

· 临床论著 ·

多重耐药铜绿假单胞菌的临床分布特征及耐药性分析

朱荔清 邱广斌

【摘要】目的 动态监测多重耐药铜绿假单胞菌临床分布特征及耐药性变迁, 指导临床合理用药。**方法** 收集2012年1月至2013年12月本院住院患者送检各类标本, 采用DL-96细菌测定系统进行细菌鉴定及药敏试验。**结果** 共分离筛选出多重耐药铜绿假单胞菌135株, 80岁以上患者占72.6%, 痰液中检出108 (80.0%) 株, 科室分布主要在老年病内科 (65.2%)、ICU (15.6%) 和呼吸内科 (6.7%)。135株多重耐药铜绿假单胞菌对11种抗假单胞菌药物除阿米卡星耐药率较低17.0%, 均产生较高的耐药性。敏感率低于30.0%的抗菌药物有哌拉西林、头孢他啶和氨曲南、亚胺培南, 敏感率为30.0%~50.0%的抗菌药物有庆大霉素、氧氟沙星、美罗培南和哌拉西林/他唑巴坦, 敏感率为50.0%~70.0%的抗菌药物有环丙沙星和左氧氟沙星, 敏感率高于70.0%的只有阿米卡星, 对亚胺培南的耐药率高于美罗培南。治疗多重耐药铜绿假单胞菌引起的感染应根据药敏结果及联合用药的耐药特性合理联合用药, 严重感染可选用多黏菌素类抗菌药物。**结论** 制定合理有效的感染控制措施, 合理使用抗菌药物, 避免及减少多重耐药铜绿假单胞菌引起医院感染的暴发流行。

【关键词】 铜绿假单胞菌; 医院感染; 多重耐药

Clinical distribution and drug resistance analysis of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*
Zhu Liqing, Qiu Guangbin. Department of Clinical Laboratory, No. 202 Hospital of PLA, Shenyang 110003, China
Corresponding author: Qiu Guangbin, Email: qiuguangbin@163.com

【Abstract】Objective To investigate the distribution and changes in drug resistance of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* dynamically, and to guide the rational use of antimicrobial agents.
Methods Pathogens isolated from the specimens of inpatient in our hospital since January 2012 to December 2013 were cultured, pathogens identification and drug susceptibility test were performed by DL-96 microorganism analyze system. **Results** Total of 135 strains of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* were isolated, 72.6% of them isolated from patients over 80 years old and 80.0% (108 strains) isolated from phlegm specimens. The 135 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were mainly distributed in geriatrics department (65.2%), ICU department (15.6%) and respiratory department (6.7%). The resistance rate of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* to amikacin were low as 17.0%, other antimicrobial resistance rate of them were all high. The drug susceptibility of piperacillin, ceftazidime, aztreonam, imipenem were all less than 30.0%, the drug susceptibility of gentamicin, ofloxacin, meropenem, piperacillin/tazobactam were between 30.0%-50.0%, the drug susceptibility of ciprofloxacin and levofloxacin were between 50.0%-70.0%. Clinician using of the combination drug should based on drug susceptibility for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Polymyxin could be used for serious infection. **Conclusions** The reasonable and effective measures should be developed to control infection, and antimicrobial agents should be use rationally to prevent and reduce nosocomial infection outbreak caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

【Key words】 *Pseudomonas aeruginosa*; Nosocomial infection; Multidrug-resistance

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 是医院感染的重要条件致病菌, 在所有医院感

染非发酵菌中居于首位^[1]。近年来, 随着广谱抗菌药物和免疫抑制剂的大量使用和各种侵入性医疗技术的广泛开展, 出现了对三类或三类以上抗菌药物耐药的多重耐药铜绿假单胞菌 (multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDRPA), 其数量和耐

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.03.013

基金项目: 全军医学科学技术研究“十二五”课题 (No. CWS11J210)

作者单位: 110003 沈阳市, 解放军第202医院检验科

通讯作者: 邱广斌, Email: qiuguangbin@163.com

药率不断上升,其所致的感染具有难治性和迁延性,给临床治疗带来极大困难^[2]。为动态监测多重耐药铜绿假单胞菌的临床分布特征及耐药性变迁,及时了解该菌在本院的耐药特征,指导临床合理用药,有效预防和控制该菌在医院内的定植和传播,本文对2012年1月至2013年12月本院临床送检各类标本分离筛选出的135株MDRPA进行回顾性分析,结果报道如下。

资料与方法

一、材料

收集2012年1月至2013年12月本院住院患者送检各类标本,包括痰液、尿液和分泌物等。培养分离按《全国临床检验操作规程》第3版^[2]要求进行,共检出MDRPA 135株,同一患者相同部位无重复菌株。

