

临床因素与抗生素耐药的相关性

乔虹编译

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 不断增长的抗生素耐药和多药耐药性使得医生治疗细菌感染越来越困难, 病人也不得不为此付出额外的治疗费用, 延长住院时间, 给病人和家属造成负担。控制抗生素耐药和多药耐药性、提高抗生素的有效性、降低医院内交叉感染成为当务之急。本文分析总结了临床上常见的、已产生耐药性的细菌抗生素耐药情况, 从宏观角度介绍了预防和改善的方法。

关键词: 抗生素耐药性; 多药耐药; 细菌; 医疗费

中图分类号: R978.1; R378 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2006)01-0018-03

抗生素耐药性的产生是使用抗生素不可避免的、逐渐演变的结果。使用抗生素若干年后, 对抗生素敏感的致病菌被耐药性变异菌株或菌种取代, 临床分离菌株越来越多地成为多药耐药性(MDR)菌株。尽管人们也在努力研制针对耐药菌株的抗生素, 但收效甚微。

1 抗生素耐药性对感染后果及治疗费用的影响

由于产生多药耐药性的病人预后很差, 因而获得相关材料有一定风险, 使得研究药物耐药性对感染后果的影响很困难。如果细菌产生耐药性, 那么病人的病死率、入院率或住院时间至少是对药物敏感病人的2倍。不断增加的耐药性使治疗的有效性大打折扣, 病人可能死于未治愈的感染。由于需要进行额外的调查、观察或等待早期药物试验性治疗的疗效, 使得错过采用最合适的治疗方案的时机, 可能导致致病率上升、住院时间延长、并发症增多。住院时间延长导致医疗费用增高。医院感染(HAI)导致住院时间延长是未感染病人的2.5倍, 费用是2.8倍。为控制感染而进行的治疗是导致费用升高的另一原因。

2 不适当抗生素治疗的影响

当体外抗生素治疗不能有效地抑制微生物感染或未及时地采用合适的给药途径, 即可被认为此抗生素治疗是“不适当的”。研究表明, 不适当的抗生

素治疗与临床上的菌血症或通气设备相关的肺炎(VAP)的预后有明显的相关性, 但是与医院病死率在统计学上没有相关性。

所有研究都表明, 及时有效的抗生素治疗对有危及生命的细菌感染的病人愈后有很大的影响。研究者建议, 急性期病人应早期、短时间使用广谱抗生素, 一旦确定敏感药物后, 采用逐渐降级的方法达到针对性用药。

3 抗生素耐药性对尿路感染治疗的影响

尿路感染(UTI)是很常见的临床疾病, 20%~50%的妇女一生中至少发生一次UTI。医院外感染最常见的致病菌是大肠杆菌(*E. coli*), 而医院内感染UTI最常见的致病菌是有很强耐药性的杆菌和肠球菌。大约有30%医院外感染的大肠杆菌分离菌株对阿莫西林和(或)氨苄西林耐药, 10%~30%对甲氧苄啶+磺胺甲噁唑(sulphamethoxazole)耐药。实际临床诊治过程中, 医生常常是根据当地微生物监管数据来猜测“最佳治疗药物”, 例如, 美国医生通常首选甲氧苄啶+磺胺甲噁唑。有专家根据已发表的研究结果提出, 对于未产生耐药性的病人采用甲氧苄啶+磺胺甲噁唑治疗, 细菌根除率达93%, 临床治愈率达95%, 如果是药物耐药性病人, 则分别降为50%和60%。

4 抗生素耐药对特殊微生物的临床影响

4.1 肠细菌

4.1.1 肠细菌的抗生素耐药性 目前, 50%~60%的大肠杆菌和G⁻菌通过产生质粒编码的TEM-1β-内酰胺酶而产生耐药性。可以产生TEM-1或

收稿日期: 2005-11-01

作者简介: 乔虹, 女, 副研究员, 研究方向: 药理学, Tel: 010-66931617

TEM-2 的细菌对氨苄西林耐受,但对新的头孢菌素类药物敏感。TEM-1 和 TEM-2 的变异导致产生新的“扩展了范围的” β -内酰胺酶(ESBL),破坏了新的头孢菌素类的防御功能,使大肠杆菌产生耐药性。相比之下,克雷白杆菌属、肠杆菌属、沙雷菌属天生对氨苄西林耐药。这些肠细菌具有很强的获得或传播耐药质粒的能力。肺炎克雷白杆菌通常因产生一种与TEM-1 和 TEM-2 相近的 β -内酰胺酶——SHV-1 而对氨苄西林耐药。这些微生物通常对氨基糖苷类和喹诺酮类耐药。目前,无论是从偶发事件还是医院暴发性流行次数看,具有 MDR 的肠细菌种类在逐渐增多。

