

· 调查报告 ·

多重耐药铜绿假单胞菌感染的危险因素及耐药性分析*

邓芳¹, 张健^{1△}, 张世勇², 彭其胜¹, 舒德忠¹, 穆瑶¹

(重庆市涪陵中心医院: 1. 药剂科; 2. 检验科 408000)

摘要:目的 分析多重耐药铜绿假单胞菌(MDRP)感染的危险因素及耐药情况,为临床抗感染治疗提供依据。方法 采用回顾性分析方法,对2010年9月至2011年12月分离的铜绿假单胞菌对临床常用抗菌药物的耐药性及易感因素进行分析。结果 共收集到院内感染铜绿假单胞菌235株,其中MDRP 97株,总分离率为41.28%。重症监护病房(ICU)和神经外科分离率较高,分别占35.54%和22.31%;主要标本来源是呼吸道标本,占75.21%;MDRP耐药十分严重,对阿米卡星耐药率最低37.11%,其次哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶,分别为47.42%和48.45%,其余的均大于50.00%;通过分析发现,高龄、基础疾病重、住院时间长、长期反复应用广谱抗菌药物、入住ICU、各种侵入性治疗操作均为MDRP耐药的危险因素。结论 应加强医院感染管理及耐药性监测,合理选用抗菌药物,防止交叉感染,以减少耐药菌株的产生及传播。

关键词:假单胞菌,铜绿;抗药性,微生物;抗菌药;危险因素

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.35.028

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)35-4304-03

Risk factors and drug resistance of nosocomial infections caused by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa**

Deng Fang¹, Zhang Jian^{1△}, Zhang Shiyong², Peng Qisheng¹, Shu Dezhong¹, Mu Yao¹

(1. Pharmaceutical Preparation Section; 2. Department of Clinical Laboratory,

Fuling Central Hospital, Chongqing 408000, China)

Abstract: Objective To analysis the risk factors and drug resistance of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa(MDRP) infection and to provide the basis for clinical anti-infective therapy. **Methods** Predisposing factors and drug resistance to clinical commonly used antibacterial drugs of MDRP which were separated from September 2010 to December 2011 were adopted for retrospective analysis. **Results** A total of 235 hospital MDRP infection were collected, 97 multidrug resistant strains were concluded, the separation rate was 41.2%. The separation rate of ICU and neurosurgery were higher, account for 35.54% and 22.31% respectively. The main resource of specimen is respiratory tract, about 75.21%. The resistance of MDRP was very serious. The resistant rate of Amikacin was the lowest, account for 37.11%, followed by piperacillin/tazobactam, ceftazidime, account for 47.4% and 48.45% respectively. The resistant rate of other antimicrobial agents were greater than 50%. Advanced age, serious underlying diseases, long hospital stay, long-term repeated application of broad-spectrum antimicrobial drugs, admission to ICU, invasive treatment operations were the risk factors for MDRP resistance. **Conclusion** The resistance is very serious, in order to reduce the generation and spread of drug-resistant strains, the hospital infection control, drug resistance monitoring, rational use of antimicrobial drugs and prevention of cross-infections should be strengthened.

Key words: pseudomonas aeruginosa; drug resistance, microbial; anti-bacterial agents; risk factor

铜绿假单胞菌是一种临床上最常见的引起严重院内获得性感染的条件致病菌,广泛分布于自然界中,存在于健康人的皮肤、肠道和呼吸道等处。由于该菌具有比较特殊的细胞壁和细胞膜结构,对许多抗菌药物存在固有耐药,并可通过诱导产生β-内酰胺酶、外膜低渗透、外膜孔蛋白缺失、青霉素结合蛋白改变和主动外排系统等机制对多种抗菌药物产生继发耐药^[1]。耐药株不断增多,特别是多重耐药铜绿假单胞菌(multidrug resistant pseudomonas aeruginosa, MDRP)的增加,给临床抗感染治疗带来极大的挑战。因此,了解MDRP的耐药情况,对于如何合理利用现有的药物治疗这一难治性细菌感染至关重要。为此,本研究收集本院2010年9月至2011年12月细菌室从临床各种标本中分离的MDRP菌株资料进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院细菌室分离的铜绿假单胞菌感染患

者基本资料,包括患者性别、年龄、住院时间、基础疾病、侵入性操作、抗菌药物使用情况等。共收集标本235份,包括痰液、创面分泌物、血液、尿液、胸腹水等分离的菌株,剔除同一患者重复菌株。

