

β-内酰胺类药物对革兰阴性杆菌的抗菌活性分析

赵建平 冯笑梅 周秀岚

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(200711020932)

作者单位:010017 呼和浩特市,内蒙古自治区人民医院检验科(赵建平 冯笑梅)

010050 呼和浩特市,内蒙古医学院附属医院药学部(周秀岚)

【摘要】 目的 分析我院临床分离的 G⁻ 杆菌对 β-内酰胺类药物的耐药情况,指导临床合理用药。
方法 采用法国梅里埃生物公司 VITEK2 Compact 全自动细菌培养鉴定仪对 2009-2011 年我院分离的 2448 株 G⁻ 杆菌进行鉴定分析和药敏试验(MIC 法)。采用 Whonet 5.3 统计软件对数据进行统计分析。
结果 分离菌株数在前 4 位的 G⁻ 杆菌依次为大肠埃希菌(32.8%),铜绿假单胞菌(18.9%),鲍曼不动杆菌(14.1%)和肺炎克雷伯菌(12.3%)。科室分布以神经内科(14.1%)、呼吸内科(13.2%)、肾内科(12.7%)和 ICU 病房(10.5%)最多;其中神经内科和 ICU 病房分离最多的病原菌均为鲍曼不动杆菌(28.4%和 32.2%)、呼吸内科分离最多的病原菌为铜绿假单胞菌(28.0%)、肾内科分离最多的病原菌为大肠埃希菌(65.0%)。β-内酰胺类药物对大多数 G⁻ 杆菌有较好的抗菌活性。主要 G⁻ 杆菌中,大肠杆菌耐药率最高的是氨苄西林(耐药率 90.6%),最敏感的是亚胺培南(敏感率 99.7%);铜绿假单胞菌耐药率最高的是氨苄西林、头孢唑辛钠和头孢唑辛酯,耐药率均为 98.8%,敏感率最高的是哌拉西林/他唑巴坦(敏感率为 78.7%);鲍曼不动杆菌耐药率最高的是头孢替坦(耐药率为 97.8%),敏感率最高的亚胺培南(敏感率为 47.8%);肺炎克雷伯菌耐药率最高的是氨苄西林(耐药率 86.2%),敏感率最高的是亚胺培南(敏感率 98.9%)。
结论 G⁻ 杆菌仍为我院门诊及住院患者主要致病菌,且细菌耐药性呈上升趋势,尤以鲍曼不动杆菌最为严重,临床应根据药敏试验结果合理用药,避免细菌耐药现象的产生。

【关键词】 耐药性;革兰阴性杆菌;β-内酰胺类药物

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2012.01.005

Analysis of antibacterial activity of β-Lactam medicaments in Gram negative bacilli

ZHAO Jian-ping¹, FENG Xiao-mei¹, ZHOU Xiu-lan². ¹Department of Clinical Laboratory, Inner Mongolia Hospital, Huhhot 010017, China ²Department of Pharmacy, Affiliated Hospital, Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010050, China

【Abstract】 Objective To analysis drug resistance of gram negative (G⁻) bacilli to the β-bacteria cyclohexanone of drugs in our hospital. **Methods** The French bioMerieux's VITEK2 Compact biotechnology company fully automatic bacteria culture identification instrument was used in the identification of bacteria and drug susceptibility test (MIC method) of 2448 strains G⁻ bacilli which were isolated from our hospital from 2009 to 2011. Whonet 5.3 statistical software were used for data analysis. **Results** The separation in the first four of G⁻ bacilli from high to low was *Escherichia coli* (32.8%), *Pseudomonas aeruginosa* (18.9%), *Acinetobacter baumannii* (14.1%) and *Klebsiella pneumoniae* (12.3%). In the department distribution, the main department were neurology department (14.1%), respiratory department (13.2%), nephrology department (12.7%) and intensive care unit(ICU)(10.5%). The most separation of bacterium in neurology department and ICU were *Acinetobacter baumannii* (28.4%, 32.2%), in respiratory department was *Pseudomonas aeruginosa* (28.0%), and in nephrology department was *Escherichia coli* (65.0%). β-bacteria cyclohexanone of drugs had good activity for most G⁻ bacilli. In main G⁻ bacilli, the highest drug resistance rate in *Escherichia coli* was ampicillin (90.6%), in *Pseudomonas aeruginosa* were ampicillin, cefuroxime sodium and cefuroxime axetil (all were 98.8%), in *Acinetobacter baumannii* was cefotetan (97.8%), and in *Klebsiella pneumoniae* was ampicillin (86.2%). The highest sensitive rate in *Escherichia coli* was imipenem (99.7%), in *Pseudomonas aeruginosa* was piperacillin-tazobactam (78.7%), in *Acinetobacter baumannii* was imipenem (47.8%), and in *Klebsiella pneumoniae* was imipenem (98.9%). **Conclusion** The main separation of the pathogen is still G⁻ bacilli in our hospital, and bacteria resistance is rising, the most serious was *Acinetobacter baumannii*. Clinical should fair use drug according to antimicrobial susceptibility test results, and avoid the generation of bacteria resistant phenomenon.

