

## 药理与临床

## 2014—2019年浙江地区某肿瘤医院尿路感染病原菌的分布及耐药变迁

张环 樊璠 毛彩萍\*

(中国科学院肿瘤与基础医学研究所, 中国科学院大学附属肿瘤医院/浙江省肿瘤医院, 杭州 310011)

**摘要:** **目的** 了解中国科学院大学附属肿瘤医院肿瘤患者尿路感染病原菌的分布及耐药变迁。**方法** 回顾性分析中国科学院大学附属肿瘤医院2014年1月—2019年12月尿路感染的病原菌, 通过Whonet 5.6软件对数据进行统计分析。**结果** 中国科学院大学附属肿瘤医院6年间尿路感染病原菌共计6149株, 革兰阴性细菌占67.1%, 革兰阳性细菌占28.5%, 真菌占4.4%。前5位的分别是大肠埃希菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌复合体和表皮葡萄球菌。6年间大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类敏感性较好, 粪肠球菌和表皮葡萄球菌对万古霉素敏感性较好, 未发现替加环素耐药。**结论** 6年间肿瘤医院尿路感染的病原菌以革兰阴性细菌为主, 耐药现象较为普遍, 应根据药敏结果合理使用抗生素, 加强细菌耐药的监测, 减少耐药菌株的产生。

**关键词:** 尿路感染; 肿瘤; 病原菌; 耐药**中图分类号:** R978.1 **文献标志码:** A**Distribution and change of drug resistance profile of pathogens causing urinary tract infection in a tumor hospital in Zhejiang province 2014—2019**

Zhang Huan, Fan Fan and Mao Cai-ping

(Institute of Cancer Research and Basic Medical Sciences of Chinese Academy of Sciences, Cancer Hospital of University of Chinese Academy of Sciences, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310011)

**Abstract Objective** To understand the distribution and drug resistance characteristics of pathogens, so as to provide the basis for the clinical reasonable use of antibiotics. **Methods** A retrospective study of pathogens in patients with urinary tract infection (January 2014 through December 2019) from the Cancer Hospital of University of Chinese Academy of Sciences was analyzed. Bacterial isolation and identification and drug sensitivity tests were used to detect and analyze pathogenic bacteria. **Results** A total of 6,149 strains of pathogens were isolated from specimens of patients with urinary tract infection. Among them, Gram-negative bacteria and Gram-positive bacteria accounted for 67.1% and 28.50% respectively, and fungi accounted for 4.40%. The top five were *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* complex, and *Staphylococcus epidermoides*. Within six years, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were more sensitive to carbapenems, while *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus epidermidis* were more sensitive to vancomycin. No drug resistance of tigecycline were found. **Conclusion** Gram-negative bacteria were the predominant pathogens in the urinary tract infection in the tumor hospital in six years, where drug resistance appeared relatively common. Antibiotics should be used reasonably according to drug sensitivity results, and the monitoring of bacterial drug resistance should be strengthened to reduce the generation of drug-resistant strains.

**Key words** Urinary tract infection; Tumor; Pathogens; Drug resistance

收稿日期: 2020-05-29

基金项目: 浙江省卫生厅一般研究项目(No. 2015KYB060)

作者简介: 张环, 女, 硕士, 生于1986年, 主要从事临床微生物检验和细菌耐药研究, E-mail: tshab@126.com

\*通讯作者, E-mail: 472001125@qq.com

尿路感染是世界范围内女性最常见的感染性疾病,据统计将近50%的女性一年至少经历一次尿路感染,是除肺炎外引起老年人的第二大感染性疾病<sup>[1]</sup>。尿路感染极易复发,症状不典型,难以治愈,早期及时的诊断及治疗可避免对肾脏造成损害<sup>[2]</sup>。肿瘤患者特别是妇科肿瘤和泌尿科肿瘤患者术后留置导尿、放化疗等因素极易造成尿路感染,近年来病原菌耐药性的增加,使得尿路感染的治疗变得困难<sup>[3]</sup>。故本研究以肿瘤患者尿路感染标本为研究对象,回顾性分析中国科学院大学附属肿瘤医院2014年1月—2019年12月这6年间肿瘤患者尿路感染病原菌的分布及耐药变迁,为临床合理使用抗菌药物和制定有效的预防措施提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 菌株来源

