

我院2013—2016年耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌医院感染的危险因素与临床结局分析^Δ

罗赛赛*,郑巧伟,董亚琳,魏友霞[#](西安交通大学第一附属医院药学部,西安 710061)

中图分类号 R446.5;R378.991 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0667-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.23

摘要 目的:探讨耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA)医院感染的危险因素与临床结局,为预防和治疗CRPA医院感染提供参考。方法:应用回顾性调查方法,收集我院2013—2016年CRPA与碳青霉烯类敏感铜绿假单胞菌(CSPA)医院感染患者的病历资料。采用单因素分析来判断CRPA医院感染危险因素,采用多因素Logistic回归分析来判断CRPA医院感染危险因素与死亡的相关性。结果:共收集铜绿假单胞菌感染病例556例,其中CRPA感染病例96例,占17.3%。对CRPA医院感染相关因素进行多因素Logistic回归分析显示,分离出铜绿假单胞菌前入住重症监护室(ICU)>3 d[OR=2.691,95%CI(1.348,5.373), $P=0.005$]、使用第三或四代头孢菌素[OR=0.386,95%CI(0.200,0.742), $P=0.004$]、合并其他病原菌感染[OR=1.892,95%CI(1.132,3.164), $P=0.015$]、联用2种以上抗菌药物[OR=5.631,95%CI(2.556,12.407), $P=0.000$]为CRPA医院感染的独立危险因素。临床结局分析,CRPA组的死亡率为12.5%,显著高于CSPA组的死亡率(2.8%)。Logistic回归分析结果显示,死亡率[OR=5.003,95%CI(1.975,12.675), $P=0.001$]与CRPA医院感染之间存在相关性。结论:预防CRPA医院感染,应降低患者入住ICU时间,根据患者病原菌结果合理选择使用抗菌药物,以降低CRPA医院感染的发生。

关键词 碳青霉烯类;铜绿假单胞菌;危险因素;死亡率

Analysis of Risk Factors and Clinical Outcome for Carbapenems-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Our Hospital from 2013 to 2016

LUO Saisai, ZHENG Qiaowei, DONG Yalin, WEI Youxia (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the risk factors and clinical outcome for carbapenems-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) infection, and to provide reference for the prevention and treatment of CRPA infection. **METHODS:** In retrospective investigation, medical records of CRPA and carbapenems-sensitive *Pseudomonas aeruginosa* (CSPA) infection were collected from our hospital during 2013-2016. CRPA infection risk factors were judged by single factor analysis. The relationship of CRPA risk factors and death was judged by multivariate Logistic regression analysis. **RESULTS:** A total of 556 cases of *P. aeruginosa* infection were collected, including 96 cases of CRPA infection, accounting for 17.3%. Multivariate Logistic regression analysis of related factors of CRPA infection showed that independent risk factors of CRPA infection included admission to ICU for more than 3 days before the isolation of *P. aeruginosa* [OR=2.691, 95% CI (1.348, 5.373), $P=0.005$], the use of third-generation or fourth-generation cephalosporin [OR=0.386, 95% CI (0.200, 0.742), $P=0.004$], complicated with other pathogenic bacteria infection [OR=1.892, 95% CI (1.132, 3.164), $P=0.015$], combined with 2 kinds of antibiotics or above [OR=5.631, 95% CI (2.556, 12.407), $P=0.000$]. Clinical outcome analysis, mortality rate of CRPA infection were 12.5%, significantly higher than CSPA infection (2.8%), Logistic regression analysis, there is a correlation between death rate [OR=5.003, 95% CI (1.975, 12.675), $P=0.001$] and CRPA infection. **CONCLUSIONS:** For the prevention of CRPA nosocomial infection, it is necessary to reduce the time of ICU stay and rationally select antibiotics according to pathogenic bacteria so as to reduce the occurrence of CRPA infection.

