

老年下呼吸道院内感染细菌耐药性分析

周薇霞,汪侠敏,俞亚光,葛冬兰,李祖胜 (杭州市江干区人民医院,浙江 杭州 310016)

摘要:目的 通过对老年下呼吸道院内感染细菌耐药性的分析,为临床合理使用抗生素提供依据。方法 对下呼吸道院内感染的患者中分离出来的细菌,以珠海黑马生物工程有限公司做微生物分析系统 BACT-TST 稀释法做药敏试验。以美国临床实验室标准委员会 (NCCLS) 2002 年推荐的表型确认试验检测超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs)。结果 老年医院获得性肺炎 (Hospital acquired pneumonia HAP) 和社区获得性肺炎 (Community acquired pneumonia CAP) 细菌对 16 种抗生素的耐药率分别为:青霉素 95.2% 和 90.8%,哌拉西林 80% 和 76%,头孢噻肟钠 39.5% 和 35.6%,西力欣 46.2% 和 42.3%,头孢哌酮 40% 和 30%,阿米卡星 48.6% 和 42.8%,环丙沙星 56% 和 51.6%,左氧氟沙星 50% 和 41.7%,头孢哌酮/舒巴坦 3.5% 和 1.23%,阿莫西林/克拉维酸钾 10.5% 和 6.7%,哌拉西林/他唑巴坦 2.2% 和 1.03%,氨苄西林/舒巴坦 3.8% 和 2.36%,头孢他定 16.7% 和 11.7%,头孢曲松 14.6% 和 10.2%,亚胺培南 0,万古霉素 0。其中亚胺培南,万古霉素,头孢哌酮/舒巴坦,哌拉西林/他唑巴坦对产生 ESBLs 耐药率最低,分别是 0、0、0、5.8%。结论 老年下呼吸道院内感染细菌耐药性和 ESBLs 检出率均显著高于院外感染者,亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、万古霉素是治疗产 ESBLs 菌株感染引起的有效抗生素。

关键词:医院获得性肺炎;耐药性;肺炎; β -内酰胺酶

中图分类号:R978

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2005)04-0341-03

Analysis of antibiotic resistance of bacteria in old patients with lower respiratory tract infections hospital acquired pneumonia

ZHOU Wei-xia, WANG Xia-min, YU Ya-guang, GE Dong-lan, LI Zu-sheng (Jianggan Hospital, Hangzhou 310016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate antibiotic resistance of bacteria in old patients with lower respiratory tract infections.

METHODS Dilution methods was used to evaluate the drug sensitivity in bacteria from patients with lower respiratory tract infection.

HAP phenotypic confirmatory test recommended by NCCLS 1999 was used to detect extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs).

RESULTS Bacteria to 16 antibiotics in old patients with HAP and CAP were penicilline 95.2% VS 90.8%, piperacillin 80% VS 76%, cefotaxime 39.5% VS 35.6%, cefuroxime 46.2% VS 42.3%, cefoperazone 40% VS 30%, amikacin 48.6% VS 42.8%, ciprofloxacin 56% VS 51.65%, levogloxacin 50% VS 41.7%, cefoperazone/sulbactam 3.5% VS 1.23%, amoxicillin/clavulanate 10.5% VS 6.7%, piperacillin/tazobactam 2.3% VS 1.03%, ampicillin/sulbactam 3.8% VS 2.36%, ceftazidime 16.7% VS 11.7%, ceftriaxone 14.6% VS 10.2%, imipenem 0 VS 0, vancomycin 0 vs 0. The resistant rate of ESBLs-producing strains to imipenem, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam and vancomycin was the lowest, being 0, 0, 0 and 5.8%.

CONCLUSION The resistant rates of bacteria to most antibiotics and the prevalence of ESBLs in old patients with lower respiratory tract infection HAP were higher than that of CAP. Imipenem, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam and vancomycin were the effective antibiotics to infections caused by ESBLs-producing strains.

KEY WORDS: hospital acquired pneumonia; antibiotic resistance; pneumonia; beta-lactamases

医院获得性肺炎 (HAP) 由于致病菌易变异, 易产生耐药性, 故往往使临床治疗棘手困难。最后常常因为感染不能有效控制而成为病死率上升的一个重要因素。而产生引起超广谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum beta-lactamases ESBLs) 的致病菌是引起老年下呼吸道院内感染难以控制的重要原因。我们通过对临床常用抗生素的细菌耐药性及 ESBLs 检出情况进行分析, 指导临床合理使用抗生素。

1 对象

1.1 分组 将 2002 年 4 月至 2005 年 1 月我院收治的住院患者 940 例, 其中 120 名 HAP 为老年护理病房患者, 住院时间超过 2 年, 其间反复发院内感染 1460 次。120 名患者中合并糖尿病 42 例, 合并高血压病 13 例, 合并肺心病 29 例, 合并脑血管意外 26 例, 合并冠心病 10 例, 死亡 30 名, 死亡率

