

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.23.013

连续 5 年 2 279 株铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性分析

王巧媚¹, 陆丹倩¹, 彭 明¹, 赖贵龙²

广东省中山市中医院:1. 检验科;2. 综合二区, 广东中山 528400

摘 要:**目的** 了解该院近 5 年铜绿假单胞菌(PA)的临床分布及药敏变化情况,为临床合理选用抗菌药物和医院内感染监控提供参考依据。**方法** 回顾性分析该院 2014—2018 年分离的 PA 感染患者的临床资料及药敏试验结果,用 WHONET5.6 软件进行数据统计分析。**结果** 5 年共分离到 2 279 株 PA,其总体分离株数呈上升趋势;主要分离自呼吸道和伤口分泌物;PA 连续 5 年对监测的 12 种抗菌药物的耐药率均保持在 20% 以下,其中耐药率最低的是多黏菌素,其次为阿米卡星、庆大霉素和哌拉西林/他唑巴坦;碳青霉烯类耐药菌株的检出率逐年增多,呼吸道标本来源的 PA 耐药率高于其他标本。**结论** 5 年中 PA 分离菌株数呈增长趋势,12 种抗菌药物耐药率总体保持在较低水平,但碳青霉烯类耐药菌株的检出率逐年增加,希望临床能密切关注药敏试验监测情况,合理选用抗菌药物,尤其要加强碳青霉烯类药物的合理使用。

关键词:铜绿假单胞菌; 临床分布; 抗菌药物; 耐药性分析

中图法分类号:R378.99+1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)23-3437-04

Clinical distribution and drug resistance analysis of 2 279 strains of *Pseudomonas aeruginosa* strains during 5 consecutive years

WANG Qiaomei¹, LU Danqian¹, PENG Ming¹, LAI Guilong²

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Second Department of Synthesis, Zhongshan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan, Guangdong 528400, China

Abstract: Objective To understand the clinical distribution and drug sensitivity change situation of *Pseudomonas aeruginosa* (PA) in this hospital during the past five years to provide a reference for clinical rational selection of antibiotics and hospital infection surveillance. **Methods** The clinical data and drug sensitivity test results of the patients with PA infection isolated from the hospital during 2014—2018 were retrospectively analyzed, and the data were statistically analyzed by using WHONET5.6 software. **Results** A total of 2 279 strains of PA were isolated during 5 years, and the total isolation rate was decreased, but the number of total isolated strains showed the increasing trend. The samples were mainly from the respiratory tract and wound secretion. The drug resistance rate of PA to the 12 kinds of antibiotics monitored for 5 consecutive years was kept below 20%, among which polymyxin was the lowest, followed by amikacin, gentamicin and piperacillin/tazobactam. The detection rate of carbapenems resistant strains increased year by year, and the PA resistance rate from respiratory tract samples was higher than that from other samples. **Conclusion** The number of PA isolated strains during the past 5 years showed a growing trend, and the drug resistance rate of 12 kinds of antibiotics was generally kept at a low level. However, the detection rate of carbapenems resistant strains increased year by year. It is hoped that clinic should pay close attention to the monitoring of drug sensitivity, rationally select the antibiotics, especially strengthen the rational use of carbapenems.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*; clinical distribution; antibacterial agents; analysis of drug resistance

铜绿假单胞菌(PA)属于非发酵革兰阴性杆菌,在自然环境中分布广泛,是引起临床各种感染和医院感染的主要条件致病菌之一^[1]。当人体免疫功能低下(如长期应用激素、广谱抗菌药物和免疫抑制剂等药物)或者进行气管插管、留置导管等侵入性医疗操作时均易引起 PA 的机会性感染^[2-3]。PA 由于对外界环境的抵抗力较强,潮湿环境中能长期生存,且极易形成生物被膜难

以被清除,以及易产生耐药变异等原因一直是临床治疗的一大难题^[4-5]。本研究回顾性分析 2014—2018 年本院分离到的 2 279 株 PA 的临床分布及耐药变化情况,旨在为临床合理选用抗菌药物控制 PA 感染及医院内感染监控提供可靠的依据,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2014 年 1 月至 2018 年 12 月本

院临床送检的血液、呼吸道、伤口分泌物、尿液等各类合格标本中分离的 2 279 株 PA,剔除同一患者的重复菌株,其中 2014 年 382 株,2015 年 470 株,2016 年 438 株,2017 年 492 株,2018 年 497 株。

