

ICU 患者耐碳青霉烯类黏液型铜绿假单胞菌感染的风险因素及其耐药性分析

于思源 冯志平 冯淑娴

(江门市中心医院药学部,中山大学附属江门医院 广东江门 529000)

摘要 目的:分析医院重症监护室(ICU)患者耐碳青霉烯类黏液型铜绿假单胞菌(CRMPA)感染的风险因素及其耐药性,为临床合理使用抗菌药物及减少耐药菌产生提供参考。**方法:**回顾性分析2014~2018年碳青霉烯类耐药与碳青霉烯类敏感黏液型铜绿假单胞菌感染患者的临床资料,预测CRMPA感染的危险因素,并分析以上患者所感染黏液型铜绿假单胞菌(MPA)的耐药性。**结果:**多因素Logistic回归分析提示MPA感染前入住ICU时间[OR=1.080,95%CI(1.001,1.165)]、长期卧床[OR=3.517,95%CI(1.272,9.726)]、MPA感染前经验使用抗菌药物超过14d[OR=5.021,95%CI(1.714,14.711)]、使用碳青霉烯类[OR=5.463,95%CI(2.077,14.369)]、3种及以上抗菌药物联合使用[OR=15.015,95%CI(3.129,72.060)]是CRMPA感染的独立风险因素;除多黏菌素外,碳青霉烯类耐药组其他所有药物的耐药性均明显高于碳青霉烯类敏感组,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论:**合理使用抗菌药物,特别是碳青霉烯类,避免过度用药,并加强病区环境微生物监测及规范各项有创操作是减少CRMPA播散的重要手段。

关键词 黏液型铜绿假单胞菌;碳青霉烯类;风险因素;耐药性;重症监护室;合理用药

中图分类号:R978.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)06-0399-05

Analysis on Risk Factors and Drug Resistance Infected by Carbapenem-resistant *Mucoid Pseudomonas aeruginosa* in ICU Patients

Yu Siyuan, Feng Zhiping, Feng Shuxian

Department of Pharmacy, Jiangmen Central Hospital, Affiliated Jiangmen Hospital of Sun Yat-San University,
Jiangmen 529000, Guangdong, China

ABSTRACT Objective: To evaluate risk factors of Carbapenem-resistant *mucoid Pseudomonas aeruginosa* (CRMPA) infection and drug resistance of intensive care unit (ICU) in our hospital, so as to provide scientific basis for rational use of antibiotics in clinic better prevention and control of such infections. **Methods:** A retrospective analysis in January 2014 to December 2018 of carbapenem-resistant and carbapenem-sensitive infections in patients with risk factors for the prediction of infections of CRMPA, and the drug resistance of the patients infected by *mucoid Pseudomonas aeruginosa* (MPA) was also analyzed. **Results:** Multivariate Logistic regression analysis revealed that days before MPA infection in ICU ($OR=1.080, 95\%CI 1.001$ to 1.165), long bed ($OR=3.517, 95\%CI 1.272$ to 9.726), use of antibiotics ≥ 14 days ($OR=5.021, 95\%CI 1.714$ to 14.711), use of carbapenem ($OR=5.463, 95\%CI 2.077$ to 14.369), combined medication (≥ 3 drugs) ($OR=15.015, 95\%CI 3.129$ to 72.060) were independent risk factors for CRMPA infection. In addition to polymyxin, the drug resistance of all other drugs in the CRMPA group was significantly higher than that of the CSMPA group, which was statistically significant ($P<0.01$). **Conclusion:** Rational use of antibacterial drugs, especially carbapenems, to avoid over-medication, and to strengthen environmental microbial monitoring and standard invasive operations in the ward is an important means to reduce the spread of CPMPA resistant strains.

