

铜绿假单胞菌血流感染多重耐药患者临床特征分析

苏冬梅, 黄燕, 刘一, 刘颖, 张波
空军总医院 呼吸内科, 北京 100142

摘要: 目的 分析多重耐药 (multi-drug resistant, MDR) 铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PAE) 血流感染的临床特点及细菌耐药性。方法 纳入本院 2013 年 1 月 - 2016 年 6 月血培养铜绿假单胞菌阳性病例, 比较多重耐药组 (MDR, n=27) 与非多重耐药组 (非 MDR, n=40) 的临床特征及细菌耐药性。结果 共纳入 67 例。MDR 组 27 例, 平均年龄 (57.59 ± 23.43) 岁, 男性 19 例; 非 MDR 组 40 例, 平均年龄 (46.48 ± 26.98) 岁, 男性 24 例。与非 MDR 组相比, MDR 组男性比例、APACHE II 评分、血培养阳性报警时间 (time to positivity of blood cultures, TTP)、入住 ICU、合并外科手术、有创机械通气、感染前 1 个月抗生素应用 ≥ 7 d、感染前 1 个月使用碳青霉烯类药物、出现败血症及休克、死亡率均高于非 MDR 组 ($P < 0.05$)。感染后住院时间、经验性敏感抗生素治疗方面, 非 MDR 组高于 MDR 组 ($P < 0.05$)。MDR 铜绿假单胞菌对亚胺培南、美罗培南、哌拉西林表现出较高的耐药性, 耐药率分别为 74.1%、70.4%、63.0%。ROC 曲线表明 TTP ≥ 15.89 h 是预测患者多重耐药的最好截断值, 曲线下面积为 0.795 ($P < 0.001$), 预测的准确度为中等。结论 铜绿假单胞菌血流感染多重耐药率高, 多重耐药组患者病情重, 病死率高, TTP 可作为预测患者多重耐药的早期指标。

关键词: 铜绿假单胞菌; 血流感染; 多重耐药; 临床特征

中图分类号: R 378.991; R 446.5 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2017)02-0136-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.02.012

网络出版时间: 2017-01-17 15:19

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170117.1519.004.html>

Clinical characteristics of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection

SU Dongmei, HUANG Yan, LIU Yi, LIU Ying, ZHANG Bo

Department of Respiratory Medicine, Air Force Hospital of PLA, Beijing 100142, China

Corresponding author: ZHANG Bo. Email: zhangbohuxi@sina.com

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics and drug resistance of multi-drug resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* (PAE) bloodstream infections. **Methods** Clinical characteristics and drug resistance were analyzed retrospectively based on clinical data about patients with MDR (n=27) or non-MDR (n=40) *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections in Air Force Hospital of PLA from January 1, 2013 to June 30, 2016. **Results** A total of 67 patients were enrolled in this study, including 27 MDR and 40 non-MDR cases with mean age of 57.59 ± 23.43 years in MDR group and 46.48 ± 26.98 years in non-MDR group. There were 19 males in MDR group and 24 males in non-MDR group. Compared with the patients in non-MDR group, patients infected by MDR strains had higher APACHE II score and longer time to positivity of blood cultures (TTP), higher rate of antibiotics usage more than 7 days within previous one month, and carbapenem antibiotics usage within previous one month before infection ($P < 0.05$, respectively). Patients with MDR-PAE infection were more likely to be male, admission to ICU, combined with surgery, with invasive mechanical ventilation, sepsis and septic shock ($P < 0.05$, respectively). While in non-MDR group, more patients received initial susceptible antibiotic therapy and had greater length of hospital stay after infection when compared with MDR group ($P < 0.05$). MDR-PAE resisted to imipenem, meropenem and piperacillin with rates of 74.1%, 70.4% and 63% respectively. ROC curves showed that TTP of 15.89 h was the optimal cutoff point to distinguish MDR and non-MDR, with the area under the curve (AUC) of 0.795 ($P < 0.001$), and the diagnostic accuracy was medium. **Conclusion** The MDR rate of *Pseudomonas aeruginosa* in bloodstream infection is high, and patients show severe adverse clinical outcomes and high mortality. TTP can be used as an early indicator in predicting multidrug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; bloodstream infections; multidrug resistance; clinical characteristics

铜绿假单胞菌为条件致病菌, 主要引起医院获得性感染, 常见于免疫力低下的人群。2011-2012 年度 Mohnarin 监测报道血流感染中铜绿假单胞菌占 7.2%^[1], 其中多重耐药铜绿假单胞菌为

37.2%(29/78)。发生血流感染患者病情重, 预后不佳, 病死率高, 是院内血流感染面临的重要挑战。现对我院铜绿假单胞菌血流感染患者的临床资料进行回顾分析, 了解其多重耐药的临床特征及细菌耐药性, 为临床诊治提供依据。

