

DOI:10.13350/j.cjpb.240718

• 临床研究 •

# 支气管扩张症患者合并铜绿假单胞菌感染临床特点及耐药基因分析\*

李皖豫<sup>1\*\*</sup>, 刘冬<sup>1</sup>, 苏超楠<sup>2</sup>

(1. 石河子大学第一附属医院, 新疆石河子市 832008; 2. 西安交通大学第一附属医院)

**【摘要】** 目的 探析支气管扩张症患者合并铜绿假单胞菌感染的临床特点及耐药基因特点。方法 选取2020年3月~2023年3月183例支气管扩张症患者合并铜绿假单胞菌感染患者及180例未合并感染者为研究对象。采集患者痰液标本, 进行病原菌鉴定及药敏试验。对耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌, 采用聚合酶链式反应(PCR)检测碳青霉烯类相关基因及外膜蛋白基因的携带情况。结果 183例PA感染组患者中, 26.78%为男性患者, 73.22%为女性患者, 80.87%吸烟, 74.32%入院前1个月使用抗菌药物, 25.68%合并糖尿病, 14.21%合并高血压, 16.39%动脉二氧化碳分压 $\geq 50$  mmHg, 17.49%动脉血氧分压 $\geq 50$  mmHg。180例非铜绿假单胞菌感染组患者中, 48.89%为男性患者, 51.11%为女性患者, 74.44%吸烟, 14.44%入院前1个月使用抗菌药物, 4.44%合并糖尿病, 13.33%合并高血压, 15.56%动脉二氧化碳分压 $\geq 50$  mmHg, 16.11%动脉血氧分压 $\geq 50$  mmHg。两组患者性别、入院前1个月使用抗菌药物、合并糖尿病差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 吸烟、合并高血压、 $PCO_2$ 、 $PO_2$ 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。183例铜绿假单胞菌感染患者共检出183株PA, 其中黏液型铜绿假单胞菌共108株, 非黏液型铜绿假单胞菌共75株。黏液型铜绿假单胞菌对哌拉西林、哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢哌酮-舒巴坦、左氧氟沙星、环丙沙星、阿米卡星、庆大霉素、亚胺培南、美罗培南、氨基糖苷类的耐药率低于非黏液型铜绿假单胞菌。两组菌株对哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢哌酮-舒巴坦的耐药率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。183株铜绿假单胞菌中, 检出55株耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌, 检出率为30.05%。耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌与非耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌对哌拉西林、哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢哌酮-舒巴坦、环丙沙星、阿米卡星、亚胺培南、美罗培南的耐药率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。55株耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌中, 14株检出携带 $bla_{IMP}$  (25.45%), 8株检出携带 $bla_{VIM}$  (14.55%), 4株检出携带 $bla_{SPM}$  (7.27%), 10株检出携带 $bla_{OXA-10}$  (18.18%), 38株检出 $OprD_2$ 基因缺失(69.09%), 未检出 $bla_{GIM}$ 、 $bla_{SIM}$ 、 $bla_{OXA-1}$ 、 $bla_{OXA-2}$ 。结论 支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染患者以女性患者为主, 多于入院前1个月使用抗菌药物、合并糖尿病。黏液型铜绿假单胞菌对哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢哌酮-舒巴坦的耐药率低于非黏液型铜绿假单胞菌。耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌对哌拉西林、哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢哌酮-舒巴坦、环丙沙星、阿米卡星、亚胺培南、美罗培南的耐药率高于非耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌。耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌携带多种耐药基因及缺失外膜蛋白基因, 导致临床耐药率较高。

**【关键词】** 支气管扩张症; 铜绿假单胞菌; 临床特点; 耐药基因

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2024)07-0833-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Jul.; 19(7): 833-837.]