中国科学院大学附属肿瘤医院2014年1月—2019年12月住院肿瘤患者尿路感染送检标本,剔除同一患者同一部位重复分离的菌株。

病原学诊断标准<sup>[4]</sup>:新鲜中段尿沉渣革兰染色镜下观察细菌>1/HP;细菌培养计数革兰阴性细菌 $\geq 10^5$ cfu/mL,革兰阳性细菌 $\geq 10^4$ cfu/mL;出现3种以上的细菌认为标本污染。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 菌株的分离鉴定及药敏试验

采用VITEK质谱鉴定系统进行菌株的鉴定,VITEK-2 Compact型全自动微生物药敏系统和纸片扩散法(K-B法)进行药敏试验。操作过程严格按照《全国临床检验操作规程》(第四版)进行,参照2019年CLSI标准进行结果判读<sup>[5]</sup>。

#### 1.2.2 超广谱 $\beta$ 内酰胺酶(ESBL)检测

VITEK-2 Compact型全自动微生物鉴初筛并进行K-B法验证。

#### 1.2.3 质控菌株

大肠埃希菌ATCC25922、铜绿假单胞菌ATCC27853、肺炎克雷伯菌ATCC700603、金黄色葡萄球菌ATCC29213,粪肠球菌ATCC29212,均购自国家卫生部临床检验中心。

#### 1.2.4 数据分析

用WHONET5.6及EXCEL软件进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 6年间尿路感染病原菌分布

2014年1月—2019年12月6年间住院患者尿路感染

的标本中共检出病原菌6149株,革兰阴性菌4129株,占67.1%,革兰阳性菌1750株,占28.5%,真菌270株,占4.4%。6年分离的病原菌前3位都是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和粪肠球菌。革兰阴性细菌主要是大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,阳性菌主要是粪肠球菌和表皮葡萄球菌;真菌主要是白念珠菌(表1)。

### 2.2 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药分析

产ESBL大肠埃希菌分离率为48.6%~66.3%,肺炎克雷伯菌为29.0%~38%。6年间大肠埃希菌对大多数药物耐药变化不大,如头孢曲松、头孢吡肟、阿米卡星、妥布霉素及庆大霉素等耐药率呈现先升后降的趋势;复方磺胺甲噁唑呈现先降后升;对氨曲南、环丙沙星和左氧氟沙星除2016年呈现小高峰外耐药率也呈现轻微下降趋势。肺炎克雷伯菌除对氨基糖苷类药物耐药呈现先升后降,对大部分抗菌药物如酶抑制剂复合物、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟、氨曲南、环丙沙星、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑和呋喃妥因耐药基本呈上升趋势。两种革兰阴性细菌对氨基西林呈高度耐药,但有下降趋势;对碳青霉烯类及阿米卡星药物较为敏感,未发现对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/三唑巴坦及替加环素耐药。详见表2。

### 2.3 粪肠球菌和表皮葡萄球菌耐药性分析

2014—2019年粪肠球菌对克林霉素、红霉素、奎奴普汀/达福普汀、四环素耐药率均大于50%,对呋喃妥因、利奈唑胺和奎奴普汀/达福普汀呈现先升后降的趋势,对青霉素G、四环素耐药呈现下降趋势。表皮葡萄球菌对青霉素G、苯唑西林、喹诺酮类及红霉素耐药率在50%以上,且对喹诺酮类药物耐药呈现上升趋势,对四环素和红霉素耐药呈下降趋势。粪肠球菌和表皮葡萄球菌未发现对万古霉素和替加环素耐药。详见表3。