KEY WORDS *Mucoid Pseudomonas aeruginosa*; Carbapenem; Risk factor; Drug resistance; Intensive care unit; Rational drug use

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)是最常见的医院感染病原菌之一,对多种抗菌药物具有天然或获得性耐药^[1]。近年来,PA的数量和耐药率不断升高,其检出率高达28.6%,严重影响临

床治疗效果与预后^[2,3]。根据菌落的形态特点,PA被划分为黏液(*mucoid Pseudomonas aeruginosa*, MPA)和非黏液(*non-mucoid Pseudomonas aeruginosa*, NMPA)两种类型^[2,4]。PA的黏液化与生物膜形

成有关,研究表明 MPA 比 NMPA 定植更持久,更能抵抗人体天然防御机制和抗菌治疗,导致感染反复发作而使治疗效果不佳^[5]。本研究通过回顾性分析医院耐碳青霉烯类黏液型铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant mucoid *Pseudomonas aeruginosa*, CRM-PA)检出的风险因素及其耐药性,为临床预防和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料采集

选取 2014 年 1 月~2018 年 12 月医院重症监护室(ICU)所有检出的 MPA 的病例,剔除入住 ICU 前已经发生了耐药或非耐药 MPA 感染、同一患者 6 个月内有 2 次或 2 次以上耐药或非耐药 MPA 感染。根据检出细菌的耐药情况,以 CRM-PA 的感染病例为观察组(60 例),以碳青霉烯类敏感黏液型铜绿假单胞菌(carbapenem-sensitive mucoid *Pseudomonas aeruginosa*, CSMPA)感染病例作为对照组(152 例)。

参考吕群等^[6]的研究收集观察组和对照组患者基础资料(年龄、性别、基础疾病),以及发生院内 MPA 感染前 30 d 内的情况(入住 ICU 天数、机械通气等侵入性操作、抗菌药物暴露情况、激素或免疫抑制药使用、合并其他病原菌感染)。

1.2 病原学鉴定及感染诊断标准

病原学鉴定:采用 Sceptor 半自动鉴定仪(美国 BD 公司)或 API 生化试条、VITEK-2 鉴定系统(法国生物梅里埃公司)鉴定细菌到种,采用 K-B 法或 VITEK 的 AST-GNB 进行药敏试验。CRM-PA 入选标准依据美国临床实验室标准化协会推荐的药敏试验方法及结果判读标准^[7],纸片法(含量 10 μg)亚胺培南抑菌圈直径 ≥ 15 mm 或美罗培南抑菌圈直径 ≤ 15 mm,最低抑菌浓度(MIC)法亚胺培南 MIC 值或美罗培南 MIC 值 ≥ 8 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$,判为耐药,亚胺培南或美罗培南有一种耐药即可纳入。感染诊断标准:根据原国家卫生部 2001 年颁发的《医院感染诊断标准(试行)》进行诊断^[8]。

1.3 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间数据的比较采用 χ^2 检验,筛选出检出 CRM-PA 的风险因素。将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析(向后法),计算 P 值、OR 值及 95% 置信区间(95% CI),

筛选出 CRM-PA 的独立风险因素,并运用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对 Logistic 回归模型的拟合效果进行了评估。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 风险因素分析

2.1.1 单因素分析 感染前入住 ICU 时间、呼吸系统疾病、长期卧床、机械通气时间超过 7 d、纤支镜检查、感染前 30 d 内经验使用抗菌药物超过 14 d、使用碳青霉烯类、 β -内酰胺酶抑制药、喹诺酮类、氨基糖苷类、大环内酯类、糖肽类、噁唑烷酮类、抗真菌类、联合用药及合并其他病原菌感染均可能是 CRM-PA 感染的影响因素($P < 0.05$),见表 1。

2.1.2 多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析有统计学意义的变量再进行了二分类 Logistic 多因素回归分析,结果提示:感染前入住 ICU 时间[OR = 1.080, 95% CI (1.001, 1.165)]、长期卧床[OR = 3.517, 95% CI (1.272, 9.726)]、感染前经验使用抗菌药物疗程超过 14 d[OR = 5.021, 95% CI (1.714, 14.711)]、使用碳青霉烯类[OR = 5.463, 95% CI (2.077, 14.369)]、3 种及以上抗菌药物联合使用[OR = 15.015, 95% CI (3.129, 72.060)]是 CRM-PA 感染的独立风险因素($P < 0.05$)。ICU 患者检出 CRM-PA 相关因素的多因素分析结果,见表 2。

