按感染发作时的尿路状态分为单纯性尿路感染、复杂性尿路感染以及尿脓毒血症。其中后两种类型的尿路感染发病机制复杂，临床治疗相对棘手。单纯性尿路感染患者因泌尿系统解剖或功能异常，或伴有肾外疾病导致感染久治不愈，病情反复发作，进展为复杂性尿路感染。尿脓毒血症是复杂性尿路感染的严重并发症之一，如治疗不及时或治疗方案不正确，极易进展为脓毒性休克，并发生 MODS，病死率高^[1]。本研究对尿脓毒血症及复杂性尿路感染的病原菌分布及其耐药性特点进行对比研究，旨在为尿脓毒血症及复杂性尿路感染的抗感染治疗提供可靠依据，现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

选择 2013 年 1 月至 2017 年 1 月我院泌尿外科收治的 83 例尿脓毒血症患者以及 629 例复杂性尿路感染患者，分为尿脓毒血症组和复杂性尿路感染组。尿脓毒血症组中，男 21 例、女 62 例，年龄 31 ~ 87 岁、中位年龄 58 岁，合并 2 型糖尿病 19

例、高血压病 32 例、上尿路结石梗阻 79 例、BPH 4 例，未接受任何手术操作出现尿脓毒血症 61 例、内镜碎石术后出现尿脓毒血症 19 例、前列腺穿刺活组织检查(活检)术后 2 例、导尿术后 1 例。复杂性尿路感染组中，男 272 例、女 357 例，年龄 22 ~ 79 岁、中位年龄 54 岁。本研究经医院医学伦理委员会批准，入组患者均签署知情同意书。

二、诊断标准

1. 尿脓毒血症诊断标准

序贯(脓毒血症相关)器官衰竭评分系统(SOFA)评分快速增加，累计≥2 分，见表 1^[2]。

2. 复杂性尿路感染诊断标准

尿培养阳性和以下潜在诱发因素 1 条或 1 条以上：①留置导尿管、支架管或间歇性膀胱导尿；②残余尿量 > 100 ml；③任何原因引起的梗阻性尿路疾病，如膀胱出口梗阻、神经源性膀胱、结石和肿瘤；④膀胱输尿管反流或其他功能异常；⑤尿流改道；⑥化学治疗或放射治疗损伤尿路上皮；⑦围手术期和术后尿路感染；⑧肾功能不全、移植肾、糖尿病、免疫缺陷^[3]。

表 1		SOFA 评分具体标准				
系 统	检测项目	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
呼吸	氧合指数 (mm Hg)	≥400	<400	<300	<200, 呼吸支持	<100, 呼吸支持
凝血	血小板计数 (×10 ⁹ /L)	≥150	<150	<100	<50	<20
肝脏	总胆红素 (μmol/L)	<20	20 ~ 32	33 ~ 101	102 ~ 204	>204
循环		MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	多巴胺 <5 或 多巴酚丁胺 (任何剂量) ^a	多巴胺 5 ~ 15 或 肾上腺素 ≤0.1 或去甲肾 上腺素 ≤0.1 ^a	多巴胺 >15 或 肾上腺素 >0.1 或去甲肾 上腺素 >0.1 ^a
神经	Glasgow 评分	15	13 ~ 14	10 ~ 12	6 ~ 9	<6
肾脏	血清肌酐 (μmol/L)	<110	110 ~ 170	171 ~ 299	300 ~ 440	>440
	尿量 (ml/d)			201 ~ 500	<200	

注：^a 儿茶酚胺类药物剂量的单位为 μg/(kg · min)，至少使用 1 h；1 mm Hg = 0.133 kPa

三、检测方法

所有患者均于抗感染治疗前通过清洁中段尿、输尿管镜或肾穿刺造瘘术留取尿液标本。对尿液标本进行细菌培养，用 Phoenix™ 100 全自动微生物

鉴定药物敏感性(药敏)系统和 VITEK ATB 微生物鉴定及药敏分析系统分离并鉴定病原菌，记录其来源及类型。对分离出的病原菌进行药敏试验，采用纸片法或微量肉汤稀释法，药敏试验结果分为敏

