感染性结石尿培养病原菌分布及耐药性分析

杨枝云 李吉 潘隽 姜家富 刘裔道 *

德宏州人民医院 泌尿外科 云南 德宏州 678400

【摘要】：**目的：**分析感染性结石尿培养病原菌分布特点及耐药性。**方法：**回顾性收集2018年1月至2022年8月在我院行经皮肾镜碎石术（PCNL）治疗肾结石患者的结石成分分析及术前清洁中段尿培养。统计分析感染性结石尿培养病原菌分布特点及耐药性。**结果：**本研究共纳入1394例行PCNL术治疗的肾结石患者，感染性结石447例（32.07%），其中174例（38.93%）患者中段尿培养阳性，传统的产尿素酶细菌仅占25.99%。尿培养中以大肠埃希菌（50.85%），克雷伯菌属（10.73%）、变形杆菌（8.47%）最为常见。药敏结果提示病原菌对常用的头孢菌素及喹诺酮类抗菌药物具有较高的耐药率。**结论：**感染性结石尿培养病原菌以革兰阴性菌为主，大肠埃希菌最为常见，对常用的头孢菌素及喹诺酮类抗菌药物具有较高的耐药性。

【关键词】：感染性结石；尿培养；脲酶；耐药性

Distribution and Drug Resistance of Pathogenic Bacteria in Urinary Culture of Infectious Calculi

Zhiyun Yang, Ji Li, Jun Pan, Jiafu Jiang, Yidao Liu*

Department of Urology, Dehong People's Hospital Yunnan Dehong Prefecture678400

Abstract: Objective: To analyze the distribution characteristics and drug resistance of pathogenic bacteria in urinary culture of infectious calculi. Methods: Stone composition analysis and preoperative clean midstream urine culture of patients with renal calculus treated by percutaneous nephrolithotripsis (PCNL) in our hospital from January 2018 to August 2022 were retrospectively collected. The distribution characteristics and drug resistance of pathogenic bacteria in urinary culture of infectious calculi were analyzed statistically. Results: A total of 1394 patients who underwent PCNL treatment for renal calculi were included in this study. 447 patients (32.07%) had infectious calculi, among which 174 patients (38.93%) had positive midstream urine culture, and traditional urease producing bacteria only accounted for 25.99%. Escherichia coli (50.85%), Klebsiella (10.73%) and Proteus (8.47%) were the most common in urine culture. The results indicated that the pathogen had higher resistance rate to cephalosporins and quinolones. Conclusion: The pathogenic bacteria of urinary culture of infectious calculi are mainly Gram-negative bacteria, and Escherichia coli is the most common. It has high resistance to cephalosporins and quinolones.

Keywords: Infectious calculus; Urine culture; Urease; Drug resistance

肾结石是泌尿外科最常见的疾病之一，中国成年人群患病率约为5.8%[1]。感染性结石约占泌尿系结石的10%-15%，主要是以六水磷酸铵镁或碳酸磷灰石的形式存在。尿路感染是感染性结石形成的主要原因，感染性结石生长速度快，复发率高，如不积极治疗可导致慢性肾盂肾炎，严重者可导致肾功能衰竭、尿源性脓毒症，甚至死亡[2]。本研究通过对感染性结石清洁中段尿培养及耐药资料收集分析，以明确感染性结石尿培养病原菌的分布情况，并根据药敏结果分析指导临床抗菌药物的选择，以低术后严重并发症发生，预防结石复发。

1 对象和方法

1.1 研究对象

收集2018年1月至2022年8月在德宏州人民医院住院行PCNL治疗患者的临床资料。

纳入标准：（1）抗生素使用前行清洁中段尿培养，尿培养阳性定义为菌落计数大于10^5/ml；（2）结石位于肾脏；（2）术后结石成份分析含有六水磷酸铵镁或碳酸磷灰石。

排除标准：（1）入院前有留置输尿管支架管、肾造瘘管及尿管的患者；（2）含有输尿管结石或膀胱结石的患者；（3）未成年患者；（4）回顾性临床资料不完整患者。

1.2 研究方法

本次研究的所有患者入院后先留取清洁中段尿进行尿液常规分析和尿培养，均行一期PCNL。取出结石碎块用生理盐水清洗后采用红外光谱结石成份分析仪进行结石成分分析。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行数据统计分析。分类变量采用卡方检验或Fisher精确检验，连续变量采用t检验。

