

全国医院感染监控网医院耐亚胺培南铜绿假单胞菌检出情况及药敏分析

文细毛, 任 南, 吴安华, 徐秀华

(中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

[摘 要] **目的** 探讨耐亚胺培南铜绿假单胞菌(imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, IRPA)在医院感染患者中检出情况及其对抗菌药物的敏感性。**方法** 对 1999 年 7 月—2007 年 6 月全国医院感染监控网医院(110 所)医院感染患者资料中 IRPA 资料进行统计分析。**结果** 检出的 5 490 株铜绿假单胞菌中,进行亚胺培南药敏试验者 3 090 株,其中检出 IRPA 940 株(30.42%)。IRPA 主要分布在医科大学(学院)附属医院及 900 张床位以上大型综合医院(847 株,占 90.11%);按每 2 年一个时段,各时段相比,IRPA 检出率显著升高($\chi^2 = 27.50, P = 0.000$);IRPA 主要来源于下呼吸道,占 72.13%,其次为烧伤部位 7.87%。IRPA 对临床常用抗菌药物的耐药率均 $> 50\%$,对美罗培南的耐药率高达 83.33%。**结论** IRPA 检出率高,尤其是大型综合医院,呈现增长趋势与广泛耐药。

[关 键 词] 医院感染;亚胺培南;铜绿假单胞菌;耐亚胺培南铜绿假单胞菌;抗药性;微生物;抗菌药物;微生物敏感性试验

[中图分类号] R378.99⁺1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2009)02-0089-05

Detection and antimicrobial susceptibility of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in Chinese Nosocomial Infection Surveillance System

WEN Xi-mao, REN Nan, WU An-hua, XU Xiu-hua (Hospital Infection Control Center, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the detection and antimicrobial susceptibility of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (IRPA) isolated from patients with nosocomial infection. **Methods** Data about IRPA of patients in 110 hospitals in Chinese Nosocomial Infection Surveillance System (CNISS) between July, 1999 and June, 2007 were analysed. **Results** Among 5 490 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, 3 090 strains were performed antimicrobial susceptibility test of imipenem, 940 strains (30.42%) of which were IRPA. IRPA were mainly distributed in medical university (college)-affiliated hospitals and general hospitals with more than 900 beds (847 strains, 90.11%); 2 years were as a stage, the detection rate of IRAP increased significantly with every stage ($\chi^2 = 27.50, P = 0.000$); IRAP were mainly from lower respiratory tract, which accounting for 72.13%, the next were burn sites 7.87%. Antimicrobial resistant rate of IRAP to commonly used antimicrobial agents in clinic were $> 50\%$, the resistant rate to meropenem was up to 83.33%. **Conclusion** The detection of IRAP is high, especially in large general hospitals, there is a tendency of increase and broad drug-resistance

[Key words] nosocomial infection; imipenem; *Pseudomonas aeruginosa*; imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; drug resistance, microbial; antimicrobial agents; antimicrobial susceptibility test

[Chin Infect Control, 2009, 8(2): 89-93]

亚胺培南为碳青霉烯类抗菌药物,因其对革兰阳性(G^+)菌与革兰阴性(G^-)菌、需氧菌与厌氧菌均有强大抗菌作用,对大部分 β -内酰胺酶稳定^[1],与

第 3 代头孢菌素无交叉耐药性,故在临床常作为治疗产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和耐药铜绿假单胞菌(*Pseudomonas*

[收稿日期] 2008-10-19

[作者简介] 文细毛(1963-),女(汉族),湖南省沅江市人,副主任护师,主要从事医院感染管理研究。

[通讯作者] 文细毛 E-mail:wenximao1999@sina.com

aeruginosa, PA) 感染的首选药物之一。但随着该药物在临床的广泛应用,细菌对其耐药率也在逐渐增加。为探讨耐亚胺培南铜绿假单胞菌(imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, IRPA) 在医院感染患者中的检出情况及其对抗菌药物的敏感性,笔者对全国医院感染监控网(Chinese Nosocomial Infection Surveillance System, CNISS)医院感染患者中 IRPA 的资料进行统计分析,并报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 1999 年 7 月—2007 年 6 月 CNISS 中 110 所医院上报的资料,其中医科大学(学院)附属综合性医院 30 所,三级综合性医院 54 所,二级综合性医院 20 所,一级综合性医院 1 所,专科医院 5 所。

1.2 方法 由各医院按 CNISS 要求,使用 CNISS 的医院感染监测软件,1999 年 7 月—2002 年 12 月逐月、2003 年 1 季度—2007 年 2 季度每季度首月上报监测资料。资料的录入、汇总按全国医院感染监

