文章编号：1001-8689(2020)09-0907-05

药理与临床

2012—2019年医院尿培养病原菌及菌株耐药性变迁

王娜 张珍珍 张伟东 魏鹍*
(秦皇岛市第一医院药学部，秦皇岛 066000)

摘要：目的 了解某院8年间尿培养病原菌分布及耐药性变迁，为尿路感染的经验性治疗提供参考。**方法** 回顾性分析某院2641株2012年1月—2019年12月住院患者清洁中段尿培养阳性标本，菌株的鉴定和药敏试验采用Vitek 2 Compact全自动微生物鉴定及药敏系统，SPSS软件对数据进行分析。**结果** 1095株来自2012—2015年，其中大肠埃希菌(453株，41.4%)、屎肠球菌(141株，12.9%)和铜绿假单胞菌(105株，9.6%)位于前3位。1546株来自2016—2019年，大肠埃希菌(710株，45.9%)、屎肠球菌(204株，13.2%)和肺炎克雷伯菌(198株，12.8%)位于前3位。与2012—2015年相比，2016—2019年大肠埃希菌对所有测试药的耐药率趋于稳定或有明显下降，但对第一、二代头孢菌素和氟喹诺酮类持续呈现较高的耐药率(>50%)。肺炎克雷伯菌对大多数抗菌药物的耐药率呈现明显升高趋势，特别是曾高度敏感的哌拉西林/三唑巴坦、头孢替坦、阿米卡星、亚胺培南和美罗培南，耐药率分别从2012—2015年的10.7%、8.8%、8.7%、5.8%和6.1%上升至2016—2019年的50.8%、43.9%、37.9%、43.9%和38.9%。屎肠球菌对青霉素类、喹诺酮类和红霉素等的耐药率持续高于95%，万古霉素耐药屎肠球菌检出率从2012—2015年的3.5%显著增加至2016—2019年的10.3%。**结论** 8年来该院尿路感染细菌谱和耐药性发生了变迁，应结合本院细菌耐药监测结果，合理使用抗菌药。

关键词：尿路感染；耐药性；病原菌；抗菌药
中图分类号：R978.1 **文献标志码**：A

Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens in a hospital from 2012 to 2019

Wang Na, Zhang Zhen-zhen, Zhang Wei-dong and Wei Kun
(Department of Pharmacy, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000)

Abstract **Objective** To analyze the surveillance results of the bacterial spectrum and antibiotic-resistance patterns of pathogens isolated from urine samples, and to serve as a basis for empirical treatment of urinary tract infections. **Methods** All of 2,641 urine samples taken in our hospital from January 2012 to December 2019 were retrospectively collected and analyzed. The Vitek 2 Compact automatic bacteria identification and drug sensitive analysis system was used to identify bacteria and perform drug sensitivity analysis. Excel and SPSS softwares were adopted to compare the pathogen changes and antimicrobial resistance. **Results** 1,095 strains were isolated from the year 2012 to 2015. The most frequently detected species were *E. coli* (453 strains, 41.4%), followed by *E. faecium* (141 strains, 12.9%), and *P. aeruginosa* (105 strains, 9.6%). 1,546 strains were isolated from the year 2016 to 2019. However, the top 3 strains were *E. coli* (710 strains, 45.9%), *E. faecium* (204 strains, 13.2%), and *K. pneumoniae* (198 strains, 12.8%). Compared with the years of 2012 to 2015, a significantly higher proportion of *E. coli* and *K. pneumoniae*, and a significantly lower proportion of *P. aeruginosa* and *E. faecalis* were found from the year 2016 to 2019 (P<0.05). Increasing trends of resistance rates of *E. coli* to all of the tested antibiotics were not found. However, resistance

收稿日期：2019-08-12

作者简介：王娜，女，生于1967年，主任药师，研究方向：临床药学，E-mail: wangncqhd@163.com
*通讯作者，E-mail: Weikun@medmail.com.cn

rates of *E. coli* to the first-, and second- generation cephalosporins, and fluoroquinolones were very high (above 50%). The resistance rates of *K. pneumoniae* against most of antibiotics showed an increasing trend, especially to piperacillin/tazobactam (10.7% to 50.8%), cefotetan (8.8% to 43.9%), amikacin (8.7% to 37.9%), imipenem (5.8% to 43.9%), and meropenem (6.1% to 38.9%). The resistance rates of *E. faecium* against penicillins, fluoroquinolones, and erythromycin were very high, reaching over 95%. A significant increase in the rate of vancomycin resistance was observed, from 3.5% in the year of 2012 to 2015 to 10.3% in the year of 2016 to 2019. **Conclusion**　The spectrum of bacteria cultured from urine samples varied in this hospital during the eight-year period, and clinically meaningful differences in antibiotic susceptibility were observed. Local surveillance data should be used to guide the prudent empiric selection of antibiotic therapy for urinary tract infections.

