铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性分析

弓红梅 赵俊平 崔雪萍 付小蕾 刘剑丽 赵燕 刘志芳 李连青

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

作者单位: 030001 太原市, 山西医科大学(弓红梅)

030600 晋中市, 晋中市第一人民医院检验科(赵俊平 付小蕾 刘剑丽 赵燕 刘志芳)

030012 太原市, 山西省临床检验中心(崔雪萍 李连青)

通讯作者: 李连青, E-mail: sxllq@tom.com

【摘要】 目的 分析铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PAE)的来源分布及其对常用抗菌药物的耐药情况, 指导临床合理用药。方法 收集 2010 年 6 月至 2011 年 6 月晋中市第一人民医院临床送检标本中分离出的 PAE 菌株 222 株。采用微生物 BioFosun 鉴定分析仪及相关鉴定卡对临床分离病原菌进行细菌鉴定, 同时做药物敏感试验, 用 WHONET 5.5 软件进行数据分析。结果 分离的 222 株 PAE 主要来源于痰标本, 占 92.79%, 主要分布于呼吸科(31.53%)和神经内科(21.62%)等科室。PAE 耐药率最低的是头孢吡肟(14.7%), 其次是美洛培南(16.5%)、哌拉西林/他唑巴坦(17.4%)等, 耐药率最高的是氨曲南(69.2%), 其次是左旋氧氟沙星(44.4%)。结论 PAE 是医院感染的主要病原菌之一, 其耐药性监测对指导临床合理应用抗菌药物, 控制医院感染的流行十分重要。

【关键词】 铜绿假单胞菌; 抗菌药物; 耐药性

Clinical distribution and drug resistance analysis of *Pseudomonas aeruginosa*

GONG Hong-mei¹, ZHAO Jun-ping², CUI Xue-ping³, et al. ¹Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China ²Department of Clinical Laboratory, Jinzhong First People's Hospital of Shanxi Province, Jinzhong 030600, China ³Clinical Laboratory Center of Shanxi Province, Taiyuan 030012, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical distribution and the antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*(PAE) and to provide the basis for clinical medication. **Methods** 222 strains PAE isolated in Jinzhong First People's Hospital of Shanxi Province from June 2010 to June 2011 were collected and the clinical distribution were analyzed. The isolated bacteria were identified by a microbial BioFosun appraisal analyzer and the relevant identification cards, and drug sensitive tests were done at the same time. The test data were analyzed by the WHONET 5.5 software. **Results** The separated 222 strains of PAE were mainly from sputum, accounting for 92.79%, and mainly distributed in respiratory department(31.53%) and neurological department (21.62%). Among the antibiotics, the resistance rate to cefepime was the lowest (14.7%), followed by meropenem(16.5%), piperacillin/tazobactam(17.4%). The resistance rate to aztreonam(69.2%) was highest, followed by levofloxacin(44.4%). **Conclusion** PAE is the major pathogenic bacteria in nosocomial infection. The surveillance to antimicrobial resistance is very important for guiding the rational application of antibiotics and controlling the prevalence of nosocomial infection.

【Key words】 *Pseudomonas aeruginosa*; Antibacterial drugs; Drug resistance

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PAE) 是医院内感染的重要条件致病菌, 是引起呼吸道、泌尿道及伤口感染的主要致病菌之一。近年来, 由于抗生素的广泛使用, 耐药的 PAE 检出率越来越高, 呈逐年上升的趋势, 而且 PAE 常表现为多重耐药, 给临床治疗带来了极大的困难^[1]。为了解山西晋中地区 PAE 的耐药情况, 为临床更好地控制感染及合理使用抗生素提供依据, 本文对 2010 年 6 月至 2011 年

6 月晋中市第一人民医院临床分离出的 222 株 PAE 的分布及耐药情况进行分析, 结果如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2010 年 6 月至 2011 年 6 月山西晋中市第一人民医院临床各科室送检的各类标本, 共分离出 222 株 PAE, 同一患者同一部位连续检出的 PAE 以第一株计算。

1.2 细菌培养及鉴定 细菌培养严格按照《全国临

床检验操作规程》(第三版)进行,采用中国上海复星佰路生物技术有限公司的 BioFosun 鉴定分析仪及相关鉴定卡进行细菌鉴定。

1.3 药敏试验 采用中国上海复星佰路生物技术有限公司的药敏卡进行药敏试验。药敏结果判定遵循美国临床实验室标准化协会 2010 年颁布的标准。

1.4 质控菌株 质控菌株 PAE ATCC27853 由卫生部临床检验中心提供。

1.5 统计学处理 所有数据均采用 WHONET 5.5 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 标本分布 222 株 PAE 菌株主要分布于痰标本中,占 92.79%;其次为伤口分泌物标本,占 4.96%;尿液标本占 1.35%,见表 1。

