

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.15.017

铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性变迁

任 艳, 谢兴凤

四川省绵阳市中心医院检验科, 四川绵阳 621000

摘要:目的 分析该院 2011—2017 年铜绿假单胞菌(PAE)的临床分布及耐药性,为临床合理用药及控制医院感染提供依据。方法 回顾性分析该院 2011—2017 年所分离的 PAE 的临床分布及其对常用药物的耐药率;采用 WHONET5.6 软件进行药敏结果分析,采用 χ^2 检验进行耐药率统计分析。结果 2011—2017 年共分离 PAE 3 217 株,各年度 PAE 占分离总病原菌的构成比分别为 7.4%、7.3%、6.1%、7.0%、6.2%、6.1%、5.8%。临床分离的 PAE 中,标本来源主要为痰液,占 67.6%;病区来源主要为呼吸内科(17.9%)及 ICU(12.3%)。除氨苄西林/舒巴坦外,PAE 对临床常用药物的耐药率基本呈逐年下降的趋势,并且 7 年间的耐药率差异有统计学意义($P < 0.05$)。除氨苄西林/舒巴坦耐药率均 $> 95\%$ 外,PAE 对大多数药物敏感性较好,耐药率大多数 $< 20\%$ 。结论 PAE 的临床分离率高,对常用药物的耐药率呈动态变化,因此动态监测 PAE 的耐药性对临床正确选择抗菌药物、控制医院感染具有重要意义。

关键词:铜绿假单胞菌; 临床分布; 耐药性; 变迁

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)15-2167-04

Clinical distribution and drug resistance change of *Pseudomonas aeruginosa*

REN Yan, XIE Xingfeng

Department of Clinical Laboratory, Mianyang Municipal Central Hospital,
Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract: Objective To analyze the clinical distribution and drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* (PAE) in this hospital during 2011—2017 to provide the basis for clinical rational use of antibacterial drugs and control of nosocomial infections. **Methods** The clinical distribution of isolated PAE and its drug resistance rate to commonly used antibacterial drugs in this hospital during 2011—2017 were respectively analyzed. The drug susceptibility test results were analyzed by using the WHONET 5.6 software, and the statistical analysis of drug resistance rates was performed by using the chi-square test. **Results** A total of 3 217 strains of PAE were isolated from 2011 to 2017. The constituent ratios of PAE in each year were 7.4%, 7.3%, 6.1%, 7.0%, 6.2%, 6.1% and 5.8% respectively. In the clinically isolated PAE, the specimen sources were mainly sputum, accounting for 67.6%; the department sources were mainly the respiration department (17.9%) and ICU (12.3%). The drug resistance rate of PAE to commonly used drugs basically showed the decreasing trend year by year, moreover the drug resistance rates had difference during these 7 years, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity of PAE to most of drugs was good except for the resistance rates to ampicillin/sulbactam $> 95\%$, and the majority of drug resistance rates was $< 20\%$. **Conclusion** The clinical isolation rate of PAE is high and its drug resistance rates to commonly used antibacterial drugs showed a dynamic change. Thus, dynamically monitoring the drug resistance of PAE has an important significance to correctly select antibacterial drugs and control nosocomial infection.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*; clinical distribution; drug resistance; change

目前,多重耐药菌在全球持续广泛增长,多重耐药及泛耐药菌感染常常因为抗菌药物选择有限而增加患者死亡风险、延长住院时间、引起多发疾病以及增加医疗费用等,严重威胁公众健康^[1-2]。铜绿假单胞菌(PAE)是临床常见的条件致病菌,可引起脓毒

症、肺炎、尿道感染、软组织感染等,特别是危重症及免疫功能不全患者,如器官移植者、接受过免疫抑制治疗的患者易发生严重侵袭性感染^[3-5]。由于广谱抗菌药物的广泛使用,使 PAE 的耐药性不断增强并呈多重耐药,给临床抗感染治疗带来困难^[6]。为了解本

地区 PAE 的临床分布特征及耐药变迁,为临床治疗提供有效依据,本研究对 2011—2017 年本院分离 PAE 的分布特征及耐药性进行分析,以期为临床合理用药及控制医院感染提供依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2011—2017 年本院临床分离的非重复菌株。