## Clinical characteristics and resistance gene analysis of patients with bronchiectasis complicated with *Pseudomonas aeruginosa* infection

LI Wanyu<sup>1</sup>, LIU Dong<sup>1</sup>, SU Chaonan<sup>2</sup> (1. The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832008, Xinjiang, China; 2. The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** To explore the clinical characteristics and resistance genes of patients with bronchiectasis complicated with *P. aeruginosa* infection. **Methods** 183 patients with bronchiectasis complicated with *P. aeruginosa* infection and 180 patients without bronchiectasis complicated with *P. aeruginosa* infection were selected as the study subjects from March 2020 to March 2023. The sputum samples were collected from patients for pathogen identification and drug sensitivity testing. Polymerase chain reaction (PCR) was used to detect the carrying status of carbapenem related genes and outer membrane protein genes in carbapenem resistant *P. aeruginosa*. **Results** Among 183 patients in the *P. aeruginosa* infection group, 26.78% were male patients, 73.22% were female patients, 80.87% smoked, 74.32% used antibiotics one month before admission, 25.68% were complicated with diabetes, 14.21% were complicated

\* **【基金项目】** 石河子大学医学院第一附属医院青年基金(No. QN202132)。

\*\* **【通讯作者(简介)】** 李皖豫(1990-), 女, 安徽阜阳人, 医学硕士, 主治医师。研究方向: 感染性肺疾病。E-mail: liwanyu0309@sina.com

with hypertension, 16.39% had partial pressure of arterial carbon dioxide  $\geq 50$  mmHg, and 17.49% had partial pressure of arterial oxygen  $\geq 50$  mmHg. Among 180 patients with non *P. aeruginosa* infection, 48.89% were male patients, 51.11% were female patients, 74.44% smoked, 14.44% used antibiotics one month before admission, 4.44% were complicated with diabetes, 13.33% were complicated with hypertension, 15.56% had arterial partial pressure of carbon dioxide  $\geq 50$  mmHg, 16.11% had arterial partial pressure of oxygen  $\geq 50$  mmHg. There was a statistically significant difference between the two groups in terms of gender, use of antibiotics one month before admission, and diabetes ( $P < 0.05$ ), while there was no statistically significant difference in smoking, hypertension,  $PCO_2$ , and  $PO_2$  ( $P > 0.05$ ). A total of 183 strains of *P. aeruginosa* were detected in 183 patients with *P. aeruginosa* infection, including 108 strains of mucinous *P. aeruginosa* and 75 strains of non mucinous *P. aeruginosa*. The resistance rate of mucinous *P. aeruginosa* to piperacillin, piperacillin tazobactam, cefoperazone, cefepime, cefoperazone sulbactam, levofloxacin, ciprofloxacin, amikacin, gentamicin, imipenem, meropenem, and amphotericin was lower than that of non mucinous *P. aeruginosa*. There was a statistically significant difference in the resistance rates of two strains to piperacillin tazobactam, cefoperazone, cefepime, and cefoperazone sulbactam ( $P < 0.05$ ). Among 183 strains of *P. aeruginosa*, 55 strains of carbapenem resistant *P. aeruginosa* were detected, with a detection rate of 30.05%. There was a statistically significant difference in the resistance rates of carbapenem resistant *P. aeruginosa* and non carbapenem resistant *P. aeruginosa* to piperacillin, piperacillin tazobactam, cefoperazone, cefepime, cefoperazone sulbactam, ciprofloxacin, amikacin, imipenem, and meropenem ( $P < 0.05$ ). Among 55 carbapenem resistant *P. aeruginosa* strains, 14 strains were found to carry *bla*<sub>IMP</sub> (25.45%), 8 strains were found to carry *bla*<sub>VIM</sub> (14.55%), 4 strains were found to carry *bla*<sub>SPM</sub> (7.27%), 10 strains were found to carry *bla*<sub>OXA-10</sub> (18.18%), 38 strains were found to have OprD<sub>2</sub> gene deletion (69.09%), and no *bla*<sub>GIM</sub>, *bla*<sub>SIM</sub>, *bla*<sub>OXA-1</sub>, or *bla*<sub>OXA-2</sub> were detected. **Conclusion** The majority of patients with bronchiectasis complicated by *P. aeruginosa* infection were women, more of those who used antibiotics and complicated with diabetes one month before admission. The resistance rates of *P. aeruginosa* with mucous type to piperacillin tazobactam, cefoperazone, cefepime, and cefoperazone sulbactam were lower than those of non mucous type *P. aeruginosa*. The resistance rates of carbapenem resistant *P. aeruginosa* to piperacillin, piperacillin tazobactam, cefoperazone, cefepime, cefoperazone sulbactam, ciprofloxacin, amikacin, imipenem, and meropenem were higher than those of non carbapenem resistant *P. aeruginosa*. The carbapenem resistant *P. aeruginosa* carried multiple resistance genes and lacked outer membrane protein genes, leading to a high clinical resistance rate.

