

# 亚胺培南治疗老年重症下呼吸道感染 56 例临床分析

方保民 孙铁英 缪竞智 (卫生部北京医院 北京 100730)

**摘要:**目的 评价亚胺培南/西司他丁钠盐治疗老年重症下呼吸道感染的疗效、细菌耐药及安全性。方法 采用回顾性研究,用亚胺培南/西司他丁钠盐治疗呼吸重症监护室(RICU)老年重症下呼吸道感染 56 例,观察疗效、细菌耐药及安全性。结果 用药后临床有效率、临床痊愈率、细菌阴转率和细菌清除率依次为 91.2%、82.4%、76%、73.8%;102 株细菌高敏率、敏感率和耐药率分别为 72.4%、79.4%、20.6%, 出现不良反应 13 例,其中 4 例腹泻、6 例并发真菌感染,1 例肠道难辨梭状芽孢杆菌感染,未发现其它副作用。结论 亚胺培南/西司他丁钠盐是一个安全、有效的治疗老年重症下呼吸道感染的抗菌药物,但因耐药菌株也在不断增加,因此应密切监测致病菌耐药性的产生和变化,及时调整治疗方案。

**关键词:**亚胺培南/西司他丁;下呼吸道感染;重症;老年;临床疗效

中图分类号:R978.1

文献标识码:A

文章编号:1672-3384(2003)-03-0010-04

## Clinical study of imipenem in treatment of the elderly patients with severe lower respiratory tract infections

FANG Bao-min, SUN Tie-ying, MIAO Jing-zhi (Beijing Hospital Beijing 100730)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To evaluate the efficacy and safety and antimicrobial resistance of imipenem/cilastatin(Tienam) for the treatment of elderly patients with seriously lower respiratory tract infection. **METHODS** A total of 56 patients with seriously lower respiratory tract infection in RICU were treated with imipenem/cilastatin (Tienam)(1.0% ~ 1.5g/d iv q12h or q8h) in an open clinical study. **RESULTS** The total efficacy rate of imipenem/cilastatin(Tienam) was 91.2%. with cure rate of 76%. Bacteria elimination rates were 73.8%. The high sensitive rate was 72.4%. The moderate sensitive rate was 23.2%(13/56). **CONCLUSION** The study shows that imipenem/cilastatin(Tienam) is well tolerated and effective in treating seriously lower respiratory tract infection of elderly patients.

**KEY WORDS:** imipenem/cilastatin(Tienam); lower respiratory tract infection; seriously; elderly; clinical efficacy; antimicrobial sensitivity tests

随着医学的发展,器官的移植、介入性诊疗措施以及广谱抗生素的应用,细菌耐药性不断变迁,医院感染(特别是重症监护室(ICU)重症下呼吸道感染)已成为当前医学发展中的重要问题之一。而老年人又是重症下呼吸道感染易感人群,且常因患有多种疾病、机体免疫力低下、病程长、治疗困难、预后差,因此在老年人重症下呼吸道感染治疗时选择高效、副作用小的抗菌药物至关重要。本文就我院 RICU1997 年 7 月至 2001 年 4 月期间应用默沙东公司生产的亚胺培南/西司他丁(Tmipenem/cilastatin, Tienam)治疗住 RICU56 例老年重症下呼吸道感染的临床疗效、毒副作用及抗菌活性进行分析,探讨其应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

56 例患者均符合重症下呼吸道感染的诊断标准。其中男性 45 例,女性 11 例,年龄 62 ~ 93 岁。平均年龄(75.5±7.5)岁。全部病例均有 2 ~ 5 种基础疾病,包括肺癌术后复发、支气管扩张、重症肺炎、慢性阻塞性肺病(COPD)合并呼吸衰竭、高血压病、2 型糖尿病、老年性痴呆、巴金森氏病等。其中有两

种疾病 32 例,3 种或 3 种以上者 24 例。

### 1.2 方法

56 例患者中 15 例为开始应用亚胺培南/西司他丁,41 例在应用亚胺培南/西司他丁前均应用过其他抗生素(包括三代头孢菌素、头孢哌酮/舒巴坦、左氧氟沙星及氨基糖甙类等),经 3 ~ 5 d 治疗无效或药敏示亚胺培南/西司他丁敏感者用药。全部病例静脉滴注亚胺培南/西司他丁期间均停用其他抗生素。用药量 1.0 ~ 1.5g/d,疗程 5 ~ 15 d,平均(8±3) d。12 例应用亚胺培南/西司他丁滴注 0.5g 溶于生理盐水 100mL 中 30min 内滴注每 12h 给药 1 次。44 例 0.5g, q8h。用药量可依肾功能酌情增减。逐日观察病人的症状、体征,登记入表。治疗前后做血常规、尿常规、血生化及胸部 X 线检查。若培养分离到病原菌,则做纸片法药物敏感试验。对病例进行临床、细菌学疗效评价及不良反应分析与二重感染的发生情况。

