

# 新生儿重症监护室患儿肠道内定植的大肠埃希菌和肠球菌耐药分析

李小芳 刘尊杰 陈霞 李娟 崔志刚 阚飙 马建荣 崔晶花

102206 北京, 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所 传染病预防控制国家重点实验室(李小芳、陈霞、李娟、崔志刚、阚飙、崔晶花); 100026 北京, 首都医科大学附属北京妇产医院 北京妇幼保健院(刘尊杰、马建荣)

李小芳、刘尊杰同为第一作者

通信作者: 崔晶花, Email: cuijinghua@icdc.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.09.023

**【摘要】 目的** 了解新生儿重症监护室(NICU)患儿肠道菌定植和耐药情况, 为临床用药及合理治疗提供依据。**方法** 2014年5月至2015年5月对北京妇幼保健院NICU新生儿采集的572份粪便样本进行肠道菌分离培养, 采用VITEK-2系统进行菌株鉴定和抗生素敏感性检测, 并对耐药情况进行统计分析。**结果** 分离得到328株大肠埃希菌和243株肠球菌。选取的199株大肠埃希菌对亚胺培南、厄他培南、阿米卡星、呋喃妥因较敏感(耐药率为0.50%~3.52%); 对氨苄西林、四环素、复方甲氧苄啶、头孢唑啉耐药率较高(耐药率为54.27%~84.92%), 未发现对美罗培南耐药菌株; 产ESBL的菌株占45%; 多重耐药情况统计结果显示对4类抗生素耐药性的菌株数量最多(34.6%); 有3株大肠埃希菌对7类抗生素表现耐药性。肠球菌对链阳霉素、呋喃妥因、链霉素较敏感(耐药率为0.41%~4.53%); 对氨苄西林、青霉素、环丙沙星、四环素、庆大霉素、红霉素耐药率较高(耐药率为70.78%~91.77%), 未发现对替加环素、万古霉素、利奈唑胺耐药的肠球菌; 多重耐药情况统计结果显示, 对5类抗生素表现耐药性的菌株数量最多(86.5%)。**结论** NICU新生儿肠道定植的大肠埃希菌和肠球菌对抗生素耐药情况较严重, 呈现多重耐药性, 临床用药应结合药敏实验结果, 合理选择抗菌药物。

**【关键词】** 大肠埃希菌; 肠球菌; 新生儿重症监护室; 耐药性

**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金(81501799)

**Study on antibiotic resistance of *Escherichia coli* and *Enterococcus* colonized in intestine of neonates from neonatal intensive care unit** Li Xiaofang, Liu Zunjie, Chen Xia, Li Juan, Cui Zhigang, Kan Biao, Ma Jianrong, Cui Jinghua

National Institute for Communicable Disease Control and Prevention and State Key Laboratory for Infectious Disease Prevention and Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China (Li XF, Chen X, Li J, Cui ZG, Kan B, Cui JH); Beijing Maternity and Child Care, Affiliated Beijing Maternity Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100026, China (Liu ZJ, Ma JR)

Li Xiaofang and Liu Zunjie are the first authors who contributed equally to the article.

Corresponding author: Cui Jinghua, Email: cuijinghua@icdc.cn

**【Abstract】 Objective** To understand the antibiotic resistance of bacteria colonized in intestine of the neonates from neonatal intensive care unit (NICU) and provide evidence to guide clinical antibiotic treatment. **Methods** From May, 2014 to May, 2015, a total of 572 stool samples were collected from the neonates of NICU in our hospital. *Escherichia coli* and *Enterococcus* were detected with VITEK-2 system. **Results** A total of 328 strains of *E. coli* and 243 strains of *Enterococcus* were isolated respectively in this study. The 199 strains of *E. coli* selected for drug susceptibility test showed lower resistant rate to imipenem, ertapenem, amikacin, nitrofurantoin, ranging from 0.50% to 3.52% and showed higher resistant rate to ampicillin, tetracycline, trimethoprim/sulfamethoxazole and cefazolin, ranging from 54.27% to 84.92%. No meropenem resistant strains were found. The percentage of ESBLs production strains was 45%. The multi drug resistance test

