高脂血症、胰岛素抵抗等代谢紊乱症状,这些代谢紊乱可通过多种途径引起血管内皮细胞损伤[1]。内皮细胞的膜蛋白因高血糖而非酶糖基化,致胞膜硬化易损;血红蛋白中糖化血红蛋白含量增加,血红蛋白携氧能力下降,使内皮缺氧致代谢障碍而受损;在糖基化终产物形成过程中可产生大量自由基可直接损伤内皮细胞。当血管内皮受损时内皮下胶原暴露,凝血过程被启动,血小板发生黏附、聚集及释放等一系列反应,致血小板利用增加;内皮细胞反复死亡再生,引起血小板发生非酶促性的糖基化作用导致成熟血小板变形能力下降从而引起血小板破坏增多;另外来源于脂肪细胞的促酰基化蛋白介导的脂质代谢紊乱而导致的高黏滞综合征(HVS)使血流缓慢,血小板在血液中停留时间延长,易于吸附聚集于损伤血管壁并释放二磷酸腺苷,加速血小板破坏。这些变化均可导致糖尿病患者 PLT 降低。合并有血管病变者血小板利用和破坏进一步增加,致使合并有血管病变者与单纯糖尿病及健康者相比血小板之间数的统计学意义。

MPV 与血小板的幼稚程度及血小板的活化和功能亢进有关,新生"年轻"血小板较成熟血小板体积大。糖尿病患者由于血小板利用和破坏增加,可刺激骨髓代偿性增生,外周血新生血小板增加,致使 MPV 升高;另一方面糖尿病患者糖代谢紊乱,造成巨核细胞功能紊乱,生长过快,加之膜分化障碍,也可产生大体积血小板;由糖尿病引起的 HVS 引起活化血小板的分数增多,这已通过实验得到证实文献[2]的研究,活化的血小板在免疫等多种因素作用下在外形上表现为刺激型增多,有伪足形成,对诱导剂的聚集反应性增强[3],从而导致体积增大。PDW 表示血液中血小板大小的离散度,用所测单个血小板容积大小的变异系数表示。PDW 增高表明血小板大小悬殊,可能是大血小板增多的结果。有研究显示[4-5]:PDW 增加是糖尿病患者并发微血管病变的一个高危因素。本资料也显示有血管病变组 PDW 及 MPV 明显高于健康对照组及单纯糖尿病组。其原因可能是大体积血小板含有更多的致密颗粒,能释放更多的 5-羟色胺和血栓蛋白,极易引起血液凝固,引起微血管阻塞而导致微血管病变。而微血管病变又加速血小板的破坏,从而刺激骨髓代偿性生成血小板能力加强,产生更多的大血小板。二者互为因果,形成糖尿病患者血管病变的高危因素。

综上所述,血小板参数对 2 型糖尿病微血管病变的诊断有较重要的临床意义,定期监测,可及早发现 2 型糖尿病血管病变,及时控制,干预病情发展。

参考文献

[1] 郑彤,肖纯,何军,等.2 型糖尿病患者凝血变化的试验分析[J].中华检验医学杂志,2002,25(5):291-292.

[2] 陆紫敏,顾凤英,吴金莺,等.流式细胞术检测活化血小板的临床应用[J].临床检验杂志,2001,19(5):289-290.

[3] 祝建军,邵平扬,王宇军,等.流式细胞术检测活化血小板方法学研究[J].中华检验医学杂志,2003,26(10):622-623.

[4] 黄肇薇,焦晓阳,林静华.糖尿病视网膜病变患者血小板参数及血小板 P-选择素变化的研究[J].临床眼科杂志,2003,11(4):296-297.

[5] 金长碧.乙型糖尿病患者的血小板 4 项参数的临床意义[J].临床和实验医学杂志,2006,5(2):160-161.

