

2014 ~ 2016 年尿路感染的病原菌及耐药分析

张伟 金炎 黄敏 郝莹莹 柳欣琦 李静 田季平 邵春红

【摘要】 目的 了解近 3 年尿路感染患者病原菌构成及药物敏感性, 为临床经验治疗提供参考依据。**方法** 收集 2014 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日山东省立医院尿路感染患者的清洁中段尿进行常规培养, 分离菌株采用 VITEK 2 Compact 和 VITEK-MS 进行鉴定, 除葡萄球菌属采用 VITEK 2 Compact 测定其药物敏感性外, 其余菌株均采用纸片扩散法。参照 CLSI 2016 年版判读结果, 使用 WHONET 5.6 软件统计分析。**结果** 共收集非重复尿液标本 7 118 份, 分离非重复菌株 2 546 株, 阳性率 35.8%。分离菌株以革兰阴性杆菌为主(76.0%), 病原菌占前五位的分别为大肠埃希菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、尿肠球菌和铜绿假单胞菌。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产超广谱 β -内酰胺酶的阳性率分别为 52.8% 和 45.5%。肠杆菌科细菌对亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦及头孢哌酮/舒巴坦保持较高的敏感性, 耐药率均在 10% 以下。铜绿假单胞菌除对左氧氟沙星的耐药率为 33.0% 外, 对其他抗菌药物的耐药率均低于 20.0%。尿肠球菌对大多数测试药物的耐药率高于粪肠球菌, 发现 7 例万古霉素和替考拉宁耐药的肠球菌。**结论** 尿路感染病原菌以大肠埃希菌为主, 细菌耐药形势严峻, 应重视细菌耐药性监测并加强抗生素的合理使用。

【关键词】 尿路感染; 病原菌; 耐药性

Analysis of the pathogenic bacteria and drug resistance in patients with urinary tract infection from 2014 to 2016 Zhang Wei, Jin Yan, Huang Min, Hao Yingying, Liu Xinqi, Li Jing, Tian Jiping, Shao Chunhong. Clinical Laboratory of Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China

Corresponding author, Shao Chunhong, E-mail: lcsch@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the pathogenic bacteria and drug resistance in patients diagnosed with urinary tract infection from 2014 to 2016, aiming to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The clean-catch midstream urine were collected and conventionally cultured from patients with urinary tract infection and the isolated bacteria were identified by the automatic VITEK 2 Compact and VITEK-MS. The antimicrobial susceptibility of staphylococcal strains was tested by using VITEK 2 Compact. The antimicrobial susceptibility of other strains was evaluated by using disk diffusion method. All the data were analyzed by WHONET 5.6 software according to the CLSI 2016 breakpoints. **Results** A total of 7 118 non-repetitive clinical samples and 2 546 strains were collected from patients with urinary tract infection. The positive rate was 35.8%. Gram-negative bacilli accounted for 76.0%. The first five bacteria were Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecium and Pseudomonas aeruginosa. The ESBL positive rates of E. coli and Klebsiella pneumoniae were 52.8% and 45.5%, respectively. Enterobacteriaceae possessed a relatively high sensitivity to imipenem, meropenem, amikacin, piperacillin/tazobactam and cefoperazone/sulbactam, and the resistance rates were below 10%. The percentage of Pseudomonas aeruginosa strains to all the antibiotics was below 20% except levofloxacin (33.0%). The percentage of Enterococcus faecium resistant to most antibiotics was higher than that of Enterococcus faecalis. Seven Enterococcus sp. were found to be resistant to vancomycin and teicoplanin. **Conclusion** E. coli is the predominant pathogen in urinary tract infection. Drug resistance becomes a challenge. Extensive attention should be diverted to strengthen the surveillance for drug resistance and improve the rational use of antibiotics.

