

瘤栓,从而选择合适的治疗方案,我们认为应该对有吸烟史、血浆纤维蛋白原升高、肿瘤体积大的患者充分做好术前检查,从而避免瘤栓的漏检。

参考文献:

[1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7

[2] Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma[J]. BMJ, 2014, 349:g4797

[3] Karnes R J, Blute M L. Surgery insight: management of renal cell carcinoma with associated inferior vena thrombus[J]. Nat Clin Pract Urol, 2008, 5(6): 329

[4] Rodriguez Faba O, Linares E, Tilki D, et al. Impact of microscopic wall invasion of the renal vein or inferior Vena Cava on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus: a multi-institutional analysis from the international renal cell carcinoma-venous thrombus consortium[J]. Eur urol focus, 2017,

[Epub ahead of print]

[5] Bhatt J R, Finelli A. Landmarks in the diagnosis and treatment of renal cell carcinoma[J]. Nat Rev Urol, 2014, 11(9): 517

[6] Choi D K, Jeon H G, Jeong C W, et al. Surgical treatment of renal cell carcinoma: Can morphological features of inferior vena cava tumor thrombus on computed tomography or magnetic resonance imaging be a prognostic factor[J]. Int J Urol, 2017, 24(2): 102

[7] Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke[J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10(4): 219

[8] Abdel-Rahman O. Impact of tumor size on the outcome of patients with small renal cell carcinoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17(8): 769

[9] Tian Y, Hong M, Jing S, et al. Clinical and prognostic effect of plasma fibrinogen in renal cell carcinoma: a Meta-Analysis [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 9591506

(2017-08-26 收稿)

文章编号 1006-8147(2018)04-0325-03

论著

# 单中心儿童腹腔感染产 ESBLs 大肠埃希菌的耐药性分析

姚建文<sup>1</sup>, 吴文<sup>2</sup>, 董亮<sup>2</sup>, 崔华雷<sup>2</sup>

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津市第二儿童医院微创外科,天津 300134)

**摘要** 目的:回顾天津市儿童医院急性腹腔感染患儿中,ESBLs 阳性大肠埃希菌株的耐药情况,以指导儿童合理用药。方法:分析急性腹腔感染患儿病原菌分布及产 ESBLs 大肠埃希菌对常用抗生素的耐药率。结果:7 年期间临床分离细菌 2 407 株,其中大肠埃希菌共 1 349 株,铜绿假单胞菌 348 株,肺炎克雷伯菌 150 株;其中 ESBLs 阳性大肠埃希菌的各年构成比分别为:32.95%、34.21%、34.85%、45.98%、51.36%、53.19%、53.87%。ESBLs 阳性大肠埃希菌对拉氧头孢、亚胺培南和美罗培南的耐药率为 0~5%。结论:ESBLs 阳性大肠埃希菌的检出率逐年增高,且对拉氧头孢及碳青霉烯类抗生素耐药率较低;但对拉氧头孢的耐药率呈增高趋势,因此临床工作中应合理使用抗生素以减少耐药菌株的产生。

**关键词** 产 ESBLs 大肠埃希菌;小儿腹腔感染;抗生素;耐药

中图分类号 R656.1

文献标志码 A

大肠埃希菌是儿童急性腹腔感染最常见的致病菌之一,由于儿童使用抗生素限制较多,只有头孢呋辛、头孢曲松、头孢替坦、拉氧头孢、碳青霉烯类及复方制剂等为临床中常用的抗菌药物。临床上腹腔感染灶脓培养有超广谱 B-内酰胺酶(ESBLs)阳性菌株的患儿往往病情较重,病程迁延,并发症较多<sup>[1]</sup>。小儿急性腹腔感染通常需要手术治疗处理原发病,而术后抗感染治疗时抗菌药物的选择常是经验性用药,存在一定盲目性,易造成抗菌药物应

用不合理并增加耐药菌株产生的可能,影响疗效。本研究回顾分析了天津市儿童医院腹腔感染患儿中产 ESBLs 大肠埃希菌的检出率及其对常用抗生素的耐药率,为指导临床合理使用抗菌药物提供依据。