25%。其余为内科住院患者 820 例, 均为社区获得性肺炎 (CAP)。住院时间 7~30d, 合并糖尿病 210 例, 合并高血压病 140 例, 合并肺心病 320 例, 合并冠心病 60 例, 合并脑血管意外 90 例, 死亡病人 46 例, 死亡率 5.61%, 以上患者年龄在 60~101 岁, 平均年龄 73.3 岁, 两组患者均使用过头孢三代抗生素治疗, 死亡原因肺部感染。见表 1。

1.2 菌株来源: HAP 患者分离菌株 210 株, CAP 患者分离菌株 76 株, 均来自患者痰液标本。HAP 细菌检出率 14.38%, CAP 的细菌检出率 9.26%。

1.3 抗生素: 青霉素 (PEN), 哌拉西林 (PAP), 头孢噻肟钠 (CTX), 西力欣 (CXM), 头孢哌酮 (CFP), 阿米卡星 (AMK), 环丙沙星 (CIP), 左氧氟沙星 (LEV), 头孢哌酮/舒巴坦 (CFP/SU), 阿莫西林/克拉维酸钾 (AM/CA), 哌拉西林/他

表 1 病例分类

Tab 1 Case classification

病例选择	HAP N=120例	CAP N=820例
合并糖尿病	42	210
合并高血压病	13	140
合并脑血管意外	26	90
合并冠心病	10	60
合并肺心病	29	320
死亡	30	46
死亡率	25%	5.61%
死亡原因	肺部感染	肺部感染

唑巴坦 (PIT), 氨苄西林 舒巴坦 (AMP/SU), 头孢他定 (CAE), 头孢曲松 (CRD), 万古霉素 (VAN), 亚胺培南 (IM)。均为中国生物制剂公司出品。

1.4 血琼脂平板: 杭州天和微生物试剂有限公司生产出品。

2 方法

2.1 患者均符合中华医学会呼吸病分会于 1998 年通过的社会获得性肺炎和医院获得性肺炎诊断和治疗指南^[1]。

2.2 标本采集: 痰液标本: 嘱患者先行漱口, 指导和帮助患者深咳嗽, 咳出痰液后留取标本, 2h 内送检, 低倍镜下鳞状上皮细胞 <10 个 视野, 多核白细胞 >25 个 视野或二者比例 <1: 2.5 为合格标本, 接种于血琼脂平板和巧克力平板培养基。

表 2 老年 HAP 与 CAP 细菌耐药情况比较 (耐药率 %) $P < 0.01$

Tab 2 Comparison of bacterial resistance between the olds HAP and CAP

分组	细菌株数	PEN	PIP	CTX	LXM	CFP	AMK	CIP	LEV	CFP/SUAM/CA	PIT	AMP/SU	CA2	CRO	VAN	IM
HAP 组 1460 例	210 株	200	168	83	97	84	102	117	105	7	22	5	8	35	31	0
耐药百分率 %		95.2	80	39.5	46.2	40	48.6	56	50	3.5	10.5	2.22	3.8	16.7	14.6	0
CAP 组 820 例	76 株	69	58	74	32	23	32	39	32	1	5	1	2	9	8	0
耐药百分率 %		90.8	76	35.6	42.3	30	42.8	51.6	41.7	1.23	6.7	1.03	2.36	11.7	10.2	0

表 3 产 ESBLs 菌与非产 ESBLs 菌耐药情况比较 (耐药菌株数) $P < 0.01$

Tab 3 Comparison of bacterial resistance between EsBLs and No-Esbls bacterial

细菌株数	分类株数	PEN	PIP	CTX	LXM	CFP	AMK	CIP	LEV	CFP/SUAM/CA	PIT	AMP/SU	CA2	CRO	VAN	IM
HAP 组 210	产 ESBLs 68	68	68	68	68	67	60	67	64	0	64	4	65	23	67	0
	非产 ESBLs 142	120	56	36	60	2	86	51	52	0	6	0	3	0	32	0
CAP 组 76	产 ESBLs 17	17	17	17	17	15	13	16	14	0	13	2	15	7	16	0
	非产 ESBLs 59	15	14	13	11	1	10	9	7	0	3	0	0	10	12	0

表 4 我院检出细菌菌株分布比较

Tab 4 Distribution of tested bacterial strains in Jianggan hospital

菌株 分组	大肠埃 希氏菌	肺炎克雷 伯氏菌	铜绿假 单胞菌	表皮葡 萄球菌	金黄色 葡萄球菌	中间耶 尔森菌	聚团肠 杆菌	粪肠 球菌	产气 肠杆菌	奇异变 形杆菌	木糖氢化 产碱脱氧 亚种	腐生葡 萄球菌	不活动 大肠杆菌
HAP 组 210 株	76	59	41	4	3	2	4	7	3	2	2	2	12
CAP 组 76 株	26	19	10	2	1	0	2	5	1	1	1	1	7

2.3 药物敏感试验: 采用美国临床实验室标准化委员会 (NCCLS) 药敏试验分会 2002 年的文件编制推荐的判断标准判读。药敏方法: 稀释法。原理: 抗生素梯度稀释, 加入细菌悬液, 测定 MIC (最小抑菌浓度)。