2.1.3 模型及拟合优度评价 运用 ROC 曲线对 Logistic 回归模型的拟合效果进行了评估,曲线下面积(AUC)为 0.91 [95% CI (0.861, 0.958)], $P < 0.001$,所建立的回归模型的灵敏度和特异度分别为 93.33% 和 81.58%,约登指数为 0.749,截断值为 0.189,表明感染模型拟合良好,见图 1。

2.2 PA 耐药情况分析

2.2.1 CRM-PA 感染部位分布 2014 年 1 月~2018 年 12 月 ICU 共检出 60 株 CRM-PA,其中痰培养检出 53 株,占 88.3%,其次为引流液、尿、血流,分别检出 4, 2, 1 株,分别占 6.7%, 3.3% 和 1.7%。

2.2.2 CRM-PA 耐药性情况分析 对 ICU 检出的 60 例 CRM-PA 进行分析,提示除美罗培南和亚胺培南耐药率为 100% 外,耐药性超过 50% 以上的药品有 4 个,依序为氨曲南(66.7%)、氧氟沙星(60%)、头孢哌酮/舒巴坦(51.7%)、头孢吡肟(50%);对比 CRM-PA 组与 CSMPA 组耐药性,提示除多黏菌素外,CRM-PA 组其他所有药物的耐药性均明显高于 CSMPA 组,差异有统计学意义($P < 0.01$),提示碳青霉烯类耐药菌株发生交叉耐药的风险较大,见表 3。

表 1 影响 CRMPA 感染的单因素分析 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

风险因素	CSMPA 组 (n=152)	CRMPA 组 (n=60)	t 或 χ^2	P
性别			2.246	0.134
男	109(71.7)	49(81.7)		
女	43(28.3)	11(18.3)		
年龄(岁)	59.2±16.55	61.38±16.60	0.187	0.666
感染前入住 ICU 天数(d)	6.32±5.13	14.40±10.01	48.325	<0.001
基础疾病				
糖尿病	24(15.8)	8(13.3)	0.202	0.653
心脑血管疾病	83(54.6)	38(63.3)	1.338	0.283
呼吸系统疾病	12(7.9)	24(40.0)	31.453	<0.001
软组织损伤	25(16.4)	13(21.7)	0.797	0.427
恶性肿瘤	23(15.1)	9(15.0)	0.001	0.981
长期卧床	16(10.5)	33(55.0)	47.880	<0.001
感染前 30 d 内实施侵入性操作				
机械通气	135(88.8)	56(93.3)	0.984	0.446
机械通气时间 ≥ 7 d	56(36.8)	43(71.7)	20.960	<0.001
气管切开/插管	147(96.7)	57(95.0)	0.329	0.566
纤支镜检查	99(65.1)	56(93.3)	17.405	<0.001
留置导尿管	151(99.3)	59(98.3)	0.468	0.494
中心静脉置管	151(99.3)	60(100.0)	0.397	0.529
外科手术	59(38.8)	25(41.7)	0.146	0.756
胃管鼻饲	148(97.4)	59(98.3)	0.174	0.677
感染前 30 d 内抗菌药物暴露情况				
经验用药疗程 ≥ 14 d	38(25.0)	50(83.3)	60.292	<0.001
碳青霉烯类	30(19.7)	43(71.7)	51.384	<0.001
β -内酰胺酶抑制药类	90(59.2)	54(90.0)	18.718	<0.001
头孢菌素类	45(29.6)	10(16.7)	3.748	0.057
氟喹诺酮类	33(21.7)	21(35.0)	4.002	0.055
糖肽类	17(11.2)	19(31.7)	12.802	0.001
噁唑烷酮类	4(2.6)	11(18.3)	16.131	<0.001
氨基糖苷类	3(2.0)	8(13.3)	11.284	0.002
大环内酯类	40(26.3)	41(68.3)	6.745	0.009
抗真菌类	1(0.7)	4(6.7)	32.169	<0.001
糖皮质激素/免疫抑制药	33(21.7)	18(30.0)	1.618	0.215
联合用药				
<3 种	11(7.2)	32(53.3)	22.144	<0.001
≥ 3 种	57(37.5)	42(70.0)	56.534	<0.001
合并其他病原菌感染	48(31.6)	47(78.3)	38.025	<0.001