1.2 方法 标本培养及分离均参照《全国临床检验操作规程》第 4 版^[6]进行,采用美国 BD Phoenix M100 全自动微生物鉴定药敏分析仪进行菌株鉴定及药敏检测,药敏试验结果根据美国临床和实验室标准化协会(CLSI)2017 版^[7]进行判读。质控菌株为国家卫生健康委员会临床检验中心提供的 PA ATCC27853。

1.3 统计学处理 采用 WHONET5.6 软件进行数据统计分析,计数资料以例数或百分率表示。

表 1 主要革兰阴性杆菌在 2014—2018 年的分离情况[n(%)]

细菌名称	2014 年(n=2 797)	2015 年(n=2 727)	2016 年(n=2 838)	2017 年(n=3 349)	2018 年(n=3 277)
大肠埃希菌	854(30.53)	801(29.37)	821(28.93)	1 050(31.35)	1 044(31.86)
PA	382(13.66)	470(17.24)	438(15.43)	492(14.69)	497(15.17)
肺炎克雷伯菌	443(15.84)	372(13.64)	363(12.79)	461(13.77)	445(13.58)

表 2 2 279 株 PA 标本在 2014—2018 年分布情况[n(%)]

标本类型	2014 年(n=382)	2015 年(n=470)	2016 年(n=438)	2017 年(n=492)	2018 年(n=497)	合计(n=2 279)
呼吸道	198(51.83)	230(48.94)	157(35.84)	209(42.48)	228(45.88)	1 022(44.84)
伤口分泌物	150(39.27)	186(39.57)	200(45.66)	191(38.82)	196(39.44)	923(40.50)
尿液	26(6.81)	41(8.72)	65(14.84)	69(14.02)	56(11.27)	257(11.28)
血液	8(2.09)	10(2.13)	12(2.74)	20(4.07)	13(2.62)	63(2.76)
其他	0(0.00)	3(0.64)	4(0.91)	3(0.61)	4(0.80)	14(0.61)

表 3 PA 在 2014—2018 年耐药变化情况(%)

抗菌药物	2014 年(n=382)		2015 年(n=470)		2016 年(n=438)		2017 年(n=492)		2018 年(n=497)		合计(n=2 279)	
	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感
哌拉西林	8.1	86.0	6.8	85.0	6.0	87.6	9.1	83.4	8.5	86.1	7.0	86.8
哌拉西林/他唑巴坦	5.6	90.7	5.5	88.6	3.7	90.6	6.5	87.7	5.0	91.8	4.7	90.6
头孢他啶	10.9	86.0	7.6	87.8	6.7	89.7	9.5	87.2	7.9	87.9	7.9	88.5
头孢吡肟	4.4	87.8	5.7	89.7	3.7	92.2	6.1	88.3	6.0	89.3	4.8	90.3
氨曲南	8.6	83.1	9.5	81.4	6.7	87.1	12.0	81.1	10.3	82.9	8.9	84.0
亚胺培南	6.8	89.4	12.2	82.3	10.8	85.1	10.5	84.0	11.1	83.7	9.5	85.8
美洛培南	3.1	93.2	7.8	87.6	6.2	89.7	6.5	88.5	5.4	91.8	5.6	90.9
阿米卡星	3.9	95.1	3.6	95.6	2.8	96.3	3.2	95.7	4.8	94.6	3.7	95.5
庆大霉素	5.7	93.2	6.3	92.6	5.3	92.9	7.1	90.5	7.5	90.3	6.2	92.1
环丙沙星	4.9	91.9	5.9	89.1	3.9	93.6	7.9	86.8	6.2	89.5	5.2	91.2
左氧氟沙星	7.0	88.6	8.2	86.5	5.7	90.1	8.7	84.2	8.7	84.9	6.9	88.3
多黏菌素	2.9	94.6	3.2	96.1	0.7	98.6	1.4	97.8	4.1	95.3	2.6	96.5

2.3 2014—2018 年 PA 耐药情况比较 2014—2018 年连续 5 年间,PA 对 12 种抗菌药物的耐药率均不超过 20.00%,其中耐药率最低的是多黏菌素,其次为阿米卡星、头孢吡肟和哌拉西林/他唑巴坦,见表 3。5

