

铜绿假单胞菌的院内感染分布及耐药性分析

李靓 李连青 张润梅 康建邦 赵智英 张志琴

基金项目: 国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”(2009ZX10004-203)

作者单位: 030001 太原市, 山西医科大学(李靓)

030012 太原市, 山西省临床检验中心(李连青)

030001 太原市, 山西医科大学第二医院(张润梅, 康建邦, 赵智英)

042000 万荣县, 山西省万荣县人民医院(张志琴)

通讯作者: 李连青, E-mail: SXLLQ@tom.com

【摘要】 目的 了解院内感染铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PAE)的分布特点及耐药趋势。方法 回顾性分析 2009 年 1 月至 2009 年 12 月从临床分离的 PAE 菌株 432 株。药敏试验依据 2009 年制定的 CLSI 标准, 采用 K-B 法进行, 按 CLSI 2009 年标准判定药敏结果, 并用 WHONET 5.4 软件完成数据分析。结果 来自临床 432 株 PAE 菌株中, 住院患者 PAE 菌株为 382 株(分离率为 88.4%), 主要分布在呼吸内科 84 株(分离率为 19.4%), 神经内科 46 株(分离率为 10.6%), ICU36 株(分离率为 8.3%); 有 50 株分离自门诊患者(分离率为 11.6%)。PAE 不同标本的分布中以痰标本分离率最高(319 株, 占 73.9%); PAE 对阿米卡星的耐药率最低, 平均为 10.0%, 对头孢他啶、环丙沙星、美洛培南、头孢吡肟、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦的耐药率分别为 17.2%、31.2%、32.3%、32.5%、35.3%、38.1%, 对其余抗菌药物的耐药率均大于 40.0%。结论 PAE 是造成医院内感染的主要致病菌, 其多重耐药现象较严重, 耐药机制非常复杂, 应加强临床病例的监测, 合理使用抗菌药物, 减少耐药菌株的传播。

【关键词】 假单胞菌, 铜绿; 医院感染; 抗药性, 细菌

Distribution and drug-resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in nosocomial infections

Li Liang¹, Li Lian-qing², ZHANG Run-mei³, et al. ¹Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China ²Shanxi Center for Clinical Laboratories, Taiyuan 030012, China ³The Second Clinical Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the distribution and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* (PAE) in nosocomial infections during 2009. **Methods** Clinical isolates of PAE were retrospectively analyzed and antimicrobial susceptibility were tested by K-B method. The data were analyzed by WHONET 5.4 software. **Results** A total of 432 strains of PAE were isolated, 382 strains of PAE were from the hospitalized patients (the rate of isolation was 88.4%), and were mainly distributed in the departments of respiratory (84 strains), neurology (46 strains) and intensive care unit (ICU) (36 strains), the rate of isolation were return 19.4%, 10.6% and 8.3%. At the same time, there were 50 strains PAE from outpatients, and the rate of isolation was 11.6%. The isolated rates of sputum specimen was highest (73.9%). The resistance rates of the PAE were amikacin (10.0%), ceftazidime (17.2%), ciprofloxacin (31.2%), meropenem (32.3%), cefepime (32.5%), imipenem (35.3%), cefoperazone-sulbactam (38.1%), and the resistance rates to other antimicrobial agents were higher than 40%. **Conclusion** PAE is the major pathogenic bacteria in nosocomial infection, the multidrug resistance is very serious and its resistance mechanisms are very complicated, the surveillance of antimicrobial resistance is very important for guiding rational antimicrobial therapy to reducing the generation of drug resistance strains.

【Key words】 *Pseudomonas aeruginosa*; Nosocomial infection; Drug resistance, bacteria

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PAE)俗称绿脓杆菌, 属于革兰阴性杆菌, 是一种常见的条件致病菌, 广泛分布于水、空气、土壤等自然界的潮湿环境中, 正常人体皮肤、呼吸道以及肠道粘膜易受感染。近年来由于临床上广谱抗生素、免疫抑制剂、激

素以及气管插管、导管等各种侵袭性诊断和治疗手段的广泛应用, 导致临床感染率不断增加。PAE在自然环境中具有极强的适应能力, 因其存在多重耐药机制, 近年来对抗菌药物呈现出严重的多重耐药及泛耐药现象, 造成临床治疗十分困难, 病死率较高,

世界卫生组织将其列入威胁人类生命的三种细菌之一。近年来对 PAE 耐药性的文献报道不断增多,已引起医学工作者的高度重视。本研究调查 2009 年太原地区医院 PAE 耐药性的流行趋势^[1,2],为临床提供可靠的实验依据,有效的提高临床抗感染治疗水平。

1 材料与方 法

1.1 菌株来源 收集 2009 年 1 月至 2009 年 12 月从太原地区不同医院临床各科室送检的标本中分离出 PAE 菌株共 432 株(去除同一病例相同部位所获的重复菌株)。