【Key words】 Urinary tract infection; Pathogen; Drug resistance

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2018.06.008

基金项目: 国家自然科学基金(81401696); 山东省科技发展计划项目(2016GSF201078)

作者单位: 250021 济南, 山东大学附属省立医院临床医学检验部

通讯作者: 邵春红, E-mail: lcsch@163.com

尿路感染是临床常见的感染性疾病，抗菌药物的广泛使用造成了不同感染部位病原菌谱的变化和耐药性的增加，及时准确地掌握尿路感染患者的病原菌构成和耐药性，对于指导临床合理使用抗菌药物具有重要意义。现将我院近 3 年尿路感染病原菌菌谱及药物耐药性报道如下。

材料与方法

一、材 料

1. 菌株来源

收集 2014 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日山东省立医院门诊及住院患者尿液标本分离获得的病原菌，去除同一患者相同部位的重复菌株，菌株于 -80 ℃ 保存。

2. 培养基、鉴定仪及抗菌药物纸片

药敏试验培养基为 MH 琼脂，培养基、抗菌药物纸片和试剂均为英国 OXOID 公司产品。VITEK 2 Compact 和 VITEK-MS 细菌鉴定仪为法国梅里埃公司产品。β-内酰胺酶测定用的头孢硝噻吩纸片、产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)确认试验用的头孢噻肟-克拉维酸和头孢他啶-克拉维酸纸片为美国 BD 公司产品。

3. 质控菌株

金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、铜绿假单胞菌 ATCC27853、粪肠球菌 ATCC29212、肺炎链球菌 ATCC49619。

二、方 法

1. 尿液留取及处理

尿液留取和分离培养严格按照《全国临床检验操作规程》进行^[1]，要求患者留取清洁中段尿，2 h 内进行接种培养，使用一次性 10 μl 定量接种环接种血平板，中国兰平板进行三区划线接种，置 35 ℃ 培养箱孵育 18 ~ 24 h。

2. 细菌鉴定及药敏试验

革兰阴性杆菌 > 10⁵ cfu/ml，革兰阳性球菌 > 10⁴ cfu/ml 进行鉴定及药敏试验，药敏试验采用 CLSI 2016 年版^[2]推荐的纸片扩散法(K-B)进行，葡萄球菌属采用 VITEK 2 Compact 仪器法药敏试验。纸片法结果对万古霉素和替考拉宁不敏感的肠球菌属细菌采用万古霉素和替考拉宁 E-Test 试验条测定其 MIC，确认是否为万古霉素耐药肠球菌。药敏结果按 CLSI 2016 版 M100-26 标准判断。

3. ESBLs 确认试验

按 CLSI 2013 年版推荐的方法筛选和确证大肠

埃希菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌和奇异变形杆菌中产 ESBLs 的菌株^[3]。

三、统计学处理

用 WHONET 5.6 进行数据处理和分析。纸片法结果输入抑菌圈直径，仪器法药敏结果输入 MIC 的结果，分析受试菌的耐药率和敏感率。

结 果

一、科室来源及病原菌分布

2014 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日共收集非重复尿液标本 7 118 份，患者主要来源于泌尿外科(32.2%)、小儿肾病科(9.6%)、内科门诊(6.1%)、内分泌科(5.1%)及外科门诊(4.3%)等，其中男性患者 3 416 例，女性患者 3 702 例，年龄在 1 个月 ~ 96 岁。共分离非重复临床菌株 2 546 株，阳性率 35.8%，分离菌株中 964 株来自于男性，1 582 株来自于女性，女性阳性率明显高于男性患者(42.7% vs. 28.2%)。

2 546 株尿路感染分离株以革兰阴性杆菌为主，占 76.0%(1 934/2 546)，其中以大肠埃希菌最多，占 66.6%(1 288/1 934)，其次是肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌。革兰阳性菌和真菌分别占 21.7% 和 2.3%。革兰阳性菌中以肠球菌为主，占 78.5%，59 株真菌均为假丝酵母菌。所有菌株中占前五位的细菌分别为大肠埃希菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、尿肠球菌和铜绿假单胞菌(表 1)。

