

## 420 株铜绿假单胞菌肺部感染的耐药性分析

王晓娟 易有峰

铜绿假单胞菌广泛分布于自然界中,是条件致病菌,常引起肺部感染、泌尿系统感染及烧伤创面感染,是目前院内肺部感染的首要病原菌<sup>[1]</sup>。铜绿假单胞菌引起的肺部感染病原菌很难消除,常导致感染反复发作,同时由于广谱抗菌药物的广泛应用与滥用,导致其耐药性日趋严重,给临床治疗增加了困难。为了解铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药性,指导临床合理使用,本文对本院2008年7月至2010年7月住院患者肺部感染的呼吸道标本中分离的420株铜绿假单胞菌耐药性进行回顾性分析。

### 一、材料与方法

1. 菌株来源:收集本院2008年7月至2010年7月住院患者肺部感染的呼吸道标本2014例,从中分离出的铜绿假单胞菌420株。其中,患者年龄>60岁者298例,慢性基础病者128例,前期曾用广谱抗菌药物者181例,接受侵入性治疗者35例,呼吸困难者76例。

2. 标本留取:晨起刷牙,盐水漱口,用力深咳,取痰标本于无菌盒内立即送检;气管切开者用无菌吸痰管经气管切口后下深入吸出痰液,置无菌管中并立即送检。对送检的标本参照第3版《全国临床检验操作规程》和《诊断细菌学》常规方法分离培养。

3. 诊断标准:肺部感染诊断依据1999年中华医学会呼吸病学分会制定的医院内获得性肺炎的诊断标准<sup>[2]</sup>。

4. 药敏试验:采用纸片扩散(K-B)法,M-H培养基由浙江杭州生物制品有限公司生产。细菌分离、鉴定应用API鉴定系统,药敏结果判定按照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)2003年版标准。铜绿假单胞菌标准质控菌株ATCC27853购自山东省临床检验中心。

### 二、结果

本次分离的420株铜绿假单胞菌对常用14种抗菌药物的耐药性较高的是氨苄西林和氨苄西林/舒巴坦,耐药率分别为100%和91.4%;敏感性较高的是头孢哌酮/舒巴坦和亚胺培南,敏感率分别为90.5%和92.5%。所分离的铜绿假单胞菌对各抗菌药物的敏感性见表1。

表1 420株铜绿假单胞菌对14种抗菌药物的药敏结果(%)

抗菌药物	耐药		中介		敏感	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
头孢西丁	358	85.2	0	0.0	62	14.8
头孢噻肟	264	62.8	32	7.5	125	29.7
头孢他啶	119	28.3	63	15.0	238	56.7
头孢吡肟	125	29.8	58	13.7	237	56.5
头孢哌酮/舒巴坦	20	4.8	62	4.7	338	90.5
氨苄西林/舒巴坦	384	91.4	10	2.4	26	6.2
氨苄西林	420	100.0	0	0.0	0	0.0
左氧氟沙星	249	59.2	74	17.6	97	23.2
环丙沙星	289	68.7	19	4.6	112	26.7
阿米卡星	92	21.9	50	11.8	278	66.3
亚胺培南	17	4.1	14	3.4	389	92.5
哌拉西林/他唑巴坦	60	14.4	32	7.6	328	88.0
氨基糖苷	327	77.8	28	6.7	65	15.5
哌拉西林	117	27.9	60	14.2	243	57.9

注:中介:表示被测细菌可通过提高剂量受到抑制,或在药物被生理性浓集的部位受抑制。由于微小的技术因素失控可以对结果解释错误,所以这一范围是抑菌环直径介于敏感和耐药之间的“缓冲域”

**讨论** 铜绿假单胞菌是革兰阴性杆菌中仅次于大肠埃希菌、克雷伯菌属的病原菌,在环境中广泛存在,因此很容易污染医疗器械而造成机会感染,是医院感染中肺部感染的首要病原菌。近年来,随着广谱抗菌药物的广泛应用及不合理使用,铜绿假单胞菌肺部感染的发病率不断增高,而且此类患者多为严重的基础性疾病,抵抗力差,免疫力低下,极易引起感染,同时由于长期平卧在床,使得肺部容易淤血,呼吸道的分泌物不易排出,加之各种侵袭性操作及呼吸机等的使用,使得呼吸道感染铜绿假单胞菌的机会增加。从药敏结果来看耐药性日趋严重,可对多种药物产生耐药(多药耐药),其表现的多重耐药性使部分患者感染反复迁延,病死率上升<sup>[3]</sup>。因此,肺部铜绿假单胞菌的感染日益受到医疗界的关注。