### 1.3 疗效判断标准

1.3.1 临床疗效判断标准 痊愈:症状、体征、微生物学及化验检查四项均恢复正常者;显效:以上四项中有一项未完全恢复正常者;进步:用药后病情有所

好转,但不够明显者;无效;用药后病情无好转或加重者。痊愈及显效合称有效。

1.3.2 细菌学疗效评价标准 在治疗前后分别进行细菌分离鉴定,治疗前统计细菌药敏试验;按清除、部分清除、未消除、替换进行评价。

1.3.3 药物敏感试验标准 高度敏感:抑菌环直径  $\geq 21$  mm;中度敏感:抑菌环直径 16 ~ 20 mm;耐药:抑菌环直径  $\leq 15$  mm。高度敏感和中度敏感合称为敏感。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 软件包进行统计学处理。

2 结果

2.1 临床疗效评价

亚胺培南/西司他丁治疗重症下呼吸道细菌感染的疗效见表 1。

56 例患者经静脉注射亚胺培南/西司他丁治疗后痊愈 49 例,显效 4 例,无效 1 例,痊愈率为 82.4%,总有效率 91.2%。

2.2 细菌学评价见表 2、表 3

表 2 细菌学疗效统计表

菌名	株数	清除	部分清除	未消	替换
金黄色葡萄球菌	6	4	0	1	1
表皮葡萄球菌	4	4	0	0	0
大肠杆菌	8	8	0	0	0
肺炎克雷白杆菌	12	10	0	1	1
产酸克雷白杆菌	2	1	0	1	0
绿脓假单胞杆菌	43	32	3	7	1
鲍曼不动杆菌	18	17	0	0	1
嗜麦芽假单胞菌	8	0	0	7	1
脑膜炎败血黄杆菌	2	0	0	1	1
合计	103	76	3	18	6

56 例病人中,53 例得到治疗前后细菌培养结果,治疗前共培养出细菌 103 株,有革兰氏阳性球菌,其中金黄色葡萄球菌 6 株;表皮葡萄球菌 4 株;有革兰氏阴性杆菌,其中以绿脓杆菌最多为 43 株,余依次为鲍曼不动杆菌 18 株。肺炎克雷白杆菌 12 株,产酸克雷白杆菌 2 株,嗜麦芽假单胞菌为 8 株,脑膜炎败

表 3 药物敏感试验结果

菌名	敏感株数	高敏	中敏	耐药
金黄色葡萄球菌	5	4	0	1
表皮葡萄球菌	4	4	0	0
大肠杆菌	8	8	0	0
肺炎克雷白杆菌	12	12	0	0
产酸克雷白杆菌	2	1	1	0
绿脓假单胞杆菌	43	28	6	9
鲍曼不动杆菌	18	17	0	1
嗜麦芽假单胞菌	8	0	0	8
脑膜炎败血黄杆菌	2	0	0	2
合计	102	74	7	21

血黄杆菌 2 株。经亚胺培南/西司他丁治疗后细菌转阴性 76 株,替换 6 株,未消 18 株。其中嗜麦芽假单胞菌无一株清除;余持续阳性以绿脓杆菌为主,其细菌清除率为 74.4%(32/43)。总细菌清除率为 73.8%(76/103),细菌清除率 76%(76/100)。

102 株细菌中均做药敏试验,其中高度敏感株,有革兰氏阳性球菌,其中金黄色葡萄球菌株 4 例;表皮葡萄球菌 4 株;有革兰氏阴性杆菌,其中以绿脓杆菌最多为 28 株,余依次为鲍曼不动杆菌 17 株,肺炎克雷白杆菌 12 株,产酸克雷白杆菌 1 株(见表 3)。耐药 21 例,金黄色葡萄球菌株 1 例,其仅对万古霉素敏感;绿脓假单胞杆菌 9 例,耐药率为 20.93%,鲍曼不动杆菌 1 例,对嗜麦芽假单胞菌和脑膜炎败血黄杆菌均耐药。嗜麦芽假单胞菌和脑膜炎败血黄杆菌有 5 株对磺胺类药物、替卡西林+克拉维酸敏感;1 株对头孢他啶、阿米卡星敏感,2 株对环丙沙星、头孢哌酮/舒巴坦敏感。高敏率为 72.4%(74/102),敏感率为 79.4%(81/102),耐药率 20.6%(21/102)。

