

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.12.010

耐亚胺培南铜绿假单胞菌感染耐药性及危险因素分析*

赵晓姬¹,高奇峰²,马永能¹,张任飞¹,彭秀娟¹,张婧¹

(1.四川省绵阳市第三人民医院/四川省精神卫生中心检验科 621000;2.重庆市西铝医院检验科 401326)

摘要:目的 探讨耐亚胺培南铜绿假单胞菌感染的耐药特点及危险因素,为临床防治提供相关依据和参考。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2016 年 12 月临床分离的耐亚胺培南铜绿假单胞菌耐药情况及发生感染的相关危险因素。结果 共分离铜绿假单胞菌 798 株,其中耐亚胺培南铜绿假单胞菌 217 株,分离率为 27.2%;标本来源以痰液为主,占 71.9%,感染患者主要来自重症监护病房(ICU),占 52.1%;对阿米卡星耐药率最低(10.1%),其次为庆大霉素(29.5%),其余耐药率均超过 45.0%;耐亚胺培南铜绿假单胞菌对常用抗菌药物耐药率明显高于非耐亚胺培南铜绿假单胞菌,差异有统计学意义($P<0.05$);高龄、住院时间超过 2 周、使用抗菌药物超过 2 周、使用过碳青霉烯类、糖尿病、入住 ICU、机械通气、深静脉置管、留置导尿、昏迷等是耐亚胺培南铜绿假单胞菌感染的主要危险因素。结论 应加强耐亚胺培南铜绿假单胞菌耐药性监测,针对感染危险因素进行干预、预防及控制耐药菌株在医院内流行。

关键词:耐亚胺培南铜绿假单胞菌; 抗菌药物; 耐药性; 危险因素

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)12-1730-03

Analysis of drug resistance and risk factors of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections*

ZHAO Xiaoji¹,GAO Qifeng²,MA Yongneng¹,ZHANG Renfei¹,PENG Xiujian¹,ZHANG Jing¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital of Mianyang/the Mental Health Center of Sichuan Province, Mianyang, Sichuan 621000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Chongqing West Aluminum Hospital, Chongqing 401326, China)

Abstract: Objective To explore the drug resistance and risk factors of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in order to provide evidence and reference for clinical prevention and treatment.

Methods The drug resistance and risk factors of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from January 2015 to December 2016 were retrospectively analyzed. **Results** A total of 798 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were isolated, of which 217 strains of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* resistant to imipenem were isolated, and the isolation rate was about 27.2%. The main source of specimen was sputum (71.9%). The infected patients were mainly from the intensive care unit (ICU) (52.1%). The resistant rate to Amikacin was the lowest (10.1%) followed by gentamicin (29.5%), and the other resistance rates were more than 45.0%; the resistance rate of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* to common antibiotics was significantly higher than that of non imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The main risk factors for imipenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection were venerable age, hospitalized for more than 2 weeks, using antibiotics for more than 2 weeks, using carbapenems, diabetes, ICU, mechanical ventilation, deep vein catheterization, indwelling catheterization and coma. **Conclusion** The surveillance of drug resistance of imipenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* should be strengthened, and the prevalence of drug-resistant bacteria should be intervened, prevented and controlled in hospitals.

Key words: imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; antimicrobial drugs; drug resistance; risk factors

铜绿假单胞菌(PA)广泛存在于自然界和人体,是医院感染的重要致病菌,可引起肺部、尿路、伤口、血流感染等,具有易变异、易定植及易耐药的特点^[1]。

随着抗菌药物特别是碳青霉烯类药物的广泛使用,以铜绿假单胞菌为代表的多药耐药及泛耐药细菌不断出现,给临床治疗带来诸多难题,常致感染迁延不愈,

* 基金项目:四川省绵阳市卫生和计划生育委员会课题资助项目(201522)。

作者简介:赵晓姬,女,副主任技师,主要从事临床微生物及免疫学方面的研究。

给患者预后及生活质量造成巨大威胁^[2]。本研究回顾性调查绵阳市第三人民医院耐亚胺培南铜绿假单胞菌(IRPA)感染的耐药特征及相关危险因素,为临床合理选用抗菌药物及预防控制感染提供依据和参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集绵阳市第三人民医院感染患者的临床资料,包括性别、年龄、诊断、住院时间、入住科室、基础疾病、侵袭性操作、抗菌药物使用情况、铜绿假单胞菌耐药情况进行危险因素分析。

1.2 菌株来源 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月绵阳市第三人民医院住院患者标本,包括痰液、尿液、分泌物、血液等,剔除重复菌株。

1.3 细菌培养与鉴定 按《全国临床检验操作规程》对送检培养标本进行接种、分离、培养,使用法国生物梅里埃公司 Vitek 2 Compact 进行鉴定。

1.4 药敏试验 采用纸片扩散法(K-B 法)检测,药敏纸片购自英国 Oxoid 公司,M-H 琼脂平板购自广州迪景微生物科技有限公司,结果解释参照美国临床和实验室标准化协会推荐标准执行。质量控制菌株为铜绿假单胞菌 ATCC27853 及大肠埃希菌 ATCC25922。

