

• 经验交流 •

铜绿假单胞菌的耐药性变迁及耐药机制

向万忠^{1,2},任碧琼^{1,2}

(1. 湖南省脑科医院,湖南长沙 410007;2. 湖南中医药大学临床医学院,湖南长沙 410208)

摘要:目的 监测铜绿假单胞菌的耐药性变迁及探讨耐药机制,为临床提供经验用药参考依据。方法 使用 Microscan Walkaway40 对铜绿假单胞菌菌株进行鉴定和药物敏感试验。结果 从 2010~2012 年,铜绿假单胞菌对头孢曲松耐药率始终最高,依次为 62.8%、64.2%、50.9%。头孢噻肟次之,依次为 56.4%、55.7%、44.0%。头孢他啶耐药率依次为 33.0%、35.8%、17.1%,亚胺培南的耐药率依次为 20.2%、27.4%、19.4%。其余抗菌药物耐药率均低于 50.0%,且逐年降低。合计耐药率阿米卡星最低 21.8%、头孢曲松最高为 57.9%。结论 铜绿假单胞菌对常见抗菌药物的耐药率总体呈下降趋势。关注耐药机制有助于临床选用合适抗菌药物提高抗感染疗效。加强耐药性监测有助于减缓细菌耐药性增加趋势。

关键词:假单胞菌,铜绿; 药物耐受性; 抗菌药

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.10.063 文献标识码:B 文章编号:1673-4130(2013)10-1323-02

在各类细菌感染中,铜绿假单胞菌始终处于前列,分离菌株逐年增多。与其他革兰阴性菌比较,这种细菌的外膜通透性低,易发生基因转移,主动外排药物作用强大,故最易发展为多重耐药菌株^[1-5]。给临床治疗带来困难,且病死率较高。为帮助临床抗感染治疗,笔者收集数据分析如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2010~2012 年本院临床各类送检标本分离的所有铜绿假单胞菌菌株,占总分离菌株约 11.7%(478/4 075),排第 3 位。所有菌株均剔除了重复菌株。质控菌株:铜绿假单胞菌(ATCC27853)、大肠埃希菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC29213)。

1.2 仪器与试剂 使用美国德灵公司的 MicroScan Walk-away40 和传统革兰氏阴性杆菌复合鉴定版对分离菌株进行鉴定和药敏试验。结果判断折点参照 CLSI 指南。

1.3 统计学处理 使用 WHONET5.4 软件统计分析。

2 结果

铜绿假单胞菌耐药性数据见表 1。

表 1 铜绿假单胞菌对 14 种抗菌药物耐药率[n(%)]

药物名称	2010 年 (n=94)	2011 年 (n=168)	2012 年 (n=216)	合计 (n=478)
头孢曲松	59(62.8)	108(64.2)	110(50.9)	277(57.9)
头孢噻肟	53(56.4)	94(55.7)	95(44.0)	242(50.6)
替卡西林/克拉维酸	42(44.7)	73(43.4)	59(27.3)	174(36.4)
环丙沙星	42(44.7)	59(34.9)	55(25.5)	156(32.6)
左氧氟沙星	42(44.7)	59(34.9)	53(24.5)	154(32.2)
庆大霉素	41(43.6)	67(39.6)	61(28.2)	169(35.4)
妥布霉素	39(41.5)	67(39.6)	55(25.5)	161(33.7)
氨基糖苷	38(40.4)	65(38.7)	54(25.0)	157(32.8)
阿米卡星	36(38.3)	44(26.4)	24(11.1)	104(21.8)
哌拉西林	34(36.2)	59(34.9)	53(24.5)	30.5(146)
头孢吡肟	33(35.1)	55(33.0)	40(18.5)	128(26.8)
头孢他啶	31(33.0)	60(35.8)	37(17.1)	128(26.8)
哌拉西林/他唑巴坦	31(33.0)	54(32.1)	46(21.3)	131(27.4)
亚胺培南	19(20.2)	46(27.4)	42(19.4)	107(22.4)

