

• 论著 •

危重患者抗生素应用过程中致病菌快速变化的探讨

魏宏建 刘丽丽 肖李乐云 王雨平 黄冬 骈淮燕 祝艳翠

【摘要】 目的 探讨危重患者抗生素目标治疗 7 d 内致病菌种类和比例变化的特点。方法 对已明确致病菌并根据细菌学检验使用抗生素的 100 例医院获得性肺炎(HAP)患者,观察不同时间内痰标本中检测出的致病菌种类和比例的变化,并分析其与年龄、用药时间、住院时间等因素的关系。结果 共分离出 295 株致病菌,其中以革兰阴性(G^-)菌为主,占菌株数的 62.4%(184/295)。排在前 3 位的致病菌分别为铜绿假单胞菌 22.4%(66/295)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌/耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSA/MRSE)20.7%(61/295)、不动杆菌属 10.5%(31/295),占菌株数的 53.6%。根据细菌培养结果选用敏感抗生素 1 种及以上,结果发现,致病菌比例发生变化 160 株,种类发生变化 126 株;其中随抗生素使用时间延长,致病菌比例变化逐渐下降,3~5 d 致病菌比例变化较 6~7 d 明显,分别为 72.7%、62.5%、60.0%($P < 0.01$),说明治疗效果确切;而致病菌种类变化则随时间延长逐渐增多,6~7 d 较 3~5 d 变化为甚,分别为 66.0%、77.1%($P < 0.01$),表现为新的非敏感菌种出现。随着抗生素应用种类的增加,致病菌种类变化呈逐渐增加的趋势。抗 G^- 菌时常出现的新菌种为白色念珠菌、MRSA;抗 G^+ 菌时常出现的新菌种为白色念珠菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌。致病菌的变化与年龄和住院时间有关,年龄越大,住院时间越长,致病菌的种类变化越显著。结论 抗生素目标治疗 7 d 内即可出现新的非敏感致病菌,且抗生素使用时间越长,种类越多,致病菌的种类变化越明显;患者年龄越大,住院时间越长,致病菌的种类变化也越明显。致病菌种类的变化中白色念珠菌出现几率较高。动态监测致病菌的变化,及时调整并合理使用抗生素,对进一步认识及攻克难治性感染具有重要意义。

【关键词】 致病菌; 抗生素; 危重患者

The vicissitude of pathogenic bacteria isolated from critically ill patients in an intensive care unit during a period of using antibiotics WEI Hong-jian, LIU Li-li, XIAOLI Le-yun, Wang Yu-ping, Huang Dong, Pian Huai-yan, Zhu Yan-cui. The First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan, China

【Abstract】 **Objective** To observe the changing spectrum of the pathogenic bacteria during seven-day antibiotics targeted therapy in an intensive care unit (ICU). **Methods** In a group of 100 patients of hospital-acquired pneumonia (HAP) with identified pathogenic bacteria undergoing antibiotic treatment according to susceptibility test, the changes in the species of the pathogens and their ratio in their sputum specimens were studied, and the relationship were analyzed the characteristic between the changes and the age, the time of medication and the length of stay. **Results** Among all the bacterial isolates ($n=295$) in ICU, the percentage of Gram-negative bacillus was 62.4% (184/295). The prevalent causative microorganisms isolated were *Pseudomonas aeruginosa* 22.4% (66/295), MRSA/MRSE 20.7% (61/295) and *Acinetobacter* spp. 10.5% (31/295). When one or more than one potent antibiotic in accord with the result of sensitivity test, change in ratio of pathogens occurred in 160, and change in species in 126. When the use of antibiotics was prolonged, the change in the former became less often. The change in ratio was less in 3-5 days than that of 6-7 days, the ratio was 72.7%, 62.5%, 60.0% ($P < 0.01$) respectively on the 3rd day, the 4th day and the 5th day, showing that susceptible pathogenic bacteria became less gradually, indicating that the treatment was effective. However, the change in species of pathogenic bacteria began more obvious, and it was more predominant on the 6th day and the 7th day, which was 66.0%, 77.1% ($P < 0.01$) respectively, showing emergence of new non-susceptible pathogenic bacteria. With increase in the use of different antibiotics, the species of pathogenic bacteria showed to increase an increasing tendency of change. When Gram-negative bacillus infection was treated, antibiotic resistant bacteria such as *Candida albicans* and MRSA usually appeared. But when Gram-positive bacillus infections were treated, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae* readily appeared. There was relationship between the change in pathogenic bacteria and age, and the length of stay of the patients. The more older in age and the longer the length of stay, the change in pathogenic bacteria was more predominant. **Conclusion** New antibiotic resistant pathogenic bacteria appears after seven-day antibiotic-targeted therapy in ICU. The change of species of pathogenic bacteria is related to the duration and type of using antibiotic, and also the age and length of stay. The longer time of use and the more different types of antibiotic used, the older in age and the longer in length of stay, the change in species of pathogenic bacteria is more predominant. Monitoring the dynamic change of pathogenic bacteria, adjusting the antibiotic promptly and rational use of antibiotics are very important to decrease the change in species and antibiotic resistance of the bacteria.

