

1 123 株铜绿假单胞菌临床分布及耐药性分析*

张 婧, 孙恒彪, 潘祖汉, 尤 旭, 陈佑明[△] (南方医科大学第三附属医院检验科, 广州 510630)

【摘要】 目的 了解 2012~2014 年该院铜绿假单胞菌临床感染分布及耐药性情况。**方法** 对分离得到的铜绿假单胞菌进行鉴定及抗菌药物敏感性试验, 数据使用 WHONET5.6 软件进行统计分析。**结果** 2012~2014 年共分离得到 1 123 株铜绿假单胞菌, 标本来源主要为痰(753 株, 67.1%)、伤口分泌物(179 株, 15.9%)、中段尿(95 株, 8.5%), 科室来源主要为神经外科(255 株, 22.7%)、呼吸内科(238 株, 21.2%)、ICU(177 株, 15.8%)、创伤骨科(84 株, 7.5%)。1 123 株铜绿假单胞菌对哌拉西林(29.4%)、哌拉西林/他唑巴坦(20.9%)、头孢吡肟(27.8%)、左氧氟沙星(29.9%)、氨基糖苷类(15.8%~25.8%)具有较低的耐药率, 对氨基曲南(47.7%)耐药率最高。分离自痰标本的铜绿假单胞菌耐药率明显高于总耐药率。2012~2014 年多重耐药及泛耐药铜绿假单胞菌检出数量逐年增加。**结论** 日常工作中应加强铜绿假单胞菌的耐药监测, 减少及预防多重耐药和泛耐药菌的产生。

【关键词】 铜绿假单胞菌; 耐药性; 多重耐药; 泛耐药; 经验用药

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.20.015 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)20-3009-03

Distribution and drug resistance of 1 123 strains of *Pseudomonas aeruginosa** ZHANG Jing, SUN Heng-biao, PAN Zu-han, YOU Xu, CHEN You-ming[△] (Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510630, China)

【Abstract】 Objective To investigate clinical distribution and drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from 2012 to 2014. **Methods** All of the isolated *Pseudomonas aeruginosa* strains were identified and tested drug susceptibility. Data were analyzed by using the software WHONET5.6. **Results** 1 123 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were isolated from 2012 to 2014, most of which isolated from sputum ($n=753, 67.1\%$), wound secretion ($n=179, 15.9\%$), urine ($n=95, 8.5\%$). And the *Pseudomonas aeruginosa* strains were mainly distributed in neurosurgery ($n=255, 22.7\%$), respiratory medicine ($n=238, 21.2\%$), ICU ($n=177, 15.8\%$), orthopedic trauma ($n=84, 7.5\%$). All of the 1 123 strains of *Pseudomonas aeruginosa* had low drug resistance rates to piperacillin (29.4%), piperacillin/tazobactam (20.9%), cefepime (27.8%), levofloxacin (29.9%), aminoglycosides (15.8%~25.8%), and had the highest drug resistance rate to aztreonam (47.7%). The drug resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from sputum samples were significantly higher than the overall resistance rate. The numbers of multi-drug resistant and pan-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* significantly increased from 2012 to 2014. **Conclusion** Monitoring drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* should be strengthened in daily work, so as to reduce and prevent multiple drug resistance and pan-resistant bacteria.

【Key words】 *Pseudomonas aeruginosa*; drug resistance; multi-drug resistant; pan-drug resistant; rational drug use

铜绿假单胞菌是一种广泛存在于自然环境中的革兰阴性非发酵菌, 对各种环境具有很强的适应性, 是引起院内感染最为重要的病原菌之一^[1]。同时铜绿假单胞菌与肺囊性纤维化有着密切的关系, 是引起肺囊性纤维化患者病情加重及肺功能衰竭的重要原因^[2]。2013 年 CHINET 监测显示铜绿假单胞菌与大肠埃希菌、克雷伯菌、鲍曼不动杆菌占据了致病性革兰阴性菌前 4 位, 铜绿假单胞菌已成为临床分离最常见的病原菌之一^[3]。近年来随着广谱抗菌药物的广泛使用导致铜绿假单胞菌感染, 尤其多重耐药及泛耐药铜绿假单胞菌在世界范围流行, 往往导致临床治疗失败, 已成为全球性的难题^[4-5]。因此分析铜绿假单胞菌临床分布、耐药性及呼系统来源耐药性对指导临床合理使用抗菌药物有着重要的指导意义, 本文对 2012~2014 年南方医科大学第三附属医院分离到的 1 123 株铜绿假单胞菌进行了回顾性分析, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2012~2014 年从本院临床送检标本中共分离得到 1 123 株铜绿假单胞菌, 剔除同一患者多次重复送检标本中的分离株。

