

文章编号: 1672-3384 (2010) -03-0001-05

多重耐药铜绿假单胞菌感染的临床治疗

【作者】 钱远宇

中国人民解放军总医院急诊科 (北京 100853)

【摘要】 近年来铜绿假单胞菌对多种药物的敏感性呈现逐年下降的趋势,多重耐药铜绿假单胞菌感染日益增多。流行病学研究表明 MDR-PA 对临床常用药物的敏感降在世界范围内的下降呈一致化趋势。MDR-PA 的发生有其危险因素和耐药机制,而抗生素滥用、人与人之间的接触传播及患者转院传播等是导致 MDR-PA 产生和传播的主要因素。对于 MDR-PA 的防治,关键在于消除多种感染危险因素,合理使用抗生素以减低 MDR-PA 的选择压力,并切断各种传播途径。

【关键词】 铜绿假单胞菌;多重耐药性;医院感染

【中图分类号】 R378.991;R978

【文献标识码】 A

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)属于条件致病菌,广泛分布于自然界中,少量定植于人体消化道、呼吸道及会阴等部位。当人体正常防御体系受损时可导致 PA 感染,临床多见于长期应用激素、机械通气、免疫缺陷或使用多种广谱抗菌药物等情况,因而 PA 成为医院内感染的重要病原菌之一。近年来,医院内特别是重症监护病房(intensive care unit, ICU)的多重耐药铜绿假单胞菌(multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDR-PA)感染日益增多,耐药率不断攀升,耐药谱广,临床治疗十分困难,为抗菌药物治疗带来极大挑战^[1]。

1 PA 感染临床特点和耐药机制

PA 感染可引起呼吸道、泌尿系、中枢神经系统感染及心内膜炎等,严重时可导致 PA 脓毒症。呼吸道感染常继发于宿主免疫功能受损后,如慢性支气管炎/慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管扩张、机械通气的患者,X线多表现为两侧散在支气管肺炎伴结节状渗出阴影,极少可发生脓胸。PA 尿路感染占院内尿路感染分离菌的第2位,为脓毒症的主要病因,留置导尿管是截瘫病人获得感染的诱因。PA 脑膜炎或脑脓肿临床表现与其他细菌性中枢感染相同,但预后较差,病死率>60%。感染性心内膜炎常发生于原有心脏病基础、心脏手术、瓣

膜置换术后,细菌常接种于伤口缝线上或补缀物上,也可发生在烧伤患者的正常心脏瓣膜上,以三尖瓣为多,药物治愈率低,需及早进行手术切除赘生物和异物。PA 菌脓毒症多继发于大面积烧伤、白血病、淋巴瘤、恶性肿瘤、气管切开、静脉导管、心瓣膜置换术等,病人可有弛张热或稽留热,常伴休克、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或弥散性血管内凝血(DIC)等。

PA 耐药主要与该类菌高产染色体介导头孢菌素酶(AmpC)、产金属酶(MBL)、外膜渗透性降低及对抗生素的主动泵出机制有关^[2]。分别是:①PA 含有一种外排系统的基因编码是其耐药的重要机制。PA 外排系统有4种:MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexEF-OprN 和 MexXY,该基因使 PA 的细胞膜能产生富有黏附性的糖蛋白构成的生物被膜,阻止和抑制白细胞、巨噬细胞、抗体及抗菌药物泵入生物被膜中杀灭细菌,是造成抗菌药物耐药的重要原因。②对抗生素通透具有意义的特异性外膜孔蛋白(OprD)的缺失使抗生素进入细菌体内的数量减少,导致耐药。③PA 可以产生各种灭活酶或修饰酶,如超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)、氨基糖苷钝化酶、丝氨酸或金属碳青霉烯酶。它们可以水解大多数 β -内酰胺类抗生素,包括青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、碳青霉烯类。④某些抗生素对抑制高产 AmpC 酶突变株的筛选导致 PA 对哌拉西林、

第三代头孢菌素等多种抗生素耐药。⑤PA 还可以通过拓扑异构等机制对喹诺酮类抗生素产生耐药。

目前研究表明 OprD2 缺失、产金属酶是目前北京地区 PA 对碳青霉烯类抗菌药物耐药的部分机制^[3]。MDR-PA 流行的起因和传播途径多样,造成临床治疗困难的原因除了由于长期大剂量使用抗菌药物或不合理滥用抗菌药物外,还与患者基础疾病和全身状况有关,在频繁更换抗菌药物的患者中尤为突出。长期住院的 PA 感染病人反复接受各种抗假单胞菌药物治疗,诱导 PA 突变和(或)获得耐药基因,导致多重耐药。

