

· 临床论著 ·

315 株铜绿假单胞菌医院感染的临床分布与耐药性分析

郑多金 林淑瑜 殷超 杨昌云

【摘要】目的 了解本院铜绿假单胞菌耐药性及耐药特征,旨在指导临床合理使用抗菌药物。**方法** 收集 2013 年临床分离的铜绿假单胞菌,采用生物梅里埃公司的 ATBNEW 系统进行细菌鉴定,用 K-B 法进行药物敏感性测定,结果严格按照美国 CLSI 的标准进行判读,并用 WHONET 5.6 软件分析细菌的耐药性。**结果** 分离到的 315 株的铜绿假单胞菌中 MDR-PA 98 株,分布在神经外科、普外科、烧伤科共 72 株,占总数的 73.47%,检出率为 31.11%;PDR-PA 23 株,检出率为 7.30%。铜绿假单胞菌对头孢唑啉、呋喃妥因、头孢呋辛酯、头孢呋辛、复方新诺明和氨苄西林耐药率均为 100%;MDR-PA 耐药率较高的有亚胺培南(100%)、哌拉西林(72%)、庆大霉素(69%)和妥布霉素(69%);23 株的 PDR-PA 对药敏试验药品的耐药率均达到了 100%。铜绿假单胞菌对左氧沙星、环丙沙星、头孢吡肟、头孢他啶保持着较好的敏感性和抗菌活性。**结论** 针对具体的耐药现状院内感染需采取必要的防控措施,尽可能减少或延缓泛耐药菌的产生和流行传播。

【关键词】 铜绿假单胞菌; 临床分布; 抗菌药物; 耐药性

Analysis of distribution and resistance of 315 strains *Pseudomonas aeruginosa* in clinical infection ZHENG Duo-jin, LIN Shuyu, YIN Chao, YANG Changyun. Department of Pharmacy, 180th Hospital of PLA, Quanzhou 362000, China
Corresponding author: YANG Changyun, Email: 349845371@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the distribution and resistance of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, and guide reasonable using of antibiotics in clinic. **Methods** Total of 315 *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from January 2013 to December 2013. The bacteria identification were analyzed by bioMerieux's ATBNEW system and WHONET 5.6 software. The drug sensitivity were determined by K-B method and the results were analyzed in strict accordance with the standards of the American CLSI. **Results** There were 98 strains of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDR-PA) among the 315 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were isolated, the detection rate of MDR-PA was 31.11%. There were 72 strains MDR-PA mainly scattered in neurosurgery and general surgery which accounted for 73.47% (98 strains). PDR-PA were 23 strains, the detection rate of PDR-PA was 7.30%. Drug sensitive tests showed that *Pseudomonas aeruginosa* was highly resistant to most of the commonly used antibiotics such as cefazolin, nitrofurantoin, cefuroxime axetil, cefuroxime, cotrimoxazole and ampicillin, the resistance rates were all 100%. MDR-PA had higher rates of resistance to imipenem (100%), piperacillin (72%), gentamicin (69%) and tobramycin (69%). There were 21 kinds drugs of susceptibility testing for 23 strain PDR-PA and the resistance rates were all 100%. *Pseudomonas aeruginosa* maintained high sensitivity and antibacterial activity to levofloxacin, ciprofloxacin, cefepime and ceftazidime. **Conclusions** It urgently need take the necessary control measures for the current situation of antibiotics resistance and as far as possible to reduce or delay the spread and popular of PDR-PA.

【Key words】 *Pseudomonas aeruginosa*; Clinical distribution; Antimicrobial agents; Drug resistance

铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*, PAE)是一种专性需氧菌,属于非发酵革兰阴性杆菌,是一种常见的条件致病菌,广泛存在于自然环境以及人的皮肤、呼吸道和肠道中,现已成为医院感染的主要致病菌,可引起人体多部位感染^[1]。临床抗感染治疗的经验

表明,单一抗菌药物对大多数革兰阴性杆菌,尤其是铜绿假单胞菌的治疗是不理想的,很快就会出现耐药柱,从而导致治疗失败。铜绿假单胞菌对抗菌药物的高耐药性给临床治疗造成了极大困难,多重耐药铜绿假单胞菌和泛耐药铜绿假单胞菌的出现给临床抗感染治疗带来巨大挑战^[2]。不同地区、不同医院和不同时间分离的铜绿假单胞菌耐药性差异较

