

胆酸及其代谢产物启动,参与调控代谢和转运石胆酸的多种基因的表达,如MDR1, OATP2, MRP2, CYP3A4等。PXR激动剂能通过PXR的信号通路诱导一系列相关基因表达,将石胆酸排出体外,从而达到治疗胆汁淤积的目的。而对临床常用药物而言,与PXR激动剂合用可造成药效的减弱甚至丧失。尤其是在抗肿瘤联合用药过程中,由于多数化疗药均可作为PXR的激动剂,诱导其下游一系列代谢酶和转运体的表达,从而加速了化疗药自身及联用药物在体内的代谢清除^[12]。肿瘤组织中PXR、组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)等核受体经化疗药或其他化学物激活后可显著影响化疗效果,如紫杉醇可激活PXR而提高MDR1介导的药物外排而降低药物疗效^[13]。因此作为药师应了解并利用PXR对药物代谢酶及转运体的有效调节,寻找有效拮抗剂来克服药物多药耐药,增加药物疗效,降低不良反应的发生,为指导临床个体化给药,保证患者用药安全贡献自己的一份力量。

REFERENCES

- [1] YU C, YE S, SUN H, et al. PXR-mediated transcriptional activation of CYP3A4 by cryptotanshinone and tanshinone II A [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 177(1): 58-64.
- [2] WANG Y G, LIU H S, ZHANG X X, et al. Screening of pregnane X receptor activation from ginsenosides [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2013, 48(1): 144-148.
- [3] KLEIN K, ZANGER U M. Pharmacogenomics of cytochrome P450 3A4: recent progress toward the “missing heritability” problem [J]. *Front Genet*, 2013, 4: 12. Doi: 10.3389/fgene.2013.00012. eCollection 2013.
- [4] MOORE L B, GOODWIN B, JONES S A, et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(13): 7500-7502.
- [5] KORTAGERE S, KRASOWSKI M D, EKINS S. Ligand- and structure-based pregnane X receptor models [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 929: 359-375.
- [6] RAUCY J L. Regulation of CYP3A4 expression in human hepatocytes by pharmaceuticals and natural products [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(5): 533-539.
- [7] DING L L, ZHANG J J, DOU W. Effects of isorhamnetin on CYP3A4 and herb-drug interaction [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2012, 47(8): 1006-1010.
- [8] YU Z W, HAN G, MA K. Survey of Chinese medicine using in hospitalized patients and risk analysis based on potential drug interactions of CYP450 [J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2012, 32(6): 459-460.
- [9] LUO G, CUNNINGHAM M, KIM S, et al. CYP3A4 induction by drugs: correlation between a pregnane X receptor reporter gene assay and CYP3A4 expression in human hepatocytes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(7): 795-804.
- [10] LEMAIRE G, DE SOUSA G, RAHMANI R. A PXR reporter gene assay in a stable cell culture system: CYP3A4 and CYP2B6 induction by pesticides [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(12): 2347-2358.
- [11] SHUKLA S J, NGUYEN D T, MACARTHUR R, et al. Identification of pregnane X receptor ligands using time-resolved fluorescence resonance energy transfer and quantitative high-throughput screening [J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2009, 7(2): 143-169.
- [12] LIU Z H, LI Y. Modulation of nuclear receptors on drug-metabolizing enzymes and transporters [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2012, 47(12): 1575-1581.
- [13] SYNOLD T W, DUSSAULT I, FORMAN B M. The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux [J]. *Nat Med*, 2001, 7(5): 584-590.