2.3 安全性评价

56 例患者中 4 例用亚胺培南/西司他丁后出现腹泻,3 例大便培养为念珠菌生长,1 例大便培养为难辨梭状芽孢杆菌。有 5 例用亚胺培南/西司他丁 7 天后痰中找到真菌和真菌孢子。其余患者均无恶心、呕吐等胃肠道症状及皮疹,亦未发现有肝肾功能损害及中枢神经系统等其它副作用。

表 1 临床疗效统计表

疾病	例数	痊愈	显效	进步	无效	痊愈率%	有效率%
COPD行机械通气	34	28	3	2	1		
支气管扩张	11	10	1	0	0		
重症肺炎	5	5	0	0	0		
肺癌术后复发	1	1	0	0	0		
老年性痴呆	2	2	0	0	0		
巴金森氏病	3	3	0	0	0		
总计	56	49	4	2	1	82.35	91.17

### 3 讨论

抗生素治疗细菌感染越来越突出的问题是细菌不断增强的耐药性。耐药菌产生的  $\beta$  内酰胺酶对  $\beta$  内酰胺类抗生素的临床应用产生很大影响。近年来在呼吸重症监护室由于呼吸机的广泛应用及患者病情严重住院时间延长,合并院内重症感染的患者明显增加,在治疗过程中,医生广泛应用三代头孢菌素(如头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、头孢三嗪等)及其它广谱抗生素,对大多数患者均有良好的治疗作用,但有些患者的病情仍然不能控制,其主要原因是长期应用这类抗生素后细菌产生了耐药性<sup>[1-3]</sup>,同时在同一个患者体内存在多种细菌。目前在 RICU 中,除绿脓杆菌作为最重要的致病菌外(多重耐药的粘液性绿脓杆菌在不断增加),大肠杆菌、不动杆菌、嗜麦芽假单胞菌及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)等致病菌有增加趋势,甚至有时产生小的爆发流行。对已感染了这些细菌的患者应用各种三代头孢菌素及其它抗生素后仍不见效,如何应用抗生素进行治疗,在短期内控制病情的发展、缩短病程、减少住院天数及减少由重症感染引起的其它并发症就成为临床用药的难题。在这些病例中我们应用了广谱抗生素亚胺培南/西司他丁进行治疗并加以总结。

3.1 老年人由于多器官系统退行性变化和生理功能减退,特别是随着胸腺退化萎缩胸腺激素明显减少,T、B 淋巴细胞功能受损,引起体内抵抗力显著下降;此外,老年人常存在多种疾病,在肿瘤、脑血管病、冠心病、糖尿病、慢性阻塞性肺病等慢性病的基础上极易合并感染。老年人是医院感染的易感人群这一事实已得到公认,其中院内肺部重症感染发生率尤高,一旦感染易导致各种并发症,死亡率增高。而且由于老年患者常反复应用广谱抗菌药物,更易发生耐药菌感染。同时老年人因其本身的药代动力学特点,药物在肝脏代谢延缓,肾功能的减退使药物经肾脏排泄减少等,易致药物浓度过高而发生毒副反应。因此老年人医院重症感染时选用高效副作用小的抗菌药物尤为重要。

3.2 亚胺培南为碳青霉烯类,是一新型的  $\beta$  内酰胺类抗生素。亚胺培南/西司他丁是亚胺培南与去氢肽酶抑制剂的等比混合物,其具有抗菌活性的成分,亚胺培南通过抑制细胞壁粘肽的交联、阻止细胞壁的合成而发挥杀菌作用;还能与细菌细胞所有的青霉素结合蛋白(PBPs)结合,特别是与 PBP2 优先结合,对各种  $\beta$  内酰胺酶,包括超广谱酶(ESBLs)都很稳定<sup>[4]</sup>,因此其抗菌谱极广,抗菌活性强,对革兰阴性、阳性需氧菌、厌氧菌及多重耐药或产  $\beta$  内酰胺酶的细菌皆