showed that 34.6% of the strains were resistant to four antibiotics. Three strains were resistant to seven antibiotics. The 243 strains of *Enterococcus* showed lower resistant rate to quinupristin/dalfopristin, nitrofurantoin, streptomycin, ranging from 0.41% to 4.53% and showed higher resistant rate to ampicillin, benzylpenicillin, ciprofloxacin, tetracycline, gentamicin and erythromycin, ranging from 70.78% to 91.77%. No strains which were resistant to tigecycline, vancomycin, rina thiazole amine/ketone were found. The multi drug-resistance test showed that 86.5% of the strains were resistant to five antibiotics. **Conclusions** According to the analysis of the 199 strains of *E. coli* and 243 strains of *Enterococcus* isolated from the neonates, we found that the resistance of intestinal bacteria in the neonates was very serious, showing multi drug resistance. It is necessary to use antibiotics according to the drug susceptibility test results in clinical treatment.

**【Key words】** *Escherichia coli*; *Enterococcus*; Neonatal intensive care unit; Antibiotic resistance

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81501799)

新生儿由于其生理特点以及生活环境,机体抵抗能力较弱,比成年人更容易受到细菌耐药的困扰。大肠埃希菌是人和动物肠道内大量存在的正常菌群,多数菌株是共生的,但某些致病菌株可在机体抵抗力降低时引起感染,新生儿更易被感染<sup>[1]</sup>。此外大肠埃希菌极易被诱导产生 $\beta$ -内酰胺酶,成为近年来临床上主要耐药菌<sup>[2-3]</sup>。肠球菌也广泛存在于人和动物肠道内,对免疫力低下者可致严重感染。近年来,器械诊疗广泛应用及免疫抑制剂使用的增多使肠球菌感染增加<sup>[4]</sup>,且出现多重耐药菌。为了解新生儿重症监护室(NICU)新生儿肠道内定植的大肠埃希菌和肠球菌耐药情况,对分离的199株大肠埃希菌和243株肠球菌进行定植和耐药情况分析,期望为临床合理用药提供数据。

## 材料与方法

1. 样本来源:采集2014年5月至2015年5月在北京妇幼保健院NICU新生儿科住院患儿572份粪便标本。采用一次性肛拭子取新鲜粪便置半固体保存试管中,常温运至实验室,24 h内完成接种。

2. 菌株分离和鉴定:将肛拭子少量涂布在大肠埃希菌显色平板(法国科玛嘉公司)和血平板(法国生物梅里埃公司)上,37℃过夜培养,挑选可疑菌落,用VITEK-2型全自动微生物分析仪(法国生物梅里埃公司)鉴定菌种。

3. 药敏试验:使用大肠埃希菌、肠球菌药敏卡片分别为AST-GN14、AST-GP69(均为法国生物梅里埃公司产品)。采用法国生物梅里埃公司的VITEK-2型全自动微生物分析仪进行菌种药敏试验,结果按2015年CLSI药敏试验执行标准判断敏感、中介、耐药。

## 结 果

1. 耐药分析:在选取的199株大肠埃希菌中,耐

药菌株169株,总耐药率为84.92%。90株(45.23%)产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBL)。药敏试验显示,大肠埃希菌对氨苄西林、四环素、复方甲基异恶唑、头孢唑啉耐药率较高,分别为84.92%、64.82%、59.80%、54.27%。对美罗培南敏感率为100.00%,对亚胺培南、厄他培南、阿米卡星、呋喃妥因耐药率较低,分别为0.50%、1.01%、1.51%、3.52%(表1)。243株肠球菌耐药菌株有223株,总耐药率为91.77%。对氨苄西林、青霉素、环丙沙星、四环素、庆大霉素、红霉素、左氧氟沙星耐药率较高,分别为91.77%、91.36%、90.95%、76.54%、71.19%、70.78%、69.14%。对链阳霉素、呋喃妥因、链霉素耐药率较低,分别为0.41%、0.82%、4.53%(表2)。对替加环素、万古霉素敏感率为100.00%。

