

2013—2017 年耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌感染情况调查及耐药性变迁

福建医科大学附属南平第一医院检验科（南平 353000） 高世华 池细倮 李国玉 吴文辉

【摘要】 目的 了解耐碳青霉烯铜绿假单胞菌（CRPA）医院感染特点及耐药性变迁规律，为临床合理用药提供参考。**方法** 回顾性分析 2013—2017 年我院 CRPA 感染者临床资料、细菌检验结果。**结果** 共检出铜绿假单胞菌（PAE）2 204 株（10.31%），其中 CRPA 155 株（7.03%），CRPA 占比 5 年分别为：10.67%、17.70%、6.70%、4.85% 和 4.96%；CRPA 感染者中男性 66.5%；患者年龄段分布：>60 岁 57.4%、36~60 岁 35.5%、15~35 岁 5.2%、0~14 岁 1.9%；科室分布：ICU 28.4%、神经外科 27.7%、呼吸内科 16.8%；标本分布：痰 82.6%；创口 7.1%；TOB、GEN、CIP、LEV、FEP、CAZ、PIP、TZP 5 年中耐药性持续较高水平；AKN 耐药率 5 年分别为：37.5%、22.5%、8.6%、5.6%、3.6%；氨基甙类药物间的耐药率比较：AKN 13.55%、TOB 22.43%、GEN 26.62%（ $\chi^2=8.324$ ， $P=0.016$ ），三、四代头孢菌素间比较：CAZ 31.17%、FEP 30.32%（ $\chi^2=0.026$ ， $P=0.872$ ），喹诺酮类药物间比较：CIP 36.13%、LEV 42.48%（ $\chi^2=1.304$ ， $P=0.254$ ），PIC 与其酶抑制剂复合药比较：PIC 39.07%、TZP 37.01%（ $\chi^2=0.137$ ， $P=0.711$ ）。**结论** 近 5 年来 CRPA 构成比有逐年下降趋势。应加强对老年患者等易感人群管理和 ICU、神经外科、呼吸内科的院感监测，制定有效的下呼吸道、创口的预防感染方案。AKN 是临床治疗 CRPA 感染的较好选择。

【关键词】 铜绿假单胞菌；碳青霉烯类；构成比；耐药性

【中图分类号】 R446.5 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2018)06-0035-05

Investigation on the prevalence and drug resistance of CRPA from 2013 to 2017 GAO Shihua, CHI Xidi, LI Guoyu, WU WenHui. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated First Hospital of Nanping, Fujian Medical University, Nanping, Fujian 353000, China

【Abstract】 Objective To understand the characteristics of nosocomial infection and drug resistance change of carbapenem resistant pseudomonas aeruginosa (CRPA) to provide reference for clinical rational use of antibiotics. **Methods** The clinical data and bacterial examination results of CRPA infected patients in a major general hospital in 2013-2017 years were analyzed retrospectively. **Results** A total of 2204 strains of Pseudomonas aeruginosa (PAE) were detected, forming a ratio of 10.31%；155 strains of CRPA were detected and the proportion of CRPA/PAE is 7.03%，the proportion of CRPA for 5 years were 10.67%，17.70%，6.70%，4.85% and 4.96%，respectively；66.5% CRPA infected patients were male；57.4% cases were >60 years，35.5% cases were 36-60 years, 5.2% cases were 15-35 years and 1.9% cases were 0-14 years if patients were distributed by age；CRPA. Department Distribution: 28.4% cases were from ICU, 27.7% cases were from department of neurosurgery and 16.8% cases were from respiratory medicine if CRPA patients were distributed by departments；82.6% specimens were sputum；and 7.1% specimens were from wound. In the past 5 years, drug resistance against TOB, GEN, CIP, LEV, FEP, CAZ,