表 1 222 株 PAE 标本分布(%)

标本类型	株数	构成比
痰	206	92.79
尿	3	1.35
血	1	0.45
胸腹水	1	0.45
伤口分泌物	11	4.96
合计	222	100.00

2.2 科室分布 222 株 PAE 主要来源于呼吸科,占 31.53%;其次是神经内科占 21.62%;神经外科占 18.02%,见表 2。

表 2 222 株 PAE 在临床科室的分布(%)

科室	株数	构成比
呼吸科	70	31.53
神经内科	48	21.62
神经外科	40	18.02
骨科	13	5.86
肿瘤内科	11	4.95
消化科	6	2.70
内分泌科	6	2.70
口腔科	5	2.25
肾内科	4	1.80
血液科	4	1.80
心内科	3	1.35
重症监护室	3	1.35
外科	3	1.35
泌尿外科	2	0.90
胸外科	2	0.90
特需病房	1	0.45
儿科	1	0.45
合计	222	100.00

2.3 PAE 的药敏检测结果 药敏实验结果显示,PAE 氨曲南耐药率最高,达 69.2%,其次为左旋氧氟沙星(44.4%),PAE 耐药率最低的是头孢吡肟(14.7%),其次是美洛培南(16.5%)、哌拉西林/他唑巴坦(17.4%)等,对哌拉西林、阿米卡星、头孢吡肟和哌拉西林/他唑巴坦的敏感率均在 70.0%以上。见表 3。

表 3 222 株 PAE 对抗菌药物的药敏结果(%)

抗生素	耐药	中介	敏感
氨曲南	69.2	21.5	9.3
左旋氧氟沙星	44.4	6.5	49.1
替卡西林/克拉维酸	43.0	0.0	57.0
庆大霉素	40.4	4.6	55.0
妥布霉素	38.0	0.9	61.1
环丙沙星	38.0	9.3	52.8
头孢他啶	36.7	21.1	42.2
哌拉西林	26.6	0.0	73.4
亚胺培南	22.0	16.5	61.5
阿米卡星	20.2	6.4	73.4
哌拉西林/他唑巴坦	17.4	0.0	82.6
美洛培南	16.5	17.4	66.1
头孢吡肟	14.7	8.3	77.1

3 讨论

PAE 是一种条件致病菌,在自然界中广泛分布,很容易污染医院器械和环境而造成感染,并且在人体抵抗力下降如手术、放化疗、肿瘤及其他慢性消耗性疾病时,容易引起感染,是临床上最常见的条件致病菌之一^[1]。

本文研究结果中检出的 PAE 菌株主要来源于痰标本,说明该院 PAE 引起的感染主要以呼吸道为主,这与呼吸科主要为老年及慢性病患者,抵抗力低下,长期应用广谱抗生素有关;其次是伤口分泌物标本,因外科和骨科多为开放性损伤,PAE 作为皮肤中的正常菌群易导致感染发生。因此,应重点加强呼吸科和外科的感染控制力度,以减少 PAE 感染的发生。

药敏结果显示 PAE 对环丙沙星的耐药率为 38.0%,对左旋氧氟沙星的耐药率为 44.4%,且二者在体内的血药浓度低,因此不作为治疗医院感染 PAE 的一线药物。虽然阿米卡星的体外敏感性很高,但其肾毒性较大,且阿米卡星在肺组织中的分布浓度极低,而 PAE 最主要是引起呼吸道感染,因此建议联合治疗时使用^[2]。头孢他啶因其对多种 β -内酰胺酶稳定,在三代头孢菌素中抗 PAE 活性最强,耐药率较低(36.7%),仍可作为治疗 PAE 感染的有效