表1 新生儿重症监护室内199株患儿肠道定植的大肠埃希菌耐药率分布

抗菌药物	敏感		中介		耐药	
	株数	率(%)	株数	率(%)	株数	率(%)
氨苄西林	24	12.06	6	3.01	169	84.92
阿莫西林	133	66.83	36	18.09	30	15.08
哌拉西林	81	40.70	19	9.55	99	49.75
头孢唑啉	91	45.73	0	0.00	108	54.27
头孢他啶	155	77.89	1	1.01	42	21.11
头孢曲松	99	49.75	1	0.50	99	49.75
头孢吡肟	168	84.42	2	1.01	29	14.57
氨基糖苷	144	72.36	3	1.51	52	26.13
厄他培南	197	99.00	0	0.00	2	1.01
亚胺培南	194	97.49	4	2.01	1	0.50
美罗培南	199	100.00	0	0.00	0	0.00
阿米卡星	196	98.49	0	0.00	3	1.51
庆大霉素	114	57.29	0	0.00	85	42.71
环丙沙星	154	77.39	19	9.55	26	13.07
左氧氟沙星	173	86.93	2	1.01	24	12.06
四环素	70	35.18	0	0.00	129	64.82
呋喃妥因	184	92.46	8	4.02	7	3.52
复方甲基异恶唑	80	40.20	0	0.00	119	59.80

2. 多重耐药分析:199株大肠埃希菌多重耐药率达到了68.34%(136/199)。其中对3类抗菌药物同

**表2** 新生儿重症监护室内243株患儿肠道定植的肠球菌耐药率分布

抗菌药物	敏感		中介		耐药	
	株数	率(%)	株数	率(%)	株数	率(%)
青霉素	21	8.64	0	0.00	222	91.36
氨苄西林	20	8.23	0	0.00	223	91.77
庆大霉素	70	28.81	0	0.00	173	71.19
链霉素	232	95.47	0	0.00	11	4.53
环丙沙星	17	6.70	5	2.06	221	90.95
左氧氟沙星	75	30.86	0	0.00	168	69.14
红霉素	31	12.76	40	16.46	172	70.78
链阳霉素	242	99.59	0	0.00	1	0.41
利奈唑胺	234	96.30	9	3.70	0	0.00
万古霉素	243	100.00	0	0.00	0	0.00
四环素	57	23.46	0	0.00	186	76.54
替加环素	243	100.00	0	0.00	0	0.00
呋喃妥因	159	64.20	82	33.74	2	0.82

时耐药有32株,占多重耐药菌株的23.53%(32/136),主要对青霉素类、磺胺类和四环素类耐药;对4类抗菌药物耐药有47株,占34.56%(47/136),主要同时对青霉素类、头孢菌素类、四环素类、磺胺类或者同时对青霉素类、头孢菌素类、单酰胺环类、磺胺类耐药;对5类抗菌药物耐药有21株,占15.44%(21/136),主要对青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、四环素类和磺胺类耐药;对6类抗菌药物耐药有33株,占24.26%(33/136),主要对青霉素类、头孢菌素类、单酰胺环类、氨基糖苷类、四环素类、磺胺类耐药;同时对青霉素类、头孢菌素类、单酰胺环类、氨基糖苷类、喹诺酮类、四环素类、磺胺类或呋喃妥因耐药有3株,占2.21%(3/136)。243株肠球菌多重耐药率达到76.13%(185/243)。其中对3类抗生素耐药有20株,占多重耐药菌株的10.81%(20/185),主要对氨基糖苷类、大环内酯类和四环素类耐药;对4类抗生素耐药有5株,占2.16%(4/185),主要对氨基糖苷类、喹诺酮类、大环内酯类和四环素类耐药;对5类抗生素耐药有160株,占86.49%(160/185),主要对青霉素类、氨基糖苷类、喹诺酮类、大环内酯类和四环素类耐药(表3)。

