

## • 论著 •

# 碳青霉烯抗生素处方限制策略对呼吸机相关性肺炎多药耐药鲍曼不动杆菌发生率的影响

薛欣盛 王波 邓丽静 康焰

**【摘要】** 目的 分析重症监护病房(ICU)内碳青霉烯类抗生素的处方量与呼吸机相关性肺炎(VAP)多药耐药(MDR)鲍曼不动杆菌发生率的关系。方法 选择2007年6—12月四川大学华西医院ICU收治的呼吸机通气的VAP患者26例,随机分为采用碳青霉烯类抗生素“处方限制策略”组(限制组,12例)和不加限制组(常规组,14例),收集两组患者治疗期的痰标本,分析MDR细菌的分布及与同期碳青霉烯类抗生素处方量的相关性。结果 限制组碳青霉烯类抗生素处方量以及MDR鲍曼不动杆菌的发生率均较常规组显著降低,差异有统计学意义[处方量:61g比188g,发生率:10.7%(7/65)比17.8%(13/73), $P$ 均 $<0.05$ ]。提示MDR鲍曼不动杆菌发生率的降低归因于碳青霉烯类处方量的减少。结论 采取碳青霉烯类“处方限制策略”可以减少VAP MDR鲍曼不动杆菌的发生率。

**【关键词】** 碳青霉烯类抗生素; 处方限制; 多药耐药鲍曼不动杆菌; 呼吸机相关性肺炎

**Carbapenem restriction reduce the incidence of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii in ventilator associated pneumonia** XUE Xin-sheng, WANG Bo, DENG Li-jing, KANG Yan. Department of Intensive Care Unit, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China  
Corresponding author: KANG Yan, Email: kangyan@vip.sina.com

**【Abstract】 Objective** To determine the relation of carbapenem restriction with the incidence of multidrug-resistant (MDR) Acinetobacter baumannii in ventilator associated pneumonia (VAP). **Methods** Twenty-six patients admitted to the intensive care unit, West China Hospital, Sichuan University, from June to December in 2007, with confirmed VAP were randomized to two groups: conventional group (14 cases) and carbapenem restriction group (12 cases). All sputum samples were collected throughout the trial. The correlation between the incidence of MDR Acinetobacter baumannii and the consumption of carbapenem was analyzed. **Results** The incidence of MDR Acinetobacter baumannii (10.7%, 7/65) and consumption of carbapenem (61 g) in carbapenem restriction group were significantly lower than conventional group (17.8%, 13/73, 188 g, both  $P < 0.05$ ). The result implied that the decreased incidence of MDR Acinetobacter baumannii was attributable to the reduction of carbapenem consumption. **Conclusion** Carbapenem constraint could reduce the incidence of MDR Acinetobacter baumannii in VAP.

**【Key words】** carbapenem; restriction; multidrug-resistant Acinetobacter baumannii; ventilator associated pneumonia

重症监护病房(ICU)患者由于病情危重,易发生多种病原微生物的感染,因此,ICU成为院内感染的高发区;且由于大量应用广谱抗菌药物的“选择性压力”,引起院内感染的耐药菌株日益增多,尤其是多药耐药(MDR)的菌株<sup>[1]</sup>。这些情况对患者的治疗效果和预后均有影响。长期机械通气导致的呼吸机相关性肺炎(VAP)以MDR的鲍曼不动杆菌感染为常见,导致治疗难度大,患者预后差。了解VAP患者MDR鲍曼不动杆菌发生率与碳青霉烯类抗生素使用的关系,对指导临床合理用药、提高治愈率等有重要意义。选择2007年6—12月本院ICU收治的

26例机械通气患者,分为限制碳青霉烯类抗生素组和常规组,观察两组VAP患者MDR鲍曼不动杆菌发生率的差异。

## 1 资料与方法

**1.1 对象:**选择26例机械通气时间 $\geq 5$ d并确诊为VAP患者,其中男15例,女11例;年龄28~83岁,平均(62 $\pm$ 14)岁;住院天数3~200d;通气时间4~125d,平均(14 $\pm$ 9)d。原发病:慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性发作伴呼吸衰竭(呼衰)3例,重型颅脑外伤4例,脑血管意外9例,重症肌无力危象1例,吸入性肺炎1例,慢性肾功能衰竭、肺部感染伴呼衰1例,重症胰腺炎并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)7例。

