

铜绿假单胞菌对 β -内酰胺类抗生素的耐药性变迁

周秀珍, 刘建华, 孙继梅, 刘 勇

(中国医科大学附属盛京医院, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 调查某院铜绿假单胞菌对 β -内酰胺类抗生素的耐药性及其变迁, 为临床治疗铜绿假单胞菌感染提供参考依据。**方法** 分析 1999—2007 年分离的 2 127 株铜绿假单胞菌对 18 种 β -内酰胺类抗生素的药敏结果。**结果** 9 年来铜绿假单胞菌对 18 种 β -内酰胺类抗生素的耐药率逐年上升, 各年度差异有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。只有美罗培南、亚胺培南和头孢他啶的总耐药率 $< 30\%$ 。**结论** 铜绿假单胞菌对多种 β -内酰胺类抗生素耐药, 且耐药率逐年增加, 应当适当控制第三代头孢菌素和碳青霉烯类药物的使用, 以有效控制及延缓耐药株的产生。

[关键词] 铜绿假单胞菌; 抗生素; β -内酰胺类; 抗药性; 微生物

[中图分类号] R378.99⁺1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-9638(2010)01-0043-03

Change in drug-resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to β -lactam antibiotics

ZHOU Xiu-zhen, LIU Jian-hua, SUN Ji-mei, LIU Yong (Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the change in drug-resistance of *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) to β -lactam antibiotics in a hospital, so as to provide reference for treatment of *P. aeruginosa* infection. **Methods** Drug sensitivity tests of 2 127 strains of *P. aeruginosa* isolated from clinic between 1999—2007 to 18 kinds of antibiotics were analysed. **Results** Resistance of *P. aeruginosa* to 18 kinds of β -lactam antibiotics increased year by year during the past 9 years, there was significant difference between each year ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The total resistant rates to meropenem, imipenem and ceftazidime were below 30%. **Conclusion** *P. aeruginosa* was resistant to many kinds of β -lactam antibiotics, and resistant rate increased year by year, in order to control and slow down the emergence of the resistant strains, the use of third generation cephalosporins and carbapenems should be properly controlled.

[Key words] *Pseudomonas aeruginosa*; antibiotic; β -lactams; drug resistance, microbial

[Chin Infect Control, 2010, 9(1): 43-45]

铜绿假单胞菌是临床最常见的条件致病菌, 近年来由于第三代头孢菌素和碳青霉烯类抗生素在临床的广泛应用, 其对 β -内酰胺类抗生素的耐药性明显增加, 尤其是耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌造成的感染, 已成为临床抗感染治疗的棘手问题^[1]。为探讨本院铜绿假单胞菌对 β -内酰胺类抗生素的耐药状况及变化趋势, 笔者对本院连续 9 年临床标本分离出的铜绿假单胞菌资料进行了分析, 现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 菌株分离自本院 1999 年 1 月—

2007 年 12 月间临床送检的各类标本, 共 2 127 株, 同一患者同一部位 3 d 内重复分离株不重复计算。

1.2 细菌分离培养 按《全国临床检验操作规程》(第 3 版)进行细菌分离培养。

1.3 仪器与试剂 采用法国生物梅里埃公司生产的 API 鉴定系统及 VITEK-2 全自动微生物分析仪鉴定系统进行细菌鉴定; 药敏纸片为英国 Oxoid 公司产品; 培养基为法国 biomérieux 公司生产的 M-H 培养基。