收稿日期: 2013-02-08

浙江省3家医院阿尔茨海默病患者医院感染现状及病原菌特点和耐药性分析

毛政¹, 周东升², 周萍³, 郑宏², 刘小北⁴ (1.浙江省医药经济发展中心, 杭州 310012; 2.宁波市康宁医院, 浙江 宁波 315201; 3.温州医学院第三附属医院, 浙江 温州 325200; 4.平湖市第一人民医院, 浙江 嘉兴 314200)

摘要: 目的 分析阿尔茨海默病患者医院感染的临床现状及研究病原菌特点及耐药性, 分析可能的原因以便更有针对性预防。**方法** 采用回顾性调查方法, 收集老年阿尔茨海默病患者病历档案资料。统计2008年1月—2012年12月在选定的3家医院精神科、神经内科、老年科及干部病房住院的诊断阿尔茨海默病的住院老年患者, 调查分析其中发生医院感染的病例情况, 并分析病原菌耐药特点和感染的可能原因。细菌鉴定与药敏试验严格按照《全国临床检验操作规程》进行操作。药敏试验采用K-B法, 耐甲氧西林葡萄球菌检测采用CLSI推荐的头孢西丁纸片法。进行统一培训, 进行质量控制。**结果** 本次调查的2826例阿尔茨海默病患者, 发生医院感染的共276例, 304例次, 感染率为9.77%, 例次感

作者简介: 毛政, 男, 工程师 Tel: (0571)88903295 E-mail: pxb88903295@126.com

染率为 10.76%，感染部位以下呼吸道最为常见、其次是上呼吸道，然后依次是消化道、泌尿道、皮肤黏膜、血液及其他部位，呼吸道感染占全部医院感染的 60%。276 例送检者 304 份标本中共分离出病原菌 384 株。其中 48 份标本中检出细菌种数≥2，21 例患者存在着多部位感染。其中革兰氏阴性菌 281 株，占全部病菌的 73.18%，革兰氏阳性菌 74 株，占 19.27%，真菌占 7.55%。革兰氏阳性菌以金黄色葡萄球菌最多，达 34 株，占全部病原菌的 8.85%，革兰氏阴性杆菌以铜绿假单胞菌最多，达 84 株，占全部病原菌的 21.88%。**结论** 浙江三家医院阿尔茨海默病患者医院感染发生率较高，细菌耐药性严重；铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希氏菌为老年阿尔茨海默病主要致病菌。

关键词：感染；医院感染；阿尔茨海默病；耐药性；病原菌

中图分类号：R978.1

文献标识码：A

文章编号：1007-7693(2013)12-1359-05

Hospital Infection Situation and Pathogen Characteristics and Drug Resistance Analysis of Three Hospitals' Alzheimer's Patients in Zhejiang Province

MAO Zheng¹, ZHOU Dongsheng², ZHOU Ping³, ZHENG Hong², LIU Xiaobei⁴(1.Zhejiang Medicine Economic Development Center, Hangzhou 310012, China; 2.Ningbo Kangning Hospital, Ningbo 315201, China; 3.The Affiliated No.3 Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325200, China; 4.Zhejiang Pinghu First Hospital, Jiaxing 314200, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analysis the clinical status of hospital infection and research characteristics and drug resistance of pathogenic bacteria of Alzheimer's patients, meanwhile to analyze the possible reasons for targeted prevention. **METHODS** The information of elderly alzheimer's patients medical records was collected with the method of retrospective survey. The Alzheimer's disease in elderly patients in neurology, elderly and cadre wards in the hospital diagnosed with in the above several psychiatric hospital from January 2008 to December 2008. Then the characteristics of the pathogen resistance and possible infection reason was analyzed. The bacteria identification and drug sensitive test was in strict accordance with the national clinical test procedures. We did the experiments with drug sensitive test using the K-B method and Methicillin-resistant staphylococcus aureus detection using ceftioxin paper method recommended by CLSI. **RESULTS** Among the survey of 2 826 cases of Alzheimer's patients, the occurrence of nosocomial infection in 276 cases, 304 cases, infection rate was 9.77%, the cases of infection rate was 10.76%. The infection following respiratory tract was the most common, followed by the upper respiratory tract, and then followed by the digestive tract, urinary tract, skin and mucous membrane, blood and other parts, and furthermore the respiratory tract infection accounted for 60% of all hospital infection. The 384 strains pathogenic bacteria were isolated in 304 specimens. Of 48 specimens detected 2 or more bacterial species, 21 patients exist many site infection. 281 strains of gram-negative bacteria, accounted for 73.18% of the total bacteria, 74 strains of gram positive bacteria, accounted for 19.27%, fungi accounted for 7.55%. *Staphylococcus aureus* was mest common in gram-positive bacteria up to 34 strains, most accounted for 8.85% of all pathogenic bacteria, gram negative bacillus with *Pseudomonas aeruginosa* were 84 strains, accounting for 21.88% of all pathogenic bacteria. **CONCLUSION** There was a greater incidence of hospital infection and bacterial drug resistance at the same time *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *E. coli* bacterium for elderly alzheimer's disease are the main pathogenic bacteria in three hospitals in Zhejiang province.