1.2 质控菌株 大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC29213、粪肠球菌 ATCC29212 均购自广东省临床检验中心。

1.3 菌株鉴定及药敏试验 所有分离菌株菌均采用西门子 Microscan Walkaway 40 plus 型全自动微生物鉴定及药敏试验系统进行鉴定及药敏试验。药敏试验药物包括: 哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/克拉维酸、头孢他啶、头孢吡肟、氨基曲南、亚胺培南、美罗培南(2012 年未检测)、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星、左氧氟沙星, 共 13 种。抗菌药物敏感性采用美国临床实验室标准化协会(CLSI)文件 2013 版进

* 基金项目: 广东省广州市科技计划资助项目(2012Y5-00004)。

作者简介: 张婧, 女, 本科, 检验技师, 从事临床微生物检验工作。 [△] 通讯作者, E-mail: cym38432@163.com。

行判断。

1.4 多重耐药及泛耐药菌判断 根据多重耐药菌、泛耐药菌术语国际专家提议的暂行标准中关于多重耐药及泛耐药铜绿假单胞菌判断标准,即青霉素类/ β 内酰胺酶抑制剂复合类、抗假单胞菌头孢菌素类、单环 β 内酰胺类、抗假单胞菌碳青霉烯类、氨基糖苷类、抗假单胞菌氟喹诺酮类、磷霉素类、多黏菌素类共 8 类抗菌药物中 3 类或以上(每类中 1 种或以上)不敏感为多重耐药铜绿假单胞菌,6 类或以上(每类中 1 种或以上)不敏感为泛耐药铜绿假单胞菌^[6-7]。

1.5 统计学处理 采用世界卫生组织发布的耐药性统计分析软件 WHONET5.6 版对数据进行统计分析。

2 结 果

2.1 标本分布 2012~2014 年 1 123 株铜绿假单胞菌临床标本分布情况,见表 1。

表 1 2012~2014 年 1 123 株铜绿假单胞菌临床标本分布[n(%)]				
标本类型	2012 年	2013 年	2014 年	合计
痰	160(66.4)	243(65.2)	350(68.8)	753(67.1)
伤口分泌物	48(19.9)	60(16.1)	71(13.9)	179(15.9)
中段尿	19(7.9)	30(8.0)	46(9.0)	95(8.5)
穿刺液	3(1.2)	12(3.2)	19(3.7)	34(3.1)
血	6(2.5)	12(3.2)	12(2.4)	30(2.6)
其他	5(2.1)	16(4.3)	11(2.2)	32(2.8)
合计	241(100.0)	373(100.0)	509(100.0)	1 123(100.0)

2.2 科室分布 2012~2014 年 1 123 株铜绿假单胞菌临床科

室分布情况,见表 2。

表 2 2012~2014 年 1 123 株铜绿假单胞菌临床科室分布[n(%)]				
科室	2012	2013	2014	合计
神经外科	24(10.0)	94(25.2)	137(26.9)	255(22.7)
呼吸内科	69(28.6)	65(17.4)	104(20.4)	238(21.2)
ICU	54(22.4)	64(17.2)	59(11.6)	177(15.8)
创伤骨科	19(7.9)	32(8.6)	33(6.5)	84(7.5)
血液内科	5(2.1)	28(7.5)	26(5.1)	59(5.2)
神经内科	15(6.2)	10(2.7)	29(5.7)	54(4.8)
普通外科	5(2.1)	13(3.5)	14(2.8)	32(2.8)
泌尿外科	9(3.7)	10(2.7)	12(2.4)	31(2.8)
内分泌科	5(2.1)	8(2.1)	12(2.3)	25(2.2)
其他	36(14.9)	49(13.1)	83(16.3)	168(15.0)
合计	241(100.0)	373(100.0)	509(100.0)	1 123(100.0)