2 MDR-PA 感染流行情况

2.1 危险因素

MDR-PA 感染好发于 ICU、呼吸病房、血液病房及烧伤病房等,发生率为 11.7%~15%。以呼吸道标本为例,医院内感染 PA 中 MDR-PA 可达 33.66%,ICU 和神经科菌株分离率分别可达 25.7% 和 22.8%^[4]。研究表明,入住 ICU、机械通气、两周前使用过碳青霉烯类药物、抗菌药物数量和 APACHE II 评分 ≥ 16 是 MDR-PA 感染的独立危险因素^[5],其他因素还包括高龄、患有 COPD/支气管扩张等基础病、住院时间 ≥ 4 周以及合并 ≥ 2 种细菌混合感染等。儿科临床分离的耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的 OprD2 缺失和产 MBL 都十分严重,菌株的耐药性也很高。

2.2 耐药趋势

美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)2000 版耐药诊断标准将 PA 对头孢他啶、环丙沙星及庆大霉素 3 种药物的耐药折点浓度分别 $\geq 32\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\geq 4\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及 $\geq 16\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 者定为多重耐药菌株^[6],对所有 7 类抗假单胞菌药物(包括多粘菌素类)都耐药者称为全耐药铜绿假单胞菌株。

各种临床和前瞻性研究表明,PA 对抗菌药物的敏感率呈逐年下降的趋势。1999 年 Landman 等在纽约布鲁克林区 15 所医院收集的 823 株 PA 对亚胺培南、阿米卡星的耐药率分别为 24% 和 50%,对其他抗假单胞菌药物的耐药率为 15%~

29%^[7]。据 Livermore 报告,1997~2000 年 PA 对 6 种常用药物全部敏感的检出率从 59.3% 降至 49.9%,对 3 种药物的耐药率从 12.8% 上升到 20.8%^[8]。王辉等发现 1994~2001 年 ICU 的 PA 对亚胺培南和头孢他啶的敏感率分别自 1994 年的 96% 和 92% 降至 2001 年的 75% 和 79%,其 MIC_{90} 分别升高 16 倍和 8 倍,对所有广谱抗菌药物的耐药率高达 0%~37.0%;从烧伤创面分离到的菌株对临床 10 种常用药物的耐药率高达 93.3%~100%,对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率也高达 100%^[9]。一组数据分析了 2001~2006 年 ICU 患者痰培养分离出的病原菌以铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌为主,PA 对临床常用 15 种抗菌药物的耐药性呈逐渐增强的趋势,MDR-PA 逐年增加,耐亚胺培南菌株增加最快^[10]。以上资料均表明 PA 耐药情况严重,有些地区已暴发 MDR-PA 流行,因此迫切需要采取措施,控制 MDR-PA 的发生和传播。

2.3 耐药率变迁

李家泰等研究表明,1998~1999 年 252 株 PA 的药物敏感率依次为环丙沙星 86.9%、亚胺培南 83.7%、头孢他啶 81.3% 和头孢哌酮 77.3%^[11]。陈佰义等发现,1999~2004 年医院 PA 临床分离构成逐年增加,由 1999~2002 年的第 2 位上升至 2003 年和 2004 年的第 1 位(13.9%~16.9%)且耐药率也逐年上升,2000 年耐药率 $< 30\%$ 的抗菌药物有 11 种,2003 年有 5 种,而到了 2004 年则无一种抗生素的耐药率 $< 30\%$ ^[12]。2001~2003 年美国耐药现状研究(Tracking Resistance in the United States Today Surveillance Studies, TRUST)中,PA 对几种抗假单胞菌药物的敏感率依次为哌拉西林/他唑巴坦 86%、头孢他啶 80%、头孢吡肟 79%、亚胺培南 79%、庆大霉素 72% 和环丙沙星 68%。海南省人民医院 2005~2006 年分离的 1096 例 PA 对抗生素的耐药率为美洛培南 17.9%,左氧氟沙星 35.3%,环丙沙星 37.3%,头孢吡肟 65.6%^[13]。不考虑地域和医院间差异,8 年中环丙沙星的敏感率下降了 57.1%,碳青霉烯类的敏感率下降了约