## 1 资料和方法

**1.1 临床资料** 搜集 2010 年 1 月-2016 年 12 月期间天津市儿童医院急性腹腔感染患儿术中腹腔内脓液的细菌分离培养结果。筛选其中 ESBLs 阳性大肠埃希菌,并统计其检出数量及其对常见抗生素的耐药率。

**1.2 方法** 本研究采用软件 SPSS 20.0 进行统计学分析,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异

基金项目 天津市卫生和计划生育委员会课题(2014KZ030)

作者简介 姚建文(1992-),男,硕士在读,研究方向:儿科学;通信作者:崔华雷, E-mail: chlfjp@sina.com。

有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 发病原因分析** 2010–2016年间,2 561例手术治疗的急性腹腔感染患儿中原发病为急性阑尾炎2 356例,占92%,原发性腹膜炎63例,梅克尔憩室炎53例,胆管脓肿22例,腹部术后感染67例。

**2.2 病原菌的分布** 7年间,共2 561例急性腹腔感染患儿术中脓液送检标本检出病原菌2 407株,检出率为93.9%。革兰阴性菌1 943株(75.9%),其中大肠埃希菌1 349株(52.7%),铜绿假单胞菌348株(13.6%),肺炎克雷伯菌150株(5.9%),奇异变形菌27株(1.1%),鞣丸酮丛毛单胞菌69株(2.7%)。革兰阳性菌共464株(18.1%):包括粪肠球菌74株(2.9%),尿肠球菌112株(4.4%),草绿色链球菌58株(2.3%),金黄色葡萄球菌38株(1.5%)。另有56株(2.2%)白色假丝酵母菌。

**2.3 ESBLs 阳性大肠埃希菌检出率** 7年中临床分离培养大肠埃希菌中ESBLs阳性菌的构成比分别为:32.95%、34.21%、34.85%、45.98%、51.36%、53.19%、53.87%。7年间ESBLs阳性菌的构成比逐年上升,2013年后明显上升,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图1。

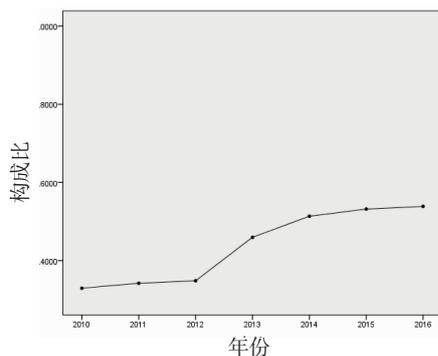


图1 2010–2016年急性腹腔感染患儿ESBLs阳性大肠埃希菌的构成比

**2.4 产ESBLs大肠埃希菌对常用抗生素的耐药率** 天津市儿童医院2010–2016年,自患儿腹腔感染脓液分离的产ESBLs大肠埃希菌对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、阿米卡星、头孢吡肟、呋喃妥因、庆大霉素、哌拉西林/他唑巴坦、氨曲南及头孢噻肟等抗生素的耐药率无明显变化,差异无统计学意义( $P>0.05$ );而对复方新诺明的耐药率分别于2012年和2016年有明显上升,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。此外,2011年检出对拉氧头孢的耐药菌株,2013年后耐药率有明显增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2013年和2016年产ESBLs大肠埃希菌对亚胺培南

耐药的菌株出现。见表1。

表1 2010–2016年自急性腹腔感染患儿所分离ESBLs阳性大肠埃希菌对常用抗生素的耐药率

抗生素	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
氨苄西林 <sup>2</sup>	98	99	97.8	99	100	98.9	100
氨苄西林/舒巴坦 <sup>2</sup>	52	69.5	66.7	55	71.4	64.8	52.9
阿米卡星 <sup>2</sup>	1.0	1.2	0.9	1.1	1.3	1.1	0.8
氨曲南 <sup>2</sup>	38	46.8	46.2	38	46.8	46.2	47.5
拉氧头孢钠 <sup>3</sup>	0	1 <sup>b</sup>	2 <sup>b</sup>	5 <sup>c</sup>	3.9 <sup>c</sup>	4 <sup>c</sup>	5 <sup>c</sup>
头孢吡肟 <sup>2</sup>	16	22.5	14.3	17	23.4	15.4	9.2
呋喃妥因 <sup>2</sup>	0.5	2	0	1	2.6	0	0.8
庆大霉素 <sup>2</sup>	56	54	60.7	66	64.9	63.7	63
亚胺培南	0	0	0	2	0	0	2.9
美罗培南	0	0	0	2	0	0	0
复方新诺明 <sup>1</sup>	60.3 <sup>a</sup>	62.3 <sup>a</sup>	70.8 <sup>a</sup>	73.8 <sup>a</sup>	79.6 <sup>a</sup>	77 <sup>a</sup>	86.6 <sup>a</sup>
哌拉西林/他唑巴坦 <sup>2</sup>	1.2	3	2	4	0	1.1	1.7

