

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.10.017
文章编号: 1005-8982 (2018) 10-0094-05

泌尿系结石患者尿路大肠埃希菌感染的 临床特点及药物敏感性分析*

张玉艳¹, 蓝创歆², 陈东², 刘艳红¹, 黄健², 曾滔², 龙惠¹, 吴文起²

(1. 广州市皮肤病防治所 药剂科, 广东 广州 510095; 2. 广州医科大学附属第一医院 泌尿外科, 广东 广州 510230)

摘要: 目的 分析泌尿系结石患者尿路大肠埃希菌感染的临床特点及药物敏感性情况, 为临床合理用药提供参考。**方法** 回顾性分析广州医科大学附属第一医院泌尿外科2010年1月-2015年12月泌尿系结石患者中段尿培养分离的大肠埃希菌对常见抗菌药物敏感性的结果。**结果** 泌尿系结石合并尿路大肠埃希菌感染的患者共1894例。其中, 男性患者555例(29.30%), 平均年龄54.05岁, 女性患者1339例(70.70%), 平均年龄53.24岁。41~60岁年龄段的男、女性患者比例最大, 分别占41.34%和55.82%。大肠埃希菌对头孢美唑、头孢替坦、丁胺卡那霉素、替加环素、哌拉西林/他唑巴坦以及碳青霉烯类(厄他培南、美罗培南、亚胺培南)等抗菌药物的敏感性高于90%以上; 对氨苄西林、头孢唑啉、头孢噻肟、头孢曲松、左氧氟沙星、环丙沙星等抗菌药物的敏感性低于40%。**结论** 泌尿系结石患者尿路大肠埃希菌对喹诺酮类及部分第3代头孢菌素类抗菌药物的敏感性较低, 不适合用于经验性治疗; 而对头孢美唑、头孢替坦、哌拉西林/他唑巴坦以及碳青霉烯类等抗菌药物则较为敏感, 临床治疗中需根据药敏结果进行规范用药。

关键词: 泌尿系结石; 尿路感染; 大肠埃希菌; 药物敏感性

中图分类号: R691.3

文献标识码: A

Antibiotic susceptibility and clinical characteristics of *Escherichia coli* in patients with urinary tract stones*

Yu-yan Zhang¹, Chuang-xin Lan², Dong Chen², Yan-hong Liu¹, Jian Huang²,
Tao Zeng², Hui Long¹, Wen-qi Wu²

(1. Department of Pharmacy, Guangzhou Institute of Dermatology, Guangzhou, Guangdong 510095, China; 2. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510230, China)

Abstract: Objective To investigate the antibiotic susceptibility and clinical characteristics of *Escherichia coli* isolated from urine specimens in patients with urinary calculi. **Methods** The results of antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* isolated from mid-stream urine of the patients with urinary calculi in the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University between January 2010 and December 2015 were analyzed retrospectively. **Results** A total of 1,894 strains of *Escherichia coli* were detected from urine specimens in the patients with urinary calculi, including 555 (29.30%) from male and 1,339 (70.70%) from female. Among them, the most common age group was 41-60 years both in male (41.34%) and female (55.82%). *Escherichia coli* was sensitive to Cefmetazole, Cefotetan, Amikacin, Tigecycline, Piperacillin/Tazobactam and Carbapenems (including Ertapenem, Meropenem and Imipenem), and the sensitive rates were all more than 90%. In contrast, it was less sensitive to antibiotics such

收稿日期: 2017-07-25

* 基金项目: 广州市科技计划项目 (No: 201604020001)

[通信作者] 吴文起, E-mail: wwqwml@163.com; Tel: 13609089242

as Ampicillin, Cefazolin, Cefotaxime, Ceftriaxone, Levofloxacin and Ciprofloxacin, with the sensitive rate less than 40%. **Conclusions** *Escherichia coli* from the urine of the patients with urinary calculi showed low sensitive rate to Fluoroquinolones and some of the third-generation Cephalosporins, which may not be suitable for empirical therapy in the patients with urinary calculi. In contrast, the bacteria is sensitive to Cefmetazole, Cefotetan, Piperacillin/Tazobactam and Carbapenems. In the treatment of urinary tract infection in the patients with urinary calculi, standardized medication should be taken according the antibiotic sensitivity.