有良好作用。亚胺培南/西司他丁还具有好的抗生素后效应(PAE),研究证实其为唯一对革兰阴性、阳性菌均能产生 PAE 的  $\beta$  内酰胺类抗生素。虽然其半衰期仅 1 h 左右,但由于其 PAE 以及强大的抗菌活性,因此中小剂量即可达到良好疗效,同时减轻了药物副反应。本组患者用量均小于 1.5g,即使对于肝肾功能损害、脑血管疾病患者均是安全有效的,本组无 1 例发生用药前后的肝肾功能变化和癫痫。亚胺培南/西司他丁还具有免疫调节作用,其对大鼠 T 淋巴细胞及巨噬细胞功能呈现出促进作用,这种正向调节有利于机体免疫的抗感染协同作用,实际上就加强了药物本身的抗菌效能。这更进一步说明亚胺培南/西司他丁除了适用于其它抗菌药物治疗失败的、多重耐药菌株的严重感染,多种细菌的混合感染,还尤其适用于有免疫受损的老年人医院感染。本研究有 41 例在应用亚胺培南/西司他丁前曾用其它抗菌药物治疗,疗效不好时才改用亚胺培南/西司他丁,疗效显著,治愈率达 82.4%,因此对于严重的老年下呼吸道感染,应当改变传统的“阶梯式”用药,及时单一应用亚胺培南/西司他丁以便快速杀灭各种致病菌,提高首次治疗的成功率,这不仅可争取抢救时间,减少并发症的发生,减少死亡率,而且可节省治疗费用、避免联合用药所造成的副反应。

3.3 随着广谱抗生素、第三代头孢菌素及  $\beta$  内酰胺酶抑制剂合剂的应用,出现了相应的耐药菌株,并常引起重症下呼吸道感染,其耐药性主要是由于产生超广谱  $\beta$  内酰胺酶(ESBLs)引起的<sup>[4-5]</sup>。尽管目前许多资料证实亚胺培南/西司他丁是耐药率最低、治疗 ESBL 菌感染的最佳抗菌药物。但随着它在临床上的应用,其耐药菌株亦有所增加,本组 103 株细菌耐药率为 20.6%。一些细菌如假单胞菌属、黄杆菌属、液化沙雷菌等均可产生金属  $\beta$  内酰胺酶,可以迅速水解亚胺培南等碳青霉烯类,对青霉素、头孢菌素类及  $\beta$  内酰胺抑制剂有广泛的耐药性<sup>[2,6]</sup>。有报道对于铜绿假单胞菌亚胺培南/西司他丁与头孢他啶、环丙沙星、阿米卡星等抗菌药物还存在着不同程度的交叉耐药性,这与细菌在不断接触抗菌药物的过程中,除了诱导出金属酶水解亚胺培南,还通过外膜蛋白通透性的改变,尤其是 D2 蛋白缺失以及改变 PBPs 亲和力而产生对其耐药性<sup>[7,8]</sup>。本研究患者中 43 株铜绿假单胞菌有 9 株全部耐药,亚胺培南/西司他丁治疗无效。

嗜麦芽假单胞菌也是严重下呼吸道感染菌,其对碳青霉烯类耐药率为 100%。耐药机制:菌体外膜对许多抗菌药物都不易渗透。另外,基因编码两种

内酰胺酶,一种是金属内酰胺酶,另一种是罕见的头孢菌素酶,几乎可以水解所有的内酰胺酶类药物。而该菌产生的其 XM-A 主要是青霉素酶,容易水解亚胺培南,对其他头孢菌素类不敏感。本研究病例痰培养 8 株为此菌,均对亚胺培南/西司他丁耐药。有 5 株对磺胺类药物、替卡西林+克拉维酸敏感;1 株对头孢他啶、阿米卡星敏感,2 株对环丙沙星、头孢哌酮/舒巴坦敏感。嗜麦芽黄单胞菌是广泛存在于自然界和正常人咽喉、粪便、痰中的条件致病菌。60 岁以上的老年患者感染该菌占 1/3,尤其住院时间长、反复应用抗菌药物、伴有其他基础疾病等免疫功能低下者为易感群体。本组 7 例均为肺心病急性发作期合并呼吸衰竭行机械通气患者,且合并多种疾病;1 例为肺癌术后复发长期行机械通气患者。因此对于该菌的感染应及时根据药敏结果更换抗菌药物。

本研究 5 株金葡菌有 1 株对亚胺培南/西司他丁耐药。这种金葡菌多为耐甲氧西林菌,其主要耐药机制为耐药菌获得了敏感菌没有 *mecA* 基因,该基因编码一种独特的 PBP2a,呈多重耐药。一旦确定为 *mecA* 耐药,均应视为对所有  $\beta$  内酰胺抗生素及酶抑制剂复合剂耐药,据药敏结果可选择万古霉素、替考拉宁等药物。

