

文章编号: 1672-3384(2004)-03-0058-05

男、女性尿标本中分离菌的耐药性分析

【作者】 马越 李景云 姚蕾 张力 胡昌勤 金少鸿

中国药品生物制品检定所 国家细菌耐药性监测中心 (北京 100050)

【摘要】 **目的** 通过男、女性尿标本分离的常见革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌对各种抗生素的耐药率调查, 研究耐药性分析对于指导临床合理用药的意义。 **方法** 药物敏感性分析采用纸片扩散法(K-B法), 用WHONET5软件分析结果; 耐药率的显著性比较用 χ^2 检验。 **结果** 男、女性患者尿标本中分离的前5种革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌共计4352株。占全部尿标本分离菌株数的71.5%; 大肠埃希菌是泌尿道感染的最主要分离菌, 其次为凝固酶阴性葡萄球菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、表皮葡萄球菌等; 女性患者尿标本的分离菌株数高于男性患者的分离株数。多数男性患者尿标本分离的菌株的耐药率高于从女性患者尿标本分离的菌株。男性患者尿标本分离的粪肠球菌对青霉素、氨苄西林和环丙沙星的耐药率分别为39.8%、41.3%和59.3%, 明显高于女性患者尿标本分离菌株的21.2%、25.8%和40.8% ($P<0.01$); 男性患者尿标本分离的大肠埃希菌对头孢唑林、头孢他啶、头孢噻肟、阿莫西林/克拉维酸、阿米卡星和氨基曲南的耐药率分别为49.3%、9.5%、32.5%、30.4%、11.5%和17.9%, 明显高于女性患者尿标本分离菌株的耐药率32.1%、4.9%、17.7%、20.9%、6.9%和10.8% ($P<0.01\sim0.05$); 肺炎克雷伯菌对头孢唑林、头孢他啶、头孢噻肟、阿莫西林/克拉维酸、环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、庆大霉素和氨基曲南; 奇异变形杆菌对头孢他啶, 男、女性患者尿标本分离菌株的耐药率有显著性差别 ($P<0.01\sim0.05$)。 **结论** 男、女性患者尿标本中的分离菌对某些抗生素的耐药率之间存在明显不同, 耐药性分析对于指导临床合理用药具有实际意义。

【关键词】 尿道感染; K-B纸片扩散法; 耐药率

【中图分类号】 R915

【文献标识码】 A

Study on Antimicrobial Resistance of Pathogens from Urine Specimens Between Male and Female Patients

【Writers】 MA Yue LI Jing-yun YAO Lei ZHANG Li HU Chang-qin JIN Shao-hong

National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, National Center for Surveillance of Antimicrobial Resistance, Beijing 100050

【Abstract】 **Objective** To investigate the antimicrobial resistance of gram-positive and gram-negative pathogens from urine specimens between male and female patients, and study on the significance for guiding rational use of antimicrobial agents in clinic. **Methods** Disc diffusion test(K-B method) was used to study the antimicrobial resistance, and WHONET 5 was used for statistics analysis; and significant differences were identified by χ^2 test among the rates of resistance to antibiotics. **Results** 4352 isolates of the most common 5 gram-positive and gram-negative isolates were collected from urine specimens, and were 71.5% in total strains from urine. *Escherichia Coli* was the most common strains in the urinary tract infections, consequently, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* and *Klebsiella pneumonia* were the second, third, and forth strains with urinary tract infections, respectively. The number of isolates from female patients were more than that of male patients. Most of isolates from male patients were higher than that from female patients in resistant rates. Resistant rates in *Enterococcus*

faecalis to penicillin (39.8%), ampicillin (41.3%) and ciprofloxacin (59.3%) in male patients were higher than those from female patients, *Escherichia coli* to cefazolin (49.3%), ceftazidime (9.5%), cefotaxime (32.5%), amoxicillin/clavulanic acid (30.4%), amikacin and (11.5%) and aztreonam (17.9%) in isolates from male patients were higher than those rates of 32.1%, 4.9%, 17.7%, 20.9%, 6.9% and 10.8%, respectively, from female patients, *Klebsiella pneumonia* to cefazolin, ceftazidime, cefotaxime, amoxicillin/clavulanic acid, ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, gentamicin and aztreonam and, *Proteus mirabilis* to ceftazidime; Those differences were significant ($p < 0.01 \sim 0.05$) by χ^2 test. **Conclusions** Resistant rates were differences significantly between the isolates from male and female patients to some antibiotics, it is important to guide the rational use of antimicrobial agents in clinic by resistant analysis.

