

超广谱 β -内酰胺酶检测与医院感染控制

关尚 徐涛 陈玉莲

【摘要】目的 现代医院感染的主要致菌是革兰阴性杆菌，导致革兰阴性杆菌的重要机制之一是细菌产生超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs)，及时、准确地检出 ESBLs 菌株，控制产 ESBLs 菌在医院感染的传播。**方法** 用法国梅里埃公司生产 ATB BLSE 试条，检测超广谱 β -内酰胺酶。**结果** 在 73 株大肠埃希菌、64 株肺炎克雷伯菌、28 株肠杆菌属、35 株其他肠杆菌科细菌中 ESBLs 检出率分别为 30.1%、65.6%、46.4%、28.6%；各病区产 ESBLs 菌的分离率以内科病房最高 (50.7%)，其次为外科病房 (49.3%)，ICU 病房 (47.1%)，儿科病房为 (5.3%)；感染部分以呼吸道为主 (主要菌为肺炎克雷伯菌)，其次为泌尿道和伤口渗液 (主要菌均为大肠埃希菌)，产 ESBLs 菌对亚胺培南全部敏感。**结论** 试验采用 ATB ESBLs 试条是由于 ATB 自动细菌鉴定及药敏测试仪，可同时进行药物敏感试验和 ESBLs 的初筛与确证。具有准确、快速、简便的优点，早期发现产 ESBLs 菌对患者进行隔离及有效治疗，降低医院感染。

由于非处方药物的大量使用，家庭小药箱的大量出现，人们的预防性和习惯性用药，但随着抗菌药物滥用和广泛使用，细菌的耐药性也空前增长，现代医院感染的主要致病菌是革兰阴性杆菌。导致革兰阴性杆菌耐药的重要机制之一，是细菌产生 ESBLs (超广谱 β -内酰胺酶)，该酶可以水解青霉素以及二代、三代头孢菌素和氨曲南，编码 ESBLs 的基因又常与其他耐药基连接，从而使细菌具有严重的多重耐药性，在持续存在抗菌压力的环境下，ESBLs 菌株容易传播，发生医院交叉感染甚至是暴发流行。因此，及时准确地检出 ESBLs 菌株，对提高医院的诊疗水平和做好医院感染的临控，具有十分重要的意义。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 所有菌株均来自本院 2001 年 1 月~2002 年 5 月住院患者痰、尿、伤口分泌物等标本，其中大肠埃希菌 73 株，肺炎克雷伯菌 64 株，肠杆菌属 28 株，其他肠杆菌科细菌 (包括变形杆菌属、摩根菌属、枸橼酸杆菌属、沙雷菌属) 35 株，全部细菌，均经 ATB 系统鉴定到种。质控菌株：大肠埃希菌 (ATCC 25922)，肺炎克雷伯菌 (ATCC 700603)，均由省检验中心发放，分别作为阴性 ESBLs 阴性和阳性对照菌。

1.2 仪器和试剂 ATB BLSE (ESBLs 确证试条，编号 14109，含多个梯度浓度的 ATM(氨曲南)、SATM (氨曲南+舒巴坦)、CAZ (头孢他啶)、SCAZ (头孢他啶+舒巴坦)，还有头孢噻肟+舒巴坦、亚胺培南，头孢西丁、接氧头孢等。

1.3 ESBLs 测定

1.3.1 筛选试验 采用 ATBG-5 试条，将新鲜菌落配制的 0.5McF 菌悬液 10ul，加入 ATB 培养基，混匀后接种试条每孔 135ul，35~37℃ 孵育 18~24h，ATB 自动分析仪上读数，根据 CAZI 结果耐药为 ESBLs 株初筛，并参考其他青霉素类，头孢菌素类及氨曲南的结果，决定是否需做确证试验。

1.3.2 确定试验 采用 ATB BL-SE 试条按药敏感的试验的方法，孵育后由 ATB 自动分析仪判读，根据 ATM/SATM 或 CAZ/SCAZ 含与不含抑酶剂的 MIC 差值 ≥ 3 个稀释度判断 ESBLs 阳性。

2 结果

2.1 在 200 株革兰阴性肠杆菌中，检出 ESBLs 阳性菌 87 株，总检出率为 43.5%，其中大肠埃希菌 22 株，肺炎克雷伯菌 42 株，肠杆菌属 13 株，其他肠杆菌 10 株，各菌种的阳性率见表 1。

作者单位：529200 台山市，台山市人民医院

表 1 产 ESBLs 菌在各菌种的分离率

细菌	检测株数	阳性数	阳性率 (%)
大肠埃希菌	73	22	30.1
肺炎克雷伯菌	64	42	65.6
肠杆菌	28	13	46.4
其他肠杆菌	35	10	28.6
合计	200	87	43.5

2.2 产 ESBLs 菌在各病区的分布 见表 2

表 2 产 ESBLs 菌在各病区的分离率

病区	检测株数	阳性数	阳性率 (%)
内科病房	69	35	50.7
外科病房	71	35	49.3
ICU 病房	34	16	47.1
儿科病房	19	1	5.3
其他病房	7	0	0.0
合计	200	87	43.5