表 1 尿路感染的临床分离菌分布

病原菌	株数量	构成比
革兰阴性菌	1 934	76.0%
大肠埃希菌	1 288	50.6%
肺炎克雷伯菌	204	8.0%
铜绿假单胞菌	88	3.5%
奇异变形杆菌	64	2.5%
鲍曼不动杆菌	50	2.0%
阴沟肠杆菌	40	1.6%
摩根摩根菌	22	0.9%
弗劳地柠檬酸杆菌	18	0.7%
黏质沙雷菌	15	0.6%
普通变形杆菌	15	0.6%
嗜麦芽窄食单胞菌	14	0.5%
产气肠杆菌	12	0.5%

续表		
病原菌	株数量	构成比
其他革兰阴性菌	104	4.1%
革兰氏阳性菌	553	21.7%
粪肠球菌	241	9.5%
屎肠球菌	193	7.6%
金黄色葡萄球菌	30	1.2%
乳链球菌	19	0.7%
表皮葡萄球菌	19	0.7%
咽峡炎链球菌	12	0.5%
鸟肠球菌	8	0.3%
其他革兰阳性菌	31	1.2%
真菌	59	2.3%
白色假丝酵母菌	26	1.0%
热带假丝酵母菌	20	0.8%
近平滑假丝酵母菌	6	0.2%
其他假丝酵母菌	7	0.3%
合计	2 546	100.0%

二、革兰阴性菌药物敏感性

尿路感染送检标本中共分离革兰阴性菌 1 934

株，其中肠杆菌科细菌以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和奇异变形杆菌为主，非发酵菌以铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌最多。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产超广谱 β -内酰胺酶的阳性率分别为 52.8% 和 45.5%。肠杆菌科细菌对亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦及头孢哌酮/舒巴坦保持较高的敏感性，耐药率均在 10% 以下，但已出现碳青霉烯类药物耐药的肠杆菌科细菌，肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物的耐药率高于大肠埃希菌。呋喃妥因对大肠埃希菌的敏感率较高(84.6%)，可用于尿路感染的治疗。铜绿假单胞菌除对左氧氟沙星的耐药率为 33.0% 外，对其他抗菌药物的耐药率均低于 20.0%，对亚胺培南和美罗培南耐药率分别为 14.8% 和 12.9%，见表 2。

三、革兰阳性菌药物敏感性

本院尿路感染患者的病原菌中革兰阳性菌以肠球菌为主，粪肠球菌多于屎肠球菌，肠球菌药敏结果显示屎肠球菌对大多数测试药物的耐药率高于粪肠球菌，粪肠球菌和屎肠球菌对高浓度庆大霉素的耐药率分别为 44.9% 和 67.1%，发现 7 例万古霉素和替考拉宁耐药的肠球菌。具体结果见表 3。

表 2		主要革兰阴性细菌对抗菌药物的耐药率和敏感率						%	
抗菌药物	大肠埃希菌 (n = 1 288)		肺炎克雷伯菌 (n = 204)		奇异变形杆菌 (n = 64)		铜绿假单胞菌 (n = 88)		
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	
氨苄西林	85.4	11.9	/	/	75.0	21.9	/	/	
哌拉西林	62.0	22.5	53.0	39.5	34.9	46.0	12.6	85.1	
阿莫西林/克拉维酸	20.0	48.4	24.1	54.9	19.0	58.7	/	/	
头孢哌酮/舒巴坦	3.6	84.8	6.5	80.1	0	93.5	12.6	75.9	
氨苄西林/舒巴坦	32.5	47.2	38.5	45.5	42.9	52.4	/	/	
哌拉西林/他唑巴坦	3.7	90.8	4.4	81.8	1.6	95.3	8.0	87.5	
头孢唑啉	57.8	30.2	57.1	37.9	64.1	9.4	/	/	
头孢呋辛	54.2	43.3	49.7	48.2	57.8	42.2	/	/	
头孢他啶	22.6	69.1	24.0	67.0	6.2	93.8	16.1	78.2	
头孢噻肟	52.8	46.5	45.5	52.5	53.1	46.9	/	/	
头孢吡肟	37.7	50.6	27.1	58.6	17.2	53.1	9.2	82.8	
头孢西丁	13.4	80.9	13.4	82.2	9.4	84.4	/	/	
厄他培南	0.9	98.3	2.5	96.0	0	100	/	/	
亚胺培南	0.6	99.2	1.0	98.5	1.6	98.4	14.8	83.0	
美罗培南	0.7	99.1	1.5	98.0	1.6	98.4	12.9	87.1	