表 2 影响 CRMPA 感染的多因素分析

风险因素	β	Wald χ^2	P	OR	95%CI
感染前入住 ICU 天数	0.077	3.986	0.046	1.080	(1.001, 1.165)
长期卧床	1.258	5.875	0.015	3.517	(1.272, 9.726)
经验使用抗菌药物疗程 ≥ 14 d	1.614	8.658	0.003	5.021	(1.714, 14.711)
碳青霉烯类	1.698	11.841	0.001	5.463	(2.077, 14.369)
联合用药 (≥ 3 种)	2.709	11.461	0.001	15.015	(3.129, 72.060)

3 讨论

PA 是一种适应力很强的条件致病菌,可引起呼吸道、泌尿道等多个部位感染,ICU、呼吸科等重点科室往往是耐药情况发生最为严重的科室^[9]。MPA和NMPA经常会互相转化,随着感染持续发

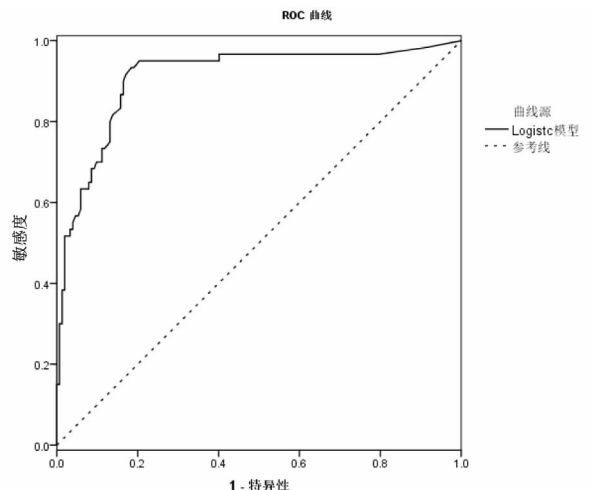


图 1 影响 CRMPA 感染的多因素 Logistic 回归模型的 ROC 曲线

表3 CRMPA 与 CSMPA 的耐药性比较

抗菌药物名称	CSMPA- 耐药性(%)	CRMPA- 耐药性(%)	χ^2	<i>P</i>
美罗培南	0.0	100.0	212.000	<0.001
亚胺培南	0.0	100.0	212.000	<0.001
妥布霉素	4.6	33.3	31.945	<0.001
阿米卡星	3.3	25.0	23.732	<0.001
环丙沙星	4.6	26.7	10.790	0.002
氧氟沙星	30.9	60.0	15.269	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦	18.4	46.7	9.336	0.004
头孢哌酮/舒巴坦	15.1	51.7	30.248	<0.001
头孢吡肟	12.5	50.0	30.042	<0.001
氨基曲南	31.6	66.7	21.814	<0.001
头孢他啶	17.1	40.0	12.512	0.001
庆大霉素	15.8	46.7	22.156	<0.001
哌拉西林	18.4	43.3	14.064	<0.001
左氧氟沙星	15.1	45.0	21.295	<0.001
多黏菌素	1.3	1.7	0	1.000

展,转变成 MPA 的菌株往往难恢复成 NMPA,因此其定植更持久,感染更不易清除。然而,MPA 分离率远低于 NMPA,因此,目前针对院内 MPA 感染的研究大多集中于根据药敏试验结果进行耐药性分析,而对临床实际应用中产生多重耐药的风险因素研究相对较少,希望通过本次研究,使临床和实验室方面对其引起足够的重视。

3.1 CRMPA 感染的独立风险因素分析

本研究多因素分析显示,MPA 感染前入住 ICU 时间 [$OR = 1.080, 95\% CI (1.001, 1.165)$]、长期卧床 [$OR = 3.517, 95\% CI (1.272, 9.726)$]、MPA 感染前经验使用抗菌药物超过 14 d [$OR = 5.021, 95\% CI (1.714, 14.711)$]、使用碳青霉烯类 [$OR = 5.463, 95\% CI (2.077, 14.369)$]、3 种及以上抗菌药物联合使用 [$OR = 15.015, 95\% CI (3.129, 72.060)$] 是 ICU 患者发生 CRMPA 感染的独立风险因素,这与国内外研究^[10-12] 结果相近。