2.3 铜绿假单胞菌耐药性分析 2012~2014 年 13 种抗菌药物中有 9 种抗菌药物耐药率呈逐渐上升趋势。1 123 株铜绿假单胞菌对哌拉西林(29.4%)、哌拉西林/他唑巴坦(20.9%)、头孢吡肟(27.8%)、左氧氟沙星(29.9%)、氨基糖苷类(15.8%~25.8%)具有较低的耐药率,对氨曲南(47.7%)耐药率最高。分离自痰标本的铜绿假单胞菌耐药率明显高于总耐药率,对阿米卡星(16.8%)、哌拉西林/他唑巴坦(25.2%)、庆大霉素(27.9%)、妥布霉素(24.5%)具有较低的耐药率。见表 3。

表 3 1 123 株铜绿假单胞菌耐药性分析(%)								
抗菌药物	总分离菌				痰来源分离菌			
	2012 年 (n=241)	2013 年 (n=373)	2014 年 (n=509)	平均	2012 年 (n=160)	2013 年 (n=243)	2014 年 (n=350)	平均
氨曲南	46.5	46.9	48.9	47.7	50.6	56.4	54.0	54.1
替卡西林/克拉维酸	39.8	41.0	43.0	41.7	46.2	51.0	48.0	48.6
亚胺培南	38.6	35.9	35.6	36.3	46.2	46.5	43.1	44.9
头孢他啶	31.1	33.2	34.6	33.4	37.5	40.3	37.1	38.3
左氧氟沙星	29.0	25.7	33.4	29.9	27.5	32.5	36.6	33.3
环丙沙星	29.0	27.9	33.0	30.5	27.5	35.0	37.1	34.3
美罗培南	—	31.4	32.4	31.9	—	39.3	36.6	38.0
庆大霉素	15.4	24.1	32.0	25.8	13.8	26.7	35.4	27.9
哌拉西林	25.3	29.5	31.2	29.4	30.6	37.9	34.9	35.0
头孢吡肟	22.8	27.3	30.5	27.8	26.2	32.9	34.0	32.0
妥布霉素	14.5	22.8	27.5	23.2	12.5	25.2	29.7	24.5
哌拉西林/他唑巴坦	22.4	16.6	23.4	20.9	26.9	22.2	26.6	25.2
阿米卡星	8.3	15.0	20.0	15.8	8.1	16.9	20.9	16.8

注:—表示未检测。

2.4 多重耐药及泛耐药菌检出情况 2012 年共检出多重耐药菌 104 株,占 43.2%,泛耐药铜绿假单胞菌 17 株,占 7.1%。2013 年共检出多重耐药铜绿假单胞菌 173 株,占 46.4%,泛耐药铜绿假单胞菌 34 株,占 9.1%。2014 年共检出多重耐铜绿

假单胞菌 239 株,占 47.0%,泛耐药铜绿假单胞菌 69 株,占 13.6%。

3 讨 论

铜绿假单胞菌是人类重要的条件致病菌,可引起多种类型

的急、慢性感染,如肺部感染、伤口感染、尿路感染、血流感染^[8]。2012~2014 年分别分离铜绿假单胞菌 241、373、509 株,分离率呈逐年增加趋势,这可能和近 3 年本院门诊及住院量逐年增高有关。回顾性分析显示 2012~2014 年铜绿假单胞菌主要分离自痰(753 株,67.1%)、伤口分泌物(179 株,15.9%)、中段尿(95 株,8.5%)等,说明铜绿假单胞菌主要引起肺部感染、伤口感染、尿路感染、浆膜腔感染、血流感染。

2013~2014 年铜绿假单胞菌主要来源于神经外科(255 株,22.7%)、呼吸内科(238 株,21.2%)、ICU(177 株,15.8%)等科室。神经外科、ICU 及神经内科多以重症患者为主,多数患者接受了呼吸机辅助通气、手术治疗、静脉置管、广谱抗菌药物的使用;呼吸内科患者主要以肺部感染多见,而铜绿假单胞菌是引起肺部感染最重要的病原菌之一;伤口感染在创伤骨科较为常见;血液内科患者多数因血液系统疾病而导致免疫力低下容易感染,以上可能是这些科室铜绿假单胞菌分离率较高的原因。

