

## · 现场调查 ·

# 耐亚胺培南铜绿假单胞菌致医院感染危险因素病例对照研究

彭少华 金正江 罗兰 李从荣

**【摘要】** 目的 探讨耐亚胺培南铜绿假单胞菌(IRPA)导致医院感染的危险因素。方法 选取 2002 年 1 月至 2003 年 12 月收治的 67 例 IRPA 医院感染病例、150 例亚胺培南敏感铜绿假单胞菌(ISPA)医院感染者为病例组,同时选取同一病区,接受相似治疗措施的非铜绿假单胞菌感染的住院患者为对照组,其中敏感对照组 159 例,耐药对照组 200 例。分别对两组患者的危险因素进行病例对照研究,采用非条件 logistic 回归分析法进行分析。结果 多因素非条件 logistic 回归分析表明,IRPA 医院感染的发生与住院时间长短( $OR = 1.03, 95\% CI: 1.01 \sim 1.04$ )、亚胺培南( $OR = 4.65, 95\% CI: 1.35 \sim 11.52$ )、哌拉西林/他唑巴坦( $OR = 3.37, 95\% CI: 1.85 \sim 9.43$ )及喹诺酮类抗菌药物( $OR = 1.85, 95\% CI: 1.25 \sim 5.34$ )的使用有关;而 ISPA 医院感染与三代头孢( $OR = 2.54, 95\% CI: 1.26 \sim 5.23$ )及氨基糖苷类抗生素( $OR = 1.86, 95\% CI: 1.42 \sim 3.26$ )的使用、住院时间长短( $OR = 1.05, 95\% CI: 1.03 \sim 1.05$ )有关。结论 为减少 IRPA 医院感染的发生,在限制使用亚胺培南的同时,应尽可能根据药物敏感试验的结果,合理使用其他抗菌药物。

**【关键词】** 医院感染;耐亚胺培南铜绿假单胞菌;危险因素

**A case-control study on the risk factors of nosocomial infection caused by imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*** PENG Shao-hua\*, JIN Zheng-jiang, LUO Lan, LI Cong-rong. \*Department of Laboratory Science, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

**【Abstract】** Objective To explore the risk factors for nosocomial infection caused by imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (IRPA). Methods A case-control study was carried out for the comparison of 2 groups of 'case' patients with 'controlled' patients. The first group of 'case' patients had nosocomial isolation of IRPA, and the second group had imipenem-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* (ISPA). 'Control' patients were selected from the same medical or surgical services from which 'case' patients were receiving care when isolation of IRPA or ISPA occurred. Risk factors analyzed included the use of antimicrobials, comorbid conditions, and demographic variables. IRPA was recovered from 67 patients, and ISPA from 150 patients while the control case were 200 and 159 respectively. All patients were from Renmin Hospital of Wuhan University during Jan 2002 to Dec 2003. Data were analyzed with unconditional logistic regression and principal component analysis. Results Data from multivariate unconditional logistic regression analysis showed that the independent risk factors for IRPA nosocomial infection were: time at risk ( $OR = 1.03, 95\% CI: 1.01-1.04$ ), imipenem ( $OR = 4.65, 95\% CI: 1.35-11.52$ ), PIP/TAZ ( $OR = 3.37, 95\% CI: 1.85-9.43$ ) and quinolones ( $OR = 1.85, 95\% CI: 1.25-5.34$ ) while the third cephalosporins ( $OR = 2.54, 95\% CI: 1.26-5.23$ ) and aminoglycoside antibiotics ( $OR = 1.86, 95\% CI: 1.42-3.26$ ), time at risk ( $OR = 1.05, 95\% CI: 1.03-1.05$ ) were associated with isolated ISPA. Conclusion Nosocomial infection of IRPA could be caused by the use of imipenem and other antibiotics, suggesting that to limit the use of imipenem was not sufficient to contain the increasing incidence of IRPA.