1.2 细菌鉴定及药敏试验 PAE 的分离和鉴定严格按照 WHO 规定的临床微生物学检验常规方法进行。采用 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析鉴定仪进行病原菌鉴定和药敏试验。判定标准按照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)2016 年版标准进行。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922、PAE ATCC 27853、肺炎克雷伯菌 ATCC 700603、金黄色葡萄球菌 ATCC 25923。

1.3 统计学处理 药敏试验结果采用 WHONET 5.6 软件进行菌株资料和药敏结果分析,同一患者的相同菌株只作一次分析。应用 SPSS20.0 软件进行统计学处理,采用 χ^2 检验进行组间耐药率比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各年度 PAE 的分离情况 2011—2017 年临床主要分离病原菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、PAE 及鲍曼不动杆菌等。7 年间共分离病原菌 49 193 株,其中 PAE 3 217 株。2011—2017 年 PAE 分离菌株分别为 363、443、440、442、493、533、

503 株,分离率分别为 7.4%、7.3%、6.1%、7.0%、6.2%、6.1%及 5.8%,前 3 年分离率逐年降低,2014 年出现上升而后又逐年降低,但均位于临床分离菌前列。见图 1。

2.2 各年度 PAE 标本来源分布及主要病区分布 2011—2017 年 PAE 主要标本来源均为痰液(2 176 株,67.6%),其次为分泌物(295 株,9.2%)、尿液(166 株,5.2%)、脓(136 株,4.2%)、胆汁(96 株,3.0%),其余标本分布来源较少。主要病区来源为呼吸内科(577 株,17.9%)及 ICU(396 株,12.3%),其次为脑外科(206 株,6.4%)、普外科(153 株,4.8%)、胸外科(149 株,4.6%),其余科室相对较少。2011—2012 年 ICU 居 PAE 病区来源首位,但在 2013—2017 年 PAE 病区来源首位则变为呼吸内科。见表 1、2。

2.3 各年度 PAE 对常用抗菌药物的耐药率变化 由表 3 可知,2011—2017 年 PAE 对氨苄西林/舒巴坦的耐药率为 95%以上,对其他常用抗菌药物的耐药率总体呈下降趋势且敏感性较好,耐药率多数 $< 20\%$,尤其是对头孢吡肟、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、左氧氟沙星等药物,其耐药率在 2015—2017 年均 $< 10\%$ 。PAE 对亚胺培南的敏感性在 2016—2017 年较好,耐药率 $< 10\%$ 。此外,除氨苄西林/舒巴坦外,7 年间 PAE 对临床常用药物的耐药率差异有统计学意义 ($P < 0.05$),任意两组之间的耐药率差异比较情况见表 3。

表 1 2011—2017 年 PAE 主要标本来源分布及构成比[n(%)]

序号	2011年(n=363)		2012年(n=443)		2013年(n=440)		2014年(n=442)		2015年(n=493)		2016年(n=533)		2017年(n=503)	
	标本	构成比												
1	痰液	238(65.6)	痰液	282(63.7)	痰液	285(64.8)	痰液	315(71.3)	痰液	337(68.4)	痰液	368(69.0)	痰液	351(69.8)
2	分泌物	49(13.5)	分泌物	43(9.7)	分泌物	39(8.9)	分泌物	33(7.5)	分泌物	43(8.7)	分泌物	42(7.9)	分泌物	46(9.1)
3	尿液	14(3.9)	尿液	29(6.5)	尿液	23(5.2)	尿液	19(4.3)	脓	22(4.5)	尿液	28(5.3)	脓	33(6.6)
4	胆汁	13(3.6)	脓	18(4.1)	脓	18(4.1)	胆汁	16(3.6)	尿液	20(4.1)	脓	22(4.1)	血液	14(2.8)
5	脓	9(2.5)	胆汁	17(3.8)	胆汁	17(3.9)	脓	14(3.2)	腹水	18(3.7)	血液	16(3.0)	腹水	13(2.6)
6	其他	40(10.9)	其他	54(12.2)	其他	58(13.1)	其他	45(10.1)	其他	53(10.6)	其他	57(10.7)	其他	46(9.1)