续表		%							
抗菌药物	大肠埃希菌 (<i>n</i> = 1 288)		肺炎克雷伯菌 (<i>n</i> = 204)		奇异变形杆菌 (<i>n</i> = 64)		铜绿假单胞菌 (<i>n</i> = 88)		
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	
阿米卡星	5. 4	91. 6	7. 5	92. 0	11. 3	83. 9	10. 2	81. 8	
庆大霉素	51. 2	47. 9	34. 5	64. 5	35. 9	54. 7	14. 8	75. 0	
妥布霉素	33. 0	54. 8	31. 6	59. 7	28. 6	57. 1	8. 2	90. 6	
环丙沙星	68. 5	27. 5	34. 5	55. 2	60. 9	28. 1	19. 3	75. 0	
左氧氟沙星	65. 7	30. 8	31. 5	67. 0	45. 3	46. 9	33. 0	62. 5	
复方新诺明	60. 3	38. 7	50. 2	49. 3	73. 4	25. 0	/	/	
呋喃妥因	7. 9	84. 6	43. 0	30. 2	/	/	/	/	
氨基南	/	/	/	/	/	/	19. 5	63. 6	

注：“/” 无相关数据

表 3 主要革兰阳性细菌对抗菌药物的耐药率和敏感率		%			
抗菌药物	粪肠球菌 (<i>n</i> = 241)		屎肠球菌 (<i>n</i> = 193)		
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	
青霉素	5. 8	94. 2	97. 4	2. 6	
氨苄西林	3. 3	96. 7	96. 9	3. 1	
高浓度庆大霉素	44. 9	52. 0	67. 1	32. 9	
环丙沙星	40. 3	53. 2	86. 8	9. 4	
左氧氟沙星	34. 9	60. 3	84. 9	11. 3	
呋喃妥因	2. 9	95. 9	46. 1	39. 9	
利奈唑胺	0. 8	96. 7	1. 0	98. 4	
万古霉素	0. 8	99. 2	2. 6	97. 4	
替考拉宁	0. 8	99. 2	2. 6	97. 4	
四环素	89. 6	9. 2	64. 2	34. 7	

讨 论

尿路感染是指病原体在尿路中生长繁殖，并侵犯泌尿道黏膜或组织而引起的炎症，是细菌感染中最常见的感染之一，在医院感染中仅次于呼吸道感染。不同地区和人群泌尿系统感染的病原菌分布及耐药性特点不同，因此明确感染菌群的病原学和耐药性，有助于疾病的早期临床经验性治疗。我院数据显示，尿路感染的阳性率女性患者明显高于男性，这与女性生理结构的特殊性密切相关。近 3 年来我院尿路感染病原菌以革兰阴性杆菌为主，半数患者是由肠道致病菌大肠埃希菌引起，因为尿路上皮细胞表面的甘露醇受体对大肠埃希菌有较强的吸

附能力，导致其易在上皮细胞表面黏附，进而引起细菌的滞留、繁殖和感染^[4]。尿路感染患者的病原菌中革兰阳性菌以肠球菌为主，这与国内其他地区报道结果一致^[4-5]。值得注意的是，尿路感染中真菌也占有一定比例，与广谱抗菌药物的大量使用、激素、免疫抑制剂和侵入性操作等因素有关。因此在标本送检和经验治疗时应引起临床医师的足够重视。