Key words　Urinary tract infections; Drug resistance; Pathogens; Antibiotics

尿路感染是临床常见的感染性疾病之一，临床可表现为从无症状性感染到伴有败血症的急性肾盂肾炎等不同程度的感染[1]。尿培养阳性是尿路感染确诊的金标准，但一般无法做到快速诊断，早期的经验性抗感染对尿路感染的治疗具有重要意义[2]。近年来，由于广谱抗菌药物的广泛使用，使得细菌耐药性日益严重，给临床抗感染治疗带来了较大的困难[3]。2010年CHINET数据显示，不同医院尿培养分离菌对常用抗菌药物的耐药率差异较大，应根据本单位细菌耐药性监测资料选用抗菌药物[4]。本文对某院2012年至2019年住院患者尿液标本中菌株分布及耐药性特点进行研究，为尿路感染的经验性治疗提供参考。

1　材料与方法

标本来源：该院2012年1月至2019年12月检验科细菌室培养阳性的清洁中段尿标本，剔除同一患者的重复菌株和培养为真菌的菌株，共纳入2641株。

细菌鉴定及药敏试验：按照《全国临床检验操作规程》(第3版)[5]进行细菌培养和分离。培养出的细菌进行革兰染色及菌落计数，对革兰阴性杆菌菌落数≥1×10^5CFU/mL，革兰阳性球菌菌落数≥10^4CFU/mL的细菌，采用法国Bio-Merieux公司Vitek 2 Compact 全自动微生物鉴定仪进行鉴定和药敏试验，结果按照美国临床实验室标准协会(CLSI)当年度版本进行判读。质控菌株为金黄色葡萄球菌ATCC29213、大肠埃希菌ATCC29522、肺炎克雷伯菌ATCC700603、阴沟肠杆菌ATCC70023和铜绿假单胞菌ATCC27853。

1.3　统计方法

采用SPSS 11.5软件，计数资料采用χ^2检验和Fisher确切概率法，$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　病原菌分布情况

2641株病原菌中，革兰阴性菌1977株(占74.9%)，革兰阳性菌664株(占25.1%)。1095株来自2012—2015年，其中大肠埃希菌453株(41.4%)、屎肠球菌141株(12.9%)、铜绿假单胞菌105株(9.6%)、肺炎克雷伯菌103株(9.4%)、粪肠球菌75株(6.8%)、奇异变形菌28株(2.6%)、鲍曼不动杆菌21株(1.9%)、阴沟肠杆菌19株(1.7%)、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌各14株(1.3%)，其他合计122株(11.1%)。1546株来自2016-2019年，其中大肠埃希菌710株(45.9%)、屎肠球菌204株(13.2%)、肺炎克雷伯菌198株(12.8%)、粪肠球菌60株(3.9%)、铜绿假单胞菌55株(3.6%)、奇异变形菌54株(3.5%)、鲍曼不动杆菌37株(2.4%)、阴沟肠杆菌20株(1.3%)、产气肠杆菌16株(1.0%)、金黄色葡萄球菌15株(1.0%)，其他合计177株(11.4%)。见表1。

与2012—2015年相比，2016—2019年前5位病原菌中，大肠埃希菌($\chi^2=5.397$，$P=0.02$)和肺炎克雷伯菌($\chi^2=7.342$，$P=0.007$)占比明显增加，而铜绿假单胞菌($\chi^2=40.972$，$P=0$)和粪肠球菌($\chi^2=11.644$，$P=0$)的占比明显下降。

2.3　主要病原菌耐药性分析

2.3.1　大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌

表1　2012—2015年与2016—2019年尿标本中病原菌分布(株/%)

Tab. 1　Detection of pathogenic bacteria in urine culture from 2012 to 2015 and 2016 to 2019(*n*/%)