1. $P_{a-d}<0.05$ , $P_{b-c}<0.05$ ; 2. $P>0.05$ ; 3. $P_{b-c}<0.05$

## 3 讨论

儿童急性腹腔感染是儿外科常见的急腹症之一,其中最常见的原发病是儿童急性阑尾炎。儿童急性阑尾炎主要是内源性感染,其致病菌多来源于肠道内的正常菌群,以大肠埃希菌最为常见,且绝大多数合并厌氧菌感染。大肠埃希菌属于肠杆菌科埃希菌属,生长繁殖条件要求低,病力强,可引起人体各部位、组织和器官的感染,是引起医院感染的最常见革兰阴性杆菌<sup>[2]</sup>。肠杆菌科细菌最重要的耐药机制是产生ESBLs,且ESBLs阳性大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的检出率逐年增高<sup>[3]</sup>。全国细菌耐药监测网数据显示,14岁儿童大肠埃希菌ESBLs检出率2006–2007年为46.73%<sup>[4]</sup>,2008年为46.96%<sup>[5]</sup>,2010年为69.9%<sup>[6]</sup>,2011年为78.2%<sup>[7]</sup>,呈逐年上升的趋势。

本研究中,革兰阴性菌共检出1 943株(75.9%),前3位是大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌,分别占52.7%、13.6%、5.9%。我院急性腹腔感染患儿所分离大肠埃希菌中ESBLs阳性菌构成比于2013年后亦有明显上升的趋势,2016年构成比最高,达53.87%。ESBLs由质粒介导,可水解头孢菌素类、青霉素类及大环内酯类等抗生素,且大多数ESBLs阳性的大肠埃希菌还同时对喹诺酮类、氨基糖苷类及磺胺类等抗生素耐药;氨基糖苷类等多种抗生素会对患儿造成不良影响而被禁止使用,因此针对儿童急性腹腔感染产ESBLs大肠埃希菌,临床医生最多选择的是氧头孢烯类抗生素和碳青霉烯类抗生素。此类耐药菌株可以借助质粒在同种或不同种的细菌菌株之间传递其耐药性,会产生更多更

复杂且多样的耐药菌株<sup>[8]</sup>。有证据表明,耐药菌株存在跨地区和跨国传播<sup>[9]</sup>,逐渐成为了一个全球性问题<sup>[10]</sup>。细菌耐药性的发生和发展已然成为预防和控制细菌感染性疾病的主要障碍。监测细菌耐药性,及时了解细菌对各抗菌药物的耐药情况对于延缓细菌耐药性发生发展尤为重要。

我院 2010-2016 年,ESBLs 阳性大肠埃希菌对头孢唑辛及头孢曲松的耐药率均为 90%以上;对拉氧头孢耐药率为 0%~5%,于 2013 年后耐药率有明显上升;对复方新诺明的耐药率则于 2011 年和 2016 年有明显上升趋势;2013 年和 2016 年对亚胺培南耐药的产 ESBLs 大肠埃希菌出现。根据目前抗菌药临床使用原则,对于 ESBLs 阳性大肠埃希菌所致感染,传统的头孢类抗生素应视为耐药;拉氧头孢、 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂及碳青霉烯类抗生素亚胺培南可经验使用<sup>[11]</sup>。对于产 ESBLs 菌引起的轻至中度感染首选敏感的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂如哌拉西林/他唑巴坦及头霉素类如头孢替坦,对于严重感染应使用碳青霉烯类抗菌药如美罗培南、亚胺培南。但是也需要警惕头霉素类易诱导细菌产生诱导酶(Amp C 酶)而耐药,广泛使用头霉素类,会出现菌群对头霉素类和碳青霉烯类抗菌药高耐药的问题<sup>[12-13]</sup>。此外我院急性腹腔感染患儿中两次发现对亚胺培南耐药的产 ESBLs 大肠埃希菌虽然未形成流行趋势,但是碳青霉烯类的使用频率增加势必会使产 KPC 酶的大肠埃希菌增加,因此体外药敏试验结果显得尤为重要,临床应重视细菌培养及耐药率的监测,通过了解细菌的耐药性,能正确有效地使用抗菌药,缩短患者的住院时间,减少耐药菌的产生<sup>[14]</sup>。