【Key words】 Urinary tract infection; disc diffusion test (K-B method); antimicrobial resistance

细菌性泌尿道感染是临床常见的感染疾病之一^[1,2],且女性患者多于男性。据调查,美国每年大约有800万人患泌尿道感染^[3],有40%~50%的成年女性在其一生中罹患泌尿道感染^[4]。近年来,国内有关男、女性尿标本分离菌株耐药性分析的报道较少,因此,调查男、女性尿标本中分离菌株的耐药性特征,对于指导临床合理使用抗生素具有重要意义。本文就2002年全国细菌耐药性监测网尿标本分离的菌株耐药性监测数据进行分析研究,以阐明男、女性尿标本中常见菌株对临床常用抗生素的耐药性现状。

1 材料与方法

1.1 菌种来源和鉴定

全国细菌耐药性监测网所属57家三级甲等医院2002年1月1日至2002年12月31日收集的尿标本分离菌。菌种鉴定用常规方法^[3]或API、VITEK鉴定系统。

1.2 药物敏感试验

抗生素敏感试验采用K-B法(纸片扩散法)。药敏纸片和M-H培养基由北京天坛生物技术公司提供,质控菌株ATCC25923(金黄色葡萄球菌)、ATCC29212(粪肠球菌)、ATCC27853(铜绿假单胞菌)和ATCC25922(大肠埃希菌)由美国疾病控制中心提供。试验方法与判定标准按美国临床实验室

标准化委员会(NCCLS)2002年版的规定^[4]。抗生素纸片的选择为:苯唑西林(1 μ g)、青霉素(10U)、红霉素(15 μ g)、克林霉素(15 μ g)、氨苄西林(10 μ g)、哌拉西林(100 μ g)、头孢唑林(30 μ g)、阿莫西林/克拉维(20/10 μ g)、头孢噻肟(30 μ g)、头孢他啶(30 μ g)、阿米卡星(30 μ g)、庆大霉素(10 μ g)、环丙沙星(5 μ g)、左氧氟沙星(5 μ g)、高浓度庆大霉素(120 μ g)、高浓度链霉素(300 μ g)、万古霉素(30 μ g)、氨基糖(30 μ g)、亚胺培南(10 μ g)、氯霉素(30 μ g)、四环素(30 μ g)、呋喃妥因(300 μ g)和复方磺胺甲噁唑(1.25/23.75 μ g)。

1.3 分析方法

用世界卫生组织细菌耐药性监测中心推荐的WHONET5软件,对患者首次分离菌株进行耐药性分析;耐药率间的显著性比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 男、女性患者尿标本中常见菌种

全国细菌耐药性监测网所属57家三级甲等医院,2002年1月1日至2002年12月31日从男、女性患者尿标本中分离的前5种革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌共计4352株。占全部尿标本分离菌株数的71.5%(2002年尿标本分离菌株数共计6086株)。各菌种分离情况见表1。

表 1 2002 年男、女性尿标本中分离的常见菌株

革兰阳性菌	菌株数		革兰阴性杆菌	菌株数	
	男性	女性		男性	女性
粪肠球菌	114	248	大肠埃希菌	463	1752
表皮葡萄球菌	84	213	肺炎克雷伯菌	134	173
凝固酶阴性葡萄球菌	169	323	铜绿假单胞菌	131	65
尿肠球菌	55	62	奇异变形杆菌	32	116
金黄色葡萄球菌	40	53	阴沟肠杆菌	81	44
合计	462	899	合计	841	2150

表 1 所示，大肠埃希菌是泌尿道感染的最主要分离菌，其次为凝固酶阴性葡萄球菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、表皮葡萄球菌等。除铜绿假单胞菌和阴沟肠杆菌的分离株数男性患者多于女性患者外，其他革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌分离株数，女性患者均多于男性患者。

