

• 临床检验研究论著 •

ICU 碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌肺部感染危险因素分析

姜国平, 张昭勇, 周作华[△]

(湖北医药学院附属太和医院检验部, 湖北十堰 442000)

摘要:目的 研究重症监护病房碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌(CRPA)肺部感染危险因素,为临床有效控制其感染提供依据。**方法** 对本院 2011~2012 年 6 月 ICU 分离的 516 株铜绿假单胞菌流行病学资料进行回顾性研究。以碳青霉烯敏感铜绿假单胞菌(CSPA)做为对照组,对碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌的危险因素进行单因素及多因素 Logistic 回归分析。**结果** 516 株铜绿假单胞菌中有 135 株为碳青霉烯耐药株,占 26.17%。铜绿假单胞菌碳青霉烯耐药组与非耐药组耐药率比较发现,除对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率差异无统计学意义外,对其他测试的抗生素耐药率差异均具有统计学意义。对碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌感染相关的因素进行 Logistic 多因素回归分析发现,机械通气($OR=2.407;95\%CI:1.609\sim3.601$)、纤维支气管镜($OR=1.987;95\%CI:1.116\sim3.537$)、和 PACHE II 评分大于 20($OR=2.558;95\%CI:1.579\sim4.145$)以及抗菌药物的使用(包括碳青霉烯类、头孢菌素类和联合用药)和基础疾病(COPT 和神经损伤)为其独立危险因素。**结论** ICU 呼吸道分离铜绿假单胞菌碳青霉烯耐药株流行严重,碳青霉烯耐药株的耐药性强,感染或定植患者的平均住院时间长,病死率高。碳青霉烯耐药株肺部感染具有多个独立危险因素,加强对这些独立危险因素的控制可有效预防碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌的感染扩散。

关键词:假单胞菌,铜绿; 重症监护病房; 碳青霉烯; 抗药性; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.05.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)05-0570-03

The analysis of carbapenem resistant pseudomonas aeruginosa isolate from the intensive care unit patients; risk factors for pulmonary infection

Lou Guoping, Zhang Zhao Yong, Zhou Zuohua[△]

(Department of Clinical Laboratory, Taihe Hospital, Hubei Medical University, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Objective To study the infective characteristics and risk factors of carbapenem resistant Pseudomonas aeruginosa (CRPA) isolate from the intensive care unit(ICU) patients, in order to provide the reference for the infection control. **Methods** This study was a retrospective review of a hospital epidemiology data base and included 516 isolates of Pseudomonas aeruginosa (PA) from ICU. Using the carbapenem sensitive Pseudomonas aeruginosa isolates as the control group, the risk factors for the acquisition of CRPA were analyzed. **Results** Of the 516 PA isolates 26.17% (135) were carbapenemase resistance. Compared the carbapenem resistant Pseudomonas aeruginosa group with the sensitive group, in addition to ciprofloxacin and levofloxacin, the other antibiotic resistance rates were statistically significant difference. The carbapenem resistant Pseudomonas aeruginosa infection related factors were analyzed, mechanical ventilation($OR=2.407;95\%CI:1.609\sim3.601$), fiber bronchoscopy using($OR=1.987;95\%CI:1.116\sim3.537$), the score of PACHE II >20 ($OR=2.558;95\%CI:1.579\sim4.145$), the use of antibiotics (including carbapenem, cephalosporins and in combination) and underlying diseases (COPT and nerve damage) were the independent risk factors. **Conclusion** The epidemic of CRPA was extremely serious, especially in ICU. The drug resistance of CRPA isoaltes is strong. Its infection or colonization in patients causes a high mortality rate. CRPA infection has multiple independent risk factors, to strengthen the control of these independent risk factor can effectively prevent CRPA infection spread.

Key words: pseudomonas aeruginosa; intensive care units; carbapenem; drug resistance; risk factors

铜绿假单胞菌(PA)是引起 ICU 院内感染的一种重要病原菌,也是引起 ICU 患者的肺部感染最常见的病原菌。碳青霉烯类抗生素是一类广谱 β -内酰胺类抗生素,是目前治疗铜绿假单胞菌感染最有效的药物^[1]。近年来,随着广谱抗菌药物的大量应用,革兰阴性杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药性不断增强,尤其是在铜绿假单胞菌中,这为临床治疗铜绿假单胞菌引起的感染提出了一个严峻的挑战。为了能够给碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌感染患者提供及时准确的抗感染治疗,明确碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌(CRPA)株感染患者的感染特征及其重要危险因素,本研究分析了 CRPA 耐药现状,探索 CRPA 株感染的危险因素。