1.2 病原菌的分离、培养及鉴定 按照《全国临床检验操作规程》进行细菌的培养及鉴定;VITEK 2-compact 全自动细菌鉴定/药敏分析仪和 GN 细菌鉴定试剂盒,均购于法国生物梅里埃公司,严格按试剂盒及仪器操作说明书进行。

1.3 抗菌药物纸片与试剂 阿米卡星、头孢他啶、亚胺培南、环丙沙星、美洛培南、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、氨曲南、哌拉西林/他唑巴坦、庆大霉素、哌拉西林、左旋氧氟沙星和头孢哌酮等抗菌药物纸片均购自英国 OXOID 公司。血琼脂培养基、伊红美蓝琼脂培养基及 M-H 琼脂均购于天津金章科技发展有限公司。

1.4 药敏试验 按照美国临床实验室标准化委员会(CLSI)2009 年制定的标准,采用纸片扩散法(K-B 法)进行,依据 CLSI 2009 年标准^[3]判定药敏结果,用 WHONET 5.4 软件进行数据分析。

1.5 质控菌株 质控菌株为 PAE ATCC27853,大肠埃希菌 ATCC25922,金黄色葡萄球菌 ATCC25923,均购于卫生部临床检验中心。

2 结果

2.1 PAE 的来源及病区分布 在临床 432 株 PAE 菌株中,有 382 株来自住院患者标本(分离率为 88.4%),其中主要分布于呼吸内科 84 株(分离率为 19.4%),神经内科 46 株(分离率为 10.6%),ICU 36 株(分离率为 8.3%);有 50 株来自门诊患者(分离率为 11.6%)。各病区的 PAE 菌株分布详见表 1。

2.2 PAE 在不同标本中的分布 432 株 PAE 在不同标本中的分布见表 2,其中痰标本的分离率最高,为 73.9%。

2.3 PAE 对常用抗菌药物的药敏结果 432 株 PAE 对 13 种常用抗菌药物的药敏结果见表 3。

3 讨论

本研究分离的 432 株 PAE 菌株除 50 株来自门诊患者外,其余 382 株均从住院患者的标本中分离

表 1 432 株 PAE 在医院病区的分布(%)

科室	株数	分离率
呼吸内科	84	19.4
门诊	50	11.6
神经内科	46	10.6
ICU	36	8.3
血液内科	32	7.4
干部保健科	32	7.4
骨科	27	6.3
神经外科	21	4.9
普外科	15	3.5
特诊科	12	2.8
其他	77	17.8
合计	432	100.0

表 2 432 株 PAE 在不同标本中的分布(%)

标本种类	株数	构成比
痰	319	73.9
伤口分泌物	77	17.8
引流液	11	2.5
尿	15	3.5
血	9	2.1
便	1	0.2
合计	432	100.0

表 3 432 株 PAE 对 13 种抗菌药物的药敏结果(%)

抗生素	敏感率	中介率	耐药率
亚胺培南	62.7	2.0	35.3
美洛培南	63.4	4.3	32.3
头孢他啶	75.7	7.1	17.2
阿米卡星	82.8	7.3	10.0
环丙沙星	61.6	7.2	31.2
头孢吡肟	53.8	13.7	32.5
头孢哌酮/舒巴坦	50.8	11.0	38.1
氨曲南	35.6	24.3	40.1
哌拉西林/他唑巴坦	59.0	0.0	41.0
庆大霉素	54.0	3.0	43.0
哌拉西林	56.6	0.0	43.4
左旋氧氟沙星	50.4	5.7	43.9
头孢哌酮	31.7	23.1	45.2

得到,说明 PAE 是造成医院感染的主要致病菌。从表 1 可以看出 PAE 在医院病区中的分布广泛,容易造成医院感染与院内扩散,应引起院感控制的高度重视。特别是呼吸内科、神经内科、ICU 为高危病区(分别占 19.4%、10.6%及 8.3%),其原因可能与部分患者住院时间长、有基础性疾病、年龄偏高抵抗力降低以及侵袭性操作过多有关,增加了医院感染的机率。在本文研究中,痰标本的检出率最高,为 73.9%(如表 2 所示),与沈黎^[2]等报道基本一致。临床资料

显示,冬季老年人的呼吸道疾病呈高发趋势,其原因与我国北方气候寒冷、老年人呼吸功能衰退,易患老年性肺炎、肺气肿等疾病有关,这与呼吸科成为高危病区之一是一致的。据文献^[4]报道,通过对患者长期跟踪调查显示,患者住院时间、抗菌药物使用时间、数量与机体的感染率呈正相关,是造成菌株由敏感转为耐药及获得性感染的主要因素,易于引起医院内感染的暴发流行。感染 PAE 的患者,一般经抗生素治疗 3 至 4 d 后,原来对抗生素敏感的菌株容易转变为耐药,因此对严重感染者要经常做抗菌药物敏感试验,合理使用抗菌药物,有效防止多重耐药菌、泛耐药菌株的出现。

