

洋葱伯克霍尔德菌耐药及用药合理性分析

孙国先¹ 单清¹ 林涛² 徐德宇¹ 侯红玲³

【摘要】目的 调查扬州大学附属医院洋葱伯克霍尔德菌感染现状, 为合理、有效治疗洋葱伯克霍尔德菌感染提供依据。**方法** 对2015年1月至2017年6月扬州大学附属医院收治的124例洋葱伯克霍尔德菌感染者的临床资料进行分析。**结果** 洋葱伯克霍尔德菌对头孢他啶、左氧氟沙星、美罗培南、磺胺甲恶唑/甲氧苄啶、氯霉素耐药率分别为19.49%、11.50%、27.73%、8.87%和26.89%; 治疗洋葱伯克霍尔德菌感染最常用的抗菌药物为美罗培南(占65.32%), 而较少使用磺胺甲恶唑/甲氧苄啶(占11.49%); 抗菌药物使用存在不合理现象, 其中用法、用量及给药时机不当、药物选择不当、联合用药不当、频繁换药、违反用药禁忌分别占38.71%、32.26%、12.90%、11.29%和4.84%。**结论** 洋葱伯克霍尔德菌对头孢他啶、左氧氟沙星、美罗培南、磺胺甲恶唑/甲氧苄啶、氯霉素仍保持活性。

【关键词】 洋葱伯克霍尔德菌; 耐药; 抗菌药物; 不合理用药

Analysis on drug resistance and medication rationality of *Burkholderia cepacia* Sun Guoxian¹, Shan Qing¹, Lin Tao², Xu Deyu¹, Hou Hongling³. ¹Department of pharmacy, ²Department of Clinical Laboratory, ³Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China
Corresponding author: Hou Hongling, Email: 651954094@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the status of *Burkholderia cepacia* infection in our hospital, and to provide reference for reasonable and effective treatment. **Methods** The clinical data of 124 cases with *Burkholderia cepacia* infection collected from January 2015 to June 2017 in Affiliated Hospital of Yangzhou University were analyzed. **Results** The resistance rates of *Burkholderia cepacia* to ceftazidime, levofloxacin, meropenem, sulfamethoxazole/trimethoprim and chloramphenicol were 19.49%, 11.50%, 27.73%, 8.87% and 26.89%, respectively. Meropenem was the most commonly used antimicrobial agent, accounting for 65.32%, whereas sulfamethoxazole/trimethoprim was less used, accounting for 11.49%. Irrational applications of antimicrobial agents were found, among which improper dosage and administration time, improper drug selection, improper combined medication, frequent dressing change, violation taboo medication accounted for 38.71%, 32.26%, 12.90%, 11.29% and 4.84%, respectively. **Conclusions** Ceftazidime, levofloxacin, meropenem, sulfamethoxazole/trimethoprim and chloramphenicol are still sensitive to *Burkholderia cepacia*.

【Key words】 *Burkholderia cepacia*; Drug resistance; Antibiotics; Irrational medication

洋葱伯克霍尔德菌(*Burkholderia cepacia*, BC)是一种革兰阴性非发酵杆菌, 广泛存在于自然和医疗环境中。过去二十年中, BC是囊性纤维化和慢性肉芽肿性疾病重要的病原体^[1]。但近年来随着有创性医疗操作、抗菌药物及免疫抑制剂的广泛应用, BC感染者逐渐增多, 耐药性增强^[2]。本研究通过对BC感染病例进行回顾性调查, 分析BC耐药现状, 为其治疗提供参考, 现报道如下。

资料与方法

一、入组患者的一般资料

选取扬州大学附属医院2015年1月至2017年6月发生BC感染的124例住院患者。BC感染的诊断均符合我国卫生部2001年《医院感染诊断标准(试行)》的规定。送检标本包括呼吸道及切口分泌物、血、尿、粪、胸腔积液、中心静脉置管处等, 患者同一部位1周内多次检出BC视为同一菌株, 不计入菌株总数, 菌落计数均 $\geq 10^5$ CFU/ml。排除标准: ①抗菌药物治疗 < 2 d; ②检出两种及以上病原菌; ③送检标本不合格者, 如痰标本(PL > 25 个或