铜绿假单胞菌耐药机制复杂多样,主要有染色体表达的头孢菌素酶、外排泵系统、产 β 内酰胺酶、氨基糖苷修饰酶、产生生物被膜渗透率减低等^[9]。2012~2014 年哌拉西林、替卡西林/克拉维酸、头孢他啶、头孢吡肟、氨基曲南、美罗培南(2012 年未检测)、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素耐药率呈逐年增加趋势,这可能与本院 2012~2014 年重症患者收治量逐年增多导致抗菌药物使用量增加有关。哌拉西林(29.4%)、哌拉西林/他唑巴坦(20.9%)、头孢吡肟(27.8%)、左氧氟沙星(29.9%)、氨基糖苷类(15.8%~25.8%)具有较低的耐药率,对氨基曲南(47.7%)耐药率最高,故经验用药推荐使用哌拉西林、氨基糖苷类、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟及左氧氟沙星。分离自痰标本的铜绿假单胞菌耐药率明显高于总耐药率,除哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星、妥布霉素 3 种抗菌药物外,其他抗菌药物的耐药率均超过 30%,说明呼吸系统铜绿假单胞菌感染耐药机制更为复杂。结合本院耐药监测情况及《国家抗微生物治疗指南》,肺部感染建议使用哌拉西林/他唑巴坦联合阿米卡星进行治疗。

2012~2014 年耐亚胺培南铜绿假单胞菌总检出率为 36.3%,略低于国内报道的 39.8%^[10],铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗菌药物主要耐药机制为外膜孔道蛋白 OprD 的缺失及金属 β 内酰胺酶的产生^[11]。2012~2014 年多重耐药及泛耐药铜绿假单胞菌检出数量及检出率逐年增加,多重耐药菌总检出率为 45.9%,明显高于国外的报道的 14.8%,这可能与国外判断多重耐药菌选择多黏菌素有关,而临床分离的铜绿假单胞菌对多黏菌素耐药率较低^[12]。多重耐药菌主要分离自神经外科及 ICU,这 2 个科室患者多数存在住院时间较长,也是本院抗菌药物使用量最大的科室,这可能是导致本院多重耐药菌分离率较高的另外一个原因。

鉴于本院 2012~2014 年碳青霉烯耐药及多重耐药铜绿假单胞菌检出数量逐年增加,且检出率明显高于文献报道,这就一方面要求临床严格按照规定合理使用抗菌药物,加强临床微生物标本送检,另一方面要做好多重耐药菌的监控与管理工作,预防多重耐药及泛耐药菌在院内暴发流行。

参考文献

[1] Romsang A, Leesukon P, Duangkern J, et al. Mutation of

- the gene encoding monothiol glutaredoxin (GrxD) in *Pseudomonas aeruginosa* increases its susceptibility to polymyxins[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(3): 314-318.
- [2] Darch SE, McNally A, Harrison F, et al. Recombination is a key driver of genomic and phenotypic diversity in a *Pseudomonas aeruginosa* population during cystic fibrosis infection[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 7649.
- [3] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2014, 14(5): 365-374.
- [4] Rojo-Bezares B, Estepa V, Cebollada R, et al. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from a Spanish hospital: characterization of metallo-beta-lactamases, porin OprD and integrons[J]. *Int J Med Microbiol*, 2014, 304(3/4): 405-414.
- [5] Kollef MH, Chastre J, Fagon J, et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(10): 2178-2187.
- [6] 李春辉, 吴安华. MDR, XDR, PDR 多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议[J]. *中国感染控制杂志*, 2014, 13(1): 62-64.
- [7] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(3): 268-281.
- [8] Silva LV, Galdino ACM, Nunes APF, et al. Virulence attributes in Brazilian clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Int J Med Microbiol*, 2014, 304(8): 990-1000.
- [9] Lin S, Liu M, Lin C, et al. Phenotypic detection and polymerase chain reaction screening of extended-spectrum β -lactamases produced by *Pseudomonas aeruginosa* isolates[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2012, 45(3): 200-207.
- [10] 王海兴, 李建国, 项辉, 等. 2 092 株铜绿假单胞菌医院感染的临床分布及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(1): 184-186.
- [11] Tuon FF, Gortz LW, Rocha JL. Risk factors for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and the adequacy of antibiotic therapy[J]. *Braz J Infect Dis*, 2012, 16(4): 351-356.
- [12] Morrow BJ, Pillar CM, Deane J, et al. Activities of carbapenem and comparator agents against contemporary US *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the CAPITAL surveillance program[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75(4): 412-416.

(收稿日期: 2015-03-14 修回日期: 2015-06-18)