【Key words】 Drug resistance; Gram-negative bacilli; β-Lactam medicaments

青霉素类、头孢菌素类、含酶抑制剂的复方制剂、碳青霉烯类等 β -内酰胺类药物, 是治疗院内感染常用的、有效的药物, 占临床抗菌药物使用的 70% 左右。但近年来由于长时间的不合理使用和滥用的情况较为严重, 目前该类抗菌药物的耐药性逐年递增。为了解 β -内酰胺类药物的抗菌活性, 本文对我院 2009 年-2011 年间分离出的 2448 株 G⁻杆菌进行分析, 为临床合理有效地选择抗菌药物提供科学依据, 现报告如下。

1 材料与与方法

1.1 菌株来源 收集 2009 年 1 月-2011 年 6 月自我院住院及门诊患者中分离出的经 VITEK2 Compact 细菌鉴定仪鉴定的 G⁻杆菌 2448 株 (同一患者在 1 w 内多次培养出同一种细菌, 只统计一次)。

1.2 方法

1.2.1 病原菌分离培养和鉴定 细菌的分离培养按《全国临床检验操作规程》(第三版)进行, 细菌的鉴定、药物敏感试验 (MIC 法) 均采用法国梅里埃 VITEK 2 Compact 全自动细菌培养鉴定仪, 药敏试验和结果判读按美国临床实验室标准化协会 2009 年版的标准执行。

1.2.2 质控菌株 大肠埃希菌 ATCC 25922, 铜绿假单胞菌 ATCC 27853 均购自卫生部临床检验中心。

1.2.3 统计学处理 采用 Whonet 5.3 统计软件对数据进行统计分析。

2 结果

2.1 G⁻杆菌的标本来源分布情况 2448 株 G⁻杆菌中, 痰液标本占 57.1% (1398/2448)、尿液标本占 25.9% (633/2448)、脓液标本占 8.2% (200/2448)、血

液标本占 4.7% (116/2448)。分离菌株数在前 10 位的细菌占 93.6% (2291/2448), 前 4 位依次为大肠埃希菌 32.8% (804/2448)、铜绿假单胞菌 18.9% (463/2448)、鲍曼不动杆菌 14.1% (346/2448) 和肺炎克雷伯菌 12.3% (300/2448)。从痰液和尿液标本中分离出的 G⁻杆菌最多, 分别为 57.1% (1398/2448) 和 25.9% (633/2448), 其中从痰标本中检出的铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌最多, 分别占 27.4% (383/1398)、22.1% (309/1398) 和 15.7% (220/1398); 从尿液、脓汁和血液标本中检出的主要为大肠埃希菌, 分别占 72.0% (456/633)、48.5% (97/200) 和 51.7% (60/116)。

804 株大肠埃希菌, 自尿液标本中分离最多, 占 56.7% (456/804); 463 株铜绿假单胞菌, 346 株鲍曼不动杆菌和 300 株肺炎克雷伯菌均从痰液标本中分离最多, 分别占 82.7% (383/463)、89.3% (309/346) 和 73.3% (220/300)。标本来源分布情况见表 1。

2.2 常见 G⁻杆菌的科室分布情况 2448 株 G⁻杆菌中, 分离菌株数在前 4 位的病区依次为神经内科占 14.1% (345/2448), 其中鲍曼不动杆菌占 28.4% (98/345)、铜绿假单胞菌占 28.1% (97/345)、大肠埃希菌占 13.0% (45/345) 和肺炎克雷伯菌占 11.0% (38/345); 呼吸内科占 13.2% (322/2448), 其中铜绿假单胞菌占 28.0% (90/322)、肺炎克雷伯菌占 16.1% (52/322)、鲍曼不动杆菌占 14.6% (47/322) 和大肠埃希菌占 9.9% (32/322); 肾内科占 12.7% (311/2448), 其中以大肠埃希菌为主占 65.0% (202/311)、其它 3 种细菌只占 18.0% (56/311); ICU 病房占 10.5% (258/2448), 其中以鲍曼不动杆菌为主占