基金项目：福建省南平市科技计划项目（N2013Y01-1）

PIP and TZP were maintained at high level. The resistance rates to AKN were 5, 37.5%, 22.5%, 8.6%, 5.6% and 3.6%, respectively, for the past 5 years. Comparison of drug resistance rates among aminoglycosides: AKN 13.55%, TOB 22.43%, GEN 26.62% ($\chi^2 = 8.324$, $P = 0.016$). Comparison between the third and fourth generation cephalosporin: CAZ 31.17%, FEP 30.32% ($\chi^2 = 0.026$, $P = 0.872$), quinolones, CIP 36.13%, LEV 42.48% ($\chi^2 = 1.304$, $P = 0.254$), PIC and enzyme inhibitors: PIC 39.07%, TZP 37.01% ($\chi^2 = 0.137$, $P = 0.711$). **Conclusion** In the last 5 years, the composition ratio of CRPA has been declining by year. In order to reduce the risk of CRPA infection, it is necessary to strengthen the management of the elderly and other susceptible people, strengthen the monitoring of hospital infection in ICU, department of neurosurgery and respiratory medicine, and establish an effective infection prevention program for the lower respiratory tract and the wound. AKN is a better choice for clinical treatment of CRPA infection.

【Key words】 pseudomonas aeruginosa; carbapenems; constituent ratio; drug resistance

耐碳青霉烯铜绿假单胞菌 (carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa, CRPA) 是医院感染控制部门重点监控的多重耐药菌之一。本文对我院 2013—2017 年 CRPA 感染特点及耐药性变迁作回顾性分析, 旨在为临床合理使用抗菌药物提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象: 2013—2017 年, 我院的医院感染患者细菌检验为 CRPA 阳性的病例。医院感染诊断依据国家卫生计生委《医院感染诊断标准 (试行)》; CRPA 判断参照 CLSI 标准: 对亚胺培南 (IPM) 或美罗培南 (MEM) 的 MIC $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ 的铜绿假单胞菌 (PAE)。

1.2 方法: 1) 仪器与试剂: VITEK 2 COMPACT 微生物分析仪、Bact/Alert 120 血培养仪、相关微生物鉴定卡及药敏卡 (法国生物-梅里埃公司); 哥伦比亚羊血平板 (贝瑞特生物技术有限责任公司, 郑州)。2) 细菌培养、鉴定及药敏试验: 细菌培养、分离参照《全国临床检验操作规程 (第 4 版)》。采用 VITEK 2 COMPACT 微生物分析仪进行细菌鉴定、药敏试验。ATCC 菌株: ATCC 25922、ATCC 25923、ATCC 27853; 药敏试验结果判读按照 CLSI 标准。

1.3 统计学分析: 应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5 年医院感染及构成比变迁: 2013—2017 年共送检住院病人的感染性标本 137 876 份, 检出不重复致病菌 21 373 株, 阳性率平均 15.50%; 其中 PAE 共 2 204 株, 构成比平均 10.31%; CRPA 共 155 株, CRPA/PAE 占比平均 7.03%。详见表 1。

2.2 性别与年龄分布特征: 155 例 CRPA 患者中男 103 例 (66.5%), 女 52 例 (33.5%)。年龄段

分布: > 60 岁, 57.4% (89/155); 36 ~ 60 岁, 35.5% (55/155); 15 ~ 35 岁, 5.2% (8/155); 0 ~ 14 岁, 1.9% (3/155)。

表 1 2013—2017 年致病菌检出率、PAE 和 CRPA 构成比 (例, %)

年份	标本	致病菌	检出率	PAE	PAE/致病菌	CRPA	CRPA/PAE
2013	20 457	2 419	11.82	150	6.20	16	10.67
2014	21 237	2 251	10.60	226	10.04	40	17.70
2015	30 332	4 487	14.79	522	11.63	35	6.70
2016	34 947	5 666	16.21	742	13.10	36	4.85
2017	30 903	6 550	21.20	564	8.61	28	4.96

2.3 病区分布特点: 10 个病区均有 CRPA 感染者, 其中 ICU 构成比 28.4%、神经外科 27.7%、呼吸内科 16.8%。具体见表 2。

表 2 CRPA 感染患者病区分布 (%)

科别	株数	构成比	科别	株数	构成比
ICU	44	28.4	普外科	2	1.3
神经外科	43	27.7	肾内科	2	1.3
呼吸内科	26	16.8	消化血液科	2	1.3
神经内科	7	4.5	泌尿外科	2	1.3
普外科二	5	3.2	内分泌科	1	0.6
烧伤整形科	5	3.2	感染性疾病	1	0.6
小儿科	3	1.9	干部病房	1	0.6
骨四肢创伤	3	1.9	心内科一	1	0.6
骨脊柱关节	3	1.9	胸心外科	1	0.6
普内科	2	1.3	肿瘤内科	1	0.6