**【Keywords】** bronchiectasis; *Pseudomonas aeruginosa*; clinical characteristics; drug resistance genes

支气管扩张症(bronchiectasis)是由各种原因引发的支气管树的病理性、永久性扩张,导致反复发生感染的慢性呼吸系统疾病,临床症状主要表现为反复性咳嗽、咳痰、偶尔伴咯血,发展严重者可导致呼吸功能障碍及慢性肺源性心脏病<sup>[1]</sup>。支气管微生物感染是引发支气管扩张症的主要发病机制之一,其中50%以上为铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA), PA反复感染是影响支气管扩张严重程度和预后的重要危险因素,会导致病情恶化、增加病死率<sup>[2-3]</sup>。PA属于非发酵需氧革兰阴性杆菌,广泛分布在自然界中,是引起院内感染的主要病原菌之一,可造成多部位、多器官、多系统的感染<sup>[4]</sup>。

本研究选取2020年3月-2023年3月183例支气管扩张症患者合并铜绿假单胞菌感染患者及同期180例未合并感染者为研究对象,探析支气管扩张症患者合并铜绿假单胞菌感染的临床特点及耐药基因,结果报告如下。

## 材料与方法

## 1 研究对象

选取2020年3月-2023年3月,石河子大学第一附属医院呼吸与危重症医学科接诊的183例支气管扩张症患者合并铜绿假单胞菌感染患者为本次研究对象。男性患者49例,女性患者134例。年龄49~75(58.45±10.76)岁。纳入标准:①临床资料完整;②支气管扩张症患者符合英国胸学会成人支气管扩张症指南(2018年版)中相关诊断标准<sup>[5]</sup>;③经痰标本培养诊断为铜绿假单胞菌感染者。排除标准:①未做胸部HRCT检查者;②合并恶性肿瘤者;③继发性牵张性支气管扩张者;④合并活动性分枝杆菌感染者;⑤已明确诊断为肺外感染者;⑥既往有肺手术史者;⑦痰标本培养结果为多种病原菌混合感染者;⑧合并血液系统疾病者;⑨合并自身免疫性功能障碍者。同时选取同期180例支气管扩张症患者未合并铜绿假单胞菌感染患者为非感染组。

## 2 临床特征

通过回顾性研究统计方法,统计所有患者的临床资料,包括性别、年龄、是否吸烟、抗菌药物应用情况、

基础病(糖尿病、高血压)、动脉二氧化碳分压(PCO<sub>2</sub>)、动脉血氧分压(PO<sub>2</sub>)等。

### 3 菌种鉴定及药敏试验

所有患者入院次日清晨生理盐水漱口后,收集患者咳出深部痰液并送检。不能进行自主咳痰者,可采用纤维支气管镜采集标本。将痰液标本经革兰染色后进行镜检,痰涂片在低倍视野下可观察到白细胞数量>25个,上皮细胞<10个即为合格标本。严格根据《全国临床检验操作规程》,进行病原菌培养,将合格标本接种于血琼脂培养液中,于37℃下培养24h,挑选饱满菌落制备成菌悬液,采用全自动细菌鉴定仪(Microscan WalkAway96,德国西门子)进行病原菌鉴定。对鉴定结果为单一PA感染痰液标本,通过观察菌落形态和拉丝试验,判定是否为黏液型PA。采用全自动药物敏感系统(VITEK-2Compact,法国梅里埃)及配套药敏卡(AST-GN13,法国梅里埃)对鉴定出的PA菌株进行药敏试验,试验结果依据CLSI 2022版相关标准进行判读。药敏结果显示对美罗培南或亚胺培南耐药的PA菌株,采用K-B纸片扩散法进行复核,结果一致者被判定为CRPA菌株。

