

耐三代头孢菌素的肠道病原菌的增长趋势和耐药谱

胡杰 崔恩博 鲍春梅 张菊玲 陈素明 郭桐生 王欢 张成龙 曲芬

基金项目:多重耐药菌的检测及药物筛选研究(国家总后超级细菌应急课题,10YJ003)

作者单位:100039 北京市,解放军 302 医院临检中心(胡杰 崔恩博 张菊玲 郭桐生 张成龙 曲芬)

028000 通辽市,内蒙古通辽市传染病医院检验科(胡杰 鲍春梅 陈素明 王欢)

通讯作者:曲芬,E-mail:qf302@163.com

【摘要】目的 监测我院 2001–2010 年与腹泻有关的耐三代头孢菌素肠道病原菌的增长趋势和耐药谱,为本地区的流行病学研究及临床合理用药提供依据。**方法** 通过大便标本培养,致病菌经生化及血清学进一步鉴定到种或群,并以纸片扩散法测定抗菌药物的敏感性。采用 WHONET 5.3 软件对药敏结果进行统计和分析。**结果** 10 年分离出 219 株耐三代头孢菌素的腹泻病原菌,占同期整个肠道致病菌的 9.91%,包括沙门菌 9 株(4.11%)、志贺菌 120 株(54.79%)、气单胞菌 20 株(9.13%)、类志贺毗邻单胞菌 2 株(0.91%)、致泻大肠埃希菌 40 株(18.26%)及弧菌 28 株(12.79%),检出率由 2001 年的 1.5% 上升至 2010 年的近 30.0%。219 株耐三代头孢菌素病原菌对广谱青霉素和复方新诺明的耐药率均在 85.0% 以上,对头孢吡肟、头孢美唑、氟喹诺酮类、氯霉素的耐药率在 20.0%~36.5%,对磷霉素的耐药率最低(6.7%)。福氏志贺菌、致泻大肠埃希菌、气单胞菌和弧菌对氟喹诺酮类的耐药率明显高于宋内志贺菌;气单胞菌和弧菌对头孢美唑的耐药率高于福氏志贺菌、致泻大肠埃希菌和宋内志贺菌;气单胞菌对磷霉素的耐药率显著高于其他致病菌。**结论** 耐三代头孢菌素的肠道病原菌上升迅速,耐药广泛,不同种属的耐药性不同,应重视监测,加强防治。

【关键词】 肠道病原菌;耐三代头孢菌素;增长趋势;耐药谱

Increasing tendency and resistant spectrum of enteric pathogens of resistant to third-generation cephalosporins

HU Jie^{1,2}, CUI En-bo¹, BAO Chun-mei², et al. ¹The Center of Clinical Laboratory, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China ²Tongliao Infectious Disease Hospital in Inn Mengolia, Tong liao 028000, China

[Abstract] **Objective** To monitor the increasing tendency and resistant spectrum of enteric pathogens of resistant to third-generation cephalosporins from 2001 to 2010 for offering the date to guide epidemiologic study and clinical treatment. **Methods** The bacteria induced diarrhea was cultured and identified to species or group with the biochemical and serologic test. Then, the susceptibility of bacteria to antimicrobial agents was tested by K-B method. The result of drug sensitive test was analyzed by WHONET 5.3. **Results** There were total 219 strains resistant to third-generation cephalosporins were isolated in 10 years, including *Salmonella* 9 strains(4.11%), *Shigella* 120 strains (54.79%), *Aeromonas* 20 strains(9.13%), *Plesiomonas shigelloides* 2 strains (0.91%), *Escherichia coli* 40 strains (18.26%) induced diarrhea and *Vibrio* 28 strains (12.79%), accounting 9.91% in enteric pathogens. These strains increased form 1.5% in 2001 to nearly 30.0% in 2010. The resistant rate of enteric pathogens of resistant to third-generation cephalosporins to extended spectrum penicillin and cotrimoxazole were all above 85.0%. The resistant rate to cefepime, cefmetazole, fluoroquinolones and chloramphenicol were between 20.0%~36.5%. The lowest resistant rate to fosfomycin was 6.7%. The resistant rates of *Shigella flexneri*, cause diarrhea *Escherichia coli*, *Aeromonas* and *Vibrio* to fluoroquinolones were higher than *Shigella sonnei*. The resistant rates of *Aeromonas* and *Vibrio* to cefmetazole were higher than *Shigella flexneri*, cause diarrhea *Escherichia coli* and *Shigella sonnei*. And the resistant rate of *Aeromonas* to fosfomycin was higher than other pathogens. **Conclusion** It is necessary to supervise the prevention and treatment because the resistant rate and spectrum of enteric pathogens to antibiotics is increasing quickly.