2.4 标本分布特点: CRPA 感染标本痰的构成比 82.6% (128/155); 创口标本 7.1% (11/155)。具体见表 3。

2.5 常用抗菌药物耐药性变迁: 5 年中 CRPA 对常用抗菌药物耐药性的变迁有显著变化的有: 阿米卡星 (AKN)、妥布霉素 (TOB)、庆大霉素 (GEN)、环丙沙星 (CIP)、左氧氟沙星 (LEV),

表 3 CRPA 在感染标本的分布 (%)

标本	株数	构成比	标本	株数	构成比
痰	128	82.6	脓液	2	1.3
创口	11	7.1	胸水	1	0.6
胆汁	4	2.6	肺泡灌洗液	1	0.6
尿液	3	1.9	粪便	1	0.6
全血	3	1.9	腹腔积液	1	0.6

其中, 5 年中 CRPA 对 AKN 的耐药率分别为 37.5%、22.5%、8.6%、5.6%、3.6%; 无显著变化的有: 头孢吡肟 (FEP)、头孢他啶 (CAZ)、哌拉西林 (PIP)、哌拉西林/他唑巴坦 (TZP)。具体见表 4。

表 4 2013—2017 年 CRPA 对常用抗菌药物耐药率 (%)

年	AKN	TOB	GEN	FEP	CAZ	CIP	LEV	PIP	TZP
2013	37.5 (6/16)	33.3 (2/6)	56.3 (9/16)	50.0 (8/16)	50.0 (8/16)	62.5 (10/16)	75.0 (12/16)	56.3 (9/16)	62.5 (10/16)
2014	22.5 (9/40)	0.0 (0/10)	17.5 (7/40)	30.0 (12/40)	30.0 (12/40)	17.5 (7/40)	40.0 (16/40)	28.9 (11/38)	37.5 (15/40)
2015	8.6 (3/35)	3.7 (1/27)	5.7 (2/35)	25.7 (9/35)	28.6 (10/35)	25.7 (9/35)	22.9 (8/35)	31.4 (11/35)	34.3 (12/35)
2016	5.6 (2/36)	47.2 (17/36)	41.7 (15/36)	22.2 (8/36)	28.6 (10/35)	55.6 (20/36)	51.4 (18/35)	48.6 (17/35)	31.4 (11/35)
2017	3.6 (1/28)	14.3 (4/28)	29.6 (8/27)	35.7 (10/28)	28.6 (8/28)	35.7 (10/28)	39.3 (11/28)	40.7 (11/27)	32.1 (9/28)
χ^2 值	15.656	22.529	21.021	4.789	2.978	18.372	13.824	5.837	5.327
P 值	0.004	0.000	0.000	0.310	0.561	0.001	0.008	0.212	0.255

2.6 各氨基甙类药物药敏比较: 5 年的药敏结果比较显示, CRPA 对 3 种氨基甙类抗菌药物耐药性、敏感性变化有显著改变 (P 均 < 0.05), 耐药性从高到低为: GEN 26.62%、TOB 22.43%、AKN 13.55%。具体见表 5。

表 5 3 种氨基甙类药物间的药敏结果比较 (%)

敏感性	AKN	TOB	GEN	χ^2 值	P 值
S	77.42 (120/155)	75.70 (81/107)	64.94 (100/154)	6.825	0.033
I	9.03 (14/155)	1.87 (2/107)	8.44 (13/154)	5.824	0.054
R	13.55 (21/155)	22.43 (24/107)	26.62 (41/154)	8.324	0.016

2.7 三、四代头孢菌素药敏比较: 5 年的药敏结果比较显示, CRPA 对 FEP、CAZ 的耐药性、敏感性变化无显著改变 (表 6)。

表 6 三、四代头孢菌素的药敏比较 (%)

敏感性	CAZ	FEP	χ^2 值	P 值
S	44.16 (68/154)	46.45 (72/155)	0.164	0.685
I	24.68 (38/154)	23.23 (36/155)	0.089	0.765
R	31.17 (48/154)	30.32 (47/155)	0.026	0.872

