

从细菌药敏结果动态观察看临床用药指引

陈倩超, 黄红兵*, 刘韬(中山大学附属肿瘤医院药剂科, 广州 510060)

摘要:目的 针对本院近两年临床常见致病菌的耐药情况, 提出临床经验性的抗菌药物的用药指引。方法 采用回顾性分析方法采集 2006~2007 年细菌分布情况和药敏数据, 将数据进行对比分析。结果 临床应了解细菌耐药特点, 掌握适应症。结论 通过了解细菌对抗菌药物的敏感性及其耐药变异情况, 可提供有别传统抗菌药物用药依据的用药指引, 合理选用抗菌药物。

关键词:细菌; 药敏分析; 合理用药

中图分类号: R978

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2009)02-0166-05

From the Guidance of the Bacterial Drug Susceptibility Results to the Clinical Medication

CHEN Qianchao, HUANG Hongbing*, LIU Tao (Pharmacy Department of Tumor Hospital Affiliated to Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the bacterial resistance of our hospital in past two years, and to analyze the result of clinical antibiotics control. **METHODS** To review the data on bacterial susceptibility testing from 2006 to 2007. **RESULTS** The scientific and rational application of antibiotics is of paramount importance to decrease and delay the development of drug resistance of bacteria to antibiotics. **CONCLUSION** The scientific and rational application of antibiotics is of paramount importance to decrease and delay the development of drug resistance of bacteria to antibiotics.

KEY WORDS: bacterium; drug sensitive analysis; rational medication

细菌耐药性监测对准确掌握细菌对抗菌药物的耐药动向和耐药性变迁, 指导临床合理用药具有重要意义。2004 年卫生部发布了《抗菌药物临床指导原则》, 要求临床医生通过药敏试验来选择抗菌药物, 但在门诊, 医生多以经验选择抗菌药物。因此, 正确选择抗菌药物, 提高抗菌疗效是每个医生面临的问题。中山大学肿瘤医院有病床数 1051 张, 设有 23 个医疗、医技科室, 2006 年门诊量达 30 万人次, 出院人数达 26000 人次, 手术 8460 例, 医疗业务量均居全国肿瘤专科医院前列。本研究对本院 2006 及 2007 年细菌耐药情况进行收集整理, 为临床提供抗菌药物的选择的方向。

1 资料和方法

1.1 资料

采集我院 2006 年和 2007 年细菌培养及药敏检测数据, 细菌药敏试验采用法国梅里埃公司的 VITE32 微生物检测分析仪, 按美国国际临床实验诊断标准委员会 (NCCLS) 标准进行细菌药敏结果判断。

1.2 方法

回顾性研究对比 2006 年和 2007 年全年数据。

2 结果

2.1 2006 年及 2007 年菌株数及各类菌株占总菌株数百分率比较, 见表 1。

2.2 2006 及 2007 年革兰阳性球菌敏感率统计, 见表 2。

2.3 2006 及 2007 年革兰阴性肠杆菌敏感率统计, 见表 3。

2.4 2006 及 2007 年非发酵菌属敏感率统计, 见表 4。

表 1 2006 年及 2007 年各类菌株数量及各类菌株占总菌株数百分率比较

Tab 1 The number of bacteria and their percentages in the year of 2006 and 2007

项目	2006 年 (n, %)	2007 年 (n, %)
革兰阳性菌	562 (41.78)	515 (40.68)
肠杆菌属	518 (38.51)	481 (37.99)
革兰阴性菌 非发酵菌属	265 (19.70)	270 (21.33)

作者简介: 陈倩超, 女, 主管药师 Tel: (020) 87343323 E-mail: chqianch@mail.sysu.edu.cn
药师 Tel: (020) 87343322 E-mail: hhongb@mail.sysu.edu.cn

* 通信作者: 黄红兵, 男, 硕士, 副主任

表 2 2006 及 2007 年革兰阳性球菌敏感率统计

Tab 2 Statistics gram-positive cocci sensitive percentage in the year of 2006 and 2007