2.4 ESBLs 检测: 采用 1999 年 NCCLS 推荐的表型确认试验: ① 头孢泊肟 ≤ 22 mm, 氨曲南 ≤ 27 mm, 头孢他定 ≤ 22 mm, 方疑为 ESBLs。② 三代头孢菌素 MIC/含克拉维酸钾的同种三代头孢菌素值 < 4 , 即为 ESBLs 株。我院采用 ② 法。原理: 根据 ESBLs 对克拉维酸钾的灵敏程度使用一种三代头孢菌素和克拉维酸钾的三代头孢作为一组测试系统。

2.5 统计学方法: 采用 χ^2 检验和 Meta 分析。

3 结果

3.1 老年 HAP 和细菌耐药情况比较。见表 2。

3.2 ESBLs 检出情况分析: HAP 210 株检出菌株中共检出 ESBLs 菌 86 株, 检出率 40.95%, CAP 76 株检出菌共检出 ESBL 菌 17 株, 检出率 22.36%。HAP 患者 ESBLs 检出率显著高于 CAP 患者 ($P < 0.01$)。

3.3 产 ESBLs 菌与非产 ESBLs 菌对抗生素耐药情况比较。见表 3。我院培养菌株的检测情况。见表 4。产 ESBLs 菌对抗生素的耐药性高于非产 ESBLs 菌, 亚胺培南、万古霉素、头孢哌酮、舒巴坦、哌拉西林、他唑巴坦是治疗由于 ESBLs 引起感染的有效抗生素。

4 讨论

随着抗生素在临床使用日益增多,细菌的耐药性日趋严重,尤其在我国的上升趋势。通过对老年 HAP和 CAP细菌耐药性的分析,HAP细菌耐药性显著高于CAP。其中以大肠埃希菌,肺炎克雷伯菌,铜绿假单胞菌为主要致病菌,且铜绿假单胞菌的检出率较过去增高。其中大肠埃希氏菌,肺炎克雷伯氏菌,铜绿假单胞菌,不活动大肠杆菌为院内感染主要致病菌。HAP检出率比CAP检出率为高。见表5。

表5 菌株检出结果分类

Tab 5 Result of tested bacterial strains classify

菌株分组	大肠埃希氏菌	肺炎克雷伯氏菌	铜绿假单胞菌	肺炎克雷伯氏菌	不活动大肠杆菌
HAP	31.19%	28.69%	19.52%	28.69%	5.71%
CAP	34.21%	25%	13.15%	25%	9.21%

ESBLs主要由大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌产生。其耐药性常由第三代头孢菌素引起。本实验显示:老年HAP ESBLs检出率高于CAP,主要是老年患者合并症多,基础疾病,免疫力下降致反复感染住院和第三代头孢菌素反复使用有关。尤其是住院时间长,一般超过二年,第三代头孢菌素使用时间长,超过14d的患者。有研究表明:住院时间长,第三代头孢使用(特别是超过7d)均导致产生ESBLs机会增加^[2],同时也与院内交叉感染,尤其是ESBLs菌反复感染有关系。

比较产ESBLs与非产ESBLs菌对16组抗生素的耐药率的变化,除亚胺培南,头孢哌酮/舒巴坦,哌拉西林/他唑巴坦,万古霉素外,产ESBLs菌对其余12组抗生素耐药率均高于非产ESBLs。近几年来,由于对头孢三代药物的大量重复使用,表现为细菌耐药性增高。同时往往合并氨基糖甙类,大环内酯类,氟喹诺酮类抗感染药物的耐药。往往临床也会

出现细菌培养全线耐药的情况,给临床治疗ESBLs菌引起的肺部感染造成了极大的困难,死亡率极高。

通过几年治疗的临床分析,碳青霉烯类抗生素对ESBLs菌敏感性达100%,是最佳治疗药物^[3]。头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦是较理想的药物,青霉素、哌拉西林耐药率分别为95.2%和80%,应避免使用。需注意的是,只要确定是ESBLs菌,无论药敏结果显示是耐药还是敏感,均需避免单用头孢菌素^[4],应当联用其它类抗生素,阿米卡星、环丙沙星、左氧沙星耐药率分别为48.6%、56%和50%,不作为首选HAP患者用药。万古霉素在头孢药物不敏感或过敏的情况下亦是较好的选择,能在临床上解决实际问题。但由于老年人肝、肾代谢功能减退,用药时需慎重,注意剂量,并监测肝肾功能变化。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会,社区获得性肺炎诊断和治疗指南(草案),医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J].中华结核和呼吸杂志,1999,22(4):202.
- [2] 曹彬,王辉,陈民钧,等.产超广谱 β 内酰胺酶菌院内感染分析[J].中华内科杂志,2001,40:581-584.
- [3] Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) [J]. Chin Microbiol Infect, 2000, 6: 460-463.
- [4] Paterson DL, Ko WC, Von GA, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory [J]. J Clin Microbiol, 2001, 39: 2206-2212.