表 1 G⁻杆菌的标本来源分布

病原菌	痰液 (株)	尿 (株)	脓汁 (株)	血液 (株)	胆汁 (株)	胸腹水 (株)	脑脊液 (株)	粪便 (株)	其他 (株)	合计 (株)	构成比 (%)
大肠埃希菌	154	456	97	60	5	4	0	0	28	804	32.8
铜绿假单胞菌	383	25	29	8	0	0	0	4	14	463	18.9
鲍曼不动杆菌	309	13	12	0	0	0	3	0	9	346	14.1
肺炎克雷伯菌	220	40	13	16	1	0	0	0	10	300	12.3
阴沟肠杆菌	83	16	12	3	0	0	0	0	5	119	4.9
产酸克雷伯菌	52	14	3	6	0	1	0	0	1	77	3.1
粘质沙雷氏菌	44	1	5	3	0	0	0	0	1	54	2.2
奇异变形杆菌	21	21	8	0	0	0	0	0	2	52	2.1
嗜麦芽窄食单胞菌	38	3	2	0	0	0	0	0	0	43	1.8
弗氏柠檬酸杆菌	16	14	0	1	0	0	0	0	2	33	1.3
其他	78	30	19	19	1	0	0	2	8	157	6.4
合计	1398	633	200	116	7	5	3	6	80	2448	100.0
构成比 (%)	57.1	25.9	8.2	4.7	0.3	0.2	0.1	0.2	3.3	-	-

32.2% (83/258), 其次大肠埃希菌占 17.8% (46/258), 铜绿假单胞菌占 16.7% (43/258), 肺炎克雷伯菌占 11.2% (29/258)。见表 2。

表 2 分离菌株数前四位的科室来源分布情况[n(%)]

病原菌	神经内科	呼吸内科	肾内科	ICU 病房
大肠埃希菌	45(13.0)	32(9.9)	202(65.0)	46(17.8)
铜绿假单胞菌	97(28.1)	90(28.0)	23(7.4)	43(16.7)
鲍曼不动杆菌	98(28.4)	47(14.6)	12(3.9)	83(32.2)
肺炎克雷伯菌	38(11.0)	52(16.1)	21(6.8)	29(11.2)
其它	67(19.4)	101(31.4)	53(17.0)	57(22.1)
合计	345(100.0)	322(100.0)	311(100.0)	258(100.0)

2.3 分离菌株数前 4 位细菌的耐药情况 14 种 β -内酰胺类药物对大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌的耐药情况见表 3。除亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢替坦、头孢他啶、头孢吡肟对大肠埃希菌有较好的抗菌活性(耐药率 < 17.0%)外,其他 9 种 β -内酰胺类药物的抗菌活性均较差(耐药率 > 30.0%),特别是氨苄西林的耐药率达 90.6%;亚胺培南对铜绿假单胞菌有较好的活性(耐药率 12.4%),哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、氨曲南、头孢吡肟和哌拉西林对其也有良好的活性(耐药率 21.3%~38.4%),替卡西林/克拉维酸和头孢曲松有一定的活性(耐药率为 57.6%和 66.3%)外,其它 6 种 β -内酰胺类药物的抗菌活性极差(耐药率 > 96.0%);鲍曼不动杆菌的耐药率较高,即使亚胺培

南、哌拉西林/他唑巴坦对鲍曼不动杆菌耐药率也已达 45.8%和 50.4%,其他 12 种 β -内酰胺类药物的耐药率更高(耐药率 66.8%~98.8%);肺炎克雷伯菌的耐药率较低,亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢替坦和头孢他啶对肺炎克雷伯菌有极好的抗菌活性(耐药率 < 8.0%),氨苄西林的抗菌活性较差(耐药率 86.2%),其他 9 种 β -内酰胺类药物的抗菌活性较好(耐药率 12.4%~46.5%)。

