

ICU 重症感染革兰阴性细菌耐药性分析与治疗探讨

管霞飞 陈瑞海 陈德昌

摘要 目的 了解笔者医院 ICU 重症感染革兰阴性细菌的菌种构成和耐药情况,为 ICU 合理应用抗生素提供依据。方法 对 2007 年 1 月 1 日~12 月 31 日笔者医院 ICU 重症感染革兰阴性细菌细菌学结果及其耐药情况进行统计和分析。结果 分离出最常见的 5 种菌依次为:铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、大肠杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、阴沟肠杆菌。菌群整体呈高耐药率,多重耐药菌株达 52.5%,以鲍曼不动杆菌为著,除了对头孢哌酮/舒巴坦和丁胺卡那的耐药性为 30% 左右,对其余抗生素的耐药率达 77.4%~95.2%。肺炎克雷伯菌、大肠杆菌、阴沟肠杆菌此 3 种细菌对碳青霉烯类耐药率最低,为 0~11.1%;除了铜绿假单胞菌,其余细菌对头孢类抗生素耐药率达 50%~95%; β -内酰胺酶抑制药复合制剂的耐药率多在 50% 以上。结论 加强 ICU 病原菌病原学方面监测及耐药监测,了解其流行菌株菌种构成和耐药趋势,对指导临床合理用药,减少多耐药菌产生,降低医院感染率,具有重要意义。

关键词 重症监护病房 重症感染 细菌 细菌耐药性

Drug - resistance Analysis and the Treatment of Severe Infection Caused by Gram - negative Bacteria in ICU. Guan Xiafei, Chen Ruihai, Chen Dechang. Department of Medicine, Ruian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang 325200, China

Abstract Objective To summarize the status of gram - negative bacteria which caused severe sepsis in intensive care unit and to provide the evidence for choosing antibiotics. **Methods** The data of gram - negative bacteria, which caused severe sepsis in ICU of Shanghai ChangZheng hospital from 1st Jan to 31st Dec 2007 was analyzed and the drug resistance was detected. **Results** *Pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter baumannii*, *klebsiella*, *escherichia coli*, *stenotrophomonas maltophilia* and *enterobacter cloacae* were the most common pathogen in ICU. All those bacteria show strong resistance to antibiotics, 52.5% of which were multidrug resistant. *Acinetobacter baumannii* was predominant for its resistant rate of 77.4% - 95.2% to a series of antibiotics, with a exception of cefoperazone/Sulbactam and Amikacin, *klebsiella*, *escherichia coli* and *enterobacter* show mild resistance to carbapenems, approximately 0 - 11.1%. All but *pseudomonas aeruginosa* were resistant to cepheims with 50% - 95% and the resistance to β - lactamase inhibitors was commonly over 50%. **Conclusion** Monitoring the epidemiology and bacteria resistance can provide the evidences for choosing antibiotics clinically, also can reduce the occurrence of multidrug resistance and nosocomial infection.

Key words Intensive care units; Severe sepsis; Bacteria; Drug resistance

ICU 的重症感染发生率高,感染的病原菌以革兰阴性菌为主,且病原菌多呈多重耐药,给抗生素的治疗带来困难,直接影响 ICU 患者的预后^[1]。美国一项研究显示 ICU 重症感染病死率高达 28%,国内有资料显示 ICU 重症感染病死率为 11.5%^[2,3]。及时掌握与了解 ICU 中细菌感染的流行病学特点和耐药性变化,对于合理选用抗生素具有指导意义。

资料与方法

1. 一般临床资料:2007 年 1 月 1 日~12 月 31 日在解放军急救医学中心第二军医大学附属长征医院 ICU 住院的 132 例重症感染患者,男性 89 例,女性 43 例,患者年龄 10~91 岁,平均年龄 59.13 $\pm$ 19.56 岁;平均住院日 29.19 $\pm$ 6.94 天。

主要原发病为:多发伤、重症肺炎、高危手术后、心肺脑复苏、重症胰腺炎等。治愈 70 例(53.0%),好转 28 例(21.2%),死亡及自动出院 34 例(25.8%)。重症感染的诊断标准是参照文献[4]。

