文章编号:1000-5404(2012)21-2191-04

论著

2009－2011年重庆某三甲医院铜绿假单胞菌耐药性分析

杨 政,袁 喆,李崇智,任玉涵 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院感染科,重庆市传染病寄生虫病学重点实验室)

[摘要] **目的** 分析重庆医科大学附属第一医院2009年1月至2011年12月分离的铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药性,为临床合理治疗提供依据。**方法** 采用纸片扩散法,以CLSI2010年标准判断临床分离株的敏感性,分析采用WHONET5.4及SPSS 18.0统计软件。**结果** 3年来共分离出铜绿假单胞菌853株,其中多重耐药铜绿假单胞菌165株,占19.3%。2011年较2009年,分离出的铜绿假单胞菌对阿米卡星、头孢他啶、头孢哌酮、环丙沙星的耐药率分别由17.8%、25.8%、77.9%、28.2%下降至11.9%、12.8%、25.9%、23.1%;对亚胺培南、β-内酰胺酶抑制剂复合物的耐药率分别由2009年的14.7%、5.3%～11.7%上升至2011年的22.5%、12.2%～14.4%。ICU多重耐药铜绿假单胞菌的检出率明显高于非ICU,且其在ICU与非ICU的检出率均有下降。多重耐药铜绿假单胞菌对头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮耐药率分别由2009年的61.9%、57.1%、100%下降至2011年的39.0%、51.2%、70.7%;对亚胺培南、β-内酰胺酶抑制剂复合物的耐药率分别从2009年的33.3%、33.3%～35.7%上升至2011年的58.5%、43.9%～46.3%。**结论** 该三甲医院多重耐药铜绿假单胞菌对亚胺培南和β-内酰胺酶抑制剂复合物的耐药率,2011年较2009年明显上升,加强细菌耐药性监测和抗菌药物分级管理,以利于指导临床合理使用抗菌药物及减少和控制细菌耐药的发生。

[关键词] 铜绿假单胞菌;耐药性;多重耐药;重症监护室
[中图法分类号] R378.99⁺1;R181.35;R915 [文献标志码] A

Resistance surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* in a chongqing Grade AAA hospital from 2009 to 2011

Yang Zheng, Yuan Zhe, Li Chongzhi, Ren Yuhan (Key Laboratory of Infectious and Parasitic Diseases in Chongqing, Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the drug resistance of clinical isolates of *P. aeruginosa* from Jan. 2009 to Dec. 2011, and provide a reference for clinical treatment. **Methods** Disk diffusion test was used to study the antimicrobial susceptibility. Results were evaluated on the basis of CLSI 2010. WHONET 5.4 and SPSS l8.0 were used to analyze the data. **Results** During the past 3 years, 835 strains of *P. aeruginosa* were separated from all kinds of clinical samples, including 165 strains of multiple drug-resistant *P. aeruginosa*, which accounted for 19.3%. The resistance rates of the isolated strains of *P. aeruginosa* to amikacin, ceftazidime, cefoperazone, ciprofloxacin was decreased from 17.8%, 25.8%, 77.9%, and 28.2% in 2009 to 11.9%, 12.8%, 25.9%, and 23.1% in 2011, respectively. And its resistance rates to imipenem, beta-lactamase inhibitors composite was increased from 14.7%, 5.3% to 11.7% in 2009 to 22.5%, 12.2% to 14.4% in 2011. The detection rate of multiple drug-resistant *P. aeruginosa* in the ICU was found significantly higher than that in the non-ICU, and the isolated strains of multiple drug-resistant *P. aeruginosa*, both from ICU and non-ICU, their detection rates were decreased. Compared with the resistance rates of multiple drug-resistant *P. aeruginosa* to ceftazidime, cefepime and cefoperazone in 2009, the resistance rates in 2011 were reduced from 61.9%, 57.1%, and 100% to 39.0%, 51.2%, and 70.7%, respectively. And the resistance rates to imipenem, beta-lactamase inhibitors composite in 2011 rose from 33.3%, 33.3% to 35.7% in 2009 to 58.5%, 43.9% to 46.3%, respectively. **Conclusion** The resistance rates of drug-resistant *P. aeruginosa* in our hospital to imipenem and beta-lactamase inhibitors composite are significantly higher in 2011 than in 2009.

