

• 论 著 •

呼吸道感染病原菌的耐药性研究

张利侠, 袁 军, 朱 娜

(陕西省人民医院检验科, 西安 710068)

摘要:目的 以呼吸道感染患者痰培养分离的致病菌为研究基础,探讨呼吸道感染患者经 5 d 第三代头孢菌素治疗后致病菌的耐药性变化。方法 采集 2007 年 1 月~2008 年 12 月 180 例呼吸道感染未治疗患者的痰标本培养出的致病菌和使用 5 d 第三代头孢菌素治疗后患者的痰标本培养的致病菌进行耐药性分析。结果 抗菌剂的治疗对呼吸道致病菌的耐药性有一定的影响,可诱导细菌耐药性升高,肺炎克雷伯菌产 ESBLs 由治疗前的 43.5% 上升到 65.7%,鲍曼不动杆菌产 AmpC 酶由治疗前的 28.6% 上升到 44.4%。结论 第三代头孢菌素在治疗呼吸道感染 5 d 后,可导致细菌耐药性升高,甚至会筛选出引起呼吸道感染的高耐药条件致病菌尤其是铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌等。

关键词:呼吸道感染; 抗药性; 研究

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.04.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)04-0457-03

Study on resistance of pathogen in Respiratory infection

Zhang Lixia, Yuan Jun, Zhu Na

(Clinical Laboratory, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, 710068)

Abstract: Objective To study drug resistance changes of respiratory pathogen of separation sputum cultures from in respiratory tract infection patients after being treated with three generation cephalosporin for five days. Methods Collecting January 2007 ~ December 2008 180 cases of patients with respiratory infection untreated sputum specimens of pathogenic bacteria and cultivate generation cephalosporin five days after the treatment of patients with sputum samples of pathogenic bacteria resistant training analysis. Results The treatment of respiratory pathogen antibiotic resistance to have certain effect, can increase induced resistance to bacterial, especially, it could cause the rate of ESBLs from 43.5% to 65.7% in *K. pneumoniae*, and the rate of AmpC from 28.6% to 44.4% in *A. baumannii*. Conclusion Three generation cephalosporin in the treatment of respiratory tract infection for five days can lead to increased resistance to germs. Even the respiratory infection caused by a selection of high resistance pathogens, especially the *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, and other bacterials.

Key words: respiratory tract infections; drug resistance; research

广谱抗菌剂对治疗呼吸道感染具有显著的临床疗效,但其在治疗呼吸道感染时不仅杀死了感染患者原有的病原菌,同时也使定植于呼吸道的耐药菌被筛选出来,为引发下次呼吸道感染留下了隐患。人们曾经以为第三代头孢菌素的引入可以解决革兰阴性杆菌的耐药问题,但在第三代头孢菌素使用 10 年以后,新的细菌耐药机制出现了,主要以产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)和 Bush I 型 β -内酰胺酶(AmpC 酶)为主^[1]。同时也诱发其他的耐药机制,给临床治疗带来了压力。

1 资料和方法

1.1 病例选择 采集 2007 年 1 月~2008 年 12 月 180 例门诊呼吸道感染未治疗患者和呼吸道感染治疗后(使用 5 d 第三代头孢菌素治疗)患者的痰标本。每组男女各占 50%,年龄选择 18~60 岁之间。

1.1.1 门诊呼吸道感染未治疗患者 要求符合以下条件 (1)近 2 W 内未用过抗菌剂。(2)有明显咽痛或充血,或扁桃体肿大,有脓性分泌物并伴有咳嗽等呼吸道感染症状。(3)血常规检测结果白细胞总数升高或中性粒细胞增多。(4)无吸烟史。