二、方法

菌株鉴定与药敏试验:采用DL-96细菌测定系统进行细菌鉴定及药敏试验,判定标准按照美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 2011的标准判定^[3]。细菌分离用培养基由法国生物梅里埃公司生产,质控菌株为大肠埃希菌(ATCC25922)和铜绿假单胞菌(ATCC27853)均购自卫生部临检中心。

三、数据处理

药敏检测数据应用WHONET 5.6软件进行分析。

结 果

一、MDRPA检出时间及患者年龄分布

2012年共分离出PA 596株,其中MDRPA 49株,检出率为8.2%(49/596);2013年共分离出PA 819株,其中MDRPA 86株,检出率为10.5%(86/819)。年龄分布于37~95岁,其中80岁以上

患者检出98株(72.6%),60~79岁患者检出27株(20.0%),59岁以下患者检出10株(7.4%)。

二、MDRPA 在各类标本中构成比

135株MDRPA主要分布在痰液中检出108株,占80.0%;尿液中检出21株,占15.6%;分泌物中检出5株,占3.7%。

三、MDRPA 在临床科室分布

135株MDRPA主要分布在老年病内科、重症医学科(ICU)、呼吸内科、整形烧伤科、神经外科和泌尿外科,构成比详见表1。

四、135株MDRPA对11种抗菌药物的耐药情况

135株MDRPA对11种常用抗假单胞菌药物的耐药率由高到低依次为哌拉西林、亚胺培南、头孢他啶、氨曲南、美罗培南、庆大霉素、氧氟沙星、环丙沙星、哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星和阿米卡星,以阿米卡星耐药率最低17.0%和哌拉西林耐药率最高84.5%,详见表2。

讨 论

铜绿假单胞菌作为医院感染非常主要的条件致病菌之一,具有需要生长繁殖的营养条件低,对常用抗菌药物、消毒液及外界环境抵抗力强,定植范围广、致病性强,尤其近年来临床上各种插管、导管和机械通气等侵袭性诊疗手段应用的不断增加,由该菌引起感染不断增多^[5-6]。本次MDRPA检测结果显示,其检出率逐年上升,从2012年的8.2%至2013年的10.5%,低于文献报道^[7],这与本院患者病种、病程及临床用药有关,也应引起重视。

表1 135株MDRPA在临床科室分布的构成比

临床科室	株数	构成比(%)
老年病内科	88	65.2
重症医学科	21	15.6
呼吸内科	9	6.7
烧伤整形外科	5	3.7
神经外科	5	3.7
泌尿外科	3	2.2
其他	4	2.9
合计	135	100.0

表2 135株MDRPA对11种抗菌药物的耐药情况

抗菌药物	敏感		中介		耐药	
	株数	敏感率(%)	株数	中介率(%)	株数	耐药率(%)
哌拉西林	11	8.1	10	7.4	114	84.5
头孢他啶	29	21.5	13	9.6	93	68.9
氨曲南	29	21.5	30	22.2	76	56.3
庆大霉素	59	43.7	14	10.4	62	45.9
阿米卡星	105	77.8	7	5.2	23	17.0
氧氟沙星	59	43.7	16	11.9	60	44.4
环丙沙星	70	51.9	15	11.1	50	37.0
左氧氟沙星	76	56.3	19	14.1	40	29.6
亚胺培南	37	27.4	1	0.7	97	71.9
美罗培南	59	43.7	0	0.0	76	56.3
哌拉西林/他唑巴坦	43	31.9	45	33.3	47	34.8

MDRPA感染者的年龄分布于37~95岁,其中80岁以上患者检出98(72.6%)株,60~79岁患者检出27(20.0%)株,59岁以下患者检出10(7.4%)株。分析原因是老年患者免疫力低下,常伴有严重基础疾病,长期使用广谱抗菌药物,在抗菌药物选择性压力下筛选出的MDRPA定植于环境及体表并侵入机体而发生感染。从标本构成分析,135株MDRPA在痰液中检出108株(占80.0%),提示呼吸系统对铜绿假单胞菌易感性最强,其次为尿液及分泌物。从该菌的科室分布特点来看,MDRPA主要分布在老年病内科(65.2%)、ICU(15.6%)和呼吸内科(6.7%),这些病区多为重症及患有慢性基础疾病的老年患者,其免疫力低下、病程较长,有的患者进行气管切开及体内插管等有创性操作,加之长时间大量使用广谱抗菌药物和激素等治疗,造成菌群失调,极易导致MDRPA的产生^[8]。提醒相关科室要严格执行消毒隔离制度和无菌操作规范,防止交叉感染。

