

• 临床检验研究论著 •

哌拉西林/他唑巴坦耐药大肠埃希菌感染的危险因素分析

张昭勇, 张吉才[△], 杜毅

(湖北医药学院附属太和医院检验部, 湖北十堰 442000)

摘要:目的 探讨住院患者哌拉西林/他唑巴坦(PIP-TAZ)耐药大肠埃希菌感染的危险因素。方法 回顾该院 2011 年 1~12 月, 从不同住院患者标本分离出的 825 株大肠埃希菌的临床资料, 以 PIP-TAZ 敏感株为对照, 分析 PIP-TAZ 耐药株感染的危险因素。结果 Logistic 回归分析表明阿莫西林(AMOX)或阿莫西林/克拉维酸(AMC)的使用($OR=2.058, 95\%CI:1.237\sim3.430$)和 ICU 入住比例($OR=1.871, 95\%CI:1.051\sim3.329$)是 PIP-TAZ 耐药大肠埃希菌感染的独立危险因素。PIP-TAZ 耐药大肠埃希菌感染者的平均住院时间长于敏感株($t=14.1, P<0.05$)。结论 对 AMOX 或 AMC 使用的控制有助于预防 PIP-TAZ 耐药菌感染在住院患者中的扩散。

关键词: 大肠埃希菌; 哌拉西林/他唑巴坦; 抗药性; 细菌; 青霉素酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.21.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)21-2578-03

Analysis of risk factors for piperacillin/tazobactam resistant Escherichia coli infection among hospitalized patients

Zhang Zhaoyong, Zhang Jicai[△], Du Yi

(Department of Clinical Laboratory, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors for piperacillin/tazobactam(PIP-TAZ) resistant Escherichia coli infection among inpatients. **Methods** This study was a retrospective review of clinical data of inpatients in our hospital from January to December 2011. 825 strains of Escherichia coli were isolated from those inpatients' clinical samples respectively. Using the PIP-TAZ sensitivity Escherichia coli strains as the control group, the risk factors for the PIP-TAZ resistant were analyzed. **Results** Logistic regression analysis showed amoxicillin or amoxicillin/clavulanic acid($OR=2.058, 95\%CI:1.237\sim3.430$) and ICU occupancy rate($OR=1.871, 95\%CI:1.051\sim3.329$) were independent risk factors for PIP-TAZ resistance Escherichia coli infection. The duration of hospitalization were longer in the case of infections with PIP-TAZ resistant Escherichia coli than sensitive strains($t=14.1, P<0.05$). **Conclusion** Controlling the use of AMOX or AMC can help prevent the PIP-TAZ resistant Escherichia coli infection spread among inpatients.

Key words: Escherichia coli; piperacillin/tazobactam; drug resistance; bacterial; penicillinase

哌拉西林/他唑巴坦(PIP-TAZ)是半合成抗生素哌拉西林钠盐和 β -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦钠盐组成的注射用复合制剂, 在临床广泛应用于治疗严重的腹腔感染、中性粒细胞减少性发热、呼吸机相关性肺炎, 其治疗效果已经得到广泛的认可^[1]。大肠埃希菌是临床分离的最常见的细菌, 也是引起肺炎、腹腔感染、泌尿系感染和白细胞减少患者感染的主要病原菌, 研究表明 PIP-TAZ 耐药大肠埃希菌在临床分离标本中有增加的现象^[2], 这对该药的使用前景是一个挑战。目前国内对 PIP-TAZ 耐药大肠埃希菌感染的临床预后和危险因素研究较少, 为了能够给 PIP-TAZ 耐药大肠埃希菌感染患者提供及时准确的抗感染治疗, 明确 PIP-TAZ 耐药大肠埃希菌感染或定植患者的感染特征及预后, 笔者进行了回顾性研究, 调查 PIP-TAZ 耐药株的发病率、感染预后, 探讨分析其感染的危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 1~12 月住院患者送检的各类标本(痰液、分泌物、尿液、血液等)中分离的非重复大肠埃希菌 825 株(去除同一患者、同一部位的重复菌株)。对每一例大肠埃希菌感染的患者制作回顾性图表, 通过院内感染数据库获得潜在危险因素的资料, 包括诊断、住院时间长短、年龄、性别、种族、抗生素使用情况、机械通气和伴有的各种慢性疾病, 同时获得每个患者的标本来源及患者的死亡率。

1.2 仪器与试剂 法国生物梅里埃 Vitek2 细菌鉴定仪、抗菌药物纸片、药敏试验培养基(MH 培养基)。

1.3 方法 菌株培养按临床检验操作规程常规方法进行, 用细菌鉴定仪鉴定细菌到种。药物敏感试验采用 K-B 法, 按 CLSI 2010 年版本的标准判断结果。判定大肠埃希菌是否产生超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)采用表型确证试验, 检测青霉素酶采用头孢硝噻吩法。