4.1.2 感染抗生素耐药的肠细菌的后果 在比较感染产 ESBL 菌与不产 ESBL 菌对患者治疗后果的影响时(以大肠杆菌或肺炎克雷白杆菌为例),开始有效治疗时间明显拖延(72 h *vs* 11.5 h),住院时间明显延长(11 d *vs* 2 d),医疗费用增加(\$ 67 000 *vs* \$ 22 000)。但在致死性方面没有明显差别。用碳青霉烯类的亚胺培南治疗,病人的存活率明显高于用头孢菌素类治疗。但有关儿童菌血症的治疗报道指出,感染产 ESBL 菌的患儿病死率明显高于不产 ESBL 菌患儿(27% *vs* 6%)。另据报道,采用第三代头孢菌素类、联合或不联合氨基糖苷类治疗感染不产 ESBL 菌的病人,治疗结果明显好。对照案例分析的研究发现,治疗期间产生头孢菌素耐受会明显增加病死率(5 倍)、住院时间(1.5 倍)和医疗费用(1.5 倍)。总之,所有研究结果均发现,肠细菌感染严重的病人如果对第三代头孢菌素类产生耐药性,其治疗结果将变得很差。

4.2 绿脓杆菌

4.2.1 绿脓杆菌的抗生素耐药 大约有10%的医源性感染是由绿脓杆菌导致的,绿脓杆菌是继大肠杆菌和肺炎克雷白杆菌后,第3位导致医源性 G⁻ 菌血症的细菌。绿脓杆菌天生对青霉素类和头孢菌素类耐药,对氨基糖苷类、哌拉西林、头孢他啶、喹诺酮类和碳青霉烯敏感。

4.2.2 感染耐药性绿脓杆菌的后果 由于从感染灶分离培养绿脓杆菌比较困难,病人也可能因其他潜在性疾病导致菌血症,或病人因其他原因死亡,所以,在分析感染耐药性绿脓杆菌感染的后果时,要充分考虑到以上因素的影响。研究者分析了对4种抗假单胞菌抗生素(哌拉西林、头孢他啶、环丙沙星和亚胺培南)产生耐药性的绿脓杆菌感染的后果发现,在治疗过程突发药物耐药,使病死率增加3倍,继发菌血症

危险增加10倍,住院时间延长2倍,并伴随医疗费用增加。但是,大多数病例显示,病人的结果主要取决于潜在性疾病的影响。抗生素耐药和潜在性疾病对绿脓杆菌感染病人的结果影响还需进一步的研究。

4.3 金黄色葡萄球菌

4.3.1 金黄色葡萄球菌的抗生素耐药 金黄色葡萄球菌对许多抗生素敏感,但也很易产生多药耐药。20世纪50~60年代,对青霉素、四环素、红霉素和氯霉素耐药,80年代对甲氧西林耐药,并且出现多药耐药。目前,美国和欧洲的医院分离出的菌株有30%~50%是耐甲氧西林和多药耐药性金黄色葡萄球菌(MRSA)。许多 MRSA 菌株只对抗生素糖肽类药物如万古霉素和替考拉宁敏感,万古霉素常用来治疗严重感染。不幸的是,最近又发现几种对糖肽类药物耐药的 MRSA。截止到2004年底,美国报道3种具有高水平 Van A 型糖肽类耐药菌株,这些菌株很可能源自耐万古霉素肠细菌。

4.3.2 感染耐药性金黄色葡萄球菌的后果 自从 Cosgrove 等分析了1980~2000年感染 MRSA 和甲氧西林耐药菌株(MSSA)菌血症病人的治疗结果以来,有关感染 MRSA 治疗效果差,还是感染 MSSA 治疗效果差的争论才得以平息。外科手术感染 MRSA 或 MSSA 的治疗效果情况分析与 Cosgrove 等的结果类似。与 MSSA 相比,MRSA 感染的病死率、住院时间及住院费用明显增加。其原由可能是菌株的毒性增强、广泛用于治疗 MRSA 感染的万古霉素的效果降低及未能及时采用有效的治疗措施。越来越多的证据表明,新的噁唑烷酮类奈唑利得(linezolid)因其出色的组织分布性而成为比糖肽类还好的抗 MRSA 感染药物。

4.4 肠球菌

4.4.1 肠球菌的抗生素耐药 肠球菌对氨苄西林/阿莫西林敏感,但对青霉素和其他 β -内酰胺类药物有天然的低水平耐药。对甲氧苄啶/磺胺类药物、喹诺酮、氨基糖苷类和克林霉素也会产生相对耐药。肠球菌通常对氨苄西林耐药,多药耐药性也高于屎肠球菌。糖肽类耐药肠球菌(GRE),或称为万古霉素耐药肠球菌(VRE)在20世纪80年代末共同出现。这一现象之所以值得注意,是因为有时此种肠球菌对所有治疗均产生抗药性,并将高水平糖肽类耐药性转染给 MRSA。