Keywords: urinary calculus; urinary tract infection; *Escherichia coli*; drug sensitivity

泌尿系结石是泌尿外科的最常见疾病之一, 我国成年人的患病率约为 6.50%^[1]。尿路感染是泌尿系结石最常见的合并症之一, 与泌尿系结石互为因果, 相互促进^[2], 并且会增加结石患者的手术风险。因此, 了解泌尿系结石患者尿路细菌感染的特点及其对抗菌药物的敏感性, 对治疗泌尿系结石合并的尿路感染, 从而有效控制泌尿系结石围手术期感染及预防结石复发等具有重要的临床意义。

目前研究显示大肠埃希菌是泌尿系结石患者尿路感染最常见的细菌, 由于长期以来抗菌药物使用的不同, 不同地区、不同年份泌尿系结石患者尿路大肠埃希菌感染的临床特点及药物敏感性具有明显差异^[3-5]。本研究通过对广州医科大学附属第一医院泌尿外科 2010 年 1 月-2015 年 12 月泌尿系结石患者膀胱中段尿液标本中分离鉴定的大肠埃希菌及其药物敏感实验结果进行回顾性分析, 旨在更深入地了解泌尿系结石患者尿路大肠埃希菌感染的临床特点, 为临床上更合理地选择抗菌药物提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 标本来源 收集广州医科大学附属第一医院泌尿外科 2010 年 1 月-2015 年 12 月泌尿系结石患者膀胱中段尿液标本中分离鉴定的大肠埃希菌菌株。尿液标本的采集和标本细菌的培养按《全国临床检验操作规程》进行操作^[6]。质控菌株大肠埃希菌(ATCC25922)由广东省临床检验中心提供。

1.1.2 仪器与试剂 VITEK-2 全自动微生物鉴定仪购自法国 Bio-Merieux 公司, 抗菌药物药敏纸片购自英国 Oxoid 公司, 血琼脂、药敏实验培养基琼脂购自江门市凯林贸易有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细菌鉴定 分离株从临床送检标本中按常规方法^[6]分离培养纯化, 并采用 VITEK-2 全自动细菌鉴定仪鉴定。

1.2.2 药物敏感试验 细菌药物敏感试验采用 Kirby-Bauer (K-B) 法, 结果根据美国国家临床实验室标准化委员会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 制定的标准进行判读。

1.3 统计学方法

运用 SPSS13.0 软件进行统计学分析, 构成比的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2010 年 1 月-2015 年 12 月广州医科大学附属第一医院泌尿外科泌尿系结石合并尿路大肠埃希菌感染的患者共 1 894 例。其中男性患者 555 例 (29.30%), 女性患者共 1 339 例 (70.70%)。按年份统计 2010 年为 195 例, 2011 年为 243 例, 2012 年为 380 例, 2013 年为 341 例, 2014 年为 406 例, 2015 年为 329 例, 患者数量基本呈上升趋势, 各年份之间男女性尿路大肠埃希菌感染构成比之间差异无统计学意义 ($\chi^2=1.572$; $P=0.905$)。见表 1。

按每 20 岁为 1 个年龄段, 将患者分为 ≤ 20 岁, 21 ~ 40 岁, 41 ~ 60 岁, 61 ~ 80 岁, ≥ 81 岁共 5 个年龄段 (见表 2)。可以看出, 41 ~ 60 岁年龄段的泌尿系结石患者合并大肠埃希菌感染最多, 占 51.43%; 其次是 61 ~ 80 岁年龄段人群占 28.99%; 21 ~ 40 岁年龄段人群占 13.78%, ≤ 20 岁人群占 3.59%, ≥ 81 岁人群占 2.22%。不同年份之间各年龄段尿路大肠埃

表 1 泌尿系结石患者尿路大肠埃希菌感染的性别构成比例 (%)

年份	男	女
2010 ($n=195$)	60 (30.77)	135 (69.23)
2011 ($n=243$)	65 (26.75)	178 (73.25)
2012 ($n=380$)	117 (30.79)	263 (69.21)
2013 ($n=341$)	97 (28.45)	244 (71.55)
2014 ($n=406$)	121 (29.80)	285 (70.20)
2015 ($n=329$)	95 (28.86)	234 (71.14)
总数 ($n=1 894$)	555 (29.30)	1 339 (70.70)