1.4 药敏试验 采用纸片扩散法, 严格遵守美国临床实验室标准化研究所 (CLSI) 的操作方法, 以敏感

[收稿日期] 2008-09-18

[作者简介] 周秀珍(1963-), 女(汉族), 辽宁省阜新市人, 主管技师, 主要从事临床微生物学研究。

[通讯作者] 周秀珍 E-mail: zzzxw3050@sina.com

(S)、中介(I)、耐药(R)报告结果。耐药性判定遵循 CLSI 2007 年颁布的标准。

1.5 质控菌株 由卫生部临床检验中心提供的标准株。

1.6 统计学处理 所有数据采用 WHONET5.4 软件进行统计学分析。统计方法为 χ^2 检验。

2 结果

2.1 各年度铜绿假单胞菌构成比 1999—2007 年,铜绿假单胞菌分离株数逐年增加,各年度构成比见表 1。

表 1 不同年度铜绿假单胞菌在检出细菌中的构成比
Table 1 Constitutional ratios of *P. aeruginosa* of each year

	1999 年	2000 年	2001 年	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	合计
菌株数	101	107	127	169	216	244	305	354	504	2 127
构成比(%)	4.75	5.03	5.97	7.95	10.15	11.47	14.34	16.64	23.70	100.00

2.2 标本来源分布 铜绿假单胞菌主要分离自痰标本,构成比达 67.37%,余详见表 2。

表 2 铜绿假单胞菌标本来源分布

Table 2 Distribution of sample sources of *P. aeruginosa*

标本	菌株数	构成比(%)
痰	1 433	67.37
脓液	121	5.69
尿液	97	4.56
胸(腹)腔积液	90	4.23
妇科分泌物	84	3.95
胆汁	82	3.86
血液	72	3.38
切口分泌物	46	2.16
其他	102	4.80
合计	2 127	100.00

2.3 科室分布 铜绿假单胞菌主要分离自重症监护室(ICU),其次是神经外科、小儿呼吸急救及成人呼吸内科,详见表 3。

表 3 铜绿假单胞菌分离科室分布

Table 3 Distribution of departments isolated *P. aeruginosa*

科室	菌株数	构成比(%)
ICU	523	24.59
神经外科	463	21.77
小儿呼吸急救	351	16.50
成人呼吸内科	334	15.70
肾内	132	6.21
肿瘤科	130	6.11
其他科室	194	9.12
合计	2 127	100.00

2.4 耐药率 铜绿假单胞菌对 18 种 β -内酰胺类抗生素的动态耐药分析见表 4。在连续 9 年的耐药监测中,铜绿假单胞菌对 18 种 β -内酰胺类抗生素的耐药率呈逐年上升趋势,年度间均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 4 1999—2007 年铜绿假单胞菌对常用 β -内酰胺类抗生素的耐药率比较(%)

Table 4 Comparison in drug-resistant rates of *P. aeruginosa* to commonly used β -lactam antibiotics between 1999—2007 (%)