【Key words】 Enteric pathogens; Resistant to third-generation cephalosporins; Increasing tendency; Resistant spectrum

引起全球性感染性腹泻的主要病原菌种类较多,不同国家和地域病原菌种类及耐药状况不同,相对于院内感染细菌,腹泻病原菌耐药程度较低,但随着抗生素的广泛及不合理使用,近年来其耐药率迅速上升,特别是对广谱抗生素三代头孢菌素头孢曲松的耐药率升高较快,应引起警惕^[1-4]。

本文对我院 2001 年至 2010 年 10 年间耐三代头孢菌素的腹泻病原菌的增长趋势和耐药情况进行回顾性分析,旨在引起临床重视并为指导临床合理用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 219 株耐三代头孢菌素头孢曲松的腹泻病原菌均分离自 2001 年 1 月至 2010 年 12 月我院门诊及住院的腹泻患者,除去同一患者的重复菌株。

1.2 方法

1.2.1 菌种鉴定方法 将腹泻患者大便标本常规方法接种于志贺菌及沙门菌(SS)琼脂,37℃孵育 18~24 h,筛选出可疑菌落后,经生化及血清学进一步鉴定到种、群或血清型。沙门菌、志贺菌诊断血清购于兰州生物制品研究所,血清学试验采用玻片凝集法。

1.2.2 药敏试验 肠道病原菌对抗生素的敏感性试验采用美国临床实验室标准化协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 2008 年版^[5]推荐的 Kirby-Bauer 法肠杆菌科细菌的判读标准,抗菌药物氨苄西林、哌拉西林、头孢曲松、头孢吡肟、环丙沙星、氧氟沙星、诺氟沙星、左氧氟沙星、头孢美唑、氯霉素、复方新诺明、磷霉素药敏纸片及 MH 琼脂均购于北京天坛生物技术开发公司。药敏质控菌株为大肠杆菌 ATCC25922,购于中国医学微生物菌种保藏管理中心。

1.3 统计学处理 应用 WHONET 5.3 软件对药敏结果进行统计和分析。

2 结果

2.1 菌种分布情况 10 年共分离到耐三代头孢菌素的腹泻病原菌 219 株,包括志贺菌 120 株(54.79%)、致泻大肠埃希菌 40 株(18.26%)、弧菌 28 株(12.79%)、气单胞菌 20 株(9.13%)、沙门菌 9 株(4.11%)和类志贺毗邻单胞菌 2 株(0.91%),占同期整个肠道致病菌的 9.91%,菌株分布情况见表 1。检出的气单胞菌包括豚鼠气单胞菌 9 株、嗜水气单胞菌 5 株、温和气单胞菌 5 株和舒伯特气单胞菌 1 株;沙门菌属包括鼠伤寒沙门菌 4 株、伤寒沙门菌 4 株和布雷德奈沙门菌 1 株;致泻大肠埃希菌包括侵袭

性大肠埃希菌 6 株、致病性大肠埃希菌 32 株和产毒性大肠埃希菌 2 株;弧菌包括副溶血弧菌 9 株、非 O1 非 O139 霍乱弧菌 3 株、阿哥那弧菌 3 株、辛辛那提弧菌 2 株、河流弧菌 3 株、霍利斯弧菌 2 株、梅氏弧菌 4 株和创伤弧菌 2 株。耐三代头孢菌素的检出率以痢疾志贺菌和鲍氏志贺菌最高,显著高于福氏志贺菌和弧菌,也高于气单胞菌和宋内志贺菌。

表 1 耐三代头孢菌素腹泻病原菌的菌株分布(%)

