

血培养及药敏试验后抗菌药选择合理性分析

姜云霞, 金柔男, 王彬, 马炜棋, 战旗 (第二军医大学东方肝胆外科医院药材科, 上海 200438)

[摘要] 目的 分析我院住院患者血培养中分离出的病原菌分布及耐药情况, 以期指导合理应用抗菌药。方法 回顾性分析 2009 年 10 月至 2010 年 10 月 230 例住院患者血培养结果。结果 共检出病原菌 63 株。革兰阴性菌、革兰阳性菌、真菌检出率分别为 80.9%、17.51%、1.59%。主要病原菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌, 其检出率分别为 20.63%、12.7%、9.52%、9.52%。粪肠球菌、表皮葡萄球菌、屎肠球菌的检出率分别为 9.52%、1.59%、1.59%, 未发现对万古霉素耐药的葡萄球菌。大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌产超广谱 β -内酰胺酶检出率分别为 6.34%、1.59%。革兰阴性菌对碳青霉烯类、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦敏感性均在 84% 以上。结论 治疗严重的革兰阳性菌引起的血液感染可首选万古霉素等糖肽类抗菌药, 治疗革兰阴性菌引起的血液感染可首选阿米卡星、 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂复方及碳青霉烯类抗菌药。

[关键词] 血培养; 药敏试验; 抗菌药物; 选择

[中图分类号] R978.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2012)02-0128-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.02.014

Analysis on rationality of antibiotics choice after blood culture and drug sensitivity tests

JIANG Yun-xia, JIN Rou-nan, WANG Bin, MA Wei-qi, ZHAN Qi (Department of Pharmacy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

[Abstract] **Objective** To analysis the distribution and drug resistance of pathogens isolated from blood cultures in hospitalized patients in order to guide the rational application of antibiotics agents. **Methods** 230 cases of blood culture results in hospitalized patients during 2009 October to 2010 October were retrospectively analyzed. **Results** 63 strains of pathogenic bacteria were checked out. The detection rate gram-negative bacteria, gram-positive bacteria was 80.9%, 17.51%, 1.59% respectively. Main pathogenic bacteria were *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, with detection rate of 20.63%, 12.7%, 9.52%, 9.52% respectively. The detection rate of *E. faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, and *E. faecium* were 9.52%, 1.59%, 1.59%. Detection rate of *Escherichia coli* and *Klebsiella spp* induced ESBL was 6.34% and 1.59%. The susceptibility of gram-negative bacteria to carbapenem, amikacin, piperacillin/tazobactam were above 84%. **Conclusion** Glycopeptide antibiotics such as vancomycin were the first choice to cure serious blood infection caused by gram-positive bacterial. Amikacin, β -lactam/ β -actamase inhibitors compound, carbapenem were the first choice to cure serious blood infection caused by gram-negative bacterial.

[Key words] blood culture; drug sensitivity test; antibiotics; choice

血液感染引起败血症和脓毒血症的病死率逐年增高, 严重影响患者预后。有报道其致死率约为 19.6% ~ 21.2%, 其感染率呈逐年上升趋势^[1]。血液细菌培养和药敏是诊断的主要依据和治疗指导。

我院患者多为肝胆系统疾病, 其中大部分患者需要接受抗病毒治疗或外科手术治疗。由于免疫调节剂的应用、黏膜损伤以及各种导管植入治疗等多种原因可导致免疫力降低, 较易诱发感染。随着临床新型耐药菌的不断出现, 抗菌药选择成为目前抗

菌药合理应用的重点。

临床上在经验用药的基础之上, 为进一步提高药效、更合理使用抗菌药物, 往往求助于细菌体外药物敏感试验。药敏试验后抗菌药物的合理选择, 不单纯是依据报告上“敏感、耐药或中介”的字眼, 而是要结合临床治疗效果、抗菌药物的作用特点、细菌的耐药机制等因素作出综合性判断。

为了解我院临床上在药敏试验报告后抗菌药物再选择的情况, 笔者调查了我院 2009 年 10 月至 2010 年 10 月进行血培养住院患者的病历, 重点分析其在药敏试验后抗菌药物的应用, 指出其不合理性, 以期为临床合理使用抗菌药物做出有益尝试。

[作者简介] 姜云霞 (1980-), 女, 药师。

[通讯作者] 战旗. E-mail: zhanqi79@126.com.