2 结 果

2.1 PA 的分离情况 2014—2018 年 PA 在本院的分离率一直处于较高水平,在革兰阴性杆菌中分离率排在第 2 或第 3 位,仅次于大肠埃希菌,5 年间 PA 的分离总株数呈逐年上升趋势,见表 1。

2.2 PA 临床分布情况 2 279 株 PA 中男性分离到 1 522 株(66.78%),女性分离到 757 株(33.22%),男性在各种标本类型中该菌所占比例均比女性高,可见男性感染该菌的概率要比女性高。标本来源方面 PA 主要分离自呼吸道(44.84%)和伤口分泌物(40.50%),其次是尿液(11.28%)、血液(2.76%)、其他(0.61%)。连续 5 年的标本分布情况见表 2。

年中耐碳青霉烯类菌株每年的检出率在增多,2014 年为 7.07%,2015 年为 14.04%,2016 年为 11.87%,2017 年为 11.18%,2018 年为 16.10%。

2.4 不同标本类型 PA 药敏情况比较 不同标本类

型中,呼吸道标本的耐药率最高,其次是血液、尿液、伤口分泌物及其他标本,见表 4。

表 4 不同标本类型间 PA 药敏情况比较 (%)

抗菌药物	呼吸道(<i>n</i> =1 022)		伤口分泌物(<i>n</i> =923)		血液(<i>n</i> =63)		尿液(<i>n</i> =257)		其他(<i>n</i> =14)	
	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感
哌拉西林	11. 1	81. 1	4. 6	90. 5	10. 5	82. 6	7. 2	85. 2	6. 9	93. 1
哌拉西林/他唑巴坦	7. 4	86. 2	2. 7	93. 3	7. 0	86. 0	5. 6	89. 6	3. 4	93. 1
头孢他啶	12. 0	83. 3	4. 8	91. 9	14. 0	83. 7	7. 2	90. 0	6. 9	93. 1
头孢吡肟	7. 4	84. 3	2. 4	93. 7	3. 5	94. 2	4. 8	91. 6	6. 9	89. 6
氨曲南	11. 7	79. 4	7. 2	87. 9	11. 8	84. 7	7. 2	83. 6	10. 4	79. 3
亚胺培南	18. 2	75. 2	5. 1	92. 0	7. 0	87. 2	6. 8	87. 6	13. 8	75. 9
美洛培南	10. 7	82. 7	2. 6	94. 0	3. 5	93. 0	6. 4	92. 0	3. 4	82. 8
阿米卡星	5. 9	93. 0	1. 6	97. 9	3. 5	96. 5	2. 8	96. 0	0. 0	100. 0
庆大霉素	8. 0	90. 0	4. 0	94. 3	3. 5	96. 5	7. 6	91. 2	0. 0	93. 1
环丙沙星	6. 0	89. 0	4. 0	93. 2	7. 0	88. 4	9. 2	89. 6	3. 4	93. 1
左氧氟沙星	8. 1	84. 8	5. 7	91. 2	8. 1	90. 7	10. 0	84. 0	6. 9	93. 1
多黏菌素	1. 6	97. 8	3. 2	95. 6	1. 2	98. 8	3. 6	96. 4	0. 0	100. 0

3 讨 论

本院分离的 PA 从 2015 年开始连续 4 年分离率均排在第 2 位,仅次于大肠埃希菌,虽然分离率有下降的趋势,但总株数却呈逐年上升趋势,说明 PA 感染患者在逐年增多,与郭霞等^[8]、司文秀等^[9]报道相符。呼吸道标本来源的 PA 分离率最高,占全部标本的 44. 84%,其次是伤口分泌物(40. 50%),总体与国内其他文献报道相似,但本院呼吸道标本来源的比例要低一些,伤口分泌物来源标本的分离率均较其他报道要高一些^[10-12],这与本院骨伤科伤口分泌物送检率较高有关。由此可见,呼吸道、伤口为 PA 引发院内感染的高发部位,应注意预防控制以上部位发生院内感染;5 年中男性 PA 分离率比女性高,占 66. 78%,而且在各类标本中分离率均高于女性,与郝巧歆等^[12]、缪柯淳等^[13]的报道相似,可见男性感染 PA 的概率高于女性。