表 2 2011—2017 年 PAE 的主要病区分布及构成比[n(%)]

序号	2011年(n=363)		2012年(n=443)		2013年(n=440)		2014年(n=442)		2015年(n=493)		2016年(n=533)		2017年(n=503)	
	病区	构成比												
1	ICU	62(17.1)	ICU	62(14.0)	呼吸内科	70(15.9)	呼吸内科	109(24.7)	呼吸内科	100(20.3)	呼吸内科	115(21.6)	呼吸内科	74(14.7)
2	呼吸内科	54(14.9)	呼吸内科	55(12.4)	ICU	44(10.0)	ICU	52(11.8)	ICU	66(13.4)	ICU	54(10.1)	ICU	56(11.1)
3	脑外科	26(7.2)	脑外科	42(9.5)	脑外科	30(6.8)	肝胆外科	22(5.0)	普外科	34(6.9)	普外科	29(5.4)	脑外科	38(7.6)
4	胸外科	25(6.9)	胸外科	29(6.5)	普外科	24(5.5)	胸外科	21(4.8)	脑外科	25(5.1)	脑外科	27(5.1)	普外科	33(6.6)
5	普外科	25(6.9)	普外科	21(4.7)	心内科	22(5.0)	普外科	20(4.5)	骨科	20(4.1)	感染科	24(4.5)	心内科	25(5.0)
6	其他	171(47.1)	其他	234(52.9)	其他	250(56.8)	其他	218(49.2)	其他	248(50.2)	其他	284(53.3)	其他	277(55.1)

表 3 2011—2017 年分离 PAE 对常见抗菌药物耐药率[n(%)]

抗菌药物	2011 年 (n=363)	2012 年 (n=443)	2013 年 (n=440)	2014 年 (n=442)	2015 年 (n=493)	2016 年 (n=533)	2017 年 (n=503)	P
氨苄西林/舒巴坦	96.7 _a	97.5 _a	98.1 _a	98.6 _a	97.9 _a	95.9 _a	96.0 _a	>0.05
哌拉西林/他唑巴坦	25.9 _a	20.5 _{a,b}	15.3 _b	20.7 _{a,b}	13.3 _b	4.9 _c	4.2 _c	<0.05
头孢他啶	22.1 _a	18.7 _{a,b}	10.6 _{c,d}	14.7 _{b,d}	11.8 _{c,d}	9.0 _c	8.1 _e	<0.05
头孢吡肟	24.5 _a	18.3 _b	8.7 _c	13.8 _b	9.2 _c	4.9 _d	6.2 _{c,d}	<0.05
氨基南	41.3 _{a,b}	34.8 _{b,c}	45.3 _a	29.3 _{c,d}	27.5 _d	13.3 _e	12.7 _e	<0.05
亚胺培南	24.2 _a	19.0 _{a,b}	15.9 _{a,b}	17.2 _{a,b}	15.4 _b	7.1 _c	7.4 _c	<0.05
阿米卡星	12.7 _a	5.4 _b	3.9 _{b,c}	2.5 _{b,c,d}	1.4 _{c,d}	1.5 _{c,d}	0.6 _d	<0.05
庆大霉素	30.8 _a	13.1 _b	8.0 _{b,c}	9.1 _{b,c}	5.5 _{c,d}	3.2 _d	2.2 _d	<0.05
妥布霉素	12.4 _a	7.0 _{a,b,c}	7.5 _{a,c}	6.3 _{a,b,c}	3.5 _{b,c,d}	3.0 _{b,d}	2.0 _d	<0.05
环丙沙星	27.5 _a	15.8 _b	13.9 _b	16.7 _b	10.6 _{b,c}	6.0 _c	6.6 _c	<0.05
左氧氟沙星	28.6 _a	17.2 _b	12.3 _{b,c,d}	13.8 _{b,d}	9.6 _{c,d,e}	5.8 _e	6.6 _{c,e}	<0.05

注:下标字母(a,b,c,d,e)表示同一种药物不同年份之间相互比较,若两组之间具有相同字母则表示耐药率差异无统计学意义(P>0.05),若无相同字母则表示耐药率差异有统计学意义(P<0.05)