2. 细菌培养、分离和鉴定:患者入院后次日行痰、尿、腹腔积液、血、导管、以及其他被怀疑体液或分泌物的细菌培养,分离鉴定,以后每周 2 次复查。将同一患者相同部位不同时间采集的标本药敏完全一致的视为同一菌株(平板由上海科玛嘉微生物技术有限公司提供,血培养由美国 BB 公司提供专用血培养瓶);细菌分离、鉴定采用法国生物梅里埃公司的 VITEK 全自动微生物分析系统,细菌药敏采用 K-B 纸片扩散法(药敏纸片为英国 Oxoid 公司产品)。

3. 致病菌的确定标准:患者具有感染症状、体征和实验室依据(血常规、PCT、X 线胸片、CT 和 B 超等),且依据药敏结果用药后治疗有效。定植菌的确定标准:患者无感染症状、体征和实验室检查或有感染症状但依据药敏结果用药后治疗无

作者单位:325200 浙江省瑞安市中医院(管霞飞、陈瑞海);上海,第二军医大学附属长征医院急救科(陈德昌)

效^[5]。多重耐药诊断标准参考文献[6]。

结 果

1. 革兰阴性细菌组成及分布情况:从 132 例重症感染患者的临床标本中分离出革兰阴性致病菌 253 株。其中铜绿假单胞菌 74 株(29.2%),鲍曼不动杆菌 62 株(24.5%),肺炎克雷伯菌 34 株(13.4%),大肠杆菌 28 株(11.1%),嗜麦芽窄食单胞菌 18 株(7.1%),阴沟肠杆菌 12 株(4.7%),其他如黏金黄色杆菌、黏质沙雷等杆菌 25 株(9.9%)。上述菌株在各类标本中的分布为痰液等呼吸道分泌物(58.9%)、尿液(13.4%)、腹腔积液(9.5%)、导管(2.8%)、血液(2.4%)以及胆汁、脑脊液、穿刺液等其他标本(13.0%)。

2. 药敏情况:本组资料分析了常见革兰阴性细菌的药敏情况。铜绿假单胞菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药性最低,为 8.3%,其次是头孢吡肟(10.0%)、头孢他啶(13.9%)、美洛配能(14.5%)、亚胺硫霉素(22.6%),对环丙沙星、丁胺卡那、氧哌嗪/他唑巴坦的耐药率分别为 23.3%、42.0%、53.4%。鲍曼不动杆菌的耐药情况严重,耐药性最低的药物为头孢哌酮/舒巴坦(29.0%),对亚胺硫霉素和美洛配能的耐药率分别为 77.4%和 80.6%,对头孢吡肟、头孢他啶、氧哌嗪/他唑巴坦耐药率分别为 86.9%、93.4%、93.5%。肺炎克雷伯杆菌、大肠杆菌、阴沟肠杆菌此 3 种细菌对碳青霉烯类耐药率最低,耐药率为 0~11.1%,对丁胺卡那耐药性分别为 42.4%、17.9%、50.0%,对头孢哌酮/舒巴坦耐药率分别为 29.4%、25.0%、58.3%;肺炎克雷伯杆菌、阴沟肠杆菌对环丙沙星的耐药率分别为 42.4%、41.7%;大肠杆菌对头孢呋新、头孢噻肟、头孢他啶、头孢吡肟耐药率高,在 78.6%~85.7%。肺炎克雷伯杆菌对头孢呋新、头孢

噻肟、头孢他啶、头孢吡肟耐药率在 58.8%~78.8%。ESBL 阳性主要见于大肠杆菌(78.9%)和肺炎克雷伯杆菌(52.9%)。药敏情况见表 1。

3. 多重耐药情况(表 2):253 株细菌中多重耐药菌为 143 株(56.5%)。5 重耐药 28 株,其中鲍曼不动杆菌 23 株(82.1%),铜绿假单胞菌 3 株(10.7%),大肠杆菌 1 株(3.6%),肺炎克雷伯杆菌 1 株(3.6%);4 重耐药 64 株,其中鲍曼不动杆菌 33 株(51.6%),铜绿假单胞菌 9 株(14.1%),大肠杆菌 8 株(12.5%),肺炎克雷伯杆菌 8 株(12.5%);阴沟肠杆菌 6 株(9.4%);3 重耐药 51 株,其中鲍曼不动杆菌 2 株(3.9%),铜绿假单胞菌 19 株(37.3%),大肠杆菌 16 株(31.4%),肺炎克雷伯杆菌 12 株(23.5%);阴沟肠杆菌 2 株(3.9%)。