有资料显示产 ESBLs 大肠埃希菌可以在治疗中发展而来,对最初分离敏感的细菌,经 3~4 d 第三代头孢菌素的治疗后,有可能发展为耐药<sup>[12]</sup>。而腹腔感染难以再次直接取其病灶处的感染细菌进行检测,而评估病情以选择抗生素其可靠性则会下降。这种情况可能导致并发症发生风险的增加。因此第三代头孢菌素的经验性用药可产生更多的 ESBLs 阳性大肠埃希菌,引起耐药菌的进一步广泛流行。编码 ESBLs 的质粒往往同时携带其他耐药基因,因此不同种类的抗菌药物也需同时控制使用,具体使

用方法必须严格遵守抗菌药物的使用指征<sup>[15]</sup>。临床工作中经验性大量使用广谱抗菌药物不可取,应及时参照检验科的药敏结果合理应用抗生素,从而避免由抗菌药物诱导而产生的大肠埃希菌的耐药性,最大限度降低由耐药菌株对人类健康的危害。此外,产 ESBLs 大肠埃希菌的迅速检测对有效的临床治疗和延缓细菌耐药性的发生发展有很大的帮助。

#### 参考文献:

- [1] 陈顺治,杜宇英,屠菊英,等.小儿腹腔感染的病原菌培养及药敏试验结果分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(9):2304
- [2] 苏静,苗佩宏,厉青,等.不同标本来源大肠埃希菌的耐药性分析[J].中国药师,2015(2):264
- [3] Qiao Y, Ning X, Chen Q, et al. Clinical and molecular characteristics of invasive community-acquired Staphylococcus aureus infections in Chinese children[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14(582): 582
- [4] 李湘燕,肖永红. Mohnarin 2006~2007 年度报告:14 岁以下人群细菌耐药监测[J]. 中国抗生素杂志,2008,10(10): 579
- [5] 杨亚静,夏万敏,樊映红,等. Mohnarin 2008 年度报告:0~14 岁儿童细菌耐药监测[J]. 中国抗生素杂志,2010,35(7): 529
- [6] 杨青,陈晓,孔海深,等. Mohnarin 2010 年度报告:0~14 岁儿童细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(3): 497
- [7] 产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶细菌感染防治专家委员会. 产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶细菌感染防治专家共识[EB/OL]. (2010-05-15)[2018-03-02]. [http://kns.cnki.net/kns/brief/default\\_result.aspx](http://kns.cnki.net/kns/brief/default_result.aspx).
- [8] Soumet C, Fourreau E, Legrandois P, et al. Resistance to phenicol compounds following adaptation to quaternary ammonium compounds in Escherichia coli[J]. Vet Microbiol, 2012, 158(1/2): 147
- [9] Liu Y Y, Wang Y, Walsh T R, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 16(2): 161
- [10] 杨永弘,刘钢. 我国儿科常见致病菌抗生素耐药形势严峻[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 4(4): 241
- [11] 张娜,张洪涛,肖斌,等. 多重耐药菌医院感染的研究进展[J]. 国外医药:抗生素分册, 2015, 36(5): 211
- [12] Park Y S, Bae I K, Kim J, et al. Risk factors and molecular epidemiology of community-onset extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Escherichia coli bacteremia[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(2): 467
- [13] 吴娜,褚云卓,田素飞,等. 抗菌药物对产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌接种效应的研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(1): 31
- [14] 邱小梅,刘东才,冯桂玲,等. 某三甲医院儿童产 ESBLs 大肠埃希菌临床分布及耐药性分析[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(11): 711
- [15] 周华,李光辉,陈佰义,等. 中国产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(24): 1847

(2017-12-26 收稿)