3 讨论

本次耐药数据表明,合计耐药率低于 30% 的抗菌药物有哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢他啶、亚胺培南、阿米卡星,这些药物依然可选用。替卡西林/克拉维酸、庆大霉素、妥布霉素、氨基糖苷、环丙沙星、左氧氟沙星、哌拉西林耐药率均在 30%~40% 之间,应及时将预警信息通报医务人员。头孢曲松和头孢噻肟的耐药率分别为 57.9% 和 50.6%,建议临床应参照药敏试验结果选用。统计结果与邵璇璇和贾建安^[3]、刘奕^[6]报道有差异。从 2010 年到 2012 年,铜绿假单胞菌对亚胺培南、头孢曲松和头孢他啶耐药率呈先升后降趋势,对其他抗菌药物的耐药率呈程度不一逐年下降的趋势。虽然与国内某些文献报道的耐药率呈上升趋势不同,但耐药水平并不最低,甚至高于某些报道。当然,不同的统计方法、不同地域和不同性质的医疗部门会有差异。呈现下降趋势,主要与卫生部门加强抗菌药物应用管理和本院采取的控制措施有关。

在国内,许多临床医生也许不太了解或者较少关注微生物耐药机制的知识,常常可能选用了不合适的抗菌药物治疗感染,易诱导细菌耐药性的增加,带来严重的不良后果。故将部分耐药机制研究文献资料总结如下,供参考。

铜绿假单胞菌对氨基苄西林、阿莫西林、阿莫西林/克拉维酸,第 1、2 代头孢类、萘啶酸、甲氧苄啶、磺胺类等多种抗菌药物固有耐药。该菌对多粘菌素以外的抗单胞菌抗菌药物易产生诱导性耐药。临床上可用于治疗铜绿假单胞菌感染的抗菌药物主要有 β-内酰胺类、氨基糖苷类和氟喹诺酮类三大类。对 β-内酰胺类抗生素耐药的机制主要有^[7-9]:(1)PBPS 改变产生的耐药性: PBP3 对 β-内酰胺类的亲和力下降或缺失,使 PBP3 过度表达后,对氨基糖苷、头孢吡肟和头孢他啶的 MIC 值上升 2~8 倍。(2)β-内酰胺酶产生的耐药性:β-内酰胺酶作用于 β-内酰胺环,通过水解使其中 β-内酰胺键裂开而失去抗菌活性。或者与对酶高度稳定的抗生素如青霉素烯类、α-甲氧头孢菌素等有很高的亲和力,两者很快形成无活性而长期稳定的共价复合物,使之不能与 PBPS 结合而失去抗菌作用。代表性的 β-内酰胺酶有:金属 β-内酰胺酶,如 IMP-1、VIM-1、VIM-2 等,其能水解超广谱 β-内酰胺类抗生素,包括:青霉素类、头孢菌素类和碳青霉烯类;诱导型的 AmpC 酶,可被青霉素类和头孢菌素类诱导;TEM 型、SHV 型和 OXA 型 ESBL 等。(3)牵制机制产生的耐药性:β-内酰胺酶与某些耐酶的 β-内酰胺类抗生素迅速结合,使药物停留在胞浆膜外间隙中,不能到达其作用靶位-

PBPs,从而不能产生抗菌作用。(4)细菌外膜的屏障作用产生的耐药性:铜绿假单胞菌降低外膜通透性的耐药机制主要是通过改变跨膜通道孔蛋白的结构使其与药物的结合力降低,以及减少跨膜孔蛋白的数量,甚至使其消失来实现的。铜绿假单胞菌还有一种特异的膜通道 OprD 蛋白,只允许亚胺培南进入菌体内,发挥强大的抗菌作用。当 OprD 蛋白的基因表达缺损,导致 OprD 蛋白膜通道丢失时,亚胺培南进入菌体受阻,产生对亚胺培南的特异度耐药。(5)细菌主动外排药物产生的耐药性:介导 β -内酰胺类抗生素主动外排机制为一种辅助机制,使药物排出量增加而产生耐药性,主要为耐药-结节化细胞分化家族(RND)的多重耐药成员,引起的耐药性具有多重耐药的特点。(6)生物被膜的屏障作用:铜绿假单胞菌可以附着于固相物质表面,并分泌多糖、纤维蛋白、脂蛋白等形成生物被膜,能够逃逸宿主的免疫作用,避免抗菌药物的杀伤作用,表现出耐药特征。铜绿假单胞菌对氨基糖苷类耐药主要是氨基糖苷修饰酶的产生,也有靶位的改变、通透性下降和转运能力的丧失的耐药机制存在。对氟喹诺酮类耐药主要由主动外排泵介导和 DNA 回旋酶、拓扑异构酶 IV 突变介导。

总之,铜绿假单胞菌的耐药机制众多,易发展为多重耐药菌株。加强耐药机制的了解研究有助于临床医生准确选用合适抗菌药物治疗感染,加强耐药性监测有助于减缓细菌耐药性增加趋势。

