

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.06.008

· 论 著 ·

## 亚胺培南/西司他丁和美罗培南治疗机械通气患者痰分离铜绿假单胞菌的耐药风险差异

滕国杰, 聂秀红, 杨 强

(首都医科大学宣武医院, 北京 100053)

**[摘要]** **目的** 了解亚胺培南/西司他丁、美罗培南治疗机械通气患者多重耐药铜绿假单胞菌感染的耐药情况及药物疗效。**方法** 选取某院 2010 年 1 月—2015 年 12 月痰培养为耐药铜绿假单胞菌的 78 例机械通气患者, 分为亚胺培南/西司他丁治疗组(44 例)和美罗培南治疗组(34 例), 比较两组患者的基础状况, 细菌对所用抗菌药物产生耐药的时间, 以及药物疗效差异。**结果** 两组患者的基础资料具有可比性, 应用亚胺培南/西司他丁和美罗培南治疗前, 两组患者分离的铜绿假单胞菌对喹诺酮类、头孢他啶、哌拉西林、阿米卡星的耐药情况比较, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。应用抗菌药物治疗至第 6 天, 亚胺培南治疗组和美罗培南治疗组患者对所使用的抗菌药物耐药率(22.73% vs 8.82%)比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗至第 8、10、12 天, 亚胺培南治疗组耐药率分别为 40.91%、77.27%、97.73%, 均高于美罗培南治疗组(分别为 17.65%、32.35%、44.12%; 均  $P < 0.05$ )。不同抗菌药物治疗后铜绿假单胞菌产生耐药的平均时间: 亚胺培南/西司他丁治疗组为 9.0 d, 美罗培南治疗组为 13.5 d。两组患者疗效(64.71% vs 74.19%)比较, 差异无统计学意义( $P = 0.41$ )。**结论** 应用亚胺培南/西司他丁治疗机械通气患者多重耐药铜绿假单胞菌感染发生耐药的风险高于美罗培南, 治疗第 7 天两组患者药物疗效无明显差异。

**[关键词]** 铜绿假单胞菌; 耐药性; 抗药性; 微生物; 亚胺培南/西司他丁; 美罗培南; 合理用药

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2016)06-0397-05

### Difference in resistance risk of *Pseudomonas aeruginosa* from sputum of patients with mechanical ventilation and imipenem/ cilastatin and meropenem treatment

TENG Guo-jie, NIE Xiu-hong, YANG Qiang (Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

**[Abstract]** **Objective** To understand antimicrobial resistance and therapeutic efficacy of imipenem/cilastatin and meropenem for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRPA) from patients with mechanical ventilation. **Methods** From January 2010 to December 2015, 78 patients with mechanical ventilation and isolated MDRPA from sputum cultures were selected and divided into imipenem /cilastatin ( $n = 44$ ) and meropenem ( $n = 34$ ) treatment groups, basic condition, time of emergence of drug resistance, and therapeutic efficacy of antimicrobial agents between two groups were compared. **Results** The basic data of two groups were comparable, before treatment by imipenem/cilastatin and meropenem, resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) to quinolones, ceftazidime, piperacillin, and amikacin were not significantly different (all  $P > 0.05$ ). After patients received antimicrobial agents for 6 days, difference in antimicrobial resistance between imipenem /cilastatin and meropenem treatment groups were not significantly different (22.73% vs 8.82%,  $P > 0.05$ ). On the 8th, 10th, and 12th day of treatment, resistance rates of imipenem treatment group were 40.91%, 77.27%, and 97.73%, respectively, which were all higher than meropenem treatment group (17.65%, 32.35%, 44.12%, respectively, all  $P < 0.05$ ). After the treatment with different antimicrobial agents, the average time for the emergence of resistance

**[收稿日期]** 2016-01-22

**[作者简介]** 滕国杰(1974-), 女(汉族), 北京市人, 主治医师, 主要从事感染及其相关机制研究。

**[通信作者]** 滕国杰 E-mail: teng1997@163.com

in imipenem /cilastatin and meropenem treatment group were 9.0 days and 13.5 days respectively. Therapeutic efficacy between two groups was not significantly different (64.71% vs 74.19%,  $P=0.41$ ). **Conclusion** Compared with meropenem, imipenem/cilastatin shows higher risk for the emergence of drug resistance during therapy of *P. aeruginosa* infection in patients with mechanical ventilation, there is no significant difference in therapeutic efficacy between two groups of patients after 7 days of treatment.