病原菌	例数	构成比
气单胞菌	20	9.13
沙门菌	9	4.11
痢疾志贺菌	4	1.83
福氏志贺菌	37	16.89
鲍氏志贺菌	6	2.74
宋内志贺菌	73	33.33
类志贺毗邻单胞菌	2	0.91
致泻大肠埃希菌	40	18.26
弧菌	28	12.79
合计	219	100.00

2.2 耐三代头孢菌素腹泻病原菌检出率变化趋势 2001 年至 2010 年的耐三代头孢菌素的腹泻病原菌的检出率呈现持续上升的趋势,已从 2001 年的 1.5% 上升至 2010 年的近 30.0%。见图 1。

检出率(%)

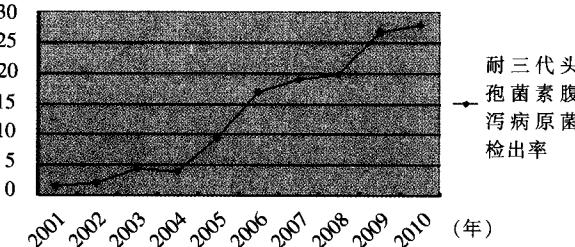


图 1 耐三代头孢菌素腹泻病原菌的增长趋势分析

2.3 219 株病原菌对其他抗生素的耐药情况 219 株耐三代头孢菌素头孢曲松的肠道病原菌对其他抗生素的药敏结果见表 2。耐三代头孢菌素的肠道病原菌对广谱青霉素和复方新诺明的耐药率均在 85.0% 以上,而对头孢吡肟、头孢美唑、氟喹诺酮类、氯霉素的耐药率在 20.0%~36.5%,对磷霉素的耐药率最低(6.7%)。

2.4 219 株病原菌不同菌种的耐药情况 由表 3 可见,福氏志贺菌、致泻大肠埃希菌、气单胞菌和弧菌对氟喹诺酮类的耐药性明显高于宋内志贺菌;对头孢美唑的耐药性,气单胞菌和弧菌明显高于福氏志贺菌、致泻大肠埃希菌和宋内志贺菌;气单胞菌对磷霉素的耐药性显著高于其他各种肠道致病菌。

3 讨论

表 2 219 株耐三代头孢菌素的腹泻病原菌对其他抗生素的耐药情况[n(%)]

抗生素	耐药	中介	敏感
氨苄西林	213(97.2)	3(1.4)	3(1.4)
哌拉西林	200(91.4)	9(4.1)	10(4.5)
头孢吡肟	80(36.5)	32(14.6)	107(48.9)
头孢美唑	44(20.0)	4(1.8)	171(78.2)
环丙沙星	79(36.0)	16(7.2)	124(56.8)
诺氟沙星	80(36.5)	13(5.8)	126(57.7)
氧氟沙星	70(32.0)	9(4.1)	140(63.9)
左氧氟沙星	63(28.6)	9(4.1)	147(67.3)
氯霉素	64(29.1)	13(5.9)	142(65.0)
复方新诺明	187(85.5)	2(0.9)	30(13.6)
磷霉素	15(6.7)	2(0.9)	202(92.4)

感染性腹泻是全球性的公共卫生问题，与食物污染、自然灾害、军事卫勤及生物恐怖密切相关，在发展中国家的危害性更加严重，而多重耐药菌的产生和快速升高及广泛的传播引起国际社会的普遍重视，对临床治疗不断提出新的挑战^[6-8]。

近年来，对三代头孢菌素耐药并证明产超广谱β-内酰胺酶（extended spectrum β lactamase, ESBLs）的肠道病原菌包括志贺菌、沙门菌、弧菌等。本文研究结果显示对广谱抗生素三代头孢菌素耐药的肠道致病菌包括 6 个菌属 18 个菌种，而且呈现快速上升的趋势。此类肠道病原菌对广谱青霉素和复方新诺明的耐药率均在 85.0% 以上，而对头孢吡肟、头孢美唑、氟喹诺酮类、氯霉素的耐药率达到 20.0%~36.5%，仅对磷霉素的耐药率最低，为 6.7%。耐三代头孢菌素的腹泻病原菌不同菌种对其他抗生素的耐药性也有差别，宋内志贺菌对氟喹诺酮类、头孢美唑的耐药率最低，磷霉素对宋内志贺菌、福氏志贺菌、致泻大肠埃希菌和弧菌的抗菌效果较好，临床可根