2.2 男、女性尿标本分离的 5 种常见革兰阳性球菌对常用抗生素耐药率

男、女性尿标本分离的 5 种常见革兰阳性球菌对临床常用抗生素的耐药率见表 2。

表 2 男、女性尿标本分离的 5 种常见革兰阳性球菌对临床常用抗生素的耐药率

抗生素	粪肠球菌				尿肠球菌				凝固酶阴性葡萄球菌				表皮葡萄球菌				金黄色葡萄球菌			
	男性		女性		男性		女性		男性		女性		男性		女性		男性		女性	
	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%
苯唑西林	-	-	-	-	-	-	-	-	169	74.0	323	75.9	84	67.9	213	74.6	40	52.5	53	41.5
青霉素	108	39.8	240	21.2	55	90.9	60	90.0	163	94.5	319	93.4	84	96.4	212	94.8	36	88.9	52	94.2
氨苄西林	109	41.3	225	25.8	47	93.6	61	88.5	23	78.3	34	73.5	-	-	-	-	-	-	-	-
环丙沙星	108	59.3	211	40.8	50	90.0	59	84.7	140	59.3	286	49.3	82	58.5	199	55.3	40	47.5	52	42.3
左氧氟沙星	29	65.5	77	40.3	20	85.0	18	94.4	70	48.6	105	33.3	24	37.5	74	28.4	12	41.7	14	35.7
万古霉素	114	0	248	0	54	0	62	0	163	0	306	0	80	0	198	0	39	0	52	0
链霉素（高）	70	58.6	180	51.1	41	82.9	56	78.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
庆大霉素（高）	98	53.1	210	52.4	46	78.3	60	75.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
庆大霉素	-	-	-	-	-	-	-	-	140	35.0	296	28.0	80	31.2	204	22.5	38	34.2	51	23.5
四环素	82	64.6	167	82.0	44	43.2	50	54.0	120	50.8	261	56.7	75	57.3	194	58.8	33	51.5	50	48.0
呋喃妥因	93	19.4	205	9.3	41	39.0	52	32.7	-	-	31	6.5	-	-	-	-	-	-	-	-
氯霉素	99	47.5	208	49.0	50	16.0	58	20.7	129	34.9	286	36.4	75	32.0	200	38.0	34	23.5	51	37.3
复方磺胺甲 唑	-	-	-	-	-	-	-	-	151	64.2	296	69.3	77	71.4	193	68.9	32	43.8	44	56.8
红霉素	50	80.0	91	82.4	23	95.7	26	96.2	162	77.2	313	77.3	81	74.1	205	81.0	38	86.8	53	69.8
克林霉素	11	90.9	16	93.8	-	-	-	-	150	50.7	292	55.5	77	49.4	199	56.3	38	65.8	49	42.9

注：株数为检测菌株数，%为耐药率；-为非监测类及未监测类。

多数男性患者尿标本中分离的革兰阳性球菌的耐药率高于从女性患者尿标本中分离的菌株，男性患者尿标本分离的粪肠球菌对青霉素、氨苄西林和环丙沙星的耐药率分别为 39.8%、41.3% 和 59.3%，明显高于女性患者分离菌株的 21.2%，25.8% 和 40.8%，经 χ^2 检验男、女性患者其他分离菌株的耐药率无统计学差异。