[**Key words**] *Pseudomonas aeruginosa*; drug resistance; drug resistance, microbial; imipenem/cilastatin; meropenem; rational antimicrobial use

[Chin J Infect Control, 2016, 15(6):397-400,404]

铜绿假单胞菌是呼吸机相关肺炎最常见病原菌之一,较易产生耐药,临床常用亚胺培南/西司他丁或美罗培南治疗耐药铜绿假单胞菌感染的患者。为此,者回顾性分析 78 例使用亚胺培南/西司他丁或美罗培南治疗的多重耐药铜绿假单胞菌感染的机械通气患者,观察细菌对所用抗菌药物产生耐药的情况及药物疗效差异。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 2010 年 1 月—2015 年 12 月入住某院并符合以下标准的患者。分别为亚胺培南/西司他丁治疗组和美罗培南治疗组。入选标准:(1)呼吸机机械通气患者,且痰培养铜绿假单胞菌阳性。(2)首次痰培养分离的铜绿假单胞菌为多重耐药菌<sup>[1]</sup>,但对亚胺培南/西司他丁及美罗培南均敏感。(3)患者使用亚胺培南/西司他丁或美罗培南两种抗生素中的一种进行治疗。(4)患者每 48 h 复查痰培养,测定用药后痰培养细菌药敏变化情况。(5)患者痰培养分离的铜绿假单胞菌最终对所用抗菌药物产生耐药。排除标准:(1)由于肝肾功能异常影响抗菌药物使用剂量及体内代谢,影响耐药性分析,故入选标准除外肝肾功能不全患者。(2)死亡或放弃治疗等原因导致观察期内未能追踪药敏变化的患者。(3)各种原因使用肾上腺糖皮质激素及免疫抑制剂的患者。(4)泛耐药菌株感染患者,剔除入选。

**1.2 标本采集与细菌学检查** 铜绿假单胞菌的鉴定:标本使用一次性痰收集器,无菌吸痰管经气管插管插入深约 24~30 cm,插入过程中不作吸引,直达深部,直接吸出分泌物,留取标本。痰标本接种于血琼脂培养基中,35℃ 培养 18~24 h,挑取可疑菌落进行革兰染色,然后采用法国生物梅里埃公司 VITEK 32 型微生物自动检测仪进行细菌学鉴定。并用其中的药敏板自动检测其最低抑菌浓度(MIC),结果判定根据美国临床实验室标准化协会

(CLSI) 2005 年版的标准。对亚胺培南/西司他丁或美罗培南的药敏结果由敏感变为中介或耐药者均计为产生耐药性变化。

**1.3 治疗方法** 根据美国 2005 年医院获得性肺炎诊治指南中推荐剂量<sup>[2]</sup>:亚胺培南/西司他丁 1 g + 0.9%氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注,1 次/8 h;美罗培南 1 g + 0.9%氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注,1 次/8 h。

**1.4 观察项目** 记录入选患者的基础状况,包括年龄、性别、是否合并脑血管病及糖尿病,APACHE II 评分,分离铜绿假单胞菌前 1 周是否使用过第三代头孢菌素或喹诺酮类抗菌药物,首次痰分离出铜绿假单胞菌前入住重症监护室(ICU)时间及机械通气时间,以及是否因合并葡萄球菌属细菌而联用万古霉素,是否因真菌感染联用大扶康。分析两组患者应用抗菌药物前对喹诺酮类、头孢他啶、哌拉西林、阿米卡星耐药状况的差异。同时,记录患者应用亚胺培南/西司他丁或美罗培南治疗后每间隔 48 h 的菌株药敏变化情况,观察对所用抗菌药物是否出现耐药,并比较抗菌药物治疗 1 周后两组患者临床感染控制评分的差异。

**1.5 临床肺部感染评分(CPIS)** 记录患者体温、血白细胞、气道分泌物、氧合、胸片肺渗出影变化情况,根据肺部感染评分表计分,比较治疗第 7 天患者的 CPIS。CPIS 较治疗前减小者计入肺部感染改善组,CPIS 不变或增加者计入肺部感染无改善组。

**1.6 统计学处理** 应用 SPSS 17 软件进行统计分析,计量资料采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 入选患者基本情况** 符合上述标准的患者共 78 例,男性 38 例,女性 40 例,年龄 33~90 岁,平均 69.94 岁,其中慢性阻塞性肺疾病(COPD)47 例,支

气管扩张 15 例,重症肺炎 12 例,肺间质纤维化并感染 4 例。78 例患者中 44 例使用亚胺培南/西司他丁抗感染治疗,34 例使用美罗培南治疗。

2.2 两组患者基本情况比较 两组患者年龄、性别、基础疾病、APACHE II 评分、治疗前用药状况、治疗前入住 ICU 时间、治疗前机械通气时间,以及联用药物治疗状况各组比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同治疗组患者基本情况比较