1 资料与方法

1.1 资料来源 查找我院2009年10月到2010年10月共230份病例,选取54份阳性病例,阳性率为23.5%。并综合分析其药敏试验后抗菌药的调整合理性。

1.2 调查方法及内容 采用回顾性调查,收集患者住院病历病案,采集内容包括:患者性别,年龄,药物过敏情况,住院号,临床诊断,手术名称,病原学检测时间及标本,药敏试验敏感情况,药敏试验前后抗菌药调整情况,并综合分析药敏试验后医师抗菌药物的选择应用。辅助检查包括患者体温、白细胞计数、中性粒细胞百分比、谷丙转氨酶(ALT)、肌酐(Cr)等。

2 结果

2.1 病原菌分离情况 54份阳性病例中共检出63株细菌,革兰阴性菌51株(占80.95%),其中产ESBLs菌5株(占7.9%)。革兰阳性菌11株(占17.46%),其中产耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌1株(占1.59%)。具体见表1。

表1 63株血培养细菌的构成比

细菌种类	菌种数(株)	构成比(%)
大肠埃希菌	13 (ESBLs + 4)	20.63
肺炎克雷伯菌	8 (ESBLs + 1)	12.7
阴沟肠杆菌	6	9.52
铜绿假单胞菌	6	9.52
粪肠球菌	6	9.52
普通变形杆菌	3	4.76
产气肠杆菌	3	4.76
鲍氏不动杆菌	3	4.76
产酸克雷伯	2	3.17
产吡啶金黄杆菌	2	3.17
摩根菌摩根亚种	1	1.59
河生肠杆菌	1	1.59
解鸟氨酸拉乌尔菌	1	1.59
恶臭假单胞菌	1	1.59
弗氏柠檬酸杆菌	1	1.59
鸨鸡肠球菌	1	1.59
屎肠球菌	1	1.59
口腔链球菌	1	1.59
咽峡链球菌	1	1.59
表皮葡萄球菌	1 MRS +	1.59
酵母样真菌	1	1.59

2.2 主要病原菌的药敏结果 对主要分离菌革兰阴性菌中的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌及阳性菌中的粪肠球菌,对其药敏结果进行分析。具体见表2、3。

表2 分离的4种革兰阴性菌对抗菌药物的敏感率(%)

抗菌药	大肠埃希菌 (13株)	阴沟肠杆菌 (6株)	肺炎克雷 伯菌(8株)	铜绿假单胞 菌(6株)
阿莫西林克拉维酸	91.70	0	85.70	-
头孢他啶	46.20	71.40	71.40	75
环丙沙星	41.70	85.70	71.40	100
头孢呋辛	41.70	14.30	57.10	-
头孢吡肟	50	85.70	71.40	75
亚胺培南	91.70	100	100	75
奈替米星	83.30	85.70	71.40	-
替卡西林克拉维酸	58.30	71.40	85.70	75
妥布霉素	75	85.70	71.40	100
哌拉西林他唑巴坦	85.70	85.70	75	-
阿莫西林	16.70	0	0	-
头孢噻吩	41.70	0	57.10	-
头孢噻肟	50	85.70	85.70	-
头孢西丁	69.20	0	85.70	-
庆大霉素	63.60	85.70	71.40	100
美罗培南	84.60	100	100	75
哌拉西林	16.70	71.40	71.40	75
替卡西林	16.70	71.40	0	75
复方新诺明	58.30	85.70	57.10	0
阿米卡星	91.70	100	85.70	100

注:“-”表示未报道该菌的药敏结果。

表3 分离的粪肠球菌对抗菌药物的敏感率(%)

抗菌药	粪肠球菌(6株)
环丙沙星	75
红霉素	50
庆大霉素	100
青霉素	100
利福平	0
替考拉宁	100
万古霉素	100
氯霉素	100
呋喃妥因	100
左氧氟沙星	100
喹奴普汀/达福普汀	25
链霉素	50
四环素	25
氨苄西林	100

2.3 血培养后抗菌药调整用药情况 在54份病例中,有34份在得出药敏试验结果后对抗菌药进行了调整,调整情况见表4。

3 讨论

3.1 由表1可知革兰阴性菌的分离数略大于革兰阳性菌的分离数。与卫生部全国细菌耐药监测网(Ministry of Health National Antimicrobial Resistance Investigation Net, Mohnarin) 2008年公布的耐药菌监测数据吻合^[2]。

3.2 由表2可知,按照血培养统计的结果显示:大肠埃希菌对哌拉西林他唑巴坦的敏感率为100%,阴沟肠杆菌对美罗培南、亚胺培南、阿米卡星的敏感

率为100%,肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南敏感率为100%,铜绿假单胞菌对环丙沙星、庆大霉素、阿米卡星敏感率为100%。近年来产ESBLs的阴性菌的分离率显著升高,产ESBLs的阴性菌对大多数抗菌药物的耐药性明显高于非ESBLs的阴性菌。由于产ESBLs菌和非产ESBLs菌引起感染的治疗不同,临床医师应根据药敏结果选择治疗药物,以减轻抗菌药的选择性压力^[3]。其对多种抗菌药天然耐药外,也易引起诱导耐药。临床上血液感染的革兰阴性菌中部分对抗菌药的耐药性依然很高。