KEY WORDS: infection; hospital infection; Alzheimer's disease; pathogenic bacteria

阿尔茨海默病已经成为威胁老年健康的第一大杀手^[1-2]，其发病率高，住院时间长，无特效的治疗药物，使老年患者生理及免疫机能减退。而且阿尔茨海默病患者常伴有精神症状，部分患者无自知力，生活不能自理，故成为医院感染的高危人群。医院感染甚至成为阿尔茨海默病患者直接或间接的死亡原因^[3]。为分析阿尔茨海默病患者医院感染的临床现状，研究病原菌的特点及耐药性，分析可能的原因并有针对性预防，本课题组选择了浙江地区 3 家基层医院进行针对性研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本次调查分析的对象为 2008 年 1 月—2012 年

12 月在浙江省宁波市康宁医院、温州医学院第三附属医院、平湖市第一人民医院住院的老年阿尔茨海默病患者，共 2 826 人。发生医院感染 276 例，其中男 135 例，女 141 例。年龄 61~96 岁，平均(76.26±8.47)岁。

1.2 入组标准

符合《中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版 (CCMD-3)》^[4]对阿尔茨海默病的诊断，并符合国家卫生部医院感染协调小组制定的《医院感染诊断标准》。

1.3 调查方法

采用回顾性调查方法，收集老年阿尔茨海默病患者病历档案资料。统计 2008 年 1 月—2012 年

12 月在上述几家医院精神科、神经内科、老年科及干部病房住院的诊断阿尔茨海默病的住院老年患者, 调查分析其中发生医院感染的病例情况, 并分析病原菌耐药特点和感染的可能原因。所有入组患者均填写知情同意书, 并经伦理委员会批准。

1.4 细菌鉴定与药敏试验

严格按照《全国临床检验操作规程》进行操作。药敏试验采用 K-B 法, 耐甲氧西林葡萄球菌检测采用 CLSI 推荐的头孢西丁纸片法。

1.5 质量控制

严格入组标准, 并对 3 家参与课题的基层医院成员进行培训, 统一各家医院实验试剂, 对各医院检测方法进行统一培训, 各家医院测试结果一致性良好。

2 结果

2.1 阿尔茨海默病患者医院感染率

本次调查 2 826 例阿尔茨海默病患者, 发生医院感染的共 276 例, 304 例次, 感染率为 9.77%, 例次感染率为 10.76%, 感染部位以下呼吸道最为常见、其次是上呼吸道, 然后依次是消化道、泌尿道、皮肤黏膜、血液及其他部位, 呼吸道感染占全部医院感染的 60%。感染部位及构成比具体见表 1。

表 1 阿尔茨海默病患者感染部位及构成比
Tab 1 The infected region and constituent ratio of Alzheimer's patients

感染部位	例次数/例次	构成比/%
下呼吸道	97	31.91
上呼吸道	88	28.95
消化道	45	14.80
泌尿道	24	7.89
皮肤黏膜	22	7.24
血液	16	5.26
其他部位	12	3.95
合 计	304	100.00