Table 1 Comparison in general information between two groups of patients

因素	亚胺培南/ 西司他丁治疗组 (n = 44)	美罗培南 治疗组 (n = 34)	$\chi^2/t$	P
性别				
男	21	17	0.04	0.840
女	23	17		
脑血管病				
是	14	14	0.73	0.393
否	30	20		
糖尿病				
是	8	7	0.07	0.789
否	36	27		
APACHE II > 16				
是	16	12	0.01	0.922
否	28	22		
前 1 周用过第三代头孢				
是	20	12	0.82	0.366
否	24	22		
前 1 周用过喹诺酮				
是	17	10	0.72	0.396
否	27	24		
联用氟康唑				
是	18	10	1.10	0.294
否	26	24		
联用万古霉素				
是	15	9	0.52	0.470
否	29	25		
年龄(岁)	70.70 ± 13.26	68.94 ± 11.73	0.612	0.542
入住 ICU 时间(d)	8.43 ± 4.87	9.00 ± 6.10	-0.458	0.648
机械通气时间(d)	9.55 ± 5.31	9.21 ± 6.54	0.253	0.801

2.3 药物治疗前铜绿假单胞菌耐药情况 应用亚胺培南/西司他丁和美罗培南治疗前,两组患者分离的铜绿假单胞菌对喹诺酮类、头孢他啶、哌拉西林、阿米卡星的耐药情况比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 2。

2.4 不同药物治疗后铜绿假单胞菌耐药情况 治疗至第 6 天,亚胺培南/西司他丁治疗组共有 10 例患者分离的铜绿假单胞菌对亚胺培南/西司他丁耐药,美罗培南治疗组共有 3 例患者分离的铜绿假单

胞菌对美罗培南耐药,两组耐药率(22.73% vs 8.82%)比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.67, P = 0.102$ )。治疗至第 8 天,亚胺培南/西司他丁治疗组共有 18 例患者产生耐药,美罗培南共有 6 例患者产生耐药,两组耐药率(40.91% vs 17.65%)比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.87, P = 0.027$ )。治疗至第 10、12 天亚胺培南/西司他丁治疗组的耐药率分别为 77.27%、97.73%,高于美罗培南治疗组(分别为 32.35%、44.12%)(均  $P < 0.001$ )。铜绿假单胞菌产生耐药平均时间:44 例使用亚胺培南/西司他丁治疗的患者为 9.0 d,34 例使用美罗培南治疗的患者为 13.5 d。见图 1~2。

表 2 不同药物治疗前患者分离的铜绿假单胞菌耐药情况比较

Table 2 Comparison in antimicrobial resistance of *P. aeruginosa* from patients before receiving different antimicrobial treatment

因素	亚胺培南/ 西司他丁治疗组 (n = 44)	美罗培南 治疗组 (n = 34)	$\chi^2$	P
喹诺酮类				
敏感	11	6	0.608	0.435
耐药	33	28		
头孢他啶				
敏感	6	7	0.667	0.414
耐药	38	27		
哌拉西林				
敏感	10	8	0.07	0.934
耐药	34	26		
阿米卡星				
敏感	20	15	0.14	0.906
耐药	24	19		

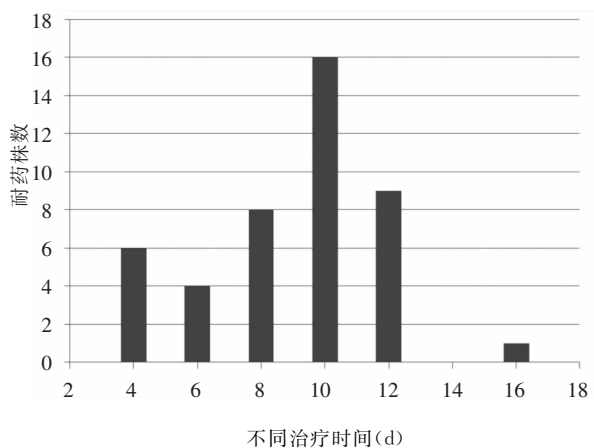


图 1 亚胺培南/西司他丁治疗后患者分离的铜绿假单胞菌耐药情况

Figure 1 Resistance of *P. aeruginosa* from patients before receiving imipenem/cilastatin treatment