【Key words】 pathogenic bacteria; antibiotic; severe case

随着大量广谱抗生素的使用,细菌耐药已成为全球抗感染治疗领域面临的严峻问题^[1]。根据细菌培养及药敏结果选择抗生素并应用适当疗程是抗感染治疗的原则^[2]。但在临床中发现,正是经历上述“合理”用药的疗程,主要致病菌的种类却已发生了变化。为认识抗生素治疗过程中细菌速变的特点,本研究中回顾性总结了本院重症监护病房(ICU)2005年10月—2006年10月按细菌培养加药敏结果选用抗生素治疗后的医院获得性肺炎(HAP)患者相关临床资料,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:100例HAP患者连续行痰培养加药敏试验2次,并根据结果选择敏感抗生素使用7d以内,急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅰ(APACHE Ⅰ)评分≥8分。其中男67例,女33例;年龄12~89岁,平均(52.08±1.91)岁;原发病:颅脑疾病术后、恶性肿瘤、胸腹部复合伤术后、脑出血、重症肺炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肝硬化、脑梗死、慢性肾功能衰竭尿毒症期、急性胰腺炎、妊娠急性脂肪肝。

1.2 HAP的诊断标准^[3]:参照1999年中华医学会呼吸病学分会制定的《医院获得性肺炎诊断和治疗指南》(草案)标准。

1.3 细菌分离鉴定及药敏试验方法:细菌分离鉴定采用常规方法或VITEK32(法国生物梅里埃公司产品)全自动细菌鉴定仪,药敏试验采用纸片琼脂扩散法(K-B法)测定;培养基为MH琼脂(法国生物梅里埃公司产品)。药敏纸片为英国OXOID公司的产品。以大肠埃希菌ATCC25922、铜绿假单胞菌ATCC27853、金黄色葡萄球菌ATCC25923为质控菌株。试验方法与判断标准按美国国家临床实验室标准委员会(NCCLS)2002年制定的标准。

1.4 统计学处理:采用SPSS 12.0统计软件处理数据。计数资料用率表示,致病性耐药菌比例变化及种类变化的比较均用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 致病菌的分布(表1):100例患者痰培养共分离出295株致病菌,革兰阴性(G⁻)菌占62.4%,革兰阳性(G⁺)菌占27.1%,真菌占10.5%。

表1 100例患者中295株致病菌的分布

病原菌	株数	构成比(%)	病原菌	株数	构成比(%)
G ⁻ 菌	184	62.4	G ⁺ 菌	80	27.1
铜绿假单胞菌	66	22.4	MRSA/MRSE	61	20.7
不动杆菌属	31	10.5	金黄色葡萄球菌	7	2.4
肺炎克雷伯菌	25	8.5	屎肠球菌	6	2.0
阴沟肠杆菌	20	6.8	链球菌	4	1.3
嗜麦芽窄食单胞菌	18	6.1	其他	2	0.7
大肠埃希菌	14	4.7	真菌	31	10.5
产气杆菌	3	1.0	白色念珠菌	27	9.2
臭鼻克雷伯菌	3	1.0	热带念珠菌	3	1.0
洋葱伯克霍尔德菌	2	0.7	其他	1	0.3
其他	2	0.7			

注:MRSA:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,MRSE:耐甲氧西林表皮葡萄球菌

2.2 选用抗生素的种类与致病菌种类变化的关系(表2):抗生素使用种类与致病菌种类变化总体比较差异有统计学意义($\chi^2=32.945, P<0.01$)。随着抗生素应用种类的增加,敏感菌的比例下降,而致病菌的种类变化则逐渐增加,新的致病菌开始出现。其中抗生素二联导致致病菌种类变化占52.1%,抗生素三联或三联以上种类变化的致病菌占75.8%。抗生素应用越多,新菌种越易出现,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 100例患者中选用抗生素的种类与致病菌种类变化的关系

