

• 调查报告 •

# 2010~2012 年 553 株铜绿假单胞菌感染分布及耐药性分析

刘京平, 孙恒彪, 刘鹏飞, 陈佑明<sup>△</sup>

(南方医科大学第三附属医院检验科, 广东广州 510630)

**摘要:**目的 分析铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性,为临床医生合理使用抗菌药物及感染控制提供依据。方法 应用西门子 MicroScan 微生物鉴定及药敏系统对 2010~2012 年分离得到的铜绿假单胞菌进行细菌培养鉴定及药敏分析,应用 WHO-NET5.4 对数据进行分析统计。结果 553 株铜绿假单胞菌主要分布在呼吸内科、ICU、神经外科;标本来源以呼吸道痰标本为主(74.32%);耐药性方面阿米卡星最低为 12%,其次为妥布霉素 19.1%,其余抗菌药物耐药率均超过 20%,其中头孢曲松及头孢噻肟最高分别为 58.6%和 58.9%。结论 铜绿假单胞菌分离率逐年增高,仍是医院感染的主要病原菌之一,因此要注重无菌操作,注意合理用药,减少院内感染。

**关键词:**假单胞菌,铜绿; 药物耐药性; 抗菌药

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.08.031

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)08-0979-02

Nosocomial infection analysis and resistance induced by *Pseudomonas aeruginosa* during 2010—2012

Liu Jingping, Sun Hengbiao, Liu Pengfei, Chen Youming<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Southern Medical University of the Third Affiliated Hospital, Guangzhou, Guangdong 510630, China)

**Abstract:**Objective To analyze the clinical distribution and drug resistance of *pseudomonas aeruginosa*. To provide the reference for rational drug use for doctors and controlling nosocomial infection. **Methods** *Pseudomonas aeruginosa* was identified by microscan system. The drug susceptibility data was analyzed by WHONET 5.4 software. **Results** The 553 strains *pseudomonas aeruginosa* were mainly distributed in the respiratory medicine, ICU and department of neurosurgery. Specimens were mainly sputum samples(74.32%). The average resistance rate of aminoglycosides is the lowest(12%), tobramycin is the second(19.1%), others are all higher than 20%, among which, the CRO and CTX were higher than 55%. **Conclusion** *Pseudomonas aeruginosa* isolation rate and the rate of drug resistance increased every year. *P. aeruginosa* is still one of the most important pathogenic bacterium in our hospital. It is very important to select antibiotics correctly according to the results of susceptibility tests.

**Key words:** *pseudomonas aeruginosa*; drug tolerance; anti-bacterial agents

铜绿假单胞菌为条件致病菌,广泛分布于自然界的水及土壤以及正常人皮肤、肠道、呼吸道中,常引起肺部、泌尿系及烧伤、创面感染,是医院感染的重要致病菌,也是医院感染中最常见的病原菌之一。近年来,随着广谱抗菌药物的广泛使用,铜绿假单胞菌感染增多和多重耐药性成为临床治疗的一个难题。了解铜绿假单胞菌的耐药性及变化趋势对有效治疗与预防该菌引起的医院感染非常重要。为此,研究者对 3 年来本院铜绿假单胞菌的分布及耐药性进行分析,以期对临床用药予以帮助。

## 1 材料与方法

**1.1 菌株来源** 2010~2012 年临床各科室及门诊送检的痰、中段尿、血液、引流液等标本中分离得到 553 株铜绿假单胞菌(剔除同一患者重复送检分离得到的相同菌株)。质控菌株:大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853 由广东省临检中心提供。

**1.2 细菌鉴定及药物敏感性试验** 2010 年采用西门子公司的 Microscan Autoscan 4 型半自动微生物鉴定及分析系统,2011~2012 年采用西门子公司的 Microscan Walkaway 40 Plus 型微生物鉴定及分析系统,采用原装配套试剂,鉴定及药敏板条均采用 NC31 型复合板,药敏试验方法采用肉汤稀释法,药敏试验抗菌药物选择哌拉西林、氨曲南、替卡西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦头孢他啶、头孢曲松、头孢噻肟、头孢