2.3 产 ESBLs 菌在感染部位的分布 见表 3

表 3 产 ESBLs 菌在感染部分的分布

感染部位	n	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	肠杆菌属	其他肠杆菌
呼吸道	38	3	31	3	1
泌尿道	30	15	7	2	6
伤口渗液	13	7	2	3	1

2.4 产 ESBLs 菌对联 18 种抗生素的耐药分析 见表 4

表 4 18 种抗生素对 87 株产 ESBLs 菌的耐药率 (%)

抗生素	大肠埃希菌 (n=22)	肺炎克雷伯菌 (n=42)	肠杆菌属 (n=28)	其他肠杆菌 (n=10)
阿莫西林	95	100	100	100
复方阿莫西林	84	85	100	90
哌拉西林	89	94	90	100
复方哌拉西林	34	45	38	50
替卡西林	85	100	95	90
头孢噻吩	100	100	100	100
菌必治	74	88	95	100
头孢曲松	72	88	95	100
复达欣	53	90	86	90
氨曲南	84	97	95	90
亚胺培南	0	0	0	0
复方新诺明	74	42	71	70
妥布霉素	79	85	76	50
丁胺卡那	32	39	38	30
庆大霉素	93	42	81	60
乙基西梭霉素	90	95	71	70
培瓶沙星	90	95	71	70

3 讨论

3.1 现代医院感染多见于内源性正常菌群或来自周围的环境中“非致病菌”引起，主要侵犯抵抗力低下的宿主如有严重基础病，手术创伤，机械通气，留置静脉管，导尿管等介入性诊疗操作，接受激素，放疗、化疗，广谱抗菌素治疗，住院时间长的老年患者及康复科的留院患者。医院感染的主要对象是住院患者。革兰阴性杆菌是医院感染的主要病原菌。由肠杆菌科细菌产生的 ESBLs 在 β -内酰胺酶的分类，属于 Bush 分类法中 A 中的 2be 亚类酶，由质粒介导，编码 ESBLs 的耐药基因可以通过接合，转化和传导等方式在细菌间扩散造成临床上对革兰阴性杆菌的治疗，即使选用第三代孢菌素或氨曲南也得不到效果。并且由于编码 ESBLs 的基因常与其他耐药基因连接，使细菌具有严重的多重耐药性，试验调查结果可见，产 ESBLs 菌除亚胺培南以外，ESBLs 菌均显示了相当高水平的耐药性（53%~100%）部分细菌对复方新诺明，氨基糖苷类，喹诺酮类也出现了较严重的耐药。目前认为，碳青霉烯类如亚胺培南是治疗 ESBLs 菌感染的首选药，但价格昂贵，由于 ESBLs 能被酶抑制剂（如舒巴坦、克拉维酸等）所抑制，因此，如果病情允许，也可考虑采用含 β -内酰胺酶抑制剂的复合剂与试验敏感的药物联合治疗。除 ESBLs 外，G-杆菌可产生染色体或质粒介导的 AmpC 酶而造成干扰，目前在临床上对 AmpC 酶的检测还较困难，该酶与 ESBLs 不同之处是对酶抑制剂和头孢西丁稳定，必要时只难根据耐药表型进行推测判断。

3.2 ESBLs 主要由克雷伯菌和大肠埃希菌产生，目前已发现其他革兰阴性，如阴沟肠杆菌、聚团肠杆菌、产气肠杆菌、沙雷菌属、变形杆菌属、枸橼酸杆

菌属等均可产生 ESBLs。从试验结果表明，肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌的检出率是多为 65.6%，比刘丁、吕火祥、赵超平等所报告的 24.35，19.3%和 8.3%高；大肠埃希菌检出率为 30.1%，则高于超建平 10.5%，刘丁 15.895，而与吕火祥 28.8%和孙长贵 32.4%的报道接近。我们是基层医院又要考虑患者费用，做细菌培养又要征求患者或患者的家属同意。患者在细菌培养以前已经用过广谱抗生素，疗效不好才做细菌培养。因此 ESBLs 菌的检出率以内科病层最多与多数报导的 ICU 病层最多不同，因内科（包括康复科）患者住院时间长，年龄大，抵抗力低下。感染部位主要是呼吸道，引起呼吸道感染主要是肺炎克雷伯菌，引起泌尿道和伤口感染的主要是大肠埃希菌，泰能对所有产 ESBLs 菌均敏感。

3.3 我们开展超广谱 β -内酰胺检测是监测细菌是否产生超广谱 β -内酰胺酶，只有监测而不采取控制行动是无意义、无目的的监测。医院感染控制的目的：①减少患者住院时间，花费及死亡率。②增加医院信誉。③减少耐药菌在社会中传播。④拖延耐药菌出现，使抗生素更好为人类服务，也是人类生存的重要任务。

3.4 我院在院长带动下已于 1992 年成立医院感染监测组，定期作消毒隔离，灭菌效果及环境污染的监测，在院长的支持下，各方面人员的互相配合下，经过 10 年的工作，医院感染控制已相当成熟。从我们分离的菌株可以看出，大多数为内源性感染，环境菌如肠杆菌属较少，为了拖延耐药菌出现，医院范围能做的只能是对产 ESBLs 菌的患者进行隔离，做好预防消毒，随时消毒，终末消毒，环境监测向“零”努力，使医院感染降到最低。