### 4 CRPA菌株碳青霉烯酶及外膜孔蛋白基因型检测

采用煮沸法进行DNA模板制备。挑取单个菌落接种于M-H琼脂平板中,于35℃环境中培养16~18h后,挑取饱满菌落加入含有0.5mL灭菌双蒸水的2mL离心管中。震荡混匀后,于100℃沸水中加热10min,11000r/min(离心半径8.7cm)离心10min,取上清液为模板DNA,置于-20℃冰箱中保存备用。使用PCR方法对金属酶基因(*bla*<sub>IMP</sub>、*bla*<sub>VIM</sub>、*bla*<sub>SPM</sub>、*bla*<sub>GIM</sub>、*bla*<sub>SIM</sub>)、OXA酶基因(*bla*<sub>OXA-1</sub>、*bla*<sub>OXA-2</sub>、*bla*<sub>OXA-10</sub>)、外膜孔蛋白基因(*OprD*<sub>2</sub>)进行检测。引物序列参照相关文献[6]及GenBank进行设计,引物序列合成由生工生物工程(上海)股份有限公司。PCR体系:DNA模板1.5μL,上下游引物各1μL,2×Taq PCR Master Mix 12.5μL,加入ddH<sub>2</sub>O补足至25μL。扩增条件:预变性94℃5min;变性95℃10s,退火56℃35s,延伸72℃60s,共35个循环;终延伸72℃10min。取扩增产物加入1.5%琼脂糖凝胶中进行电泳,电压120V,电泳20min,采用凝胶成像系统观察并记录结果。

### 5 统计分析

采用SPSS 26.0对本次研究数据进行统计分析,对比支气管扩张症患者合并铜绿假单胞菌感染组与非铜绿假单胞菌感染组的临床特点,对比黏液型PA与非黏液型PA的耐药率,对比非CRPA与CRPA的耐药率。组间对比采用χ<sup>2</sup>检验,P<0.05为差异有统计学意义。

## 结果

### 1 PA感染患者与非PA感染临床特点对比

183例PA感染组患者中,男性患者49例(26.78%,49/183),女性患者134例(73.22%,134/183),148例吸烟(80.87%,148/183),136例入院前1个月使用抗菌药物(74.32%,136/183),47例合并糖尿病(25.68%,47/183),26例合并高血压(14.21%,26/183),30例PCO<sub>2</sub>≥50mmHg(16.39%,30/183),32例PO<sub>2</sub>≥50mmHg(17.49%,32/183)。180例非PA感染组患者中,男性患者88例(48.89%,88/180),女性患者92例(51.11%,92/180),134例吸烟(74.44%,134/180),26例入院前1个月使用抗菌药物(14.44%,26/180),8例合并糖尿病(4.44%,8/180),24例合并高血压(13.33%,24/180),28例PCO<sub>2</sub>≥50mmHg(15.56%,28/180),29例PO<sub>2</sub>≥50mmHg(16.11%,29/180)。两组患者性别、入院前1个月使用抗菌药物、合并糖尿病差异有统计学意义(P<0.05),吸烟、合并高血压、PCO<sub>2</sub>、PO<sub>2</sub>差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

表1 PA感染患者与非PA感染临床特点对比  
Table 1 Comparison of clinical characteristics between PA infected patients and non PA infected patients

临床特征 Clinical features	PA感染组 PA infection group (n=183)	非PA感染组 Non PA infection group (n=180)	χ <sup>2</sup>	P
性别	男 49	88	18.884	0.000
	女 134	92		
吸烟	无 35	46	2.164	0.141
	有 148	134		
入院前1个月 使用抗菌药物	无 47	154	131.636	0.000
	有 136	26		
合并糖尿病	无 136	172	31.840	0.000
	有 47	8		
合并高血压	无 157	156	0.058	0.809
	有 26	24		
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	≥50 30	28	0.047	0.828
	<50 153	152		
PO <sub>2</sub> (mmHg)	≥50 32	29	0.123	0.726
	<50 151	151		