抗生素使用类	致病菌种类(株(%))		合计(株(%))	新菌株(株(%))		合计(株(%))
	变化	未变化		变化	未变化	
1种	39(27.3)	104(72.7)	143(48.5)	13(12.8)	7(29.2)	20(15.9)
2种	62(52.1) ^a	57(47.9)	119(40.3)	50(49.0)	12(50.0)	62(49.2)
≥3种	25(75.8) ^b	8(24.2)	33(11.2)	39(38.2)	5(20.8)	44(34.9)
合计	126(42.7)	169(57.3)	295(100.0)	102(81.0)	24(19.0)	126(100.0)

注:与1种比较,^a $P<0.01$;与2种比较,^b $P<0.05$

2.3 抗生素应用7d内致病菌种类及比例变化情况(表3):对HAP患者进行痰培养及药敏试验,并根据细菌培养结果使用1种及以上敏感抗生素,3~7d内有160株致病菌(占54.2%)比例发生变化,有126株(占42.7%)种类发生变化,随抗生素使用时间增加,致病菌发生变化的比例逐渐下降,说明疗效确切;而致病菌种类则随用药时间延长逐渐增加,即非敏感菌株出现的几率增加。抗生素使用的时间与致病菌的比例和种类变化总体比较差异均有统计学意义($\chi^2_1=32.916, \chi^2_2=44.692, P$ 均 <0.01),其中3~5d致病菌的比例变化较6~7d变化显著

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.01.011
 基金项目:云南省教育厅科研项目(5Y0500C)
 作者单位:650032 云南,昆明医学院第一附属医院 ICU
 通信作者:刘丽丽,Email:liulili19791102@yahoo.com.cn

表 3 100 例患者应用抗生素 7 d 内 295 株致病菌比例、种类的变化情况

抗生素 使用时间	致病菌比例[株(%)]		合计 [株(%)]	致病菌种类[株(%)]		合计 [株(%)]	新菌株[株(%)]		合计 [株(%)]
	变化 ^a	未变化		变化 ^a	未变化		非敏感 ^a	敏感	
3 d	40(72.7)	5(27.3)	55(18.6)	10(18.2)	45(71.8)	55(18.6)	9(8.8)	1(4.2)	10(18.2)
4 d	50(62.5)	30(37.5)	80(27.1)	27(33.8)	53(66.2)	80(27.1)	21(20.6)	6(25.0)	27(33.8)
5 d	45(60.0)	30(40.0)	75(25.4)	29(37.7)	46(62.3)	75(25.0)	22(21.6)	7(29.2)	29(37.7)
6 d	17(34.0)	33(66.0)	50(16.9)	33(66.0)	17(34.0)	50(16.9)	27(26.5)	6(25.0)	33(66.0)
7 d	8(22.9)	27(77.1)	35(11.9)	27(77.1)	8(22.9)	35(11.9)	23(22.5)	4(16.7)	27(77.1)
合计	160(54.2)	135(45.8)	295(100.0)	126(42.7)	169(57.3)	295(100.0)	102(81.0)	24(19.0)	126(100.0)

注：a 为 3~5 d 与 6~7 d 比例、种类变化比较， $P < 0.01$

($P < 0.01$)，而 6~7 d 致病菌的种类变化较 3~5 d 变化明显($P < 0.01$)。

2.4 菌种变化特点(表 4)：126 株致病菌种类发生变化，其中出现的新菌株共 108 株，抗 G⁻ 菌时常出现的新菌种为白色念珠菌、MRSA，平均时间为(6.02±1.87)d；而抗 G⁺ 菌时常出现的新菌种为白色念珠菌、铜绿假单胞菌，阴沟肠杆菌，平均时间为(6.67±1.34)d。

表 4 100 例患者中 108 株新菌株的分布

病原菌	株数	构成比(%)	病原菌	株数	构成比(%)
白色念珠菌	20	18.5	肺炎克雷伯菌	12	11.1
铜绿假单胞菌	18	16.7	不动杆菌属	11	10.2
MRSA	16	14.8	大肠埃希菌	9	8.3
阴沟肠杆菌	15	13.9	其他	7	6.5

2.5 致病菌的变化与年龄的关系(表 5)：年龄与致病菌比例变化总体比较差异有统计学意义($\chi^2 = 23.646, P < 0.01$)。随着年龄的增加，致病菌的比例变化呈下降趋势，差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)，即致病菌对抗生素的敏感度下降；而致病菌的种类变化则逐渐增加($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)，容易出现新菌株。