抗菌药物	1999 年	2000 年	2001 年	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	总耐药率
头孢克罗*	95.12(82)	96.74(92)	97.50(120)	98.40(125)	99.04(210)	99.53(240)	99.67(305)	99.71(350)	99.82(501)	98.39
头孢呋辛	95.45(88)	95.78(95)	96.06(127)	96.96(165)	98.54(206)	98.76(242)	99.00(301)	99.41(340)	100.00(502)	97.77
头孢西丁*	-	-	97.45(118)	97.47(158)	97.64(212)	98.21(224)	99.32(295)	99.43(348)	100.00(486)	98.50
氨苄西林	95.40(87)	97.02(101)	97.39(115)	98.75(161)	99.52(210)	99.57(235)	99.67(303)	100.00(352)	100.00(496)	98.61
头孢唑林*	94.62(93)	95.92(98)	98.27(116)	98.18(165)	98.54(206)	99.57(236)	99.01(302)	99.20(350)	99.60(502)	98.10
阿莫西林/克拉维酸*	95.00(100)	96.23(106)	95.28(127)	98.18(165)	98.60(215)	98.77(243)	99.01(303)	99.42(346)	99.59(498)	97.79
头孢噻肟	94.79(96)	93.40(106)	93.65(126)	90.91(165)	98.60(216)	96.67(240)	91.27(298)	97.71(349)	98.21(504)	95.02
头孢曲松	80.00(100)	87.73(106)	87.30(126)	90.30(165)	94.42(215)	95.47(243)	91.12(304)	92.94(354)	95.00(500)	90.48
氨曲南	43.40(97)	30.69(101)	31.20(125)	50.31(163)	63.43(216)	73.44(241)	63.82(304)	64.67(351)	67.66(504)	54.28
头孢哌酮	25.00(96)	24.53(106)	34.40(125)	50.60(166)	60.19(216)	57.20(243)	52.20(295)	63.56(354)	66.67(504)	48.26
头孢哌酮/舒巴坦	9.78(92)	10.47(105)	10.83(120)	24.26(169)	29.85(211)	40.83(240)	44.59(305)	49.44(354)	60.68(501)	31.19
哌拉西林	21.78(101)	15.69(102)	29.60(125)	48.48(165)	36.11(216)	38.93(244)	35.41(305)	54.67(353)	61.90(504)	38.06
哌拉西林/他唑巴坦	16.00(100)	16.19(105)	22.05(127)	25.59(168)	26.85(216)	30.17(242)	29.84(305)	49.28(349)	55.56(504)	30.17
头孢吡肟	-	-	15.71(121)	27.81(169)	47.19(214)	43.39(242)	39.67(305)	61.58(354)	65.28(504)	42.95
替卡西林/克拉维酸	1.98(101)	26.17(107)	36.51(126)	40.00(165)	40.93(215)	49.59(244)	44.41(304)	46.89(354)	60.71(504)	38.57
亚胺培南	14.58(96)	11.88(101)	7.38(122)	11.24(169)	33.95(215)	40.16(244)	32.56(304)	37.29(354)	53.77(504)	26.98
头孢他啶	16.83(101)	10.48(105)	14.17(127)	25.78(159)	37.50(216)	26.23(244)	35.19(304)	37.01(354)	48.61(504)	27.98
美罗培南	-	0.00(105)	2.40(125)	6.51(169)	32.41(216)	36.48(244)	23.36(304)	38.70(354)	46.43(504)	23.29

耐药包括 R+I; 括号中数据为实验菌株数; 各年度比较, * $P < 0.05$, 余均 $P < 0.01$

3 讨论

3.1 分布特点 铜绿假单胞菌在医院常分布于医务人员的手、医疗器械及桌椅表面、病房的空气中,因此是医院感染最常见的条件致病菌之一,也是 ICU 医院感染最常见的病原菌。可经常引起患者肺部感染、术后伤口感染、泌尿道感染等。有研究表明^[2],铜绿假单胞菌是引起医院获得性肺炎,尤其是 ICU 肺部感染的首位病原菌。本资料结果显示,铜绿假单胞菌以呼吸道感染为主,分离自痰标本的菌株占 67.37%。在科室分布中,主要来源于 ICU、神经外科、小儿及成人呼吸病房,造成这一结果的主要原因是这些病房的患者病情重,机体免疫力低下,基础疾病多,而抢救患者经常需要进行侵入性治疗如气管插管、留置尿管等,极易引起自身或交叉感染^[3];同时,为控制感染需长期大量使用高效广谱抗菌药物治疗,对药物敏感的铜绿假单胞菌被杀灭,而耐药菌株得以存活并成为优势菌,极易引起多重耐药的条件致病菌感染。

3.2 药敏分析 连续 9 年的耐药监测结果显示,铜绿假单胞菌对 18 种 β -内酰胺类抗生素的耐药率逐年上升。在本院临床常用的 β -内酰胺类抗生素中,铜绿假单胞菌对氨苄西林、阿莫西林、阿莫西林/克拉维酸、第一、二代头孢菌素、头孢噻肟、头孢曲松具多重耐药性,临床不宜选用。9 年总耐药率只有亚胺培南、美罗培南、头孢他啶 < 30%,临床治疗铜绿假单胞菌感染时可首选。亚胺培南、头孢他啶、美罗培南、头孢吡肟等在 1999—2002 年耐药率上升较缓慢,而在 2003 年却迅速增加,这可能与 2003 年非典期间这些抗生素被大量广泛应用于临床有关。头孢噻肟、头孢曲松自 1999 年开始就呈现比较高的耐药率,在 9 年间变化较缓慢;两者本身对铜绿假单胞菌效果不佳,加之在 1999 年前上述抗生素就已被广泛应用于临床,故耐药率较高。