测软件要求^[2]进行。

2 结果

2.1 医院感染及 IRPA 检出情况 共监测患者 5 316 070 例,发现医院感染 188 756 人次(3.55%), 209 980 例次(3.95%)。检出 PA 5 490 株,感染率 1.03%,其中有 3 090 株 PA 进行了亚胺培南药敏试验,检出 IRPA 940 株,占 30.42%。

2.2 流行趋势

2.2.1 各时段 PA 及 IRPA 检出情况 1999 年 7 月—2007 年 6 月共 8 年,按每 2 年一个时段分为 4 个时段,各时段 PA 及 IRPA 检出情况见表 1。各时段相比,PA 及 IRPA 检出率均显著升高(分别 $\chi^2 = 12.56, P = 0.006; \chi^2 = 27.50, P = 0.000$)。PA 对亚胺培南的药敏检测率从 1999 年 7 月—2001 年 6 月的 39.91% 上升至 2005 年 7 月—2007 年 6 月的 67.68%,各时段相比,差异具高度显著性($\chi^2 = 278.78, P = 0.000$)。

表 1 各时段 PA 及 IRPA 检出情况

Table 1 The detection of PA and IRPA at different stages

时段	病原菌(株)	PA(株)	构成比(%)	亚胺培南药敏检测		IRPA 检出	
				株数	检测率(%)	株数	检出率(%)
1999 年 7 月—	17 413	1 626	9.34	649	39.91	153	23.57
2001 年 7 月—	17 157	1 523	8.88	887	58.24	255	28.75
2003 年 7 月—	10 124	964	9.52	622	64.52	223	35.85
2005 年 7 月—2007 年 6 月	13 702	1 377	10.05	932	67.68	309	33.15
合计	58 396	5 490	9.40	3 090	56.28	940	30.42

2.2.2 地理分布 本资料来源于全国 26 个省(直辖市),各地 PA 占病原菌构成的 1.59%~20.80%,进行亚胺培南药敏试验者占 0.00%~82.55%,IRPA

检出率为 0.00%~42.86%,平均 30.42%。各地 PA 及 IRPA 检出情况详见表 2,各地 IRPA 检出率相比,差异具高度显著性($\chi^2 = 120.06, P = 0.000$)。

表 2 各地 PA 及 IRPA 检出情况

Table 2 The detection of PA and IRPA at different areas

省(直辖市)	病原菌(株)	PA(株)	构成比(%)	亚胺培南药敏检测		IRPA 检出	
				株数	检测率(%)	株数	检出率(%)
北京(8)	3 888	374	9.62	155	41.44	41	26.45
天津(4)	2 394	382	15.96	221	57.85	76	34.39
上海(3)	8 411	577	6.86	310	53.73	130	41.94
湖北(8)	2 882	274	9.51	191	69.71	43	22.51
江苏(8)	3 251	326	10.03	243	74.54	78	32.10
辽宁(2)	67	5	7.46	-	-	-	-
湖南(5)	1 903	246	12.93	121	49.19	39	32.23
浙江(8)	9 779	825	8.44	681	82.55	251	36.86
黑龙江(6)	2 661	206	7.74	92	44.66	15	16.30

2.3 标本来源分布 IRPA 主要来源于下呼吸道 尿道标本 4.79%，详见表 4。标本，占 72.13%；其次为烧伤部位标本 7.87%，泌

表 4 IRPA 标本来源分布

Table 4 Distribution of sources of IRPA samples

	上呼 吸道	下呼 吸道	泌尿 道	胃肠 道	腹腔 内组织	表浅 切口	深部 切口	器官 腔隙	静脉 导管	血液	皮肤 软组织	烧伤 部位	其他	合计
株数	7	678	45	10	16	16	14	6	26	25	13	74	10	940
构成比(%)	0.75	72.13	4.79	1.06	1.70	1.70	1.49	0.64	2.77	2.66	1.38	7.87	1.06	100.00

2.4 IRPA 与非 IRPA 对抗菌药物的耐药率 见 表 5。

表 5 IRPA 与非 IRPA 对抗菌药物的耐药率(%)

Table 5 Drug-resistant rates of IRPA and non-IRPA to antimicrobial agents (%)