2 结果

本研究共有1394例行PCNL并完成结石成分分析的肾结石患者，共筛选出含感染性结石447例（32.07%）。感染性结石患者中，174例患者中段尿培养阳性（38.93%），有3例患者培养出2种菌株，共培养出病原菌177株。其中革兰阴性菌150株（84.75%）、革兰阳性菌23株(12.99%)、真菌4株（2.26%）；以大肠杆菌（90/177,50.85%），克雷伯菌属（19/177,10.73%）、变形杆菌（15/177,8.47%）最为常见。详见表1。

表 1 感染性结石患者尿培养病原菌分布

病原菌种类（n=177）	n（%）
革兰阴性菌	150（84.75%）
大肠杆菌	90（50.85%）
克雷伯菌属	19（10,73%）
变形杆菌	15（8.47%）
阴沟肠杆菌	9（5.08%）
摩氏摩根菌	3（1.69%）
铜绿假单胞菌	3（1.69%）
柠檬酸杆菌	3（1.69%）
鲍曼不动杆菌	2（1.13%）
粘质沙雷菌	2（1,13%）
液化沙雷菌	1（0.56%）
雷氏普罗威登斯菌	1（0.56%）
恶臭假单胞菌	1（0.56%）
支气管炎博德特菌	1（0.56%）
革兰阳性菌	23(12.99%)
粪肠球菌	11（6.21%）
链球菌	4（2.26%）
葡萄球菌	4（2.26%）
屎肠球菌	3（1.69%）
鸟肠菌	1（0.56%）
真菌	4(2.26%)
光滑假丝酵母菌	3（1.69%）
白色念珠菌	1（0.56%）

药敏结果分析显示，革兰阴性菌对第一、第二代头孢菌素、青霉素类及喹诺酮类耐药率均＞50%，对三代头孢菌素耐药率24.64%—58.33%，对四代头孢菌素耐药率26.39%。而对阿米卡星、头孢西丁、呋喃妥因、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦及碳青霉烯类抗菌药物耐药率≤10%（见表2）。革兰阳性菌对青霉素类抗菌药物耐药率为36.36%—66.67%，对头孢菌素类抗菌药物普遍耐药，对喹诺酮类抗菌药物耐药率为23.81%-39.13%；对糖肽类、利奈唑胺、替加环素、呋喃妥因具有较高敏感性（见表3）。

表 2 革兰阴性菌药敏结果

抗菌药物	耐药率	抗菌药物	耐药率	抗菌药物	耐药率
头孢唑林	75.51%	头孢噻肟	58.33%	阿米卡星	5.33%
头孢氨苄	90.00%	头孢唑肟	24.64%	环丙沙星	55.41%
头孢呋辛	54.10%	头孢西丁	8.67%	左氧氟沙星	52.32%
头孢克洛	90.91%	氨苄西林	89.55%	氨曲南	37.84%
头孢丙烯	100.00%	哌拉西林	62.50%	厄他培南	2.00%
氯碳头孢	100.00%	头孢哌酮 / 舒巴坦	7.09%	亚安培南	2.00%
头孢地尼	100.00%	哌拉西林 / 他唑巴坦	9.33%	美洛培南	2.00%
头孢泊肟	50.00%	阿莫西林 / 克拉维酸钾	29.71%	四环素	75.84%
头孢他啶	33.11%	氨苄西林 / 舒巴坦	63.08%	呋喃妥因	25.17%
头孢曲松	58.28%	庆大霉素	43.24%	复方新诺明	60.93%

头孢吡肟	26.39%				

表 3 革兰阳性菌药敏结果

抗菌药物	耐药率	抗菌药物	耐药率	抗菌药物	耐药率
替考拉宁	0.00%	红霉素	68.42%	阿莫西林	66.67%
青霉素 G	39.13%	克林霉素	100.00%	头孢克洛	100.00%
氨苄西林	36.36%	奎奴普汀 / 达福普汀	65.21%	头孢羟氨苄	100.00%
庆大霉素	47.37%	利奈唑胺	4.76%	头孢噻肟	100.00%
链霉素	26.67%	万古霉素	4.35%	头孢曲松	100.00%
环丙沙星	34.78%	四环素	82.61%	头孢吡肟	100.00%
左氧氟沙星	39.13%	替加环素	0.00%	复方新诺明	100.00%
莫西沙星	23.81%	呋喃妥因	10.00%	利福平	25.00%

3 讨论

早期研究认为，感染性结石主要由产脲酶的细菌持续感染的结果[3]。近期研究显示，大肠杆菌为感染性结石培养中最常见的细菌，产脲酶的细菌所占比例有所下降[4]。本研究结果与近期研究结果一致，我们分析可能有以下原因。