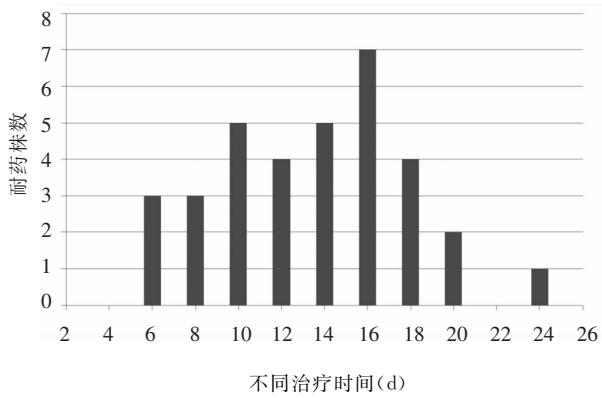


图 2 美罗培南治疗后患者分离的铜绿假单胞菌耐药情况

Figure 2 Resistance of *P. aeruginosa* from patients before receiving meropenem treatment

2.5 治疗情况 78 例患者中,65 例患者持续应用碳青霉烯类抗生素 1 周,其中亚胺培南/西司他丁 34 例,美罗培南 31 例。应用亚胺培南/西司他丁进行治疗的患者肺部感染改善率为 64.71%(22 例),应用美罗培南进行治疗的患者肺部感染改善率为 74.19%(23 例),两组患者疗效比较,差异无统计学意义( $P = 0.408$ )。

### 3 讨论

近年研究证明,铜绿假单胞菌是呼吸机相关肺炎重要的病原菌。铜绿假单胞菌较易产生耐药性,Philippe 等<sup>[3]</sup>证实,从暴露于抗菌药物至分离出对 2 种抗菌药物耐药的铜绿假单胞菌中位时间仅为 11 d,对 6 种或 6 种以上抗菌药物耐药中位时间仅为 24 d。多重耐药及泛耐药铜绿假单胞菌导致临床治疗困难,给抗感染治疗带来严峻挑战。

临床上,常应用碳青霉烯类抗生素治疗多重耐药铜绿假单胞菌感染,碳青霉烯类抗生素通过与细菌的青霉素结合蛋白(PBPs)结合,干扰细菌细胞壁的合成,具有广谱、强效、对  $\beta$ -内酰胺酶高度稳定的特点,是治疗危重感染常用抗菌药物之一<sup>[4-5]</sup>。对碳青霉烯类抗生素耐药的铜绿假单胞菌日益增多。目前,中国铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率已达 27.1% 和 25.1%<sup>[6]</sup>。

铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素产生耐药的机制包括:产生碳青霉烯酶、外膜通透性降低、外排泵表达增强以及青霉素结合蛋白(PBPs)变异等<sup>[3,7-8]</sup>,往往多种机制同时存在。不同碳青霉烯类抗生素产生耐药的时间不同。罗涛等<sup>[9]</sup>报道,体外培

养铜绿假单胞菌在用亚胺培南后平均 3 d 后产生耐药性改变,用美罗培南后平均 15 d 产生耐药性改变。笔者观察了 78 例铜绿假单胞菌感染的机械通气患者,结果显示,铜绿假单胞菌产生耐药的平均时间:使用亚胺培南/西司他丁治疗的 44 例患者为 9.0 d,使用美罗培南治疗的 34 例患者为 13.5 d;亚胺培南/西司他丁治疗组患者出现耐药的风险高于美罗培南治疗组( $P < 0.05$ ),亚胺培南较美罗培南更易导致细菌耐药性的产生。提示临床应用亚胺培南/西司他丁治疗铜绿假单胞菌感染时,尽量避免长时间应用。同时应密切监测患者药敏情况,以便及时更换抗菌药物。

许多学者探讨了美罗培南、亚胺培南/西司他丁两者药效的差异。刘茂昌等<sup>[10]</sup>报道,在重症感染的临床治疗中,美罗培南有效率略优于亚胺培南/西司他丁;但 Zhanel 等<sup>[11]</sup>报道,在体外抗菌活性方面,美罗培南对革兰阳性菌和不动杆菌属细菌的抗菌活性略弱于亚胺培南,但对铜绿假单胞菌和肠杆菌科细菌的抗菌活性则略优于亚胺培南。此种差异可能是由于美罗培南化学结构与亚胺培南不同,在 C-1 $\beta$  位引入甲基增加了对肾脱氢肽酶(DPH-1)的稳定性,C-2 位有二甲基胺酰基吡咯烷硫键,增加对革兰阴性菌的抗菌活性有关<sup>[12]</sup>。采用 CPIS 对 65 例患者的肺部感染控制状况进行评价,结果显示,应用美罗培南进行治疗的患者肺部感染改善率为 74.19%,应用亚胺培南进行治疗的患者为 64.71%,两者差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两种抗菌药物的药效差异需进一步临床研究。

### [参考文献]

- [1] 黄勋,邓子德,倪语星,等.多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J].中国感染控制杂志,2015,14(1):1-9.
- [2] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4):388-416.
- [3] Philippe E, Weiss M, Shultz JM, et al. Emergence of highly antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa* in relation to duration of empirical antipseudomonal antibiotic treatment [J]. Clin Perform Qual Health Care, 1999, 7(2):83-87.
- [4] Breilh D, Texier-Maugein J, Allaouchiche B, et al. Carbapenems [J]. J Chemother, 2013, 25(1):1-17.