排序	2012—2015年(*n*=1095)		2016—2019年(*n*=1546)	
	病原菌	株数/构成比	病原菌	株数/构成比
1	大肠埃希菌	453/41.4	大肠埃希菌	710/45.9*
2	屎肠球菌	141/12.9	屎肠球菌	204/13.2
3	铜绿假单胞菌	105/9.6	肺炎克雷伯菌	198/12.8*
4	肺炎克雷伯菌	103/9.4	粪肠球菌	60/3.9*
5	粪肠球菌	75/6.8	铜绿假单胞菌	55/3.6*
6	奇异变形菌	28/2.6	奇异变形菌	54/3.5
7	鲍曼不动杆菌	21/1.9	鲍曼不动杆菌	37/2.4
8	阴沟肠杆菌	19/1.7	阴沟肠杆菌	20/1.3
9	表皮葡萄球菌	14/1.3	产气肠杆菌	16/1.0
10	金黄色葡萄球菌	14/1.3	金黄色葡萄球菌	15/1.0
	其他	122/11.1	其他	177/11.4

注：*$P<0.05$，与2012—2015年相比

8年来，大肠埃希菌对哌拉西林/三唑巴坦、头孢替坦、阿米卡星、亚胺培南和美罗培南保持高度敏感(耐药率<5%)，而对头孢曲松、左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率一直高于50%。与2012—2015年相比，2016—2019年大肠埃希菌对所有测试药的耐药率趋于稳定或有明显下降。其中对氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林、头孢呋辛、庆大霉素和复方磺胺甲噁唑的耐药率虽然显著下降，但依然呈现高耐药性(耐药率>40%)。对头孢他啶、头孢吡肟和氨曲南的耐药率分别从33.0%、26.3%和44.4%明显下降至24.9%、19.6%和35.9%。见表2。

肺炎克雷伯菌对所有测试药的耐药性均无明显改善。与2012—2015年相比，2016—2019年对哌拉西林/三唑巴坦、头孢替坦、头孢他啶、头孢吡肟、阿米卡星、亚胺培南和美罗培南的耐药率，分别从10.7%、8.8%、37.3%、29.1%、8.7%、5.8%和6.1%显著增加至50.8%、43.9%、50.0%、42.9%、37.9%、43.9%和38.9%。2016—2019年，除阿米卡星和美罗培南外，对其他药物的耐药率均高于40%，见表2。

2.3.2 肠球菌

8年来，屎肠球菌和粪肠球菌对替加环素完全敏感，对利奈唑胺高度敏感，对红霉素的耐药率高于75%。与2012—2015年相比，2016—2019年粪肠球菌对所有测试药的耐药性没有明显改变，对万古霉素完全敏感，对青霉素、氨苄西林和呋喃妥因的耐药率低于25%，对奎奴普丁/达福普汀天然耐药。与2012—2015年相比，2016—2019年屎肠球菌对万古霉素的耐药率从3.5%显著上升至10.3%，奎奴普丁/达福普汀的耐药率低于5%，呋喃妥因的耐药率高于60%，其他药物的耐药率均高于95%。见表3。

3 讨论

8年来，该院住院患者尿路感染的病原菌以大肠埃希菌为主，与国内外的报道一致[6-10]，屎肠球菌居第2位，与某些研究的结果相似[6,10]，也与某些研究结果有所不同[7-9]。其原因可能是不同地区、不同医院尿路感染致病菌具有一定差异性。2016—2019年肺炎克雷伯菌取代铜绿假单胞菌居第3位，构成比从9.4%上升至12.8%，与中国CHINET监测结果显示肺炎克雷伯菌每年的分离率呈稳步上升相一致[11]。铜绿假单胞菌的构成比从9.6%大幅度下降至3.6%，可以不作为尿路感染的重点菌加以覆盖。

年度对比分析表明，2016—2019年肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌所占比重明显上升，铜绿假单胞菌和粪肠球菌所占的比重明显下降。Magyar等[7]一项12年的研究发现，尿路感染中铜绿假单胞菌和粪肠球

表2 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的耐药率[%(*n*/*n*)]

Tab. 2 Antimicrobial resistance of antibiotics against *E. coli* and *K. pneumoniae* from urine culture [%(*n*/*n*)]

