

铜绿假单胞菌: 院感常见且高致死

▲解放军总医院京南医疗区干部诊疗科主任 张鑫



张鑫教授

铜绿假单胞菌(PA)是一种普遍存在的革兰氏阴性细菌,能在各种环境中生存。铜绿假单胞菌被认为是一种机会性病原体,很少影响健康人群,但在免疫低下人群中,往往成为条件致病菌引起下呼吸道感染、手术创口感染、烧伤后感染等,是医院获得性感染的重要机会致病菌,导致很高的病死率。

铜绿假单胞菌是常见的医院检出耐药菌

根据2019年CHINET三级医院细菌耐药性监测结果,不发酵糖革兰阴性菌占所有分离菌株的23.8%,其中最多见者依次为不动杆菌属、铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌,其中铜绿假单胞菌的检出率为8.67%。而在所有分离到的革兰阴性菌中,铜绿假单胞菌的检出率也仅次于大肠埃希菌、克雷伯菌属和不动杆菌属。

铜绿假单胞菌可对氨基糖苷类、喹诺酮类和β内酰胺类等多种抗菌素产生耐药性。根据2016-2019年CHINET细菌耐药性监测结果,阿米卡星等氨基糖苷类药物保持了较高的敏感率,β内酰

胺抗菌药物中头孢吡肟的敏感率最高,喹诺酮类药物中环丙沙星的敏感率优于其他品种。此外,多药耐药铜绿假单胞菌的检出

率保持在较高水准,约为40%~50%。不同科室来源的铜绿假单胞菌的抗菌药物敏感率有一定区别,分离自ICU住院患者的菌株

对抗菌药物的敏感率普遍低于分离自非ICU住院患者和门诊患者的菌株。就年龄层次而言,分离自儿童(0~17岁)患者的菌株敏感率明显高于其他年龄患者。

呼吸系统对铜绿假单胞菌的易感性较强,铜绿假单胞菌是支气管扩张症、慢性阻塞性肺疾病、肺囊性纤维化等慢性结构性肺病继发感染的重要致病原。现有研究证据显示,多耐药铜绿假单胞菌感染延长HAP/VAP患者的ICU住院时间。在多药耐药铜绿假单胞菌血症患者中,约20%的患者将进展为脓毒症休克,病死率也会随之升高,预后不良。



碳青霉烯类并非铜绿假单胞菌感染目标治疗首选

目前可用于治疗铜绿假单胞菌感染的碳青霉烯抗菌药物抗菌活性由强到弱依次为多利培南、美洛培南、亚胺培南、帕尼培南和比阿培南(后两者的抗菌活性相似)。包括ATS/IDSA HAP/VAP诊疗指南在内的国内外多种相关重要指南和共识中,具有抗假单

胞菌活性的碳青霉烯抗菌药物均被推荐为适用于具有铜绿假单胞菌感染高危因素患者的重要初始经验性治疗方案之一,通常需与抗假单胞菌喹诺酮类药物或氨基糖苷类药物联合。

在铜绿假单胞菌感染的目标治疗方面,现有研究表明,碳青霉烯类抗菌

药物的疗效与其他抗假单胞菌β内酰胺抗菌药物相比并无优势,在体外药敏试验结果支持的前提下,具有抗假单胞菌活性的碳青霉烯类抗菌药物可作为抗假单胞菌头孢菌素或抗假单胞菌β内酰胺抗菌药物/酶抑制剂复合治疗不佳或不能耐受时的备选方案。

近年来,全球范围内铜绿假单胞菌对碳青霉烯抗菌药物的敏感性总体上呈逐渐降低趋势,在应用碳青霉烯抗菌药物治疗铜绿假单胞菌感染时应根据其PK/PD特点优化剂量和给药方案,以改善临床疗效,同时延缓碳青霉烯耐药性的发展。

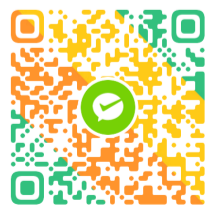
其他具有抗假单胞菌活性的抗菌药物

除碳青霉烯类抗菌药物外,临床可应用于治疗铜绿假单胞菌感染的其他药物还包括抗假单胞菌青霉素及相应的酶抑制剂复合物、抗假单胞菌头孢菌素及相应的酶抑制剂复合物、氨基糖苷类、抗假单胞菌氟喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星)、多黏菌素、磷霉素等七类。其中,磷霉素主要用于联合治疗,氨基糖苷类较少单独用于铜绿假单胞菌