1 材料与方 法

1.1 一般资料 2011 年 1 月至 2012 年 6 月本院 ICU 住院患

者送检的呼吸道标本(痰液、肺部灌洗液)中分离的非重复铜绿假单胞菌 516 株(去除同一患者重复菌株)。对每一个 PA 感染的患者制作回顾性图表,通过院内感染数据库统计潜在的危险因素包括诊断、住院时间的长短,年龄、性别、种族、各类抗生素的使用情况、机械通气和伴有的各种慢性疾病,同时统计每个患者的预后。

1.2 方法 菌株培养按临床检验操作规程常规方法进行,经法国生物梅里埃 Vitek32 鉴定细菌到种。采用 2010 年 CLSI 推荐的 Kirby-Bauer 法(K-B 纸片琼脂扩散法)进行药物敏感试验,按 CLSI2010 年版本的标准判断结果,质控菌为铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.3 统计学处理 应用 WHONET 5.5 软件进行药敏结果初步统计分析。以 381 株 CRPA 做为对照组,分析 135 株 CRPA

作者简介:姜国平,男,主管技师,主要从事临床检验工作及研究。 [△] 通讯作者, E-mail: zzh9998@126.com。

肺部感染的潜在危险因素。采用 SPSS19.0 统计软件进行汇总分析。碳青霉烯耐药药株感染危险因素先进行单因素分析(组间率的比较用 χ^2 检验),计量资料采用 t 检验,筛选可能的危险因素。再以所有可能的危险因素作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,计算每个危险因素的优势比 OR 和 95%可信区间(95%CI),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CRPA 与 CSPA 的耐药性比较 CRPA 对复方磺胺甲恶唑、庆大霉素、阿米卡星、头孢他啶、氨基曲南、哌拉西林、头孢哌酮/舒巴坦和头孢吡肟的耐药率均高于碳青霉烯敏感铜绿假单胞菌(CSPA)($P<0.05$),对环丙沙星和左旋氧氟沙星的耐药率差异无统计学意义($P>0.05$),结果见表 1。

表 1 CRPA 与 CSPA 的耐药性

抗菌药物	CRPA(135 株)		χ^2
	耐药率(%)	CSPA(381 株) 耐药率(%)	
复方新诺明	95.6*	83.2	13.08
环丙沙星	67.9	62.6	1.22
庆大霉素	97.0*	65.9	50.16
阿米卡星	92.5*	60.7	47.14
亚胺培南	100.0	0.0	—
头孢他啶	64.8*	24.7	70.28
氨基曲南	61.3*	20.7	76.38
哌拉西林	91.5*	64.2	36.34
头孢哌酮/舒巴坦	58.3*	10.2	131.09
头孢吡肟	60.8*	14.8	107.43
左旋氧氟沙星	70.1	62.4	2.58

* : $P<0.01$,与 CSPA 耐药率比较;—:无数据。

2.2 CRPA 单因素分析结果 碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌肺部感染与机械通气、纤维支气管镜使用、患者基础疾病及抗生素的使用有关($P<0.05$)。住院时间 CRPA 组为(19.2±4.6)d,CSPA 组为(15.3±6.2)d,CRPA 组患者平均住院时间高于 CSPA 组($t=6.68,P<0.01$),病死率高于敏感组,结果见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析 $P<0.05$ 的危险因素进行非条件 Logistic 回归分析计算 χ^2 值、 P 值、OR、95%CI,结果见表 3。

表 2 碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌单因素分析

项目	CRPA 组(135)		CSPA 组(381)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
性别				
男	57	42.2*	169	44.3
女	78	57.8	212	55.6
年龄大于 65 岁	34	25.2*	47	12.3
侵入性操作				
机械通气	68	50.4**	113	29.7
纤维支气管镜	22	16.3*	34	8.9
静脉导管	43	31.9	89	23.4
尿路引流	59	43.7	173	45.4
基础疾病				
呼吸衰竭	17	12.5	28	7.3
COPT	24	17.8*	45	11.8

续表 2 碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌单因素分析

项目	CRPA 组(135)		CSPA 组(381)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
神经损伤	27**	20	42	11.0
糖尿病	31	22.9	67	17.6
心血管疾病	13	9.6	21	5.5
肾功能不全	16	11.9	34	8.9
PACHE II 评分大于 20	37	27.4*	49	12.9
既往抗菌药物使用				
广谱青霉素	64	47.4	147	38.6
喹诺酮类	45	33.3	107	28.1
头孢菌素类	79	58.5*	177	46.5
氨基糖苷类	21	15.6	37	9.7
碳青霉烯类	53	39.3**	94	24.7
联合用药	51	37.8**	83	21.8
预后				
病死率(%)	9	6.7**	6	1.6