1.4 统计学处理 应用 WHONET 5.4 软件进行药敏结果初步统计分析。以 739 株 PIP-TAZ 敏感株作为对照组分析 PIP-TAZ 耐药株感染的可能危险因素。采用 SPSS13.0 统计软件进行汇总分析。PIP-TAZ 耐药株相关因素先进行单因素分析(组间率的比较采用 χ^2 检验), 计量资料采用 t 检验, 筛选可能的危险因素。再以所有可能的危险因素作为自变量, 进行多因素非条件 Logistic 回归分析, 计算每个危险因素的 OR 值及其 95%CI, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PIP-TAZ 耐药大肠埃希菌的检测及分析 825 株大肠埃希菌中, 共 86 株(10.4%)对 PIP-TAZ 耐药, 其中 38 株产 ESBLs(44.2%), 48 株产高水平的青霉素酶(55.8%)。PIP-TAZ 耐药组与对照组单因素比较分析显示 AMOX 或 AMC 使用差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。平均住院时间 PIP-TAZ 耐药组为(24 ± 10.6)d, 敏感组为(18 ± 9.2)d, 差异有统计学意义。

[△] 通讯作者, E-mail: 787593661@qq.com.

义($t=14.1, P<0.05$)。

2.2 PIP-TAZ 耐药大肠埃希菌感染的 Logistic 回归分析 通

过对相关因素进行多因素非条件 Logistic 回归分析,结果显

示,AMOX 或 AMC 使用及 ICU 入住是 PIP-TAZ 耐药大肠埃

希菌感染发生的危险因素,见表 2。

表 1 PIP-TAZ 耐药组与敏感组大肠埃希菌单因素比较分析

项目		PIP-TAZ 耐药组($n=86$)		PIP-TAZ 敏感组($n=739$)		统计结果
		例数(n)	所占比例(%)	例数(n)	所占比例(%)	
性别	男	40	46.5	389	52.6	$P>0.05$
	女	46	53.5	350	47.3	$P>0.05$
感染类型	社区感染	7	8.1	81	11.0	$P>0.05$
	医院感染	79	91.9	658	89.0	/
侵入性操作	尿路引流	12	14.0	107	14.5	$P>0.05$
	静脉导管	8	9.3	87	11.8	$P>0.05$
	机械通气	20	23.3	113	15.3	$P>0.05$
基础疾病	呼吸衰竭	5	5.8	57	7.7	$P>0.05$
	神经损伤	3	3.5	27	3.7	$P>0.05$
	糖尿病	8	9.3	92	12.4	$P>0.05$
	心血管疾病	14	16.3	184	24.9	$P>0.05$
	肾功能不全	6	7.0	44	6.0	$P>0.05$
	既往抗菌药物使用	29	33.7	235	31.8	$P>0.05$
	喹诺酮类	29	33.7	235	31.8	$P>0.05$
	头孢菌素类	41	47.7	298	40.3	$P>0.05$
	氨基糖苷类	16	18.6	186	25.2	$P>0.05$
	AMOX 或 AMC	24	27.9	117	15.8	$P<0.01$

/:无数据。

表 2 PIP-TAZ 耐药大肠埃希菌危险因素的 Logistic 回归分析

风险因素	PIP-TAZ 耐药组 (n)	PIP-TAZ 敏感组 [$n=739, n$]	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄大于 65 岁	36	327	0.178	0.673	0.907	0.577~1.426
性别(男)	40	389	1.157	0.282	0.782	0.500~1.224
混合感染	12	98	0.032	0.858	1.061	0.556~2.023
多部位分离细菌	21	154	0.590	0.442	1.227	0.727~2.071
机械通气及导尿	32	206	3.266	0.071	1.533	0.962~2.443
社区感染	7	81	0.643	0.422	0.720	0.321~1.613
医院感染	79	658	0.643	0.423	1.390	0.620~3.112
三代头孢菌素类	41	298	1.717	0.190	1.348	0.861~2.110
氨基糖苷类	16	186	1.793	0.181	0.680	0.385~1.199
喹诺酮类	29	235	0.131	0.718	1.091	0.680~1.751
联合用药	10	129	1.865	0.172	0.622	0.313~1.236
PIP-TAZ	11	64	1.588	0.208	1.547	0.782~3.061
AMOX 或 AMC	24	117	7.917	0.005	2.058	1.237~3.430
肾功能不全	6	44	0.141	0.707	1.185	0.490~2.867
呼吸衰竭	5	57	0.399	0.527	0.739	0.288~1.896
神经损伤	3	27	0.006	0.938	0.953	0.283~3.210
糖尿病	8	92	0.715	0.398	0.721	0.337~1.542
心血管疾病	14	184	3.133	0.077	0.587	0.323~1.065
死亡率	2	21	0.076	0.783	0.814	0.188~3.533
ICU 入住比例	17	86	4.655	0.031	1.871	1.051~3.329