抗菌药物	检出菌株敏感率/%							
	金葡萄球菌		凝固酶阴性葡萄球菌		肠球菌		链球菌	
	2006	2007	2006	2007	2006	2007	2006	2007
	35 株	30 株	180 株	171 株	47 株	46 株	300 株	268 株
氨苄西林/舒巴坦	47.06	34.48	3.87	4.2	—	—	—	—
苯唑西林	48.48	36.67	3.87	8	—	—	—	—
呋喃妥因	100	100	97.78	99.4	90.7	82	—	—
复方新诺明	64.71	58.62	27.22	45	—	—	10.1	13.2
红霉素	40	30	10	15.8	—	—	12.71	14.4
克拉霉素	26.67	37.5	16.13	36.9	—	—	25.09	29.2
利奈唑烷	97.14	96.55	94.44	100	90.7	94.9	92.86	100
氯洁霉素	68.57	55.17	27.78	41.7	—	—	—	—
莫西沙星	77.14	62.07	17.22	26.5	52.38	74.4	—	—
青霉素 G	8.57	3.45	2.22	2.4	61.9	64.1	39.39	38
庆大霉素	64.71	48.28	15.56	24.3	—	—	—	—
四环素	62.86	55.1	56.11	62.9	14.89	21.7	19.86	21.3
头孢西丁	72.22	85.71	6.94	29.3	—	—	—	—
头孢唑啉	45.71	34.48	3.89	12.4	—	—	—	—
万古霉素	100	100	100	100	97.83	93.5	100	99.2
左氧氟沙星	77.14	62.07	17.22	17.22	44.68	69.6	56.33	58.1

注：“—”表示未做此项药敏

Note：“—”Susceptibility testing was not checked

表 3 2006 及 2007 年革兰阴性肠杆菌敏感率统计

Tab 3 Statistics gram-negative enterobacter sensitive percentage in the year of 2006 and 2007

抗菌药物	检出菌株敏感率/%											
	大肠埃希菌				肺炎克雷伯菌				肠道杆菌		其它阴性杆菌	
	ESBL 阳性		ESBL 阴性		ESBL 阳性		ESBL 阴性		2006	2007	2006	2007
	2006	2007	2006	2007	2006	2007	2006	2007				
	104 株	125 株	162 株	117 株	29 株	35 株	98 株	78 株	83 株	84 株	42 株	42 株
氨苄西林	—	—	24.69	22.22	—	—	—	—	12.05	23.8	24.32	24.32
氨苄西林/舒巴坦	—	2.4	30.25	28.21	—	—	57.14	65.38	20.05	59.5	30.56	30.56
丁胺卡那	90.31	89.6	96.3	90.6	86.21	91.43	94.9	97.44	87.95	94	52.78	52.78
呋喃妥因	92.31	92.8	83.33	88.89	37.93	37.14	54.18	39.74	50.6	44	27.78	27.78
复方新诺明	21.15	13.6	32	21.37	27.59	20	70.41	70.51	50.6	65.5	31.71	31.71
环丙沙星	15.38	12.8	41.98	32.48	34.48	60	77.55	73.08	73.49	69	72.97	72.97
哌拉西林/他唑巴坦	93.27	91.2	89.95	86.32	68.97	71.43	88.78	89.74	73.49	75	66.67	66.67
庆大	26.96	19.2	87.04	40.17	55.17	34.29	75.51	74.36	55.42	67.9	38.89	38.89
头孢吡肟	—	—	71.74	82.05	—	—	96.94	93.59	87.95	89.3	61.11	61.11
头孢曲松	—	—	85.19	77.78	—	—	86.73	84.62	67.47	69	44.74	44.74
头孢他啶	—	—	87.04	82.05	—	—	88.78	87.18	73.49	72.6	51.35	51.35
头孢唑啉	—	—	70.99	66.67	—	—	68.6	75.64	25.3	17.9	13.89	13.89
妥布霉素	29.81	22.4	16.67	45.3	51.72	37.14	78.57	73.08	45.78	61.9	55.56	55.56
亚胺培南	100	100	100	100	100	100	100	100	100	96.4	73.38	73.38
左氧氟沙星	15.38	12.8	42.59	32.48	34.48	60	77.55	70.51	73.49	69.4	71.79	—

注：“—”表示未做此项药敏

Note：“—”Susceptibility testing was not checked

表 4 2006 及 2007 年革兰阴性非发酵菌属敏感率统计

Tab 4 Statistics nonfermentaters sensitive percentage in the year of 2006 and 2007