2014—2018 年本院连续 5 年间抗菌药物耐药监测结果显示:(1)PA 对亚胺培南(6. 8%~12. 2%,平均 9. 5%)和氨曲南(6. 7%~12. 0%,平均 8. 9%)的耐药率最高;对多黏菌素(0. 7%~4. 1%,平均 2. 6%)的耐药率最低,其次是阿米卡星(2. 8%~4. 8%,平均 3. 7%),可能与这两种药物的不良反应较大,临床使用较少有关,本院这两种药物耐药率比国内其他报道低一些^[8-12],与 SADER 等^[14]报道的比较接近,可能与各医院的临床用药习惯不同有关。PA 对氨基糖苷类、阿米卡星的耐药率较庆大霉素(5. 3%~7. 5%,平均 6. 2%)低,可能与阿米卡星对细菌产生的钝化酶比较稳定相关^[15]。氨曲南耐药率偏高的原因可能与 PA 产生超广谱 β-内酰胺酶和 AmpC 酶水解氨曲南使其失效有关,因为当临床广泛应用甚至滥用某些抗菌药物,特别是 3 代头孢和碳青霉烯类药物时可诱导

PA 产生超广谱 β-内酰胺酶和 AmpC 酶而将其水解^[16]。喹诺酮类药物是临床应用比较广的一类抗菌药物^[17],其中环丙沙星(3. 9%~7. 9%,平均 5. 2%)对 PA 的抗菌活性优于左氧氟沙星(5. 7%~8. 7%,平均 6. 9%)。哌拉西林/他唑巴坦连续 5 年保持较低的耐药率(3. 7%~6. 5%,平均 4. 7%),且 5 年中其耐药率较平稳,有研究建议将其作为一线抗菌药物治疗 PA 感染^[18]。碳青霉烯类药物对治疗革兰阴性菌感染有很好的效果^[19-20],但近年来随着该类药物的大量使用,其耐药率呈现逐年上升态势^[21],亚胺培南是本院检测的 12 种抗菌药物中对 PA 耐药率最高的。尤其是呼吸道标本来源的 PA,其对碳青霉烯类药物的耐药率要远远高于其他标本,这可能与呼吸道感染的 PA 比较难清除,治疗周期长,容易产生诱导性耐药,以及临床的不合理使用有关^[22-24]。PA 为条件致病菌,在健康人的多个部位均有定植,但在有结构性病变组织如慢性阻塞性肺疾病、上呼吸机等患者的呼吸道定植率会更高^[23-24],因而区分培养阳性的 PA 特别是呼吸道分离的 PA 是定植还是感染对患者治疗方案的拟订和预后很重要,临床医生应结合患者的临床症状和标本类型、质量进行综合分析判断,并严格执行抗菌药物的分级管理制度,以减少其不合理使用,尤其是碳青霉烯类药物的不合理使用。值得注意的是,本研究发现,对碳青霉烯类耐药的 PA,还保持对头孢他啶、头孢吡肟、部分 β-内酰胺类及其酶抑制剂类、氨基糖苷类和氟喹诺酮类抗菌药物的敏感性,国内外均有相关文献报道这一现象^[17,25],这可能与 PA 的 OprD2 膜孔蛋白缺失使其对碳青霉烯类药物的摄取下降或外排系统 MexAB-OprM 和 MexCD-OprJ 过度表达所致有关^[26-28],所以不建议将碳青霉烯类药物作为治疗 PA 感染的首选药物。

综上所述,本院 PA 的总株数逐年增多。所监测的 12 种抗菌药物耐药率均保持在比较低的水平,5 年中变化波动不明显,总体均低于全国^[29]及部分地区^[8-10]的 PA 耐药监测水平,与本院近几年积极开展抗菌药物分级管理和医院感染监控工作息息相关。但耐碳青霉烯类 PA 的检出率 5 年间却增加了一倍多,尤其是呼吸道来源的 PA,其碳青霉烯类抗菌药物的耐药率远远高于其他部位,这个问题应引起重视。因此,临床在使用抗菌药物时,应根据本地区尤其是本单位细菌耐药监测资料和感染部位合理选择抗菌药物,加强抗菌药物分级管理,重视医院感染工作的管理,才能有效控制 PA 医院内感染的发生率及其耐药率的增多。同时还要定期监测 PA 的临床分布及耐药情况,为临床合理选用抗菌药物控制 PA 感染及医院内感染监控提供可靠依据。