2.3 男、女性尿标本分离的 5 种常见革兰阴性杆菌对临床常用抗生素的耐药率见表 3。

表 3 男、女性尿标本分离的 5 种常见革兰阴性杆菌对临床常用抗生素的耐药率

抗生素	大肠埃希菌				肺炎克雷伯菌				铜绿假单胞菌				奇异变形杆菌				阴沟肠杆菌			
	男性		女性		男性		女性		男性		女性		男性		女性		男性		女性	
	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%
氨苄西林	343	89.2	1396	86.7	90	96.7	125	92.8	-	-	-	-	24	37.5	89	48.3	49	98.0	33	87.9
头孢唑林	367	49.3	1478	32.1	96	72.9	136	47.1	-	-	-	-	-	-	-	-	47	89.4	34	79.4
哌拉西林	448	77.7	1647	71.2	126	78.6	165	63.6	125	36.0	60	45.0	31	3.2	105	9.5	81	88.9	45	75.6
头孢他啶	465	9.5	1752	4.9	134	23.1	173	11.0	131	17.6	65	18.5	32	6.2	116	2.6	81	45.7	45	37.8
头孢噻肟	464	32.5	1750	17.7	134	53.7	172	32.0	108	61.1	57	52.6	31	0	114	3.5	77	67.5	43	58.1
阿莫西林/克拉维酸	352	30.4	1366	20.9	96	49.0	142	30.3	-	-	-	-	25	4.0	94	2.1	46	82.6	35	80.0
环丙沙星	448	68.8	1689	66.4	126	73.8	165	49.1	129	45.7	63	30.2	32	18.8	113	19.5	80	82.5	45	60.0
左氧氟沙星	175	71.4	648	66.8	46	71.7	54	44.4	62	64.5	26	46.2	10	20.0	46	15.2	50	84.0	21	66.7
庆大霉素	433	55.2	1619	47.9	126	62.7	154	38.3	122	45.9	65	40.0	27	11.1	109	20.2	80	73.8	42	61.9
阿米卡星	460	11.5	1728	6.9	128	38.3	173	24.3	126	21.4	65	24.6	30	0	114	4.4	81	45.7	44	38.6
氨基曲南	463	17.9	1729	10.8	134	45.5	170	24.1	130	30.0	64	34.4	31	6.5	114	7.0	80	66.2	44	59.1
亚胺培南	453	0.2	1709	0.1	130	0	169	0	130	13.1	62	16.1	32	3.1	112	0.9	81	0	42	0
四环素	261	78.2	1114	79.5	75	72.0	92	62.0	-	-	-	-	-	-	68	91.2	42	73.8	28	71.4
复方磺胺甲噁唑	364	75.8	1295	74.1	70	87.1	120	64.2	-	-	-	-	30	73.3	102	63.7	63.0	73.0	42	76.2
呋喃妥因	81	18.5	288	9.7	30	53.3	27.0	51.9	-	-	-	-	-	-	21	81.0	28	75.0	-	-

注：株数为检测菌株数，%为耐药率；-为非监测类及未监测抗生素类。

表 3 所示,多数男性患者尿标本分离的革兰阴性杆菌对抗生素的耐药率高于女性患者尿标本中分离的菌株,男性患者尿标本分离的大肠埃希菌对头孢唑林、头孢他啶、头孢噻肟、阿莫西林/克拉维酸、阿米卡星和氨基曲南的耐药率分别为 49.3%、9.5%、32.5%、30.4%、11.5% 和 17.9%,显著高于女性患者尿标本分离菌的耐药率 32.1%、4.9%、17.7%、20.9%、6.9% 和 10.8%($P<0.01\sim0.05$)。肺炎克雷伯菌对头孢唑林、头孢他啶、头孢噻肟、阿莫西林/克拉维酸、环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、庆大霉素和氨基曲南的耐药率,奇异变形杆菌对头孢他啶,男、女性患者分离菌株的耐药率有显著性差别($P<0.01\sim0.05$)。此外,尿标本分离菌株对氨苄西林、复方磺胺甲噁唑和环丙沙星的耐药率较高,其中部分菌种已达 90%。

3 讨论

大肠杆菌是引起尿路感染的最主要的病原菌,其次为凝固酶阴性葡萄球菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、表皮葡萄球菌等。本次调查的结果显示,尿道感染常见菌(除奇异变形杆菌外)对环丙沙星的耐药率相当高,这与国家细菌耐药性监测中心 2000 年的调查结果相似^[7]。有些学者认为^[8],发展中国家氟喹诺酮耐药率高的主要原因是,低活性喹诺酮(如萘啶酸)的使用和高活性氟喹诺酮(如环丙沙星)的低剂量使

用促进了细菌的耐药性变异。无论如何,对近年来环丙沙星耐药率的逐年递增,必须给予足够的重视。

以前作为治疗尿道感染的常用抗菌药物氨苄西林和复方磺胺甲噁唑,现在由于耐药率高而治疗效果不佳。考虑到国内尿道感染病原菌对氟喹诺酮药物的耐药率问题,呋喃妥因作为临床经验性用药可能具有一定的意义。国外很多调查表明^[2,9,10],呋喃妥因抗菌活性好,而且副作用小。本次分析呋喃妥因的监测数据较少,但从女性患者尿标本分离的大肠杆菌和粪肠球菌的耐药率为 9.7% 和 9.5%,男性患者尿标本大肠杆菌和粪肠球菌的耐药率为 18.5% 和 19.4% 来看,呋喃妥因对于由大肠杆菌和粪肠球菌引起的非合并症尿道感染具有较好的治疗效果。