### 2 黏液型PA与非黏液型PA的耐药率对比

183例PA感染患者共检出183株PA,其中黏液型PA共108株,非黏液型PA共75株。183株PA对头孢哌酮、左氧氟沙星、环丙沙星、庆大霉素、氨曲南的耐药率高于50%,对头孢哌酮-舒巴坦、阿米卡星的耐药率低于30%。108株黏液型PA对左氧氟沙星、环丙沙星、庆大霉素、氨曲南的耐药率高于50%,75株非黏液型PA对头孢哌酮、左氧氟沙星、环丙沙星、庆大霉素、氨曲南的耐药率高于50%。黏液型PA与非



黏液型 PA 对哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢哌酮-舒巴坦的耐药率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 对哌拉西林、左氧氟沙星、环丙沙星、阿米卡星、庆大霉素、亚胺培南、美罗培南、氨曲南的耐药率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 黏液型 PA 与非黏液型 PA 的耐药率对比  
Table 2 Comparison of drug resistance rates between mucinous PA and non mucinous PA

抗菌药物 Antibiotics	PA (n=183)		黏液型 PA (n=108) Mucous PA		非黏液型 PA (n=75) Non Mucous PA		$\chi^2$	P
	耐药 株数 No.	耐药率 Rate (%)	耐药 株数 No.	耐药率 Rate (%)	耐药 株数 No.	耐药率 Rate (%)		
	哌拉西林	81	44.26	47	43.52	34		
哌拉西林-他唑巴坦	60	32.79	26	24.07	34	45.33	9.078	0.003
头孢哌酮	93	50.82	44	40.74	49	65.33	10.711	0.001
头孢吡肟	55	30.05	24	22.22	31	41.33	7.690	0.006
头孢哌酮-舒巴坦	51	27.87	23	21.30	28	37.33	5.663	0.017
左氧氟沙星	107	58.47	60	55.56	47	62.67	0.922	0.337
环丙沙星	111	60.66	62	57.41	49	65.33	1.165	0.280
阿米卡星	48	26.23	28	25.93	20	26.67	0.013	0.911
庆大霉素	128	69.95	70	64.81	58	77.33	3.300	0.069
亚胺培南	55	30.05	30	27.78	25	33.33	0.650	0.420
美罗培南	55	30.05	34	31.48	24	32.00	0.005	0.941
氨曲南	102	55.74	56	51.85	46	61.33	1.613	0.204

### 3 非 CRPA 与 CRPA 的耐药率对比

183 株 PA 中, 检出 55 株 CRPA, 检出率为 30.05% (55/183)。55 株 CRPA 对哌拉西林、头孢哌酮、左氧氟沙星、环丙沙星、庆大霉素、亚胺培南、美罗培南、氨曲南的耐药率高于 60%, 对阿米卡星的耐药率低于 50%。128 株非 CRPA 对庆大霉素的耐药率高于 60%, 对哌拉西林-他唑巴坦、头孢吡肟、头孢哌酮-舒巴坦、阿米卡星、亚胺培南、美罗培南的耐药率低于 30%。CRPA 与非 CRPA 对哌拉西林、哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢哌酮-舒巴坦、环丙沙星、阿米卡星、亚胺培南、美罗培南的耐药率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 对左氧氟沙星、庆大霉素、氨曲南的耐药率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 4 CRPA 耐药基因检测结果

55 株 CRPA 中, 14 株检出携带 *bla*<sub>IMP</sub>, 检出率为 25.45% (14/55), 8 株检出携带 *bla*<sub>VIM</sub>, 检出率为 14.55% (8/55), 4 株检出携带 *bla*<sub>SPM</sub>, 检出率为 7.27% (4/55), 10 株检出携带 *bla*<sub>OXA-10</sub>, 检出率为 18.18% (10/55), 38 株检出 *OprD*<sub>2</sub> 基因缺失, 检出率为 69.09% (38/55), 未检出 *bla*<sub>GIM</sub>、*bla*<sub>SIM</sub>、*bla*<sub>OXA-1</sub>、*bla*<sub>OXA-2</sub>。

表 3 非 CRPA 与 CRPA 的耐药率对比  
Table 3 Comparison of drug resistance rates between non CRPA and CRPA