感、中介和耐药。药敏试验使用的抗菌药物有：氨曲南、庆大霉素、头孢唑林钠、头孢噻肟钠、头孢他啶、头孢吡肟、环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、氨苄西林、哌拉西林、复方磺胺甲噁唑、阿莫西林-克拉维酸钾、头孢哌酮钠-舒巴坦、哌拉西林钠-他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南等。药敏纸片购自英国 Oxoid 公司。

四、超广谱 β-内酰胺酶(ESBL)确证试验

按美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)的要求进行 ESBL 确证试验，头孢噻肟钠或头孢噻肟钠加克拉维酸钾、头孢他啶或头孢他啶加克拉维酸钾，加克拉维酸钾者比不加克拉维酸钾者抑菌圈直径≥5 mm，则判定为 ESBL 阳性。质控菌株选择大肠埃希菌 ATCC 25922 和铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

五、统计学处理

采用 WHONET 5.4 软件进行病原学及耐药性数据收集和统计，运用 SPSS 22.0 对相关数据进行分析处理。计数资料组间比较采用χ² 检验或 Fisher

确切概率法。*P* <0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、尿脓毒血症组及复杂性尿路感染组患者的尿培养病原菌分布特点

尿脓毒血症组 83 例患者的尿培养结果中，检出病原菌 59 例(71.1%)，其中革兰阴性菌 48 株、革兰阳性菌 3 株、真菌 8 株。复杂性尿路感染组 629 例患者的尿培养结果中，检出革兰阴性菌 516 株，革兰阳性菌 76 株、真菌 37 株。尿脓毒血症组中大肠埃希菌和真菌检出率均高于复杂性尿路感染组(*P* 均 <0.05)，见表 2。

二、尿脓毒血症组及复杂性尿路感染组尿培养产 ESBL 大肠埃希菌检出率分析

尿脓毒血症组尿培养检出的 41 株大肠埃希菌中，检出产 ESBL 20 株(48.8%)，复杂性尿路感染组尿培养检出的 320 株大肠埃希菌中，检出产 ESBL 197 株(61.6%)。2 组尿培养产 ESBL 大肠埃希菌检出率比较差异无统计学意义(*P* >0.05)。

表 2 尿脓毒血症与复杂性尿路感染组尿培养主要病原菌分布特点

病原菌	尿脓毒血症组（59 例）		复杂性尿路感染组（629 例）		χ ² 值	<i>P</i> 值
	株数	检出率（%）	株数	检出率（%）		
革兰阴性菌	48	81.4	516	82.0	0.017	0.897
大肠埃希菌	41	69.4	320	50.9	7.497	0.006
肺炎克雷伯菌	5	8.5	58	9.2	0.036	0.849
铜绿假单胞菌	0	-	31	4.9	2.007	0.157
奇异变形杆菌	2	3.4	23	3.7	0.067	0.796
阴沟肠杆菌	0	-	12	1.9	0.303	0.582
鲍曼不动杆菌	0	-	9	1.4	-	1.000 ^a
革兰阳性菌	3	5.1	76	12.1	2.599	0.107
粪肠球菌	1	1.7	40	6.4	1.344	0.246
尿肠球菌	1	1.7	14	2.0	0.040	0.842
金黄色葡萄球菌	1	1.7	7	1.1	-	0.514 ^a
无糖链球菌	0	-	4	0.6	0.378	0.539
真菌	8	13.6	37	5.9	4.020	0.045
白色假丝酵母	3	5.1	15	2.4	0.666	0.415
热带假丝酵母	3	5.1	9	1.4	2.341	0.126
光滑假丝酵母	1	1.7	11	1.7	0.240	0.624
近平滑假丝酵母	1	1.7	2	0.3	-	0.236 ^a