3 讨论

目前,我院致病菌仍以 G-杆菌为主,其中大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌排名前 4 位,大肠埃希菌约占 1/3。各类标本分离出的 G-杆菌中,痰液标本(57.1%)和尿液标本(25.9%)分离最多,与文献^[1]报道的 51.7%和 21.8%接近。病区分布主要为神经内科、呼吸内科、肾内科和 ICU 病房,四病区分离率占 50.5%(1236/2448),其中神经内科以鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌为主,呼吸内科以铜绿假单胞菌为主,肾内科以大肠埃希菌为主,ICU 病房以鲍曼不动杆菌为主。神经内科以鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌为主,可能由于神经内科大多数为卧床、长期住院的病情较重患者,体质弱易感染引起院内感染的主要病原菌;肾内科以大肠埃希菌为主,由于肾内科主要送检的标本为尿液,易感染肠道正常寄生的大肠埃希菌;呼吸内科以铜绿假单胞菌为主,由于呼吸内科主要送检的标本为痰液,铜绿假单胞菌在呼吸道易形成定植绿脓球;ICU 病

表 3 14 种 β -内酰胺类药物对常见 G-杆菌的抗菌活性[n(%)]

抗菌药物	大肠埃希菌 (n=804)			铜绿假单胞菌 (n=463)			鲍曼不动杆菌 (n=346)			肺炎克雷伯菌 (n=300)		
	检测 株数	耐药	敏感	检测 株数	耐药	敏感	检测 株数	耐药	敏感	检测 株数	耐药	敏感
氨苄西林	765	693(90.6)	69(9.0)	422	417(98.8)	2(0.5)	334	297(88.9)	4(1.2)	268	231(86.2)	6(2.2)
哌拉西林	775	529(68.3)	171(22.1)	419	161(38.4)	257(61.3)	343	262(76.4)	52(15.2)	283	125(44.2)	138(48.8)
头孢唑啉	773	477(61.7)	270(34.9)	427	423(99.1)	4(0.9)	344	340(98.8)	3(0.9)	281	127(45.2)	152(54.1)
头孢唑辛钠	776	466(60.1)	266(34.3)	422	417(98.8)	3(0.7)	343	333(97.1)	5(1.5)	284	132(46.5)	148(52.1)
头孢唑辛酯	775	466(60.1)	245(31.6)	421	416(98.8)	1(0.2)	343	333(97.1)	3(0.9)	284	132(46.5)	143(50.4)
头孢替坦	550	11(2.0)	531(96.5)	318	307(96.5)	9(2.8)	267	261(97.8)	6(2.2)	185	5(2.7)	177(95.7)
头孢曲松	550	292(53.1)	234(42.5)	315	209(66.3)	11(3.5)	267	206(77.2)	9(3.4)	185	63(34.1)	97(52.4)
氨曲南	549	159(29.0)	321(58.5)	313	79(25.2)	151(48.2)	266	218(82.0)	6(2.3)	185	31(16.8)	134(72.4)
头孢他啶	775	75(9.7)	555(71.6)	423	100(23.6)	278(65.7)	343	252(73.5)	75(21.9)	283	20(7.1)	234(82.7)
头孢吡肟	775	131(16.9)	610(78.7)	429	142(33.1)	206(48.0)	343	229(66.8)	69(20.1)	283	35(12.4)	240(84.8)
亚胺培南	776	1(0.1)	774(99.7)	429	53(12.4)	328(76.5)	343	157(45.8)	164(47.8)	284	1(0.4)	281(98.9)
氨苄西林/舒巴坦	773	493(63.8)	190(24.6)	427	421(98.6)	4(0.9)	344	261(75.9)	80(23.3)	283	124(43.8)	140(49.5)
替卡西林/克拉维酸	549	167(30.4)	255(46.4)	311	179(57.6)	132(42.4)	266	209(78.6)	55(20.7)	187	52(27.8)	98(52.4)
哌拉西林/他唑巴坦	770	10(1.3)	743(96.5)	417	89(21.3)	328(78.7)	341	172(50.4)	91(26.7)	280	5(1.8)	265(94.6)