抗菌药物 Antibiotics	Non CRPA (n=128)		CRPA (n=55)		$\chi^2$	P
	耐药 株数 No.	耐药率 Rate (%)	耐药 株数 No.	耐药率 Rate (%)		
哌拉西林	42	32.81	39	70.91	22.631	0.000
哌拉西林-他唑巴坦	38	29.69	28	50.91	7.514	0.006
头孢哌酮	65	50.78	37	67.27	4.241	0.039
头孢吡肟	30	23.44	30	54.55	16.893	0.000
头孢哌酮-舒巴坦	26	20.31	30	54.55	21.229	0.000
左氧氟沙星	74	57.81	36	65.45	0.937	0.333
环丙沙星	73	57.03	40	72.73	4.013	0.045
阿米卡星	24	18.75	24	43.64	12.313	0.000
庆大霉素	86	67.19	42	76.36	1.541	0.214
亚胺培南	0	0.00	55	100.00	183.000	0.000
美罗培南	0	0.00	55	100.00	183.000	0.000
氨曲南	68	53.13	34	61.82	1.178	0.278

## 讨论

PA 是加重期支气管扩张症患者中检出率最高的病原菌, 相关研究显示, 细菌定植、炎症刺激和肺组织破坏是支气管扩张的重要发病机制<sup>[7]</sup>。本次研究中, PA 感染组患者女性、入院前 1 个月使用抗菌药物、合并糖尿病占比高于非 PA 感染组患者, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与徐文君等<sup>[8]</sup>研究结果相近。

PA 可依据菌落状态与是否产生藻酸盐分为黏液型 PA 与非黏液型 PA, 黏液型 PA 因其可产生多种毒力因子攻击宿主细胞, 因此更易定植于支气管扩张症患者气道中<sup>[9]</sup>。本次研究共检出 183PA 菌株, 其中 108 株为黏液型 PA, 75 株为非黏液型 PA。183 株 PA 对头孢哌酮、左氧氟沙星、环丙沙星、庆大霉素、氨曲南的耐药率高于 50%, 对头孢哌酮-舒巴坦、阿米卡星的耐药率低于 30%。黏液型 PA 对哌拉西林、哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢哌酮-舒巴坦、左氧氟沙星、环丙沙星、阿米卡星、庆大霉素、亚胺培南、美罗培南、氨曲南的耐药率低于非黏液型 PA。两组菌株对哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢哌酮-舒巴坦的耐药率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与许志明等<sup>[10]</sup>研究结果相近。虽然研究显示黏液型 PA 对常用抗菌药物的耐药率较低, 但由于黏液型 PA 在细菌外分泌大量的黏液型物质, 导致抗菌药物无法穿透生物膜, 因此临床治疗效果不理想<sup>[11]</sup>。

本次研究中, 共检出 55 株 CRPA, 检出率为 30.05%。CRPA 对哌拉西林、头孢哌酮、左氧氟沙星、环丙沙星、庆大霉素、亚胺培南、美罗培南、氨曲南的耐药率高于 60%, 对阿米卡星的耐药率低于 50%。非 CRPA 对庆大霉素的耐药率高于 60%, 对哌拉西林-他唑巴坦、头孢吡肟、头孢哌酮-舒巴坦、阿米卡星、亚

胺培南、美罗培南的耐药率低于30%。CRPA与非CRPA对哌拉西林、哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢哌酮-舒巴坦、环丙沙星、阿米卡星、亚胺培南、美罗培南的耐药率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与张薇娜等<sup>[12]</sup>研究结果相近。临床上碳青霉烯类抗菌药物的不规范使用导致CRPA菌株的检出率逐渐增加,CRPA的耐药性的高度增加为院内感染控制带来重大挑战<sup>[13-15]</sup>。