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.01.016

作者单位: 362000 泉州市,福建省泉州市解放军第180医院药学科

通讯作者: 杨昌云, Email: 349845371@qq.com

大^[3]。为提高医院感染抗菌治疗效果和指导临床合理使用抗菌药物,现将本院2013年临床分离的315株铜绿假单胞菌进行耐药性分析,报道如下。

资料与方法

一、菌株来源

2013年1月至12月本院住院患者临床科室送检的痰液、咽拭子、尿液、血液、伤口分泌物、胸腔积液和引流液等标本,同一患者多次送检的同一标本分离到的相同菌株不重复计入。质控菌株为铜绿假单胞菌 ATCC27853(购自我国卫生部临床检验中心)。

二、仪器与试剂

采用法国生物梅里埃(API)公司生产的全自动细菌鉴定/药敏分析系统(VITEK-2),培养基为M-H琼脂,所用的药敏纸片购自英国Oxoid公司。

三、方法

严格按照《全国临床检验操作规程》进行对本标本采集和分离培养,对所分离致病菌株再进行纯培养后在VITEK-2仪器上进行细菌鉴定。药敏试验采用琼脂纸片扩散法(K-B)进行。参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)的抗微生物药物敏感性试验操作方法和判断标准进行试验操作及结果判读。

结 果

一、PAE在临床标本中的分布情况

315株PAE中,以呼吸道标本痰液及咽拭子分

离最多(162株,占51.4%);其次是伤口分泌物(76株,占24.1%),血液(51株,占16.2%);在尿液、胸腔积液及引流液等标本中分布较少(共26株,占8.3%),详见表1。

二、PAE在临床科室中的分布

315株PAE来自神经外科63株(占20.0%),普外科63株(占20.0%),烧伤科42株(占13.3%),骨科41株(占13.0%),呼吸内科32株(占10.2%),详见表2。

三、铜绿假单胞菌的检出率

315株PAE中,检出多重耐药的铜绿假单胞菌(MDR-PA)98株,检出率为31.11%,其中3个科室的ICU(神经外科、普外科和烧伤科)检出率占73.47%;泛耐药的铜绿假单胞菌(PDR-PA)23株,检出率为7.30%,高于2010年中国CHINET铜绿假单胞菌耐药性监测数据(1.7%)^[3],其中69.56%来自骨科感染。

四、PAE的耐药情况

315株的PAE对常见的21种抗菌药物的耐药情况,详见表3。

讨 论

本研究结果显示,神经外科(含神外ICU)和普外科(含普外ICU)最多,均为63株,占20.0%;其次是烧伤科(含烧伤ICU)42株(13.3%),骨科41株(13.0%),呼吸内科32株(10.2%)。铜绿假单胞菌的高发科室主要集中在含有ICU的

表3 315株铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药情况(%)

抗菌药物	普通菌株 (n=194)	MDR-PA (n=98)	PDR-PA (n=23)
氨苄西林/舒巴坦	94	100	100
丁胺卡那霉素	5	51	100
氨基糖苷	15	23	100
环丙沙星	4	20	100
头孢唑啉	100	100	100
头孢替坦	98	100	100
头孢曲松	98	100	100
头孢吡肟	3	23	100
哌拉西林	100	100	100
庆大霉素	8	69	100
亚胺培南	2	100	100
左氧沙星	3	14	100
美洛培南	4	46	100
哌拉西林	9	72	100
头孢呋辛酯	100	100	100
头孢呋辛	100	100	100
复方新诺明	100	100	100
头孢他啶	14	37	100
妥布霉素	3	69	100
哌拉西林/他唑巴坦	4	40	100
氨苄西林	100	100	100

注:MDR-PA:多重耐药铜绿假单胞菌,PDR-PA:泛耐药铜绿假单胞菌。对于泛耐药铜绿假单胞菌,药敏结果未包含头孢哌酮/舒巴坦、替加环素、多黏菌素,可能会有对上述药物敏感情况