据分离菌种群及药敏结果选择合适的抗菌药物进行治疗。

在 219 株耐三代头孢菌素的肠道病原菌中，志贺菌占 54.79%，其中以宋内志贺菌（33.33%）和福氏志贺菌（16.89%）最高。本室的前期研究证明耐三代头孢菌素的宋内志贺菌为产 ESBLs 菌株，其中 31.8% 为 CTX-M-1 群，27.3% 为 CTX-M-9 群，40.9% 为 TEM 基因型^[9]，说明耐三代头孢菌素的志贺菌耐药问题已非常严峻。美国的研究^[10]进一步证实了在养猪肥料中应用三代头孢菌素头孢噻呋，可导致 63% 的肠道菌株耐头孢曲松，且与使用频率有直接关系，说明要减少耐药菌，必须从控制抗生素在人畜中的滥用入手。

本文研究结果显示，219 株耐三代头孢菌素的病原菌中，沙门菌的检出率为 4.11%，高于美国、西班牙、日本和泰国的相关文献^[11-14]报道，其中日本报告检出 3 株产 ESBLs 的肠炎沙门菌，均为 CTX-M 群，其中 1 例为质粒介导的 CMY-2 型。说明沙门菌的耐药情况已非常严重。本文研究的耐三代头孢菌素的沙门菌是否产 ESBLs，主要为哪种基因型，还有待进一步探讨。

弧菌性腹泻更易发生于沿海城市，与食用不新鲜的海产品及海水污染密切相关。目前国内研究显示，弧菌对三代头孢菌素有很好的敏感性，如上海的研究显示，分离自患者和食品的 318 株弧菌对头孢他啶完全敏感^[15]；分离自水产品中的 273 株弧菌对头孢曲松 100% 敏感^[16]，本文研究中的耐三代头孢菌素的弧菌的检出率占全部耐三代头孢菌素病原菌的 12.79%，需要警惕耐药菌的传播和扩散。类志贺弧菌耐三代头孢菌素的菌株报道很少^[17]，国内尚无报道，本文研究监测到 2 株，此种细菌的临床治

表 3 不同种耐三代头孢菌素的腹泻病原菌对其他抗生素的耐药率[n(%)]

抗生素	宋内志贺菌 (73 株)	福氏志贺菌 (37 株)	致泻大肠埃希菌 (40 株)	弧菌 (28 株)	气单胞菌 (20 株)
氨苄西林	72(98.6)	37(100.0)	39(97.5)	25(89.3)	19(95.0)
哌拉西林	72(98.6)	35(94.6)	39(97.5)	18(64.3)	15(75.0)
头孢曲松	14(19.2)	12(32.4)	14(35.0)	19(67.8)	15(75.0)
头孢美唑	0(0.0)	6(16.2)	3(7.5)	15(53.6)	13(65.0)
环丙沙星	2(2.7)	14(37.8)	22(56.1)	14(50.0)	13(65.0)
诺氟沙星	2(2.7)	10(27.0)	25(62.5)	13(46.4)	13(65.0)
氧氟沙星	2(2.7)	15(40.5)	22(55.0)	10(35.7)	11(55.0)
左氧氟沙星	2(2.7)	14(37.8)	20(50.0)	11(39.3)	11(55.0)
氯霉素	2(2.7)	23(62.2)	13(32.5)	9(32.1)	7(35.0)
复方新诺明	72(98.6)	32(86.5)	31(77.5)	24(85.7)	18(90.0)
磷霉素	0(0.0)	0(0.0)	4(10.0)	3(10.7)	6(30.0)

疗药物选择需要我们积累更多的经验。

CLSI 提示,沙门菌和志贺菌体外可表现为对第一、二代头孢菌素、氨基糖苷类敏感,但体内无效。而从粪便分离的沙门菌和志贺菌仅测试氨苄西林、复方磺胺甲噁唑和一种氟喹诺酮类药物,并常规报告。按此标准,我国各类腹泻病原菌对氨苄西林和复方磺胺甲噁唑几乎全部耐药,而对氟喹诺酮类药物,除了宋内志贺菌耐药率较低外,气单胞菌、致泻大肠埃希菌、弧菌和福氏志贺菌均表现出较高的耐药率,在 50% 左右,常规应用易致治疗失败,希望引起临床注意,严格按照药敏试验结果选择抗生素,不断积累经验,总结出适合临床感染性腹泻病原菌的有效治疗抗生素。