表 1 常见几种阴性杆菌药敏情况(耐药率,%)					
细菌 药敏 R	铜绿假 单胞菌	鲍曼不 动杆菌	肺炎克雷 伯杆菌	大肠 杆菌	阴沟肠 杆菌
丁胺卡那	42.0	30.6	42.4	17.9	50.0
亚胺硫霉素	22.6	77.4	3.0	11.1	0
美洛配能	14.5	80.6	0	10.7	8.3
头孢哌酮-舒巴坦	8.3	29.0	29.4	25.0	58.3
氧哌嗪青霉素-他唑 巴坦	53.4	93.5	48.5	33.3	63.6
氨苄青霉素-舒巴坦	-	78.7	81.8	85.7	75
头孢他啶	13.9	93.4	63.6	82.1	58.3
头孢吡肟	10.0	86.9	58.8	85.7	50.0
头孢呋新	-	95.2	78.8	78.6	83.3
头孢噻肟	-	95.2	69.7	82.1	75.0
环丙沙星	23.3	91.9	42.4	76.9	41.7
复方新诺明	-	89.3	56.3	75	25.0
哌拉西林	60.0	95.2	87.9	100	83.3
氨曲南	28.1	-	-	-	-
ESBL 阳性率	-	1.6	52.9	78.9	0

“ - ”指未行该项检测

表 2 常见几种阴性杆菌多重耐药情况[n(%)]

细菌 多重耐药	鲍曼不动杆菌(62 株)	铜绿假单胞菌(74 株)	大肠杆菌(28 株)	肺炎克雷伯杆菌(34 株)	阴沟肠杆菌(12 株)
5 重耐药	23(37.1)	3(4.1)	1(3.6)	1(3.4)	0(0)
4 重耐药	33(53.2)	9(12.2)	8(28.6)	8(66.7)	6(50)
3 重耐药	2(3.2)	19(25.7)	16(57.1)	12(41.4)	2(16.7)
合计	58(93.5)	31(41.9)	25(89.3)	21(61.8)	8(66.7)

4. 死亡患者与多重耐药菌阴性杆菌感染的关系:34 例死亡患者中,多重耐药阴性杆菌感染 14 例。两种或两种以上的病原菌感染的混合感染 20 例,其中有 13 例为多重耐药阴性杆菌感染。混合感染中,G⁻

合并 G⁺感染 7 例,其中 5 例为多重耐药阴性杆菌感染;G⁻合并真菌感染 8 例,其中 4 例为多重耐药阴性杆菌感染;G⁻合并 G⁺合并真菌感染 5 例,其中 4 例为多重耐药阴性杆菌感染。死亡患者中,混合感染的

比例大(20/34),且以多重耐药阴性杆菌感染为主(13/20)。血或导管培养阳性患者19例,死亡4例,其中 G^+ 感染2例, G^- 感染1例,真菌感染1例。

讨 论

ICU重症感染的病原菌大多数为具有多重耐药性的革兰阴性杆菌,耐药率较以往逐年增高,病死率高,早期的经验性治疗必不可少。采集细菌标本后应立即开始经验性治疗,抗菌谱要求覆盖所有可能的病原体。本实验分离出革兰阴性细菌中最常见的为铜绿假单胞菌,其次为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、大肠杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、阴沟肠杆菌(与6年前本科室革兰阴性杆菌检出率相比,铜绿假单胞菌检出率与以往相当,排序仍居第1,鲍曼不动杆菌检出率明显增加,排序明显前移,跃居第2)^[7]。多重耐药菌占56.5%,其中以鲍曼不动杆菌耐药最为严重,除了对头孢哌酮/舒巴坦和丁胺卡那的耐药性为30%左右,对碳青霉烯类耐药率高达80%左右,对哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、环丙沙星的耐药率更高达90%以上,也明显高于同期南京某医院ICU监测的数据(鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药率在36.8%~56.5%,对哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、环丙沙星的耐药率在68.0%左右)^[8]。铜绿假单胞菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药性最低(8.3%),其次是头孢吡肟、头孢他啶;第3是美洛配能、亚胺硫霉素。肺炎克雷伯菌、大肠杆菌、阴沟肠杆菌此3种细菌对碳青霉烯类耐药率最低,对丁胺卡那耐药性分别为42.4%、17.9%、50.0%,对头孢哌酮/舒巴坦耐药率分别为29.4%、25.0%、58.3%。对环丙沙星、头孢吡肟、头孢他啶的耐药率高。因此头孢哌酮/舒巴坦、碳青霉烯类为可以作为ICU重症感染早期经验性抗生素治疗的首选药物之一。