表1 315株铜绿假单胞菌在各种临床分离标本中的构成比

标本	株数	构成比(%)
呼吸道	162	51.4
伤口分泌物	76	24.1
血液	51	16.2
尿液及其他	26	8.3
合计	315	100.0

表2 315株铜绿假单胞菌在不同临床科室的分布

科室	株数	构成比(%)
呼吸内科	32	10.2
心肾内科	7	2.2
消化内分泌科	6	1.9
肿瘤血液科	26	8.3
神经内科	1	0.3
耳鼻喉科	2	0.6
口腔科	2	0.6
神经外科	63	20.0
骨科	41	13.0
普外科	63	20.0
烧伤科	42	13.3
胸外科	26	8.3
泌尿外科	1	0.3
肝病中心	3	1.0
合计	315	100.0

科室、骨科、呼吸内科,可能的原因是这些患者的机体免疫力低、病情严重、病程比较长,治疗过程中常侵入性医疗检查,并且为了能有效控制感染常选用高效广谱抗菌药物,极易造成菌群失调而导致PAE继发性感染^[4]。本研究中标本送检结果显示,315株铜绿假单胞菌中主要来源于呼吸道标本痰液及咽拭子162株(51.4%),其次是伤口分泌物76株(24.1%)、血液51株(16.2%)、尿液及其他标本共26株(8.3%)。呼吸道标本检出铜绿假单胞菌明显多于其他标本,其感染的部位主要是下呼吸道感染。

本研究从药敏结果显示,315株的铜绿假单胞菌对头孢唑啉、呋喃妥因、头孢呋辛酯、头孢呋辛、复方新诺明和氨苄西林耐药率均为100%;普通菌株对头孢替坦、头孢曲松的耐药率均为98%,而MDR-PA和PDR-PA均达到100%;在98株的MDR-PA耐药率较高有亚胺培南(100%)、哌拉西林(72%)、庆大霉素(69%)、妥布霉素(69%)、丁胺卡那霉素(51%)、美洛培南(46%)、哌拉西林/他唑巴坦(40%);23株的PDR-PA对药敏实验药品的耐药率均达到了100%。铜绿假单胞菌对左氧沙星、环丙沙星、头孢吡肟、头孢他啶保持着较好的敏感性和抗菌活性,这几种药物可以作为铜绿假单胞菌经验治疗选择的抗菌药物。

铜绿假单胞菌的耐药机制比较复杂,主要可能的耐药机制有:①外膜的通透性降低,如外膜蛋白D2的缺失或丧失。闫玉兰等^[5]研究表明,铜绿假单胞菌外膜蛋白D2缺失是铜绿假单胞菌对亚胺培南耐药的主要原因之一。②抗菌药物作用的靶位改变。③产生金属酶、 β -内酰胺酶和氨基糖苷钝化酶等均有抗菌活性的酶。④主动外排系统的形成,目前总共发现了13种外排泵,而研究比较多的外排系统主要有4个,分别是MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexEF-OprN和MexXY,在铜绿假单胞菌耐药形成过程中起到重要作用^[6]。⑤生物膜的形成,李晓霞等^[7]对铜绿假单胞菌的生物膜形成与耐药性的相关性研究表明,铜绿假单胞菌的生物膜形成能力与耐药性存在正相关性。随着生物膜形成的增加,铜绿假单胞菌对头孢他啶、哌拉西林、哌拉西林/舒巴坦、左氧氟沙星、头孢哌酮/舒巴坦的耐药性随着生物膜的形成能力增加而增强。

随着抗菌药物在临床上的广泛应用,铜绿假单胞菌的耐药株不断增多,其耐药性在不同地区不同医院之间存在差异^[8]。本研究药敏试验结果显示,MDR-PA耐药十分严重,对左氧氟沙星的耐药率最

