

2010年1月—2013年1月我院难治性肺炎患者的病原菌及其耐药性分析

张香菊^{1*}, 卢珊², 刘洋³(1. 开封市陇海医院, 河南开封 475003; 2. 开封市第二人民医院, 河南开封 475001; 3. 河南大学生命科学院生物工程系, 河南开封 475001)

中图分类号 R969.3; R378.2; R446.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2420-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.08

摘要 目的: 了解我院难治性肺炎的病原菌及其耐药性, 为临床用药提供指导。方法: 采用回顾性分析方法, 对2010年1月—2013年1月我院干部科、呼吸科、脑外科等难治性肺炎患者的痰、血标本进行培养, 采用纸片法进行药敏试验。结果与结论: 125例患者中, 87例痰培养标本分离出病原菌, 其中革兰阳性(G⁺)菌36例(41.38%), 革兰阴性(G⁻)菌50例(57.47%), 真菌1例(1.15%); 68例血培养标本分离出病原菌, 其中G⁺菌33例(48.53%), G⁻菌35例(51.47%)。G⁺菌除对万古霉素、替考拉宁敏感外, 对其他的抗菌药物几乎耐药。难治性肺炎的病原菌以G⁻菌居多, 且非发酵糖菌中铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌所占的比例较高, 呈多重耐药和泛耐药。

关键词 难治性肺炎; 病原菌; 耐药性

Analysis of Pathogenic Bacteria of Refractory Pneumonia and Its Drug Resistance in Our Hospital during Jan. 2010—Jan. 2013

ZHANG Xiang-ju¹, LU Shan², LIU Yang³(1. Kaifeng Longhai Hospital, Henan Kaifeng 475003, China; 2. Kaifeng Municipal Second People's Hospital, Henan Kaifeng 475001, China; 3. Dept. of Biological Engineering, College of Life Science, Henan University, Henan Kaifeng 475001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To know the pathogenic bacteria of refractory pneumonia and its drug resistance, and to provide reference for clinical medication. METHODS: By retrospective analysis, sputum samples and blood samples of cadre department, department of respiration, and department of cerebral surgery of our hospital were cultured during Jan. 2010—Jan. 2013. The susceptibility test was performed by disk diffusion method. RESULTS & CONCLUSIONS: Pathogenic bacteria were isolated from 87 sputum samples of 125 patients: 36 cases were Gram-positive bacteria (41.38%), 50 cases were Gram-negative bacteria (57.47%) and 1 case was fungus (1.15%); pathogenic bacteria were isolated from 68 blood samples: 33 cases were Gram-positive bacteria (48.53%), and 35 cases were Gram-negative bacteria (51.47%). The susceptibility test showed that Gram-positive bacteria were sensitive to vancomycin and teicoplanin, and almost resistance to other antibacterial. Major pathogenic bacteria of refractory pneumonia are Gram-negative bacteria. *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* occupy the highest proportion among staphylococcus asaccharolyticus, showing multi-drug resistance or pan-drug resistance.

KEY WORDS Refractory pneumonia; Pathogenic bacteria; Drug resistance

难治性肺炎为病原菌已经确诊、但以抗菌药物治疗却效果不理想的感染。引起难治性肺炎的主要原因为: 细菌形成生物膜; 细菌耐药性形成; 患者免疫力低下^[1]。因此, 了解难治性肺炎的病原菌及其耐药性, 可指导临床用药。笔者采用回

顾性分析方法, 对在每天的查房、会诊中遇到的此类患者的病原菌及药敏试验结果进行了跟踪分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

- 酸酯2种三联免疫抑制方案的疗效比较[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(7): 595.
- [5] 高洁, 李义鑫, 孙秀颖, 等. 肾移植术后环孢素A治疗窗浓度的临床研究[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(5): 292.
- [6] 吴笑春, 李馨. 肾移植患者应用环孢素的有效血药浓度范围[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(3): 173.
- [7] 裴云萍, 谈恒山, 方芸, 等. 肾移植术后环孢素血药浓度监测指标的探讨[J]. 中国临床药学杂志, 2007, 16(2): 108.
- [8] 冷萍, 曹玉, 赵振寰, 等. 存活3年以上肾移植患者环孢素血药浓度监测结果的临床分析[J]. 中国药学杂志, 2013,

- 48(2): 148.
- [9] 伍三兰, 马林, 陈东生, 等. 酶扩大免疫测定技术与荧光偏振免疫法测定全血环孢素浓度的比较[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(4): 295.
- [10] Parfitt K. *Martindale the extra pharmacopoeia*[M]. 32nd ed. London: The Pharmaceutical Press, 1999: 523.
- [11] 周燕, 储小曼. 影响环孢素A血药浓度原因分析[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(4): 231.
- [12] 乔小云, 赵园园, 王羽, 等. 术后时间、性别及年龄与肾移植受者环孢素治疗窗浓度的关系[J]. 中国药师, 2010, 13(11): 1635.