[基金项目] 重庆市自然科学基金(CSTC2009BB5061);人事部科研基金(09958013)
[通信作者] 袁 喆,电话:(023)89012430,E-mail:yuanzhe-1030@163.com

The monitoring of antibiotic resistance and the management of antibactics grading system should be strengthened, so as to help guide the rational use of antimicrobials clinically, reduce and control the occurrence of bacterial resistance.

[**Key words**] *Pseudomonas aeruginosa*; antibiotic resistance; multi-drug-resistant; intensive care units

Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2009BB5061) and the Scientific Research Foundation of Ministry of Human Resource (09958013). Corresponding author: Yuan Zhe, Tel: 86-23-89012430, E-mail: yuanzhe-1030@163.com

铜绿假单胞菌是一种非发酵革兰阴性杆菌,为医院感染最常见的条件致病菌之一。其致病能力强,在免疫缺陷、烧伤、肺囊性纤维化、嗜中性粒细胞减少症等患者中,可导致严重、致死的感染[1]。临床上多重耐药铜绿假单胞菌感染十分普遍,多重耐药铜绿假单胞菌的出现限制了临床医生对抗菌药物的选择,并且和患者死亡率、医疗费用增加关系密切[2]。为了解医院内铜绿假单胞菌的感染分布及耐药性变迁,现对重庆医科大学附属第一医院2009年1月至2011年12月住院患者送检标本中分离出的铜绿假单胞菌的分布特征及耐药性进行回顾性研究。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

菌株来源于该院2009年1月至2011年12月住院患者的痰液、尿液、血液、脓液、分泌物、渗出物、胆汁及其他标本共853株,剔除同一患者同一部位重复分离菌株。常规分离菌株,采用VITEK 2 compact全自动细菌鉴定仪进行生化鉴定并保存。

1.2 药敏试验

采用纸片琼脂扩散法。药敏纸片为英国Oxoid公司产品,培养基所用的MH琼脂为杭州天和微生物试剂有限公司提供。选用12种抗菌药物包括头孢他啶、哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、头孢哌酮、氨曲南、美洛西林、环丙沙星、阿米卡星、庆大霉素、亚胺培南等做药敏实验。药敏实验结果严格按照美国CLSI 2010年版判断标准执行,质控菌为铜绿假单胞菌ATCC 27853。

1.3 多重耐药铜绿假单胞菌的筛选

分离出的铜绿假单胞菌至少对氨基糖苷类、氟喹诺酮类、β-内酰胺类、碳青霉烯类中3类或以上抗菌药物同时耐药判定为多重耐药铜绿假单胞菌。

1.4 统计学方法

采用WHONET 5.4软件,SPSS 18.0软件分析,统计方法为χ^2检验。

2 结果

2.1 菌株来源及科室分布

3年来该院从临床标本中共分离出853株铜绿假单胞菌,其中ICU有295株,占34.6%;非ICU主要包括内科病房、外科病房、其他病房等共有558株,占65.4%(图1)。菌株来源中,痰液检出率最高为70.3%,其次为分泌物、尿液、其他、血液、脓液、渗出物,胆汁检出率最低为1.7%,见表1。

表1 2009-2011年铜绿假单胞菌临床标本来源及构成比

标本来源	2009年		2010年		2011年		总计	
	菌株数	构成比	菌株数	构成比	菌株数	构成比	菌株数	构成比
痰液	116	71.0%	270	73.0%	214	66.9%	600	70.3%
血液	6	3.7%	6	1.6%	9	2.8%	21	2.5%
尿液	8	4.9%	27	7.3%	27	8.4%	62	7.3%
脓液	6	3.7%	4	1.1%	9	2.8%	19	2.2%
分泌物	14	8.6%	32	8.6%	30	9.4%	76	8.9%
渗出物	6	3.7%	5	1.4%	4	1.2%	15	1.8%
胆汁	0	0	9	2.4%	6	1.9%	15	1.7%
其他	7	4.4%	17	4.6%	21	6.6%	45	5.3%
总计	163	100%	370	100%	320	100%	853	100%