低,为14%,其次是环丙沙星(20%)、氨曲南(23%)、头孢吡肟(23%)、头孢他啶(37%)和哌拉西林/他唑巴坦(40%)。提示可作以上几种抗菌药物可作为本院铜绿假单胞菌重症感染治疗的首选用药。对头孢唑啉、呋喃妥因、头孢呋辛酯、头孢呋辛、复方新诺明、氨苄西林亚胺培南、哌拉西林、庆大霉素、妥布霉素和丁胺卡那霉素耐药率高,达69%~100%。碳青霉烯类是目前抗菌谱最广的内酰胺类药物,本院MDR-PA对碳青霉烯类耐药性高,对亚胺培南的耐药率达100%,对美罗培南的耐药率46%,临床应引起高度重视。邱春华等^[9]研究中发现,耐亚胺培南表型菌株中,外膜通道蛋白OprD2基因缺失为100%,外膜蛋白通道减少或缺失,药物难以到达其作用靶位,细菌将产生耐药。与闫玉兰等^[5]研究相一致。另有研究表明,多重耐药铜绿假单胞菌不断出现另一重要原因是,该菌所携带的多种抗菌药物灭活酶或抗菌药物修饰酶的基因是由细菌整合子携带,细菌整合子通过其位点特异的整合系统不断整合并表达各种抗性基因^[10]。细菌整合子有5种类型,5中类型的整合子均和抗菌药物抗性相关,其中I~III型整合子存在于各种多重耐药菌中,I型整合子是临床上最重要的整合类型,在22%~59%的革兰阴性临床分离株中均能检测到I型整合酶基因,与多重耐药铜绿假单胞菌的耐药具有重要的相关性^[11]。

综上所述,铜绿假单胞菌引起的感染日趋严重,耐药问题也变得越来越突出,耐药情况十分严峻^[12],临床治疗面临极大的困难。因此,对于铜绿假单胞菌应该采取积极的预防治疗措施:①合理使用抗菌药物,加大抗菌药物的监管工作,根据细菌耐药监测结果合理选择抗菌药物。②加强感染监控,特别是病区与病区、患者与患者之间的感染,加强环境卫生和手卫生,切断传播途径,有效地控制菌株扩散^[13]。③熟知本院临床感染分布及耐药变迁情况,避免抗菌药物的滥用,减少或防止耐药菌株的产生。

参考文献

- 1 薛淑英,裴红. 2009-2010年胶南市人民医院ICU院内铜绿假单胞菌感染临床分析[J]. 现代药物与临床,2012,27(3):254-256.
- 2 何卡,乐刘,弘魏伟,等. 2008-2012年医院临床分离铜绿假单胞菌的耐药性分析[J]. 中国药师,2014,17(1):128-130.
- 3 张伟博,倪语星,孙景勇,等. 2010年中国CHINET铜绿假单胞菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2012,12(03):161-166.
- 4 朱胜波,刘春明,韦柳华,等. 277株铜绿假单胞菌的分布及耐药性分析[J]. 广西医学,2013,35(10):1387-1391.

- 5 闫玉兰, 郭世辉, 李萌, 等. 铜绿假单胞菌外膜蛋白D2与亚胺培南耐药关系的研究[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(1): 13-17.
 - 6 魏光, 叶英, 沈继录. 铜绿假单胞菌主动外排系统研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(12): 886-891.
 - 7 李晓霞, 郭阳, 张瑞琴, 等. 铜绿假单胞菌耐药率与生物膜形成能力之间的相关性分析[J]. 中华医学感染学杂志, 2014, 24(12): 2868-2870.
 - 8 邓芳, 张健, 张世勇, 等. 多重耐药铜绿假单胞菌感染的危险因素及耐药性分析[J]. 重庆医学, 2013, 42(35): 4304-4306.
 - 9 邱春华, 邢颜平, 董晓娜, 等. 多重耐药铜绿假单胞菌产 β -内酰胺酶相关耐药基因分析[J]. 解放军药学报, 2013, 29(6): 583-584.
 - 10 Gogarten MB, Gogarten JP, Olendzenski LC. Horizontal gene transfer: genomes in flux[M]. Totowa, NJ: Humana Press. 2009: 103-125.
 - 11 朱玉莹, 易勇, 杨犀, 等. 多重耐药铜绿假单胞菌中 I 型整合子新结构的发现及其与耐药的相关性[J]. 微生物学报, 2013, 53(9): 927-932.
 - 12 丁艳蓉, 陈亚红, 姚婉贞, 等. 多重耐药铜绿假单胞菌的耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(1): 63-67.
 - 13 孙建芝, 封建凯, 李杰, 等. 医院内感染多重耐药铜绿假单胞菌耐药分析及预防对策[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(8): 1391-1393.
- (收稿日期: 2014-04-28)
(本文编辑: 孙荣华)

郑多金, 林淑瑜, 殷超, 等. 315株铜绿假单胞菌医院感染的临床分布与耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(1): 61-64.