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0378-2573238。E-mail: kfhsyxgzd@163.com

(收稿日期: 2013-04-09 修回日期: 2013-04-18)

2010年1月—2013年1月开封市陇海医院难治性肺炎患者125例,分别来自呼吸科、脑外科、干部科等科室,患者分布见表1。患者均为男性,年龄63~89岁,平均年龄75.8岁;其中慢性支气管炎合并肺部感染65例,肺癌合并肺部感染20例,气管切开合并吸入性肺炎37例,其他3例。平均白细胞计数 $1.4 \times 10^9 L^{-1}$ 、中性粒细胞计数83%,体温 $38.4^{\circ}C$,所有患者取痰和血标本送检。

表1 患者科室分布

Tab 1 Department distribution of the patients

科室	例数	构成比, %
呼吸科	63	50.4
脑外科	30	24.0
干部科	25	20.0
其他	7	5.6

1.2 方法

在患者发热体温最高时,且抗菌药物治疗或更换前 $\geq 2 h$ 的条件下进行标本采集,平行操作3次。

1.2.1 标本采集^[2]。①痰:咳深部痰或用呼吸机吸取深部痰,气管切开患者采用一次性封闭吸痰管留取标本。痰标本直接涂片检查,若每个低倍视野上皮细胞 < 10 个,白细胞 > 25 个,连续培养3次且为同一种细菌生长,认为有临床意义;否则,为不合格标本,要求重取。②血:取静脉血,采用无菌操作技术注入血培养瓶,经 $12 \sim 18 h$ $35^{\circ}C$ 孵育后,在血平板或巧克力平板盲种1次,然后培养瓶继续孵育至第7天,取出肉眼可见的细菌涂片,做革兰染色。如为单一细菌,可直接做药敏试验;如有多种细菌同时生长,必须经过分离培养,以获得纯菌后,再作鉴定和试验。

1.2.2 药敏试验^[2]。采用改良Kirby-Bauer法(K-B法);培养基为MueUer-Hinton(M-H)琼脂;质控菌株:金黄色葡萄球菌ATCC 25923、大肠埃希菌ATCC 25922(ATCC 35218)、铜绿假单胞菌ATCC 27853;备用药敏纸片应储藏在 $-20^{\circ}C$ 冰箱保存,工作用纸片储放在 $4^{\circ}C$ 冰箱中,不得超过1个月。

2 结果

2.1 病原菌分布情况

痰标本检出87例,检出率69.60%,其中革兰阳性(G^+)菌36例(41.38%),革兰阴性(G^-)菌50例(57.47%),真菌1例(1.15%)。血标本检出病原菌68例,检出率54.40%,其中 G^+ 菌33例(48.53%), G^- 菌35例(51.47%)。检出病原菌分布见表2、表3。

表2 痰标本检出病原菌分布

Tab 2 Distribution of pathogen in sputum specimen

G^+ 菌	株数	G^- 菌	株数	真菌	株数
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	10	铜绿假单胞菌	20	白色念珠菌	1
溶血性葡萄球菌	9	嗜麦芽寡养单胞菌	11		
金黄色葡萄球菌	9	鲍曼不动杆菌	10		
凝固酶阴性葡萄球菌	8	大肠埃希菌	7		
		肺炎克雷伯菌	2		

痰、血标本共检出病原菌155株,其中 G^+ 菌7种69株, G^- 菌6种85株,真菌1种1株。

2.2 药敏试验结果

检出 G^+ 菌、 G^- 菌的耐药情况分别见表4、表5(说明:为了保证数据的重现性和代表性,菌株在10株以下的暂未列出)。

3 讨论

表3 血标本检出病原菌分布

Tab 3 Distribution of pathogen in blood specimen

G^+ 菌	株数	G^- 菌	株数
金黄色葡萄球菌	11	铜绿假单胞菌	12
表皮葡萄球菌	9	肺炎克雷伯菌	7
肺炎链球菌	7	嗜麦芽寡养单胞菌	5
溶血性葡萄球菌	4	阴沟肠杆菌	4
草绿色链球菌	2	鲍曼不动杆菌	4
		大肠埃希菌	3