希菌感染比例差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

进一步分析泌尿系结石患者尿路大肠埃希菌对常见抗菌药物的敏感情况,结果见表 3。大肠埃希菌对氨苄西林敏感性最低,敏感率仅有 13.77%。在头孢菌素类中,对第四代头孢菌素头孢吡肟的敏感性(72.40%)优于头孢唑啉、头孢噻肟、头孢曲松及头孢他啶(23.55%、37.75%、40.34% 及 62.21%)等第一、三代头孢菌素类药物,差异有统计学意义($P<0.05$)。在头霉素类抗菌药物中,大肠埃希菌对头孢替坦敏感性最高,敏感率达 98.38%,且其对头霉素类药物的敏感性总体高于头孢菌素类。对于 β -内酰胺酶抑制剂复合剂,对哌拉西林/他唑巴坦敏感性最高(96.77%),而对氨苄西林/舒巴坦的敏感性较头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦低。在喹诺酮类中,大肠埃希菌

对环丙沙星及左氧氟沙星敏感性均低于 40.00%。在氨基糖苷类中,对丁胺卡那霉素敏感性为 94.12%,高于庆大霉素及妥布霉素,差异有统计学意义($P<0.05$)。大肠埃希菌对碳青霉烯类敏感性高达 99.52%,其中厄他培南、亚胺培南及美罗培南之间耐药率差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,大肠埃希菌对呋喃妥因(82.94%)及替加环素(97.95%)等抗菌药物的敏感性也较高。

随着年份的推移,泌尿系结石患者尿路大肠埃希菌的药物敏感情况不断发生变化。与 2010 年相比,2015 年大肠埃希菌对头孢唑啉的敏感性降低($P<0.05$);而对氨苄西林/舒巴坦的敏感性有改善($P<0.05$)。其余抗菌药物的敏感性虽然在不同年份存在一定的变化,但其差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 泌尿系结石患者尿路大肠埃希菌感染的年龄构成比例 (%)

年份	≤ 20 岁	21~40 岁	41~60 岁	61~80 岁	≥ 81 岁
2010 年 (n=195)	10 (5.13)	30 (15.38)	90 (46.15)	63 (32.31)	2 (1.03)
2011 年 (n=243)	10 (4.12)	40 (16.46)	121 (49.79)	68 (27.98)	4 (1.65)
2012 年 (n=380)	17 (4.47)	52 (13.68)	191 (50.26)	109 (27.98)	11 (1.64)
2013 年 (n=341)	6 (1.76)	40 (11.73)	183 (53.67)	106 (31.09)	6 (1.76)
2014 年 (n=406)	15 (3.69)	60 (14.78)	210 (51.72)	112 (27.59)	9 (2.22)
2015 年 (n=329)	10 (3.04)	39 (11.85)	179 (54.41)	91 (27.66)	10 (3.04)
总计 (n=1 894)	68 (3.59)	261 (13.78)	974 (51.43)	549 (28.99)	42 (2.22)

注:不同年份之间各年龄段尿路大肠埃希菌感染比例差异无统计学意义 ($P=0.629$)

表 3 泌尿系结石患者尿路大肠埃希菌的药物敏感性分析

药物	抗菌药物类别	敏感率 /%						
		敏感率	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年
氨苄西林	青霉素类	13.77	13.47	16.53	15.13	12.68	12.84	12.62
头孢唑啉	第一代头孢菌素	23.55	37.50	32.17	29.71	21.10	13.25	17.03
头孢噻肟	第三代头孢菌素	37.75	-	-	-	38.24	37.01	38.17
头孢曲松	第三代头孢菌素	40.34	44.79	43.80	41.05	38.53	37.78	39.38
头孢他啶	第三代头孢菌素	62.21	52.82	64.61	69.25	61.06	59.45	62.50
头孢吡肟	第四代头孢菌素	72.40	56.92	80.99	77.89	79.71	68.23	66.46
头孢西丁	头霉素类	62.43	-	-	-	58.46	61.01	68.31
头孢美唑	头霉素类	93.44	-	93.48	93.41	-	-	-
头孢替坦	头霉素类	98.38	96.32	96.69	97.06	98.75	100	100
氨曲南	单环 β -内酰胺类	56.46	47.92	58.26	56.13	59.17	55.69	58.70
氨苄西林/舒巴坦	β -内酰胺酶抑制剂复合剂	35.12	28.35	31.40	30.83	26.25	40.00	50.00
头孢哌酮/舒巴坦	β -内酰胺酶抑制剂复合剂	66.40	66.10	64.56	59.73	66.26	65.08	77.44
哌拉西林/他唑巴坦	β -内酰胺酶抑制剂复合剂	96.77	96.92	96.71	95.79	97.35	96.54	97.56

