

• 临床检验研究论著 •

455 株铜绿假单胞菌在重症监护病区的分离情况与耐药趋势分析

梁 亮, 农生洲, 陈杏春

(广西壮族自治区人民医院检验科, 广西南宁 530021)

摘要:目的 对 455 株铜绿假单胞菌在重症监护病区(ICU)的分离情况与耐药趋势进行分析,为临床治疗提供参考。方法 对本院 2010~2012 年自 ICU 患者标本分离出的 455 株非重复铜绿假单胞菌药敏情况进行回顾性分析,用梅里埃 Vitek2 分析仪对菌株进行测定及药敏实验,部分采用纸片扩散法。按 CLSI2011 年版判读药敏,用 Whonet5.5 和 SPSS 统计分析处理结果。结果 2010~2012 年本院 ICU 共分离出铜绿假单胞菌 455 株,占总分离率的(455/2 776)16.4%。以气管吸物(45.8%)和痰(40.2%)为多见。对美洛西林的总耐药率最高,为 68.9%,对左旋氧氟沙星、氧氟沙星的总耐药率均大于 30%,对头孢哌酮、头孢他啶、亚胺培南、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星的总耐药率均大于 20%,对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、氨曲南、阿米卡星的总耐药率大于 10%,其中对头孢哌酮/舒巴坦的总耐药率最低,为 11.5%。结论 铜绿假单胞菌感染率逐年增加,以呼吸道感染为多见;对多种抗菌药物有一定的耐药率;应加强抗菌素的合理应用,加强病区的消毒隔离和耐药性监测。

关键词:假单胞菌,铜绿; 感染; 抗药性,微生物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.14.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)14-1798-03

Analysis on isolation and drug resistance of 455 *Pseudomonas aeruginosa* strains in intensive care units

Liang Liang, Nong Shengzhou, Chen Xingchun

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To investigate the isolation and drug resistance of 455 *P. aeruginosa* strains, in order to provide a reference for clinical treatment. **Methods** A total of 455 clinical isolates of non-duplicate *P. aeruginosa* were collected by the hospital intensive care units (ICU) from 2010 to 2012. The anti-microbial susceptibility test of antibiotics were carried out by Vitek2 automated microbial identification system or Kirby-Bauer method. The data was analyzed by WHOnet5.5 software according to CLSI2011 breakpoint and SPSS. **Results** A total of 455 clinical isolates of non-duplicate *P. aeruginosa*, of which gram negative organisms (455/2 776)16.4%, were collected from 2010 to 2012. Most of *P. aeruginosa* were collected from tracheal aspirate(45.8%) and sputum(40.2%). The highest resistance of mezlocillin was 68.9%, the resistance of levofloxacin and ofloxacin were higher than 30%, the resistance of cefoperazone, ceftazidime, imipenem, gentamicin, tobramycin, and ciprofloxacin were higher than 20%, the resistance of cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, cefepime, aztreonam, amikacin were higher than 10%, and about 11.5% of *P. aeruginosa* stains were resistant to cefoperazone/sulbactam. **Conclusion** The infection of *P. aeruginosa* is keeping increase in ICU from 2010 to 2012. Most of the stains were infected by the respiratory and severe to be multiply-drug resistance. The clinical treatment should be based on the drug sensitivity test and strengthen the infection control to against the *P. aeruginosa*.

Key words: *pseudomonas aeruginosa*; infection; drug resistance, microbial

铜绿假单胞菌是一种非发酵革兰阴性杆菌,是医院内感染的主要条件致病菌^[1]。当前由于广谱抗菌药物的大量使用、各种临床侵入性诊疗操作的开展等,铜绿假单胞菌的耐药性日趋严重,给临床治疗带来极大的挑战^[2]。为了解铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性的动态变化情况,现对本院 2010~2012 年分离自 ICU 的铜绿假单胞菌的耐药情况进行回顾性分析。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集本院 2010 年 1 月至 2012 年 12 月 ICU 的患者各类标本中分离的铜绿假单胞菌菌株,其中同一患者相同感染部位的重复菌株、同一患者不同时间段的分离菌株,统计时均去除。

1.2 仪器和试剂 法国梅里埃公司产的 Vitek-2 微生物鉴定与药敏分析仪,试剂为配套的格兰阴性杆菌鉴定卡(GN 卡)及药敏卡(ASTGN13 卡)。与本研究中有关的药敏测试的药物种类有:美洛西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮、头孢他啶、头孢吡肟、氨曲南、亚胺培南、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星、左旋氧氟沙星和氧氟沙星。其中采用 KB 法检测的