• 经验交流 •

参考文献

- [1] 吕吉云,曲芬.多重耐药微生物及防治对策[M].北京:人民军医出版社,2011:91-186.
- [2] 张卓然,夏梦岩,倪语星,等.微生物耐药的基础与临床[M].北京:人民卫生出版社,2007:124-168.
- [3] 邵璇璇,贾建安.428 株铜绿假单胞菌的临床分布与耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(12):1318-1319.
- [4] 吴伟清,李国明.铜绿假单胞菌耐药机制的进展[J].医学综述,2012,18(22):3812-3814.
- [5] 杨政,袁喆,李崇智.2009~2011 年重庆某三甲医院铜绿假单胞菌耐药性分析[J].第三军医大学学报,2012,34(21):2192-2194.
- [6] 刘奕.655 例铜绿假单胞菌的分布及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2010,11(31):1308-1310.
- [7] 陈茶,林冬玲,张妮.耐亚胺培南铜绿假单胞菌的耐药机制及亲缘性研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(15):3201-3204.
- [8] 郭小慧,张莉萍.铜绿假单胞菌耐药机制的最新研究进展[J].国际检验医学杂志,2011,32(9):968-970.
- [9] 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[J].中国感染与化疗杂志,2009,9(3):192-195.

(收稿日期:2013-01-18)

不同孕期不同年龄段孕妇甲状腺激素水平的研究分析

武春梅,李 玲,杜叶平,尹莉莉,李霞莲

(中国人民解放军第二六四医院检验科,山西太原 030001)

摘 要:目的 探讨不同孕期及不同年龄段妊娠妇女甲状腺相关激素[血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、总三碘甲状腺原氨酸(T3)、总甲状腺素(T4)]水平。方法 应用罗氏电化学发光免疫分析仪,同时检测 50 例健康非孕女性和 275 例既往无甲状腺相关疾病史的不同孕期、不同年龄段妊娠妇女血清甲状腺相关激素水平,并进行统计学分析。结果 妊娠妇女血清甲状腺激素(TSH、T3、T4、FT3、FT4)水平与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),孕早期和孕晚期的 FT4 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);随着孕妇年龄增加,血清 TSH、T3、T4、FT3、FT4 水平逐渐降低。妊娠妇女 20~<28 岁和 35~<42 岁年龄段的血清 TSH、T4 及 FT4 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);妊娠妇女 20~<28 岁和 28~<35 岁年龄段的甲状腺激素(TSH、T3、T4、FT3、FT4)水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 孕期和妊娠年龄与妊娠妇女血清甲状腺激素水平密切相关,甲状腺激素水平检测对筛查和干预甲减及优生优育至关重要。

关键词:妊娠; 甲状腺激素类; 年龄

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.10.064

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2013)10-1324-03

甲状腺功能与妊娠有着密切关系,孕妇由于下丘脑-垂体-甲状腺轴系统处于一种特殊的应激状态,致使孕妇体内甲状腺激素的产生和代谢发生改变,甲状腺功能易出现特殊的变化。据文献[1]报道,妊娠合并甲减的患病率为 0.3%~0.5%,合并亚临床甲减的发生率为 2%~5%。甲状腺激素对大脑发育十分重要,胎儿或新生儿缺乏甲状腺激素,将引起脑细胞发育不全,骨髓形成迟滞^[2]。本研究采用电化学发光免疫分析法,分别对 275 例不同年龄段、不同孕期的妊娠妇女进行血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、总三碘甲状腺原氨酸(T3)、总甲状腺素(T4)共 5 个指标进行测定分析,以探讨不同年龄段、不同孕期的妊娠妇女体内甲状腺激素水平的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 3~11 月在本院妇产科就诊的

孕妇血清标本 275 例,所有孕妇既往无甲状腺相关疾病史,年龄 20~42 岁。按照年龄分为 3 组:20~<28 岁组 168 例,28~<35 岁组 87 例,35~<42 岁组 20 例;按照孕期分为孕早期组 45 例,孕中期组 115 例,孕晚期组 115 例。另选择同期健康体检非孕女性 50 例作为对照组,所有血清标本于一 20℃ 储存。

1.2 仪器与试剂 全自动电化学发光免疫分析仪 E601 及 TSH、T3、T4、FT3、FT4 检测试剂均为德国 Roche Cobas 公司产品。

1.3 方法 规范采集受检者静脉血 3 mL,室温放置 20 min,3 000 r/min 离心 6 min 分离血清—20℃ 储存待测。采用电化学免疫分析技术原理,严格按照仪器说明书进行操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析,计数资料采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。