感染。氨基糖苷类药物虽然对铜绿假单胞菌的体外敏感率较高,但肺组织浓度低、高剂量时耳肾毒性风险增加,一般不建议单药用于治疗铜绿假单胞菌HAP/VAP。

在抗假单胞菌青霉素及相应的酶抑制剂复合物中,以哌拉西林/他唑巴坦最常用。在抗假单胞菌头孢菌素及相应的酶抑制剂复合物中,头孢他啶、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢

哌酮/舒巴坦等临床较常用。多黏菌素E对铜绿假单胞菌的敏感性尚保持高水平,多用于XDR-PA,或PDR-PA的联合治疗。



扫一扫 关联阅读全文

替加环素四大耐药机制

▲解放军总医院第一医学中心检验科 张樱 王钰

肺炎克雷伯菌(KPN)是医院感染的重要致病菌之一。近年来,肺炎克雷伯菌引起的医院感染率逐年增高,且多耐药菌株的不断增多常导致临床抗菌药物治疗的失败和病程迁延。

根据2005-2019年CHINET三级医院细菌耐药性监测结果,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率呈上升趋势,其对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从2005年的3.0%和2.9%迅速上升至2019年

的25.3%和26.8%。

替加环素作为新兴的四环素类药物,是治疗多重耐药肺炎克雷伯菌感染仅剩的有效选择之一。然而,临床不断发现替加环素耐药肺炎克雷伯菌。2019年中国肺炎克雷伯菌对替加环素的耐药率为3.6%。严重限制了替加环素的临床使用。

目前已知的替加环素耐药机制主要有主动外排泵转运系统、核糖体蛋白结合位点突变、细胞膜变异、修饰酶降解等。

1 主动外排泵转运系统

耐药结缔化细胞分化家族(RND)外排泵的过表达是介导替加环素耐药的重要原因之一,主要存在于革兰氏阴性菌中。AcrAB-TolC过表达可导致替加环素MIC不超过8 mg/L。OqxAB外排泵是RND家族中质粒介导的多药外排泵。AcrAB-TolC和OqxAB同时过表达,替加环素

MIC ≥ 16 mg/L。

KpgABC外排泵是一种新型的RND家族外排泵,可导致肺炎克雷伯菌对替加环素的耐药水平大幅度升高。TMexCD1-TOpJ1外排泵在肺炎克雷伯菌体内感染模型中表明替加环素治疗失败。子超家族(MFS)外排泵主要介导病原体对四环素类抗菌药物耐药。

2 核糖体蛋白结合位点突变

由rpsJ基因编码的S10蛋白是30S核糖体的组成部分,该基因突变可能导致替加环素与16S rRNA的结合较弱,从而

引起耐药。rpsJ基因缺失突变不依赖于细菌种类,具有高度特异性耐药,是多种细菌对替加环素耐药的靶点。

3 细胞膜通透性改变

PlsC是催化合成磷脂的重要酶之一,PlsC基因突变可导致细菌细胞膜通透性改变,降低细菌对替加环素的敏感性。当细菌处于恶劣环境下时,膜孔

蛋白基因发生突变,改变细胞通透性从而导致细菌耐药。但在大多数情况下,耐药菌株并不是单一的膜孔蛋白变异,一般与其他耐药机制共同存在。

4 修饰酶产生

Tet(X)是一种质粒产生的单氧化酶,可使临床使用的四环素类抗菌药物包括替加环素失效。2019年从动物、食品和人源肠杆菌科细菌和不动杆菌中首次发现可发生水平转移的高水平替加环素耐药基因Tet(X3)和Tet(X4)。目前,Tet(X3)和Tet(X4)在中国不同地区不同来源的不同菌种中均有检出,

尤其流行于畜牧养殖业,提醒我们要严格监控畜牧养殖业中四环素类抗生素的合理使用。



扫一扫 关联阅读全文



主办: 中国医药教育协会感染疾病专业委员会
协办: 解放军呼吸病研究所

主编: 刘又宁 俞云松
执行主编: 王睿 徐英春 黄晓军 邱海波 王明贵 陈佰义 胡必杰
本期轮值主编: 周华
编委: 陈良安 解立新 施毅 曹彬 李光辉 马晓春 张湘燕 刘开彦
青年编委: 余丹阳 蔡芸 陈文森 胡付品 胡炯 黄英姿 梁志欣 杨启文 张静萍 周华