收稿日期: 2016-10-11

作者简介: 苏冬梅, 女, 在读硕士。研究方向: 肺部感染的基础与临床。Email: sudongmeihuxi@sina.com

通信作者: 张波, 男, 博士, 主任医师。Email: zhangbohuxi@sina.com

资料和方法

1 资料 回顾性调查我院 2013 年 1 月 - 2016 年

6月各科住院的血培养标本检验结果,血培养阳性的铜绿假单胞菌共93株,涉及血流感染的患者共67例,收集67例患者的临床及微生物资料。同一病人多次分离的铜绿假单胞菌菌株取首次分离株纳入本研究。纳入标准:1)住院患者;2)年龄不限;3)临床资料完整;4)铜绿假单胞菌血流感染的定义: ≥ 1 次血培养标本铜绿假单胞菌阳性,同时存在相应血流感染的临床症状和体征,并排除可能污染的标本。符合上述1)2)3)4)的纳入本研究。其他定义:1)血培养阳性报警时间(time to positivity of blood cultures, TTP):将血培养瓶放入仪器到产生阳性报警信号所用的时间;2)多重耐药(multidrug-resistance, MDR)菌株:该菌株对具有抗铜绿假单胞菌活性的氨基糖苷类、青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、氟喹诺酮类等抗菌药物耐药 ≥ 3 类者(每一类抗生素中 ≥ 1 种药物耐药)即为多重耐药^[2]。

2 细菌培养鉴定和药敏实验 血培养标本送入微生物室,放入BACTEC FX自动化血培养仪,仪器报警后记录TTP。细菌分离培养按《全国临床检验操作规程》,采用法国生物梅里埃公司VITEK 2 Compact全自动细菌分析仪鉴定菌种,按美国国家和临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的琼脂稀释法测定最低抑菌浓度,部分采用纸片扩散法。药敏判断折点参照2013美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准判读。

3 方法 根据药敏结果分为MDR组($n=27$)和非MDR组($n=40$),分别对两组患者的基础疾病、危险因素、临床表现、实验室检查、治疗、预后及耐药性进行比较,探究患者多重耐药的临床特征。并用ROC曲线描述TTP对感染患者多重耐药的预测价值。

4 统计学分析 采用SPSS17.0进行统计学分析。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经正态性检验及方差齐性检验后,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布的资料采用Wilcoxon秩和检验。分类变量使用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。通过ROC曲线分析TTP对感染患者多重耐药菌血流感染的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 一般资料 67例铜绿假单胞菌血流感染患者

中,男性43例,女性24例,平均年龄(51 ± 26)岁。主要分布科室:血液科(46.3%)、重症医学科(22.4%)、外科(11.9%)。

2 MDR组与非MDR组的临床特征分析 67例中,MDR菌株和非MDR菌株分别为27例(40.3%)及40例(59.7%)。与非MDR组相比,MDR组入住ICU、APACHE II评分、TTP值均高于非MDR组;合并外科手术、有创机械通气MDR组也高于非MDR组。感染前1个月抗生素应用 ≥ 7 d、感染前1个月碳青霉烯类药物使用、出现败血症及其休克、死亡率及60d死亡率方面,MDR组均高于非MDR组($P < 0.05$)。合并血液系统疾病、感染后住院时间及经验性敏感抗生素治疗,非MDR组高于MDR组($P < 0.05$),其他指标无明显差异(表1)。

3 血培养阳性报警时间对预测MDR铜绿假单胞菌血流感染的价值 用ROC曲线描述TTP对MDR感染患者的预测价值:曲线表明 $TTP \geq 15.89$ h是预测患者多重耐药的最好截断值,曲线下面积为0.795($P < 0.001$),灵敏度为74.1%,特异度为80%,预测的准确度为中等。见图1。

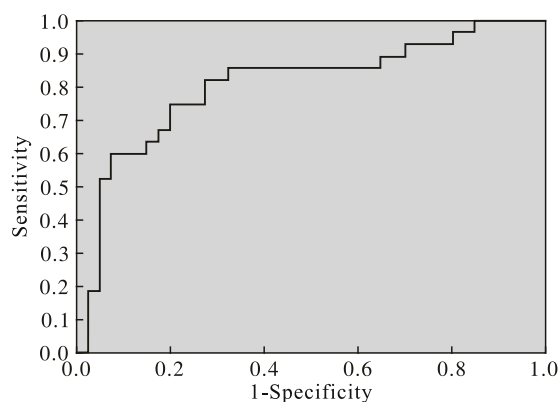


图1 ROC曲线分析TTP值对预测患者多重耐药菌感染的诊断价值
Fig.1 ROC curve for TTP in predicting multidrug resistance of PAE bloodstream infection