抗菌药物	检出菌株敏感率/%							
	铜绿假单胞菌		嗜麦芽假单胞菌		不动杆菌		其他	
	2006	2007	2006	2007	2006	2007	2006	2007
	104 株	129 株	66 株	61 株	53 株	38 株	42 株	42 株
氨苄西林	-	-	3.03	3.28	7.55	19.4	5.71	16.7
氨苄西林/舒巴坦	-	-	4.55	8.2	58.49	55.6	5.71	11.9
丁胺卡那	75.96	76.65	9.09	3.28	50.94	63.9	28.57	11.9
呋喃妥因	5.77	0.78	-	1.64	1.89	11.1	2.86	9.5
复方新诺明	8.65	1.56	4.55	14.75	45.28	52.6	48.57	69
环丙沙星	58.65	72.66	3.03	11.48	58.49	58.3	64.71	31
哌拉西林/他唑巴坦	84.62	70.31	60.61	90.16	58.49	69.4	50	76.2
庆大霉素	59.62	53.13	-	-	26.42	75	20	11.9
头孢吡肟	46.15	40.63	12.12	22.95	50.94	61.1	42.86	31
头孢曲松	5.77	0.78	19.3	4.92	58.49	30.6	8.57	38.1
头孢他啶	47.12	42.19	30.3	50.82	54.72	52.6	40	9.5
头孢唑啉	-	-	-	-	1.89	2.8	-	-
妥布霉素	58.65	59.38	-	-	28.3	50	13.43	9.5
亚胺培南	49.04	41.09	-	-	86.79	88.9	14.29	28.6
左氧氟沙星	53.85	65.89	3.03	13.11	58.49	61.1	40	40

注：“-”表示未做此项药敏

Note：“-”Susceptibility testing was not checked

3 关于感染菌株与临床用药指引的讨论

3.1 革兰阳性菌与革兰阴性菌菌株数总数 2007 年较 2006 年有所下降,见表 1,这可能与近几年本院大力加强术中及术后的预防感染措施有关,推测院内感染发生率会有下降。

3.2 根据《新编药理学》^[1]第 16 版的指引,对革兰阳性葡萄球菌感染首选青霉素类、青霉素类 + 庆大等,对其中耐甲氧西林株首选万古霉素,耐青霉素的肺炎链球菌首选头孢三代;其它备用药物包括头孢一代、二代、林可霉素、环丙沙星、庆大、大环内酯类、呋喃妥因等等。但从表 2 可见,在我院青霉素及其复方制剂以及大环内酯类如红霉素等药物对金葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌的敏感率较低(约 3% ~ 50%),已不能作为首选用药。对于金葡萄球菌,头孢三代如头孢西丁敏感率有 72% ~ 80% 可以作为经验的选择。

凝固酶阴性葡萄球菌 (Coagulase negative Staphylococcus, CNS) 一直被认为是人体皮肤、粘膜的共栖菌,无致病性。但近年来由 CNS 引起的感染

呈现上升趋势,原因是随着医疗技术的发展,各种侵袭性操作的机会增加,而 CNS 可产生粘性物质,易粘附于管腔,成为插入性传播的重要条件;同时医院中各种免疫缺陷和粒细胞减低的患者增多;假肢和植入仪器(如起搏器,人工瓣膜,人工关节,人工血管等)的增加;以及抗菌药物近年来的广泛使用,特别是第三代头孢菌素,长期预防用药易筛选出 CNS。CNS 感染大部分是院内感染,并对大多数抗菌药物的耐药,表 2 中可见 CNS 仅对万古、呋喃妥因及利奈唑胺保持较高的敏感率(约 94%-100%)。呋喃妥因血中浓度很低,尿中浓度较高,一般只用于尿路感染。万古霉素仍是葡萄球菌治疗的金标准,有极高的抗菌活性。利奈唑胺是第一个应用于临床的唑烷酮类抗菌药,作用于蛋白质合成的起始阶段,与 50S 亚单位结合,阻止 70S 起始复合物的形成,对葡萄球菌和肠球菌起抑菌作用,对链球菌的多数菌株起杀菌作用,据文献报道,它对包括耐万古霉素在内的菌株也有良好的抗菌活性,但我院也发现耐利奈唑胺的革兰阳性球菌菌株,其耐药机制可能与细菌