药物,但随着其在临床的广泛应用和不合理使用,导致 PAE 对三代头孢菌素耐药的趋势日益严重,应严格控制第三代头孢菌素的大剂量应用^[9]。四代头孢菌素头孢吡肟的耐药率为 14.7%,因其与青霉素结合蛋白的亲合力较高,而与 β -内酰胺酶的亲合力较低,特别是对 AmpC 酶具有较高的稳定性,明显高于三代头孢菌素和氨曲南,因此在治疗 PAE 感染时,可用四代头孢菌素策略性的替换三代头孢菌素,以减少细菌的抗菌药物压力,恢复三代头孢菌素和氨曲南的敏感性^[4]。PAE 对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率(17.4%)较低,所以临床可以选用含 β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂治疗 PAE 的感染,但对替卡西林/克拉维酸耐药率已经上升至 43.0%,可能与该院使用较多有关,应慎重使用。有文献^[9]报道,抗菌药物联合使用效果较好,如 β -内酰胺酶类+喹诺酮类、 β -内酰胺酶类+氨基糖苷类联合应用有协同作用。PAE 对哌拉西林耐药率为 26.6%,敏感性较高,作用效果较好。

碳青霉烯类是一类抗菌活性极强的广谱高效抗菌药物,因其与临床常用的三代头孢菌素无交叉耐药性,已成为治疗 PAE 引起严重感染的最常用药物,其中又以亚胺培南应用最广^[6]。由于亚胺培南在临床上大量应用,在抗菌药物的选择压力下,耐亚胺培南的 PAE 也在不断增加。2009 年陈亮等^[7]报道了北京地区耐亚胺培南的 PAE 为 38.7%,范文等^[8]报道了荆州地区为 16.2%,而本文研究结果(22.0%)高于荆州地区,低于北京地区,这可能与不同地区不同医院用药习惯差异有关,也可能与耐药克隆株在医院环境中定植及在病房中播散有重要关系。PAE 因其固有和获得性耐药,对亚胺培南的耐药机制比较复杂,通常包括膜孔蛋白丢失、产酶、泵出机制等多种机制。研究^[9]发现与亚胺培南的耐药有关的为 *oprD2*,PAE 外膜蛋白 *oprD2* 孔道是小分子的亚胺培南选择性快速进入菌体的特异性通道,是目前所知的 PAE 外膜中唯一有助于抗生素通透的孔道蛋白,具有配体特异性,能形成亚胺培南的特异结合位点,其他 β -内酰胺类抗生素均不能通过 *oprD2* 通道,所以碳青霉烯类抗生素与其他 β -内酰胺类抗生素无交叉耐药性,但应慎重使用或与其他药物联合应用,对于美洛培南耐药的 PAE,如果是外排泵系统造

成,亚胺培南能逃离泵出机制形成的耐药,可能具有活性。

总之,由于 PAE 具有复杂的耐药机制,导致 PAE 多药耐药性的形成,使得其引起的感染性疾病具有难治性和致死性^[10],因此有关 PAE 耐药机制及控制方案的研究及新型抗菌药物的研发已成为全球关注的课题。本文回顾性调查研究结果显示,PAE 对常用抗菌药物均显示了较强的耐药性,因此不能盲目使用抗生素,应根据药敏试验的结果选择应用,加强细菌耐药性监测,严格遵守抗菌药物管理制度,为控制医院感染和经验用药、合理用药提供有力依据,从而减少耐药菌株的产生。

4 参考文献

- 1 Kouda S, Ohara M, Onodera M, et al. Increased prevalence and clonal dissemination of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with the blaIMP-1 gene cassette in Hiroshima. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 64:46-51.
- 2 孙琪, 奇桂云, 赵军, 等. 铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性监测. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21: 142-143.
- 3 Samuelsen O, Toleman MA, Sundsfjord A, et al. Molecular epidemiology of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Norway and Sweden shows import of international clones and local clonal expansion. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54: 346-352.
- 4 应易高, 李海玲, 赵勇. 269 株铜绿假单胞菌耐药性分析. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18: 267-269.
- 5 陈海滨, 孙艳, 谭次娥. 呼吸科铜绿假单胞菌感染调查及耐药性分析. *临床医药*, 2007, 16: 53-54.
- 6 周乐翔, 李智山, 杨燕, 等. 铜绿假单胞菌医院感染及耐药性分析. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18: 1781-1783.
- 7 陈亮, 郑颖, 马冬媛, 等. 耐亚胺培南铜绿假单胞菌医院感染现状及耐药性分析. *中华医院感染学杂志*, 2009, 19: 1131-1132.
- 8 范文, 黄娥, 段六生. 铜绿假单胞菌医院感染的现状与耐药性. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18: 1473-1474.
- 9 颜英俊, 喻华, 周忠华, 等. 亚胺培南耐药的铜绿假单胞菌中 *oprD* 基因突变研究. *中华检验医学杂志*, 2009, 32: 451-454.
- 10 Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2010, 10: 441-451.

(收稿日期: 2011-10-09)

(本文编辑: 李霖)