从表1结果中看出,铜绿假单胞菌对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦和亚胺培南等敏感性较高,与文献报道基本一致<sup>[4]</sup>。亚胺培南的耐药率为4.1%,可见其对铜绿假单胞菌具有较强的抗菌活性,可根据药敏结果合理使用。亚胺培南属碳青霉烯类抗菌药物,因其抗菌谱极广,抗菌活性很强,对多数β-内酰胺酶稳定,与第3代头孢菌素无交叉耐药性,故在临床上成为治疗多重耐药菌感染的有效药物,也是治疗铜绿假单胞菌严重感染的有效药物<sup>[5]</sup>。但随着亚胺培南在临床的大量使用,促进了铜绿假单胞菌对各种诱导酶(如金属酶)的产生,从而引起外膜孔道蛋白OprD2的缺失,是铜绿假单胞菌对碳青霉烯类药物产生耐药的主要原因。此外,亚胺培南易致二重感染,耐药菌和真菌菌株发生率较高,同时又是诱导酶产生的良好诱导剂,且价格昂贵,只能作为治疗混合感染的二线用药,因此提倡在药敏试验的前提下,优先选用其他价格低廉的敏感药物。据报道,用过

亚胺培南的患者产生耐药性的概率是未用过患者的24倍,故有铜绿假单胞菌感染时,应加强亚胺培南的合理使用,谨慎用药<sup>[6]</sup>。

第3代头孢菌素曾作为抗铜绿假单胞菌感染的经典药物,但随着其在临床的广泛应用和滥用,导致铜绿假单胞菌对3代头孢菌素耐药性日趋严重。从对本研究中420株铜绿假单胞菌的药敏试验分析来看,耐头孢西丁的占85.2%,对头孢吡肟和头孢噻肟敏感率为56.5%和62.8%,说明在本院临床分离株中高产AmpC酶耐药菌已占绝对优势,已给临床抗菌治疗带来极大的困难,应引起临床医生的高度重视。本研究结果显示头孢噻肟、头孢他啶、氨曲南等第3代头孢菌素的耐药率为28.3%~77.8%。一般情况下第3代头孢菌素对于铜绿假单胞菌是弱的诱导剂<sup>[7]</sup>,不会直接导致耐药,而是通过染色体突变持续高产AmpC酶间接耐药,当使用第3代头孢菌素治疗铜绿假单胞菌引起的感染时,就会将突变的耐药株筛选出来,并迅速在病房内传播,成为院内感染的重要病原菌之一<sup>[8]</sup>,临床用药也面临着巨大的挑战。

以往治疗铜绿假单胞菌感染的经典方法是抗假单胞的 $\beta$ -内酰胺类(头孢他啶、哌拉西林)与氨基糖苷类联用<sup>[9]</sup>。本研究实验结果发现,随着氨基糖苷类抗菌药物的大剂量应用,其耐药率有所提高。而且,该类药物具有潜在毒性,临床上较少单独使用<sup>[10]</sup>。喹诺酮类药物的耐药性近两年也有所增长,在治疗铜绿假单胞菌感染时,可选择 $\beta$ -内酰胺类药物与其联合应用。

铜绿假单胞菌在体外环境易存活,对危重患者有着严重的威胁,其感染引起的重症肺炎病死率高达73.8%<sup>[11]</sup>。因此,医院应规范各项操作,控制院内感染的发生,同时临床医师在治疗过程中应根据药敏试验结果,合理地使用抗菌药物,从而减少耐药菌株的产生。

## 参 考 文 献

- 1 王顺. ICU医院获得性感染铜绿假单胞菌的分布及耐药性分析. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(18): 2483-2484.
- 2 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案). 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(4): 201-203.
- 3 黄兰芳, 邓克勤. 重症监护病房铜绿假单胞菌的分布及耐药性分析. 浙江实用医学, 2008, 13(3): 216-217.
- 4 王浩平, 赖燕燕, 赵善富. ICU病房铜绿假单胞菌肺部感染247例分析. 广东医学, 2007, 5(28): 219-220.
- 5 朱虹, 蔡佩佩, 方萍, 等. 重症监护病房铜绿假单胞菌的耐药性监测. 中国临床保健杂志, 2006, 9(4): 312-314.
- 6 李秀, 吴敏飞, 徐雪松. 亚胺培南耐药铜绿假单胞菌的耐药性分析. 中国实验诊断学, 2008, 12(11): 1447-1448.
- 7 陈文彬. 细菌对 $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药与对策. 四川医学, 2004, 25(7): 827-831.
- 8 王文敏, 徐志. 铜绿假单胞菌生物被膜形成的调控及治疗对策研究进展. 浙江大学学报(医学版), 2010, 39(1): 103-104.
- 9 丁大连, Richard S. 氨基糖苷类抗生素耳毒性研究. 中华耳科学杂志, 2007(2): 125-131.
- 10 蒋伟, 常东, 黄志红. 多重耐药铜绿假单胞菌氨基糖苷类修饰酶基因及q3CE $\Delta$ 1基因检测研究. 解放军医学杂志, 2006, 1(31): 9-11.
- 11 龙怀聪, 肖邦榕, 刘跃建, 等. 重症肺炎死亡危险因素分析. 实用医院临床杂志, 2007, 4(1): 38-40.

(收稿日期: 2010-09-16)

(本文编辑: 孙荣华)

王晓娟, 易有峰. 420株铜绿假单胞菌肺部感染的耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(1): 76-78.