

• 论 著 •

呼吸科重症监护室患者下呼吸道铜绿假单胞菌感染情况及耐药性分析

李 影,任 皓,唐爱国[△]

(中南大学湘雅二医院检验科,湖南长沙 410011)

摘 要:目的 调查近 5 年来湘雅二医院呼吸内科重症监护室(RICU)患者下呼吸道铜绿假单胞菌(PA)感染情况,并分析其耐药性变化趋势,为指导临床合理选用抗菌药物提供参考依据。方法 分离鉴定该院 RICU 患者及呼吸科普通病房患者 2008 年 7 月至 2013 年 7 月送检的痰标本病原菌,分析 PA 感染及耐药情况,并将 2 病区 PA 感染及耐药情况进行比较分析。结果 2008~2013 年 RICU 送检的痰液标本共检出病原菌 517 株,其中 PA 为 141 株,占 27.3%;分析其对该院 14 种常用抗菌药物的耐药情况,耐药率最高的为替卡西林/克拉维酸(61.0%),最低的为多黏菌素 B(9.2%)。普通病房同期送检痰标本检出病原菌 378 株,其中 PA 为 125 株,占 33.1%,耐药率最高的药物为替卡西林/克拉维酸(28.0%),最低的药物为多黏菌素 B(4.0%)。结论 PA 仍然是近 5 年该院 RICU 患者下呼吸道感染的主要致病菌之一,且抗菌药物耐药情况逐年上升;RICU 抗菌药物耐药情况普遍高于呼吸内科普通病房。临床尤其是 RICU 需采取有效措施防止院内感染,合理使用抗菌药物以减少耐药株的出现。

关键词:铜绿假单胞菌; 呼吸科重症监护室; 耐药性; 感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.08.024

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)08-1068-03

The study of infection situation and antibacterial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with lower respiratory tract infection in respiratory intensive care unit

Li Ying, Ren Hao, Tang Aiguo[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Second Xiangya Hospital of
Central South University, Changsha, Hunan 410011 China)

Abstract: **Objective** To investigate the infection situation of *Pseudomonas aeruginosa*(PA) in patients with the lower respiratory tract infection in the department of respiratory intensive care units (RICU) in recent five years, and to analyze the changing trend of antibacterial resistance, in order to guide rational selection of antimicrobial agents. **Methods** Strains of bacteria were isolated and identified from sputum specimen of patients in the department of RICU and common ward from Jul. 2008 to Jul. 2013. The situations of PA infection and antibacterial resistance were analyzed, and differences of infection rates of PA and antibacterial resistance were compared between RICU and common ward. **Results** 517 strains of bacteria were detected from sputum specimens of patients in the department of RICU from 2008 to 2013, including 141 strains of PA (accounted for 27.3%), and ticarcilli/clavulanic acid(61.0%) was with the highest rate of resistance among 14 drugs and colistin B(9.2%) was with the lowest rate of resistance. 378 strains of bacterias were detected from sputum specimens of patients in common wards, including 125 strains of PA(accounted for 33.1%), and ticarcilli/clavulanic acid(28.0%) was with the highest rates of resistance and colistin B(4.0%) was with the lowest rate of resistance. **Conclusion** In recent 5 years, PA might be one of the main pathogenic bacterias of respiratory tract infections in the department of RICU in this hospital, and antibiotic resistance may increase gradually. The antibiotic resistance in the department of RICU may be higher than that in common wards. Clinical effective measures should be taken to prevent nosocomial infection, and rational use of antibiotics should be taken to reduce the emergence of resistant strains.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*; respiratory intensive care unit; resistance; infection