2.2 阿尔茨海默病患者医院感染病原菌的种类及构成比情况

276 例送检者 304 份标本中共分离出病原菌 384 株。其中 48 份标本中检出细菌种数≥2, 21 例患者存在着多部位感染。其中革兰氏阴性菌 281 株, 占全部病菌的 73.18%, 革兰氏阳性菌 74 株, 占 19.27%, 真菌 29 株, 占 7.55%。革兰氏阳性菌以金黄色葡萄球菌最多, 达 34 株, 占全部病原菌

的 8.85%。革兰氏阴性菌以铜绿假单胞菌最多, 达 84 株, 占全部病原菌的 21.88%。具体见表 2。

表 2 阿尔茨海默病患者医院感染病原菌的种类及构成比
Tab 2 The hospital infection pathogens composition and ratio species of Alzheimer's patients

病原菌	株数(n)/株	构成比/%
革兰氏阳性菌	74	19.27
金黄色葡萄球菌	34	8.85
凝固酶阴性葡萄球菌	18	4.69
肠球菌属	15	3.91
链球菌属	7	1.82
革兰氏阴性菌	281	73.18
铜绿假单胞菌	84	21.88
肺炎克雷伯菌	53	13.80
大肠埃希菌	48	12.50
鲍氏不动杆菌	34	8.85
嗜麦芽寡养单胞菌	25	6.51
肠杆菌属	16	4.17
产碱假单胞菌	13	3.39
其他肠杆菌科细菌	8	2.08
真菌	29	7.55
白色假丝酵母菌	14	3.65
热带假丝酵母菌	8	2.08
其他	7	1.82
合计	384	100.00

2.3 主要革兰氏阴性杆菌耐药情况

主要革兰氏阴性菌对抗菌药物的耐药株数及耐药率结果见表 3。

3 讨论

浙江 3 家医院住院阿尔茨海默病患者医院感染分离出的病原菌以革兰氏阴性菌为主要致病菌, 前三位分别是铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌。和国内外大部分研究结果一致^[5-8]。

阿尔茨海默病患者感染率最高的部位是下呼吸道, 占 31.91%, 究其原因, 阿尔茨海默病患者均为老年人, 患者免疫功能减退, 且常患有多种慢性病, 致使咽喉部、甚至胃肠道定植菌成为致病菌。陈爽等^[9]研究了 70 岁以上老年患者医院感染情况, 亦得出相似结论。下呼吸道的致病菌主要为铜绿假单胞菌, 本研究发现铜绿假单胞菌为所有致病菌最高, 达到了 21.88%。在下呼吸道, 其可导致重型肺炎。孙珊等^[10]研究也发现铜绿假单胞菌在老年科的分离率明显增高, 分别为达到 9.11%。提示铜绿假单胞菌感染好发患者多为中老

表 3 主要革兰氏阴性菌对抗菌药物的耐药株数及耐药率

Tab 3 Drug resistance rates and the number of the main Gram-negative bacilli

抗菌药物	铜绿假单胞菌(n=84)		肺炎克雷伯菌(n=53)		大肠埃希菌(n=48)	
	株数(n)/株	耐药率/%	株数(n)/株	耐药率/%	株数(n)/株	耐药率/%
阿莫西林	38	45.24	6	11.32	6	12.50
阿米卡星	18	21.43	5	9.93	7	14.58
头孢他啶	26	30.95	8	15.09	33	68.75
头孢噻肟	42	50.00	18	33.96	34	70.83
头孢吡肟	28	33.33	9	16.98	31	64.58
环丙沙星	42	50.00	12	22.64	34	70.83
左氧氟沙星	39	46.43	0	0.00	29	60.42
亚胺培南	5	5.95	0	0.00	0	0.00
美罗培南	10	11.90	2	3.77	0	0.00
哌拉西林	33	39.29	12	22.64	14	29.17
磺胺甲恶唑	59	70.24	23	43.40	16	33.33
庆大霉素	53	63.10	13	24.53	19	39.58
头孢哌酮	9	10.71	4	7.55	15	31.25
哌拉西林	32	38.10	13	24.53	14	29.17