**讨 论**

近年来,以头孢菌素为代表的β-内酰胺类抗菌药物广泛和不规范使用,使得大肠埃希菌产ESBL率不断升高且对多种抗菌药物高度耐药和多重耐药<sup>[1,5]</sup>。本研究选取的199株大肠埃希菌中产ESBL有90株(45.23%)。另外,169株耐药大肠埃希菌中对β-内酰胺类抗生素耐药有134株(79.29%),对此类抗生素的耐药性可能除产ESBL介导机制外,还

**表3** 新生儿重症监护室内患儿肠道定植的199株大肠埃希菌和243株肠球菌多重耐药分布

菌种	耐药种类	抗菌药物	株数	
大肠埃希菌	3	青-四环-磺胺	13	
		青-头孢-四环	4	
		青-氨基-喹诺	3	
		青-氨基-磺胺	2	
		氨基-四环-磺胺	2	
		青霉-头孢-单酰	2	
		青-氨基-四环	2	
		青-喹诺-四环	2	
		头孢-四环-磺胺	1	
		青-氨基-头孢	1	
	4	青-头孢-四环-磺胺	15	
		青-头孢-单酰-磺胺	9	
		青-头孢-氨基-磺胺	8	
		青-氨基-四环-磺胺	7	
		青-头孢-氨基-四环	3	
		头孢-单酰-碳青-呋喃	2	
		青-喹诺-四环-磺胺	1	
		青-四环-呋喃-诺明	1	
		青-氨基-喹诺-磺胺	1	
		5	青-头孢-氨基-四环-磺胺	9
			青-氨基-喹诺-四环-磺胺	4
			青-头孢-单酰-四环-磺胺	3
			青-头孢-单酰-呋喃-磺胺	2
青-头孢-喹诺-四环-磺胺	1			
青-头孢-氨基-喹诺-磺胺	1			
青-头孢-单酰-喹诺-四环	1			
6	青-头孢-单酰-氨基-四环-磺胺		28	
	青-头孢-氨基-喹诺-四环-磺胺		4	
	青-头孢-单酰-氨基-喹诺-四环		1	
	7	青-头孢-单酰-氨基-喹诺-四环-磺胺	2	
		青-头孢-单酰-氨基-喹诺-四环-呋喃	1	
	3	氨基-大环-四环	9	
		青-喹诺-四环	7	
青-氨基-喹诺		3		
青-喹诺-呋喃		1		
4		氨基-喹诺-大环-四环	3	
	青-氨基-大环-链阳	1		
	青-氨基-大环-四环	1		
5	青-氨基-喹诺-大环-四环	160		

注:“青”代表青霉素类;“四环”代表四环素类;“磺胺”代表磺胺类;“头孢”代表头孢菌素类;“氨基”代表氨基糖苷类;“喹诺”代表喹诺酮类;“单酰”代表单酰胺环类;“呋喃”代表呋喃妥因类;“大环”代表大环内酯类;“碳青”代表碳青霉烯类;“链阳”代表链阳霉素;“诺明”代表复方甲基异恶唑

可能有其他机制原因引起。本研究中大肠埃希菌对氨苄青霉素、复方甲基异恶唑、庆大霉素、四环素耐药率较高,对亚胺培南、厄他培南、阿米卡星、呋喃妥因耐药率较低,与孙巧英等<sup>[6]</sup>研究结果相似。张辉等<sup>[7]</sup>调查显示大肠埃希菌对氨苄西林、阿莫西林、头孢氨苄、复方甲基异恶唑耐药率较高,耐药率分别为93.18%、92.00%、90.00%、93.33%,其耐药情况更严

重。本文多重耐药大肠埃希菌共有136株(68.34%, 136/199),其中同时对4类抗生素表现耐药性的数量最多,甚至还发现同时对7类抗生素耐药的菌株。杜艳等<sup>[8]</sup>研究发现,大肠埃希菌大多对 $\geq 3$ 种抗生素耐药,以氨苄西林、阿莫西林、环丙沙星耐药最为常见,与本研究结果一致,但对氨基糖苷类抗生素的耐药菌株高于本文。