2.8 喹诺酮类药物药敏比较: 5 年的药敏结果比较显示, CRPA 对 CIP、LEV 2 种喹诺酮类抗菌药物的耐药性、敏感性变化无显著改变 (表 7)。

表 7 2 种的喹诺酮类药物间药敏比较 (%)

敏感性	CIP	LEV	χ^2 值	P 值
S	50.3 (78/155)	45.1 (69/153)	0.842	0.359
I	13.5 (21/155)	12.4 (19/153)	0.087	0.768
R	36.1 (56/155)	42.4 (65/153)	1.304	0.254

2.9 PIC 与其酶抑制剂复合药 TZP 药敏比较: 5 年的药敏结果比较显示, CRPA 对哌拉西林与其酶抑制剂复合药的耐药性、敏感性变化无显著改变 (表 8)。

表 8 PIC 与 TZP 的药敏比较 (%)

敏感性	PIP	TZP	χ^2 值	P 值
S	33.77 (51/151)	38.31 (59/154)	0.681	0.409
I	27.15 (41/151)	24.68 (38/154)	0.244	0.622
R	39.07 (59/151)	37.01 (57/154)	0.137	0.711

3 讨论

铜绿假单胞菌属于非发酵菌, 广泛存在于自然界及医院环境中, 也是人消化道、上呼吸道、泌尿道及皮肤等部位的常见定植菌, 是重要的医院内感染病原菌。近年来, 在国家及各医疗机构的严格管控下 PAE 感染率有逐年下降趋势。本文结果说明, 虽然近 5 年总医院感染病原检出率达 15.50%, 但 PAE 构成比无上升趋势, 5 年内共检出 PAE 2 204 株, 构成比 10.31%, 与全国 2005—2014 年 PAE 感染情况的监测报告及 2015 年全国细菌耐药监测报告一致^[1-2]。CRPA 由于具广泛的交叉耐药特性, 感染患者治疗困难而成为医院感染控制部门重点监

控的对象,5 年共检出 CRPA 155 株,占 PAE 总数的 7.03%,明显低于张祎博等报告的 31.8%,及全国细菌耐药监测网报告的 22.4%^[1-2]。CRPA/PAE 占比 5 年中呈明显的逐年下降趋势,从 2014 年的 17.70%降至 2017 年的 4.96%,这与陈肖华等报道的较一致^[3]。

调查显示,CRPA 感染患者中以男性为主,占到 66.5%。年龄段分布上,以 >60 岁的老年患者居多,占 57.4%;36~60 岁年龄段的中年患者次之,占 35.5%。老年患者常伴生理或病理性免疫力下降,且多患有糖尿病、高血压、慢性呼吸道感染等慢性消耗性疾病而成为 CRPA 的易感人群。院内感染控制部门应将老年患者,尤其男性老年患者列为防控 CRPA 感染的重点对象。CRPA 感染患者在病区分布上较为集中,来自 ICU 的患者占 28.4%、神经外科的占 27.7%、呼吸内科的占 16.8%。有研究表明,先前应用碳青霉烯类药物、留置鼻饲管、留置 PCC 和机械通气等是 CRPA 感染的危险因素^[4]。提示,应加强对 ICU、神经外科病房中长期卧床、昏迷的重病人、长时间应用机械通气术、各种留置引流术、留置鼻饲管应用的患者,以及长时间联合或单独应用亚胺培南、美罗培南等碳青霉烯类药物的住院患者的管理,这对降低 CRPA 感染有重要意义。呼吸内科的患者易感与患者患有的呼吸系统如肺结核、慢支、慢阻肺等慢性基础病关系密切。本调查显示,下呼吸道是住院患者 CRPA 医院感染的最常见的部位,CRPA 在感染标本分布中痰的构成比达 82.6%。研究表明,患有结构性肺病如支气管扩张症、慢阻肺、肺囊性纤维化,及气管黏膜屏障损伤、口服糖皮质激素等的患者,是 PAE 下呼吸道感染的重要易感人群^[5]。本文创口标本构成比为 7.1%,居第 2 位,提示加强创口管理可能降低患者感染 CRPA 的风险。