1.2 方法 病原菌培养标本按《全国临床检验操作规程》第3版进行分离培养,用美国德灵公司生产的Micro Scan auto Scan-4自动细菌鉴定分级药敏测试仪进行鉴定和药敏试验。药敏结果判定符合美国临床实验室标准化研究所(CLSI)标准。以铜绿假单胞菌ATCC27853为质控菌株。本研究中多重耐药菌株定义为该菌株对具有抗假单胞菌活性的青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类抗菌药物耐药大于或等于3类者(每一类抗菌药物中大于或等于1种药物耐药,即为该类耐药)^[2]。

1.3 统计学处理 采用WHONET5.4软件对原始数据进行耐药率分析。采用SPSS13.0软件进行数据处理,计数资料组

* 基金项目:涪陵区科技项目资助课题(FLKJ,2012ABB1098)。

作者简介:邓芳(1970~),本科,主管药师,主要从事医院药学研究。

△ 通讯作者, Tel: 13609479596; E-mail: flzxykj@ina.com。

间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 标本来源 共分离出铜绿假单胞菌 235 株,其中,MDRP 97 株,占 41.28%,分布于本院各个科室,其中重症监护病房(intensive care unit,ICU)病房 34 株,占 35.05%;神经外科病房 22 株,占 22.68%;呼吸科病房 18 株,占 18.56%;老年科病房 6 株,占 6.19%;神经内科病房 4 株,占 4.12%;外科病房(包括胸外科、肝胆科、普外科、泌尿科、骨科)7 株,占 7.22%;其他内科病房(包括内分泌科、心内科、血液科、肾内科、康复科、儿科)6 株,占 6.19%。

2.2 标本分布 97 株 MDRP 从下列标本检出:痰标本 73 株,占 75.26%;创面分泌物 8 株,占 8.25%;尿液 5 株,占 5.15%;血液 4 株,占 4.12%;胸腹水 4 株,占 4.12%;其他 3 株,占 3.09%。

2.3 药敏结果 阿米卡星耐药率最低 37.11%,其次哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶分别为 47.42%和 48.45%,其余的均大于 50%;头孢噻肟耐药率最高,达 86.6%;97 株 MDRP 进行 14 种抗菌药物的耐药率监测结果见表 1。

表 1 97 株 MDRP 对 14 种抗菌药物的耐药情况

抗菌药物	耐药株(n)	耐药率(%)
阿米卡星	36	37.11
妥布霉素	72	74.23
庆大霉素	76	78.35
环丙沙星	73	75.26
左氧氟沙星	78	80.41
头孢曲松	82	84.53
头孢他啶	47	48.45
头孢噻肟	84	86.60
头孢吡肟	59	60.82
哌拉西林	80	82.47
哌拉西林/他唑巴坦	46	47.42
替卡西林/棒酸	68	70.10
氨曲南	55	56.70
亚胺培南	50	51.54

2.4 MDRP 感染的危险因素 通过单因素分析显示,235 例感染患者中,年龄越大、基础疾病重、住院时间越长、联合使用广谱抗菌药物越多,MDRP 感染的危险越大($P < 0.05$),与性别无关($P > 0.05$)。引起铜绿假单胞菌耐药的主要危险因素见表 2。

表 2 MDRP 感染的危险因素

危险因素	n	感染例数(n)	感染率(%)	P
性别				>0.05
男	174	75	43.1	
女	61	22	36.1	
年龄(岁)				<0.05
<20	22	4	18.2	
20~<40	19	6	31.6	
40~<60	58	23	39.7	
>60	136	64	47.1	
基础疾病				<0.05
呼吸系统疾病	136	61	44.9	
急性脑血管意外	74	38	51.4	
高血压、冠心病	94	46	48.9	

续表 2 MDRP 感染的危险因素

危险因素	n	感染例数	感染率(%)	P
糖尿病	30	13	43.3	
肿瘤	24	8	33.3	
住院时间				<0.05
<15 d	39	8	20.5	
15~30 d	52	23	44.2	
>30 d	144	66	45.8	
使用抗菌药物				<0.05
一种	44	3	6.8	
二联	122	57	46.7	
三联	55	28	50.9	
三联以上	14	9	64.3	
入住 ICU 原因				<0.05
呼吸衰竭	65	27	41.5	
外伤、手术	45	15	34.6	
其他	19	3	15.8	
侵入性操作				<0.05
气管切开	76	47	61.3	
留置胃管	130	64	49.2	
机械通气	64	41	64.6	
深静脉置管	112	23	20.5	