续表 3

药物	抗菌药物类别	敏感率 /%						
		敏感率	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年
环丙沙星	喹诺酮类	32.96	35.90	34.16	31.84	33.14	28.15	37.39
左氧氟沙星	喹诺酮类	35.71	40.63	34.71	35.26	35.48	31.60	39.33
庆大霉素	氨基糖苷类	51.72	51.79	45.27	51.32	51.47	50.74	58.36
妥布霉素	氨基糖苷类	52.99	60.94	44.21	52.89	51.03	50.62	59.82
丁胺卡那霉素	氨基糖苷类	94.12	94.87	95.47	95.00	93.26	92.86	-
厄他培南	碳青霉烯类	99.18	98.94	97.93	98.86	100	99.26	99.69
亚胺培南	碳青霉烯类	99.52	98.97	100	98.95	99.12	100	100
美罗培南	碳青霉烯类	99.18	99.19	99.58	97.94	99.07	99.50	100
呋喃妥因	呋喃类	82.94	86.84	83.47	80.00	80.88	-	85.78
替加环素	四环素类	97.95	-	-	94.62	99.05	98.49	100
复方新诺明	磺胺类	46.17	45.36	44.86	45.00	48.53	44.58	48.48

3 讨论

尿路感染是泌尿系结石的常见并发症,两者关系密切,互为因果。结石常导致尿路梗阻,从而有利于细菌繁殖,引起尿路感染;而尿路细菌也可通过产生脲酶或形成生物菌膜进而促进结石形成^[2]。研究表明,约 36% 泌尿系结石患者合并尿路感染^[7],而大肠埃希菌是泌尿系结石患者尿路感染中最常见的致病菌,约占 46.8% ~ 55.3%^[3-5]。本次研究收集 1 894 例合并尿路大肠埃希菌感染的泌尿系结石患者,每年患者数量基本呈逐年增长趋势,且每年男女患者的比例约为 3 : 7,最常见的年龄段为 41 ~ 60 岁。

泌尿系结石是尿路感染的潜在诱发因素,既往喹诺酮类、 β -内酰胺酶抑制剂复合剂、第二和第三代头孢菌素或者氨基糖苷类对大肠埃希菌复杂性尿路感染具有较好的抗菌活性,常用于经验治疗^[8]。而本次研究显示,大肠埃希菌对常用的抗菌药物存在较高耐药率,对喹诺酮类(左氧氟沙星、环丙沙星),部分第三代头孢菌素(头孢噻肟、头孢曲松)及部分 β -内酰胺酶抑制剂复合剂(氨苄西林/舒巴坦)的敏感性较差,对左氧氟沙星、环丙沙星、头孢噻肟和头孢曲松等的敏感性低于 40%。既往喹诺酮类及头孢菌素类抗菌药物对尿路感染治疗的临床效果确切,因而被广泛应用于尿路感染的治疗中,但耐药率也随之越来越高。本研究结果提示在获得细菌的药物敏感试验结果之前,已不宜将左氧氟沙星等抗菌药作为经验性治疗的首选。单纯凭经验用药不但会延误患者的治疗,还

会造成耐药率增加,所以应根据药物敏感试验结果合理选择有效的抗菌药物。

本研究的药物敏感结果显示大肠埃希菌对头孢美唑、头孢替坦、呋喃妥因、丁胺卡那霉素、替加环素、哌拉西林/他唑巴坦以及碳青霉烯类(厄他培南、美罗培南、亚胺培南)等药物的敏感性均高于 90%。其中头孢美唑、头孢替坦属于头霉素类抗菌药物,对革兰阴性细菌抗菌效果显著,毒副作用较小,可根据药敏结果用于泌尿系结石患者合并尿路大肠埃希菌感染的治疗。虽然本研究结果显示大肠埃希菌对呋喃妥因的敏感性较高,但目前研究认为其血药浓度低而在尿液中浓度较高,故仅适用于泌尿系结石患者下尿路感染的治疗,而不能用于上尿路感染的治疗,并且患者合并肾功能不全时不宜选用。丁胺卡那霉素为氨基糖苷类抗菌药物,虽药物敏感性高,因其耳毒性、肾毒性等毒副作用,临床上应用应谨慎,并及时监测药物浓度。替加环素对肾功能影响小,敏感性也高,但其给药后尿液中药物浓度较低,较少用于泌尿系感染的治疗。大肠埃希菌对哌拉西林/他唑巴坦、碳青霉烯类抗菌药物具有较高的敏感性,其抗菌谱广,是治疗尿路感染的重要药物;然而价格昂贵,一般不用于初始治疗,但可应用于初始治疗失败或严重感染的病例。