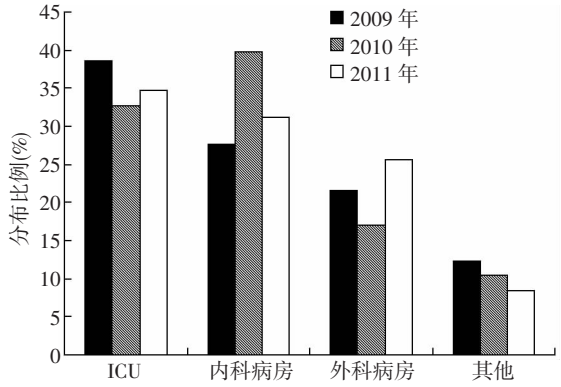


图1 重庆某三甲医院2009-2011年临床分离铜绿假单胞菌科室分布情况

2.2 3年来该院铜绿假单胞菌耐药变迁

3年来该院铜绿假单胞菌对各种抗菌药物的耐药率各不相同。由表2可见,2009-2011年期间,铜绿假单胞菌对阿米卡星、氨曲南、头孢哌酮的耐药率逐年下降,其耐药率分别从2009年的17.8%、32.5%、77.9%下降至2011年的11.9%、23.8%、25.9%。2011年较2009年耐药率下降的有庆大霉素、头孢他啶、环丙沙星、头孢吡肟,其耐药率分别从2009年的32.5%、25.8%、28.20%、20.9%下降至24.7%、12.8%、23.1%、14.7%。3年来,铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率呈上升趋势,其耐药率从2009年的14.7%上升至2011年的22.5%。对美洛西林、哌拉西林的耐药率而言,2009年与2011年比较变化不大。2010年较2009年,铜绿假单胞菌对庆大霉素、头孢他啶、环丙沙星、头孢吡肟的耐药率略有上升,分别由2009年的32.5%、25.8%、28.2%、20.9%上升至2010年的36.8%、28.6%、33.2%、22.4%。对β-内酰胺酶抑制剂复合物哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦的耐药率,2011年较2009年亦略有增加,分别从2009年的5.3%、11.7%增至2011年的14.4%、12.2%。

表 2 2009 –2011 年重庆某三甲医院铜绿假单胞菌耐药率分析[例(%)]

抗菌药物	2009 年 (n=163)	2010 年 (n=370)	2011 年 (n=320)	合计 (n=853)
阿米卡星	17.8(29)	15.7(58)	11.9(38)	14.7(125)
庆大霉素	32.5(53)	36.8(136)	24.7(79)	31.4(268)
哌拉西林/他唑巴坦	5.3(25)	20.3(75)	14.4(46)	17.1(146)
头孢哌酮/舒巴坦	11.7(19)	22.7 (84)	12.2(39)	16.6(142)
头孢他啶	25.8(42)	28.6(106)	12.8(41)	22.2(189)
环丙沙星	28.2(46)	33.2(123)	23.1(74)	28.5(243)
头孢吡肟	20.9(34)	22.4(83)	14.7(47)	19.2(164)
氨曲南	32.5(53)	30.8(114)	23.8(76)	28.5(243)
美洛西林	23.9(39)	29.7(110)	25.6(82)	27.1(231)
亚胺培南	14.7(24)	26.8(99)	22.5(72)	22.9(195)
头孢哌酮	77.9(127)	47.6(176)	25.9(83)	35.5(303)
哌拉西林	26.4(43)	35.4(131)	23.8(76)	29.3(250)