吡肟、亚胺培南、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星、左旋氧氟沙星 14 种药物。药敏结果以美国临床实验室标准化协会(CLSI)的指南文件 2009 版作为药物敏感性判断标准<sup>[1]</sup>。

**1.3 统计学处理** 应用 WHONET5.4 软件进行统计分析。

## 2 结果

**2.1 铜绿假单胞菌科室分布** 见表 1。

表 1 626 株铜绿假单胞菌科室分布(n)

| 科室名称 | 2010 年 | 2011 年 | 2012 年 | 合计  | 构成比(%) |
|------|--------|--------|--------|-----|--------|
| 呼吸内科 | 27     | 61     | 69     | 157 | 28.39  |
| ICU  | 21     | 21     | 54     | 96  | 17.36  |
| 神经外科 | 18     | 38     | 24     | 80  | 14.47  |
| 神经内科 | 9      | 13     | 15     | 37  | 6.69   |
| 创伤骨科 | 2      | 6      | 19     | 27  | 4.88   |
| 泌尿外科 | 3      | 6      | 9      | 18  | 3.25   |
| 其他科室 | 42     | 45     | 51     | 138 | 24.96  |
| 合计   | 122    | 190    | 241    | 553 | 100.00 |

**2.2 铜绿假单胞菌临床标本分布** 铜绿假单胞菌主要分离自呼吸道痰标本占 74.32%,其次为引流液(10.66%)、中段尿(6.51%)、血液(2.17%),痰在标本中的比重正逐年下降,3 年

分别为 85.24%、77.37%、66.39%，而样本中引流液比重逐年增加，提示操作不当引起的感染已经越来越严重。

2.3 铜绿假单胞菌耐药性 见表 2。

| 表 2 2010~2012 年铜绿假单胞菌耐药率(%) |                   |                   |                   |       |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| 抗菌药物                        | 2010 年<br>(n=122) | 2011 年<br>(n=190) | 2012 年<br>(n=241) | 平均耐药率 |
| 哌拉西林                        | 19.7              | 25.8              | 25.3              | 23.6  |
| 哌拉西林/他唑巴坦                   | 15.6              | 22.1              | 22.4              | 20.0  |
| 替卡西林/克拉维酸                   | 34.4              | 54.7              | 39.8              | 42.9  |
| 头孢他啶                        | 22.1              | 23.7              | 23.7              | 23.1  |
| 头孢曲松                        | 59.0              | 54.2              | 62.7              | 58.6  |
| 头孢噻肟                        | 50.8              | 67.9              | 58.1              | 58.9  |
| 头孢吡肟                        | 20.5              | 27.9              | 22.8              | 23.7  |
| 亚胺培南                        | 22.1              | 40.5              | 38.6              | 33.7  |
| 阿米卡星                        | 13.1              | 14.7              | 8.3               | 12.0  |
| 庆大霉素                        | 21.3              | 27.4              | 15.4              | 21.3  |
| 妥布霉素                        | 19.7              | 23.2              | 14.5              | 19.1  |
| 环丙沙星                        | 29.5              | 37.4              | 29.0              | 31.9  |
| 左旋氧氟沙星                      | 27.9              | 45.3              | 29.0              | 34.0  |
| 氨基糖                         | 25.4              | 47.9              | 34.4              | 35.5  |

3 讨 论

铜绿假单胞菌是革兰阴性非发酵杆菌[2]。本研究 553 例标本中，以呼吸道样本最多，占 74.32%，其次为引流液占 10.66%，且引流液的例数在逐年快速增加，提示本院由于操作不当引起的铜绿假单胞菌感染在逐年增加。这可能与近年医院发展很快，人员增长较多且年轻化、缺少无菌操作经验有关。提示应加强医疗护理队伍培训，注重手卫生和无菌操作培训，减少院内感染。在科室分布中，以呼吸科、ICU、神经外科为主，这也与近年报道相符[3]。这 3 个科室患者均为病情重、病程长、体质弱、用药多及免疫力低下人群，为治疗经常行侵入性治疗如气管插管，导尿等，长期的广谱抗菌药物使用又极易导致菌群失调引起铜绿假单胞菌感染。