据报道铜绿假单胞菌成为革兰阴性菌血液感染的常见病原菌,推荐联合用药,以发挥药物的协同作用和减少耐药菌株的产生^[4]。粪肠球菌对左氧氟沙星、替考拉宁、万古霉素、氨苄西林、青霉素的敏感性是100%,抗菌药选择面比较宽泛。

3.3 通过表4可以看出,有34例病例在得出药敏试验结果后调整了药物治疗方案。未做调整的20例患者中,主要是临床上治疗有效故未进行抗菌药物调整。此外,还有医师认为细菌的培养结果与患者临床表现不符,故未予采纳调整。

表4 34例患者药敏试验前后抗菌用药情况

原用药品	病例	药敏后调整用药	原用药品	病例	药敏后调整用药
头孢替安	1	头孢唑肟+环丙沙星	头孢哌酮/他	1	比阿培南
头孢哌酮舒巴坦	1	左氧氟沙星	头孢曲松+左氧氟沙星	1	亚胺培南
依替米星	1	莫西沙星	头孢曲松	2	哌拉西林他唑巴坦
头孢曲松	1	替考拉宁	头孢美唑	1	头孢哌酮他唑巴坦
头孢米诺	1	亚胺培南+替考拉宁	依替米星	1	头孢哌酮
比阿培南	1	比阿培南+阿米卡星	依替米星	1	比阿培南
头孢硫脒	1	头孢曲松	头孢美唑	1	头孢地秦
莫西沙星	1	头孢哌酮他唑巴坦	头孢米诺	1	头孢吡肟+替考拉宁
头孢哌酮他唑巴坦	1	亚胺培南	头孢美唑	1	加替沙星+头孢吡肟
阿洛西林	1	头孢曲松	头孢美唑	2	头孢吡肟
比阿培南	1	哌拉西林他唑巴坦	哌拉西林他唑巴坦	1	头孢曲松
头孢米诺	1	亚胺培南	头孢米诺	1	哌拉西林他唑巴坦
头孢哌酮舒巴坦	1	环丙沙星	环丙沙星	1	头孢哌酮舒巴坦
头孢美唑	1	环丙沙星+头孢哌酮舒巴坦	莫西沙星	1	哌拉西林他唑巴坦
头孢美唑	1	头孢哌酮舒巴坦	莫西沙星+头孢哌酮	1	亚胺培南
亚胺培南	1	哌拉西林他唑巴坦	阿洛西林	1	环丙沙星

本次调查中,除2份病例外,临床医生都可以按药敏结果正确调整给药方案。此2份病例中1份为75岁男性患者,临床诊断为肝门部胆管癌。住院期间患者出现高热39℃,查WBC为 $19.28 \times 10^9/L$,肌酐为 $204 \mu mol/L$,诊断为败血症。医生给予经验用药亚胺培南西司他丁并送检血培养。2d后患者体温 $37.9 \text{ }^\circ\text{C}$,WBC为 $12.00 \times 10^9/L$,肌酐为 $325 \mu mol/L$ 。4d后血培养结果提示为铜绿假单胞菌,对亚胺培南西司他丁耐药,敏感药物包括多粘菌素、阿米卡星、环丙沙星、妥布霉素。由于患者已有肾功能受损表现,推荐应用环丙沙星。但医生没有适当作出调整。

另一份病例为69岁女性患者,临床诊断为左肝内胆管乳头状腺癌、左肝内积液、梗阻性黄疸、慢性胆囊炎。术后预防性应用头孢地秦,术后第3天患者出现高热 $39.2 \text{ }^\circ\text{C}$,送检血培养结果为产ESBLs大肠埃希菌。根据药敏结果及患者所患疾病推荐选用碳青霉烯类,但医生没有调整抗菌药的给药方案。

本次调查中在抗菌药的选择上主要发现以下2个问题:①在病原菌对某些窄谱抗菌药敏感的情况下

却选择了更高级别的广谱抗菌药。如亚胺培南、美罗培南等碳青霉烯类虽然抗菌谱极广,对需氧菌与厌氧菌、革兰阳性菌与阴性菌均具强大抗菌作用,单从抗菌谱而言,该组药物用于病原菌不明的感染,通常确实能奏效,但某些地区用得太多已造成某些细菌对碳青霉烯类的耐药率显著增高。而第3、4代头孢菌素、氟喹诺酮类、β-内酰胺酶抑制剂复合制剂、头霉素类、氧头孢烯类具有类似抗菌谱,常可作为选用药^[5];②当病原菌为多个细菌时,往往用药只针对了一种细菌,在抗菌药的选择上考虑不够全面。

肿瘤患者易并发血液感染,且相关病原菌及其耐药性在不同地区有所变迁,临床经验用药应根据实际情况合理选择抗菌药,从而减少耐药菌株的出现,提高血液感染的治愈率,改善患者预后。