1.1.2 呼吸道感染治疗后患者 要求符合以下条件 (1)确诊为呼吸道感染。(2)已使用 5 d 第三代头孢菌素治疗且无其他合并症。

1.2 检测方法

1.2.1 痰标本的培养 选择合格的痰标本,以微生物操作规程要求操作^[2]。

1.2.2 细菌的鉴定 细菌的鉴定选择法国梅里埃的全自动鉴定仪 VITEK-32 鉴定或 API 板条进行鉴定。

1.2.3 药敏试验 以 2009 年美国临床与实验室标准化协会的标准选择 K-B 纸片法药敏试验。MRSA 以头孢西丁法检测,ESBLs 以双纸片确认法检测,AmpC 酶以三维试验法检测^[3]。

1.2.4 试剂与质控菌株 所用的干粉培养基及添加剂、细菌鉴定板均为法国梅里埃公司产品。选用标准菌株大肠埃希菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)作为室内质量控制标准菌株。菌株均购于卫生部临床检验中心。

1.3 统计学处理 应用统计学软件 SPSS11.5 对检测数据进行统计学分析,计量资料采用 *t* 检验,计数资料进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 呼吸道感染常见致病菌的检出率 呼吸道感染多由呼吸道定植的正常菌群在外因素的改变下而导致的感染,通过对

180 例呼吸道感染未治疗 and 经 5 d 第三代头孢菌素治疗后患者的痰标本进行培养, 常见呼吸道致病菌的检出率见表 1。其中鲍曼不动杆菌和嗜麦芽芽食单胞菌在治疗后与治疗前的检出率差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 呼吸道感染患者治疗前和治疗后分离的条件致病菌耐药性比较 抗菌剂对呼吸道感染有一定的治疗作用, 但因抗菌剂治疗而诱发的细菌耐药性是不可忽视的。对肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌治疗前和治疗后耐药性进行比较, 治疗后的耐药性明显高于治疗前, 见表 2。

表 1 呼吸道常见致病菌的检出率 (%)

细菌种类	未治疗组		治疗组	
	患者数(检出率%)	原患者数	新患者数	检出率%
肺炎链球菌	19(10.6)	0	11	(6.1)
金黄色葡萄球菌	21(11.6)	10	18	(15.6)
肺炎克雷伯菌	23(12.8)	10	22	(17.8)
大肠埃希菌	15(8.3)	6	17	(12.8)
铜绿假单胞菌	18(10.0)	4	22	(14.4)
鲍曼不动杆菌	7(3.9)	3	15	(10.0)*
嗜麦芽芽食单胞菌	3(1.7)	3	10	(7.2)*

* : $P < 0.05$, 治疗组与未治疗组比较。

表 2 180 例呼吸道感染患者治疗前和治疗后分离的条件致病菌的耐药性比较

抗菌剂	肺炎克雷伯菌耐药率(%)		大肠埃希菌耐药率(%)		铜绿假单胞菌耐药率(%)		鲍曼不动杆菌耐药率(%)		金黄色葡萄球菌耐药率(%)	
	治疗前 (n=23)	治疗后 (n=32)	治疗前 (n=15)	治疗后 (n=23)	治疗前 (n=18)	治疗后 (n=26)	治疗前 (n=7)	治疗后 (n=18)	治疗前 (n=21)	治疗后 (n=28)
舒氨新	39.1	52.2	40.0	52.2	66.7	92.3	42.8	66.7	72.7	85.7
氨曲南	39.1	65.7	33.3	52.2	55.5	100.0	71.4	83.3	47.6	71.4*
哌拉西林	52.2	81.3	53.3	73.9	44.4	57.7	71.4	83.3	81.0	90.4
舒普深	4.3	9.4	0.0	8.6	27.3	46.2	14.3	50.0*	47.6	71.4*
左氧沙星	43.5	62.5	46.7	65.2	44.4	53.8	42.3	61.1	42.8	46.4
庆大霉素	34.7	56.5	46.7	60.8	55.6	69.2	42.8	66.7	57.1	78.5
头孢噻肟	43.5	65.7	40.0	52.2	55.6	76.9	71.4	88.9	47.6	71.4*
头孢他啶	43.5	65.7	40.0	52.2	22.2	42.3	42.8	61.1	47.6	71.4*
头孢吡肟	43.5	65.7	40.0	52.2	16.7	30.0	28.6	44.4	47.6	71.4*
亚胺培南	0.0	3.1	0.0	4.3	5.6	34.6*	0.0	11.1*	47.6	71.4*
青霉素	—	—	—	—	—	—	—	—	81.0	90.4
MRSA	—	—	—	—	—	—	—	—	47.6	71.4*
ESBL(+)	43.5	65.7*	40.0	52.2	—	—	—	—	—	—
AmpC(+)	—	—	—	—	16.7	30.8	28.6	44.4*	—	—