铜绿假单胞菌(PA)是临床上常见的条件致病菌,广泛分布于皮肤、呼吸道、医疗器械等,容易定植,在患者免疫力低下或侵入性操作时容易引起患者感染^[1]。作为常见的医院感染病原菌,PA 对多种临床常用抗菌药物呈现固有的与获得性耐药。根据资料显示,呼吸内科重症监护室(RICU)中患者的主要致病菌有 PA、鲍曼不动杆菌等,该室患呼吸机相关性肺炎(VAP)的患者标本检出的病原菌以耐药范围广、耐药性强、耐药率高为主要特点^[2],同时 PA 易发生变异,对多种药物耐药并极易产生新的耐药性,其中尤其是 ICU 多重耐药的 PA 所致感染呈明显上升趋势,给临床治疗带来了较大的困难。因此临床工作中要及时监测其耐药性的变化以指导临床用药。本研究对湘雅二医院 RICU 2008 年 7 月至 2013 年 7 月收治患者送检痰标本中分离培养出的 PA 及常用抗菌药物耐药情况进行

了分析,并与同期普通病房患者感染情况和耐药性进行比较,旨在为临床合理选用抗菌药物及减少医院内感染的发生提出指导和建议。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 7 月至 2013 年 7 月于该院治疗的 RICU 患者 517 例,其中男 287 例,女 230 例;年龄 21~74 岁,平均(55.71±13.67)岁。另选取呼吸科普通病房患者 378 例,其中男 211 例,女 167 例;年龄 23~77 岁,平均(59.47±14.41)岁。患者主要的疾病类型包括慢性支气管炎、肺炎、肺源性心脏病、慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管哮喘等,全部患者符合中华人民共和国卫生部 2001 年制订的《医院感染诊断标准(试行)》关于下呼吸道感染的诊断标准^[3]。排除标准:(1)有其他严重的全身性疾病,包括糖尿病、恶性肿瘤等;(2)有其

他部位的感染。标本种类为痰液,采集清晨的首次深痰于无菌集痰器。病原菌的选择排除了连续重复送检并检出同样细菌的标本。

1.2 鉴定方法 菌株的培养、分离、药敏试验,采用梅里埃(上海)生物有限公司生产的培养基、德国西门子 MicroScan walk-Away-96 细菌鉴定及药敏分析系统;所有菌株经 MicroScan walk-Away-96 微生物鉴定仪药敏测试系统进行细菌鉴定及药敏分析,药敏板完全符合美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)标准^[4],药敏结果的判断标准参考的是临床实验室标准化协会(CLSI) 2013,质控菌株为 PA ATCC27853。

2 结 果

2.1 RICU 与普通病房感染情况对比分析 呼吸内科普通病房 2008~2013 年送检的痰液标本中检出病原菌 378 株,PA 最多,共计 125 株,占 33.1%;其次检出肺炎克雷伯菌 64 株,占 16.9%,其他常见病原菌有:鲍曼不动杆菌、流感嗜血杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、金黄色葡萄球菌等。PA 占 RICU 近 5 年检出病原菌的 27.3%,仅次于鲍曼不动杆菌(占 34.8%)。与 RICU 相比,普通病房中 PA 所占百分率明显增高,肺炎克雷伯菌及流感嗜血杆菌所占百分率也超过 RICU,而鲍曼不动杆菌的感染率则较低。见图 1。

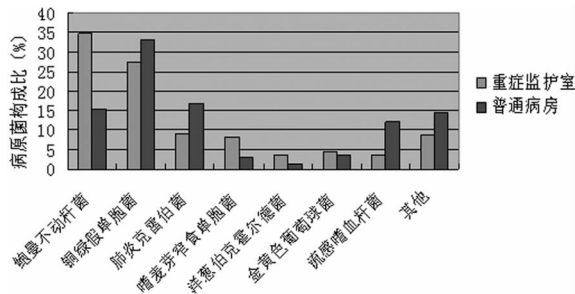


图 1 RICU 与普通病房痰液标本检出病原菌的构成对比

2.2 病原菌耐药率对比分析 常用的 14 种抗菌药物中, RICU 检出的 PA 耐药率最高的药物为替卡西林/克拉维酸,耐药率为 61.0%;其次为左旋氧氟沙星、亚胺培南等,除替卡西林外其余药物的耐药率均低于 50.0%,对多黏菌素 B 的耐药最少见,耐药率为 9.2%。普通病房所检出 PA 耐药率最高的药物为替卡西林/克拉维酸,耐药率为 28%,其次为哌拉西林,耐药率为 25.6%;对多黏菌素 B 的耐药最少见,耐药率为 4.0%。RICU 检出的 PA 对 14 种常用抗菌药物中的 11 种药物耐药率高于 30.0%,而普通病房检出的该菌耐药率则全部低于 30.0%。见图 2。