抗菌药物	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌	
	2012—2015年 (*n*=453)	2016—2019年 (*n*=710)	2012—2015年 (*n*=103)	2016—2019年 (*n*=198)
氨苄西林/舒巴坦	62.2(281/452)	49.0(348/710)*	66.7(68/102)	59.1(117/198)
哌拉西林/三唑巴坦	1.5(7/453)	2.5(18/710)	10.7(11/103)	50.8(91/179)*
头孢唑林	66.0(299/453)	60.0(426/710)*	66.0(68/103)	59.1(117/198)
头孢呋辛	63.7(288/452)	56.8(403/710)*	67.6(69/102)	58.6(116/198)
头孢替坦	2.4(11/453)	3.0(21/710)	8.8(9/102)	43.9(87/198)*
头孢曲松	60.7(275/453)	56.3(400/710)	58.3(60/103)	60.6(120/198)
头孢他啶	33.0(149/452)	24.9(177/710)*	37.3(38/102)	50.0(99/198)*
头孢吡肟	26.3(119/453)	19.6(139/710)*	29.1(30/103)	42.9(85/198)*
庆大霉素	54.3(246/453)	44.8(318/710)*	46.6(48/103)	44.9(89/198)
阿米卡星	4.2(19/453)	2.1(15/710)*	8.7(9/103)	37.9(75/198)*
左氧氟沙星	71.5(324/453)	69.0(490/710)	40.8(42/103)	57.6(114/198)
环丙沙星	74.8(339/453)	73.0(518/710)	50.5(52/103)	59.1(117/198)
复方磺胺甲噁唑	61.4(208/339)	53.5(379/709)*	57.8(48/83)	56.6(112/198)
氨曲南	44.4(201/453)	35.9(255/710)*	46.6(48/103)	56.1(111/198)
亚胺培南	1.1(5/453)	1.8(13/710)	5.8(6/103)	43.9(87/198)*
美罗培南	1.2(5/427)	1.8(13/710)	6.1(6/79)	38.9(77/198)*

注：*P<0.05，与2012—2015年相比

表3　肠球菌对常用抗菌药物的耐药率[%(*n*/*n*)]

Tab. 3　Antimicrobial resistance of antibiotics against *Enterococcus* from urine culture [%(*n*/*n*)]

抗菌药物	屎肠球菌		粪肠球菌	
	2012—2015年 (*n*=141)	2016—2019年 (*n*=204)	2012—2015年 (*n*=75)	2016—2019年 (*n*=60)
青霉素	96.4(135/140)	99.0(201/203)	22.7(17/75)	15.0(9/60)
氨苄西林	96.4(135/140)	98.5(199/202)	22.7(17/75)	15.0(9/60)
环丙沙星	97.9(138/141)	98.5(201/204)	46.7(35/75)	51.7(31/60)
左氧氟沙星	96.5(136/141)	98.0(200/204)	45.3(34/75)	48.3(29/60)
莫西沙星	95.9(70/73)	98.3(176/179)	41.5(17/41)	49.1(26/53)
呋喃妥因	69.8(97/139)	60.3(120/199)	5.3(4/75)	8.3(5/60)
红霉素	95.0(133/140)	96.3(190/203)	77.3(58/75)	80.0(48/60)
替甲环素	0(0/140)	0(0/202)	0(0/74)	0(0/59)
奎奴普丁/达福普汀	2.9(4/140)	0.5(1/201)	100(75/75)	100(60/60)
万古霉素	3.5(5/141)	10.3(21/204)*	0(0/75)	0(0/60)
利奈唑胺	2.1(3/140)	1.5(3/196)	1.3(1/75)	0(0/59)

注：*P<0.05，与2012—2015年相比

菌分离率上升，说明尿路感染致病菌具有区域差异性，应重点加强当地医院的细菌耐药监测，以指导抗感染经验治疗。

8年来，虽然大肠埃希菌对所有测试药的耐药率趋于稳定或有明显下降，但对包括第一、二代头孢菌素和氟喹诺酮类等多数常用抗菌药物耐药率均高于40%。根据《抗菌药物临床应用管理办法》(卫生部2012年84号文)[12]：耐药率在30%以上可以经验用药，40%以上需慎重经验用药，该院大肠埃希菌引起的轻症下尿路感染，可以选用哌拉西林/三唑巴坦、头霉素类、头孢他啶、头孢吡肟或氨曲南，而重度的上尿路感染，则应选择碳青霉烯类抗菌药物作为经验治疗。

肺炎克雷伯菌的耐药状况日趋严重。至2016—2019年，除了阿米卡星和美罗培南外，肺炎克雷伯菌对其他抗菌药物的耐药率均高于40%，给肺炎克雷伯菌引起的尿路感染的治疗带来极大的困难和挑战。自2011年耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌在我国首次报道以来，呈现持续上升趋势，CHINET细菌耐药性监测数据显示，对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从2005年的3.0%和2.9%，上升到了2017年的20.9%和24.0%[11]，已成为抗感染治疗的重大危险。本文发现，来源于尿标本的肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率从2012—2015年的5.8%和6.1%，上升至2016—2019年的43.9%和38.9%，耐药问题更加突出，碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌临床预后差，有必要进一步对其传播特点和高危因素进行分析，加强控制措施，以预防继续蔓延播撒。