表4 检出 G^+ 菌的耐药情况[株(%)]

Tab 4 Drug resistance of Gram-positive bacteria [strain(%)]

G^+ 菌	株数	青霉素	苯唑西林	阿奇霉素	克林霉素	万古霉素	环丙沙星	头孢噻吩	替考拉宁
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	10	10(100)	9(90)	8(80)	7(70)	0(0)	8(80)	-	-
溶血性葡萄球菌	13	12(92)	10(77)	9(69)	8(62)	0(0)	11(85)	10(77)	0(0)
金黄色葡萄球菌	20	20(100)	11(55)	10(50)	9(45)	0(0)	15(75)	-	-

注:“-”表示未作药敏试验

note:“-”indicates the absence of susceptibility test

表5 检出 G^- 菌的耐药情况[株(%)]

Tab 5 Drug resistance of Gram-negative bacteria [strain(%)]

G^- 菌	株数	头孢曲松	头孢他啶	哌拉西林	阿米卡星	妥布霉素	左氧氟沙星	亚胺培南	头孢哌酮
铜绿假单胞菌	32	-	5(16)	17(53)	16(50)	17(53)	23(72)	2(6)	3(9)
嗜麦芽寡养单胞菌	17	-	-	-	-	-	12(75)	-	-
鲍曼不动杆菌	14	12(86)	8(57)	9(64)	7(50)	5(36)	10(71)	0(0)	1(7)

注:“-”表示未作药敏试验

note:“-”indicates the absence of susceptibility test

难治性肺炎患者年龄普遍较大(60岁以上),病情严重、致病病原菌种类复杂、耐药菌株多,经多种抗菌药物治疗仍无效,病情难以控制^[3]。主要临床症状以脓痰为主,伴发热、白细胞增高等症,由于持续时间长且预后险恶而称之为“难治”。对于持续多长时间才称为“难治”,专家们的意见不一,有的定为超过2周,有的定为1个月以上^[4]。导致难治性肺炎的原因较多,主要概括为:(1)患者方面:①有严重的基础疾病,如脑血管意外、慢性支气管炎、糖尿病、肺部肿瘤等;②严重的免疫抑制状态,如恶性肿瘤、慢性乙肝、肾病综合征等;③接受有创性治疗或不恰当的呼吸治疗。(2)致病菌方面:①病原菌对抗菌药物耐药性增加;②肺炎致病菌的多元性、复杂性。(3)治疗措施方面:抗菌药物选择不当、抗菌谱覆盖不足、滥用抗菌药物等。由表4、表5可见, G^+ 菌除对万古霉素、替考拉宁敏感外,对其他的抗菌药物几乎耐药;病原菌以 G^- 菌居多,且非发酵糖菌中铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌所占的比例较高,并呈多重耐药和泛耐药。铜绿假单胞菌的耐药机制除产生碳青霉烯酶、膜通透性改变、泵出机制、主动外排系统及产生钝化酶等机制外,还有突变产生了外膜蛋白(OprD)的缺失或产生一种藻酸盐类物质,在细菌之间联合形成药物无法渗透入体内的生物被膜,使其极易产生多重耐药性^[5]。鲍曼不动杆菌被比作“革兰阴性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌”,给临床治疗带来很大困难。近年来,鲍曼不动杆菌感染持续增多,多重耐药和泛耐药的鲍曼不动杆菌在年龄较大、原发病严重、长期卧床、不规律使用抗菌药物、气管切开、动静脉内置留导管等患者中导致感染的几率很大^[6]。对反复发作的慢性感染且又无免疫力低下、没有培养出耐药菌证据者,则可高度怀疑有形成生物膜的难治性菌株存在。

丙戊酸钠的血药浓度及其影响因素分析

彭敏*, 邓楠[#](湖南省人民医院药学部临床药学实验室, 长沙 410002)

中图分类号 R971⁺.6;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)26-2422-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.09