抗菌药物	IRPA	非 IRPA	χ^2	P
哌拉西林	75.51(484/641)	37.14(852/2 294)	297.38	0.000
哌拉西林/他唑巴坦	63.94(227/355)	31.67(285/900)	109.81	0.000
替卡西林	80.81(80/99)	48.31(200/414)	34.04	0.000
替卡西林/克拉维酸	81.90(172/210)	40.38(256/634)	108.83	0.000
美洛西林	80.00(20/25)	73.24(156/213)	0.53	0.466
头孢噻肟	90.58(327/361)	70.13(951/1 356)	62.65	0.000
头孢他啶	67.23(513/763)	27.80(782/2 813)	404.08	0.000
头孢哌酮	70.19(186/265)	37.06(511/1 379)	99.92	0.000
头孢哌酮/舒巴坦	56.12(275/490)	18.33(196/1 069)	227.55	0.000
氨曲南	76.80(427/556)	39.95(636/1 592)	223.84	0.000
头孢吡肟	66.67(324/486)	27.99(342/1 222)	218.69	0.000
美罗培南	83.33(165/198)	15.14(89/588)	314.96	0.000
庆大霉素	78.07(527/675)	43.67(1 276/2 922)	259.63	0.000
妥布霉素	74.06(297/401)	38.59(531/1 376)	157.03	0.000
阿米卡星	53.77(342/636)	25.95(702/2 705)	185.53	0.000
环丙沙星	60.94(440/722)	27.55(764/2 773)	282.83	0.000
氧氟沙星	76.19(48/63)	48.08(251/522)	17.77	0.000

3 讨论

IRPA 的检出率，湖北省部分三级医院 2002~2005 年从 17% 增加到了 23%^[3]；倪语星等^[4] 2005 年对全国 7 所教学医院的统计检出率为 31.3%；谢薇等^[5]报道西安地区 6 所三级甲等医院 2003 年 12 月—2004 年 6 月的检出率为 43.8%。美国 NNIS 1998 年 1 月—2004 年 6 月的资料显示，IRPA 在重症监护室(ICU)的平均检出率为 19.10%，在非 ICU 的检出率为 12.30%^[6]。本资料中 IRPA 的检出率从 1999 年 7 月—2001 年 6 月的 23.57% 上升到 2005 年 7 月—2007 年 6 月的 33.15%，天津、上海、江苏、湖南、浙江、贵州、云南、甘肃、四川、河北和海南的检出率在 30% 以上；医科大学(学院)附属医院及 900 张床位以上的大型综合医院 1999 年 7 月—2007 年 6 月检出率为 32.46%，共计检出 IRPA 847 株，占全国上报 IRPA 数的 90.11%。说明全国各地 IRPA 检出率整体偏高，主要分布在大型

综合医院。医院感染监测的目的之一是采取干预措施减少医院感染的发生，因此如何采取有效措施减少 IRPA 医院感染的发生值得进一步探讨。

本资料中尽管 PA 对亚胺培南的药敏检测率在逐年上升，但到 2005 年 7 月—2007 年 6 月时段仍仅为 67.68%，在医科大学(学院)附属医院及 900 张床位以上大型综合医院 1999 年 7 月—2007 年 6 月平均为 61.09% (10.87%~94.06%)。PA 对亚胺培南和美罗培南耐药机制不完全相同，依据“预测药物”的耐药表型(模式)初步推测耐药机制^[4]，临床可根据不同耐药机制选择不同抗菌药物。亚胺培南和美罗培南是 2 种必做药物，细菌室检验人员对此应高度重视，在进行 PA 药敏试验时应选择此 2 种抗生素。

IRPA 主要来源于下呼吸道，占 72.13%，与文献报道^[5]一致。这是因为大部分患者机体免疫力低下，呼吸道分泌功能减退，纤毛运动减弱，不能及时排痰，而长期使用广谱抗菌药物后破坏

了菌群间的制约关系,使得耐药率高的 IRPA 定植生长,最终导致患者感染^[7]。其次为烧伤部位(7.87%)感染。何梅等^[8]对烧伤创面 PA 细胞表面疏水性和黏附性的初步研究表明:细菌表面疏水性在微生物与宿主细胞之间早期非特异性结合过程中,通过疏水键的作用,介导黏附过程。高表面疏水性可增加 PA 非特异性黏附,间接促进 PA 黏附早期的局部定植能力,而黏附性代表着 PA 对宿主细胞的直接侵袭力,使烧伤创面易发生 PA 感染。另外,烧伤科使用抗菌药物的特点是起点高,用量大。而烧伤病区抗菌药物使用与 PA 耐药水平变化的关系显示,PA 对亚胺培南的耐药率分别与大环内酯类、碳青霉烯类和第 3 代头孢菌素的使用量呈正相关^[9];亚胺培南和环丙沙星用量与 PA 对这两种药物耐药率的变化呈显著正相关^[10];氟喹诺酮类抗生素可诱导 PA 主动外排,表现为蛋白过度表达,这些因素导致了烧伤创面感染从非 IRPA 到 IRPA 的转变^[11]。提示限制这些药物的使用,根据药敏结果和个体情况均衡使用各类抗假单胞菌药物,严格采取综合措施控制耐药菌株感染与扩散,有助于控制 PA 耐药^[12]。