(收稿日期:2012-02-15)

243 株铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性分析

李　进(江苏省海门市人民医院检验科　226100)

【摘要】 目的　了解铜绿假单胞菌在海门市人民医院临床的分布状况及耐药情况,以指导临床对铜绿假单胞菌的控制与合理用药。**方法**　对本院 2009 年 10 月至 2011 年 10 月送检的临床标本按《全国临床检验操作规程》进行分离培养,采用 ATB Express 系统进行菌株的鉴定和药敏试验,对结果进行统计分析。**结果**　从痰标本中分离到 207 株铜绿假单胞菌,占 85.1%,且主要集中在重症监护室、神经外科、呼吸内科,对碳青霉烯类药物产生了一定的耐药比例,亚胺培南与美罗培南的耐药率分别为 20.6%与 14.4%。**结论**　铜绿假单胞菌是医院感染的主要病原菌之一,且易产生多重耐药、泛耐药,应对其加强耐药性监测及院感的防治,临床应根据药敏试验的结果,合理使用抗生素。

【关键词】 铜绿假单胞菌;　临床分布;　耐药

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.14.061　文献标志码:B　**文章编号:**1672-9455(2012)14-1787-02

铜绿假单胞菌广泛分布于自然界,土壤、水、空气及人体皮肤、肠道、呼吸道均有存在,为条件致病菌,是医院感染的主要病原菌。近年来,由于广谱抗生素的广泛使用,各种器械性、侵入性的治疗不断增加,铜绿假单胞菌的感染与耐药日益严重,对临床治疗带来严重的困难。因此,了解其感染的临床分布状况及其耐药情况,加强对该菌的耐药监测,对有效治疗和预防该菌引起的院内感染非常重要。现将本院 2009 年 10 月至 2011 年 10 月从临床标本中分离到的 243 株铜绿假单胞菌的分布及耐药进行分析。

1　材料与方法

1.1　菌株来源　2009 年 10 月至 2011 年 10 月本院临床各科室送检的各种标本,包括痰液、伤口渗出液、脓液、尿液、血液、胸腹水。

1.2　材料　ID32GN 和 ATB PSE 板条购于法国生物梅里埃公司。

1.3　试验方法　严格按《全国临床检验操作规程》对临床送检标本进行分离培养,用 ID32GN 板条对病原菌进行鉴定,ATB PSE 板条测定其对各种药物的耐药情况,根据临床和实验室标准协会(CLSI)指导原则判读细菌的耐药性。

1.4　质控菌株　铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.5　耐药性分析　应用 WHONET5.4 软件。

2　结　　果

2.1　铜绿假单胞菌在各种标本中的分布　243 株铜绿假单胞菌在临床标本中的分布依次为痰液 207 株(85.2%)、伤口渗出

液 18 株(7.4%)、尿液 8 株(3.3%)、脓液 5 株(2.1%)、血液 3 株(1.2%)、胸腹腔积液 2 株(0.8%)。

2.2 科室分布　243 株铜绿假单胞菌主要来源自重症监护室(ICU)92 株(37.9%)、其次是神经外科 67 株(27.6%)、呼吸内科 54 株(22.2%)。

2.3 常用抗菌药物的耐药情况　243 株铜绿假单胞菌对 12 种抗菌药物的耐药率具体　见表 1。

表 1　243 株铜绿假单胞菌对 12 种常用抗菌药物的耐药率

抗菌药物	菌株数	耐药率(%)
氨苄西林/舒巴坦	243	100.0
哌拉西林	93	38.7
哌拉西林/他唑巴坦	72	29.6
头孢他啶	86	35.4
头孢吡肟	68	28.0
亚胺培南	50	20.6
美罗培南	35	14.4
阿米卡星	38	15.6
妥布霉素	51	21.0
环丙沙星	110	45.3
复方新诺明	232	95.5
庆大霉素	112	46.1

3　讨　　论

铜绿假单胞菌广泛分布于周围环境和健康人皮肤、上呼吸道、消化道等部位,是年老体弱、慢性疾病和免疫力低下患者感染的常见病原菌之一,常引起严重感染,其引起的医院感染高达 30%以上[1]。其耐药性也较强,并容易形成生物膜而难以治疗和彻底清除。本院分离的铜绿假单胞菌主要来自于痰标本 207 株,占 85.2%,提示本院铜绿假单胞菌的感染以下呼吸道感染最为多见。铜绿假单胞菌是上呼吸道的正常菌群,当机体免疫力下降时可引起呼吸道的感染,故临床应加强对患者呼吸道的护理及环境的消毒监控工作。铜绿假单胞菌的分离主要来自 ICU 92 株(37.9%)、神经外科 67 株(27.6%)、呼吸内科 54 株(22.2%),这些病区的患者免疫功能低下,病情危重,住院时间较长,严重外伤等,导致在医院环境中机会感染增加,并侵入性治疗手段使用较多,如插管、呼吸机的使用破坏了机体的黏膜屏障作用。再加上这些患者往往应用了较长时间的抗菌药物,给多重耐药的铜绿假单胞菌的感染创造了条件。故在 ICU、神经外科等科室要着重做好消毒隔离工作,尤其是医护人员的手卫生和器械的消毒。