在碳青霉烯类抗生素中,美罗培南的敏感率略高于亚胺培南,而药敏结果显示铜绿假单胞菌对二者的耐药率也在逐年上升,与文献^[4]相似,低于文献^[3,5],高于文献^[6]的同期报道。有研究显示^[7],亚胺培南、美罗培南不仅可以造成铜绿假单胞菌对其本身耐药,而且还对包括头孢他啶、环丙沙星、哌拉西林在内的多药耐药。Aloush 等^[8]研究发现,亚胺培南比头孢他啶、环丙沙星和哌拉西林更易导致耐药性铜绿假单胞菌的出现,因此建议限制使用亚

胺培南,同时在应用亚胺培南时应经常做细菌培养和药敏监测,以便及时发现耐亚胺培南菌株。

第三代头孢菌素中的头孢他啶对铜绿假单胞菌有较强的抗菌活性,与文献^[4-5]相似,而低于文献^[3,6]同期报道。这与我院的用药习惯有关,但要注意到其耐药率也在逐年增加。由于酶抑制剂可抑制细菌产生质粒介导的超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs),使因产酶导致耐药的菌株转为敏感,故本研究中哌拉西林/他唑巴坦优于哌拉西林、头孢哌酮/舒巴坦优于头孢哌酮。

氨基糖苷类是单环 β -内酰胺类药物,其耐药率在 2007 年末已达 67.7%,这可能与 ESBLs 水解单环 β -内酰胺有关。有文献报道^[9],79.6%的 ESBLs 可以水解氨基糖苷类,所以其不能用于产 ESBLs 的铜绿假单胞菌感染治疗;头孢吡肟对染色体或质粒介导的 Bush-I 型 β -内酰胺酶,即 AmpC 酶具有较高的稳定性,明显高于第三代头孢菌素和氨基糖苷类,因此目前多用第四代头孢菌素策略性地替换第三代头孢菌素,减少细菌的抗生素压力,以恢复第三代头孢菌素和氨基糖苷类的敏感性。

[参考文献]

- [1] 许宏涛,陈东科,俞云松,等.多重耐药铜绿假单胞菌产 β -内酰胺酶耐药机制研究[J].中华医院感染学杂志,2005,15(1):20-22.
- [2] 于亮,王梅,袁军,等.2001—2006 年医院重症监护病房铜绿假单胞菌耐药性变迁[J].中华医院感染学杂志,2008,18(3):437-439.
- [3] 赖福才,白英明,牟成惠,等.某 ICU 病房内铜绿假单胞菌交叉感染调查分析[J].第一军医大学学报,2004,24(11):1299-1301.
- [4] 汪广杰,张晓兵,罗阳,等.2005—2006 年铜绿假单胞菌医院感染及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2008,18(3):434-436.
- [5] 刘春林,徐红云,李红,等.我院 ICU 病房 1999—2005 年铜绿假单胞菌耐药性分析[J].中国抗生素杂志,2007,32(4):256-257.
- [6] 张春平,喻华,刘华,等.铜绿假单胞菌感染的分布及耐药性动态变迁[J].中华医院感染学杂志,2008,18(1):121-123.
- [7] 曹彬,王辉,朱元钰,等.多药耐药铜绿假单胞菌院内感染危险因素及预后分析[J].中华结核和呼吸杂志,2004,27(1):31-35.
- [8] Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, et al. Multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(1): 43-48.
- [9] 李庆兴,潘发愤,王邦松,等.医院铜绿假单胞菌耐药性变迁及临床对策[J].中华医院感染学杂志,2005,15(6):705-707.