3.4 老年人因免疫功能低下、基础疾病多、反复感染应用广谱抗生素、创伤性治疗措施如深静脉插管、气管插管、导尿管等因素,使真菌感染易于发生,常与细菌感染并存。亚胺培南/西司他丁与其他广谱抗菌药物一样,也存在着真菌感染问题。本研究有 4 例用亚胺培南/西司他丁后出现腹泻,3 例大便培养为念珠菌生长,1 例大便培养为难辨梭状芽孢杆菌。有 5

例用亚胺培南/西司他丁 7 天后痰中找到真菌和真菌孢子。因此,在用亚胺培南/西司他丁治疗时,要注意并发上述病原菌的感染,及时治疗。

本研究结果表明对 RICU 的老年重症下呼吸道感染(COPD 合并呼吸衰竭行机械通气患者、双肺支气管扩张及重症肺炎及肺癌术后复发)已应用第三代头孢菌素及其它抗生素疗效不好的患者或一开始即应用亚胺培南/西司他丁后疗效显著。尽管其已在临床应用多年,仍然是目前最有效的副作用少抗菌药物之一,在 RICU 老年下呼吸道感染治疗方面有重要地位,由于其耐药菌株也在不断增加,因此应密切监测致病菌耐药性的产生和变化,及时调整治疗方案。

#### 参考文献

- [1] Levy SB. The Challenge of antibiotic resistance Scientific American, 1998,278:46-53
- [2] Jones RN, Pfaller MA. Bacterial resistance: A worldwide problem Diagn. Microbiol Infect Dis, 1998,31:379-388
- [3] Williams RJ, Ryan MJ. Surveillance of antimicrobial resistance—an international perspective Br Med J, 1998,317:651
- [4] Zoltan Pragai et al: Charaterization of the extened-spectrum  $\beta$ -lactamases and determination of the antibiotic susceptibilities of Klebsiella pneumoniae isolates in Hungary. J Antimicrob Chemother, 1998, 42:401-403
- [5] Gouby A et al: Epidemiological study by pulsed-field gelelectrophoresis of an outbreak of extened-spectrum  $\beta$ -lactamases-producing Klebsiella pneumoniae in a geriatric hospital. J clin Microbiol, 1994, 32(2): 301-305
- [6] World Health Organization. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS2001.2[J]
- [7] 朱德妹,熊自忠,汪复,等.超广谱  $\beta$  内酰胺酶和细菌耐药性.中华传染病杂志, 2000,45:1037-1042
- [8] Ohya S, Fukuoka T, Masuda N, et al. Microbiological evaluation of panipenem/betamipron, a new parenterally active carlapenem V.increase in susceptibility of pseudomonas aeruginosa to panipenem in low. Amino-acid media. Chemo Therapy, 1991,39(s-3):132

## 老年人下呼吸道革兰阴性杆菌感染耐药机制研究

张秀珍 宣天芝 陶凤蓉 陈东科 许宏涛 胡云建(卫生部北京医院 北京 100730)

**摘要** 目的 研究本院老年人下呼吸道感染革兰阴性杆菌产灭活酶耐药机制。包括超广谱  $\beta$  内酰胺酶(ESBLs)、高产头孢菌素酶(AmpC)和金属酶。通过对临床常见致病菌大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌等的检测结果分析,掌握本院老年患者下呼吸道感染主要病原菌的耐药规律及主要基因型,为临床经验治疗提供参考依据。**方法** 单纸片扩散初试产 ESBL 菌株,用双纸片增效确认试验或自动细菌鉴定和药敏系统(VITEK)确定 ESBL 菌株;用改良三维法检测去阻遏头孢菌素酶;Etest 金属酶试条测定铜绿假单胞菌产金属酶的情况。用等电聚胶和测序方法对 ESBL 阳性株作分子基因分型。**结果** 80 株肺炎克雷伯菌及 143 株大肠埃希菌产 ESBL(超广谱  $\beta$  内酰胺酶)频率分别为 27.5%和 28.7%,CTX-M 基因型分别占 48%和 56%。124 株阴沟肠杆菌中有 21.8%单独高产 AmpC 酶,8.1%单独产 ESBL,3.2%即产 ESBL 又高产 AmpC 酶。71 株耐亚胺培南的绿假单胞菌中有 18.3%产金属  $\beta$  内酰胺酶。**结论** 产 ESBL、高产 AmpC 酶和金属  $\beta$  内酰胺酶是住院老年患者下呼吸道感染难以治愈的重要因素。CTX-M 基因型是我院 ESBLs 流行的主要基因型。

**关键词:** 老年人;下呼吸道感染;革兰阴性杆菌;耐药机制