IRPA 与非 IRPA 对常用抗菌药物的耐药率相比,除美洛西林耐药率无差异外,其余差异均有高度显著性(均 $P = 0.000$)。IRPA 对阿米卡星的耐药率最低,但也达到了 53.77%,其次为头孢哌酮/舒巴坦(56.12%),对其余抗菌药物的耐药率均 >60%;值得注意的是,其对美罗培南的耐药率更高,达到 83.33%。依据“预测药物”的耐药表型(模式)来初步推测耐药机制,说明这些菌株涉及到了 AmpC 酶、金属酶、药物的主动排出和外膜蛋白 OprD2 减少或缺失等多种耐药机制,且多数菌株为多种耐药机制并存。

(致谢:对给予全国医院感染监控网工作提供支持和帮助的所有同道表示衷心感谢)

[参 考 文 献]

- [1] 颜英俊,糜祖煌,刘华,等. 耐亚胺培南铜绿假单胞菌耐药特征及其耐药机制的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(6):627-630.
- [2] 文细毛,任南,吴安华,等. 310 例嗜麦芽窄食单胞菌医院感染特征分析[J]. 中国感染控制杂志, 2002, 1(1):23-26.
- [3] 田嵩,彭少华,蔡璇,等. 湖北省部分三级医院铜绿假单胞菌耐药性变迁调查分析[J]. 医药导报, 2007, 26(11):1370-1371.
- [4] 倪语星. 2005 年中国 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(4):274-277.
- [5] 谢薇,刘原,张毅,等. 西安地区耐亚胺培南铜绿假单胞菌感染现状及危险因素分析[J]. 国际呼吸杂志, 2007, 27(18):1365-1368.
- [6] National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004[J]. Am J Infect Control, 2004, 32(8):470-485.
- [7] 季海生,朱德全. 重症监护病房病原菌耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(1):103-106.
- [8] 何梅,刘永芳,黄贤惠,等. 烧伤创面铜绿假单胞菌细胞表面疏水性和粘附性的初步研究[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(16):1433-1434.
- [9] 于勇,常东,蒋伟,等. 烧伤病区抗生素使用与铜绿假单胞菌耐药水平变化的关系[J]. 中国抗生素杂志, 2004, 29(24):92-95.
- [10] 罗燕萍,沈定霞,裴保香,等. 铜绿假单胞菌耐药性与五种抗假单胞菌抗生素使用量相关性研究[J]. 军医进修学院学报, 2006, 27(4):304-305.
- [11] Ozkurt Z, Ertek M, Erol S, et al. The risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the burn unit[J]. Burns, 2005, 31(7):870-873.
- [12] 谢景超. 铜绿假单胞菌对哌拉西林耐药及其多重耐药评估[J]. 中国感染控制杂志, 2006, 5(1):85-87.

(上接第 134 页)

- [15] Manna A C, Cheung A L. Expression of SarX, a negative regulator of agr and exoprotein synthesis, is activated by MgrA in *Staphylococcus aureus*[J]. J Bacteriol, 2006, 188(12):4288-4299.
- [16] Luong T T, Dunman P M, Lee C Y, et al. Transcription Profiling of the mgrA Regulon in *Staphylococcus aureus* [J]. J Bacteriol, 2006, 188(5):1899-1910.
- [17] Ingavale S S, Van Wamel W, Cheung A L. Characterization of RAT, an autolysis regulator in *Staphylococcus aureus* [J]. Mol Microbiol, 2003, 48(6):1451-1466.
- [18] Manna A C, Ingavale S S, Cheung A L, et al. Identification of sarV (SA2062), a new transcriptional regulator, is repressed by SarA and MgrA (SA0641) and involved in the regulation of autolysis in *Staphylococcus aureus* [J]. J Bacteriol, 2004, 186(16):5267-5280.
- [19] Jonsson I M, Lindholm C, Luong T T. MgrA regulates staphylococcal virulence important for induction and progression of septic arthritis and sepsis [J]. Microbes and Infection, 2008, 10(12-13):1229-1235.