摘要 目的:分析丙戊酸钠(VPA)血药浓度及其影响因素,促进临床个体化应用VPA。方法:回顾性分析某三级甲等医院2011—2012年服用VPA的245例癫痫患者的血药浓度监测结果与疗效,逐步回归分析剂量和合并用药等多种因素对血药浓度的影响。结果:VPA平均稳态血药浓度为(45.48±19.11)μg/L。对血药浓度<40 μg/L、40~100 μg/L与>100 μg/L时的疗效分布进行卡方检验可得各组疗效差异有统计学意义($P=0.000$)。多元逐步回归结果表明VPA血药浓度的变化与剂量、体质量、年龄、合并用药有关。逐步回归方程: $c_p=43.953+2.845a_1-1.105a_2+0.031a_3-1.608a_6$,其中, a_1 、 a_2 、 a_3 、 a_6 分别表示剂量、体质量、年龄与合并应用苯巴比妥。结论:通过血药浓度监测和分析各影响因素来调整个体化给药剂量,能使VPA的临床应用取得更好的疗效。

关键词 丙戊酸钠;癫痫;血药浓度监测;逐步回归分析

Analysis of Blood Concentration of Sodium Valproate and Its Influential Factors

PENG Min, DENG Nan (Laboratory of Clinical Pharmacy, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the blood concentration of sodium valproate (VPA) and its influential factors, and to promote individual application of VPA in the clinic. METHODS: By retrospective analysis, the results of VPA blood concentration monitoring and therapeutic efficacy were analyzed among 245 patients treated with VPA from 2011 to 2012. The influence of several factors, such as dose, drug combination, on blood concentration was also analyzed. RESULTS: The average steady concentration of VPA was (45.48±19.11) μg/L. There was statistical difference in efficacy between <40 μg/L, 40-100 μg/L and >100 μg/L through Chi-square test ($P=0.000$). The results of multiple stepwise regression showed that blood concentration of VPA was associated with dose, weight, age and drug combination. Stepwise regression equation: $c_p=43.953+2.845a_1-1.105a_2+0.031a_3-1.608a_6$, in which a_1 , a_2 , a_3 and a_6 represented dose, weight, age and combined use of phenobarbital. CONCLUSIONS: Drug dosage should be adjusted according to the blood concentration monitoring and analysis of influential factors, which can improve therapeutic efficacy of VPA.

KEY WORDS Sodium valproate; Epileptic; Blood concentration monitoring; Stepwise regression analysis

丙戊酸钠(VPA)是对严重癫痫患者具有广泛活性的抗癫痫药,其个体差异大,与其他抗癫痫药比较,给药剂量与血药浓度关系复杂,临床上需进行浓度监测。目前,VPA的有效血药浓度为40~100 μg/L^[1],其浓度高低会影响临床疗效,因此加强血药浓度监测是十分必要的。

一些研究表明,其他抗癫痫药可能会减少VPA在血清中的浓度^[2]。在这些研究中,大多数纳入的样本量较少,且剂量与浓度关系的调查结果是相互矛盾的。本文在研究疗效与血药浓度关系的同时,探讨VPA单用以及与苯妥英(PT)、苯巴比妥(PB)、卡马西平(CBZ)联用时浓度的变化。另外,本研究还

考虑了某些生理因素包括年龄、体质量、性别对VPA血药浓度的影响,以利于VPA的临床个体化用药。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组病例245例,均来自某三级甲等医院2011—2012年所有VPA血药浓度监测数据。其中,男性166例,女性79例;年龄最大64岁,最小2个月,平均(9.9±15.0)岁;平均体质量为(39.5±18.9)kg。VPA的平均剂量为(29.6±15.1)mg/kg。在收集的245例中,51例联用其他抗癫痫药,23例联用PB,21例联用CBZ,7例联用PT。

参考文献

- [1] 庞晓军.难治性细菌感染的治疗[J].中国医院药学杂志, 2005,25(3):267.
- [2] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:738-739、750-751、

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: pengmin1963000@163.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士研究生导师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0731-83929289。E-mail: hnsrydn@sina.com

896、905.

- [3] 贾晋生,李树峰,杨大明,等.临床药师协助治疗难治性感染的实践与效果[J].中国药房,2011,22(42):4 015.
- [4] 俞森洋.肺炎难治的原因及对策[J].解放军保健医学杂志,2004,6(3):180.
- [5] 梁汉钦.我院2008—2010年抗菌药物应用和细菌耐药监测分析[J].中国药房,2012,23(6):539.
- [6] 李鑫,郭雷静,张淑芹,等.我院2007—2010年鲍曼不动杆菌感染的耐药性分析[J].中国药房,2012,23(2):127.

(收稿日期:2013-02-05 修回日期:2013-03-05)