23SrRNA 发生点突变有关^[2]。

肠球菌(*Enterococcus*)是人体肠道正常菌群的一部分,为条件致病菌,易导致泌尿道、呼吸道、腹腔、盆腔及外科创伤感染,肿瘤或长期住院患者易与其他泌尿系统致病菌混合引起危及生命的腹腔感染、败血症、心内膜炎和脑膜炎。肠球菌由于其细胞壁厚,对许多抗菌药物表现为固有耐药(如头孢菌素、克林霉素、磺胺、氨基糖苷类及部分 β -内酰胺酶类)^[3],目前由于质粒或突变株的产生,肠球菌被诱导产生新的耐药性(如四环素、氯霉素、氟喹诺酮、万古霉素)。从我院近两年的数据观察,肠球菌属对呋喃妥因、万古霉素、利奈唑胺的敏感率较高,约为82%~97%。治疗由肠球菌引起的泌尿道感染首选呋喃妥因。而利奈唑胺对耐万古霉素株十分有效^[4];此外由于肠球菌属中各种菌种对抗菌药的敏感性明显不同^[5],因此临床细菌鉴定肠球菌应到种的水平,以便指导临床合理选用抗菌药物。

对大肠埃希菌(*Escherichia coli*)及肺炎克雷伯杆菌(*K. pneumoniae*)《新编药理学》指引首选庆大或四环素类,其次可用喹诺酮类、丁胺卡那、哌拉西林、头孢二三四代、氨苄西林+舒巴坦等。从我院情况来看,对于ESBL阴性的大肠埃希菌及肺炎克雷伯杆菌,庆大、丁胺卡那还是有效的经验选择,价格低廉是其优点;第二三代的头孢菌素类及哌拉西林+他唑巴坦的敏感率在约70%~95%之间,也可选用;喹诺酮类对肺炎克雷伯菌敏感率约70%~80%,可作经验治疗。而对于ESBL阳性的大肠埃希菌及肺炎克雷伯杆菌,除丁胺卡那是首选外,哌拉西林+他唑巴坦可作备选。碳青霉烯类对于ESBL阳性及阴性的大肠埃希菌及克雷伯杆菌都有100%的敏感率,是抗菌效力最高的选择。

对肠道杆菌(*Enterobacter*)感染的用药,尤其是泌尿系统感染,喹诺酮类可作为首选,其次可选头孢二三代、哌拉西林+舒巴坦,抗菌活性最强的仍是亚胺培南。

铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)是非发酵革兰阴性杆菌中假单胞菌属的代表菌种,是医院ICU肺感染首位致病菌,通过产生ESBL、AmpC主动泵出及形成生物被膜等各种机制产生多重耐药,给临床治疗带来很大困难^[6]。根据文献报道,可选用丁胺卡那、哌拉西林、环丙沙星、庆大、妥布霉素、头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮、多粘菌素类、亚胺培南;但反观我院的实际情况,较敏感的只有丁胺卡那、哌拉西林+他唑巴坦,其余的环丙沙星、庆大、妥布霉素、头孢

类及亚胺培南只有40%~60%的敏感率,已不能作为常规选择。

嗜麦芽假单胞菌(*P. maltophilia*)为典型条件致病菌,多为伴有严重基础疾病的下呼吸道感染,该菌对 β -内酰胺酶类及氨基糖苷类等抗菌药物天然耐药,其耐药机制为①具有低膜通透性及多位点染色体介导的罕见的碳青霉烯酶及头孢菌素酶,②产生钝化酶使氨基糖苷类结构中的游离羟基磷酸化或核苷化和结构中的游离氨基乙酰化。有文献报道嗜麦芽假单胞菌对喹诺酮类呈现较好的敏感性^[7],但我院药敏结果可见左氧氟沙星及环丙沙星的敏感率只有约3%~11%,这可能与我院近年大量使用这些抗菌药物,治疗过程中敏感菌诱发突变株造成多种抗药性表达有关。目前根据药敏实验和文献临床上可考虑用TMP-SME、阿米卡星、庆大、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦或其它加酶抑制剂(克拉维酸)作为一线经验用药^[8]。