* : $P<0.05$; ** : $P<0.01$,与 CSPA 组比较。

表 3 碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌危险因素的 Logistic 回归分析

危险因素	CRPA 组 [<i>n</i> =135]	对照组 [<i>n</i> =381]	χ^2	OR	95%CI
机械通气**	68	113	18.740	2.407	1.609~3.601
纤维支气管镜*	22	34	5.589	1.987	1.116~3.537
COPT	24	45	3.057	1.614	0.941~2.770
神经损伤**	27	42	6.920	2.018	1.180~3.427
PACHE II 评分大于 20**	37	49	15.157	2.558	1.579~4.145
头孢菌素类*	79	177	5.790	1.626	1.093~2.419
碳青霉烯类**	53	94	10.391	1.973	1.301~2.993
联合用药**	51	83	13.236	2.180	1.426~3.332

* : $P<0.05$, ** : $P<0.01$,CRPA 组与对照组比较。

3 讨 论

PA 是引起医院感染的常见病原菌之一,占临床分离革兰阴性菌的第 2 位,并且呈逐年递增的趋势^[2]。铜绿假单胞菌的耐药性极其严重,特别是多重耐药、泛耐药和对碳青霉烯耐药的铜绿假单胞菌的大量出现^[3-4]给临床抗感染治疗提出了新的挑战。

回顾 2011 年 1 月至 2012 年 6 月本院 ICU 住院患者送检的呼吸道标本中分离的 516 株铜绿假单胞菌,其中 135 株为碳青霉烯耐药(26.17%),381 株为碳青霉烯非耐药(73.83%),碳青霉烯耐药率低于汪复等^[5]报道的细菌耐药性监测结果,这以结果表明铜绿假单胞菌耐药的抗生素种类和耐药率在不同医院、不同地区及不同时间存在较大的差异性。比较分析铜绿假单胞菌碳青霉烯耐药组和非耐药组对不同抗生素的耐药率发现,碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌对复方新诺明、头孢噻肟、庆大霉素、阿米卡星、头孢他啶、氨基曲南、哌拉西林、头孢哌酮/舒巴坦和头孢吡肟的耐药率均高于碳青霉烯敏感组($P<0.05$),对环丙沙星和左旋氧氟沙星的耐药率差异无统计学意义($P>0.05$)。

下呼吸道为医院感染铜绿假单胞菌的易感部位^[6],其中呼吸机的大量使用与纤维支气管镜对呼吸道黏膜的损害降低了机体抗定植能力,是 PA 肺部感染的一个重要易感因素,回归分析机械通气($OR=2.407;95\%CI:1.609\sim3.601$)、纤维支气管镜($OR=1.987;95\%CI:1.116\sim3.537$)是 CRPA 肺部感染的独立危险因素,与已有的报道有所不同,其原因有待进一步研究^[7]。抗菌药物使用对耐药菌株的筛选作用是引起耐药菌株感染的一个重要因素。研究中对患者抗生素使用情况进行统计分析得到,碳青霉烯类($OR=1.973;95\%CI:1.301\sim2.993$)、头孢菌素类($OR=1.626;95\%CI:1.093\sim2.419$)及联合用药($OR=2.180;95\%CI:1.426\sim3.332$)是 IRPA 肺部感染的独立危险因素,该结果表明广谱抗菌药物的使用对铜绿假单胞菌的选择压力有利于筛选出碳青霉烯耐药株,从而导致 CRPA 株的大量产生^[8]。住院时间是碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌肺部感染的一个重要因素,这主要因为患者住院时间越长,患者发生院内感染的机会高,接触耐药菌的机会多,病原菌耐药情况就更严重。研究中发现碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌肺部感染患者住院时间明显长于敏感株患者($t=6.68, P<0.05$)。多个研究表明 CRPA 感染与患者基础疾病有明显相关性^[9-11]。糖尿病、心血管疾病、COPD 和神经损伤是 ICU 的患者最常伴有的基础疾病,但是只有神经损伤是一个高危因素。这与神经损伤患者抗生素使用强度大、使用率高和使用时间长,患者长期处于卧床状态和接受侵入性治疗多密切相关。COPT 显示了增加 CRPA 感染的趋势,是一个潜在的危险因素。这一结果被大家所接受,因为当患者患有慢性肺疾病时候可以增加气道细菌的定植和肺炎的风险性,尤其是需要气管插管时。此外,插管治疗慢性肺疾病通常进行预防性抗生素治疗,这也增加了细菌耐药的风险性。