KEYWORDS Carbapenem; *Pseudomonas aeruginosa*; Risk factor; Mortality rate

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)是常见的一种条件致病菌,属于非发酵革兰氏阴性杆菌,是

医院感染的主要病原菌之一。碳青霉烯类抗生素是目前治疗PA感染最有效的药物之一,近年来,随着临床的广泛应用,PA对其耐药率正在逐渐升高^[1],并导致很多不良后果的发生,比如增加患者的发病率和死亡率、增加治疗过程中广谱抗生素的使用和治疗费用等^[2-4]。由于耐碳青霉烯类PA(CRPA)感染的难治性,已为临床治疗带来了严峻挑战。因此,及时准确地了解CRPA耐药

Δ基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(No.2016JM8015)

*药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:029-85323244。E-mail:luoxiaosai@163.com

#通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:029-85323243。E-mail:weiyouxia1234@sina.com.cn

情况,分析引起感染的危险因素,对于预防和控制CRPA医院感染具有重要意义。本文回顾性分析了我院2013—2016年PA感染患者的病历资料,探讨CRPA医院感染的危险因素和死亡率,为预防和治疗CRPA医院感染提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集我院2013—2016年PA感染患者556例,依据药敏试验结果,将患者分为CRPA组和碳青霉烯类敏感PA(CSPA)组。

1.2 方法

采用回顾性调查方法,收集患者以下资料:科室分布、感染类型、一般特征、基础疾病、侵袭性操作、辅助检查、药物使用情况、合并其他病原菌感染等。比较CRPA组与CSPA组对常用抗菌药物的耐药情况,并计算耐药率;抗菌药物耐药率=对抗菌药物耐药的患者例数/总患者例数(CRPA组或CSPA组)×100%。根据两组患者的死亡情况,比较两组的临床结局。

1.3 数据处理

采用SPSS 19.0统计软件对收集数据进行统计分析。单因素分析:分类变量采用 χ^2 检验,连续性变量采用 t 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义;多因素分析:将单因素分析中 $P<0.1$ 的变量进行多因素Logistic回归分析,计算比值比(OR)及95%置信区间(CI), $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义,即变量与CRPA医院感染之间存在相关性。

2 结果

2.1 一般临床资料

本研究共收集病历资料556例,其中CRPA组96例,CSPA组460例。CRPA组与CSPA组患者的平均年龄分别为(62.64±17.27)、(58.51±17.59)岁,CRPA组的平均年龄大于CSPA组,差异有统计学意义($P=0.048$);两组患者的性别、基础疾病等方面差异均无统计学意义。CRPA组患者的科室主要分布在重症监护室(ICU)53例(55.2%),其次是肝胆外科22例(22.9%),呼吸内科5例(5.2%),胸外科3例(3.1%),神经外科2例(2.1%),骨科、泌尿外科、内分泌科、普外腺体科、神经内科、肾脏内科、消化内科、血液内科、中医科、肿瘤放疗科、感染科各1例(1.0%);感染类型主要为肺部感染43例(44.8%)和腹腔感染14例(14.6%)。CSPA组患者的科室主要分布在ICU 114例(24.8%),其次是肝胆外科57例(12.4%),泌尿外科32例(7.0%),呼吸内科29例(6.3%),其他科室228例(49.6%);感染类型主要为肺部感染150例(32.6%),泌尿系统感染28例(6.1%)。

2.2 CRPA与CSPA的耐药率比较

两组患者对常用抗菌药物的耐药情况见表1。

由表1可见,CRPA组对常用抗菌药物的耐药率显著高于CSPA组($P<0.01$),其对哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星的耐药率均小于30%,对其他抗菌药物的耐药率

均大于30%,而CSPA组除对头孢曲松外,对常用抗菌药物的耐药率均小于15%。

表1 两组患者对常用抗菌药物的耐药情况[例(%)]

Tab 1 Drug resistance to commonly used antibiotics between two group[case(%)]

抗菌药物	CRPA组(n=96)	CSPA组(n=460)	χ^2	P
亚胺培南	96(100)	30(6.5)	396.0	<0.01
美罗培南	94(97.9)	4(0.9)	515.2	<0.01
哌拉西林	48(50.0)	55(12.0)	76.2	<0.01
哌拉西林/他唑巴坦	27(28.1)	24(5.2)	50.0	<0.01
头孢哌酮/舒巴坦	37(38.5)	40(8.7)	59.3	<0.01
头孢他啶	34(35.4)	44(9.6)	44.0	<0.01
头孢曲松	80(83.3)	203(44.1)	48.8	<0.01
头孢吡肟	35(36.5)	30(6.5)	68.9	<0.01
左氧氟沙星	31(32.3)	44(9.6)	35.2	<0.01
环丙沙星	29(30.2)	35(7.6)	39.8	<0.01
氨基糖苷类	47(49.0)	66(14.3)	58.8	<0.01
阿米卡星	25(26.0)	24(5.2)	42.9	<0.01
庆大霉素	41(42.7)	50(10.9)	58.8	<0.01
妥布霉素	45(46.9)	47(10.2)	77.3	<0.01