3 讨 论

回顾分析本院 2011 年 1~12 月临床分离大肠埃希菌耐药情况,10.4%(86/825)对 PIP-TAZ 表现为耐药,该结果较李丽等^[3]报道的 5.6%稍高,这可能与本院大肠埃希菌产 ESBLs 比例较高有关。Meybeck 等^[4]研究发现 PIP-TAZ 耐药大肠埃希菌最主要的耐药机制是产高水平青霉素酶,而本研究中产 ESBLs 比例较高,这可能由于产 ESBLs 大肠埃希菌在本院较为流行^[5]。需要指出的是,本研究中没有用任何分子生物学的方法来进一步明确不同的青霉素酶类型,而只使用了表型分析,这有待于进一步的研究。

抗生素使用对耐药菌株的筛选作用是引起耐药菌株感染的一个重要因素。非条件 Logistic 回归分析既往抗菌药物使用情况发现,近期使用 AMOX 或 AMC 是 PIP-TAZ 耐药株大肠埃希菌感染的一个独立危险因素(OR=2.708,95%CI:1.701~4.312),该结果表明 AMOX 使用对大肠埃希菌的选择压力有利于筛选出产青霉素酶株,从而导致 PIP-TAZ 耐药株的大量产生,这与 Mohammadi 等^[6]的报道一致,但是该报道并未阐明这一独立危险因素的原因。ICU 入住是感染 PIP-TAZ 耐药大肠埃希菌的另一个危险因素,这主要因为 ICU 患者住院时间长,患者发生院内感染的机会高,接触耐药菌的机会多,病原菌耐药情况就更严重^[7]。

以往的多个研究表明,大肠埃希菌的某些耐药表型与患者死亡率有明显相关性,如产生 ESBLs、NDM-1 和喹诺酮类耐药株均具有更高的死亡率^[8-10]。但是,在本研究中并没有发现感染 PIP-TAZ 耐药表型的大肠埃希菌对患者临床预后有任何影响。可能是由于临床首次选择 PIP-TAZ 作为经验用药的比例较少,头孢菌素类药物在本院通常是经验用药的首选(如头孢噻肟钠),而头孢类药物对 PIP-TAZ 有不同耐药表型的大肠埃希菌的敏感性未发现有明显的差异,较少出现经验治疗失败而延误病情。另外值得注意的是 PIP-TAZ 目前主要推荐用于严重社区获得性腹腔感染和院内腹腔感染,而这类感染在临床感染比例相对较少。

通过病例对照研究发现 PIP-TAZ 耐药大肠埃希菌感染患者平均住院时间明显长于敏感株,耐药株和敏感株感染患者死亡率未见明显差异。AMOX 或 AMC 使用对产高水平青霉素酶或者 ESBLs 的筛选和诱导作用是 PIP-TAZ 耐药大肠埃希菌感染的一个独立危险因素,加强对这一危险因素的控制有助

于预防耐药菌株感染的扩散。

参考文献

[1] American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4):388-416.

[2] Eagye KJ, Kuti JL, Sutherland CA, et al. In vitro activity and pharmacodynamics of commonly used antibiotics against adult systemic isolates of Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa at forty US hospitals[J]. Clin Ther, 2009, 31(11):2678-2688.

[3] 李丽, 田磊, 陈中举, 等. 卫生部全国细菌耐药监测网 2010 年中南地区细菌耐药性监测[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 327(12):940-947.

[4] Meybeck A, Ricard JD, Barnaud G, et al. Incidence and impact on clinical outcome of infections with piperacillin/tazobactam resistant Escherichia coli in ICU: aretrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2008, 8(67):1-7.

[5] 吕军, 杨宏伟, 彭敬红, 等. 2009 年十堰太和医院细菌耐药性监测[J]. 郧阳医学院学报, 2010, 29(3):212-216.

[6] Mohammadi I, Ploin D, Duperret S, et al. Risk factors for Escherichia coli in ICU patients: a clinical study[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(7):1164-1168.

[7] 李晓婕, 黄绍华. 临床常见细菌和 ICU 院内感染病原菌分布及耐药性的对比分析[J]. 重庆医学, 2011, 40(1):59-61.

[8] Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60(5):913-920.

[9] Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(9):597-602.

[10] 孙康德, 冯志磊, 虞中敏, 等. 质粒介导的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐喹诺酮类药物的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(6):635-637.

(收稿日期:2012-05-09)

(上接第 2577 页)

2002, 46(2):522-532.

[8] Van Der Veen BS, De Winther MPJ. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(11):2899-2937.

[9] Taysi S, Polat F, Gul M, et al. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2002, 21(5):200-204.

[10] Kageyama Y, Takahashi M, Nagafusa T, et al. Etanercept reduces the oxidative stress marker levels in patients with rheumatoid ar-

thritis[J]. Rheumatol Int, 2008, 28(3):245-251.

[11] Ostrakhovitch EA, Afanas'ev IB. Oxidative stress in rheumatoid arthritis leukocytes: suppression by rutin and other anti-oxidants and chelators[J]. Biochem Pharmacol, 2001, 62(6):743-746.

[12] Snir O, Widhe M, Hermansson M, et al. Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(1):44-52.

[13] 刘斌, 刘春霞, 张虹. 探讨 CCP-Ab、AKA、RF 在类风湿关节炎中的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(16):1839-1840.

(收稿日期:2012-05-09)