不动杆菌(*Acinetobacter*)对青霉素及头孢一代二代天然耐药,对亚胺培南敏感率最高,其次是含酶抑制剂哌拉西林/他唑巴坦和左氧沙星,基本与文献报道相近^[9-10]。

3.3 从表2、表3和表4的数据来看,大多数细菌对抗菌药物的敏感率在这两年并没有太大的改变,但也有些细菌的敏感率的变化比较明显。例如氨苄西林/舒巴坦对肠道杆菌的敏感率,环丙沙星和左氧氟沙星对ESBL阳性的肺炎克雷伯菌的敏感率,环丙沙星对铜绿假单胞菌的敏感率,哌拉西林/他唑巴坦对嗜麦芽假单胞菌的敏感率都有明显的上升,而庆大霉素对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的敏感率则明显下降。这说明某些药物可能因临床效果不佳减少用药后其耐药性得到一定的恢复,而有些药物又因为临床大量使用造成敏感率下降。

4 结语

临床规范使用抗菌药物对院内控制感染是十分有益的。2004年卫生部发布了《抗菌药物临床指导原则》,我院随后制订了本院的《指导原则》以及《抗菌药物分级管理制度》,2008年卫生部办公厅又下发了进一步加强抗菌药物临床应用管理的通知,明确指出医师应熟练掌握抗菌药物的应用指征,从对患者的治疗之初,就应根据致病菌株的特性进行经验治疗,先选广谱有效药物,同时尽快取样进行细菌培养及药敏测试,当有药敏结果后再及时调换药物,切不可有丝毫的随意性。对限制使用超广谱抗菌药物,尤其是亚胺培南、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦

等等品种,以及万古霉素等在抗菌药物分级中属特殊使用的品种,应用时要有明确的指征,以避免过快产生耐药性;对于氟喹诺酮应该在有明确的药敏结果后,才能用于泌尿系统以外的其它系统感染。对高效、广谱的抗菌药物要有计划轮替使用,必要时采取联合用药。要加强抗菌药物管理,增强医务人员无菌观念,提高合理用药水平,减少细菌耐药的产生,降低不良反应。

REFERENCES

- [1] CHEN X Q, JING Y Y, TANG G. Newly Edited Pharmaceutics (新编药理学) [M]. Vol 16. Beijing: People's Health Press, 2003:44-47.
- [2] LUO ZH, SHEN L Y. Vancomycin-resistant enterococci and their treatment progress [J]. West China Med J(华西医学), 2007, 22(3):682-683.
- [3] LI M, DONG X L. Clinical Features and Antimicrobial Resistance of Enterococcus Infection[J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2007, 17(7):885-887.
- [4] SHEN J Y, YE G X. Susceptibility analysis Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium to 9 kinds of commonly-used antibiotics

[J]. World J Infect(世界感染杂志), 2007, 7(3):217-225.

- [5] SUE L SH. Enterococcus infections Category and analysis of resistance[J]. Clin Educ Gen Pract(全科医学临床与教育), 2007, 5(4):338-339.
- [6] CHEN F, LI W X, JIANG W Y. Predisposing Factors and Antimicrobial Resistance of S. Maltophilia CHEN [J]. J Clin Res(医学临床研究), 2007, 24(11):1867-1869.
- [7] LIU H M, GU F, CHEN L, et al. Drug Susceptibility Test Results of 48 Stenotrophomonas Maltophilia Isolated From Sputum of Malignant Tumor Patient [J]. Chin J Curr Prac Med(中国现代实用医学杂志), 2007, 6(9):12-14.
- [8] LI Y, LIU C T, WANG D L, et al. Characterization of the antibiotic resistance and molecular epidemiology of Stenotrophomonas maltophilia [J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2007, 7(6):441-444.
- [9] ZENG G Q, TANG M J, LI J Y. Clinical Distribution and Antimicrobial Resistance of 256 Acinetobacter [J]. J Clin Res(医学临床研究), 2007, 24(11):1991-1992.
- [10] LIN H Y, YE X G, WEI Y CH. Antibiotic Resistance Spectrum of Some Non-fermental Gram-negative Bacteria in Hospital [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2003, 13(1):74-77.

收稿日期:2008-11-10