1.5 统计学处理 采用 WHONET5.6 软件进行统计分析,计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 标本来源分布及构成比 2015—2016 年从临床共分离出铜绿假单胞菌 798 株,其中 IRPA 217 株,检出率为 27.2%。标本类型主要来源于痰液 156 株(71.9%),其次是尿液 21 株(9.7%),创面分泌物 17 株(7.8%),血液 11 株(5.1%),导管 5 株(2.3%),其他 7 株(3.2%);ICU 分离率最高,为 113 株(52.1%),其次是呼吸内科 32 株(14.7%),老年科 28 株(12.9%),神经外科 20 株(9.2%),神经内科 10 株(4.6%),其他科室 14 株(6.5%)。

2.2 IRPA 与非 IRPA 对抗菌药物的耐药率比较 见表 1。IRPA 对阿米卡星的耐药率最低,为 10.1%,其次为庆大霉素(29.5%),其余抗菌药物耐药率均超过 45.0%。IRPA 对常用 11 种抗菌药物耐药率明显高于非 IRPA,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 IRPA 与非 IRPA 耐药性比较[n(%)]

抗菌药物	IRPA (n=217)	非 IRPA (n=581)	χ^2	P
亚胺培南	217(100.0)	0(0.0)	798.00	0.000
美罗培南	212(97.7)	0(0.0)	793.00	0.000
哌拉西林	145(66.8)	148(25.5)	116.24	0.000
哌拉西林/他唑巴坦	126(58.1)	110(18.9)	116.16	0.000
头孢哌酮/舒巴坦	120(55.3)	109(18.8)	103.09	0.000

续表 1 IRPA 与非 IRPA 耐药性比较[n(%)]

抗菌药物	IRPA (n=217)	非 IRPA (n=581)	χ^2	P
替卡西林/克拉维酸	163(75.1)	252(43.4)	63.78	0.000
头孢他啶	115(53.0)	121(20.8)	78.50	0.000
头孢吡肟	99(45.6)	107(18.4)	61.06	0.000
阿米卡星	22(10.1)	34(5.9)	4.45	0.035
庆大霉素	64(29.5)	84(14.5)	22.64	0.000
环丙沙星	149(68.7)	171(29.4)	101.24	0.000
左氧氟沙星	143(65.9)	156(26.9)	102.82	0.000
氨曲南	145(66.8)	160(27.5)	103.25	0.000

2.3 IRPA 感染危险因素分析 见表 2。798 例感染患者中,年龄越大、住院及使用抗菌药物时间越长、使用过碳青霉烯类、糖尿病、入住 ICU、机械通气、深静脉置管、留置导尿、昏迷等均是 IRPA 感染的相关危险因素($P < 0.05$)。

表 2 IRPA 感染危险因素分析[n(%)]

危险因素	IRPA (n=217)	非 IRPA (n=581)	χ^2	P
性别(男性)	130(59.9)	332(57.1)	0.49	0.480
年龄>60 岁	145(66.8)	226(38.9)	49.51	0.000
住院时间>2 周	135(62.2)	143(24.6)	98.39	0.000
使用抗菌药物>2 周	136(62.7)	156(26.9)	87.38	0.000
使用碳青霉烯类药物	185(85.3)	115(19.8)	288.56	0.000
使用免疫抑制剂	28(12.9)	59(10.2)	1.23	0.270
糖尿病	62(28.6)	103(17.7)	11.33	0.001
肿瘤	27(12.4)	58(10.0)	1.00	0.320
心脑血管病	67(30.9)	149(25.6)	2.19	0.140
入住 ICU	113(52.1)	117(20.1)	78.55	0.000
机械通气	70(32.3)	96(16.5)	23.74	0.000
深静脉置管	66(30.4)	86(14.8)	24.98	0.000
留置导尿	112(51.6)	233(40.1)	8.54	0.003
昏迷	51(23.5)	56(9.6)	26.15	0.000

3 讨论

铜绿假单胞菌是医院常见的条件致病菌,特殊环境和条件作用下可致患者继发感染,具有天然和获得性耐药特点,对抗菌药物具有多种耐药机制。医院感染检出率最高为铜绿假单胞菌,一旦发生感染患者将在很大程度上延长住院时间,并增加其经济负担^[3]。以亚胺培南为代表的碳青霉烯类抗菌药物因其抗菌活性强,与第 3 代头孢菌素无交叉耐药,是治疗铜绿假单胞菌严重感染的常用药物,由于广泛大量使用,在抗菌药物选择压力下,致 IRPA 分离率及耐药率增加,使其感染预防和控制成为难题。因此,进行 IRPA 耐药性监测和危险因素分析对临床合理选用抗菌药