生署所属医院患者入院时的 MRSA 携带率(约 14%)远远高于其他医院患者(6.3%)及普通人群(1.5%)。实施干预后,ICU 中医疗机构相关 MRSA 感染发病率降低了 62%,非 MRSA 感染发病率也有显著降低。总的医疗机构相关 MRSA 感染发病率降低了 45%。

本研究未对主动筛查阳性的 MRSA 定植者去定植。金黄色葡萄球菌的携带是重要的感染危险因素,尤其是对于外科和 ICU 的患者<sup>[10]</sup>。MRSA 定植患者常常会发展成为有症状的感染,某些 MRSA 感染病例的病死率较高,如菌血症、纵隔炎和手术切口感染<sup>[3]</sup>。美国感染控制与流行病学专家委员会(APIC)指南<sup>[10]</sup>建议对 ICU 患者以及将接受存在高风险 MRSA 手术部位感染的外科手术;如心脏手术、血管外科植入手术、全关节置换术和神经外科植入手术等,可使用去定植策略。

#### [参 考 文 献]

- [1] 周健,孟军,江淑芳.综合 ICU 多重耐药菌感染的分析与护理干预[J].护士进修杂志,2012,27(19):1743-1744.
- [2] 中华人民共和国卫生部.医院消毒卫生标准:GB 15982-2012[S].北京,2012.
- [3] Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Targeted versus

universal decolonization to prevent ICU infection[J]. N Engl J Med,2013,368(24):2255-2265.

- [4] Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Management of multi-drug-resistant organisms in health care settings, 2006[J]. Am J Infect Control, 2007, 35(10): S165-S193.
- [5] 张艳青,郭燕艺,甘明秀,等.外科重症监护室多重耐药菌主动筛查及定植危险因素[J].中国感染控制杂志,2014,13(11):650-653.
- [6] 李春辉,吴安华,艾宇航,等.ICU 住院患者多药耐药菌定植影响因素[J].中华医院感染学杂志,2013,23(10):2302-2304.
- [7] 黄勋,邓子德,倪语星,等.多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J].中国感染控制杂志,2015,14(1):1-9.
- [8] Backman C, Taylor G, Sales A, et al. An integrative review of infection prevention and control programs for multidrug-resistant organisms in acute care hospitals: a socio-ecological perspective [J]. Am J Infect Control,2011,39(5):368-378.
- [9] Jain R, Kralovic SM, Evans ME, et al. Veterans affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections[J]. N Engl J Med, 2011, 364 (15):1419-1430.
- [10] APIC. Guide to the elimination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) transmission in hospital settings, 2nd Edition[EB/OL](2010)[2016-1]. <http://www.apic.org/EliminationGuides> 2010.

(本文编辑:周鹏程)

(上接第 400 页)

- [5] Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, et al. Carbapenems: past, present, and future [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011,55(11):4943-4960.
- [6] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(5):365-374.
- [7] 佘丹阳.严峻耐药形势下碳青霉烯类抗生素的临床应用[J].中国感染与化疗杂志,2013,13(4):317-320.
- [8] 董国伟,郭洁.耐亚胺培南铜绿假单胞菌耐药特征及其耐药机制的初步研究[J].中国感染控制杂志,2014,13(7):385-388.
- [9] 罗涛,吴晓鸥,陈扬芳,等.体外诱导铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南耐药性的比较[J].中国药物与临床,2009,9(3):199-200.
- [10] 刘茂昌,葛苗苗,陈渝军,等.美罗培南与亚胺培南/西司他汀治

疗重症感染疗效与安全性的 Meta 分析[J].中国抗生素杂志,2014,39(10):785-789.

- [11] Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems [J]. Drugs,2007,67(7):1027-1052.
- [12] Kiremitci A, Dinleyici EC, Erben N, et al. In vitro activity of ertapenem and other carbapenems against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in a tertiary care center in Turkey. [J]. Expert Opin Pharmacother, 2008,9(9):1441-1449.

(本文编辑:左双燕)