年患者。Magiorakos^[11]研究发现铜绿假单胞菌常侵袭免疫功能低下、伴有基础疾病，病程长且长期使用广谱抗菌药物的患者。阿尔茨海默病患者无疑同时具备了上述特点，故成为铜绿假单胞菌侵袭的重灾区。老年人生理及免疫机制衰退，T、B淋巴细胞增殖能力减弱，白介素-2 释放量降低。其退化尤其表现在呼吸系统：肺及小气道功能衰减，支气管和肺泡的弹力下降，难以排除气道分泌物而造成淤积，往往成为病原菌滋生的温床而受到侵袭。

本研究发现，阿尔茨海默病患者消化道感染的比例高达 14.80%，明显高于其他非精神障碍病种患者。究其原因，可能以下几方面：很多住院阿尔茨海默病患者或长期卧床，或长期坐姿，患者的大部分活动局限于病房，并且阿尔茨海默病患者往往住院时间长，活动量明显减少，肠蠕动也随之减慢，从而影响胃肠道的免疫功能。且部分患者有明显的精神症状，无自知力或仅有部分自知力，不注意饮食卫生，甚至在地上拣食异物，增加了肠道感染的几率^[12]。而患者在相对狭小的病房空间里，又给肠道传染病带菌者的疾病传播带来了有利条件，增加患者发生感染性腹泻的危险。

本研究发现肺炎克雷伯菌对左氧氟沙星、亚胺培南耐药性为零，和聂庆东等^[13]对 45 名老年肺炎患者耐药性结果相同，这可能和 ESBLs 基因型

有关。大肠埃希菌对大部分临床常用抗菌药均产生了严重的耐药性，但对亚胺培南和美罗培南耐药率为 0，高度敏感，和张剑青^[14]等 180 名胆道感染大肠埃希菌研究结果相同。

不同地区不同人群医院感染病原菌对抗菌药物的耐药情况不同，因此加强本地区细菌耐药性监测具有重要的临床意义，通过及时反馈临床，可有效提高抗感染疗效。本次监测发现，浙江 3 家基层医院阿尔茨海默病患者医院感染发生率较高，细菌耐药性严重，这可能是和浙江为经济发达地区，抗菌药物使用较多、品种较新有关，并且和阿尔茨海默病患者基础疾病、精神症状、自知力情况、长期反复应用抗菌药物的情况有关，应加强阿尔茨海默病患者医院感染监测，为临床治疗提供有效参考。

REFERENCES

[1] Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2012, 8(2): 131-168.

[2] LI J F, WANG H, XING Y H. Clinical efficacy of three kinds of drugs combined for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2012, 32(5): 392-393.

[3] YAN J F, LIU X B. Investigation and nursing countermeasure about the factors of hospital infection in Alzheimer patients [J]. *Chin J Rehabil Theory Pract*(中国康复理论与实践), 2013, 19(5): 482-484.

[4] Psychiatric Branch of Chinese Medical Association. China's Mental Disorder Classification and Diagnosis Standard Version 3(CCMD-3)(中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版) [M]. Jinan: Shandong Science and Technology Publishing