首先,下呼吸道为医院感染 MPA 的易感部位,耐药性分析显示,本次研究分离的耐药菌株样本主要来源于下呼吸道,痰培养占 88.3%。ICU 病房相对封闭,通风环境差,空气中浮游和物体表面定植的细菌数量繁多,有研究发现 MPA 分泌的藻酸盐、纤维蛋白、脂蛋白等多糖蛋白复合物,极易吸附于道管、黏膜、浮游微粒表面^[5],使得细菌不易被清除,因此病房空气的污染是外源性病菌随呼吸道进入肺内的重要因素;另外,ICU 患者接受机械通气等破坏呼吸道天然屏障的侵入性操作较多,管道中定植的细菌极易侵入深部肺组织,MPA 分泌的多糖蛋白复合物在体内与邻近细菌、血小板及纤维蛋白等聚集形成细菌生物膜^[5],阻隔抗菌药物及机体免疫细胞

或抗体接触,因此,随着入住 ICU 时间的延长,患者接触 ICU 内定植的耐药菌机会增多,其发生院内感染的概率也就越大。

研究表明,MPA 多分离于慢性、持续性感染患者^[13],而 ICU 收治的大多为转自其他科室的危重症患者,其免疫功能低下,多脏器功能不全,尤其是有长期卧床、反复住院史及抗菌药物使用史的患者,其营养状况差,昏迷、吞咽困难等风险相对较大,更易出现耐药菌感染和细菌定植。

另外,本次研究发现,MPA 感染前经验使用抗菌药物超过 14 d [$OR = 5.021, 95\% CI (1.714, 14.711)$]、3 种及以上抗菌药物联合使用 [$OR = 15.015, 95\% CI (3.129, 72.060)$] 也是 ICU 患者发生 CRMPA 感染的独立风险因素。本研究在病例回顾过程中发现经验性抗菌药物用药疗程超过 14 d,多联用药的患者比例非常高,提示我院可能存在抗菌药物过度使用的现象。有研究表明,抗菌药物的使用量与细菌耐药性存在一定的相关性,即在一定的时间范围内,抗菌药物的使用可能导致病原菌整体耐药水平及耐药菌感染率的变化,即抗菌药物与病原菌耐药水平之间的量化关系^[14,15],尤其是超过 3 种以上抗菌药物联用,虽然扩大了抗菌谱,但同时增大了抗菌药物选择压力,反而有利于筛选出耐药株^[16,17]。

碳青霉烯类对不动杆菌有较好的抗菌活性,是治疗 PA 重症感染的重要抗菌药物^[7],但随着临床的大量、长时间使用,其耐药率逐年升高。目前,MPA 对碳青霉烯类的耐药机制主要包括 3 类:产碳青霉烯酶^[18]、高产 Amp C 酶或超广谱 β -内酰胺酶合并外膜蛋白缺失及外排泵过度表达^[19]。而碳青霉烯酶是一种水解酶,可以水解所有 β -内酰胺类抗菌药物包括 1~4 代头孢菌素和青霉素类等,对氨基糖苷类、喹诺酮类、磺胺类也会发生交叉耐药^[20]。

3.2 耐药性分析

本次耐药性分析显示,CRMPA 组除美罗培南和亚胺培南耐药率为 100% 外,耐药性超过 50% 以上的药品有 4 个,依序为氨基曲南(66.7%)、氧氟沙星(60.0%)、头孢哌酮/舒巴坦(51.7%)、头孢吡肟(50.0%),且除多黏菌素外,CRMPA 组其他所有药物的耐药性均明显高于 CSMPA 组,差异有统计学意义,提示对碳青霉烯类耐药亦可产生多药耐药可能,考虑与碳青霉烯酶造成交叉耐药有关^[15]。目前,医院 MPA 的耐药情况较为严峻,因此,合理使用抗菌药物,特别是碳青霉烯类,避免过度用药,并加