本研究分离的243株肠球菌对氨苄西林、环丙沙星、庆大霉素、红霉素、左氧氟沙星耐药率较高,对链阳霉素、呋喃妥因、链霉素耐药率较低,未发现对替加环素、万古霉素、利奈唑胺耐药菌株。瞿婷婷等<sup>[9]</sup>报道肠球菌对氨苄西林、庆大霉素、红霉素、左氧氟沙星耐药率较高,分别为93.8%、67.9%、75.7%、86.2%,与本研究结果基本一致。但与本文结果不同的是对万古霉素和利奈唑胺表现出极低的耐药性。吕萍等<sup>[10]</sup>的分析显示,肠球菌对氨苄西林、环丙沙星、庆大霉素、红霉素耐药率较高,分别为96.8%、84.1%、84.1%、98.4%,对庆大霉素和红霉素表现出更高的耐药性;而对万古霉素和替考拉宁完全敏感,与本文结果相近。本研究肠球菌多重耐药菌株有185株(76.13%),其中以对青霉素类、氨基糖苷类、喹诺酮类、大环内酯类和四环素类耐药菌株为主。因此考虑该医院内可能有主要以上述多重耐药类型的肠球菌流行。吕萍等<sup>[10]</sup>的研究中,对 $\geq 3$ 种抗菌药物耐药的菌株占92%,主要对氨苄西林、红霉素、环丙沙星和利福平耐药,但对 $> 6$ 种抗菌药物耐药的肠球菌占48%,而本文未发现对6类抗生素同时耐药的肠球菌。

总之,本文结果显示NICU内患儿肠道定植的大肠埃希菌和肠球菌耐药情况较严重,耐药情况与之前报道的新生儿感染大肠埃希菌和肠球菌的情况一致,但应特别注意大肠埃希菌对亚胺培南耐药,以及肠球菌以青霉素类、氨基糖苷类、喹诺酮类、大环内酯类和四环素类多重耐药类型为主的问题。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] 吴丹,王亚娟,姜敏,等.住院新生儿感染大肠埃希菌耐药性分析[J].中国新生儿科杂志,2016,31(4):282-285. DOI:10.3969/j.issn.1673-6710.2016.04.010.
- [2] Colodner R. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a challenge for clinical microbiologists and infection control specialists[J]. Am J Infect Control, 2005, 33(2):104-107. DOI:10.1016/j.ajic.2004.07.010.
- [3] Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, et al. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005, 24(1):17-22. DOI:10.1007/s10096-004-1264-8.
- [4] Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory[J]. Clin Microbiol Rev, 1993, 6(4):428-442. DOI:10.1128/CMR.6.4.428.
- [5] 蒋冬香,陈刚,王玉春,等.产ESBLs大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌的临床分布与耐药性[J].中华医院感染学杂志,2011,21(2):371-373.
- [6] 孙巧英,庞丹,伊乐.新生儿感染大肠埃希菌的耐药情况分析[J].内蒙古医学杂志,2013,45(2):199-200. DOI:10.16096/j.cnki.nmgxzz.2013.02.041.
- [7] 张辉,彭义刚,郭龙,等.医院感染大肠埃希菌的药敏试验分析[J].中华医院感染学杂志,2008,18(4):584-585. DOI:10.3321/j.issn.1005-4529.2008.04.049.
- [8] 杜艳,郭翀,胡莹,等.整合子介导的大肠埃希菌临床菌株多重耐药研究[J].临床检验杂志,2005,23(2):88-90. DOI:10.3969/j.issn.1001-764X.2005.02.003.
- [9] 瞿婷婷,俞云松,孙自镛,等.2011年中国CHINET肠球菌属细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2013,13(5):337-341. DOI:10.16718/j.1009-7708.2013.05.003.
- [10] 吕萍,徐樾巍,宋文琪,等.儿童肠球菌多重耐药与I类整合子的检测[J].检验医学,2009,24(3):219-222. DOI:10.3969/j.issn.1673-8640.2009.03.019.

(收稿日期:2017-01-11)

(本文编辑:张林东)