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.03.015

作者单位: 225001 扬州市, 扬州大学附属医院药剂科¹、检验科²、神经内科³

通信作者: 侯红玲, Email: 651954094@qq.com

WBC < 10个)；④严重肺心病伴心功能衰竭者；⑤同时合并特定感染需要长时间抗菌药物治疗者，如结核分枝杆菌、感染性心内膜炎。

二、方法

逐例审阅入组BC感染病例，采用Excel 2007软件记录患者基本信息、科室、出入院时间和诊断、疾病转归、药敏试验和药物使用情况等。BC鉴定及药敏试验采用美国BD公司Phoenix-100型全自动细菌鉴定仪及配套试剂。质控菌株为大肠埃希菌ATCC25922、铜绿假单胞菌ATCC27853。

三、评价标准

依据《抗菌药物临床应用指导原则》、桑福德抗微生物治疗指南、《中华人民共和国药典·临床用药须知》、药品说明书、《实验诊断学》、美国临床实验室标准化协会（Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI）标准，对患者药物敏感性结果及抗菌药物合理性进行分析评价。剔除使用对BC天然耐药的抗菌药物病例，包括单用及联合用药病例，共有87例患者纳入合理性评价。

四、统计学处理

所有数据均采用SPSS 17.0统计软件进行处理，患者临床显效率、失败率和病死率等计数资料采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、抗菌药物对BC的耐药率

124株BC对头孢他啶、左氧氟沙星、美罗培南、磺胺甲恶唑/甲氧苄啶和氯霉素耐药率均低于30%；对美罗培南耐药率最高（27.73%），对磺胺甲恶唑/甲氧苄啶耐药率最低（8.87%），见表1。

二、抗菌药物的使用

纳入抗菌药物合理性评价患者共87例，常用的抗菌药物主要为美罗培南（62.07%）、左氧氟沙星（41.38%）和头孢他啶（36.78%）等。87例患者中二联用药者70例（80.46%），三联用药者3例（3.45%），抗菌药物使用率和联合用药方案详见表2。

三、抗菌药物的不合理使用

抗菌药物用法用量及给药时机不当占38.71%、药物选择不当占32.26%，抗菌药物不合理使用类型及构成比详见表3。

四、合理用药者与不合理用药者临床疗效及转归
不合理用药患者显效率为32.50%，合理用药

患者显效率为76.60%，两组差异具有统计学意义（ $\chi^2 = 17.080$, $P < 0.001$ ）。同时，不合理用药患者治疗失败例数显著多于合理用药患者，见表4。

表1 洋葱伯克霍尔德菌对抗菌药物的耐药率（%）

抗菌药物	检验株数	耐药株数	耐药率（%）
头孢他啶	118	23	19.49
左氧氟沙星	113	13	11.50
美罗培南	119	33	27.73
磺胺甲恶唑/ 甲氧苄啶	124	11	8.87
氯霉素	119	32	26.89

表2 124例患者抗菌药物使用率和联合用药

用药情况	例数	使用率（%）
抗菌药物		
美罗培南	54	62.07
左氧氟沙星	36	41.38
头孢他啶	32	36.78
米诺环素或替加环素	19	21.84
替卡西林克拉维酸钾	13	14.94
磺胺甲恶唑/甲氧苄啶	10	11.49
磷霉素	3	3.45
联合用药		
一种抗菌药物	14	16.09
两种抗菌药物	70	80.46
三种及以上抗菌药物	3	3.45