表 5 100 例患者年龄与常见致病菌比例及种类的变化关系

年龄	致病菌比例[株(%)]		合计 [株(%)]	致病菌种类[株(%)]		合计 [株(%)]
	变化	未变化		变化	未变化	
12~44 岁	66(72.5)	25(27.5)	91(30.8)	20(22.0)	71(78.0)	91(30.2)
45~59 岁	51(55.4) ^a	41(44.6)	92(31.2)	39(42.4) ^b	53(57.6)	92(31.2)
≥60 岁	43(38.4) ^c	69(61.6)	112(38.0)	67(59.8) ^c	45(40.2)	112(38.0)
合计	160(54.2)	135(45.8)	295(100.0)	126(42.7)	169(57.3)	295(100.0)

注：与 12~44 岁比较，^a $P < 0.05$ ，^b $P < 0.01$ ；与 45~59 岁比较，^c $P < 0.05$

2.6 致病菌的种类变化与住院时间的关系(表 6)：住院时间与致病菌种类变化总体比较差异有统计学意义($\chi^2 = 17.638, P < 0.01$)。随住院时间延长，致

病菌种类变化呈逐渐增加趋势($P < 0.05$)。

表 6 295 株致病菌种类变化与住院时间的关系

住院时间	致病菌种类变化[株(%)]		合计 [株(%)]
	变化	未变化	
≤ 7 d	2(9.5)	19(90.5)	21(7.1)
8~19 d	54(37.5) ^a	90(62.5)	144(48.8)
≥20 d	70(53.8) ^b	60(46.2)	130(44.1)
合计	126(42.7)	169(57.3)	295(100.0)

注：与 ≤7 d 比较，^a $P < 0.05$ ；与 8~19 d 比较，^b $P < 0.01$

3 讨论

随着抗菌药物的迅速发展和广泛应用，不断探索合理使用抗生素，认识抗生素应用过程中细菌变化的规律已成为当务之急。致病菌的变化分原发性(遗传性)和继发性(非遗传性)^[4]。原发性改变是指细菌的耐药性是由于遗传性发生改变及经过选择过程产生的。而继发性改变多数是抗生素诱导的，药物选择性压力使条件致病菌和耐药菌占优势。国内外有关细菌耐药性和抗生素使用的研究甚多，而对于 3~7 d 内致病菌的变化特点尚未见更多报道。本研究着重探讨广为提倡的抗生素疗程内危重患者抗生素目标治疗过程中致病菌的变化问题。

3.1 致病菌的临床分离：在本组所收治的 100 例 HAP 危重患者中，共分离培养出细菌 295 株，主要是 G⁻ 杆菌，占 62.4%，其中居于首位的是铜绿假单胞菌；G⁺ 球菌主要是葡萄球菌，占 85.0%，其中 MRSA/MRSE 占 89.7%；真菌占 10.5%。排前 3 位的最主要致病菌分别为铜绿假单胞菌(22.4%)、MRSA/MRSE(20.7%)及不动杆菌属(10.5%)，与文献[5]报道的结果相近。

3.2 抗菌药物的使用时间与致病菌比例变化的分析：本研究结果提示：目标治疗 3~5 d 敏感致病菌迅速减少，说明根据规范的细菌学检验和药敏试验选用抗生素抗菌效果确切有效。

3.3 抗菌药物的使用时间与致病菌种类变化的分析：《2004 严重感染和感染性休克治疗指南概要》^[6]

中抗生素建议使用的疗程为 7~10 d。本研究结果提示:目标治疗 7 d 内随着敏感致病菌减少的同时,非敏感新生菌已悄然出现并渐成主流。这种变化第 3 日即可出现,以 6~7 d 为甚,这可能与致病菌发生点突变有关。因此,细菌学的监测应是连续进行,而不宜待疗程结束时才再次实施。

3.4 选用抗生素的种类与致病菌种类变化的关系:有文献报道,国外约有 30% 的住院患者得到一种或多种全身性抗生素治疗^[7],国内抗生素的使用率一般为 30%~60%,有的高达 76.87%^[8]。本组资料中以单联和二联用药为主,分别为 48.5%、40.3%,三联及以上合用的占 11.2%,且随着抗生素使用种类的增多,致病菌的种类变化则呈逐渐增加趋势,新的致病菌显现出来,二重感染问题浮出水面。据报道,选择两种及以上抗菌药物可能会改变感染的致病菌,而难以减少感染的发生^[9]。