2.3 3 年来多重耐药铜绿假单胞菌所占比例的比较

2009 –2011 年该院多重耐药铜绿假单胞菌的所占比例分别为 25.8%(42/163)、22.2%(82/370)、12.8%(41/320),多重耐药铜绿假单胞菌菌株数占铜绿假单胞菌总株数的 19.3%(165/853)。3 年来多重耐药铜绿假单胞菌的所占比例有差异,经统计分析 χ^2 值为 14.94,$P<0.01$,其中 2010 年与 2009 年比较,χ^2 值为 0.82,$P>0.05$,无统计学差异;2011 年分别与 2009、2010 年比较,经统计分析 χ^2 值分别为 12.73、10.24,均 $P<0.01$,提示多重耐药铜绿假单胞菌所占比例,2011 年较 2009、2010 年 2 年均有下降。

2.4 ICU 与非 ICU 多重耐药铜绿假单胞菌检出率比较

ICU 中 3 年来多重耐药铜绿假单胞菌的检出率依次为:38.0%、28.0%、18.9%,其中 2010 年分别与 2009、2011 年比较,均 $P>0.05$;2011 年与 2009 年比较,χ^2 值为 7.66,$P<0.01$,提示 ICU 中 2011 年检出率较 2009 年检出率要低。非 ICU 中 3 年来多重耐铜绿假单胞菌的检出率依次为:18.0%、18.9%、9.6%,其中 2011 年分别与 2009、2010 年比较,均 $P<0.05$;2009 年与 2010 年比较,χ^2 值为 0.04,$P>0.05$,由此可见,非 ICU 中 2011 年检出率明显低于前 2 年。因此,不论 ICU 与非 ICU 多重耐药铜绿假单胞菌检出率,2011 年较前 1 年或 2 年均有下降。3 年来 ICU 中多重耐药铜绿假单胞菌的检出率与非 ICU 比较,均有统计学差异($P<0.05$),提示 ICU 多重耐药铜绿假单胞菌检出率均高于非 ICU。

2.5 3 年来多重耐药铜绿假单胞菌对临床常用抗菌药物耐药率比较

由表 3 可见,2009、2010、2011 年该院分离的多重耐药铜绿假单胞菌分别对亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶耐药率最低;对环丙沙星耐药率最高,3 年来耐药率均为 100%。其中多重耐药铜绿假单胞菌对头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮的耐药率呈下降趋势,其耐药率分别由 2009 年的 61.9%、57.1%、100% 下降至 2011 年的 39.0%、51.2%、70.7%。对阿米卡星、庆大霉素、氨曲南的耐药率变化不明显,但其耐药率很高,均大于 54.8%。对美洛西林、哌拉西林的耐药率逐年上升,分别由 2009 年的 47.6%、64.3% 上升至 2011 年的 63.4%、73.2%。对亚胺培南的耐药率亦逐年增加,从 2009 年的 33.3% 增加至 2011 年的 58.5%。对含 β-内酰胺酶抑制剂的哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦的耐药率均在 33.3% 以上,其耐药率分别由 2009 年的 35.7%、33.3%,上升至 2011 年的 46.3%、43.9%。

表 3 2009 –2011 年重庆某三甲医院多重耐药铜绿假单胞菌耐药率分析[例(%)]

抗菌药物	2009 年(n=42)	2010 年(n=82)	2011 年(n=41)
阿米卡星	27(64.3)	45(54.9)	28(68.3)
庆大霉素	42(100.0)	81(98.8)	40(97.6)
哌拉西林/他唑巴坦	15(35.7)	42(51.2)	19(46.3)
头孢哌酮/舒巴坦	14(33.3)	40(48.8)	18(43.9)
头孢他啶	26(61.9)	56(68.3)	16(39.0)
环丙沙星	42(100.0)	82(100.0)	41(100.0)
头孢吡肟	24(57.1)	41(50.0)	21(51.2)
氨曲南	23(54.8)	59(72.0)	24(58.5)
美洛西林	20(47.6)	52(63.4)	26(63.4)
亚胺培南	14(33.3)	47(57.3)	24(58.5)
头孢哌酮	42(100.0)	68(82.9)	29(70.7)
哌拉西林	27(64.3)	63(76.8)	30(73.2)