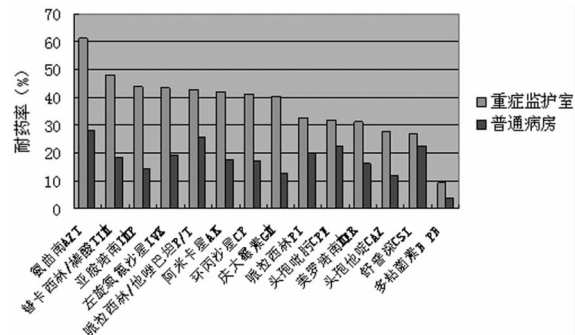


图 2 RICU 与普通病房痰液检出 PA 的耐药率对比

2.3 RICU 近 5 年抗菌药物耐药情况变化 RICU 近 5 年检出 PA 对 14 种常用抗菌药物的耐药率逐年上升,2008~2009 年该菌耐药率高于 50.0% 的药物只有左旋氧氟沙星,2012~

2013 年该菌对 11 种抗菌药物的耐药率高于 50.0%。其中耐药率升高幅度较大的有替卡西林克拉维酸、氨曲南、碳青霉烯类抗菌药物等。见图 3(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

3 讨 论

本研究显示,PA 占 RICU 近 5 年检出病原菌的 27.3%,仅次于鲍曼不动杆菌(占 34.8%),而来自普通病房的数据则显示其感染率远超鲍曼不动杆菌,居第 1 位,说明近 5 年 PA 仍然是该院呼吸机下呼吸道感染的主要致病菌之一。RICU 中 PA 对 14 种常用抗菌药物中 11 种药物的耐药率超过 30%,对替卡西林/克拉维酸的耐药率高达 61%;而普通病房所检出 PA 对 14 种常用抗菌药物的耐药率均低于 30%,与 RICU 相比,普通病房检出的 PA 其耐药率明显偏低,分析其主要原因有:(1)RICU 患者大多有严重的基础疾病,如慢性阻塞性肺气肿、肺梗死等,且病程长、迁延不愈,长期用药导致 PA 耐药菌株出现^[5-6];(2)RICU 比普通病房的患者病情严重,RICU 机械通气的频率较普通病房高,极易出现被 PA 等细菌污染的情况,机械通气易导致 VAP 的发生,细菌通过气流或呼吸道分泌物回流进入患者体内,引起感染^[7-9];(3)PA 在不利于其生存的条件下可形成生物被膜,生物被膜的黏附性极强,使细菌易于黏附于导管、瓣膜等人工留置物表面;有资料显示,导管等人工留置物的存在也会诱使无生物被膜的 PA 转化为具有生物被膜的 PA 并黏附于导管内^[10]。同时,具有生物被膜的 PA 通过被膜的屏障作用、逃避宿主免疫反应、增加菌株产生的抗菌药物灭活酶量等一系列机制使其耐药性增强,此种具有生物被膜的 PA 所引发的多为难治性感染,具体表现为感染反复发作,迁延不愈,对抗菌药物敏感性低^[11]。

在对药物耐药性变化的分析中发现,RICU 中 PA 病原菌对替卡西林、氨曲南及碳青霉烯类抗菌药物的耐药性逐年增高,表明上述几种抗菌药物已不宜作为 PA 感染治疗的经验用药,而其他药物耐药率的整体变化较小,尤其是对头孢他啶、头孢吡肟等头孢类药物的耐药性一直较低,表明头孢类抗菌药物可作为此阶段该院 RICU 治疗 PA 感染的经验选择药物之一。此外 PA 对多黏菌素 B 的耐药性最低,是治疗 PA 感染的有效药物,可能与该药物目前使用较少相关,至今耐药菌株较少产生,但因其肾脏毒性及神经毒性较大,不良反应明显而限制了使用。因此,多黏菌素 B 的使用必须在严格监控用量及患者反应的前提下进行,有资料显示多粘菌素的一些衍生物的药物毒性较低,可以与其他抗菌药物联合应用有效杀灭多重耐药菌^[12]。对多粘菌素衍生物的研制与开发将对临床控制 PA 有着重要的临床价值。