肠球菌是下消化道正常菌群之一，主要引起患者的尿路感染，多与泌尿道结构异常、器械操作和留置导尿等有关[13]。在经验治疗尿路感染时，应考虑有肠球菌属感染的情况。本资料显示，8年间粪肠球菌的耐药谱没有明显变化。对青霉素类和呋喃妥因有较高的敏感性，仍是粪肠球菌所致尿路感染特别是轻症尿路感染的良好选择。屎肠球菌对大多数药物呈现高度的耐药性，临床可供选择的品种不多。本研究发现万古霉素耐药屎肠球菌(VRE)为10.3%，高于临床的多项研究[6,10]。分析原因，可能与各医院收治的对象以及用药习惯的不同有关，CHINET肠球菌细菌耐药监测结果显示[14]，2014年VER检出率为4.2%，但各医院差异较大，为0~13.7%。此外，也可能与标本来源有关，本课题组在所有标本中发现，2016—2019年VER检出率为7.5%，低于尿标本；国外也有研究发现，手术切口感染VER的检出率为5.02%，而重症医学病房血流感染和泌尿系感染中，VRE的检出率分别为16.70%和9.88%，差异较大[15]。

综上所述，8年来，该院尿路感染的细菌谱和耐药性发生了改变。尿路感染的初始经验性用药，轻症可以首选哌拉西林/三唑巴坦、头霉素类、氨曲南、头孢他啶等覆盖大肠埃希菌，或联合氨基糖苷类同时覆盖肺炎克雷伯菌。重症感染选择碳青霉烯类。有G^+球菌感染相关临床表现时，建议首选联合万古霉素覆盖屎肠球菌。在初始经验性用药的基础上，及早进行病原学检查，根据细菌培养和药敏结果有针对性地选择抗菌药物。

参 考 文 献

[1] 王红, 齐文杰, 张淑文, 主译. 临床药物治疗学感染学疾病[M]. 1版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.

[2] Rosa R D, Grosso S, Brvschetta G, *et al*. Evaluation of the sysmex VF1000i flow cytometer for ruling out bacterial urinary tract infection[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(15-16): 1137-1142.

[3] Cetin M, Ucar E, Guven O, *et a1*. Community-acquired urinary tract infections in Southern Turkey: etiology and antimicrobial resistance[J]. *Clin Nephrol*, 2009, 71(1): 30-35.

[4] 朱德妹, 汪复, 胡付品, 等. 2010年中国CHINET尿液标本中细菌的分布和耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志，2012, 12(4): 241-250.

[5] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3版. 南京: 东南大学出版社, 2006.

[6] 杜娟, 张灿梅, 蒙健伟. 6672例尿培养结果及耐药性分析[J]. 国外医药抗生素分册, 2018, 39(6): 527-530.

[7] Magyar A, Koves B, Nagy K, *et al*. Spectrum and antibiotic resistance of uropathgens between 2004 and 2015 in a tertiary care hospital in Hungary[J]. *J Med Microbiol*, 2017, 66(6): 788-797.

[8] 陶肖燕, 汤荣, 易峻文, 等. 尿液标本临床分离菌的耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(4): 402-407.

[9] 裴娇, 孙莉, 范久波, 等. 2013—2016年襄阳市某院尿道感染病原学及抗菌药物敏感性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(1): 109-113.

[10] 梁婷, 李刚, 王革. 2014—2016年尿路感染患者病原菌分布和耐药性分析[J]. 宁夏医学杂志, 2018, 40(3): 261-263.

[11] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.

[12] 卫生部办公厅. 《抗菌药物临床应用管理办法》[S]. 卫生部[2012]84号.

[13] 陈泳, 张丽华, 郭文声, 等. 424株临床分离肠球菌细菌属细菌的耐药性变异[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(1): 136-138.

[14] 杨青, 俞云松, 林洁, 等. 2005—2014年CHINET肠球菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2): 146-152.

[15] Remschmidt C, Schroder C, Behnke M, *el al*. Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany-10 years of surveillance[J]. *Antimicrob Resist Infect Contr*, 2018, 7: 54.