铜绿假单胞菌耐药机制复杂多样且有多种机制并存[4]，其耐药机制主要包括：(1)β 内酰胺酶，是铜绿假单胞菌对 β 内酰胺类抗菌药物产生耐药性的重要原因之一[5]。铜绿假单胞菌可产生多种 β 内酰胺酶如超广谱 β 内酰胺酶、质粒介导的 AmpC 酶、碳青霉烯酶等，对不同抗菌药物产生耐药。(2)外膜通透性低，为大肠埃希菌的 1%~8%，外膜由微孔蛋白组成，仅允许小分子量的糖类扩散，使药物不易进入菌体[6]，故对多种不同结构的药物高度耐药。(3)膜蛋白 D2 的缺失，编码膜孔蛋白的基因发生突变则可使之表达下调或蛋白通道消失而导致耐药[6]。外膜蛋白 OprD 的表达降低或缺失会导致铜绿假单胞菌对亚胺培南产生耐药。(4)外膜存在药物主动外排系统，至少存在三类主动外排系统[7-8]。(5)产生氨基糖苷类钝化酶，目前已知至少存在着 22 种氨基糖苷类钝化酶，是造成对氨基糖苷类抗菌药物耐药的原因之一[8]。(6)其他耐药机制，铜绿假单胞菌靶位改变、被膜形成等。

本研究 2010~2012 年铜绿假单胞菌分离率逐年提高，铜绿假单胞菌来源科室广泛，主要来自呼吸科占有菌株的 28.39%，其次为 ICU(17.36%)、神经外科(14.47%)3 个科室

患者以重症患者为主，患者基础状况差，多数患者接受了呼吸机、气管插管、静脉导管等侵入性操作，多数长期接受广谱抗菌药物治疗，抗菌药物选择性压力最终导致多重耐药或泛耐药的铜绿假单胞菌出现。铜绿假单胞菌标本类型多样，菌株绝大部分来自痰标本(74.32%)，其次为引流液(10.66%)及尿(6.51%)。痰在标本中的比重正逐年下降，3 年分别为 85.24%、77.37%、66.39%，而样本中引流液所占比重逐年增加，提示医源性操作引起的感染已经越来越严重。因此，应该将铜绿假单胞菌的防范重点放在以上 3 个科室，对医务人员进行规范操作的培训，避免院内感染。

药敏结果显示，铜绿假单胞菌对常用抗菌药物耐药性逐年提高，2010~2011 年耐药性增长较大，其中替卡西林/克拉维酸、亚胺培南、氨基糖及环丙沙星、左氧氟沙星等增长显著，亚胺培南不仅可以造成铜绿假单胞菌对本身耐药，而且还对包括哌拉西林、环丙沙星、头孢他啶在内的多药耐药，但同时亚胺培南是目前抗铜绿假单胞菌最有效的药物之一，为减少其进一步耐药，更应合理地使用[9]。同为三代头孢菌素，头孢他啶和头孢吡肟的敏感率远远高于头孢曲松和头孢噻肟，因此，在临床中尽量利用前两种抗菌药物。3 年中只有阿米卡星耐药率较低(12%)，这也与汪广杰等[10]报道相符，因此建议临床优先使用，并在联合使用时能优先考虑。2012 年多种抗菌药物耐药性与 2011 年相比有所下降，这与本院在 2012 年规范了抗菌药物使用有关。为此，本科也定期向临床发布细菌耐药分析报告，给临床医生用药提供参考。

综上所述，铜绿假单胞菌感染与长期应用抗菌药物、不当的医源性操作，侵入性的医疗措施和使用免疫抑制剂等有关。在诊疗过程中要注重临床的无菌操作和器械尤其是呼吸机等消毒，加强临床医师与临床细菌检验人员及时沟通，合理选择应用抗菌药物，以提高抗菌药物有效性，减低抗菌药物选择性压力，减缓耐药菌株的产生，尽量减少院内感染的病源基础[11-12]。

参考文献

[1] 孙建华,于丽萍,陈丽娟.铜绿假单胞菌耐药性的临床实验[J].黑龙江科学,2012,3(2):5-6.