**1.2 方法:**患者纳入后按随机数字表法分为两组,限制组(12例)接受并采用碳青霉烯类抗生素“处方限

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.04.013

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院ICU

通信作者:康焰,Email:kangyan@vip.sina.com

Email:xuexinsheng@yahoo.com.cn

制策略”，即限制三代头孢菌素的使用，尽可能选择窄谱或其他种类抗生素，仅在诊断严重脓毒症时由感染科医师会诊决定使用碳青霉烯类抗生素处方，而非简单的由 ICU 医师认为是严重感染就给予处方；常规组(14 例)碳青霉烯类抗生素使用不加限制。两组患者在基础疾病、性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分方面差异无统计学意义，具有可比性。对所有患者使用一次性吸痰管经气管插管或气管切开取气道深部分泌物，每隔 3~5 d 收集标本做细菌培养，采用全自动微生物分析仪药敏试验卡(抗生素包括氨苄青霉素、氨曲南、头孢唑林、头孢噻肟、头孢吡辛、头孢他啶、头孢曲松、环丙沙星、妥布霉素、庆大霉素、亚胺培南、哌拉西林、哌拉西林+他唑巴坦)，菌株和药敏结果相同的连续结果仅做 1 次统计。统计监测痰标本总数、总阳性数、铜绿假单胞菌阳性数、鲍曼不动杆菌阳性数和 ICU 同期碳青霉烯类抗生素的处方总量。

**1.3 诊断标准:**①VAP:体温 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，有脓性痰或气管、支气管分泌物，血白细胞计数 $>10\times 10^9/\text{L}$ ；胸部 X 线检查示肺部有新增或扩大的阴影；痰或气管吸出物细菌培养阳性(培养菌落 $\geq 1\times 10^3\text{ cfu}/\text{L}$ )。②严重脓毒症:循环不稳定，血压较基础值降低 $>20\%$ 和(或)乳酸值 $>2\text{ mmol}/\text{L}$ 。

**1.4 统计学处理:**数据以率表示，采用 SPSS 软件进行  $\chi^2$  检验， $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 病死率:**限制组死亡 4 例，病死率为 33.3%，常规组死亡 6 例，病死率为 42.8%，限制组病死率低于常规组，但差异无统计学意义。

**2.2 痰培养(表 1):**限制组痰标本阳性率较常规组低，但差异无统计学意义，其中阳性标本中鲍曼不动杆菌所占比例明显低于常规组( $P<0.05$ )。

表 1 两组患者痰标本阳性率和鲍曼不动杆菌比例

组别	例数	标本数	标本阳性率 [% (个)]	鲍曼不动杆菌比例 [% (个)]
限制组	12	65	53.8(35)	18.5(12) <sup>a</sup>
常规组	14	73	75.3(55)	31.5(23)

注:与常规组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

**2.3 鲍曼不动杆菌中 MDR 的危险因素分析(表 2):**限制组 MDR 鲍曼不动杆菌比例明显低于常规组，同时限制组碳青霉烯类抗生素的处方量明显少于常规组( $P$  均 $<0.05$ )。提示 MDR 鲍曼不动杆菌的降低归因于碳青霉烯类抗生素处方量的减少。

表 2 两组患者 MDR 鲍曼不动杆菌比例和碳青霉烯处方量比较

组别	例数	标本数	MDR 鲍曼不动杆菌 比例[% (个)]	碳青霉烯类抗生素 用量(g)
限制组	12	65	10.7(7) <sup>a</sup>	61 <sup>a</sup>
常规组	14	73	17.8(13)	188