## 3 讨论

### 3.1 尿路感染病原谱变化

本研究分析6年间尿路感染的病原菌以革兰阴性细菌为主,居首位的是大肠埃希菌,其次是粪肠球菌,粪肠球菌的检出率高于肺炎克雷伯菌,和李小四、陈凤萍及国外某研究报道一致<sup>[6-8]</sup>,与于建洪、管舒娴及国外报道的第二位的肺炎克雷伯菌不一致<sup>[9-11]</sup>,可能与不同地区泌尿系感染的病原菌的构成差异有关。

### 3.2 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药变迁

产ESBL大肠埃希菌分离率为48.6%~66.3%,肺

表1 主要病原菌分布及构成

Tab. 1 Distribution and composition of main pathogenic bacteria

病原菌	2014	2015	2016	2017	2018	2019	合计	构成比/%
革兰阴性细菌	771	801	844	602	551	560	4129	67.1
大肠埃希菌	435	381	415	306	257	281	2075	33.7
肺炎克雷伯菌	91	83	111	79	65	68	497	8.1
鲍曼不动杆菌复合体	45	39	56	39	27	16	222	3.6
铜绿假单胞菌	24	24	41	36	44	48	217	3.5
阴沟肠杆菌	34	48	42	30	30	28	212	3.4
奇异变形菌	20	24	32	12	22	22	132	2.1
产气肠杆菌	23	20	13	20	23	19	118	1.9
其他革兰阴性细菌	99	182	134	80	83	78	656	10.7
革兰阳性细菌	291	264	283	302	319	291	1750	28.5
粪肠球菌	160	146	162	192	205	162	1027	16.7
表皮葡萄球菌	50	27	33	28	26	33	196	3.2
屎肠球菌	33	20	27	27	16	28	152	2.5
其他革兰阳性细菌	48	71	61	55	72	68	375	6.1
白念珠菌	24	24	41	20	20	19	148	2.4
其他真菌	20	26	17	13	22	24	122	2.0
合计	1106	1115	1185	937	912	894	6149	100.0

表2 2014—2019年大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌抗菌药物的耐药率(%)

Tab. 2 Antimicrobial resistance rates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from 2014 to 2019(%)

抗菌药物	大肠埃希菌						肺炎克雷伯菌					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2014	2015	2016	2017	2018	2019
氨苄西林	91.5	89.6	89.9	84.0	84.8	81.9	100	-	100	-	92.6	89.6
头孢哌酮/舒巴坦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
哌拉西林/三唑巴坦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
头孢他啶	27.2	22.3	24.7	25.5	31.2	25.7	9.8	14.0	11.1	26.7	-	37.5
头孢曲松	62.7	65.7	67.8	57.7	48.2	50.9	28.3	29.8	26.3	39.5	36.6	35.3
头孢吡肟	13.1	16.7	19.8	16.9	14.5	18.9	4.3	5.3	6.8	8.1	15.5	10.4
氨曲南	38.5	37.3	41.6	34.9	30.8	35.0	15.4	17.4	18.0	24.4	32.3	28.0
亚胺培南	0	0	0	0.3	0	0.4	0	2.1	0.8	2.3	0	0
厄他培南	0	0	0.7	0	0	0.4	0	2.1	0.8	0	0	0
阿米卡星	2.2	3.4	3.1	1.3	1.2	2.5	1.1	4.2	3.0	3.5	1.4	1.5
庆大霉素	45.7	47.5	38.8	38.3	39.6	34.8	18.5	18.9	21.8	24.4	18.5	7.8
妥布霉素	10.7	14.2	14.2	13.4	10	11.7	5.4	11.6	6.8	8.2	7.7	3.9
环丙沙星	55.7	50.3	56.9	52.4	41.7	50.4	12.0	22.1	16.5	17.4	16.9	21.6
左氧氟沙星	53.4	48.3	54.0	50.3	50.2	48.0	6.5	17.9	14.3	17.4	12.7	22.1
复方磺胺甲噁唑	61.9	61.1	61.0	50.6	54.9	56.2	23.9	32.6	39.8	26.7	42.3	47.1
呋喃妥因	4.7	2.5	2.7	1.3	4.2	4.0	18.2	32.0	22.2	15.4	44.4	72.0
替加环素	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
产ESBL	60.5	64.7	66.3	55.4	48.6	52.9	29.0	29.5	29.3	31.4	38.0	33.8