【参考文献】

[1] Ribas RM, Freitas C, Gontijo Filho PP. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors and resistant phenotypes in the Brazilian University Hospital [J]. Braz J Infect Dis, 2007, 11 (3):351. (下转第145页)

那么在何种情况下选择安慰剂对照呢?当缺乏公认有效的干预;当不采用公认有效的干预,至多使受试者感到暂时的不适、或延迟症状的缓解;当采用公认有效干预作对照可能会产生科学上不可靠的结果,而使用安慰剂不会增加受试者任何严重的、或不可逆损害的风险的时候应选择安慰剂对照。比如感冒等具有自限性特点的适应证,即便有阳性对照药,不采用安慰剂对照容易产生评价偏倚。有些疾病存在安慰剂效应,同时部分对照药缺乏临床数据。而且,既然研究新药,寻找适应证、作用特点完全一致的对照药存在难度。对中药来说,涉及的适应证多数符合使用安慰剂要求。

当然,对于一些急重症的临床试验中,也是可以进行安慰剂对照设计的。人用药物注册技术要求国际协调会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) E10“临床试验中对照组的选择”提出“采用安慰剂对照组并不是说对照组不接受治疗。在许多安慰剂对照试验中,新的治疗方法或安慰剂是加在通常的标准治疗之上的所谓的‘add-on’研究”。

3.2 阳性对照药物的选择应有充分的临床证据
所谓“临床证据”,一般认为,临床证据应为多中心、大样本的随机对照临床试验(Randomized Controlled Trial, RCT)所得出的试验证据。基于我国药品研发的现状,既往部颁、地标升国标中成药多数缺乏严格的临床研究,并缺少上市后的再评价,故缺少了对照药物有效性的试验证据。

ICH E10“临床试验中对照组的选择”提出“当用这种设计(阳性对照)来证明等效/不劣于或对药物进行比较时,就会遇到一个棘手的问题:这种试验是否能够鉴别活性药物和无活性药物阳性对照药选择存在困难”。困难在于阳性对照是否确定存在药效生物活性的历史证据。“如果这一点不确定,通过非劣效性证明药物疗效是不可能的,不可进行”。当然,选择优效性假设检验,目的是得出试验药物疗效优于对照药物,就不存在这样

的问题。

研究者在选择阳性对照药时,应密切结合试验目的,关注以下问题:组方、作用机制基本相似;剂量、浓度、用法的选择能够充分暴露药物的有效性。ICH E10“临床试验中对照组的选择”提出“在检查两种药物的比较结果时,对以下的问题予以考虑是很重要的:是否使用了疗效显然较差而且剂量又太低的对照药,或者是否使用了耐受性显然较差而且剂量又太高的对照药。”

其实,试验设计的对照的选择可以相对灵活。ICH推荐,在阳性对照和安慰剂对照的临床试验中,一个有用的评估敏感度的方法是三组治疗试验(three-arm trial),包括安慰剂和一个已知的活性对照治疗,是一种有许多优点的试验设计。

3.3 若既往有相关制剂,“临床价值”要体现优势和特点
《药品注册管理办法》附件一增加了一条对比性研究的技术要求:研究新的有效成分,若已有相应的有效部位,应进行药效学及其他方面比较,证明其优势和特点。这个其他方面没有明确是否包括临床研究,从严格意义来看,其优势和特点应通过临床试验来体现。

补充规定第十五条提出了若研制新的有效部位,已有单味制剂上市,临床方面需要对比,说明其优势与特点。第十九条针对“在已上市药品基础上进行处方加减化裁而功能主治基本一致的中药制剂”提出了需选择该上市药品作为阳性对照药物的技术要求,证明其优势和特点。

增加的这三条对比性研究的技术要求,从管理的角度体现了临床价值的重要性,使研究者在立题之初就通盘考虑,理性研发。

总之,现行法规主要的三个方面的变化体现了药品监管理念更加科学,更加符合药品研发规律,对中药的特色给予了足够的重视。但是,实际研发的过程中,仍存在一定的困难与挑战,需要研究者与药品评价部门共同面对。

[收稿日期]2012-02-23

[修回日期]2012-03-12

(上接第130页)

- [2] 2008年 Mohnarin 细菌耐药监测报告[M].天津:天津科学技术出版社,2010;5,120.
- [3] 王 炜,许淑珍.2004~2007年医院血培养病原菌的种类及耐药性变迁[J].陕西医学杂志,2011,40(2):188.
- [4] 崔颖鹏,唐 蕾,唐 冰,等.血培养分离病原菌的菌群分布

及耐药性变迁[J].中华医院感染学杂志,2008,18(2):292.

- [5] 张永信.根据抗菌药的特性选择最佳抗菌方案[J].上海医药,2010,31(3):107.

[收稿日期]2011-06-12

[修回日期]2011-12-01