* : $P < 0.05$, 与治疗前比较, — : 无数据。

3 讨 论

近年来由于广谱抗菌剂的广泛使用, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的产生率高达约 70%~80%, 成为医院感染的重要致病菌之一, MRSA 感染是导致呼吸道严重感染和患者死亡率增高的原因之一。主要是因为 MRSA 具有异质性耐药(同一菌株不同细菌个体之间耐药性不同), 易产生 β -内酰胺酶, 对所有 β -内酰胺类抗菌剂耐药。MRSA 对多种抗菌剂如 β -内酰胺类、氨基糖苷类、大环内脂类、四环素类、林可霉素类、氯霉素类等药物均耐药, 易引起院内感染的爆发流行^[4]。同时在广谱抗菌剂的广泛使用下革兰阴性杆菌的耐药性也明显增加, 其中主要的耐药机制是细菌产生了 ESBLs 和染色体介导的 AmpC 酶。呼吸道感染中常见的致病菌大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌, 易产生 ESBLs, 对常用的第一代、第二代、第三代头孢菌素和氨基糖苷类呈现严重的多重耐药, 耐药基因主要由质粒传播, 易导致院内感染的爆发和流行^[5]。Arancibia 等^[6]的研究数据表明, 在分离细菌前若患者使用过头孢他啶, 则分离菌产 AmpC 酶比未使用高 6 倍, 若使用过头孢噻肟或头孢曲松则 AmpC 酶的产生率比未使用高 3 倍, 二者差异有统计学

意义。

在呼吸道感染中主要的条件致病菌以革兰阴性菌为主。占前 5 位的细菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽芽食单胞菌; 这些均为呼吸道的条件致病菌, 其引起的感染主要与抗菌剂的使用有关^[7]; 从表 1 可知在鲍曼不动杆菌和嗜麦芽芽食单胞菌在应用广谱抗菌剂后其检出率高达 10.0% 和 7.2%, 与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.05$); 同时大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌的检出率达到 12.8%、17.8%、14.4%, 远高于治疗前的检出率, 说明抗菌剂的使用对致病菌有一定的筛选作用。呼吸道感染经 5 d 第三代头孢菌素治疗后, 易诱发呼吸道致病菌如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等细菌的耐药性增强^[8], 从表 2 的研究可知, MRSA 在治疗前为 47.6%, 5 d 第三代头孢菌素治疗后 MRSA 为 71.4%, 二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。且 MRSA 对多种抗菌剂如 β -内酰胺类、氨基糖苷类、喹诺酮类等药物均耐药。产 ESBLs 的肺炎克雷伯菌和产 AmpC 酶鲍曼不动杆菌在 5 d 第三代头孢菌素治疗后产生率上升到 65.7%

和 44.4%，与治疗前 43.5% 和 28.6% 相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，所以呼吸道感染治疗中应合理使用抗菌剂，以免诱发病原菌的耐药性增强和筛选出高耐药的病原菌，特别是筛选出高耐药的鲍曼不动杆菌，主要由于它们比其他临床致病菌有更强的环境生存能力和从环境中获得外源性耐药基因的能力，即具备了成为“超级细菌”家族后起之秀的能力，而且其发展的势头没有任何停顿减缓的迹象，为下次感染和院内感染的爆发留下隐患^[9-12]。

参考文献

[1] American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia: Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(20): 1730-1754.
 [2] 张秀珍, 主编. 当代细菌检验与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 142.
 [3] 褚海青, 任胜祥, 李惠萍. 下呼吸道标本铜绿假单胞菌感染产 AmpC 酶和 ESBL 酶的研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6(4): 22-26
 [4] 李岩, 王晶, 刘新元, 等. 金黄色葡萄球菌 3 年耐药性变迁研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(11): 112-113.
 [5] 罗燕萍, 张秀菊, 徐雅萍, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的分布及耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(1): 101-103.

