

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.11.015

· 论 著 ·

碳青霉烯类抗生素暴露对老年重症肺炎多重耐药菌检出率及预后的影响

马 爽, 张 芸, 王世富, 张汝敏, 王 雷, 王守君, 吴洪霞

(淄博市中心医院, 山东 淄博 255036)

[摘要] **目的** 探讨碳青霉烯类抗生素暴露对老年重症肺炎多重耐药菌(MDRO)检出率及预后的影响。**方法** 回顾性调查 2014 年 2 月—2016 年 2 月某院重症医学科收治的老年重症肺炎患者。根据是否存在碳青霉烯类抗生素暴露分为 A 组(碳青霉烯暴露组)、B 组(非碳青霉烯暴露组)。A 组患者再依据碳青霉烯类抗生素暴露时间分为 2 个亚组, A1 组:应用碳青霉烯类抗生素时间 >7 d 的患者; A2 组:应用碳青霉烯类抗生素时间 ≤ 7 d 的患者。对各组患者 MDRO 检出率、机械通气日数、入住 ICU 日数及 28 d 病死率进行比较分析。**结果** 共纳入患者 86 例, 其中男性 57 例, 女性 29 例; 年龄 65~92 岁, 平均年龄(80.12 \pm 10.45)岁。A 组 40 例, B 组 46 例; A1 组 24 例, A2 组 16 例。A 组 MDRO 检出率为 65.00%, B 组为 36.96%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组患者比较, A 组的机械通气日数、入住 ICU 日数、28 d 病死率均高于 B 组, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。A1 组的 MDRO 检出率为 75.00%, 高于 A2 组的 43.75% ($P<0.05$); A1 组的机械通气日数为(7.69 \pm 2.22)d, 高于 A2 组的(6.34 \pm 1.56)d ($P<0.05$); A1、A2 组 28 d 病死率及入住 ICU 日数比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 碳青霉烯类抗生素暴露可增加 MDRO 感染的发生, 特别是非发酵菌的定植或感染, 且延长了患者机械通气日数及入住 ICU 日数, 影响患者预后。

[关键词] 碳青霉烯类抗生素暴露; 多重耐药菌; 重症肺炎; 预后**[中图分类号]** R181.3⁺2 R563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)11-1056-04

Effect of carbapenem exposure on isolation rate of multidrug-resistant organisms and prognosis of elderly patients with severe pneumonia

MA Shuang, ZHANG Yun, WANG Shi-fu, ZHANG Ru-min, WANG Lei, WANG Shou-jun, WU Hong-xia (Central Hospital of Zibo, Zibo 255036, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of carbapenem exposure on isolation rate of multidrug-resistant organisms(MDROs) and prognosis of elderly patients with severe pneumonia. **Methods** Elderly patients with severe pneumonia and admitted to the intensive care unit in a hospital between February 2014 and February 2016 were investigated retrospectively. According to whether there was carbapenem exposure, patients were divided into group A(carbapenem exposure group) and group B(carbapenem non-exposure group). Patients in group A were subdivided into two subgroups according to exposure time of carbapenems, group A1 received carbapenems for >7 days, group A2 received carbapenems for ≤ 7 days. The isolation rates of MDROs, mechanical ventilation days, length of stay in ICU, and 28-day mortality among groups were compared and analyzed. **Results** A total of 86 patients were enrolled in the investigation, 57 were males and 29 were females; the average age was(80.12 + 10.45) years (range: 65 - 92 years). There were 40 cases in group A, 46 in group B; 24 cases in group A1, and 16 in group A2. The isolation rates of MDROs in group A and group B were 65.00% and 36.96% respectively, difference was statistically significant($P<0.05$); Comparison between two groups of patients revealed that mechanical ventilation days, length of stay in ICU, and 28-day mortality in group A were all higher than group B, difference was statistically significant(all $P<0.05$); the isolation rates of MDROs in group A1 was higher than group A2 (75.00% vs

[收稿日期] 2016-11-05

[作者简介] 马爽(1968-), 女(汉族), 山东省淄博市人, 副主任医师, 主要从事重症感染、呼吸支持等相关研究。

[通信作者] 马爽 E-mail: icumashuang@163.com

43.75%, $P < 0.05$); mechanical ventilation days of group A1 was higher than group A2 ($[7.69 \pm 2.22]$ d vs $[6.34 \pm 1.56]$ d, $P < 0.05$); 28-day mortality and length of stay in ICU between group A1 and A2 were not significantly different (both $P > 0.05$). **Conclusion** Carbapenem exposure can increase the occurrence of MDRO infection, especially the non-fermentative bacterial colonization or infection, and prolong the mechanical ventilation days and length of stay in ICU, thus affect the prognosis of patients.