3 讨 论

铜绿假单胞菌作为一种条件致病菌,对环境适应能力极强,有天然耐药和获得性耐药的特点,对抗菌药物具有多种耐药机制。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。本药敏资料显示,MDRP 耐药十分严重,对阿米卡星耐药率最低,为 37.11%;其次是哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶,分别为 47.42%、48.45%;对头孢曲松、头孢噻肟耐药率最高,分别为 84.53%、86.60%;对哌拉西林、妥布霉素、环丙沙星、庆大霉素、左氧氟沙星耐药率较高,达 70.10%~82.47%;对亚胺培南、氨曲南、头孢吡肟耐药率分别为 51.54%、56.70%、60.82%。提示哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶及阿米卡星可作为本院治疗铜绿假单胞菌重症感染的首选用药。碳青霉烯类是目前抗菌谱最广的 β 内酰胺类,本院 MDRP 对碳青霉烯类已高度耐药,临床应引起高度重视。一般认为这与产生碳青霉烯水解酶、外膜孔蛋白 OprD2 的缺失或表达下降、主动外排泵系统表达增高等有关^[3]。同时,亚胺培南是一种很强的 β 内酰胺类酶诱导剂,易使该菌产生各种诱导酶和金属酶。金属酶具有水解所有 β 内酰胺类酶类抗菌药物的功能,可引起第 3 代、第 4 代头孢菌素及碳青霉烯类等抗菌药物广泛耐药。另有文献报道,使用过亚胺培南的患者耐药率是未使用过的 24 倍^[4]。因此应控制该类药物使用,不宜作为预防和经验性用药,更不宜在无细菌药敏的指导下随便用药,仅限于严重的复合细菌感染的高危患者。也有文献报道,铜绿假单胞菌耐药性与抗菌药物使用量之间存在相关性^[5-6]。在本研究资料中,分离出的 MDRP 对合成青霉素类、头孢菌素类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类(阿米卡星除外)等均有较高的耐药性,且发现了对亚胺培南和全部第 3 代头孢菌素及常用抗假单胞菌药物都耐药的三重耐药菌株,为临床有效控制感染带来了严重威胁。

研究分析发现,本院分离出的 MDRP 占该菌株检出总数的 41.28%,与国内报道接近^[7]。MDRP 从多部位标本中均有检出,以痰液标本最多,占 75.26%,有研究表明医院获得性

肺部感染常由铜绿假单胞菌引起^[8],本研究也证明了这一结论。分布科室以 ICU 为主,其次是神经外科,菌株分离率分别为 35.05% 和 22.68%。这可能与 ICU 患者病情危重、免疫力低下、大量使用广谱抗菌药、有创操作机会多,受耐药菌污染的可能性大有关。本研究发现,高龄、基础疾病重(多器官功能衰竭、创伤、恶性肿瘤、糖尿病等)、住院时间长、三联及三联以上联合使用广谱抗菌药物、入住 ICU、各种侵入性治疗操作是铜绿假单胞菌耐药的危险因素,MDRP 的产生及流行并非偶然形成,而是与患者自身条件和多种危险因素相互作用的结果。铜绿假单胞菌广泛分布于自然界及健康人的皮肤、肠道和呼吸道中,尤其在医院环境中各种物品表面的分离率很高,长时间住院患者与医院环境中的铜绿假单胞菌接触较多,当基础疾病重,患者自身免疫力下降时,就增加了铜绿假单胞菌感染的风险。患者入住 ICU 的主要原因是呼吸衰竭,医护人员常采用机械通气的手段来改善患者的呼吸衰竭状况,这就增加了感染机会,气管插管或气管切开破坏了上呼吸道屏障,降低了防御功能。在气管插管的内壁上容易形成细菌生物膜,从而更促进了细菌耐药性的发展^[9],患者接受的侵入性治疗越多、时间越长,受耐药菌污染的可能性就越大。