[2] 张伟博,倪语星.铜绿假单胞菌耐碳青霉烯类抗菌药机制[J].微生物与感染,2008,(2):107-110.

[3] 姚春艳,府伟灵.铜绿假单胞菌临床分离株的耐药性分析[J].第三军医大学学报,2003,25(10):913-915.

[4] Poole K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-negative bacteria [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44 (9):2233-2241.

[5] Mao W, Warren MS, Lee A, et al. MexXY-OprM efflux pump is required for antagonism of aminoglycosides by divalent cations in Pseudomonas aeruginosa [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001,45(7):2001-2007.

[6] 褚海青,李惠萍,何国钧.铜绿假单胞菌的耐药机制[J].中国抗感染化疗杂志,2003,3(1):54-56.

[7] Chuanchuen R, Narasaki CT, Schweizer HP. The MexJK efflux pump of Pseudomonas aeruginosa requires OprM for antibiotic efflux but not for efflux of triclosan[J]. J Bacteriol, 2002, 184(18): 5036-5044.

[8] Hornsey M, Ellington MJ, Doumith M, et al. AdeABC-mediated efflux and tigecycline MICs for epidemic clones of Acinetobacter baumannii[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(8):1589-1593.

[9] 曹彬,王辉,朱元钰,等.,多药耐药铜绿假单胞菌(下转第 982 页)

相关性分析,  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺结核治疗前、治疗后以及对照组检测指标比较 见表 1。

表 1 肺结核组治疗前、后及对照组 ESR、BMI、LEP 及 CRP 水平比较

| 组别   | n  | LEP(ng/ml)  | ESR(mm/h)   | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | CRP(mg/L)   |
|------|----|-------------|-------------|-------------------------|-------------|
| 治疗前组 | 44 | 1.66±0.82   | 37.75±21.30 | 19.38±2.80              | 36.60±21.80 |
| 治疗后组 | 44 | 4.15±1.95*  | 9.52±7.40*  | 22.60±2.70*             | 6.24±3.00*  |
| 对照组  | 44 | 4.67±1.33*# | 3.46±5.9    | 23.14±1.90*             | 2.09±1.75*# |

\*:  $P<0.01$ , 与治疗前比较; #:  $P<0.01$ , 与治疗组比较。

2.2 检测指标之间相关性分析 肺结核组 LEP 在治疗前、后与 CRP、ESR 及 BMI 之间均无相关性。通过统计数据 Person 相关性分析肺结核组治疗前与治疗后 LEP、CRP 及 BMI 的相关系数分别为: LEP 与 CRP( $r=-0.02$ ) 及 LEP 与 BMI( $r=0.202$ ) 即 LEP 在治疗前后与 CRP 及 BMI 之间均无相关性 ( $P>0.05$ )。即肺结核患者瘦素在治疗前后浓度的变化与 CRP 及 BMI 治疗前后的浓度变化无相关性。

3 讨 论

肺结核是一种慢性消耗性疾病, 通常用 BMI 代表患者的营养状况, 被认为患者治愈的一项指标。本研究结果显示肺结核患者治疗前 BMI、LEP 水平均低于治疗后及对照组 ( $P<0.01$ ), 与文献[7]结果基本一致。LEP 被认为是一种白色脂肪组织生成的激素, 其作用是降低人的食欲以及增加能量消耗。目前的研究结果存在一定的争议, 有的学者研究认为结核病患者 LEP 的浓度是增加的、没变化的、下降的, 尽管 LEP 与体质量有正的相关性[8-10]。本研究结果认为结核病患者随着体质量下降, 患者体内的 LEP 浓度也下降, 经过 6 个月的抗结核治疗, 病情好转后, 体质量逐渐提高, LEP 水平也逐渐恢复正常, 提示慢性能量缺乏的恢复需要一个较长的时间。由于本研究病例相对较少的限制, 本研究的数据显示 LEP 与 BMI、ESR 以及 CRP 之间的相关性结果有待于进一步分析。