2.3 单因素分析

CRPA医院感染危险因素的单因素分析结果见表2。

由表2可见,患者年龄、血红蛋白计数、使用碳青霉烯天数、分离出PA前入住ICU>3 d、气管切开或插管、留置导尿管、引流管、深静脉置管,使用碳青霉烯类、 β -内酰胺酶抑制剂、糖肽类、抗真菌药、第三或四代头孢菌素、氟喹诺酮类、联用2种以上抗菌药物、合并其他病原菌感染为CRPA医院感染的危险因素($P<0.1$)。

2.4 多因素分析

CRPA医院感染危险因素的多因素Logistic回归分析结果见表3。

由表3可见,分离出PA前入住ICU>3 d、使用第三或四代头孢菌素、合并其他病原菌感染、联用2种以上抗菌药物为CRPA医院感染的独立危险因素。

2.5 临床结局分析

比较两组的临床结局,CRPA组的死亡率12.5%(12例)显著高于CSPA组的死亡率2.8%(13例)。多因素Logistic回归分析结果显示,死亡率[OR=5.003,95%CI(1.975,12.675), $P=0.001$]与CRPA医院感染之间存在相关性。

3 讨论

PA对碳青霉烯类的耐药与碳青霉烯酶的产生、外膜蛋白OprD的突变及缺失、外排泵过度表达等因素有关,并可通过克隆株广泛传播^[5]。近年来,PA对碳青霉烯类的耐药率有所上升,而CRPA医院感染的发生,通常伴随着对其他药物的耐药,极大地影响了临床的抗感染效果^[6]。因此,探讨CRPA医院感染的危险因素,预防CRPA医院感染显得尤为重要。

抗菌药物暴露是CRPA医院感染发生的一个重要的危险因素^[7]。有研究显示,CRPA医院感染与使用头孢菌素类、联合应用抗菌药物密切相关^[8-9]。本研究也证明了相关结论,使用第三或四代头孢菌素、联用2种以上抗菌

表2 CRPA 医院感染危险因素的单因素分析结果

Tab 2 Results of single factor analysis of risk factors for CRPA infection

危险因素	CRPA组(n=96)	CSPA组(n=460)	P
一般特征			
年龄,岁($\bar{x}\pm s$)	62.64±17.27	58.51±17.59	0.048
男性,例(%)	69(71.9)	305(66.3)	0.290
分离出PA前入住ICU>3d,例(%)	37(38.5)	74(16.1)	0.000
分离出PA前住院天数($\bar{x}\pm s$)	13.32±14.10	11.23±17.19	0.265
基础疾病			
高血压,例(%)	29(30.2)	128(27.8)	0.637
糖尿病,例(%)	10(10.4)	62(13.5)	0.416
心脑血管疾病,例(%)	29(30.2)	105(22.8)	0.124
呼吸系统疾病,例(%)	11(11.5)	59(12.8)	0.713
恶性肿瘤,例(%)	7(7.3)	44(9.6)	0.483
侵袭性操作			
气管切开或插管,例(%)	24(25.0)	72(15.7)	0.028
留置导尿管,例(%)	42(43.7)	136(29.6)	0.007
引流管,例(%)	45(46.9)	161(35.0)	0.028
深静脉置管,例(%)	39(40.6)	91(19.8)	0.000
手术治疗,例(%)	45(46.9)	201(43.7)	0.568
辅助检查($\bar{x}\pm s$)			
白细胞计数,×10 ⁹ /L	10.84±8.15	10.61±21.57	0.918
血红蛋白计数,g/L	101.68±18.50	109.14±24.63	0.005
血小板计数,×10 ⁹ /L	202.10±143.32	202.61±116.56	0.970
白蛋白,g/L	31.16±6.60	31.22±9.32	0.946
药物使用情况			
使用碳青霉烯类天数($\bar{x}\pm s$)	4.94±6.46	2.20±4.82	0.000
碳青霉烯类,例(%)	49(51.0)	130(28.3)	0.000
β -内酰胺酶抑制剂,例(%)	43(44.8)	130(28.3)	0.000
第三或四代头孢菌素,例(%)	19(19.8)	131(28.5)	0.088
第一或二代头孢菌素,例(%)	7(7.3)	46(10.0)	0.411
氟喹诺酮类,例(%)	30(31.2)	107(23.3)	0.098
糖肽类,例(%)	27(28.1)	55(12.0)	0.000
抗真菌药,例(%)	34(35.4)	94(20.4)	0.002
糖皮质激素,例(%)	41(42.7)	197(42.8)	0.983
抑制剂,例(%)	59(61.5)	260(56.3)	0.374
联用2种以上抗菌药物,例(%)	45(46.9)	76(16.5)	0.000
合并其他病原菌感染,例(%)	51(53.1)	140(30.4)	0.000