表3 抗菌药物的不合理使用类型及构成比

用药不合理	例数	构成比（%）
药物选择不当		
未参考药敏结果选药	20	32.26
选择对BC中介的药物	16	25.81
频繁换药	4	6.45
疗效不佳频繁换药	7	11.29
无正当理由频繁换药	3	4.84
用法用量及给药时机不当	4	6.45
给药频次偏少	24	38.71
单次剂量不足	4	6.45
溶媒用量不足	8	12.90
抗感染治疗延迟	6	9.68
联合用药不当	6	9.68
同类药物联合使用	8	12.90
存在药物相互作用	3	4.84
违反过敏者禁忌用药	5	8.06
合计	3	4.84
	62	100.00

表4 合理用药者与不合理用药者临床疗效和治疗转归

组别	例数	治愈 [例 (%)]	好转 [例 (%)]	失败 [例 (%)]	死亡 [例 (%)]	其他(放弃+不能评 价)[例 (%)]	显效率(%) (治愈+好转)
合理用药组	47	19 (40.43)	17 (36.17)	6 (12.77)	2 (4.26)	3 (6.38)	76.60
不合理用药组	40	6 (15.00)	7 (17.50)	14 (35.00)	4 (10.00)	9 (22.50)	32.50
χ^2 值		6.822	3.771	6.034	0.396	3.463	17.080
P值		0.009	0.052	0.014	0.529	0.063	< 0.001

讨 论

BC具有与生俱来的耐药性^[3-4]。目前国内外关于BC耐药机制已有较多研究,主要有:①BC外膜孔蛋白使亲水性药物不能进入菌体内部;②BC自身发生突变或结构修饰使药物作用靶点的结构发生变化;③BC利用质粒或整合子通过捕获和整合外源性基因,使其转变为功能性基因表达单位,造成耐药基因传播;④BC黏附于机体黏膜或生物学材料表面,通过分泌各种多糖蛋白,形成膜样结构,引起耐药和免疫逃避;⑤BC外排泵活性增强;⑥BC产生青霉素酶或金属 β -内酰胺酶,水解包括亚胺培南、哌拉西林在内的多数 β -内酰胺类药物,而美罗培南、头孢他定对上述两种酶相对稳定,仍具有较高活性。本研究发现,BC对磺胺甲恶唑/甲氧苄啶、左氧氟沙星耐药率与既往报道相似^[5-6],但美罗培南、头孢他定的耐药率略高于以往报道^[7-8],可能与本院临床频繁使用易导致耐药的抗菌药物及地区差异有关。综上,BC耐药机制复杂,对一种药物耐药可能同时有多种耐药机制协同发挥作用。此外,本院BC分离多为危重症及老年患者,给临床治疗带来困难。

国家抗微生物治疗指南^[9]推荐磺胺甲恶唑/甲氧苄啶为治疗BC的首选用药,其次为美罗培南和头孢他定等。调查发现美罗培南、左氧氟沙星、头孢他定使用较多,磺胺甲恶唑/甲氧苄啶使用较少,可能与医师用药习惯以及顾忌药品不良反应有关。替卡西林克拉维酸钾虽然能够抑制 β -内酰胺酶,避免 β -内酰胺类药物水解,常用于中重度感染,但2011年Mohnarin、2016年CHINET细菌耐药性监测数据显示^[10-11],BC对替卡西林克拉维酸钾的耐药率分别为94.3%和84.2%。此外,BC含有青霉素酶和碳青霉烯酶,对 β -内酰胺酶抑制剂敏感性低,经验性选择 β -内酰胺酶抑制剂仍需谨慎。Ito等^[12]研究认为含有染色体FosA基因的肺炎克雷伯菌、黏质

沙雷菌对磷霉素耐药,删除染色体fosA基因则消除了上述细菌对磷霉素的耐药性,而BC一般缺少FosA基因,表现为磷霉素对BC的杀菌活性。国内有研究认为^[13-14],磷霉素具有分子小,渗透性强,对细菌细胞膜有破坏作用,采用时间差攻击疗法,首先使用磷霉素破坏BC细胞膜,然后应用敏感抗菌药物渗透进入BC,对其起到杀灭作用。本研究中3例联合使用磷霉素的BC感染者效果良好,可为BC联合治疗的补充选择。