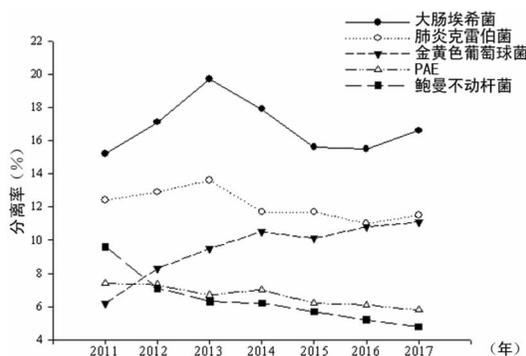


图 1 2011—2017 年临床主要病原菌的分离率

3 讨 论

PAE 是临床上常见的条件致病菌,可引起宿主发生严重感染,临床检出率居高不下。药物滥用是导致多重耐药 PAE 出现的重要因素,药物选择压力给临床治疗带来极大困难^[6]。本研究显示 2011—2017 年 PAE 占临床分离病原体总数的 6.5%,位于临床分离菌前列。痰液是 PAE 的主要标本来源,占 67.6%,稍高于孙德明等^[7]报道的 60.5%。原因可能在于痰标本送检率高,也可能与条件致病菌移位引起内源性感染有关。其他标本来源还包括分泌物、脓、尿液等,说明 PAE 还可导致伤口感染、尿路感染等。2011—2017 年 PAE 主要病区来源为呼吸内科和 ICU,与相关报道一致^[8]。另外,其他病区如脑外科、普外科和胸外科的检出率也较高。这些病区的患者多为老年患者或患有严重疾病或需要手术治疗,住院时间长,免疫力低下;同时由于广谱抗菌药物的使用,造成菌群失调,致使 PAE 感染增加。同时,由于 PAE 在人体及医院的定植率较高,对于使用呼吸机的患者,宿主完整的呼吸道防御机制不存在,上呼吸道定植菌和

环境菌株很容易通过导管下行,引起下呼吸道感染。ICU 和呼吸内科为呼吸机使用率较高的科室,患者主动排痰能力较差,常进行吸痰、气管插管等操作,这也是 PAE 在呼吸内科和 ICU 流行的主要原因^[9-10]。因此,做好环境消毒,清除医院定植菌,防止侵入性操作导致的 PAE 感染是降低 PAE 医院感染率的重要措施。

PAE 耐药机制主要包括以下几个方面:(1)产生破坏细菌活性的多种钝化酶、灭活酶,使抗菌药物失去活性。(2)细菌发生基因突变引起抗菌药物作用靶位改变。(3)生物泵的主动外排作用将抗菌药物排出菌体之外。(4)外膜孔蛋白缺失及膜的通透性降低等^[11-12]。本研究中,PAE 对氨苄西林/舒巴坦的耐药率达 95% 以上,原因可能为菌体产生 β-内酰胺酶和(或)头孢菌素酶,即 Amp C 酶。Amp C 酶不能被 β-内酰胺酶抑制剂克拉维酸、舒巴坦等抑制,因此可使抗生素酶抑制剂复合物阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦等耐药。临床上应避免使用该药物治疗 PAE 引起的感染,以免延误治疗。其他常用抗菌药物的耐药率总体呈下降趋势,尤其是在 2017 年多数药物耐药率<10%。2011—2017 年,除氨苄西林/舒巴坦外,其他常用药物的耐药率存在差异。由此说明近几年医院在 PAE 的感染控制上效果较好,但还需进一步保持并加强。

有研究发现,哌拉西林/他唑巴坦作为临床上的常用抗菌药物治疗 PAE 引起的肺炎时,其敏感性逐年下降^[13]。但在本研究中,PAE 对哌拉西林/他唑巴坦的敏感性较好,在 2017 年时,耐药率仅为 4.2%。由此看来,在考虑 PAE 引起的感染时,临床上可使用

该类药物进行治疗。碳青霉烯类药物因其抗菌谱广,一直作为治疗 PAE 的有效药物。本研究中,PAE 对亚胺培南的耐药率由 2011 年的 24.2% 下降至 2017 年的 7.4%,敏感性较好,但由于其容易导致二重感染并且比头孢他啶、环丙沙星和哌拉西林更易导致多重 PAE 的出现,因此,亚胺培南作为治疗混合感染的二线用药可能会更合理^[7]。