**【Key words】** Nosocomial infection; Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; Risk factor

铜绿假单胞菌是一种常见的医院感染致病菌,可引起多种感染;该菌具有耐药性强,耐药谱广,感

染后可供选择的有效抗菌药少等特点。目前临床上较为有效的药物为亚胺培南/西司他叮(IMP),然而近几年随着亚胺培南在临床上的广泛使用,其耐药率有上升趋势<sup>[1,2]</sup>,这给临床治疗耐亚胺培南铜绿假单胞菌(IRPA)的感染带来极大的困难。本文分

基金项目:湖北省卫生厅重点项目资助(WJ01564)

作者单位:430060 武汉大学人民医院检验科(彭少华、金正江、李从荣);武汉大学公共卫生学院(罗兰)

别对 IRPA 及亚胺培南敏感铜绿假单胞菌 (ISPA) 医院感染的危险因素进行了病例对照研究, 比较两组菌株引起医院感染危险因素的不同, 旨在发现 IRPA 引起医院感染的危险因素。

**对象与方法**

1. 研究对象的选择: 所有病例组及对照组病例均来自武汉大学人民医院住院患者。其中, 病例组包括敏感组与耐药组, 入选标准为: ①符合卫生部制定的医院感染标准(试行)<sup>[3]</sup>; ②初次感染病原菌为 IRPA 或 ISPA; ③住院时间为 2002 年 1 月至 2003 年 12 月; ④入院前 1 周内没有抗生素使用史; ⑤同一病例不重复收入; ⑥分离出铜绿假单胞菌后 48 h 内康复者排除在外。对照组同样也包括敏感对照组和耐药对照组, 其入选标准: ①住院时间为 2002 年 1 月至 2003 年 12 月; ②与病例组同住一病区接受治疗; ③入院后 48 h 内出院者排除在外。每一个 IRPA 感染者病例以 1:3 的比例随机选择与其同一病区、接受相似治疗措施(如手术等)的患者作为对照。

2. 流行病学调查:

(1)对所有研究对象的病案资料进行调查, 使用统一调查表, 调查过程中及时作质量检查, 发现问题及时纠正。调查的内容包括患者的性别、年龄、住院天数, 是否患有冠心病、糖尿病、呼吸道疾病、恶性肿瘤, 是否接受过气管插管或切开手术或体内留置导管, 是否使用过亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦(PIP/TAZ)、三代头孢、万古霉素、大环内酯类、氨基糖苷类及喹诺酮类抗菌药物等 16 个因素。

(2)危险因素定义: 首先, 病例组所有调查内容都限制在铜绿假单胞菌感染发生以前。住院天数从患者入院起至分离鉴定出 IRPA 或 ISPA 并确诊为医院感染时为止, 而对照组为从入院开始到出院时为止; 基础疾病为患者入院时所患的疾病, 种类包括冠心病、糖尿病、呼吸道疾病、恶性肿瘤等与感染密切相关的疾病, 排除在此范围外的疾病不做统计; 侵袭性操作包括气管插管或切开及留置导管, 其中后者包括留置尿管、引流管、鼻饲管等; 抗菌药物的使用只调查分离鉴定出 IRPA(或 ISPA)之前的情况(若住院天数 > 2 周者, 只调查分离鉴定出 IRPA 或 ISPA 之前 2 周内的情况, 而对照组为患者出院前 2 周内的情况<sup>[4]</sup>), 患者只需常规剂量使用即可(本文不探讨其使用时间), 种类包括亚胺培南、PIP/TAZ、

三代头孢、万古霉素、大环内酯类、氨基糖苷类及喹诺酮类。调查的危险因素的赋值方式见表 1。

表1 调查危险因素的赋值方式

危险因素	赋值方式
性别	男性 = 0; 女性 = 1
冠心病	未患 = 0; 患 = 1
呼吸道疾病	未患 = 0; 患 = 1
糖尿病	未患 = 0; 患 = 1
恶性肿瘤	未患 = 0; 患 = 1
患者气管插管或切开	未进行 = 0; 进行 = 1
患者体内留置导管	未留置 = 0; 留置 = 1
使用亚胺培南	未使用 = 0; 使用 = 1
使用 PIP/TAZ	未使用 = 0; 使用 = 1
使用万古霉素	未使用 = 0; 使用 = 1
使用三代头孢	未使用任何一种 = 0; 使用其中一种 = 1
使用大环内酯类	未使用任何一种 = 0; 使用其中一种 = 1
使用氨基糖苷类	未使用任何一种 = 0; 使用其中一种 = 1
使用喹诺酮类	未使用任何一种 = 0; 使用其中一种 = 1