78.6%,对碳青霉烯类抗生素耐药已成为临床抗感染治疗的难点。以上数据表明,PA对临床常用药物的敏感率在世界范围内的下降趋势呈一致化。2004年5月美国匹兹堡专题讨论会共识认为,近年医院感染中多重耐药革兰阴性菌明显增多的原因主要由于人与人之间的接触传播或由于医院内抗生素的选择压力所致,患者转院亦可将多重耐药菌株扩散到其他医院。

3 MDR-PA的防治策略

目前尚缺乏有效杀灭MDR-PA并控制其播散的方法。依据临床特点及其耐药机制,MDR-PA的预防与治疗需要采用综合措施。

3.1 消除感染危险因素

要尽量避免或减少入住ICU、机械通气、高龄、使用多种抗生素等危险因素。由于经手传播可造成ICU内同一克隆MDR-PA菌株感染的流行,因此强调防止致病菌经污染的医务人员手、鼻饲液、导尿管及水浴加温等途径传播与扩散。主动监测并隔离MDR-PA感染的患者,实施环境卫生及隔离等综合预防措施可有效地控制克隆菌株扩散。尽早拔除各类导管如导尿管、深静脉置管和气管插管等可减少侵入机会。强调对菌株分型及按不同类型进行严格隔离,切断传播途径,以防止发生多重耐药菌株交叉感染。

3.2 抗生素治疗

3.2.1 合理使用抗生素 合理使用抗生素是预防MDR-PA的重要手段。要争取区分定植PA和感染PA。有条件者要先取标本进行细菌学检测及药物敏感试验。目前对PA有效的药物主要有第三代头孢菌素类、氟喹诺酮类药和 β -内酰胺类等。在取得感染病原学证据之前,经验治疗如果使用药物不当,会导致耐药菌的产生。因此对轻、中度感染尽可能采用窄谱抗生素,对于严重感染患者的经验治疗则往往需用广谱抗生素,调整用药时应尽可能采用较窄谱的抗菌药。不适当抗生素疗程也是导致MDR-PA的危险因素。ICU患者长期使用抗生素是产生耐药菌定植和感染的重要危险因素。抗

菌药物控制各种感染后要及时停药,防止逐渐减量停药。目前认为在一段时间内采用单一品种轮换使用的方法即抗生素的轮替作用有限,结果往往是对第1种抗生素的耐药菌虽可能减少,但对第2种抗生素的耐药菌有明显增加。

3.2.2 抗生素联合应用 尽管联合应用抗生素是否可以减少耐药菌产生目前还有争议,临床上治疗MDR-PA多需要选用几种有效抗生素,单药使用往往效果不佳^[14]。美国胸科学会曾提出,治疗革兰阴性多重耐药菌株引起的严重医院内获得性肺炎可选用 β -内酰胺类抗生素、喹诺酮类抗生素和氨基糖苷类抗生素中的两种进行联合治疗。药物联用能够提高MDR-PA对药物的敏感率(平均增加3.4%~9.2%)。 β -内酰胺类与庆大霉素或氟喹诺酮类药物体外联合均可略微提高对PA的敏感率,但庆大霉素的增效作用略强于氟喹诺酮类。国内研究也表明联合用药能够发挥药物的协同作用,提高对MDR-PA的抑菌效应^[15]。

对MDR-PA感染,可首选头孢哌酮/舒巴坦与阿米卡星或环丙沙星联用。如果效果不佳可采取三联用药,在头孢哌酮/舒巴坦与阿米卡星联用基础上再加用哌拉西林或头孢他啶,或头孢哌酮/舒巴坦与环丙沙星联用基础上再加用派拉西林/他唑巴坦;其次阿米卡星分别与头孢他啶、美罗培南、哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦联用,环丙沙星与哌拉西林/他唑巴坦联用。另外,磷霉素联合头孢哌酮/舒巴坦为治疗多重耐药铜绿假单胞菌感染提供了一条新的方法^[16]。