药物选择不当在不合理用药中占比较高,占32.26%,不当选择用药主要有两种情况:第一,已行药敏试验,但医师认为BC致病力弱,多为定植菌,因此经验性选择一些对BC不敏感的抗菌药物覆盖其他致病菌,错过最佳治疗时机。第二,依据药敏试验结果,选择对BC中介的抗菌药物。鉴于BC大多来源于呼吸道分泌物,且多存在于多菌种混合感染中,区分定值或感染尤为重要。有报道显示^[15-17],降钙素原(PCT)对革兰阴性菌感染诊断的阳性预测率可达90%。对于BC痰培养阳性的患者,PCT可作为启动BC治疗的敏感指标^[18];此外,为了延缓耐药,应避免选择对BC中介的药物。

研究发现,频繁换药在不合理用药构成比中占11.29%。主要涉及疗效不佳时频繁换药以及无正当理由频繁换药。频繁换药不但不能达到疗效,而且易导致耐药。因治疗反应的自然过程,一般认为用药最初72 h不宜换药,除非病情恶化或病原诊断明确可依据药敏选择敏感抗菌药物^[19]。此外,为避免交叉耐药,不宜换用同一类药物,延误治疗。

用法用量和给药时机不当在不合理用药构成比中占比最高,占38.71%。如单次剂量不足、给药频次偏少、溶媒用量不足,如替加环素0.1 g配入0.9%氯化钠50 ml,静脉滴注,超越说明书1 mg/ml规定,带来用药风险。研究认为,时间依赖性抗菌药物(β -内酰胺类、万古霉素)每日应多次给药,

24 h内 $T > MIC$ 至少 $\geq 40\% \sim 50\%$ 、 $60\% \sim 70\%$ 时间超过 MIC 更好^[20-21]。浓度依赖性抗菌药物(氟喹诺酮类、氨基糖苷类)应1次/d给药,使药效学参数 AUC/MIC 达40以上,若达100以上则细菌极少产生耐药。此外,延迟对BC的治疗,是给药时机不当的突出问题,涉及医师医嘱开立时间延迟、科室无备药、护士给药时间延迟等。有研究证实^[22],对于重症感染者,抗菌药物每延迟1 h,其病死率即增加0.3%。本院BC感染者多为危重症及老年人,及时给予敏感的抗菌药物治疗尤为重要。

两种及两种以上抗菌药物恰当的联用,可增强疗效、缩短病程、减少BC耐药^[23]。联合用药不当主要涉及同类药物联合使用不当及存在药物相互作用。左氧氟沙星既是肝药酶P450的抑制剂又是P-糖蛋白的底物药物,与同样有肝药酶P450抑制作用的米诺环素联合使用,存在用药风险^[24]。此外,左氧氟沙星为繁殖期杀菌剂,与快速抑菌剂米诺环素联合使用,存在药理学拮抗作用。综合两点原因,这种联合用药应避免。临床应从抗菌药物不同作用机制、扩大抗菌谱以及降低毒性反应三方面综合考虑,选择具有协同或相加作用的抗菌药物联用,避免选择无关或拮抗作用的抗菌药物联用。

根据药品说明书规定,对头孢菌素有过敏史的患者,替卡西林克拉维酸钾禁止使用。调查中发现3例违反禁忌用药的现象。抗菌药物的使用应严格遵照说明书规定,不得使用禁忌证中禁止使用的药物,否则将带来巨大的安全隐患。

本研究中合理用药者的疗效及转归均好于不合理用药者,提示临床依据药敏试验结果选择恰当的抗菌药物及时治疗,可使患者更多获益。鉴于本研究为单中心小样本分析,其对病死率的影响需要继续深入研究予以证实。