3.5 致病菌种类的变化与二重感染:二重感染也称菌群交替症,是抗菌药物应用过程中出现的新感染,通常由于使用抗菌药物所诱发。抗菌药物的使用可使菌群发生改变,致使耐受该种抗菌药物的微生物出现新感染。引起新感染的细菌可能是原发感染菌的耐药菌株^[10-11]。二重感染一般出现于用药后 3 周内,多见于长期应用广谱抗生素者、老年人、有严重原发患者及进行腹部大手术者^[12]。本研究发现,在抗生素使用 7 d 内就有 102 株致病菌导致了二重感染,出现了敏感菌株的“规避”和非敏感菌株的“替代”,这可能是患者抵抗力弱、难以抑制异常微生物繁殖、菌群失调、条件致病菌趁机侵入或多种耐药菌株过度生长所致。本结果还提示,抗 G⁻菌时常出现的新菌种为白色念珠菌、MRSA;而抗 G⁺菌时常出现的新菌种为白色念珠菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌;白色念珠菌始终排在第一位,说明二重感染中白色念珠菌感染几率最大,占 18.5%,与文献^[13-14]结果相近。

本研究还发现有 24 株致病菌在使用敏感抗生素的同时又出现了对该抗生素敏感的致病菌,考虑其一,药敏试验体外敏感体内不一定敏感;其二,致病菌比例增加,次要致病菌变为优势菌而显现出来。

3.6 ICU 常见致病菌的变化与年龄之间的关系:随着中国老龄化社会的到来,老年危重患者以每年 10%~20% 的速度增长。老年人随着增龄,呼吸道生理功能逐渐减退,膈肌、肋间肌及腹肌的萎缩,胸廓以及肺组织弹性减退,使咳嗽和排痰运动减弱;同时呼吸道黏膜萎缩,黏液腺退化,使气管、支气管纤毛

运动减退,降低了呼吸道局部防御功能,易发生肺炎。尤其长期卧床或慢性肺疾病患者,肺活量减少,肺底部肺泡膨胀不全,不利于气体交换和气管内分泌物排除,易使细菌进入下呼吸道发生 HAP。本研究显示:根据细菌检验结果选择抗生素老年患者效果尚理想,但是种类变化的增长,老年患者显著。因此选用抗生素后的“合理”疗程中更易发生二重感染及非敏感菌株的替代等问题。

3.7 致病菌变化与患者住院时间的关系:患者住院时间越长,致病菌种类变化越明显,可能为:①因患者病情危重,长期卧床导致肺活量降低,肺底部肺泡膨胀不全,易发生坠积性肺炎;②大量抗生素的使用导致菌群失调,条件致病菌或多种耐药菌 HAP 的几率增加;③患者损伤性操作多,一方面破坏了机体的防御屏障,另一方面消毒、隔离不彻底也易使患者发生交叉感染,导致感染加重和复杂多变。

参考文献

- [1] Orrett FA. Nosocomial infections in an intensive care unit in a private hospital. *West Indian Med J*, 2002, 51(1): 21-24.
- [2] 汪复. 写在“抗菌药物临床应用指导原则”之前. *中国抗感染化疗杂志*, 2004(特刊卷): 3-4.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案). *中华结核和呼吸杂志*, 1999, 22(4): 201-203.
- [4] 张秀珍. 当代细菌检验与临床. 北京: 人民卫生出版社, 1999.
- [5] 李耘, 李家泰, 王进, 等. 中国重症监护病房细菌耐药性监测研究. *中华检验医学杂志*, 2004, 27(11): 733-738.
- [6] 邱海波, 刘大为. 2004 严重感染和感染性休克治疗指南概要. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(7): 390-393.
- [7] 徐秀华. 临床医院感染学. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 505.
- [8] 单玉凤, 金秀英, 喻康得. 医院感染管理手册. 南昌: 江西科学技术出版社, 1994: 83.
- [9] Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123(2): 326-332.
- [10] Donner CF. Acute exacerbation of chronic bronchitis; need for an evidence-based approach. *Pulm Pharmacol Ther*, 2006, 19 (Suppl 1): 4-10.
- [11] Furuno JP, Metlay JP, Harnett JP, et al. Population antibiotic susceptibility for *Streptococcus pneumoniae* and treatment outcomes in common respiratory tract infections. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006, 15(1): 1-9.
- [12] 戴自英, 刘裕昆, 汪复. 实用抗菌药理学. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 53-54.
- [13] 杨春娥, 文受东, 汤海峰. 慢性支气管炎患者抗生素使用调查. *中国误诊学杂志*, 2006, 7(13): 2641-2642.
- [14] 刘琳, 邱海波, 周绍震, 等. ICU 深部真菌感染的流行病学调查. *中国危重病急救医学*, 2001, 13(5): 302-303.

(收稿日期: 2008-06-22 修回日期: 2008-10-30)

(本文编辑: 李银平)