降阶梯治疗是近几年的重要治疗学进展之一。在早期经验性用药48~72h后,应密切观察患者对治疗的反应,一旦获得病原学结果后应立即对经验性治疗抗生素进行调整。如果分离到的病原菌至少对一种比初始方案中使用的药物不太广谱的抗生素敏感,就应该采用降阶梯治疗,改为靶向(目标)治疗,选择敏感的窄谱抗菌谱。

本资料显示铜绿假单胞菌除对头孢哌酮/舒巴坦、碳青霉烯类较敏感外,对头孢吡肟、头孢他啶尚有

较高的敏感性,可作为靶向治疗的选择药物。鲍曼不动杆菌耐药情况严重,除了对头孢哌酮/舒巴坦和丁胺卡那的耐药性较低,对其余抗生素(包括碳青霉烯类)均有很高的耐药率;阴沟肠杆菌及高产ESBL的肺炎克雷伯杆菌、大肠杆菌除对头孢哌酮/舒巴坦、碳青霉烯类较敏感外,对其余抗生素也处于一个较高的耐药水平,使得靶向治疗的抗生素选择极其困难。本资料34例死亡患者,感染的阴性杆菌的耐药性高(多重耐药阴性杆菌感染14例),且多为混合感染(20/34),其中合并真菌感染占13例,合并革兰阳性杆菌感染占12例。ICU患者感染重,耐药率高,广谱抗菌治疗方案的长时间使用,引起细菌耐药、菌群失调,诱发真菌感染,是引起治疗失败,病死率增加的原因。

ICU分离的病原菌常为多药耐药菌,加强其病原学方面监测及耐药监测,了解其流行菌株菌种构成和耐药趋势,对指导临床合理用药,减少多药耐药菌产生,降低医院感染率,具有重要意义。尽早获得可靠的病原学诊断和药敏资料,改为靶向治疗,是提高合理用药水平,提高疗效的必要举措。多重耐药菌患者应隔离治疗,处理患者时应穿隔离衣,戴手套。无论是临床医师、护士、实验室人员、病房清洁人员等均应做到随时洗手,避免引起多重耐药菌的传播。

参考文献

- 1 年华,褚云卓,欧阳金鸣,等. ICU连续8年革兰阴性杆菌的菌谱调查[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(1):111-114
- 2 Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, et al. Mid-regional pro-ADM as a prognostic marker in sepsis: an observational study[J]. Crit Care, 2005, 9(6): 816-824
- 3 李海魂. ICU中的重症感染104例分析[J]. 大同医学专科学校学报, 2005, 25(1): 24-25
- 4 吴安华, 李春辉. 重症感染的诊断与治疗[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(3): 334-336
- 5 孙敬, 陈会, 余理智, 等. 痰液培养定植菌与病原菌判断方法的探讨[J]. 江西医学, 2006, 24(6): 485-488
- 6 曹彬. 多重耐药革兰阴性菌肺炎的抗感染治疗[J]. 中国呼吸与危重病监护杂志, 2008, 7(1): 3
- 7 郭昌星, 王智兰, 杨兴易, 等. 176例ICU重症感染患者致病微生物临床分析[J]. 实用临床医学, 2004, 3(4): 288-289
- 8 居峰, 顾兵, 盛敏. 343例ICU病原菌分布与耐药性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2009, 29(2): 267-271

(收稿:2011-08-23)

(修回:2011-09-05)