注：“-”表示未检测，耐药率不包括中介

表3 2014—2019年粪肠球菌和表皮葡萄球菌对抗菌药物的耐药率(%)

Tab. 3 Antimicrobial resistance rates of *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus epidermidis* from 2014 to 2019(%)

抗菌药物	粪肠球菌						表皮葡萄球菌					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2014	2015	2016	2017	2018	2019
青霉素G	8.1	5.3	5.1	2.7	0.4	4.3	100	93.5	94.1	93.5	96.4	100
苯唑西林	-	-	-	-	-	-	80.0	83.9	85.3	70.0	60.7	71.4
环丙沙星	20.1	11.4	24.9	14.3	11.2	18.9	55.0	64.5	73.5	71.0	73.3	80.0
左氧氟沙星	18.8	11.4	22.8	12.1	11.8	14.2	52.5	67.7	82.4	67.7	64.3	71.4
克林霉素	100	100	100	96.9	85.3	93.1	65.0	56.7	47.1	26.7	25.0	53.6
红霉素	68.8	60.6	64.0	63.8	54.9	60.0	95.0	80.6	64.7	73.3	74.1	74.1
呋喃妥因	4.6	5.1	4.1	2.3	0	8.1	0	3.3	2.9	0	20.0	20.0
利奈唑胺	9.4	13.7	12.2	4.6	3.9	5.2	0	0	0	0	3.6	0
万古霉素	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
奎奴普丁/达福普汀	85.6	88.4	89.3	86.6	88.0	91.9	25.0	35.5	29.4	22.6	20.0	-
四环素	80.5	77.1	80.2	73.4	72.6	69.4	30.0	22.6	20.6	29.0	20.0	-
替加环素	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注：“-”表示未检测；耐药率不包括中介

炎克雷伯菌为29.0%~38.0%，与国内研究基本一致，携带率普遍较高<sup>[10]</sup>。ESBL基因常是质粒介导，可以在不同科室及不同菌株中传播，质粒介导的ESBL基因常同时携带对其他药物(氨基糖苷类和喹诺酮类)耐药的基因，造成多重耐药菌的产生<sup>[12]</sup>。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对氨苄西林的耐药率都非常高，和大部分研究一致<sup>[6,10]</sup>，提示这个药已不适用于这两种细菌引起的尿路感染。2014—2019年大肠埃希菌对常用的喹诺酮类药物的耐药率在50%左右，也不建议常规使用。肺炎克雷伯菌对多数抗菌药物的敏感性优于大肠埃希菌，6年间大肠埃希菌对头孢曲松的耐药率显著高于头孢他啶，同其他文献报道一致<sup>[13-14]</sup>，经验选择耐药率低的头孢他啶治疗成功率更高。阿米卡星和庆大霉素两者耐药率差别显著，可能与阿米卡星耳毒性和肾毒性临床上较少使用有关。值得注意的是，6年间肿瘤患者尿路感染分离的肺炎克雷伯菌对多数抗菌药物的耐药率普遍呈上升趋势，随着碳青霉烯耐药的肺炎克雷伯菌近年来不断增加<sup>[15]</sup>，应加强对耐药菌株的监控，防止多重耐药的产生。

### 3.3 粪肠球菌和表皮葡萄球菌耐药率变迁

粪肠球菌的分离率位居第二位，6年间对克林霉素和红霉素，奎奴普丁/达福普汀和四环素的耐药率较高，对喹诺酮类药物耐药率6年间变化不大，对利奈唑胺耐药变化较大，最高为13.7%，高于其他文