CRPA 由于携带金属酶基因或(和)外膜孔蛋白 oprD2 基因等使得具有多种耐药机制,对常见抗菌药物耐药性严重,本研究显示,CRPA 对常见的 9 种抗菌药物耐药性范围为 13.55%~42.48%,其 5 年来对 TOB、GEN、CIP、LEV 的耐药性变化有显著改变(但无趋势性),对 FEP、CAZ、PIP、TZP 的耐药性变化无显著变化,而对 AKN 的耐药性呈明显下降趋势,5 年耐药率分别为 37.5%、22.5%、8.6%、5.6%、3.6%。这与文献报道结果一致^[6-7]。

3 种氨基甙类抗菌药物中 CRPA 对 AKN 的耐

药率最低,为 13.55%,明显优于 TOB、GEN,与传统认为氨基糖苷类抗生素中 TOB 对铜绿假单胞菌作用最强的观点不一致。且 AKN 临床不良反应相对其同类抗菌药物较低,是临床治疗 CRPA 感染较好的选择。CRPA 对三、四代头孢菌素 CAZ、FEP 的耐药率较高,分别达 31.17%、30.32%,且两种药物耐药性相差无显著性,与曾章锐等^[8]报道的较一致,可能与 CRPA 的 KPC、PSE-1、mexAB-OprM、mexCD-OprJ 等耐药基因表达亢进有关。提示,不宜单独应用这两种抗菌药物治疗 PAE 感染,四代头孢菌素 FEP 并不会优于 CAZ。CRPA 对 CIP 和 LEV 2 种新喹诺酮类抗菌药物的耐药率较高,均达 36%以上,而且有台湾学者对近 11 年(2000—2010 年)临床分离的 164 株 CRPA 与非 CRPA 进行 1:1 比对分析,发现既往应用氟喹诺酮类药物是 PA 的产生碳青霉烯酶的基因的危险因素($P=0.004$)^[9],提示临床慎用。抗假单胞菌青霉素 PIC 与其酶抑制剂复合药 TZP 的耐药率分别达 39.07%、37.01%,两种药物耐药性相差无显著性,与张祎博等^[1]报道的 26.6%、18.7%,TZP 的耐药率较 PIC 低的结论不一致。

综上所述,近 5 年来医院感染病原构成比中 CRPA 有明显的逐年下降趋势;应加强对老年患者等易感人群的管理;加强对 ICU、神经外科、呼吸内科的医院感染监测;制定有效的下呼吸道、创口 CRPA 的感染防控方案,可能降低住院患者感染 CRPA 的风险;CRPA 对 8 种常用抗菌药物的耐药率仍维持较高水平,且近 5 年来耐药性变化不大,CAZ 和 FEP、CIP 和 LEV、PIC 和 TZP 之间的耐药性相差无显著变化;3 种氨基甙类药物中 AKN 的耐药率较低,且呈逐年降低趋势,是临床治疗 CRPA 感染的较好的选择。

参考文献

- [1] 张祎博,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.
- [2] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,全国细菌耐药监测网. 2015 年全国细菌耐药监测报告 [J]. 中国执业药师, 2016, (3): 3-8.
- [3] 陈肖华,刘卫,蒋连强,等. 某院主要革兰阴性菌分布及耐药性 5 年动态变化 [J]. 中国感染杂志, 2016, 15 (4): 277-280.
- [4] 袁莉莉,丁百兴,沈震,等. 碳青霉烯类抗生素耐药铜绿假单胞菌感染的临床研究 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17 (2): 121-126.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感

- 染诊治专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37 (1): 9-15.
- [6] 李进, 胡韦维, 张峰领, 等. 重庆某三甲医院 2014—2016 年铜绿假单胞菌耐药表型及金属酶、外膜孔蛋白耐药基因型分析 [J]. 第三军医大学学报, 2017, 39 (22): 2200-2205.
- [7] 陆建福, 王伟, 李华信, 等. 2012—2015 年河南省 4 所医院铜绿假单胞菌分布及耐药性分析 [J]. 新乡医学院学报, 2017, 34 (11): 994-997.
- [8] 曾章锐, 王卫萍, 黄梅, 等. 临床分离的铜绿假单胞菌对头孢吡肟敏感性低于头孢他啶的机制研究 [J]. 检验医学, 2014, 29 (11): 1178-1183.
- [9] Lin KY, Lauderdale T L, Wang J T, et al. Carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2016, 49 (1): 52-59.