[6] Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *P. aeruginosa*[J]. Arch Intern Med, 2002, 162(10): 1849-1858.
 [7] 杨启文, 徐英春, 陈民钧, 等. 2005-2007 年全国 15 家医院耐药菌研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(39): 2753-2758.
 [8] American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated, Ventilator associated and Healthcare associated, and Healthcare associated Pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(6): 388-416.
 [9] Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, et al. Multi-drug resistant Acinetobacter infection mortality rate and length of hospitalization[J]. Emerg Infect Dis, 2007, 13(6): 97-103.
 [10] Vila J, Pachon J. Therapeutic option for Acinetobacter baumannii infections[J]. Exper Opin Pharmacother, 2008, 9(4): 587-599.
 [11] Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. Acinetobacter baumannii a universal threat to public health[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(2): 106-119.
 [12] Perez F, Hujer AM, Hujer KM, et al. Global Challenge of Multi-drug resistant Acinetobacter baumannii[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(7): 3471-3484.

(收稿日期: 2010-05-10)

(上接第 456 页)

断早期 DN 患者, 对 T2DN 的防治和预后也有积极的意义。

参考文献

[1] Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CK. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patient[J]. Diabetes Metabol Rev, 1988, 4(5): 453-483.
 [2] 曾爱源, 蒋静子, 唐永刚, 等. 血清脂蛋白 a、纤维蛋白原、D-二聚体水平与急性缺血性脑卒中患者的相关分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2007, 17(5): 349.
 [3] 林宏初, 吴恒莲, 邝明子, 等. 血清 Lp(a) 水平变化与早期糖尿病肾病进展之间关系探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(8): 447-449.
 [4] 张国忠, 张丽华, 杨长青. 血清脂蛋白(a)检测在肾脏疾病诊断中的作用[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(4): 246-247.
 [5] 周光纪, 马丽. 血 Lp(a) 在糖尿病肾病早期诊断中的价值探讨[J]. 实用预防医学, 2006, 13(6): 1439.

[6] 邱谷, 戴世荣, 陈红梅. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 和尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶测定在糖尿病肾损害治疗监测中的作用[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(10): 998-999.
 [7] 班副植, 黄承乐. 血清胱抑素 C 测定的方法学研究进展[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(15): 1299-1300.
 [8] 顾峻菱, 徐勇, 钟海花, 等. Cystatin C 在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 重庆医学, 2006, 35(10): 896-897.
 [9] 罗佩珏. 血清胱抑素 C 检测在评价糖尿病肾病中的应用[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(4): 348-349.
 [10] 蒋维, 李淑莲, 罗君. 血清胱抑素 C 对早期肾损伤的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(4): 352-353.
 [11] 沈萍, 张金磊, 胡琼. 胱抑素 C 的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(20): 1768-1771.
 [12] 初照成. 胱抑素 C 在 2 型糖尿病不同肾损害期的变化[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(11): 1070-1071.

(收稿日期: 2010-05-04)

2010 年美国综合大学医学院排名

《美国新闻和世界报道》杂志按教学质量(学校间评分及所在地方政府评分)、学术研究活动(学校总体和教职员个人)、学员(学员入学前参加医药学院入学测验成绩、本科生课程平均分和申请入学人员接受率)及教学资源对各综合大学的医学院进行了排名, 排名前十位的大学依次是: 1. 哈佛大学, 2. 宾夕法尼亚大学, 3. 约翰霍普金斯大学, 4. 加州大学旧金山分校、华盛顿大学圣路易斯分校, 6. 杜克大学、密歇根大学安娜堡分校、华盛顿大学、耶鲁大学, 10. 哥伦比亚大学。