首先，本研究中4例非产尿素酶细菌的患者及6例尿培养阴性的患者住院前1年之内曾培养出产脲酶的细菌，且单纯感染性结石组较混合感染结石组尿培养产尿素酶细菌比例高。我们认为，感染性结石最初可能由产尿素酶的细菌感染形成，随后由于抗菌药物的使用、结晶在细菌内生成导致细菌解体或结石梗阻继发其他病原菌的感染，导致尿培养阴性或非产尿素酶的病原菌生长。

其次，细菌编码尿素酶的基因位于质粒上，产尿素酶的基因可以通过自然转移或重组到其他非产尿素酶的细菌中，使得非产尿素酶的细菌获得产生尿素酶的能力[5]。结石容易引起尿路梗阻，且感染性结石尿液PH为碱性，成为很多细菌滋生的温床，这为病原菌之间尿素酶基因的转移提供有利条件。本研究中，有两例患者尿液同时培养出产尿素酶细菌与非产尿素酶的细菌。因此，我们猜测，感染性结石中一些非产尿素酶的细菌可能已经获得产尿素酶的能力，需研究进一步证实。

再次，许多研究表明，感染性结石或尿培养中的许多细菌并非产尿素酶的细菌，提示结石形成或结晶过程中存在其它产尿素酶病原菌的可能，如解脲支原体、解脲棒杆菌和真菌等。如果尿培养阴性，但结石成分分析提示感染性结石者，建议应该进行尿液其它产尿素酶病原微生物的培养[6]。在本研究中，有4例患者尿培养真菌阳性，传统的产尿素酶细菌阳性率低，故感染性结石的形成可能与其他产尿素酶微生物有关。

最后，尿培养与结石培养病原菌并不完全一致，研究表明结石与尿液中病原菌一致性差异较大，约25%—92.8%[4]。因此，尿培养病原菌并不总是能代表感染性结石形成的致病菌。

另外，对于感染性结石，为避免术后严重感染性并发症的发生及预防结石复发，抗菌药物的使用至关重要。目前有学者通过放射组学模型特点来辨别感染性结石[7]，以便早期诊断和使用抗菌药物。CUA指南推荐PCNL术前给予第一、第二代头孢菌素或喹诺酮类抗菌药物抗感染治疗。本研究中，无论革兰阴性菌或革兰阳性菌对头孢菌素类及喹诺酮类抗菌药物均有较高的耐药性。因此我们认为，对于感染性结石，根据指南选择抗菌药物是不合理的。尿培养阳性患者可选择敏感抗菌药物抗感染治疗，对于尿培养阴性的患者，建议选择阿米卡星、头霉素类、呋喃妥因、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦等抗感染治疗，以降低严重感染性并发症的发生。

本研究为单中心回顾性研究，且未行结石培养，存在局限性。但本研究病例数多，与其他地区研究结果相一致，具有临床指导价值。

4 总结

感染性结石尿培养病原菌以革兰阴性菌为主，大肠埃希菌最为常见，传统的产尿素酶细菌所占比例较低。药敏提示感染性结石病原菌对头孢菌素类及喹诺酮类有较高的耐药性。对于尿培养阴性患者，围手术期可选择阿米卡星、头霉素类、呋喃妥因、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦或碳青霉烯类作为经验抗感染治疗，以降低术后严重感染的发生。

参考文献

[1] Zeng Guohua, Mai Zanlin, Xia Shujie, et al. Prevalence of kidney stones in China: an ultrasonography based cross-sectional study[J]. BJU international, 2017, 120(1):109-116.

[2] Espinosa-Ortiz Erika J, Eisner Brian H, Lange Dirk, et al. Current insights into the mechanisms and management of infection stones[J]. Nature reviews. Urology,2019, 16(1): 35-53.

[3] Bichler K-H; Eipper E; Naber K，et al. Urinary infection stones[J]. International Journal of Antimicrobial

Agents.2002;19(6):488-498.
[4] Parkhomenko Egor, De Fazio Adam, Tran Timothy, et al. A Multi-Institutional Study of Struvite Stones: Patterns of Infection and Colonization [J]. Journal of endourology, 2017, 31(5) : 533-537.
[5] Flannigan Ryan, Choy Wai Ho, Chew Ben, et al. Renal struvite stones--pathogenesis, microbiology, and management strategies [J]. Nature reviews. Urology, 2014, 11(6): 333-41.
[6] Amy E. Krambeck, John C. Lieske. Infection-Related Kidney Stones[J]. Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism, 2011, 9(3-4) :218-228.
[7] Zheng Junjiong, Yu Hao, Batur Jesur, et al. A multicenter study to develop a non-invasive radiomic model to identify urinary infection stone in vivo using machine-learning [J]. Kidney international, 2021, 100(4): 870-880.