近年来尿路感染的细菌谱的临床特点发生了很大的变化,主要原因为临床实践中抗菌药物的广泛应用,造成主要菌株的变化及大量耐药菌株的出现,特别是超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)耐药基因的产生,使人类在与微生物的抗衡中处于越来越危险的境

地^[9-11], 而抗菌药物的滥用或错误使用无疑是耐药菌株产生的重要诱因^[12-14]。因此, 完善对抗菌药物的管理, 特别是对术前预防性抗菌药物的使用、强效广谱抗菌药物的使用、联合用药、给药剂量和方式等进行严格监控, 对于临床工作中抗菌药物的规范使用具有非常重要的意义。

总之, 本研究显示目前泌尿系结石患者合并尿路感染检出的大肠埃希菌对常用抗菌药物敏感性降低, 此类尿路感染已不能单凭以往的经验进行治疗, 因此, 正确认识抗菌药物的使用及细菌的药物敏感变化至关重要。应根据药物敏感实验结果选用敏感的抗菌药物。另外, 根据膀胱中段尿细菌培养和药物敏感实验结果来指导临床合理选用抗菌药物, 才能有效地控制泌尿系结石患者尿路感染难题, 延缓耐药菌株的产生。

参 考 文 献:

- [1] 曾国华, 麦赞林, 夏术阶, 等. 中国成年人群尿石症患病率横断面调查 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(7): 528-532.
- [2] ZANETTI G, PAPARELLA S, TRINCHIERI A, et al. Infections and urolithiasis: current clinical evidence in prophylaxis and antibiotic therapy[J]. Arch Ital Urol Androl, 2008, 80(1): 5-12.
- [3] 张小马, 方军, 龚强. 泌尿系结石患者中段尿细菌培养及药敏分析 [J]. 安徽医学, 2011, 32(9): 1277-1280.
- [4] 王彭, 于江, 张建军, 等. 上尿路结石尿细菌培养结果与结石成分相关性的研究 [J]. 泌尿外科杂志: 电子版, 2011, 03(4): 23-24.
- [5] 王澍, 施永康, 黄晓波, 等. 上尿路结石合并感染的细菌培养及药物敏感性分析 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2014, 46(5): 798-801.
- [6] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程 (第 4 版) [M]. 南京: 东南大学出版社, 2006.
- [7] TAVICHAKORNTRAKOOL R, PRASONGWATTANA V, SUNGKEEREE S, et al. Extensive characterizations of bacteria isolated from catheterized urine and stone matrices in patients with nephrolithiasis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(11): 4125-4130.
- [8] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [9] NZALIE N T, GONSU H K, KOULLA-SHIRO S. Bacterial etiology and antibiotic resistance profile of community-acquired urinary tract infections in a cameroonian city[J]. International Journal of Microbiology, 2016, 2016(11): 1-6.
- [10] FASUGBA O, GARDNER A, MITCHELL B G, et al. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired Escherichia coli urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Bmc Infectious Diseases, 2015, 15(1): 1-16.
- [11] RODRÍGUEZ-BAÑO J, PASCUAL A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases[J]. European Journal of Clinical Microbiology, 2008, 6(5): 671-683.
- [12] KUSTER S P, BHUEBNER H. Risks factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing escherichia coli and klebsiella pneumoniae at a tertiary care university hospital in Switzerland[J]. Infection, 2010, 38(1): 33-40.
- [13] 许昕, 崔金环, 许燕卿, 等. 社区及医院感染中产 β_2 内酰胺酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌细菌耐药性及质粒分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(12): 1329-1331.
- [14] 范会, 金炎, 邵春红, 等. 门诊患者尿标本分离大肠埃希菌对抗菌药物的耐药机制 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(4): 473-476.

(张西倩 编辑)