根据文献报道,铜绿假单胞菌对所有的抗菌药物的耐药性在不断增加,其耐药机制较为复杂,主要有(1)产生抗菌药物活性酶,如 β-内酰胺酶、金属酶等。(2)主动外排泵出系统。(3)外膜蛋白的改变或使抗生素进入细菌的通道减少或缺如。(4)外膜通透性降低。(5)生物膜的形成等[2]。由表 3 可见耐药率较高的是氨苄西林/舒巴坦、复方新诺明、庆大霉素、环丙沙星,均超过了 40%,第三、四代头孢耐药率也较高,阿米卡星的耐药率明显低于庆大霉素。有研究表明两种或多种氨基糖苷类修饰酶同时作用是铜绿假单胞菌对阿米卡星耐药的重要途径[3]。因阿米卡星具有肾毒性,故临床使用较少,特别是对老年患者。但阿米卡星是浓度依赖性药物,故可结合肾功能的情况单次足量并联合其他敏感药物的使用,能起到较好的效果,尽可能降低了不良反应,且降低了细菌的耐药突变率[4-5]。表 1 中还出现了一定比例的对碳青霉烯类药物的耐药,对亚胺培南耐药率达 20.6%,美罗培南耐药率 14.4%。碳青霉烯类是一类抗菌活性极强的广谱高效抗生素,因其与临床常用的三代头孢菌素无交叉耐药,已成为治疗铜绿假单胞菌引起严重感染的最常用药物,其中以亚胺培南使用最广[6],但其耐药率逐年上升,过度使用是导致其耐药率增高的主要诱因。其耐药主要与以下机制有关:外膜通透性降低,与碳青霉烯类药物耐药有关的微孔蛋白主要有特异性孔蛋白如 OprD 以及外排泵孔蛋白,OprD 表达增加,可使亚胺培南以及第四代头孢菌素的转运升高,从而使铜绿假单胞菌对其敏感,反之,则使细菌对其敏感性下降。是引起铜绿假单胞菌对亚胺培南耐药的主要原因。但 OprD 表达下降不会导致细菌对美罗培南的耐药,推测美罗培南通过其他外膜蛋白进入周浆间隙;碳青霉烯水解酶,如 KPC 酶、金属 β 内酰胺酶等能水解亚胺培南的化学结构,使其失活;多重耐药外排系统的高表达,当外膜蛋白的调控基因发生变异时,外排泵蛋白表达的增加,使排出亚胺培南增加,使其在菌体内有效浓度降低,从而产生耐药。三种机制或单独或协同在亚胺培南耐药机制中发挥重要作用[7]。故应结合药敏结果合理使用碳青霉烯类的抗菌药物。

综上所述,为有效延缓耐药铜绿假单胞菌的迅速发生和发展,控制院感的发生,应加强对医护人员的手卫生,医疗器械和医疗环境的消毒隔离工作,加强对铜绿假单胞菌的耐药性监测,及时将药敏结果反馈给临床,以指导临床结合药代动力学/药效学的原理,合理使用抗生素,减少多重耐药、泛耐药菌株的产生。

参考文献

[1] 马越,李景云,张新妹,等.2002 年临床常见细菌耐药性检测[J].中华检验医学杂志,2004,27(1):38-45.

[2] 蓝锴.生物膜与铜绿假单胞菌耐药性相关研究进展[J].国际检验医学杂志,2007,28(10):942-943.

[3] 由然,孙立颖.耐阿米卡星铜绿假单胞菌氨基糖苷类耐药基因及其基因型研究[J].检验医学,2010,25(5):341-344.

[4] 王睿.药代动力学/药效学理论在呼吸道感染治疗中的应用[J].中国实用内科学杂志,2009,29(9):865-867.

[5] 曾吉,张莹,廖亚龙.多重耐药铜绿假单胞菌体外联合药敏试验[J].临床检验杂志,2010,28(5):330-331.

[6] 周乐翔,李智山,杨燕,等.铜绿假单胞菌医院感染与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2008,18(12):1781-1783.

[7] 骆俊,朱德妹.铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素耐药机制的研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2008,8(1):76-79.

(收稿日期:2012-01-17)