房以鲍曼不动杆菌为主,由于ICU病房均为危重患者,长期使用大量广谱抗生素,易引起耐药性较强的,造成院内主要感染的鲍曼不动杆菌感染。

β -内酰胺类药物中的亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟对大多数G-杆菌有良好的抗菌活性,但对鲍曼不动杆菌的耐药性较高,即使亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦的耐药性也达到45.8%和50.4%,其他 β -内酰胺类药物耐药性更高(66.8%~98.8%),与文献^[2]报道的结果基本一致;与以往资料^[3]相比,鲍曼不动杆菌的耐药率和分离率升高迅速,亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率从两年前的26%~40%迅速增长到目前的45%~50%,分离菌株数也从第四位上升到第三位。鲍曼不动杆菌是当前造成医院感染最常见的条件致病菌之一,且耐药性逐年递增,尤其是耐碳青霉烯类甚至泛耐药株的出现已引起临床医学界的普遍担忧^[4]。值得一提的是头孢替坦对容易产生超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药率较低(耐药率2.0%),但对非发酵的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的耐药率较高(耐药率为96.5%和97.8%)。临床治疗由G-杆菌引起的感染,首先应根据药敏试验结果选择敏感药物;药敏结果未报告前,根据病情考虑选择对大多数G-杆菌有较好抗菌活性的亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟等药物。对于易产生超光谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,或者多重耐药的铜绿假单胞菌和多

重耐药的鲍曼不动杆菌,单一抗生素治疗效果不理想,常常导致治疗失败。应联合不同作用机制的抗菌药物,除增加覆盖面,取得协同抗菌效应外,还可缩小突变选择窗,减少耐药性的产生^[5]。

G-杆菌的耐药性较强,分离率较高,为院内感染的主要病原菌之一,特别是MDR-PA和MDR-AB的出现,增加了临床上的治疗难度,临床应在使用抗生素前及时送检感染标本,在细菌培养结果未报告前,结合本地区耐药监测结果经验用药,等细菌培养结果报告后,根据药敏试验结果更换或调整用药方案。不要盲目使用大量广谱抗生素,避免或延缓耐药菌的出现。

4 参考文献

- 1 朱德妹,张婴元,汪复,等. 2008年上海地区细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9: 401-411.
- 2 王辉,陈民钧,倪语星,等. 2006年中国十家教学医院革兰阴性杆菌的耐药状况. 中华检验医学杂志, 2008, 31: 623-627.
- 3 周秀岚, 赵建平. β -内酰胺类药物的抗菌活性研究. 中国医药杂志, 2011, 6: 328-330.
- 4 Federico P, Andrea MH, Kristine MH, et al. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 3471-3484.
- 5 曲芬, 汤一苇, 毛远丽. 多重耐药菌的抗菌治疗. 传染病信息, 2011, 24: 72-74.

(收稿日期: 2011-12-21)

(本文编辑: 李露)

消 息

第五届全国细菌耐药监测与临床·耐药菌感染治疗专题学术会议

由中华医学会中华检验医学杂志编辑委员会和国家食品药品监督管理局细菌耐药性监测中心主办,中华医学会检验分会微生物学组和北京大学第一医院临床药理研究所共同协办的“第五届全国细菌耐药监测与临床·耐药菌感染治疗专题学术会议”,拟定于2012年5月中旬在上海市召开。

1 征文内容

(1)细菌耐药监测结果分析;(2)细菌耐药监测的标准化、规范化、质量控制及质量评估;(3)各种耐药菌株的分离、培养、鉴定和保存;(4)细菌耐药现状;(5)细菌耐药机制及耐药菌的分子流行病学;(6)耐药菌感染诊断、治疗研究;(7)细菌耐药监测的试剂、药敏材料、培养基、数据处理软件等的开发和应用;(8)新抗菌药物的研制与开发策略;(9)细菌检测新技术、新方法;(10)抗菌药物合理应用的临床与基础研究;

(11)耐药菌感染临床对策;(12)厌氧菌感染研究进展;(13)真菌感染的诊治进展;(14)病毒感染研究进展;(15)食源性病原菌耐药性及传播机制研究。

2 征文要求

(1)论著、综述、国内外研究进展、评论性文章均可;文章请按《中华检验医学杂志》要求格式投稿;(2)文章未在正式刊物发表过;(3)文章全文和摘要各一份,摘要字数不少于800字,摘要请按本刊投稿要求采用四段式撰写,即研究目的、材料与方法、结果和结论。

3 联系方式

武 昱: 010-85158270, 13436457652

周彩霞: 010-85158273

邮 箱: xjnyjc2012@cma.org.cn