注:与常规组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

**3 讨论**

**3.1 VAP 患者 MDR 细菌发生和抗生素使用量的关系:**ICU 是院内 MDR 细菌高发地，迟发性 VAP (住院 $\geq 5\text{ d}$ 后)由 MDR 细菌所致的可能性比较大，其中有代表性的是铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌。2005 年 Anupurba 等<sup>[2]</sup>统计的革兰阴性耐药菌感染中，主要为铜绿假单胞菌(23.0%)和鲍曼不动杆菌(20.8%)。在抗生素处方干预策略的指导下，有效预防并减少了对三代头孢菌素耐药的超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)的发生。Patterson 等<sup>[3]</sup>为控制院内 MDR 克雷伯杆菌肺炎爆发，将头孢他啶用量从每月 4 301 g 减至 1 248 g，发现 MDR 克雷伯杆菌比例从 22% 降到了 15%。从这些研究结果中发现，对抗生素处方进行限制可明显减轻“选择性压力”，改善细菌对相应抗生素耐药和 MDR 的发生率。但对碳青霉烯类抗生素用量和耐药率关系的研究并不多。

目前认为碳青霉烯类抗生素耐药主要是由细菌的一种外膜孔蛋白通道(OprD)表达减少引起，而且因产生亚胺培南-1 型金属酶或苯唑西林(OXA)型碳青霉烯酶，使 MDR 菌株越来越多<sup>[4]</sup>。我们对 ICU 内 VAP 患者采用碳青霉烯类抗生素“处方限制策略”，从而严格限制了碳青霉烯的处方量。结果发现限制组 VAP 患者痰标本中鲍曼不动杆菌以及 MDR 鲍曼不动杆菌的比例均明显低于常规组，而且 MDR 鲍曼不动杆菌发生率的降低归因于碳青霉烯类抗生素处方量的减少。提示碳青霉烯类抗生素的使用是 MDR 鲍曼不动杆菌明显增多的重要危险因素。

**3.2 VAP 患者 MDR 细菌的优化抗生素治疗:**目前临床 VAP 中 MDR 鲍曼不动杆菌的发生率逐年升高，而且治疗难度大，预后差，故须根据药物的药代动力学和药效动力学优化抗生素治疗方案。优化抗生素的方法，如抗生素转换治疗和循环治疗实施难度较大，也可能导致已认可使用的抗生素应用过量、耐药增加<sup>[5-6]</sup>。而简单强制性限制抗生素的使用也容易造成感染控制专家和医生之间产生矛盾。我们采取限制患者仅在发生严重脓毒症时应用碳青霉烯类抗生素，并且尽早降阶梯和短程治疗策略<sup>[7]</sup>，减少

抗生素的使用量。结果发现不仅可以降低 MDR 细菌的发生率,也同样保证了对患者重症感染的治疗效果,病死率无明显变化。我们认为,碳青霉烯抗生素“处方限制策略”是优化抗生素治疗的一个较好选择。因此,及时向 ICU 医师提供细菌耐药的的各种有关信息,使大家充分理解滥用抗生素的严重后果,建立抗生素处方限制制度,是避免 ICU 内 MDR 细菌泛滥的重要手段。同时,尽可能使用非抗生素策略来预防和治疗 VAP,如持续引流气管插管气囊上液<sup>[8]</sup>、应用 Ventilator Care Bundle 策略(包括头高位,每日中断镇静,尽早评估拔管等)<sup>[9]</sup>等都可以降低 MDR 鲍曼不动杆菌 VAP 的发生率。传统医学认为鲍曼不动杆菌的耐药与正气虚弱、邪气潜伏有着密切关系,因此,辨证给予扶正祛邪的中药治疗也有助于减少耐药菌株感染的发生率<sup>[10]</sup>。

参考文献

[1] Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al. Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. *Crit Care Med*, 2003, 31(4):1035-1041.  
 [2] Anupurba S, Sen MR. Antimicrobial resistance profile of bacterial isolates from intensive care unit; changing trends. *J Commun Dis*, 2005, 37(1):58-65.