4 67株铜绿假单胞菌对常用抗菌药物的耐药性分析 MDR铜绿假单胞菌对亚胺培南、美罗培南、哌拉西林表现出较高的耐药性,耐药率分别为74.1%(20/27)、70.4%(19/27)、63.0%(17/27),对阿米卡星、氟喹诺酮类及哌拉西林/他唑巴坦耐药率较低。非MDR铜绿假单胞菌对上述药物耐药率较低。见表2。

表1 MDR组与非MDR组的临床特点

Tab. 1 Comparison of basic data and clinical features of patients in MDR group and non MDR group (n, %)

Characteristics	MDR group (n=27)	Non MDR group (n=40)	P
Demographics			
Age (yrs, $\bar{x} \pm s$)	57.59 \pm 23.43	46.48 \pm 26.98	0.086
Sex (male)	19(70.4)	24(60.0)	< 0.001
Clinical manifestation			
T \geq 39°C	13(48.1)	23(57.5)	0.451
WBC > 10 \times 10 ⁹ /L	16(59.3)	9(22.5)	0.002
PLT < 100 \times 10 ⁹ /L	12(44.4)	26(65.0)	0.096
Albumin < 30 g/L	7(25.9)	13(32.5)	0.564
Comorbidity			
Hematologic disease	6(22.2)	24(60.0)	0.002
Malignant solid tumor	9(33.3)	10(25.0)	0.458
Coexistent factors			
ICU admission	14(51.9)	6(15.0)	0.001
APACHE II score	19.63 \pm 6.70	15.85 \pm 4.34	0.007
Charlson score \geq 3	17(63.0)	22(36.7)	0.517
Median (IQR) TTP (h)	19.33(15.51–25.94)	14(10.08–15.84)	< 0.001
Surgery	13(48.1)	3(7.5)	< 0.001
Invasive mechanical ventilation	14(51.9)	5(16.7)	< 0.001
Previous antibiotics usage ^b			
Antibiotics usage \geq 7 days	22(81.5)	20(50.0)	0.009
Cephalosporin	17(63.0)	16(40.0)	0.065
Quinolones	3(11.1)	3(11.1)	0.943
Carbopenems	17(63.0)	11(27.5)	0.004
Treatment			
Initial susceptible antibiotic therapy	8(29.6)	25(62.5)	0.008
Targeted antimicrobial therapy	25(92.6)	36(90.0)	1.000
Outcome			
Sepsis and septic shock	20(74.1)	15(37.5)	0.003
Mortality	18(66.7)	12(30.0)	0.003
30-day mortality	12(44.4)	9(22.5)	0.058
60-day mortality	13(48.1)	10(25.0)	0.050
LOS ^a before infection (Md, IQR)	24(11–45)	20(12.25–41.25)	0.479
LOS ^a after infection (Md, IQR)	12(7–48)	24(15–53.5)	0.016

IQR: interquartile range; ^a means length of hospital stay; ^b means antibiotics usage within previous 1 month

表2 两组(67株)铜绿假单胞菌对常用抗菌药物的耐药率

Tab. 2 Drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to commonly used antibiotics in two groups (67 strains) (n, %)

Antibiotics	MDR group (n=27)	Non MDR group (n=40)
Amikacin	8(29.6)	1(2.5)
Piperacillin	17(63.0)	0(0)
Ceftazidime	12(44.4)	0(0)
Cefepime	13(48.1)	1(2.5)
Piperacillin/tazobactam	9(33.3)	0(0)
Imipenem	20(74.1)	3(7.5)
Meropenem	19(70.4)	3(7.5)
Ciprofloxacin	10(37.0)	1(2.5)
Levofloxacin	9(33.3)	0(0)

讨论

铜绿假单胞菌作为革兰阴性杆菌血流感染的常见致病菌，其产生的内外毒素可对器官造成损害，严重者可出现败血症及多器官功能衰竭，其发病率及致死率高且细菌往往呈多重耐药是临床诊治面临的重要挑战。血培养是诊断的金标准，但由于实验的相对滞后性，使得早期诊断存在一定困难。因此本研究回顾分析铜绿假单胞菌血流感染的相关资料，探究其多重耐药的耐药特征及细菌耐药性，为临床早期诊治提供依据。

本研究发现, 67 例感染菌株中出现 27 株多重耐药菌, 占 40.3%, 高于近年文献报道^[1,3]。药敏结果显示多重耐药铜绿假单胞菌对亚胺培南、美罗培南、哌拉西林表现出较高的耐药性, 对阿米卡星、氟喹诺酮类及哌拉西林/他唑巴坦耐药率较低, 与近期 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性监测相近^[4]。考虑与临床上碳青霉烯类药物的广泛应用有关, 而我们的研究也证实了这一点, 表明我院铜绿假单胞菌耐药情况严重, 应引起重视。