另外,本研究药敏报告结果中还发现,一部分 MDRP 感染患者在后续的药敏试验中,铜绿假单胞菌恢复了对一些抗菌药物的敏感性,这说明铜绿假单胞菌对抗菌药物的敏感性是变化的。因此,及时准确的细菌鉴定及药敏试验,尽早发现 MDRP 及感染情况,制定合理的治疗方案,并在治疗过程中持续进行药敏监测,合理选用抗菌药物,防止交叉感染,以减少耐药菌株的产生及传播。其多重耐药已成为临床抗感染治疗中的重点和难点,如何改经验性治疗为靶向治疗需要进一步研究和总结临床经验。

参考文献:

[1] Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology,

(上接第 4303 页)

参考文献:

- [1] 中国疾病预防控制中心控烟办公室. 2011 年中国控制吸烟报告[R]. 北京:中国疾病预防控制中心,2011,5.
- [2] Yang T, Wu Y, Abdullah AS, et al. Attitudes and behavioral response toward key tobacco control measures from the FCTC among Chinese urban residents[J]. BMC Public Health, 2007(7):248.
- [3] 石瑜,刘毅,赵玮,等. 云南省三城市学生被动吸烟现状调查[J]. 中国慢性病预防与控制, 2010, 18(1):33-34.
- [4] 中国疾病预防控制中心. 全球成人烟草调查——中国[R]. 深圳:中国疾病预防控制中心,2010.
- [5] 方积乾. 卫生统计学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2008. 313.
- [6] 陈晨,李学军,袁媛媛,等. 天津市成人吸烟及被动吸烟现状调查[J]. 中国健康教育, 2008, 24(9):703-705.
- [7] 张继昌,刘兆炜,汪洋,等. 四川省成年居民吸烟与被动吸烟状况调查[J]. 健康教育与健康促进, 2009, 4(3):18-21.
- [8] 周海滨,马玉全,彭绩,等. 深圳市常住居民吸烟、戒烟与

pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections[J]. Drugs, 2007, 67(3):351-368.

- [2] Suárez C, Peña C, Tubau F, et al. Clinical impact of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections[J]. J infect, 2009, 58(4):285-290.
- [3] 余广超,徐霖,袁广卿,等. 亚胺培南耐药铜绿假单胞菌的金属 β 内酰胺类酶检测[J]. 中国抗菌药物杂志, 2011, 36(3):223-227.
- [4] 钟国权,郑淑妹,邱文影,等. 铜绿假单胞菌医院感染分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(6):588-590.
- [5] 戴滨,张成志,房德敏,等. 头孢他啶使用量与铜绿假单胞菌耐药性的相关性研究[J]. 中国药房, 2008, 19(11):878-880.
- [6] 唐强,李芬,张鹏,等. 头孢他啶使用量与铜绿假单胞菌对其他抗菌药物耐药率的相关性研究[J]. 中南药学, 2008, 6(3):369-372.
- [7] 孙悦波,周杰,曹德生. ICU 与非 ICU 铜绿假单胞菌的分布及耐药性对比分析[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(3):387-390.
- [8] 吴蓉,府伟灵. 重庆地区铜绿假单胞菌感染及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(1):97-99.
- [9] 曹彬,王辉,朱元玉. 多重耐药铜绿假单胞菌院内感染危险因素及预后因素分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(1):31-35.

(收稿日期:2013-09-11 修回日期:2013-10-02)

被动吸烟现状分析[J]. 中国社会医学杂志, 2011, 28(5):329-331.

- [9] 朱朝阳,龚洁,张志峰,等. 湖北省武汉市成人居民吸烟现状调查[J]. 中国健康教育, 2008, 24(9):710-712.
- [10] 李玉青,刘秀荣,韩梅,等. 北京市公共场所成人被动吸烟及其危害认知情况[J]. 中国慢性病预防与控制, 2008, 16(5):461-464.
- [11] 赵芳,傅华. 上海市 11 380 名居民吸烟、被动吸烟与控烟意愿调查[J]. 公共卫生与临床医学, 2010, 6(2):116-118.
- [12] 何倩,王静,朱玉,等. 中国内地居民 2000~2009 年被动吸烟率 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(2):159-163.
- [13] 黄露,杨功焕,郭新彪,等. 公共场所和工作场所环境空气中烟草烟雾污染状况的研究[J]. 环境与健康杂志, 2007, 24(7):477-479.
- [14] 周刚,王卫峰,张柯,等. 河南省公共场所被动吸烟状况[J]. 中国慢性病预防与控制, 2009, 17(1):16-18.

(收稿日期:2013-08-13 修回日期:2013-09-11)