肺结核患者治疗前血清 CRP 与 ESR 水平明显高于对照组 ( $P<0.01$ ), 提示结核病的发生发展可能是一个慢性炎症过程。低浓度 LEP 可能增加患者对感染的敏感性。急性炎症如胆囊炎可能造成人体 LEP 升高, 但是有研究显示慢性炎症和感染性疾病如获得性免疫缺陷综合征、风湿性关节炎和慢性肠炎, LEP 却没有变化[10-11]。因此, LEP 与炎症的关系还需要进一步加强研究。

治疗前肺结核患者的 LEP 水平较对照组水平降低, 抗结核治疗导致患者血清 LEP 水平的升高, 但仍然低于对照组的血清 LEP 水平。治疗前肺结核患者的 BMI 水平较对照组显

著低, 经抗结核治疗 6 个月后, 基本上达到了对照组的水平。而 CRP 与 ESR 的水平恰好与 LEP 和 BMI 相反, 患者经治疗好转后 CRP 与 ESR 的水平逐渐降低。

综上所述, 本研究通过比较肺结核患者治疗前、后血清 LEP 等指标的变化, 初步揭示了血清 LEP 在肺结核病中的变化趋势。同时, 为临床早期治疗、减少病死率及临床药用价值的研究提供一些有效的启示[12]。

参考文献

[1] Lawn SD. Diagnosis of pulmonary tuberculosis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2013, 19(3): 280-288.

[2] Page-Wilson G, Reitman-Ivashkov E, Meece K, et al. Cerebrospinal fluid levels of leptin, proopiomelanocortin, and agouti-related protein in human pregnancy: evidence for leptin resistance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(1): 264-271.

[3] Tartaglia LA. The leptin receptor[J]. J Biol Chem, 1997, 272(10): 6093-6096.

[4] Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression[J]. Nature, 1998, 394(6696): 897-901.

[5] van Crevel R, Karyadi E, Netea MG, et al. Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and inflammation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(2): 758-763.

[6] Chen W, Shu W, Wang M, et al. Pulmonary tuberculosis incidence and risk factors in rural areas of china: a cohort study[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58171.

[7] Schwenk A, Hodgson L, Rayner CF, et al. Leptin and energy metabolism in pulmonary tuberculosis[J]. Am J Clin Nutr, 2003, 77(2): 392-398.

[8] Yüksel I, Sencan M, D? kmeta? HS, et al. The relation between serum leptin levels and body fat mass in patients with active lung tuberculosis[J]. Endocr Res, 2003, 29(3): 257-264.

[9] Kim JH, Lee CT, Yoon HI, et al. Relation of ghrelin, leptin and inflammatory markers to nutritional status in active pulmonary tuberculosis[J]. Clin Nutr, 2010, 29(4): 512-518.

[10] Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(15): 1201-1210.

[11] Hoppin AG, Kaplan LM, Zurakowski D, et al. Serum leptin in children and young adults with inflammatory bowel disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1998, 26(5): 500-505.

[12] Nunn A, Phillips PP, Abubakar I. Treatment of pulmonary tuberculosis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2013, 19(3): 273-279.

(收稿日期: 2012-11-09)

(上接第 980 页)

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.

[10] 汪广杰, 张晓兵, 罗阳, 等. 2005-2006 年铜绿假单胞菌医院感染及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(3): 434-436.

[11] 刘建雷, 仇杭佳. 铜绿假单胞菌医院感染特点及耐药分析[J]. 国

际检验医学杂志, 2010, 31(12): 1436-1437.

[12] 张贤芝, 徐慧. 2006~2010 年铜绿假单胞菌的耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(17): 2140-2142.

(收稿日期: 2012-12-30)