[**Key words**] carbapenem exposure; multidrug-resistant organism; severe pneumonia; prognosis

[Chin J Infect Control, 2017, 16(11): 1056 - 1059]

老年患者基础疾病多,免疫力下降,易合并感染,且多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)的感染发病率较高,延长了患者住院时间,增加病死率,增加社会、家庭的经济负担。怎样采取预防控制措施,减少 MDRO 的定植与感染是临床工作中应该重视的问题。本文对碳青霉烯类抗生素暴露对老年重症肺炎患者下呼吸道标本 MDRO 检出率及预后的影响进行分析,为临床合理应用抗菌药物,减少 MDRO 的感染提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2014 年 2 月—2016 年 2 月某院重症医学科收治的老年重症肺炎患者。纳入标准:年龄 ≥ 65 岁;符合重症肺炎的诊断标准^[1];留置人工气道,行机械通气治疗;留取到合格的下呼吸道标本。排除标准:未能获取下呼吸道标本的细菌学资料;既往 MDRO 定植患者;既往 90 d 内曾应用替加环素的患者;既往 90 d 内曾入住重症监护病房(ICU)的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 数据采集 回顾性调查患者病历资料,调查入选患者入科前 90 d 内碳青霉烯类抗生素(包括亚胺培南/西司他丁、美罗培南等)应用情况。根据是否存在碳青霉烯类抗生素暴露分为 A 组(碳青霉烯暴露组)、B 组(非碳青霉烯暴露组)。A 组患者再依据碳青霉烯类抗生素暴露时间分为 2 个亚组, A1 组:应用碳青霉烯类抗生素时间 > 7 d 的患者; A2 组:应用碳青霉烯类抗生素时间 ≤ 7 d 的患者。记录入选患者的年龄、性别、基础疾病、APACHE II 评分、碳青霉烯类抗生素暴露情况、入科后下呼吸道分泌物细菌学资料、机械通气日数、入住 ICU 日数及 28 d 病死率。

1.2.2 标本采集及培养 在应用抗菌药物之前,经人工气道在纤支镜直视下获取下呼吸道分泌物标本。首先进行涂片镜检,以白细胞 > 25 个/低倍镜视

野、鳞状上皮细胞 < 10 个/低倍镜视野为合格标本。标本接种和病原菌分离严格按照卫生部《全国临床检验操作规程》(第 3 版)^[2] 进行。采用 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪及配套试剂进行菌种鉴定及药敏试验。

1.2.3 MDRO 的判定 根据 MDR、XDR、PDR 多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议判定^[3]。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件包进行统计分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,均数比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 共纳入患者 86 例,其中男性 57 例,女性 29 例;年龄 65~92 岁,平均年龄(80.12 \pm 10.45)岁。A 组 40 例, B 组 46 例; A1 组 24 例, A2 组 16 例。A、B 组患者的性别、年龄、APACHE II 评分、基础疾病等比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。A1、A2 两亚组患者性别、年龄、APACHE II 评分、基础疾病等比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 MDRO 检出率、机械通气时间、入住 ICU 时间及 28 d 病死率比较 MDRO 检出率 A 组为 65.00%,其中鲍曼不动杆菌 13 例、铜绿假单胞菌 7 例、肺炎克雷伯菌 2 例、嗜麦芽窄食单胞菌 2 例、奇异变形杆菌 1 例、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 1 例。另外,合并检出酵母样真菌 5 例。检出的 13 例鲍曼不动杆菌及 7 例铜绿假单胞菌均为碳青霉烯类耐药菌。28 d 病死率 A 组为 32.50%。MDRO 检出率 B 组为 36.96%,其中鲍曼不动杆菌 7 例,铜绿假单胞菌 5 例,肺炎克雷伯菌 3 例,洋葱伯克霍尔德菌 1 例,嗜麦芽窄食单胞菌 1 例,合并检出酵母样真菌 2 例。其中,7 例鲍曼不动杆菌、1 例洋葱伯克霍尔德菌及 3 例铜绿假单胞菌为碳青霉烯类耐药菌。28 d 病死率 B 组为 19.57%。两组患者比