4.4.2 感染抗生素耐药肠球菌的后果 VRE 是目前对抗生素无效的菌种之一。因感染 VRE 所致菌

血症的病死率为 17% ~ 100%, 但有些因其他因素导致的病死率的数据还不清楚。有的结论认为, 治疗结果与感染 VRE 还是万古霉素敏感肠球菌(VSE) 无关; 有的结论认为, 在病死率、住院时间、反复感染菌血症等方面, VRE 明显高于 VSE。但是, 更多的研究表明, 肠球菌对万古霉素耐药和多药耐药是其治疗结果更差的主要因素。

4.5 肺炎链球菌

4.5.1 肺炎链球菌的抗生素耐药 肺炎链球菌是导致儿童或成人肺炎、菌血症和脑膜炎的主要致病菌。20 世纪 60 年代末出现耐药菌株。“低水平”耐药指青霉素最小抑制浓度(MIC) $0.1 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。“高水平”耐药比较少见, 青霉素 MIC $\geq 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。应注意不同区域和不同时间耐药性的变异趋势。有些菌株, 特别是高水平青霉素耐药菌可能表现出不断增加的对第 3 代头孢菌素类药物的耐药, 如头孢噻肟和头孢曲松。

4.5.2 感染抗生素耐药肺炎链球菌的后果 总的来说, 由低水平青霉素耐药菌株导致的呼吸系统感染, 可以通过服用高剂量的青霉素治疗。但是, 感染高水平青霉素耐药菌株, 青霉素和头孢菌素类治疗效果均不理想, 如果是损害性疾病, 如肺炎链球菌性菌血症或脑膜炎就会更危险。

肺炎链球菌性肺炎: 绝大多数文献报道, 低水平青霉素耐药菌株感染时, 如果采用高剂量青霉素治疗, 使其有效浓度大于 MIC, 治疗就有效。但是最近报道认为, 高剂量使用青霉素与患者疗效差有关。在一项对 6 000 名成人肺炎链球菌感染者调查结果显示, 如果将住院前 4 d 的病死率排除, 那么高水平青霉素耐药株感染与病死率无关。

肺炎链球菌性菌血症: 有关比较青霉素敏感菌株感染和非敏感菌株感染的菌血症的研究结果, 文献报道很少。在非常有限的报道中, 感染敏感与不敏感菌株的病死率后果很相近, 没有差别。一项对 2 500 名儿童菌血症的调查结果也显示, 高水平和低

水平青霉素耐药菌株感染的病死率与敏感性无关。

肺炎链球菌性脑膜炎: 标准的经验性治疗脑膜炎的药物是青霉素或具有广谱效应的头孢菌素类药物, 如头孢噻肟或头孢曲松。但是, 由于这些药物的组织穿透性差, 不能在脑脊液中形成有效的浓度, 因而无法达到有效的治疗目的。

目前, 对已知或怀疑是脑膜炎的病人, 建议采用联合用药治疗方案, 包括头孢菌素或卡巴培南类(如亚胺培南、美罗培南)联合万古霉素或利福平。青霉素耐药菌株很常见的发展中国家, 病人无法承受这些药物的费用, 而用氯霉素治疗经常产生药物耐药。因此, 来自这些国家地区的文献报道认为, 感染耐药菌株与病死率和发病率升高有关。

5 抗生素耐药的控制

5.1 控制抗生素的使用

抗生素滥用和开不合理的处方是造成药物耐药的世界性原因。美国采用以下战略方法优化管理抗生素的使用: (1) 优化外科手术预防性用药; (2) 优化抗生素选择和治疗方案; (3) 通过教育改善处方情况; (4) 及时监控和反馈抗生素耐药性; (5) 制订抗生素使用方案。例如, 如果某一菌株同时对几种药物敏感, 就只需要报告一种或二种最便宜和最有效的药物; 外科手术预防性用药, 则只在要手术前给药, 手术后用药也不超过 24 h。

5.2 控制医院感染

控制医院或社会上的交叉感染, 是遏制产生耐药菌和可传递耐药基因的必要手段。美国针对此目的提出了 5 个操作方案: (1) 建立识别与报告医院内抗生素耐药趋势的信息系统; (2) 建立对出现药物耐药的病人个体实施快速检测、报告和治疗系统; (3) 改善提高对基本感染治疗方法和政策的遵守程度; (4) 将检测、预防和控制抗生素耐药整合成制度化战略目标; (5) 建立对感染药物耐药菌株的病人进行鉴别、转院、出院和再收住院观察治疗的计划。

(上接第 8 页)

2001, 7(5):584 - 590.

- [18] Guo GL, Choudhuri S, Kiaassen CD. Induction profile of rat organic anion transporting polypeptide 2(oatp2) by prototypical drug-metabolizing enzyme inducers that activate gene expression through ligand-activated transcription factor pathways[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 300(1):206 - 212.

- [19] Kast HR, Goodwin B, Tarr PT, *et al.* Regulation of multidrug resistance-associated protein 2(ABCC2) by the nuclear receptors pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(4):2908 - 2915.

- [20] Suzuki H, Sugiyama Y. Role of metabolic enzymes and efflux transporters in the absorption of drugs from the small intestine[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 12(1):3 - 12.