献报道<sup>[6]</sup>，应要引起重视。表皮葡萄球菌属凝固酶阴性的葡萄球菌，其分离率高于屎肠球菌，和其他文献报道不一致<sup>[7-8]</sup>，分析可能我院大部分肿瘤患者术后留置导尿等因素，极易造成污染，但近年来凝固酶阴性的葡萄球菌成院内感染的重要病原菌，其耐药性也不容忽视。

尿培养被认为是诊断尿路感染的“金标准”，不同医院科室设置及病种不同，尿培养分离的细菌分布及耐药谱也有差异。我院为肿瘤专科医院，肿瘤患者术后留置导尿及放化疗等因素致免疫力低下，发生尿路感染的机会大大增加，对尿路感染的分析统计对于临床经验性治疗至关重要。尿路感染的病原菌虽然以革兰阴性细菌为主，但是阳性菌检出率的提高也要引起重视，抗生素耐药模式的变化可能与长期暴露抗生素有关，尿路感染多重耐药菌的出现和增加更要求临床上合理选择抗生素，避免抗生素滥用<sup>[16]</sup>。

### 参考文献

- [1] Belete Y, Asrat D, Woldeamanuel Y, *et al.* Bacterial profile and antibiotic susceptibility pattern of urinary tract infection among children attending FelegeHiwot referral hospital, Bahir Dar, Northwest Ethiopia[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 3575-3583.
- [2] Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. New markers of urinary

- tract infection[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 471: 286-291.
- [3] 杨仁国, 王蜀强, 龙姗姗, 等. 复杂性尿路感染243例病原菌构成及药敏分析[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(12): 1050-1055.
- [4] 王辰, 王建安. 内科学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [5] Clinical Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility[S]. 2019: M100-S29.
- [6] 李小四, 冯燕, 周雪, 等. 某医院住院患者尿路感染病原菌临床分布及耐药性研究[J]. 中国消毒学杂志, 2019, 36(4): 279-281.
- [7] 陈凤萍, 周立勤, 赵友云. 湖北省中医院尿路感染病原菌分布与耐药性[J]. 海南医学, 2019, 30(9): 76-78.
- [8] Martin O, Adamu A A, Julius T, *et al*. Prevalence of bacterial urinary tract infections and associated factors among patients attending hospitals in Bushenyi District, Uganda[J]. *Int J Microbiol*, 2019. doi: 10. 1155/2019/4246780.
- [9] 余建洪, 李玉梅, 王修全, 等. 自贡地区尿培养中分离菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(9): 1084-1090.
- [10] 管舒娴, 强叶涛, 宋静玉, 等. 2098例尿路感染病原菌分布与耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(16): 2309-2315.
- [11] Ganesh R, Shrestha D, Bhattachan B, *et al*. Epidemiology of urinary tract infection and antimicrobial resistance in a pediatric hospital in Nepal[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 420.
- [12] Abdulaziz A, Ahmad A J, Abdullah A A. Prevalence of multidrug resistance and extended-spectrum beta-lactamase carriage of clinical uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Riyadh, Saudi Arabia[J]. *Int J Microbiol*, 2018: 1-9. doi: 10. 1155/2018/3026851.
- [13] 廖国林, 李江萍. 2016—2018年武汉市普仁医院成人尿路感染病原菌的分布及耐药性分析[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 848-852.
- [14] 李娟, 张传玲, 肖亚雄. 分离自徐州市儿童住院患儿的601株肠杆菌对头孢曲松、头孢他啶、头孢替坦耐药及交叉耐药分析[J]. 山东医药, 2020, 60(9): 90-92.
- [15] Zhang R, Dong N, Huang Y, *et al*. Evolution of tigecycline- and colistin-resistant CRKP(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*) *in vivo* and its persistence in the GI tract[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7(1): 127.
- [16] Sharma D, Preston S E, Hage R. Emerging antibiotic resistance to bacterial isolates from human urinary tract infections in Grenada[J]. *Cureus*, 2019, 11(9): e5752.