注：复杂性尿路感染组尿培养检出革兰阴性菌包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、奇异变形杆菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌、弗劳地柠檬酸杆菌、产气肠杆菌、根摩根菌塞氏亚种、恶臭假单胞菌等共计 26 种病原菌，本表仅列出检出率前 6 位的病原菌数据；^a Fisher 确切概率法

三、尿脓毒血症组及复杂性尿路感染组尿培养大肠埃希菌药敏及耐药性分析

尿脓毒血症及复杂性尿路感染尿培养结果中，大肠埃希菌对氨苄西林、哌拉西林、头孢唑林钠、头孢噻肟钠、环丙沙星耐药率较高。2 组尿培养大

肠埃希菌均对阿米卡星、哌拉西林钠-他唑巴坦、头孢哌酮钠-舒巴坦、美罗培南及亚胺培南较为敏感，尤其是碳氢酶烯类药物。2 组尿培养大肠埃希菌对抗菌药物的耐药率比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)，见表 3。

抗菌药物	尿脓毒血症大肠埃希菌(41 株)		复杂性尿路感染大肠埃希菌(320 株)		χ^2 值	P 值
	耐药菌株	耐药率(%)	耐药菌株	耐药率(%)		
氨曲南	20	48.8	181	56.6	0.892	0.345
庆大霉素	21	51.2	141	44.1	0.753	0.386
头孢唑林钠	41	100	301	94.1	2.570	0.109
头孢噻肟钠	20	48.8	194	60.6	2.112	0.146
头孢他啶	18	43.9	132	41.3	0.105	0.746
头孢吡肟	20	48.8	148	46.3	0.094	0.760
环丙沙星	30	73.2	194	60.6	2.429	0.119
左氧氟沙星	24	58.5	184	57.5	0.016	0.899
阿米卡星	2	4.9	14	4.3	0.065	0.798
氨苄西林	31	75.6	274	85.6	2.781	0.095
哌拉西林	30	73.2	258	80.6	1.252	0.262
复方磺胺甲噁唑	22	53.7	170	53.1	0.004	0.949
阿莫西林/克拉维酸钾	12	29.3	120	37.5	1.062	0.303
头孢哌酮钠-舒巴坦	2	4.9	6	1.9	-	0.227 ^a
哌拉西林钠-他唑巴坦	2	4.9	11	3.4	0.000	0.983
亚胺培南	0	0	1	0.3	-	1.000 ^a
美罗培南	0	0	0	0	-	-

注：^a Fisher 确切概率法

讨 论

近年来，由于国内医疗单位对抗菌药物的不规范使用，尿路感染致病菌的耐药率呈现逐年上升趋势，复杂性尿路感染的发病率逐年升高，这使复杂性尿路感染的治疗难度明显增加。复杂性尿路感染最常见的病因是尿路结石。当尿路结石出现梗阻、尿液引流不畅时，致病细菌就可迅速生长。如结石自然下移或以治疗结石为目的的侵入性内镜操作导致肾盂内压力短时间骤增，期间尿路上皮黏膜和滋养血管受到机械性刺激，黏膜屏障遭到破坏，致病菌及内毒素在多种反流机制作用下侵入循环系统，刺激机体产生大量内源性炎性介质，进一步刺激机体组织产生全身炎症反应，出现全身中毒症状，进展为尿脓毒血症或脓毒性休克，危及生命，因此尿

脓毒血症可视为复杂性尿路感染的严重并发症。

本研究对尿脓毒血症及复杂性尿路感染患者的尿培养病原菌分布特点进行分析，两种尿路感染的革兰阴性菌检出率均超过 80%，其中大肠埃希菌的检出率均超过 50%，此结果与国内外文献报道基本一致^[4-5]。尿脓毒血症组的尿培养大肠埃希菌检出率较复杂性尿路感染组更高，原因可能为近年来复杂性尿路感染大肠埃希菌感染比例降低，而肠球菌感染比例升高，以及尿脓毒血症产 ESBL 大肠埃希菌菌株比例升高^[6]。