2009 年太原地区部分医院 PAE 对各种抗菌药物的耐药率仍处于较高水平。体外药敏试验结果显示(表 3),PAE 对 13 种抗菌药物的耐药率自低到高依次为:阿米卡星<头孢他啶<环丙沙星<美洛培南<头孢吡肟<亚胺培南<头孢哌酮/舒巴坦<氨基糖苷类<哌拉西林/他唑巴坦<庆大霉素<哌拉西林<左旋氧氟沙星<头孢哌酮。其中 PAE 对阿米卡星的耐药率最低,为 10.0%,但由于其对婴幼儿、老年人和肾病患者使用后有毒性、肾毒性和抑制呼吸等毒副作用,且难以逆转,故亦应慎用。对头孢他啶耐药率为 17.2%,分析原因可能与医院严格管理有关。对亚胺培南的耐药率由 2008 年的 33% 上升为 2009 年的 35.3%,这种上升趋势应与临床用量较大有关。对其余 10 种抗菌药物的耐药率均高于 2007 年我国 12 所大型教学医院参与的中国 CHINET PAE 耐药性的监测^[5]中所报道的耐药率结果。从以上分析来看,对于感染 PAE 的患者使用抗生素应提倡早期、联合、足量使用抗菌药物,避免耐药株的产生,加强监管及对医护人员医院感染知识的培训。

在临床治疗过程中,所有的抗菌药物均可对 PAE 产生耐药。目前已发现的耐药机制为外膜低通透性、外膜蛋白 D2 的丢失、独特的药物主动外排系统、细菌生物膜、产生 β -内酰胺酶、氨基糖苷类钝化酶、改变抗菌药物作用的靶位等^[1]。碳青霉烯类药物(如亚胺培南、美洛培南等)和头孢三代药物(如头孢他啶)抗菌谱广、抗菌活性强,临床多用于治疗重度医院感染、多重耐药菌感染以及需氧菌厌氧菌混合感染等,是目前临床上使用的较为有效的抗 PAE 药物^[6]。随着抗菌药物的过度使用,对碳青霉烯类、头孢三代耐药的菌株呈不断上升趋势,其中一个重要原因是金属酶的产生^[7,8],目前已发现金属酶的基因型为 IMP 型、VIM 型、GIM 型、SPM 型、SIM 型等,我国

发现最多的为 IMP-1 型和 VIM-2 型,希腊已发现金属酶的变异型 VIM-17^[9]。根据 CLSI 建议^[10],对严重感染 PAE 患者的治疗,用大剂量抗假单胞菌青霉素或加酶抑制剂复合制剂,并推荐与氨基糖苷类或氟喹诺酮类联合应用。

PAE 的高耐药率,尤其是多重耐药和泛耐药菌株的出现,增加了疾病治疗的难度,将使医生面临无药可选的地步。因此,应合理使用抗生素,在药敏结果基础上,注重抗菌药物间的联合效应。同时加强细菌耐药性监测及医院感染的控制,减少耐药株的产生传播,提高患者的生存率。

4 参考文献

- 宋玉兰,赵丽,申子路,等.铜绿假单胞菌耐药机制研究现状.中华医院感染学杂志,2010,20:898-900.
- 沈黎,严晓敏,李春红,等.1998-2007 年医院感染铜绿假单胞菌及耐药性分析.中国医院感染学杂志,2010,20:570-572.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth informational supplement, 2009, M100-S19.
- Senda K, Arakawa Y, Nakashima K, et al. Multifocal outbreak of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum β -lactams, including carbapenems. *Antimicrobial Agents Chemother*, 1996, 40:349-353.
- 孙景勇,倪语星,汪复,等.2007 年中国 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性监测.中国感染与化疗杂志,2009,9:192-195.
- Kimura S, Ishii Y, Yamaguchi K. Evaluation of dipicolinic acid for detection of IMP-or VIM-type metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2005, 53:241-244.
- 朱琴,彭少华,李从荣,等.产金属 β -内酰胺酶铜绿假单胞菌的协同试验方法研究.中华医院感染学杂志,2003,13:969-971.
- 沈定霞,罗燕萍,崔岩,等.分离产金属 β -内酰胺酶的铜绿假单胞菌.中华医院感染学杂志,2004,14:90-92.
- Siarkou V, Vitti D, Protonotariou E, et al. Molecular epidemiology of outbreak-related *pseudomonas aeruginosa* strains carrying the novel variant blaVIM-17 metallo- β -lactamase gene. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53:1325-1330.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth informational supplement, 2007, M100-S17.

(收稿日期:2010-07-06)

(本文编辑:李霖)