药物是头孢哌酮/舒巴坦,纸片含量(30/15)mg,产自英国 OX-ID 公司。

1.3 方法 按《全国临床检验操作规程》第 3 版常规方法进行细菌培养、分离与鉴定,采用肉汤稀释法检测其最低抑菌浓度 MIC 或采用 Kirby-Bauer 纸片扩散法。按 2011 年美国临床实验室标准化委员会文件 NCCLS/CLSI 的标准进行药物敏感性试验的检测,结果判读耐药为 R,中介为 I,敏感为 S。

1.4 统计学处理 用 Whonet5.5 和 SPSS15.0 软件对数据进行统计处理,采用趋势性检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 质控菌株 全国临床检验中心提供的大肠埃希菌 ATCC25922,铜绿假单胞菌 ATCC27853。

2 结果

2010~2012 年本院 ICU 共分离出铜绿假单胞菌 455 株,占 ICU 中革兰阴性杆菌的总分离率的 16.4%,分离率呈逐年增加,见表 1。分离出的铜绿假单胞菌来源依次为:气管吸物 208 份,占总标本数的 45.8%;痰液 183 份,占 40.2%;尿液 46 份,占 10.2%;血液 8 份,占 1.8%;胸水、腹水共 3 份,占

0.66%；其他来源的共 7 份，占 1.5%。

研究结果显示 2010~2012 年本院 ICU 中，铜绿假单胞菌对美洛西林的总耐药率最高，为 68.9%，对左旋氧氟沙星、氧氟沙星的总耐药率均大于 30%，经 SPSS 趋势检验分析，上述药物的 *P* 值均大于 0.05，差异无统计学意义。对头孢哌酮、头孢他啶、亚胺培南、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星的总耐药率均大于 20%，其中仅环丙沙星的 *P* 值为 0.020，差异有统计学意义。对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、氨曲南、阿米卡星的总耐药率大于 10%，哌拉西林/他唑巴坦的 *P* 值为 0.039，差异有统计学意义。氨曲南的 *P* 值为 0.036，差异有统计学意义。对头孢哌酮/舒巴坦的总耐药率最低，为

11.5%，差异无统计学意义，见表 2。

表 1 2010~2012 年 ICU 中 455 株铜绿假单胞菌
 的分离情况

年度	分离株数(<i>n</i>)	ICU 病区革兰阴性杆菌总株数(<i>n</i>)	分离率(%)
2010 年	135	924	14.6
2011 年	144	895	16.1
2012 年	176	957	18.4
合计	455	2 776	16.4

表 2 2010~2012 年 ICU 中 455 株铜绿假单胞菌的耐药情况

抗菌药物	2010 年(<i>n</i> =144)	2011 年(<i>n</i> =135)	2012 年(<i>n</i> =176)	趋势检验 <i>P</i> 值	总株数(<i>n</i>)	总耐药率(%)
美洛西林	69.9	67.8	72.6	0.621	420	68.9
头孢哌酮/舒巴坦	12.5	12.9	9.7	0.398	432	11.5
哌拉西林/他唑巴坦	21.1	11.9	7.5	0.039	425	13.3
头孢哌酮	21.6	26.1	18.4	0.697	446	21.8
头孢他啶	22.2	24.8	16.7	0.508	410	21.0
头孢吡肟	16.8	11.0	9.4	0.165	402	12.2
氨曲南	9.7	15.1	21.7	0.036	398	15.3
亚胺培南	28.5	25.3	23.6	0.096	366	25.6
阿米卡星	17.3	18.6	19.4	0.087	421	18.2
庆大霉素	24.4	25.7	25.9	0.255	387	25.1
妥布霉素	19.9	27.3	30.2	0.157	403	25.6
环丙沙星	27.1	29.1	31.5	0.020	392	29.0
左旋氧氟沙星	34.8	31.4	34.5	0.949	433	33.4
氧氟沙星	42.6	36.3	38.6	0.568	386	39.0

3 结 论

铜绿假单胞菌广泛存在于自然界及人的皮肤、消化道和呼吸道等部位，在潮湿环境中极易存活，该菌是医院感染尤其是 ICU 内感染最常见的条件致病菌之一，可引起包括皮肤软组织感染、肺炎、败血症等多种感染^[3-4]。2011 年全国细菌耐药性监测网调查发现铜绿假单胞菌临床分离率为 14.17%，在革兰阴性杆菌属分布中列居第 4 位^[5]，研究显示本院 ICU 2010~2012 年共分离出革兰阴性杆菌 2 776 株，其中铜绿假单胞菌 455 株，占总分离率的 16.4%，表明铜绿假单胞菌是 ICU 内感染的主要致病菌，与全国细菌耐药检测网的结果相一致。本研究提示，ICU 中分离出的铜绿假单胞菌主要以气管吸物和痰标本为主，其次为尿液、血液等，考虑到该病区以危重症患者为主，住院治疗时间较长，常长期使用多种广谱抗菌药物；各种侵入性医疗技术操作如气管插管、气管切管、动静脉插管、导尿或其他介入治疗等高危因素，使得患者的免疫防御屏障遭到不同程度的破坏，细菌侵入性定植、感染机会增加；生物膜的形成可使感染迁延不愈；长期用抗菌药物，引起菌群失调，导致继发性感染等，使铜绿假单胞菌成为 ICU 患者的主要感染致病菌^[6-8]。3 年内铜绿假单胞菌的分离率逐年增加，考虑到近年来本院加强了对医院感染的相关培训，ICU 患者标本的送检率有所提高，对标本的取材及送检更符合规范，随着标本送检率的增多，铜绿假单胞菌的分离率也随之增加。因此，对 ICU 加强院感的重点预防与监控，严格各种无菌性操和感染控制的规范，联合感染控制部门加强区域内的环境消毒及物体表面的清洁与消毒，通过阻断铜绿假单胞菌的传播途径，方能有效降低细菌感染的发生率。