表3 CRPA 医院感染危险因素的多因素 Logistic 回归分析结果

Tab 3 Results of multivariate Logistic regression analysis of risk factors for CRPA infection

危险因素	OR	95%CI	P
分离出PA前入住ICU>3d	2.691	1.348, 5.373	0.005
第三或四代头孢菌素	0.386	0.200, 0.742	0.004
合并其他病原菌感染	1.892	1.132, 3.164	0.015
联用2种以上抗菌药物	5.631	2.556, 12.407	0.000

药物是CRPA医院感染的独立危险因素;在之前的研究中,使用碳青霉烯类等是CRPA医院感染的危险因素亦有报道^[10-11]。但本研究未发现CRPA医院感染发生与碳青霉烯类的相关性,推测可能与地区差异、样本量较小有关,有待在不同地域、收集更多样本开展进一步研究。

通常ICU患者基础疾病比较严重,病情复杂,免疫功能下降,细菌定植相对容易,并随着入住时间延长获得医院内感染的几率增加,同时广泛长时间使用碳青霉烯类,一定程度会诱发细菌的耐药性。本研究从感染科

室来看,96例CRPA病例中,53例分布在ICU(55.2%),多因素分析亦显示,入住ICU>3d与CRPA医院感染密切相关,这与已有研究结果相似^[6]。

CRPA医院感染与患者的临床结局存在一定相关性。文献[4]报道耐亚胺培南PA感染者死亡率明显高于对亚胺培南敏感者,另有研究发现耐亚胺培南PA感染是发生死亡的危险因素^[3]。本研究结果中,CRPA组死亡率为12.5%,显著高于CSPA组的死亡率(2.8%)。对于CRPA医院感染患者的高死亡率,一方面可能由于患者本身疾病比较严重(如感染性休克、深静脉置管、呼吸窘迫综合征等),另一方面大部分CRPA医院感染者多合并其他病原菌感染(本研究为53.1%),而对于CRPA医院感染可以使用哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶这几种抗菌药物,选择极为有限,其治疗成功率会大幅度降低,致使死亡率升高。

本研究纳入的556例PA感染病例,其中96例为CRPA(17.3%),明显低于已有的研究结果(接近30%),这可能与研究的地区差异有关^[12]。比较分析CRPA组与CSPA组对不同抗菌药物的耐药率,CRPA组均显著高于CSPA组($P<0.01$),两组对常用的哌拉西林、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星、氨曲南、阿米卡星、庆大霉素等耐药率分别远低于姜国平等^[8]报道的结果,可能与研究纳入的病例来源有关,本文纳入的病例除ICU外还包括医院其他科室。值得关注的是,CRPA组与CSPA组对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率均明显低于哌拉西林,说明临床应用哌拉西林与他唑巴坦复合制剂对于PA的感染比较有效,与文献[13]报道的结果一致。CRPA组中PA对亚胺培南等抗菌药物耐药率的比较,其中对氨基糖苷类的耐药率最低,可能与该类药物存在耳毒性和肾毒性等不良反应,致临床使用较少有关。

患者一般临床资料分析中,CRPA组的平均年龄大于CSPA组,差异有统计学意义($P=0.048$),提示患者年龄可能对结论有影响,在以后的研究中需要进一步对年龄进行分层研究。

综上所述,预防CRPA医院感染,应降低患者入住ICU时间,根据患者病原菌结果合理选择使用抗菌药物,以降低CRPA医院感染的发生。

参考文献

- [1] SOULI M, GALANI I, GIAMARELLOU H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant gram-negative bacilli in Europe[J]. *Euro Surveill*, 2008, 13(47): 5437-5453.
- [2] LIVERMORE DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(Suppl 1): S11-S23.
- [3] MARAGAKIS LL, PERL TM. Acinetobacter baumannii: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(8): 1254-1263.
- [4] POIREL L, NORDMANN P. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology

马来酸依那普利叶酸片对H型高血压并发2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的影响及可能机制[△]

罗羽慧^{1*},梅霞^{1#},金平¹,郑向清¹,贺锐¹,柳亚敏²(1.重庆市人民医院心内科,重庆 400013;2.东南大学附属中大医院药剂科,南京 210009)

中图分类号 R544.1;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0670-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.24

摘要 目的:探讨马来酸依那普利叶酸片对H型高血压并发2型糖尿病(T2DM)患者颈动脉粥样硬化的影响及可能机制。方法:采用前瞻性对照研究。选择2014年1月—2016年1月于重庆市人民医院诊治的H型高血压并发T2DM患者182例,随机分为观察组与对照组各91例。所有患者在采用基础或预混胰岛素降血糖基础上,观察组患者口服马来酸依那普利叶酸片(每片含马来酸依那普利10 mg、叶酸0.8 mg)1片,每日1次;对照组患者口服马来酸依那普利片(每片含马来酸依那普利10 mg)1片,每日1次。疗程均为12个月。测定两组患者治疗前和治疗12个月后血压、血浆同型半胱氨酸(Hcy)、空腹血糖(FBG)、C反应蛋白(CRP)水平和颈动脉斑块积分。结果:与治疗前比较,治疗12个月后,两组患者收缩压、舒张压均显著降低($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组血浆的Hcy、FBG、CRP水平和颈动脉内中膜厚度、颈动脉斑块积分均明显低于对照组($P<0.05$)。结论:马来酸依那普利叶酸片可通过降低血浆Hcy、FBG和CRP水平来缓解炎症反应,从而对H型高血压并发T2DM患者颈动脉粥样硬化发挥治疗作用。

关键词 H型高血压;2型糖尿病;马来酸依那普利叶酸片;动脉粥样硬化

Effects of Enalapril Maleate Folic Acid Tablets on Carotid Atherosclerosis in H Type Hypertension Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Its Potential Mechanism

LUO Yuhui¹, MEI Xia¹, JIN Ping¹, ZHENG Xiangqing¹, HE Rui¹, LIU Yamin²(1 Dept. of Cardiology, Chongqing People's Hospital, Chongqing 400013, China; 2 Dept. of Pharmacy, the Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, China)

- [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12(9):826-836.
- [5] 刘洋,邓琼,余阳,等.碳青霉烯类抗生素耐药铜绿假单胞菌的耐药机制及同源性分析[J].中华烧伤杂志,2014,30(1):15-19.
- [6] 王娜,贾俐萍,王莉,等.医院耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的流行及相关因素分析[J].中国医院药学杂志,2016,36(2):138-141.
- [7] FORTALEZA CM, FREIRE MP, FILHO DC, et al. Risk factors for recovery of imipenem or ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among patients admitted to a teaching hospital in Brazil[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006, 27(9):901-906.
- [8] 娄国平,张昭勇,周作华. ICU碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌肺部感染危险因素分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(5):570-572.
- [9] 周芳,董亚琳. ICU多重耐药菌医院感染的危险因素分析[J].中国药房,2017,28(14):1916-1920.
- [10] 袁莉莉,丁百兴,沈震,等.碳青霉烯类抗生素耐药铜绿假单胞菌感染的临床研究[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(2):121-126.
- [11] 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.
- [12] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2016年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(5):481-491.
- [13] 李梦薇,韦柳华,莫善颖,等.综合医院耐碳青霉烯铜绿假单胞菌的耐药性分析[J].现代预防医学,2013,40(18):3454-3456.
- (收稿日期:2017-11-08 修回日期:2018-01-17)
(编辑:余庆华)

本栏目协办

重庆希尔安药业有限公司

地址:重庆市合川工业园区希尔安路168号
电话:023-67893732 邮编:401520

△ 基金项目:国家十二五“重大新药创制”科技重大专项(No.2012ZX09101105);重庆市卫生局医学科研项目(No.2011-2-370)

* 副主任医师,硕士。研究方向:心血管内科。电话:023-63532963。E-mail:luo.yuhui@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:心血管内科。电话:023-63532963。E-mail:Meixial29@sina.com