病原学检查不仅能使病因诊断明确，更能根据药敏试验结果有针对性用药，大大提高了抗菌药物的使用效率。对于复杂性尿路感染，笔者认为应根据药敏试验结果使用抗菌药物，避免长期使用同一类广谱抗菌药物，并且充分规划手术安排。临床上

尿路感染的治疗多选用 3 代头孢或喹诺酮类药物,因其不良反应较少;但对于尿脓毒血症,大肠埃希菌对 3 代头孢及喹诺酮类药物的耐药率均超过 40%,最高达 73.2%,另外,尿脓毒血症起病急骤、进展迅速,早期、足量、广谱的抗菌治疗方案显得尤为重要,因此在细菌培养结果未出前或培养结果阴性时,哌拉西林钠-他唑巴坦以及头孢哌酮钠-舒巴坦可作为尿脓毒血症患者的首选用药,如患者肾功能正常,亦可选择阿米卡星。当尿脓毒血症患者的全身感染得到明显控制后,可根据病原学结果降阶梯治疗。当上述抗菌药物使用无效时,亚胺培南和美罗培南则为最佳选择。

真菌感染也是值得注意的问题。笔者发现,2 种尿路感染尿培养的真菌检出率分别为 13.6% 和 5.9%,且尿脓毒血症组真菌检出率高于复杂性尿路感染组。尿脓毒血症组中真菌检出率超过革兰阳性菌,而复杂性尿路感染组中真菌检出率已接近革兰阳性菌。考虑尿脓毒血症患者较复杂性尿路感染患者的尿路结石性质更为复杂,结石病因长期存在,无法完全去除梗阻,导致感染反复发作,疗程较长,机体免疫力较低,加之广谱抗菌药物的长时间多次使用,使正常菌群生长受到抑制,因此更易导致真菌感染^[8]。既往研究多报道,白色假丝酵母是假丝酵母血症的首要病原体,然而近年来国外临床分离株中非白色假丝酵母逐渐增多,已超过白色假丝酵母感染,这与本研究结果相一致^[8]。

因此,泌尿外科医师对尿路感染的认识应全面而且系统,不能仅仅停留在诊断和治疗尿路感染的层面上,还应深入思考患者是否存在复杂性尿路感染的潜在诱发因素,降低尿路感染复发率,以及是否存在尿脓毒血症等严重并发症的风险。尿脓毒血症和复杂性尿路感染病原菌均以革兰阴性杆菌为

主,尤其是大肠埃希菌,治疗应根据尿培养及药敏试验结果,合理使用抗菌药物。建议将哌拉西林钠-他唑巴坦、头孢哌酮钠-舒巴坦作为尿脓毒血症患者的首选用药。

参 考 文 献

- [1] Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, Vincent JL, Townsend S, Lemeshow S, Dellinger RP. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe; a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12 (12): 919-924.
- [2] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810.
- [3] 那彦群,叶章群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南. 北京: 人民卫生出版社, 2014; 426-427.
- [4] Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. Urosepsis etiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112 (49): 837-847.
- [5] 沈继录,潘亚萍,徐元宏,倪语星,孙景勇,王传清,王爱敏,徐英春,张小江. 2005-2014 CHINET 大肠埃希菌耐药性监测. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 16 (2): 129-140.
- [6] 林祯,夏少梅. 大肠埃希菌在尿路感染的分布及产 β -内酰胺酶的耐药分析. *实用医学杂志*, 2010, 26 (1): 127-129.
- [7] Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 (Suppl 6): 5-10.
- [8] 魏绪霞,陆平兰,黎利娟,安玉玲,吕海金,易小猛,刘剑戎,熊亮,周密,易慧敏. 外科 ICU 院内感染的病原菌及其耐药性分析. *新医学*, 2016, 45 (11): 718-723.

(收稿日期: 2017-12-14)

(本文编辑: 林燕薇)