本次研究对55株CRPA菌株进行碳青霉烯酶及外膜孔蛋白基因型检测,14株检出携带 $bla_{IMP}$ (25.45%),8株检出携带携带 $bla_{VIM}$ (14.55%),4株检出携带携带 $bla_{SPM}$ (7.27%),10株检出携带携带 $bla_{OXA-10}$ (18.18%),38株检出 $OprD_2$ 基因缺失(69.09%),未检出 $bla_{GIM}$ 、 $bla_{SIM}$ 、 $bla_{OXA-1}$ 、 $bla_{OXA-2}$ 。相关研究显示,CRPA菌株的耐药机制较为复杂,通常是多种作用机制共同作用的结果,包括产生水解酶、主动外排泵功能、改变药物靶点等<sup>[16]</sup>。碳青霉烯类药物只有通过细菌外膜上的 $OprD_2$ 蛋白才能达到作用靶位,从而发挥药物作用,因此 $OprD_2$ 基因缺失可导致PA菌株对碳青霉烯类耐药<sup>[17]</sup>。

综上所述,支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染患者以女性患者为主,多于入院前1个月使用抗菌药物、合并糖尿病。黏液型PA哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢哌酮-舒巴坦的耐药率低于非黏液型PA。CRPA对哌拉西林、哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢哌酮-舒巴坦、环丙沙星、阿米卡星、亚胺培南、美罗培南的耐药率高于非CRPA。CRPA携带多种耐药基因及缺失外膜蛋白基因,导致临床耐药率较高。临床上应规范使用抗菌药物,做好CRPA菌株的监控与应对措施,降低CRPA的检出率。

#### 【参考文献】

[1] Ten HNH, Kerstjens HA. Bronchiectasis[J]. BMJ Clin Evid, 2021, 11(1): 1752-8526.

[2] Dhar R, Singh S, Talwar D, et al. Bronchiectasis in India: Results from the European multicentre bronchiectasis audit and research collaboration (EMBARC) and respiratory research network of India registry [J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(9): 1269-1279.

[3] Shahid S, Jabeen K, Iqbal N, et al. Respiratory pathogens in

patients with acute exacerbation of noncystic fibrosis bronchiectasis from a developing country [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2021, 91(2): 1771.

[4] Chevalier S, Bouffartigues E, Bodilis J, et al. Structure, function and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* porins [J]. FEMS Microbiol Rev, 2022, 41(5): 698-722.

[5] BTS, British Thoracic Society. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults [J]. Thorax, 2019, 74(1): 1-69.

[6] Dickson A, Najjuka Christine F, Henry K, et al. BlaVIM-and blaOXA-mediated carbapenem resistance among *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the Mulago hospital intensive care unit in Kampala, Uganda [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 853.

[7] Martinez LL, Rabade CC, Martin RDM, et al. *Pandora* sputorum colonization in a patient with cystic fibrosis [J]. Arch Bronconeumol, 2020, 47(11): 571-574.

[8] 徐文君. 支气管扩张症患者肺部铜绿假单胞菌感染危险因素及耐药性分析[D]. 南昌大学第四附属医院, 2019.

[9] Min KB, Lee KM, Oh Y T, et al. Nonmucoid conversion of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* induced by sulfate-stimulated growth [J]. FEMS Microbiol Lett, 2022, 360(2): 157-166.

[10] 许志明, 林大欢, 李婷, 等. 2015-2018年某院支气管扩张症患者感染铜绿假单胞菌的药物敏感性变迁分析[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(1): 90-93.

[11] 李祥鹏, 秦贤, 刘月芬, 等. 2013-2018年慢性阻塞性肺疾病住院患者黏液型与非黏液型铜绿假单胞菌耐药性分析[J]. 临床合理用药, 2020, 13(10): 6-8.

[12] 张薇娜, 张鹏, 李婕. 产碳青霉烯酶铜绿假单胞菌的耐药基因检测及药敏分析[J]. 皖南医学院学报, 2023, 42(1): 33-36.

[13] Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections [J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(7): 565-575.

[14] 南超, 黄一凤, 马娜, 等. ICU患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药及传播机制的分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(5): 578-581.

[15] 乌仁高娃, 乌云达来, 朱蕾. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌临床特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(5): 582-585.

[16] 曹冬日, 邹萌, 李奇蒙, 等. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌耐药基因及毒力因子特征[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(3): 321-324.

[17] Liakopoulos A, Mavroidi A, Katsifas EA, et al. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* from central Greece: molecular epidemiology and genetic analysis of class I integrons [J]. BMC Infect Dis, 2022, 10(29): 505.

【收稿日期】 2024-02-21 【修回日期】 2024-05-06