有研究表明,碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌肺部感染患者病死率高于敏感株感染者^[12]。研究中统计分析 ICU 肺部感染患者病死率 CRPA 组高于 CSPA 组,差异具有统计学意义($P<0.05$),但是这一结果为患者的粗病死率,未排除两组患者病情差异所造成的误差,其差异性有待进一步研究。

总之,ICU 呼吸道分离铜绿假单胞菌对碳青霉烯耐药性极其严重,碳青霉烯耐药株的耐药性强,感染或定植患者的病死

率高。碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌肺部感染具有多个独立危险因素,加强对这些独立危险因素的控制可有效预防 CRPA 的感染扩散。

参考文献

[1] 易旭,查筑红,蔡廷娜.碳青霉烯类抗生素对铜绿假单胞菌抗菌活性的检测[J].江苏医药,2010,36(1):56-59.

[2] 黄源春,蔡应木,王佩芬,等.某医院鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌耐药性监测[J].国际检验医学杂志,2011,32(13):1432-1433.

[3] Santella G, Pollini S, Docquier JD, et al. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates: an example of interaction between different mechanisms[J]. Rev Panam Salud Publica, 2011, 30(6):545-548.

[4] 沈继录,方亚平,徐元宏,等.铜绿假单胞菌在碳青霉烯类治疗过程中由敏感株发展为耐药株的机制研究[J].安徽医学,2011,32(5):624-629.

[5] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(5):325-334.

[6] 沈黎,严晓敏,李春红,等.1998~2007 年医院感染铜绿假单胞菌及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2010,20(4):570-572.

[7] 陈娜,赵敏.碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌医院获得性肺炎的危险因素及预后分析[J].陕西医学杂志,2009,38(12):1655-1657.

[8] 周运恒,马红霞,石晓星,等. ICU 患者病原菌分布及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(7):748-749,752.

[9] 刘辉国,刘瑾,熊盛道,等.对碳青霉烯耐药或不耐药的铜绿假单胞菌多药耐药情况与相关因素分析[J].医药导报,2006,25(12):1326-1328.

[10] 骆俊,朱德妹.铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素耐药机制的研究进展[J].中国抗感染化疗杂志,2008,8(1):76-79.

[11] 孙树梅,王茵茵,张亚莉,等.耐碳青霉烯类抗菌药物的铜绿假单胞菌医院感染特征分析[J].中国医学工程,2006,14(3):248-251.

[12] 蒋燕群,朱文欣,王坚强,等.耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌耐药机制研究[J].中国感染与化疗杂志,2007,7(1):31-33.

(收稿日期:2012-08-30)

(上接第 569 页)

断参考值的研究,从而使 ACR 能在 MA 的筛查中得到更好的应用。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2011:15-17.

[2] 郭玮,吴炯,唐文佳,等.不同时段尿清蛋白在诊断早期糖尿病肾脏损伤中的应用[J].中华检验医学杂志,2009,32(10):1091-1095.

[3] 卢艳慧,陆菊明,王淑玉,等.中老年人群尿清蛋白与肌酐比值的性别差异研究[J].中华肾脏病杂志,2006,22(10):639-640.

[4] 樊晓红,蔡建芳,高碧霞,等.中国汉族人以尿清蛋白肌酐比值诊断微量清蛋白尿的界值研究[J].中华肾脏病杂志,2010,26(11):807-811.

[5] Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, et al. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(11):2402-2407.

[6] 王芳,张路霞,张普洪,等.人群调查中尿清蛋白检测方法的探讨[J].中华检验医学杂志,2011,34(3):240-244.

[7] Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, et al. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(2):436-443.

[8] Jacobs DR Jr, Murtaugh MA, Steffes M, et al. Gender- and race-specific determination of albumin excretion rate using albumin-to-creatinine ratio in single, untimed urine specimens: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study[J]. Am J Epidemiol, 2002, 155(12):1114-1119.

[9] Dyer AR, Greenland P, Elliott P, et al. Evaluation of measures of urinary albumin excretion in epidemiologic studies[J]. Am J Epidemiol, 2004, 160(11):1122-1131.

[10] Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, et al. Low muscular mass and overestimation of microalbuminuria by urinary albumin/creatinine ratio[J]. Hypertension, 2006, 47(1):56-61.

(收稿日期:2012-09-29)