铜绿假单胞菌对部分抗菌药物如复方磺胺甲恶唑天然耐药，由于此菌相关的耐药机制较为复杂，易产生诱导性耐药^[9-10]；本研究经趋势性检验分析，发现 2010~2012 年本院 ICU 中铜绿假单胞菌对美洛西林的总耐药率最高，为 68.9%，对左旋氧氟沙星、氧氟沙星的总耐药率均大于 30%，上述药物的年度耐药率差异无显著性，考虑到临床抗感染治疗的用药习惯，使得抗菌素的选择性压力使细菌产生诱导耐药有关。铜绿假单胞菌对美洛西林有高度的耐药性，说明此药不适用于抗感染治疗。对头孢哌酮、头孢他啶、亚胺培南、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星的总耐药率均大于 20%，其中尤其是环丙沙星的耐药率呈逐年上升趋势，提示随着临床常用此类药物治疗铜绿假单胞菌感染，导致细菌的耐药性也逐年增加。在对头孢哌酮和头孢他啶的年度耐药率比较中发现，2011 年较 2010 年的为高，2012 年又呈下降趋势，推测可能与 2011 年收治较多的外来危重病患者，患者基础情况较复杂，导致整体耐药率偏高；2012 年耐药率下降可能与收治患者数量增加，检出的铜绿假单胞菌数量增多；ICU 已加大抗菌药物合理应用的管理力度，严格控制广谱抗菌药物临床使用的适应症，使得抗菌药物的耐药率产生不同程度的下降有关。对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、氨曲南、阿米卡星的总耐药率大于 10%，其中对头孢哌酮/舒巴坦的总耐药率最低，为 11.5%，其次哌拉西林/他唑巴坦也显示出对铜绿假单胞菌具有很好的抗菌活性。铜绿假单胞菌对碳青霉烯类药物中的亚胺培南的总耐药率与 2011 年全国细菌耐药检测的结果 29.1%相比水平略低^[5]，且耐药率呈逐年下降趋势，表明此菌的耐药性差异与临床的用药习惯密切相关，具有一定地域性。此外，分离出的

铜绿假单胞菌中,对两种或两种以上抗菌药物耐药的多重耐药菌株 2010 年 14 株,2011 年 19 株,2012 年 16 株,甚至有少数菌株表现为全耐药。临床应引起高度重视,对确定或疑似多重耐药菌感染或定植的患者,在标准预防的基础上,施行有效的接触隔离,制止耐药菌随宿主的转移在院内的传播。另有研究发现治疗铜绿假单胞菌感染时,多利培南和美洛培南较亚胺培南具有更好的抗菌活性^[11];有报道称利用噬菌体治疗铜绿假单胞菌所产生的细菌性生物膜也有一定的疗效^[12],上述研究仍有待进一步临床观测证实。

本研究显示本院 ICU 中 2010~2012 年铜绿假单胞菌感染呈逐年增多趋势,并表现为对多种抗菌素具有一定的耐药率,建议加强院内感染控制的预防,ICU 在加强针对性治疗的同时须正确鉴别定植菌和致病菌,及时隔离患者,做好病区的消毒隔离措施,根据体外药敏结果合理使用抗菌素,并进一步完善细菌的耐药性监测,从而有效控制铜绿假单胞菌在院内的传播,遏制或延缓耐药菌株出现。

参考文献

[1] Maraki S,Mavros MN,Kofteridis DP,et al. Epidemiology and antimicrobial sensitivities of 536 multi-drug-resistant gram-negative bacilli isolated from patients treated on surgical wards[J]. Surg Infect(Larchmt),2012,13(5):326-331.

[2] 庄俊华,黄宪章,杨洁,等. 广州地区耐亚胺培南铜绿假单胞菌的感染现状及耐药性检测[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(2):111-112.

[3] 沈黎,严晓敏,李春红,等. 1998~2007 年医院感染铜绿假单胞菌

及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(4):570-572.