综上所述,近 5 年来 PA 依然是该院 RICU 患者下呼吸道感染的主要致病菌,并且对多种抗菌药物产生了不同程度的耐药,且耐药率逐年增高,并明显高于普通病房。因此,建议加强 RICU 呼吸机管理,尽可能缩短机械通气时间,采取有效的病患隔离。此外,根据药敏结果合理使用和搭配抗菌药物、避免高危因素是防治 RICU 患者下呼吸道感染的关健。

参考文献

[1] 修云霞,宋铁军,李水生. 下呼吸道感染常见病原菌及耐药分析[J]. 微量元素与健康研究,2013,30(4):7-8.
[2] 张馨心,左泽兰,杨瑞. 儿科重症监护室机械通气患儿下呼吸道与呼吸机管路细菌定植规律的监测及分析[J]. 重庆医科大学学报,2013,38(7):715-719.
(下转第 1071 页)

超滤前,患者 1~2 血清经湿化学酶法与苦味酸、干化学酶法所测同一血清肌酐水平差别很大,另外 3 例患者 3 种方法所测血清肌酐水平差别不大。超滤后,5 例患者采用 3 种方法所测同一血清肌酐水平差别不大,应是患者肌酐检测水平的真实值。

表 1	超滤前 3 种方法测定血清肌酐和总蛋白结果比较			
	肌酐($\mu\text{mol/L}$)			总蛋白(g/L)
	湿化学酶法	苦味酸法	干化学酶法	
患者 1	1 608.5	165.2	170	108.8
患者 2	292.6	71.0	73	106.5
患者 3	45.2	48.3	51	105.4
患者 4	53.8	55.6	57	101.2
患者 5	38.2	42.1	44	100.4

表 2	超滤后 3 种方法测定血清肌酐和总蛋白结果比较			
	肌酐($\mu\text{mol/L}$)			总蛋白(g/L)
	湿化学酶法	苦味酸法	干化学酶法	
患者 1	179.0	140.3	153	4.7
患者 2	76.0	65.0	69	3.8
患者 3	43.7	46.5	50	3.6
患者 4	54.4	53.2	55	3.4
患者 5	36.2	40.8	42	4.1

3 讨 论

苦味酸法因受黄疸、乳糜血、维生素 C,以及体内代谢物质如尿酸、丙酮酸等众多因素的干扰使肌酐测定出现假性升高或降低^[2],给临床带来不便,因此已逐渐被酶法取代。而酶法测定肌酐特异性好,且不受上述物质的干扰,已广泛应用于临床。目前报道的干扰酶法测定肌酐的因素较少,其中肝素钠可造成正干扰,酚磺乙胺可造成负干扰^[3]。由于华氏巨球蛋白血症病例罕见,对肌酐产生正干扰的原理也不明确,在国内文献中尚未见报道。本院 5 例华氏巨球蛋白血症患者,采用湿化学酶法所测血清肌酐水平并非均假性升高。考虑到华氏巨球蛋白血症是来自 B 细胞具有合成分泌 IgM 能力的淋巴样浆细胞恶性增殖性疾病^[4],因此患者血中的异常蛋白可能和酶法肌酐试剂中的某种成分发生反应形成沉淀,从而干扰酶反应的检测,而上述试验证实了上述观点。IgM 的相对分子质量大于 100×10^3 ,因此本试验用 100×10^3 的离心超滤管将其超滤去除。经超滤去除大分子蛋白后,其中 2 例患者湿化学酶法测定肌酐水平与超滤前比较差异较大。而超滤后用 3 种肌酐检测试剂检