本研究中,PAE 对氨基糖苷类药物表现出很好的敏感性,2013—2017 年耐药率均 <10%,尤其是对阿米卡星,耐药率在 2013—2017 年均 <5%。并且,妥布霉素常用于治疗囊性纤维化患者存在的 PAE 感染以及不同革兰阴性菌引起的感染^[14-15]。故在考虑 PAE 引起的感染时,可应用此类药物进行治疗。总之,PAE 对头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南、氨基糖苷类药物及环丙沙星、左氧氟沙星等喹诺酮类药物的敏感性较好,在考虑 PAE 感染时,可使用上述几种抗菌药物。由于单一抗菌药物对大多数革兰阴性杆菌尤其是 PAE 的治疗效果不理想,并容易出现耐药菌株,因此可选择联合用药来治疗 PAE。

综上所述,PAE 对临床常用药物的耐药率基本呈逐年降低的趋势,耐药性得到有效控制。但 PAE 的临床检出率居高不下,并广泛分布于各科室。因此,医院相关部门还应继续严格连续监测 PAE 的耐药性变迁,以防耐药率增加;同时,也应加强消毒防御,严格执行隔离制度,防止耐药菌交叉感染,控制医院感染的发生率。

参考文献

- [1] LAUTENBACH E, SYNNESTVEDT M, WEINER M G, et al. Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31: 7-53.
- [2] GARNER M J, CARSON C, LINGOHR E J, et al. An assessment of antimicrobial resistant disease threats in Canada [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0125155.
- [3] BUBONJA-SONJE M, MATOVINA M, SKROBONJA I, et al. Mechanisms of carbapenem resistance in multidrug-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from a Croatian hospital [J]. *Microb Drug Resist*, 2015, 21(3): 261-269.
- [4] SCHNEIDER H, GEGINAT G, HOGARDT M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a pediatric oncology care unit caused by an errant water jet into contaminated siphons [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(6): 648-650.
- [5] CASELLI D, CESARO S, ZIINO O, et al. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2010, 95(9): 1612-1615.
- [6] 黄秋兰, 封卫征, 范德平, 等. 多药耐药铜绿假单胞菌感染危险因素的荟萃分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(5): 970-972.
- [7] 孙德明, 张前进, 谢志强, 等. 铜绿假单胞菌对常用抗菌药物的耐药性变迁 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(2): 345-346.
- [8] 郭小兵, 贺小红, 曹在秋, 等. 临床分离铜绿假单胞菌 10662 株的分布及耐药变迁 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(5): 627-630.
- [9] VOOR IN'T HOLT A F, SEVERIN J A, LESAFFRE E M, et al. A systematic review and meta-analyses show that carbapenem and medical devices are the leading risk factor for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(5): 2626-2637.
- [10] AI DAWODEYAH H Y, OBEIDAT N, ABU-QATOUSEH L F, et al. Antimicrobial resistance and putative virulence genes of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with respiratory tract infection [J]. *Germs*, 2018, 8(1): 31-40.
- [11] HONG D J, BAE I K, JANG I H, et al. Epidemiology and characteristics of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Infect Chemother*, 2015, 47(2): 81-97.
- [12] MIYOSHI-AKIYAMA T, TADA T, OHMAGARI N, et al. Emergence and spread of epidemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Genome Biol Evol*, 2017, 9(12): 3238-3245.
- [13] YAYAN J, GHEBREMEDHIN B, RASCHE K. Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in pneumonia at a Single University Hospital Center in Germany over a 10-year period [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139836.
- [14] SOMAYAJI R, PARKINS M D. Tobramycin inhalation powder: an efficient and efficacious therapy for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis [J]. *Ther Deliv*, 2015, 6(2): 121-137.
- [15] BULITTA J B, LY N S, LANDERSDORFER C B, et al. Two mechanisms of killing of *Pseudomonas aeruginosa* by tobramycin assessed at multiple inocula via mechanism-based modeling [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(4): 2315-2327.

(收稿日期: 2019-01-11 修回日期: 2019-06-13)