综上所述,临床常用几种抗菌药物对BC仍保持活性。抗菌药物在临床使用过程中存在不合理情况,临床医师需进一步加强自身对药知识的学习,提升用药水平。

参 考 文 献

- [1] Tseng SP, Tsai WC, Liang CY, et al. The contribution of antibiotic resistance mechanisms in clinical burkholderia cepacia complex isolates: An emphasis on efflux pump activity[J]. PLoS One, 2014, 9(8):e104986.
- [2] 刘薇拉, 郭茜, 马玉琴, 等. 我院洋葱伯克霍尔德菌的耐药性及其临床特点[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(5):675-677.
- [3] Cassidy CM, Donnelly RF, Elborn JS, et al. Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy (PACT) in combination with antibiotics for treatment of *Burkholderia cepacia* complex infection[J]. J Photoch Photobio B, 2012, 106(1):95-100.
- [4] 茅国峰, 何秋丽, 杨国灿. 洋葱伯克霍尔德菌携带整合子的分布与耐药性关系[J]. 中国消毒学杂志, 2016, 33(8):427-745.
- [5] 郭嘉红, 王文生, 周敬华, 等. 187株洋葱伯克霍尔德菌的临床分布及对抗生素的耐药性[J]. 临床荟萃, 2014, 29(12):1365-1368.
- [6] 南玲, 刘丁, 王豪, 等. 重症监护病房患者洋葱伯克霍尔德菌感染临床特点及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 14(11):772-775.
- [7] 付玉华, 朱文秀, 杜希利, 等. 98株洋葱伯克霍尔德菌临床分布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(3):215-217.
- [8] 梁志科, 陈惠玲, 赵子文, 等. 2007-2012年洋葱伯克霍尔德菌分布及药敏性变迁[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(24):6118-6120.
- [9] 中华人民共和国卫生部医政司, 卫生部合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:65.
- [10] 孔海深, 张伟丽, 杨青, 等. Mohnarlin 2011年度报告: 华东地区细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(22):4971-4976.
- [11] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5):481-491.
- [12] Ito R, Mustapha MM, Tomich AD, et al. Widespread fosfomycin resistance in Gram-negative bacteria attributable to the chromosomal *fosA* gene[J]. MBio, 2017, 8(4):e00749-17.
- [13] 汪长中, 程惠娟. 药物协同抗生物膜研究进展[J]. 河北医学, 2017, 5(23):840-844.
- [14] 汪泽清. 1例感染洋葱伯克霍尔德菌肺炎的治疗分析[J]. 中国实用医药, 2010, 5(19):174-175.
- [15] 韩小娟, 伦瑞花, 张轩. 血清降钙素原对血流感染病原菌的鉴别诊断[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(10):2186-2189.
- [16] 闫圣涛, 贾红兵, 杨建萍, 等. 降钙素原在革兰阴性菌感染脓毒症诊断中的临床价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(3):291-296.
- [17] 戴光艳, 黄海燕, 周跃峰, 等. 降钙素原、C-反应蛋白在革兰阴性菌致病的老年下呼吸道感染疾病中的诊断价值研究[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(10):1188-1190.
- [18] Schuetz P, Chiappa V, Briel M, et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms[J]. Arch Intern Med, 2011, 171(15):1322-1331.
- [19] 李光辉. 抗菌药物临床应用的基本要点[J]. 内科急危重症杂志, 2003, 9(1):45-48.
- [20] 黄英姿, 邱海波. 药代动力学导向的重症感染患者抗生素个体化与精准化治疗[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(6):425-427.
- [21] 张石革. 抗菌药物的临床应用亟待规范[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(8):673-676.
- [22] Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis[J]. Am J Resp Crit Care, 2017, 196(7):856-863.
- [23] 王崇刚, 关志明. 洋葱伯克霍尔德菌肺炎的临床特点及诊治策略[J]. 临床医药实践, 2013, 22(6):410-412.
- [24] 胡晓波, 谭蓉. 影响CYP450和P-gp活性的抗菌药物联合用药探讨[J]. 抗感染药学, 2012, 9(4):257-260.

(收稿日期: 2017-11-07)

(本文编辑: 孙荣华)

孙国先, 单清, 林涛, 等. 洋葱伯克霍尔德菌耐药及用药合理性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(3):278-281.