测同一患者的肌酐水平差异不大。如果不是肌酐试剂的分析试剂引起的误差,那么分析试剂以外的物质对 IgM 造成影响的可能性较大。缓冲液、表面活性剂、防腐剂等任意一个酶法测定肌酐的组成成分与异常蛋白质发生沉淀反应,都可能影响吸光度。但是,与异常蛋白发生反应并干扰酶法测定肌酐结果的具体酶法测定试剂成分还有待进一步研究确定,以便改进酶法测定肌酐试剂的缺陷,使其检测结果更接近于真实值。此外,干化学法采用多层薄膜的固相试剂技术,其中的分布扩散层能过滤大分子,因此即使同样应用酶法检测肌酐水平,但由于去除了异常蛋白而不会出现肌酐水平的假性增高^[5-8]。

综上所述,在临床实际工作中只要将患者血清中的大分子蛋白去除,即可测得肌酐的准确水平。因此,当患有华氏巨球蛋白血症的患者出现与临床表现不符的肌酐异常高值时,应考虑到异常蛋白的影响,可用干化学法或湿化学苦味酸法再次测定以确定其准确性,防止临床误诊、误治,为临床提供真实、可靠的检验结果。

参考文献

[1] 谢继光,蒙凯.血清肌酐测定方法的研究[J].临床和实验医学杂志,2007,6(12):144-145.

[2] 杨闯,靳文中,卢晓琴.选择 Jaffe 法消除胆红素对肌酐测定的干扰[J].检验医学与临床,2010,7(22):2480-2481.

[3] 蒋筠斐,胡晓波,季慧峰.酚磺乙胺对不同方法肌酐检测的影响[J].中国实验诊断学,2008,12(3):383-385.

[4] 范立权,熊树民.浆细胞白血实验室诊断与鉴别分析[J].诊断学理论与实践,2008,7(4):412-415.

[5] Hummel KM,von Ahsen N, K hn RB,et al. Pseudohypercreatininemia due to positive interference in enzymatic creatinine measurements caused by monoclonal IgM in patients with Waldenström's macroglobulinemia[J]. Nephron,2000,86(2):188-189.

[6] 肖淑辉,李公祥.速率散射法测定 M 蛋白病免疫球蛋白及轻链结果分析[J].中国误诊学杂志,2004,4(9):1468-1469.

[7] 苏大林,朱国勇,刘富新.全自动生化分析仪提示"有凝块"的标本发现巨球蛋白血症 1 例[J].检验医学与临床,2012,9(7):887.

[8] Ghobrial IM,Zhang Y,Liu Y,et al. Targeting the bone marrow in Waldenstrom macroglobulinemia[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk,2011,11(1):65-69.

(收稿日期:2014-12-12)

(上接第 1069 页)

[3] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001,81(5):314-320.

[4] NCCLS. M2-A8 Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test: approved standard[S]. NCCLS,2003:100.

[5] Majed M,MasadhNizar M,Alzoubi KH,et all. In vitro determination of the antibiotic susceptibility of biofilm-forming Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus: possible role of proteolytic activity and membrane lipopolysaccharide[J]. Infect Drug Resist,2013,6(1):27-32.

[6] 郑丽宏,毛长庚.下呼吸道铜绿假单胞菌的耐药性分析与相关危险因素探讨[J].临床肺科杂志,2013,18(7):1256-1258.

[7] 蔡少华,张进川,钱桂生,等.气管导管生物被膜与复发性铜绿假单胞菌呼吸机相关肺炎的相关性[J].中华结核和呼吸杂志,2001,24(6):339-341.

[8] 何佩茹.铜绿假单胞菌生物被膜研究进展[J].科技创新导报,2011,8(23):4.

[9] 吴会玲,田德英,陈安群,等.蹭行运动和胞外藻酸盐在铜绿假单胞菌生物被膜形成中的作用[J].华中科技大学学报:医学版,2009,38(6):729-733.

[10] 谢轶,杨维青,贾文祥,等.铜绿假单胞菌耐药性在生物被膜形成过程中的变化[J].中华微生物学和免疫学杂志,2005,25(4):314-318.

[11] 夏前明.生物被膜与难治性感染[J].西南国防医药,2003,13(2):117-119.

[12] Kadar B,Kocsis B,Nagy K,et al. The renaissance of polymyxins[J]. Curr Med Chem,2013,20(30):3759-3773.

(收稿日期:2014-11-24)