较, A 组的 MDRO 检出率、机械通气日数、入住 ICU 日数、28 d 病死率均高于 B 组, 差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。A1 组的 MDRO 检出率及

机械通气日数均高于 A2 组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。A1、A2 组 28 d 病死率及入住 ICU 日数比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

表 1 患者基本情况比较

Table 1 Comparison of general condition of patients

因素	A、B 组患者比较				A1、A2 组患者比较			
	A 组(n=40)	B 组(n=46)	χ^2/t	P	A1 组(n=24)	A2 组(n=16)	χ^2/t	P
性别(男/女)	28/12	31/15	0.068	0.795	17/7	11/5	0.020	0.888
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	81.07 \pm 6.89	78.39 \pm 7.55	1.712	0.091	81.4 \pm 6.64	82.8 \pm 5.36	0.680	0.501
APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	19.59 \pm 2.26	19.15 \pm 2.35	0.888	0.377	19.83 \pm 1.78	20.52 \pm 2.65	0.979	0.334
基础疾病(例数)			0.677	0.954			0.155	0.997
COPD	12	11			8	4		
糖尿病	10	13			6	4		
冠心病	13	15			8	5		
脑血管疾病	5	5			3	2		
其他基础疾病	3	2			2	1		

表 2 患者 MDRO 检出率、机械通气时间、入住 ICU 日数及 28 d 病死率比较

Table 2 Comparison of MDRO isolation rate, mechanical ventilation days, length of stay in ICU, and 28-day mortality in patients

项目	A、B 组患者比较				A1、A2 组患者比较			
	A 组(n=40)	B 组(n=46)	χ^2/t	P	A 组(n=24)	B 组(n=16)	χ^2/t	P
MDRO 检出率(%)	65.00	36.96	6.73	0.009	75.00	43.75	4.000	0.046
机械通气日数(d)	7.25 \pm 2.04	5.87 \pm 2.25	2.963	0.004	7.69 \pm 2.22	6.34 \pm 1.56	2.101	0.042
入住 ICU 日数(d)	9.74 \pm 3.10	7.93 \pm 3.14	2.663	0.009	9.96 \pm 2.24	9.25 \pm 3.92	0.705	0.485
28 d 病死率(%)	32.50	19.57	4.333	0.037	33.33	31.25	0.019	0.890

3 讨论

碳青霉烯类抗生素是非典型 β -内酰胺类抗生素, 对大多数革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌、厌氧菌均有较强的抗菌活性, 因抗菌活性强、抗菌谱广, 已经成为治疗严重细菌感染最主要的抗菌药物之一, 是治疗重症感染“重锤猛击”策略中重要的“武器”。碳青霉烯类抗生素暴露是指患者既往 90 d 内使用过碳青霉烯类抗生素, 并超过 5 d^[4]。由于碳青霉烯类抗生素为广谱抗生素, 对患者个体生态产生巨大影响, 导致菌群失调, 在抗菌药物选择压力下, 筛选或诱导出耐药菌株, 特别是 MDRO 显著增加。薛欣盛等^[5]报道呼吸机相关肺炎患者 MDRO 感染的发生与抗菌药物用量相关, 随着碳青霉烯类抗生素处方量的减少, MDRO 鲍曼不动杆菌的检出率降低。翁绳风等^[6]亦报道使用碳青霉烯类抗生素是老年患者 MDRO 肺部感染的危险因素之一, 且鲍曼不动杆菌检出率较高。

耐药, 例如产生灭活酶、抗菌药物作用靶位改变、改变细菌外膜通透性、主动泵出系统以及产生生物被膜等。细菌暴露于碳青霉烯类抗生素后, 产生对该类抗生素多重机制的耐药并与其他 β -内酰胺类、喹诺酮类、氨基糖苷类等抗菌药物产生广泛的交叉耐药^[7-9]。碳青霉烯酶, 包括 A、B、D 类。其中 B 类碳青霉烯酶为金属 β -内酰胺酶(metallo- β -lactamase, MBL), 可被金属螯合剂(EDTA)所抑制, 由染色体、质粒或转座子介导。MBL 底物谱广, 不仅耐受 β -内酰胺酶抑制剂而且水解能力强, 能有效水解除氨曲南以外的几乎所有 β -内酰胺类抗生素, 是目前已知的最强的 β -内酰胺酶; 另外, 碳青霉烯类抗生素的结合位点 PBPs 基因发生变异而导致蛋白改变、产 ESBLs 酶或高产 AmpC 酶联合外膜孔蛋白缺失或减少, 主动外排系统以及生物膜的形成等, 均可导致对碳青霉烯类及其他种类抗生素的交叉耐药。文献^[10]报道, ICU 病房的患者使用美罗培南和亚胺培南/西司他丁单药经验性治疗严重感染后, 可发生以嗜麦芽窄食单胞菌及铜绿假单胞菌为主的非发酵革兰阴性菌、以表皮葡萄球菌及耐甲氧西林金黄色葡