物和预防耐药性产生具有重要意义。

在本研究分离出的 798 株铜绿假单胞菌中, IR-PA217 株, 检出率为 27.2%, 略低于文献[4]的报道, 可能与区域差异有关。标本来源以痰液为首位, 占 71.9%, 主要引起呼吸道感染。临床分布主要来自 ICU, 占 52.1%。IRPA 对阿米卡星耐药率最低, 为 10.1%, 其次为庆大霉素(29.5%), 因氨基糖苷类药物具有肾毒性及耳毒性, 其在临床上的应用受到限制^[5]。其余抗菌药物除头孢吡肟外, 耐药率均超过 55.0%, 使临床选用抗菌药物受到严峻挑战, 甚至陷入无药可用的境地。有研究显示, 铜绿假单胞菌引起的菌血症病死率可达 70.0%^[6]。从耐药监测发现, IRPA 对临床常用的 11 种抗菌药物耐药率明显高于非 IRPA, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。亚胺培南是一种强 β 内酰胺类酶诱导剂, 易致该菌产生各种诱导酶及金属酶。铜绿假单胞菌对其耐药机制较复杂, 产酶及 OprD2 基因缺失等均可导致铜绿假单胞菌对亚胺培南耐药^[7]。提示临床应参照药敏试验结果合理选用抗菌药物, 同时应建立细菌耐药预警机制并及时通报临床。

本研究结果还显示, 患者性别、使用免疫抑制剂、基础疾病、肿瘤及心脑血管病与 IRPA 感染无明显相关性。而年龄超过 60 岁、住院时间超过 2 周、使用抗菌药物超过 2 周、使用过碳青霉烯类药物、糖尿病、入住 ICU、机械通气、深静脉置管、留置导尿、昏迷等是 IRPA 感染的危险因素($P < 0.05$), 与文献[8]报道基本一致。年龄偏大, 则各项生理功能减退, 免疫力偏低, 对细菌的抵抗力亦降低。患者住院时间越长, 耐药菌定植概率增加, 接触耐药菌的概率增多, 发生院内感染的概率增加, 耐药情况则更严重^[9]。抗菌药物使用超过 2 周属于使用时间过长或不合理, 可引起菌群失调, 易使患者产生耐药性。使用过碳青霉烯类抗菌药物治疗会增加其感染耐药危险率。糖尿病患者需用大量抗菌药物治疗并发症, 更易导致耐药株产生^[10]。ICU 是医院感染高发科室, 其患者病情危重, 自身免疫力差, 特别是在病原菌高度集中的环境中停留时间越久, 被感染的概率越大^[11]。机械通气、深静脉置管、留置尿管属有创检查治疗措施, 易使黏膜屏障受损, 导致病原菌入侵, 引起医源性感染^[12]。昏迷患者因正常咳嗽反射消失, 可致呼吸道感染的概率增加。临床上应对上述危险因素高度重视, 同时必须正确鉴别定植菌与致病菌。

综上所述, IRPA 耐药情况严重, 对其感染应以预防为主。加强对相关危险因素的控制, 合理使用抗菌

药物, 提高患者免疫力, 缩短病程, 尽量减少 ICU 入住时间及各种侵入性操作, 谨慎使用碳青霉烯类抗菌药物, 做好病区内消毒隔离等, 是预防 IRPA 感染的重要措施。还应加强临床、医院感染、药学及微生物学之间的协作干预, 以防耐药菌株在医院内播散流行。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1):9-15.
- [2] 李情操, 吴巧萍, 屠艳焯, 等. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌第 1 类整合子可变区启动子检测及同源性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(12):2641-2644.
- [3] LI H, LUO Y, WILLIAMS B J, et al. Structure and function of OprD protein in pseudomonas aeruginosa: from antibiotic resistance to novel therapies[J]. Int J Med Microbiol, 2012, 302(2):63-68.
- [4] 张祎博, 孙景勇, 倪语星, 等. 2005—2014 年 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2):141-145.
- [5] 刘欢乐, 陈舒影, 吴小乐, 等. 耐亚胺培南铜绿假单胞菌的检出率与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(2):265-267.
- [6] DANTAS R C, FERREIRA M L, GONTIJO-FILHO P P, et al. Pseudomonas aeruginosa bacteraemia: Independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome[J]. J Med Microbiol, 2014, 63(12):1679-1687.
- [7] 杨春, 历建芝, 朱效茹, 等. 耐亚胺培南铜绿假单胞菌耐药特征及其耐药机制的研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2016, 11(2):173-176.
- [8] 袁莉莉, 丁百兴, 沈震, 等. 碳青霉烯类抗生素耐药铜绿假单胞菌感染的临床研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(2):121-126.
- [9] 娄国平, 张昭勇, 周作华. ICU 碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌肺部感染危险因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(5):570-572.
- [10] 王玉春. 泛耐药铜绿假单胞菌的感染现状及危险因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(9):1168-1169.
- [11] LOUIE A, LIU W G, FIKES S, et al. Impact of meropenem in combination with tobramycin in a murine model of pseudomonas aeruginosa pneumonia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(6):2788-2792.
- [12] 齐志丽, 段美丽, 李昂. 重症监护病房铜绿假单胞菌肺部感染患者的危险因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(9):713-716.

(收稿日期:2017-10-12 修回日期:2018-01-13)