3 讨论

铜绿假单胞菌是医院感染的主要条件致病菌,在危重病和免疫缺陷患者中多见,据文献[3]报道在医院感染中,铜绿假单胞菌感染在肺部感染中占第 2 位,在泌尿系感染中占第 3 位,在菌血症中占第 8 位。研究[4]表明,多重耐药铜绿假单胞菌感染患者,其病死率及治疗费用要明显高于敏感铜绿假单胞菌感染患者。合理的抗菌药物剂量和给药间隔时间,有利于改善铜绿假单胞菌感染患者的临床预后[5]。

3 年来该院从临床标本中共分离出 853 株铜绿假单胞菌,其中痰液标本检出率最高,占 70.3%,提示呼吸道仍然是铜绿假单胞菌院内感染的主要部位。2009 –2011 年,多重耐药菌所占比例为 12.8% ~25.8%,与 2010 年 CMSS 所报道的结果 22.2% 相近[6]。本研究显示 ICU 内铜绿假单胞菌的检出率为 34.6%,检出率要高于非 ICU,且 3 年来 ICU 中多重耐药铜绿假单胞菌检出率亦明显高于非 ICU。有效的经验性抗菌治疗,能提高铜绿假单胞菌感染治疗的成功率,准确的细菌耐药性监测资料又能够优化经验性抗菌治疗并减少感染患者的病死率[7]。因此,医院管理部门及健康卫生系统应加强对 ICU 细菌耐药模式的监控。

从表 2 的数据分析可得出该院铜绿假单胞菌对临床常用抗菌药物的耐药率,2010 年与 2009 年相比略有上升;2011 年与 2010 年相比,耐药率明显下降。2009 年该院铜绿假单胞菌耐药监测结果与 2009 年中国 CHINET 耐药监测结果接近[8]。2011 年该院铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药率整体水平要低于 2009 年中国 CHINET 铜绿假单胞菌耐药监测结果[8],这可能与该院自 2011 年起加强了对抗菌药物使用的管理,并采取了抗菌药物临床应用分级管理办法,加强院感各项防控措施有关。此外,该院铜绿假单胞菌对阿米卡星的耐药率最低,为 14.7%,与文献[9]报道基本一致,这可能与阿米卡星对细菌产生的氨基糖苷类修饰

酶不敏感有关,以及近年来该院对该药的使用量明显减少关系密切,并提示阿米卡星可用于铜绿假单胞菌感染患者的治疗。

铜绿假单胞菌因具有很高的固有耐药特性和快速获得性耐药能力,且抗菌药物的过度、不合理地使用等均可导致耐药铜绿假单胞菌,尤其是多重耐药铜绿假单胞菌的出现,因此该细菌的出现将是全世界公共卫生所面临的最严峻的问题之一。铜绿假单胞菌的耐药机制主要包括产β-内酰胺酶、外排泵的产生、细胞外膜的渗透障碍、作用靶位的改变等,而多重耐药铜绿假单胞菌耐药通常是上述不同耐药机制的联合所致[10]。

3年来该院铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率为14.7%~26.8%,低于2010年中国CHINET 30.8%的监测结果[11]。但该院多重耐药铜绿假单胞菌耐药率整体水平较高,2011年高达58.5%,这可能与该院亚胺培南的广泛使用,尤其在ICU内使用比例较高有关。临床医师在治疗铜绿假单胞菌所致感染疾病时,必须认真分析细菌耐药谱,谨慎使用碳青霉烯类抗菌药物,建议只有在铜绿假单胞菌对其他抗菌药物均耐药或多种病原菌混合感染时,才考虑使用亚胺培南,而且在使用该药之前应进行细菌培养和药敏实验,以便尽早发现耐药株。