强病区环境微生物监测及规范各项有创操作,是减少 CRMPA 播散的重要手段,应予以重视。

另外,由于 MPA 在体内可产生生物膜,使得体外药敏试验不能完全反映药物在体内的效果,因而使本研究存在一定局限性,后续将扩大样本量,进一步探讨可能对生物膜有破坏或抑制作用的药物的作用机制,及其临床实际应用中的效果。

参 考 文 献

- 1 Farinas MC, Martinez-Martinez L, Sabatier, et al. Multiresistant gram-negative bacterial infections: *Enterobacteria*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and other non-fermenting gram negative bacilli[J]. *Enferm Infect Microbiol Clin*, 2013, 31(6): 402-409
- 2 李代昆,李具琼,余雪梅,等. 黏液型铜绿假单胞菌临床分布与耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(12): 2645-2648
- 3 Goncalves IR, Dantas RCC, Ferreira ML, et al. Carbapenem resistant *pseudomonas aeruginosa*: association with virulence genes and biofilm formation[J]. *Braz J Microbiol*, 2017, 48(2): 211-217
- 4 Ma L, Wang J, Wang S, et al. Synthesis of multiple *Pseudomonas aeruginosa* biofilm matrix exopolysaccharides is post-transcriptionally regulated[J]. *Environ Microbiol*, 2012, 14(8): 1995-2005
- 5 Flatmark K, Guldvik IJ, Svensson H, et al. Immunotoxin targeting EpCAM effectively inhibits peritoneal tumor growth in experimental models of mucinous peritoneal surface malignancies[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(6): 1497-506
- 6 吕群,阮肇扬,王建军,等. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌感染患者的临床特点与预后分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(24): 5570-5595
- 7 Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 23th supplement[S]. 2013
- 8 原国家卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314
- 9 张楠,王俊文,武新颖,等. 我院 2010~2015 年铜绿假单胞菌耐药率与抗菌药物使用量的相关性研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2016, 25(12): 787-790
- 10 胡晓峰,孙淑红,凌宗欣,等. 2010~2014 年黏液型铜绿假单胞菌药物敏感性及多药耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(17): 3855-3858
- 11 Sonmenzer MC, Ertem G, Erdinc FS, et al. Evaluation of risk factors for antibiotic resistance in patients with nosocomial infections caused by *pseudomonas aeruginosa*[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2016, 30(8): 1321487-1321489
- 12 Zhang JF, Zhu HY, Sun YW, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection after pancreatoduodenectomy: risk factors and clinic impacts[J]. *Surg Infect*, 2015, 16(6): 769-774
- 13 Horsman SR, Moore RA, Lewenza S. Calcium chelation by alginate activates the type III secretion system in mucoid *Pseudomonas aeruginosa* biofilms[J]. *PloS One*, 2012, 7(10): e46826-35
- 14 石娜,徐卫,舒雪芹,等. 大肠埃希菌耐药与抗菌药物使用量的相关性研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2006, 18(3): 227-231
- 15 Abdallah M, Badawi M, Amirah MF, et al. Impact of carbapenem restriction on the antimicrobial susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in the ICU[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(11): 3187-3190
- 16 Davis R, Brown PD. Multiple antibiotic resistance index, fitness and virulence potential in respiratory *Pseudomonas aeruginosa* from Jamaica[J]. *J Med Microbiol*, 2016, 9(6): 4-12
- 17 Su H, Ye Q, Wan Q, Zhou J. Predictors of mortality in abdominal organ transplant recipients with *pseudomonas aeruginosa* infections[J]. *Ann Transpl*, 2016, 21(7): 86-93
- 18 Adler A, Katz DE, Marchai MD. The continuing plague of extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae infections[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2016, 30(2): 347-475
- 19 Shen J, Pan Y, Fang Y. Role of the outer membrane protein OprD2 in carbapenem-resistance mechanisms of *pseudomonas aeruginosa*[J]. *PloS One*, 2015, 10(10): e0139995-100
- 20 Tang Y, Jiang XF. Advances in the mechanisms of carbapenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *W Note Antib*, 2015, 36(2): 49-51

(2020-02-06 收稿 2020-03-19 修回)