铜绿假单胞菌的耐药机制极为复杂,天然耐药、获得性耐药以及选择性耐药并存,既可由单一耐药机制引起,也可由多种耐药机制共同作用而成^[9]。主要耐药机制包括:产生抗菌活性酶,如染色体或质粒介导的 β -内酰胺酶、金属酶和氨基糖苷钝化酶等;改变抗菌药物作用的靶位,如青霉素结合蛋白(penicillin-binding protein, PBPS)和DNA旋转酶等结构发生改变,从而逃避抗菌药物的抗菌作用;外膜通透性降低,如膜微孔蛋白编码基因OprD2的缺失或丧失,其是铜绿假单胞菌特有的一种膜通道蛋白,只允许亚胺培南进入菌体发挥抗菌作用,当蛋白的基因表达缺损使通道丢失时,亚胺培南进入菌体受阻,产生特异性耐药;主动泵出系统的过度表达;由糖蛋白构成富有黏附性的生物被膜能够逃避宿主的免疫作用,避免抗菌药物的杀伤作用^[10-11]。药敏试验结果显示,135株MDRPA对11种常用抗假单胞菌药物除阿米卡星耐药率较低17.0%,均产生较高度度的耐药性。去除一部分中介率,敏感率低于30.0%的抗菌药物有哌拉西林、头孢他啶、氨基曲南和亚胺培南,敏感率介于30.0%~50.0%的抗菌药物有庆大霉素、氧氟沙星、美罗培南和哌拉西林/他唑巴坦,敏感率介于50.0%~70.0%的抗菌药物有环丙沙星和左氧氟

沙星,敏感率大于70.0%只有阿米卡星,但阿米卡星具有肾毒性,临床应结合患者具体情况慎用。MDRPA对亚胺培南的耐药率高于美罗培南,这是由于膜微孔蛋白编码基因OprD2不会导致美罗培南耐药所致^[12]。因此,治疗MDRPA引起的感染联合用药最宜选用头孢吡肟、美罗培南、哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦联合阿米卡星治疗,严重感染可选用多黏菌素类,联合用药可增加抗菌谱,增强抗菌活性,提高MDRPA的抑菌效应^[13]。尽快进行药敏试验,根据药敏试验结果及联合用药的耐药特性,合理联合用药以延缓和减少多重耐药菌的产生。

综上所述,为预防医院内多重耐药铜绿假单胞菌感染的流行,应制定合理有效的感染控制措施,加强对多重耐药菌的监测和高发及流行科室的消毒灭菌,对多重耐药菌感染或定植患者进行隔离,严格遵守无菌操作规范,避免及减少多重耐药铜绿假单胞菌菌株医院感染的暴发流行。

参考文献

- 赵祝香,陈惠玲,魏树全,等.多药耐药铜绿假单胞菌耐药性及相关耐药基因分析[J].中国实验诊断学,2011,15(7):1159-1162.
- 刘东华.多重耐药铜绿假单胞菌的医院感染现状及耐药性研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(3):2012-2013.
- 叶应妩,王毓三,申子瑜主编.全国临床经验操作过程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:736-753.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[EB/OL]. 2011. M100-S21.
- 施晓群,孙景勇,倪语星,等.2011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,2013,13(3):218-221.
- 莫善颖,李梦薇,韦柳华,等.铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(22):5553-5555.
- 李梅,潘发慎,周铁丽.多重耐药铜绿假单胞菌感染的危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(8):1593-1595.
- 孙建芝,封建凯,李杰,等.医院感染多重耐药性铜绿假单胞菌耐药性分析及预防对策[J].中华实验诊断学,2013,17(8):1391-1393.
- 梁宏洁,闫玉兰.铜绿假单胞菌耐药机制的研究进展[J].微创医学,2014,9(2):200-203.
- 向万忠,任碧琼.铜绿假单胞菌的耐药性变迁及耐药机制[J].国际检验医学杂志,2013,34(10):1323-1324.
- 李文波,刘琼,金凤玲,等.多重耐药性铜绿假单胞菌产酶状况及药物敏感性研究[J].中华抗生素杂志,2012,37(8):633-636.
- 崔进,冯叶珠,赵水娣,等.多重耐药铜绿假单胞菌 β -内酰胺类抗生素耐药基因和膜孔蛋白基因研究[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(6):472-476.
- 钱远宇.多重耐药铜绿假单胞菌感染的临床治疗[J].临床药物治疗杂志,2010,8(3):25-28.

(收稿日期:2014-09-18)

(本文编辑:孙荣华)

朱荔清,邱广斌.多重耐药铜绿假单胞菌的临床分布特征及耐药性分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(3):352-354.