无论男女性,尿标本分离的革兰阳性球菌对万古霉素、革兰阴性杆菌对亚胺培南、阿米卡星、头孢他啶均有较高的敏感性。但耐万古霉素的肠球菌和产超广谱 β 内酰胺酶(包括产碳青酶烯酶)的革兰阴性杆菌的出现和传播提醒临床医生,在抗感染治疗中,应根据体外药敏试验的结果合理使用抗生素,这是获得最佳疗效及遏制细菌耐药性蔓延的最好方法。

在尿道感染中,女性患者多于男性患者。但在尿标本中分离的铜绿假单胞菌则男性多于女性。这可能是因为,在医院内感染中,多因医源性置入性导管(如

导尿管)的损伤,继而引起感染,由于男性的生理特点,更易造成尿道内皮损伤的缘故。另外,医用置入性导管常为硅胶材料,而铜绿假单胞菌常定植于其表面,并形成生物被膜,从而使抗生素不能发挥抗菌活性^[11]。

本次调查表明,男性患者尿标本分离的分离菌对多种抗生素的耐药率高于女性患者尿标本的分离菌株,并有显著性差异。有研究证明,在泌尿系统感染中,女性患者单纯膀胱炎多见,而男性患者并发性尿道感染最常见^[12]。由于并发性尿道感染需要较长时间的抗感染治疗方能得到控制,在抗生素的选择压力下,尿道分离菌的耐药性变异,可能是男性患者尿标本分离菌株耐药率高于女性患者尿标本分离菌株的原因之一。

调查男、女性患者尿标本分离菌株对临床常用抗生素耐药率之间的差别,对于指导临床合理用药具有实际意义。如对由粪肠球菌引起的女性尿道感染,除呋喃妥因外,还可以选择氨苄西林。同样,对由大肠埃希菌引起的尿道感染,三代头孢菌素在女性患者中的治疗效果较男性患者为好。

【参考文献】

- [1] Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GKM, et al. A canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim - sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, natrofurantoin, and ciprofloxacin. *Antimicrobiol Agents Chemother*, 2000, 44: 1089 ~ 1092
- [2] Vromen M, Van der ven AJAM, Knols A, et al. Antimicrobial resistance patterns in urinary isolates from nursing home residents. Fifteen years of data reviewed. *J Antimicrob Chemther*, 1999, 44: 113 ~ 116

- [3] Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *New Engl J Medicine*, 1996, 335: 468 ~ 474
- [4] Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis*, 1994, 18: 1 ~ 12
- [5] Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al. *Manual of Clinical microbiology* 7th ed. American society for microbiology, Washington, D. C. 1999; 264 ~ 496
- [6] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 11th inform suppl. M2 - A7 and M7 - A5. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne: pa, 2002, 40 ~ 57
- [7] 陈鸿波, 马越, 李景云, 等. 中国 50 家医院 1994 - 2000 年环丙沙星耐药性变迁. *中国抗感染化疗杂志*, 2002, 2: 43 ~ 45
- [8] Acar JF, Goldstein FW. Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(suppl 1): S67 ~ 73
- [9] Barrett SP, Savage MA, Rebec MP, et al. Antibiotic sensitivity of bacteria associated with community - acquired urinary tract infection in Britain. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 44: 359 ~ 365
- [10] Goettsch W, Pelt WV, Nagelkerke N, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46: 223 ~ 228
- [11] Martinez LM, Pascaul A, Conejo MDC et al. Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem induced by eluates from silicized latex urinary catheters is related to outer membrane protein alterations. *Antimicrobial Agents Chemother*, 1999, 43: 397 ~ 399
- [12] Warren JW. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. In *Urinary Tract Infections, Molecular pathogenesis and clinical management*. Washington, DC: ASM Press, 1996, 3 ~ 27

中国科协 2004 年学术年会 11 月在海南省召开

中国科协 2004 年学术年会定于 2004 年 11 月 20 日至 23 日在海南省琼海市召开。本届学术年会由中国科协和海南省人民政府联合主办,主题是“以人为本、协调发展”,总人数限制在 3 000 人以内。分会场由中国药学会、海口市人民政府、海南省食品药品监督管理局

管理局联合主办,主题是“中国生态药业与药谷建设”,欢迎广大医药科技工作者及管理人员踊跃投稿参加。参会的具体要求请登陆中国科协网站(www.cast.org.cn)。