本研究还显示,3年来该院铜绿假单胞菌对阿米卡星、头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率均不超过30%,因此,对非多重耐药铜绿假单胞菌所致感染,推荐使用上述抗菌药物。该院多重耐药铜绿假单胞菌对β-内酰胺酶抑制剂复合物哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦的耐药率依次为35.7%~51.2%、33.3%~51.2%,对4代头孢菌素头孢吡肟的耐药率为50.0%~57.1%,对亚胺培南的耐药率为33.3%~58.5%,所以,对多重耐药铜绿假单胞菌所致感染,建议根据药敏实验结果选择抗菌药物,必要时可选用2种或以上有效药物联合使用。

3年来该院铜绿假单胞菌对环丙沙星的耐药率为23.1%~33.2%,略高于2010年中国CHINET的监测结果22.4%[11]。环丙沙星对铜绿假单胞菌耐药基因的选择能力要强于氨基糖苷类、碳青霉烯类及其他β-内酰胺类等抗菌药物,且更容易诱导氟喹诺酮类耐药的铜绿假单胞菌对其他抗菌药物耐药[12],其耐药机制主要是与氟喹诺酮类相关的靶酶基因区域发生了一个或更多的点突变,或者与细菌细胞膜渗透性改变有关[13]。因此,根据耐药监测结果合理使用抗菌药物,有利于减少细菌耐药的产生。

综上所述,该院铜绿假单胞菌对目前临床常用的抗菌药物耐药率仍高,其中多重耐药铜绿假单胞菌对亚胺培南和β-内酰胺酶抑制剂复合物的耐药率亦较高。鉴于此,临床上需要更加注重预防和治疗铜绿假单胞菌感染策略。同时应对铜绿假单胞菌耐药机制进行研究,以便更好地指导发展新的更有效的抗菌药物或新的治疗策略来解决目前的耐药问题。加强对细菌耐药性的监测和抗菌药物分级制度的管理,严格掌握抗菌药物使用的指针,促使更有效和合理地使用抗菌药物,加强ICU的医院感染控制措施,对预防和控制多重耐药菌和泛耐药菌的产生和传播意义重大。

参考文献:

[1] Driscoll J A, Brody S L, Kollef M H. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections[J]. Drugs, 2007, 67(3): 351-368.

[2] Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, *et al*. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(1): 43-48.

[3] Gaynes R, Edwards J R. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(6): 848-854.

[4] Garnica M, Maiolino A, Nucci M. Factors associated with bacteremia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Braz J Med Biol Res, 2009, 42(3): 289-293.

[5] Osmon S, Ward S, Fraser V J, *et al*. Hospital mortality for patients with bacteremia due to staphylococcus aureus or *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Chest, 2004, 125(2): 607-616.

[6] 王辉, 赵春江, 王占伟, 等. 2010年CMSS对革兰阴性杆菌耐药性监测报告[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(10): 897-904.

[7] Ibrahim E H, Sherman G, Ward S, *et al*. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting[J]. Chest, 2000, 118(1): 146-155.

[8] 张祎博, 倪语星, 孙景勇, 等. 2009年中国CHINET铜绿假单胞菌细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(6): 436-440.

[9] 田文广, 黄文祥, 贾蓓, 等. 腹腔感染革兰阴性细菌耐药性临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(21): 2235-2239.

[10] Zavascki A P, Carvalhaes C G, Picao R C, *et al*. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and Acinetobacter baumannii: resistance mechanisms and implications for therapy[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(1): 71-93.

[11] 朱德妹, 汪复, 胡付品, 等. 2010年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2011,11(5):321-329.

[12] Karlowsky J A, Draghi D C, Jones M E, *et al*. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and Acinetobacter baumannii from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(5): 1681-1688.

[13] Ali S Q, Zehra A, Naqvi B S, *et al*. Resistance pattern of ciprofloxacin against different pathogens[J]. Oman Med J, 2010, 25(4): 294-298.

(**收稿**:2012-06-04;**修回**:2012-07-25)

(编辑 王 红)