[4] 辛续丽,杨朵,王松雪,等. 铜绿假单胞菌院内感染分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(1):99-101.

[5] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2012,12(5):321-329.

[6] 杨慧,向平超,郭伟安,等. RICU 多重耐药菌的耐药及危险因素分析[J]. 中国呼吸与危重病监护杂志,2011,9(1):19-22.

[7] Medell M,Hart M,Marrero O,et al. Clinical and microbiological characterization of pneumonia in mechanically ventilated patients[J]. Braz J Infect Dis,2012,16(5):442-447.

[8] 文细毛,任南,吴安华,等. 864 例次耐亚胺培南铜绿假单胞菌医院感染特征分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(16):2416-2418.

[9] 朱雪明,周惠琴,金辉,等. ICU 分离铜绿假单胞菌耐药特征及菌株聚类分析研究[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(2):157-159.

[10] Ferrara AM. Potentially multidrug-resistant non-fermentative Gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia[J]. Int J Antimicrob Agents,2006,27(3):183-195.

[11] Kiratisin P,Keel RA,Nicolau DP. Pharmacodynamic profiling of doripenem,imipenem and meropenem against prevalent Gram-negative organisms in the Asia-Pacific region[J]. Int J Antimicrob Agents,2013,41(1):47-51.

[12] Yilmaz C,Colak M,Yilmaz BC,et al. Bacteriophage Therapy in Implant-Related Infections: An Experimental Study[J]. J Bone Joint Surg Am,2013,95(2):117-125.

(收稿日期:2012-11-08)

(上接第 1797 页)

一直被划分为高危型 HPV 亚型,认为其与宫颈癌的发病关系密切,此次研究中却除 SCC 组外的各组中均有检出,可能说明其致癌性的不确定。上述 HPV53 等这几种被定义为高危型 HPV 亚型,因有其致癌潜能的报道^[5],故仍有定义为高危型 HPV 的理由,但要进一步确定这几种 HPV 亚型的致癌性需进行不同种族及地域的大样本研究。HPV6,11,42,43,44 被定义为低危亚型,此次 SCC 组未检出低危亚型单独感染的病例,提示低危亚型需与致癌亚型联合作用才能最终导致宫颈癌的形成。而高危型 HPV 却可以单独或联合导致宫颈癌,SCC 组的复合感染以 2 重感染为主,不似 CIN I 或宫颈炎组的复合感染类型复杂,提示随着疾病严重程度的增加复合感染率却减少。

宫颈炎及 CIN 各组中感染率居前 3 位的几乎都是高危型 HPV,宫颈炎组中感染最多的前 3 位为 HPV16、58、33;CIN I 组中感染最多的前 3 位为 HPV16、58、11;CIN II 组中感染最多的前 3 位为 HPV16、58、33;CIN III 组中感染最多的前 3 位为 HPV16、58、18。CIN I 组和宫颈炎组中又存在较为复杂的复合感染,但由于多数 HPV 感染者 8~10 月后会自愈,仅 10%~15%会持续感染,发展为浸润性宫颈癌的只有 1%~2%^[6],此时应按照宫颈癌筛查指南^[7]进行定期复查,并综合年龄、机体免疫等宫颈癌危险因素综合考虑。

本研究对确诊的宫颈病变组织,利用 PCR-反向点杂交法检测 23 种 HPV 亚型,较为客观、准确地分析了 HPV 在宫颈病变中的型别分布特征及感染特点,并着重讨论了 SCC 中 HPV 感染的亚型,对正确判定致癌性的 HPV 亚型,提示高风险患病人群,进行病变预测及预后判断,以及研制针对性疫苗

的都有着积极意义。

参考文献

[1] Shastri SS,Dinshaw K,Amin G,et al. Concurrent evaluation of visual,cytological and HPV testing as screening methods for the early detection of cervical neoplasia in Mumbai,India[J]. Bull World Health Organ,2005,83:186-194.

[2] Castle PE. The evolving definition of carcinogenic human papillomavirus[J]. Infect Agent Cancer,2009,11(4):7.

[3] Siegel R,Naishadham D,Jemal A. Cancer statistics,2012[J]. CA Cancer J Clin,2012,62:10-29.

[4] Bouvard V,Baan R,Straif K,et al. A review of human carcinogens-Part B:biological agents[J]. Lancet Oncol,2009,10(2):321-322.

[5] Arbyn M,Kyrgiou M,Simoens C,et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta — analysis[J]. BMJ,2008,18(337):a1284.

[6] Cervical Pathology,and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer[J]. CA Cancer J Clin,2012,62(3):147-172.

[7] Saslow D,Solomon D,Lawson HW,et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer[J]. CA Cancer J Clin,2012,62(3):147-172.

(收稿日期:2012-12-23)