3.2.3 综合治疗 MDR-PA治疗需要重视基础病的治疗,包括营养支持、器官功能支持、充分引流排痰、增强患者机体抵抗力等。由于肠道是多重耐药菌的重要贮存库,因此选择性消化道净化措施如采用口服肠道不吸收抗生素抑制肠道内细菌,对于防止多重耐药菌传播中可能有一定的作用。

人们还在依据MDR-PA的耐药机制研制新的抗生素,但新的抗生素出现必定会导致新的耐药菌产生。因此,正确地使用抗生素、预防和减低MDR-PA的选择压力,可能是最明智的作法。

【参考文献】

- [1] Sander HS, Jones RN. Comprehensive in vitro evaluation of cefepime combined with aztreonam or ampicillin/ sulbactam against multi - drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 25 (5): 380-384.
- [2] Luzzaro F, Endimiani A, Docquier JD, et al. Prevalence and characterization of metallo- β - lactamases in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2004, 48 (2): 131-135.
- [3] 杨春霞, 王清涛, 栗方, 等. 北京地区五家医院获得性铜绿假单胞菌对碳氢酶类抗菌药物耐药机制研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2009, 32 (5): 538-542.
- [4] 王静, 李端, 徐德忠. 多重耐药铜绿假单胞菌院内感染的危险因素及药物敏感分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19 (1): 125-128.
- [5] 魏树全, 赵子文, 钟维农, 等. 泛耐药铜绿假单胞菌肺炎危险因素的病例对照研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2009, 19 (6): 673-676.
- [6] Goossens H. Susceptibility of multi - drug - resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units : results from European MYSTIC study group [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9 (9): 980-983.
- [7] Landman D, Bratu S, Kochar S, et al. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60 (1): 78-82.
- [8] Livermore DM. Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare [J]? *Clin Infect Dis*, 2002, 34 (5): 634-640.
- [9] 王辉, 陈民钧. 1994 ~ 2001 年中国重症监护病房非发酵糖细菌的耐药变迁 [J]. *中国医学杂志*, 2003, 83 (5): 385-389.
- [10] 于亮, 王梅, 袁军, 等. 2001 ~ 2006 年医院重症监护病房铜绿假单胞菌耐药性的变迁 [J]. *中华医药感染学杂志*, 2008, 18 (3): 437-439.
- [11] 李家泰, 李耘, 王进, 等. 我国医院和社区获得性感染革兰阴性杆菌耐药性监测研究 [J]. *中华医学杂志*, 2003, 83 (12): 1035-1045.
- [12] 赵宗琰, 万建华, 陈佰义. 1999 ~ 2004 年医院铜绿假单胞菌分离率及耐药性分析 [J]. *第四军医大学学报*, 2006, 27 (17): 1606-1608.
- [13] 毛春燕, 刘玲丽, 符新颖, 等. 1096 株铜绿假单胞菌的耐药性分析 [J]. *中国热带医学*, 2008, 8 (3): 472-473.
- [14] Drago L, Deveceni E, Nicola L, et al. In vitro selection of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp by levofloxacin and ciprofloxacin alone and in combination with β -lactams and amikacin [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56 (2): 353-359.
- [15] 杨启文, 王辉, 徐英春, 等. 环丙沙星或阿米卡星联合 β -内酰胺类抗生素对多重耐药铜绿假单胞菌的体外联合抗菌效应研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26 (9): 685-687.
- [16] 郑荣, 曹伟, 李彩霞. 体外联合用药对多重耐药铜绿假单胞菌抗菌活性的研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2008, 18 (6): 813-815.

文章编号: 1672-3384 (2010) -03-0028-04

肝硬化顽固性腹水的药物治疗

【作者】 陈玉梅 冯志杰*

河北医科大学第二医院消化内科 (石家庄 050000)

【摘要】 肝硬化顽固性腹水患者容易出现并发症, 约占肝硬化腹水的 5%~10%, 临床治疗效果差, 预后不佳。本文综述了肝硬化顽固性腹水的药物治疗进展, 包括针对病原的治疗、改善有效循环血容量、抗感染、合理应用利尿药以及中西医结合治疗等措施。

【关键词】 肝硬化; 顽固性腹水; 药物治疗

【中图分类号】 R574.2

【文献标识码】 A

肝硬化顽固性腹水是指经严格限钠、水摄入,

常规剂量利尿药利尿后仍不能缓解的腹水, 是肝硬

* 通讯作者: email: zhijiefeng2005@126.com