- House, 2001.
- [5] ZHENG X L, LIAO Z H. Consumption of an tibiotics and dynamic analysis of bacterial resistance rate [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2006, 23(7): 687-690.
- [6] YAO X S. Drug resistance of gram-negative bacilli causing pneumonia in senile patients [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2011, 21(3): 585-586.
- [7] PARK Y K, PECK K R, CHEONG H S, et al. Extreme drug resistance in *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units, South Korea [J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(8): 1325-1327.
- [8] KALLEN A J, HIDRON A I, PATEL J, et al. Multidrug resistance among gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008 [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31(5): 528-531.
- [9] CHEN S, JU X H, SU L J. Analysis of clinical characteristics and drug resistance of infection bacteria in elderly patients over 70 years old [J]. Chin J Lab Diagn(中国实验诊断学), 2013, 17(5): 938-940.
- [10] SUN S, ZHANG L P. Analysis of distribution and antibiotic resistance of 1 274 *Pseudomonas aeruginosa* in clinical bacterial infection [J]. Chongqing Med J(重庆医学), 2011, 40(3): 226-228.
- [11] MAGIORAKOS A P. Multidrug-resistant, extensively, drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international standard definitions for acquired resistance [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(3): 268-281.
- [12] ZHOU D S, XU Y E, SONG P, et al. Case-control study on risk factors for infectious diarrhea diseases in patients with mental disorders [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2012, 22(13): 2833-2835.
- [13] NIE Q D, ZHANG X M, SUN Y F, et al. Elderly respiratory tract infection *Pneumonia klebsiella* bacteria drug resistance monitoring and the analysis of producing ESBLs genotypes [J]. Chin J Geriatr(中国老年医学杂志), 2012, 32(7): 2727-2719.
- [14] ZHANG J Q, LIU P F, FENG Y C, et al. Elderly patients with biliary tract infection of *E.coli* resistance analysis [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2012, 22(20): 4648-4650.
- 收稿日期: 2013-05-18

《医药导报》关于 2014 年全国医药学术交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班的征文通知

在医药卫生体制改革深入发展的新形势下, 为进一步提升我国临床合理用药水平, 促进临床重视安全用药, 防范药源性伤害, 提高我国医疗质量。经中国药理学会和《医药导报》编辑部研究, 决定于 2014 年 5 月下旬在湖北武汉召开 2014 年全国医药学术交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班。会议主题: 防范药源性伤害 促进临床合理用药。会议由中国药理学会主持, 《医药导报》编辑部承办。届时将邀请国内著名专家、学者就会议主题作专题报告, 并进行学术交流和研讨, 凡参加会议的代表均可获得国家级继续医学教育学分。现将征文内容及有关事项通知如下。

1 征文内容

① 药物安全性的临床研究、基础研究及循证医学研究; ②严重、罕见、新的药物不良反应病例报告与分析; ③药源性疾病的临床特点、诊断及防治; ④用药错误(药物品种错误、给药途径、用药剂量、用药时间错误等)案例分析与防范; ⑤药物配伍的安全性研究与评估; ⑥特殊人群(老年人、儿童、孕妇等)与肝、肾疾病患者用药的安全性评估与监测; ⑦ 药品质量损害事件监测与安全防范; ⑧合理用药与处方点评; ⑨药品风险管理研究; ⑩其他有关药学研究的前沿热点问题。

2 征文要求

未公开发表的论文均可作为本次征文稿件, 来稿全文在 4 000 字以内(论文撰写格式请参照《医药导报》2013 年第 1 期投稿须知或登陆《医药导报》网站首页查看), 综述不超过 5 000 字。论文请通过《医药导报》网站(www.yydbzz.com 或者 www.yydb.cn)在线投稿, 请在论文首页右上角注明“会议征文”, 来稿一律不退, 请自留底稿。与会代表提交的论文均将作为大会交流材料, 若经大会学术组研究同意, 优秀论文可作大会发言。征文经有关专家审阅通过后, 均可在《医药导报》(中国药理学会主办, 中文核心期刊, 中国科技论文统计源期刊)正刊或增刊上发表。

征文截止时间: 2014 年 3 月 30 日。会议具体时间地点将另行通知。

编辑部地址: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《医药导报》编辑部, 邮编: 430030, 电话: 027-83643083, 83663559, 83666619(传真), E-mail: yydbzz@163.com。