参考文献

- [1] 齐志丽,段美丽,李昂.铜绿假单胞菌耐药机制研究现状[J].山东医药,2014,54(4):83-86.
- [2] KOLLEF M H, CHASTRE J, FAGON J Y, 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.
- [3] 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.
- [4] 孟鑫,尚德静.铜绿假单胞菌产生耐药性的机制[J].中国生化药物杂志,2016,36(12):200-204.
- [5] 周俊立,李柏生,叶小华,等.医院分离铜绿假单胞菌多药耐药与细菌生物被膜之间的关系[J].广东医学,2015,36(4):512-513.
- [6] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4版.北京:人民卫生出版社,2015:568-571.
- [7] Clinical And Laboratory Standards Institute. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2017.
- [8] 郭霞,单斌,许云敏,等.2013—2015 年云南省铜绿假单胞菌耐药性分析[J].中国抗生素杂志,2017,42(11):993-997.
- [9] 司文秀,张振杰,孙静娜,等.2013—2017 年医院铜绿假单胞菌临床分布及耐药性变迁[J].中华医院感染学杂志,2018,28(24):3705-3708.
- [10] 齐双红,李英,杨瀚,等.2010—2014 年医院铜绿假单胞菌的耐药性分析[J].中国实用医药,2016,11(1):7-9.
- [11] 税剑,邹明祥,李军,等.某院 2016 年 ICU 与普通病房铜绿假单胞菌耐药性对比分析[J].中国感染控制杂志,2018,17(1):6-9.
- [12] 郝巧歆,吕治,苏建荣.铜绿假单胞菌感染临床分布及耐药性分析[J].临床和实验医学杂志,2016,15(20):2060-2062.
- [13] 缪柯淳,苏青青,张新月,等.铜绿假单胞菌血流感染 251 例临床分析[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(6):568-573.
- [14] SADER H S, HUBANG M D, CASTANHEIRA M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility results from four years(2012 to 2015) of the International Network for Optimal Resistance Monitoring Program in the United States[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(3): e02252.
- [15] 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.
- [16] 贺秀梅,宋香清,阎敏.本院氨曲南对常见革兰阴性菌的耐药趋势及其不合理用药的分析与评价[J].中南药学,2014,12(7):716-720.
- [17] 鞠晓红,李瑶,王月华,等.下呼吸道感染来源铜绿假单胞菌毒力基因与氟喹诺酮类药物的耐药性研究[J].中国人兽共患病学报,2017,33(1):38-42.
- [18] 欧阳娟,陆军,黄骥.1 020 株铜绿假单胞菌临床分布及耐药性分析[J].医学新知杂志,2018,28(4):412-414.
- [19] PAPP-WALLACE K M, ENDIMIANI A, TARACILA M A, et al. Carbapenems: past, present, and future[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(11): 4943-4960.
- [20] 陈欢,熊德庆.我院抗菌药物使用情况与细菌耐药率相关性分析[J].海峡药学,2018,30(4):251-253.
- [21] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(5):481-491.
- [22] 马朋林.早期不恰当抗生素治疗与重症医学科多重耐药细菌感染[J].中华医学杂志,2015,95(9):641-644.
- [23] 佟翠艳,胡学军,李春辉.1 552 例高龄住院患者院内感染分析[J].临床军医杂志,2017,45(12):1255-1257.
- [24] 罗迪,于小汇,王兴善. ICU 患者感染铜绿假单胞菌的耐药性分析[J].中国微生态学杂志,2018,30(3):324-326.
- [25] BUEHRLE D J, SHIELDS R K, CLARKE L G, et al. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; risk factors for mortality and microbiologic treatment failure[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 61(1): e01243.
- [26] 徐伟红,徐斌.铜绿假单胞菌产 AmpC β -内酰胺酶及外膜孔蛋白 OprD2 基因缺失分析[J].检验医学,2016,31(4):309-313.
- [27] 邱秀珍,王睿.耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌耐药机制的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2015,31(8):669-672.
- [28] ZENG Z R, SHAO H F, WANG W P, et al. Study on mechanism of imipenem resistance of cephalosporin-susceptible or intermediate *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Chin J Clin Lab Sci, 2013, 31(1): 24-27.
- [29] 张伟博,孙景勇,倪语星,等.2005—2014 年 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2016,16(2):141-145.