细菌在抗菌药物选择压力下通过多种途径产生

萄球菌为主的革兰阳性菌感染及以假丝酵母菌为主的真菌感染。并且,碳青霉烯类抗生素的应用是铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌非发酵菌等耐药的主要风险因子^[10-13]。

本研究显示碳青霉烯类抗生素暴露可增加 MDRO 的检出率,A 组 MDRO 检出率高于 B 组,菌种以非发酵菌为主,主要为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌等,与以上文献报道一致,导致机械通气日数、入住 ICU 日数延长,28 d 病死率升高。另外,亚组分析结果提示,随着碳青霉烯类抗生素暴露时间的延长,MDRO 检出率随之增加,机械通气日数延长。因此,重症感染初始应用广谱的抗菌药物“重锤猛击”,但应及时根据微生物检测结果降阶梯治疗。暴露时间越长,意味着暴露量越大,MDRO 感染发病率越高。因此,应结合患者感染部位、病原微生物结果、影像学特点,正确规范的应用抗菌药物,防止碳青霉烯类广谱抗菌药物的滥用,导致 MDRO 的定植或感染,影响患者预后,特别是对于免疫力下降或受损的特殊人群,尤应关注。但是,本研究亚组分析显示碳青霉烯类抗生素暴露时间对患者入住 ICU 日数及 28 d 病死率的影响无统计学意义,考虑有以下原因:患者高龄、基础疾病多等均可影响入住 ICU 的日数,并影响预后。另外,因样本量偏少,且本组入选病例抗菌药物暴露以抗革兰阴性杆菌为主,部分病例碳青霉烯类抗生素暴露,故本文未涉及其他抗菌药物对耐药菌检出率的影响。仍需进一步扩大样本量继续探究。

[参 考 文 献]

[1] Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. 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(7): 1730 - 1754.

- [2] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程(第三版)[M]. 南京:东南大学出版社, 2006:715 - 920.
- [3] 李春辉, 吴安华. MDX、XDR、PDR 多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(1): 62 - 64.
- [4] Ben-David D, Masarwa S, Navon-Venezia S, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in post-acute-care facilities in Israel[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2001, 32(9): 845 - 853.
- [5] 薛欣盛, 王波, 邓丽静, 等. 碳青霉烯类抗生素处方限制策略对呼吸机相关性肺炎多重耐药鲍曼不动杆菌发生率的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(4):234 - 236.
- [6] 翁绳凤, 李智勇. 老年患者多重耐药菌肺部感染危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(10):701 - 703, 707.
- [7] 李坚, 刘哲音, 宋海生. 碳青霉烯类抗生素耐药机制的研究进展[J]. 中国当代医药, 2015, 22(26):18 - 21.
- [8] 何志强, 段金菊, 赵生芳. 喹诺酮类药物与碳青霉烯类药物之间的交叉耐药性和泛耐药性的研究[J]. 中国药物与临床, 2009, 9(12):1166 - 1168.
- [9] 李世杰, 郭瑞娟, 邢广栋. 碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌的耐药机制探讨[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(8):623 - 627.
- [10] Verwaest C, Belgian Multicenter Study Group. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit[J]. Clin Microbiol Infect, 2000, 6(6): 294 - 302.
- [11] Troillet N, Samore MH, Carmeli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns [J]. Clin Infect Dis, 1997, 25(5): 1094 - 1098.
- [12] Zavasckia AP, Cruz RP, Goldani LZ. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients[J]. J Hosp Infect, 2005, 59(2): 96 - 101.
- [13] 移小峰, 高建瓴, 詹英, 等. 重症监护室多重耐药鲍曼不动杆菌感染的危险因素分析[J]. 中国医药, 2012, 7(12):1600 - 1602.

(本文编辑:陈玉华)