[3] Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, et al. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2000, 21(7):455-458.  
 [4] 高伟,张艳艳,刘双,等.重症监护病房鲍曼不动杆菌的耐药性分析. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(11):782.  
 [5] Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Strategy of antibiotic rotation; long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*, 2003, 31(7):1908-1914.  
 [6] Merz LR, Warren DK, Kollef MH, et al. The impact of an antibiotic cycling program on empirical therapy for gram-negative infections. *Chest*, 2006, 130(6):1672-1678.  
 [7] Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs. 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*, 2003, 290(19):2588-2598.  
 [8] 姜悦,饶惠清.气管插管后气囊上液致呼吸机相关性肺炎的临床分析. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(6):376.  
 [9] Crunden E, Boyce C, Woodman H, et al. An evaluation of the impact of the ventilator care bundle. *Nurs Crit Care*, 2005, 10(5):242-246.  
 [10] 杨秀捷,张晨,齐文升,等.重症加强治疗病房鲍曼不动杆菌耐药性分析及其与中医证候的关系. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(4):222-224.

(收稿日期:2008-12-25 修回日期:2009-01-18)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

全身炎症反应综合征预测急性肝衰竭患者发生肾功能障碍的风险

英国学者回顾了 308 例急性肝衰竭患者全身炎症反应综合征(SIRS)与急性肝衰竭并发肾功能障碍之间的关系。结果发现,67%的患者并发肾功能障碍;单变量分析发现,肾功能障碍患者更可能存在低体温、快速的心率、高白细胞计数和低动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)。78%伴有肾功能障碍的患者和 53%不伴有肾功能障碍的患者发生了 SIRS。多变量分析显示,发生肾功能障碍的危险因素有年龄、符合 Kings 大学医院预后标准、低血压、对乙酰氨基酚引起的急性肝衰竭及感染;SIRS 能独立预测非对乙酰氨基酚引起的急性肝衰竭患者发生肾功能障碍的风险,但对乙酰氨基酚引起的肝衰竭患者发生肾功能障碍的风险与 SIRS 无关(P=0.373)。研究者认为,SIRS 与非对乙酰氨基酚引发的急性肝衰竭并发肾功能障碍有着密切关系,全身炎症级联反应可能在急性肝衰竭并发肾功能障碍发病中起着关键作用。

王瑞晨,编译自《Gut》,2008-11-10(电子版);胡森,审校

吸入替唑生坦降低内毒素引起的肺动脉高压

缩血管和抗炎因子内皮素-1(ET-1)与脓毒症病理机制及肺损伤有关,全身性给予 ET 受体拮抗剂对降低肺动脉高压是有益的。肺动脉高压主要是由于气体交换障碍和容量负荷过多造成,研究者通过吸入替唑生坦(一种双重 ET 受体拮抗剂)观察其对内毒素诱导肺动脉高压的作用。研究者将麻醉后的 28 只内毒素血症猪随机分为吸入替唑生坦 0.5 mg/kg 组(TEZO0.5 组)和 0.05 mg/kg 组(TEZO0.05 组),静脉注射 0.5 mg/kg 组(TEZOiv 组)以及对照组,每组 7 只。记录 5 h 内动物的心肺血流动力学、气体转换参数、血管外肺水、肺毛细血管压,并检测血浆中替唑生坦和 ET-1 水平。结果表明:内毒素诱导的肺动脉高压经过治疗后可有效降低[4 h 内 TEZO0.5 组(24±2)mm Hg,TEZO0.05 组(27±2)mm Hg,TEZOiv 组(26±1)mm Hg,对照组(37±2)mm Hg,1 mm Hg=0.133 kPa];TEZO0.5 和 TEZOiv 组肺毛细血管压也降低;各治疗组血管外肺水均减少;但对氧作用和全身血液循环无显著影响;血浆中 ET-1 和替唑生坦水平均显著升高。在肺动脉高压常规性治疗后也有类似的变化。研究者认为,吸入双重 ET 受体拮抗剂替唑生坦可有效对抗内毒素诱导的肺动脉高压,但只限于少量替唑生坦吸入,静脉内给药对血浆中 ET-1 和循环没有任何影响。

曲冰杰,编译自《Shock》,2009-02-02(电子版);胡森,审校