Tumbarello 等^[3]对意大利两所教学医院的 40 例 MDR 的铜绿假单胞菌血流感染与正常组的病例对照研究表明, 中心静脉置管、既往抗生素使用及激素治疗是患者多重耐药的独立危险因素。而我们的研究则是以 MDR 组与非 MDR 组作对比, MDR 组患者入住 ICU、APACHE II 评分、合并外科手术、有创机械通气、预后不良等方面均高于非 MDR 组, 与国内文献报道类似^[5], 显示 MDR 组患者病情严重程度重于非 MDR 组。感染前住院时间两组无明显差异, 而感染后住院时间非 MDR 组高于 MDR 组, 考虑与 MDR 组患者病情重、病死率高有关, 相应缩短了部分患者住院时间, 从而低于非 MDR 组。本研究中, MDR 感染后, 经验性敏感抗生素治疗仅为 8 例 (29.6%), 低于非 MDR 组的 25 例 (62.5%), 表明 MDR 菌株耐药严重且抗菌药物选择仍是临床面临的难题。

既往研究证明血培养阳性报警时间可作为铜绿假单胞菌血流感染预后不良的指标^[6-7], 但关于其预测细菌是否多重耐药的报道尚不多见。我们的研究中, MDR 组 TTP 明显高于非 MDR 组, 考虑与细菌耐药性适应性改变及菌株生长速度有关。ROC 曲线表明 $TTP \geq 15.89$ h 可作为预测患者多重耐药的最好切点, 曲线下面积为 0.795 ($P < 0.001$), 灵敏度为 74.1%, 特异度为 80%, 预测的准确度为中等, 表明 TTP 可作为铜绿假单胞菌是否多重耐药的初步预测指标, 为临床早期合理用药提供依据。

本资料中, 铜绿假单胞菌血流感染病死率高达 44.8% (30/67), 高于文献报道^[8], 而 MDR 的病死率则高达 66.7%。关于 MDR 是否影响患者的预后, 国内外研究尚有争议^[8-9]。本研究显示, MDR 组死亡率 (66.7%) 明显高于非 MDR 组 (30.0%) ($P=0.003$), 除了考虑与多重耐药有关, 多种因素如

高龄、APACHE II 评分高、基础疾病如血液病及恶性肿瘤、出现感染性休克及外科手术、有创机械通气等各种侵袭性操作及初始不合理的抗生素治疗等都可影响患者的预后^[3,9-10]。

综上所述, 铜绿假单胞菌血流感染多重耐药率高, 耐药情况严重, 感染患者病情重、病死率高, TTP 可作为预测多重耐药菌的初步指标。对于疑似感染患者, 应早期行目标治疗, 在合理及优化应用敏感抗菌药物同时, 增强患者免疫力, 改善疾病状态, 从而改善预后。

本研究存在一定不足。首先是回顾性研究, 选择偏倚不可避免; 其次, 未对菌株表型进行测定, 探究基因表型与感染患者多重耐药的关系。因此, 未来还有待进一步扩大样本量并进行多中心前瞻性研究, 以提高对铜绿假单胞菌多重耐药血流感染的认识。

参考文献

- 1 吕媛, 李耘, 薛峰, 等. 卫生部全国细菌耐药监测网 (Mohnarlin) 2011-2012 年度血流感染细菌耐药监测报告 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30 (3): 278-288.
- 2 Zilberberg D, Shorr F. Prevalence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among specimens from hospitalized patients with pneumonia and bloodstream infections in the United States from 2000 to 2009 [J]. J Hosp Med, 2013, 8 (10): 559-563.
- 3 Tumbarello M, Repetto E, Treccarichi EM, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality [J]. Epidemiol Infect, 2011, 139 (11): 1740-1749.
- 4 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.
- 5 丁艳苓, 姚婉贞, 宁永忠. 铜绿假单胞菌血流感染 27 例临床分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13 (2): 81-85.
- 6 Tang PC, Lee CC, Li CW, et al. Time-to-positivity of blood culture: An independent prognostic factor of monomicrobial *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia [J/OL]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118215008373>.
- 7 Willmann M, Kuebart I, Vogel W, et al. Time to positivity as prognostic tool in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection [J]. J Infect, 2013, 67 (5): 416-423.
- 8 Parkins MD, Gregson DB, Pitout JD, et al. Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection [J]. Infection, 2010, 38 (1): 25-32.
- 9 Kang CI, Kim SH, Kim HB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome [J]. Clin Infect Dis, 2003, 37 (6): 745-751.
- 10 Morata L, Cobos-Trigueros N, Mart í nez JA, et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56 (9): 4833-4837.