我院尿液分离的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产超广谱 β-内酰胺酶的阳性率分别为 52.8% 和 45.5%。我国 2011 年 SMART 监测结果显示，ES-BL⁺ 的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌分别为 68.8% 和 38.1%^[6]。肠杆菌科细菌对亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦及头孢哌酮/舒巴坦保持较高的敏感性，耐药率均在 10.0% 以下。需要警惕的是，尿路感染患者已出现碳青霉烯类药物耐药的肠杆菌科细菌，给临床抗感染治疗带来极大的困难，为防止该多重耐药菌的持续出现和升高，在临床实践中，医生需对抗菌药物的使用指征进行严格控制，在患者未做细菌培养和药敏试验前，可依据临床经验使用广谱抗菌药物，再根据培养和药敏结果合理调整抗菌药物^[7]。呋喃妥因对大肠埃希菌的敏感率仍较高(84.6%)，可用于尿路感染的治疗。铜绿假单胞菌除对左氧氟沙星的耐药率为 33.0% 外，对其他抗菌药物的耐药率均低于 20.0%。同时大肠埃希菌对喹诺酮类抗菌药物的耐药率也高于 65.0%，说明喹诺酮类已不宜用作尿路感染的首选经验用药，应根据药敏结果选用该类抗菌药物。

肠球菌属是我院尿路感染中检出最多的革兰阳性菌,粪肠球菌对青霉素、氨苄西林和呋喃妥因的耐药率均较低,可作为尿路感染的首选药物。但是屎肠球菌的耐药率明显高于粪肠球菌,因此临床微生物实验室应将肠球菌鉴定到种。值得注意的是,3 年期间我院尿路感染患者分离到 7 例万古霉素和替考拉宁耐药的肠球菌,万古霉素耐药的肠球菌已成为院内感染的重要病原菌。本文肠球菌对万古霉素和替考拉宁的耐药率与王春新等报道的尿路感染肠球菌的耐药结果类似^[8]。2014 年北京协和医院的耐药监测结果显示,粪肠球菌和屎肠球菌中对万古霉素耐药率分别为 0.2% 和 4.4%,屎肠球菌对替考拉宁的耐药率为 2.1%。与本研究结果有差异,这与分析的标本类型有关^[9]。为控制该耐药菌的爆发流行,一方面实验室应不断提高快速检测特殊耐药菌的能力,另一方面应严格控制万古霉素和替考拉宁临床使用的适应证,加强消毒隔离工作,定期检测耐药菌株对常用消毒剂的耐药情况,防止耐万古霉素肠球菌在医院内的交叉感染和传播。

综上所述,我院尿路感染主要以大肠埃希菌、肠球菌和肺炎克雷伯菌为主,病原菌耐药情况较严峻,需要警惕碳青霉烯类药物耐药的肠杆菌科细菌和万古霉素耐药的肠球菌。及时了解本院相关疾病的病原菌分布和药物敏感性对于临床经验性治疗非常必要,尿路感染抗菌药物的治疗需根据临床治疗反应和尿培养结果及时进行修正。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S26 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Forth informational supplement. Wayne, PA, CLSI, 2016.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S23 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Forth informational supplement. Wayne, PA, CLSI, 2013.
- [4] 崔俊林, 丁涛. 2013-2014 年尿路感染常见病原菌及耐药结果分析. 医学信息, 2016, 29 (7): 101-102.
- [5] 张渊婷, 凌丽燕, 陆毅梅, 周宗星. 尿路感染患者病原菌分布及耐药性分析. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26 (3): 268-270.
- [6] Zhang H, Yang Q, Xiao M, Chen M, Badal RE, Xu Y. Antimicrobial susceptibility of gram-negative bacteria causing intra-abdominal infections in China: SMART China 2011. Chin Med J (Engl), 2014, 127 (13): 2429-2433.
- [7] Di Carlo P, Vitale F, O'Súilleabháin C, Casuccio A. Management of intra-abdominal infections due to carbapenemase-producing organisms. Curr Infect Dis Rep, 2014, 16 (10): 428.
- [8] 王春新, 张秀红, 赵琪, 耿先龙. 53584 份尿培养病原菌分布及耐药性分析. 现代预防医学, 2016, 43 (14): 2628-2631.
- [9] 张小江, 杨启文, 孙宏莉, 王瑶, 王贺, 窦红涛, 赵颖, 王澎, 张辉, 朱任媛, 宋红梅, 徐英春. 2014 年北京协和医院细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16 (3): 315-322.

(收稿日期: 2017-12-06)

(本文编辑: 杨江瑜)