4 参考文献

- 1 Goel N, Wattal C, Kaul D, et al. Emergence of Ceftriaxone resistant Shigella. Indian J Pediatr, 2011, 29.
- 2 Ashtiani MT, Monajemzadeh M, Kashi L. Trends in antimicrobial resistance of fecal Shigella and Salmonella isolates in Teharn, Iran. Indian J Pathol Microbiol, 2009, 52: 52–55.
- 3 Rahman M, Shoma S, Rashid H, et al. Increasing spectrum in antimicrobial resistance of Shigella isolates in Bangladesh: resistance to azithromycin and ceftriaxone and decreased susceptibility to ciprofloxacin. J Health Popul Nutr, 2007, 25: 158–167.
- 4 鲍春梅,陈素明,郭桐生,等. 对三代头孢菌素不敏感宋内志贺菌的流行趋势和克隆传播.中国抗生素杂志,2009,34:617–620.
- 5 CLSI. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; Approved standard. 10th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- 6 Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of Shigella sonnei infection associated with eating fresh parsley—United States and Canada, July –August 1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1999, 48: 285–289.
- 7 Okeke IN, Edelman R. Dissemination of antibiotic-resistant bacteria across geographic borders. Clin Infect Dis, 2001, 33: 364–369.
- 8 Gaynor K, Park SY, Kanenaka R, et al. International foodborne outbreak of Shigella sonnei infection in airline passengers. Epidemiol Infect, 2009, 137: 335–341.
- 9 鲍春梅,陈素明,崔恩博,等. 多重耐药的宋内志贺氏菌的耐药基因分析. 军事医学, 2011, 35: 122–127.
- 10 Lutz EA, McCarty MJ, Mollenkopf DF, et al. Ceftiofur Use in Finishing Swine Barns and the Recovery of Fecal Escherichia coli or Salmonella spp. Resistant to Ceftriaxone. Foodborne Pathog Dis, 2011, 8: 1229–1234.
- 11 Crump JA, Medalla FM, Joyce KW, et al. Antimicrobial resistance among invasive nontyphoidal Salmonella enterica isolates in the United States: National Antimicrobial Resistance Monitoring System, 1996 to 2007. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55: 1148–1154.
- 12 Pardos de la Gándara M, Seral C, Castillo García J, et al. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases-producing Salmonella enterica isolates in Saragossa, Spain (2001–2008). Microb Drug Resist, 2011, 17: 207–213.
- 13 Fujita T, Komatsu M, Okada J, et al. Surveillance of nalidixic acid-resistant and extended-spectrum beta-lactamase-producing Salmonella spp. isolated from human feces. Kansenshogaku Zasshi, 2011, 85: 355–359.
- 14 Sirichote P, Bangtrakulnonth A, Tianmanee K, et al. Serotypes and antimicrobial resistance of Salmonella enterica ssp in central Thailand, 2001–2006. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2010, 41: 1405–1415.
- 15 傅慧琴,苏靖华,章红红. 318 株副溶血性弧菌的血清分型和耐药性分析. 疾病监测, 2011, 26: 539–542.
- 16 安秀华,宁喜斌. 上海市市售水产品中副溶血性弧菌的分离、鉴定及耐药性研究. 中国人兽共患病学报, 2009, 25: 657–659.
- 17 Cormican MG, Jones RN. Antimicrobial activity of cefotaxime tested against infrequently isolated pathogenic species (unusual pathogens). Diagn Microbiol Infect Dis, 1995, 22: 43–48.

(收稿日期:2011-10-20)

(本文编辑:李霏)

《实用检验医师杂志》开通网上采编系统

为了更好地服务于读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高编辑部工作效率,现已开通网上采编系统(www.cjocp.com)。欢迎作者网上投稿,优秀的文章将优先处理并且免收版面费。如果您在使用采编系统时有任何问题或者对开发编辑平台有更好的建议,欢迎您联系我们,我们将热情为您服务。感谢您对编辑部工作的支持!

联系人:张志成; 联系电话:15900366486, 022-60577729; E-mail:jianyanjishi@163.com