3. 菌株鉴定及亚胺培南的耐药监测: 所有引起临床感染的菌株均由 VITEK 全自动微生物分析仪鉴定菌属, 并用 K-B 法检测分离菌株对亚胺培南敏感性。

4. 统计学分析: 单因素分析计数资料采用  $\chi^2$  检验, 计量资料采用  $t$  检验, 然后选择其中作用较明显的因素进行多因素非条件 logistic 回归分析。全部计算过程在 SPSS 11.5 统计软件上运行。

**结 果**

1. 一般情况: 严格按照入选标准, 从 2002 年 1 月至 2003 年 12 月所有住院患者中筛选出病例组 217 例(其中敏感组 150 例, 耐药组 67 例), 对照组 359 例(其中敏感对照组 159 例, 耐药对照组 200 例)。两组患者(敏感组与对照组)年龄、性别、身高、体重、感染部位等方面差异均无统计学意义(表 2)。

表2 耐药组与敏感组的一般情况

一般因素	耐药组	敏感组	$\chi^2$ 值	P 值
性别			0.22	0.64
男	52	112		
女	15	38		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	62.1 ± 19.24	61.7 ± 21.89	0.51	0.48
身高(cm, $\bar{x} \pm s$ )	164.56 ± 5.63	165.02 ± 7.43	0.50	0.62
体重(kg, $\bar{x} \pm s$ )	60.02 ± 11.69	64.57 ± 12.45	1.06	0.28
感染部位			2.62	0.45
呼吸道	53	103		
创面	7	24		
尿道	5	18		
其他	2	5		

2. 单因素分析: 经单因素分析, IRPA 及 ISPA 医院感染的主要危险因素见表 3、4。

表3 IRPA 医院感染危险因素的单因素分析

危险因素	对照组* (n = 200)	病例组* (n = 67)	P 值	OR 值(95% CI)
<b>一般特征</b>				
平均年龄(岁)	60.9	62.1	0.08	-
性别(男)	146(73.0)	52(77.6)	0.46	1.28(0.27~2.47)
平均住院天数(d)	19.20	28.9	<0.01	-
<b>基础疾病</b>				
冠心病	50(25.0)	21(31.3)	0.31	1.37(0.75~2.51)
呼吸道疾病	75(37.5)	16(23.9)	0.04	0.52(0.28~0.96)
糖尿病	16(8.0)	13(19.4)	0.01	2.77(1.25~6.11)
恶性肿瘤	23(11.5)	12(17.9)	0.18	1.68(0.79~3.59)
<b>侵袭性操作</b>				
气管插管或切开	72(36.0)	34(50.7)	0.03	1.83(1.05~3.20)
留置导管	135(67.5)	45(67.2)	0.96	0.99(0.55~1.78)
<b>抗菌药物</b>				
亚胺培南	60(30.0)	28(41.8)	0.08	1.68(0.95~2.97)
PIP/TAZ	24(12.0)	14(20.9)	0.07	1.94(0.94~4.01)
万古霉素	31(15.5)	9(13.4)	0.68	0.85(0.38~1.88)
三代头孢	115(57.5)	48(71.6)	0.04	1.87(1.02~3.41)
大环内酯类	41(20.5)	14(20.9)	0.95	1.02(0.52~2.02)
氨基糖苷类	43(21.5)	20(20.9)	0.16	1.55(0.83~2.90)
喹诺酮类	47(23.5)	24(35.8)	0.05	1.82(1.00~3.30)

\* 括号外数据为例数,括号内数据为百分比(%)

表4 ISPA 医院感染危险因素的单因素分析

危险因素	病例组* (n = 150)	对照组* (n = 159)	P 值	OR 值(95% CI)
<b>一般特征</b>				
平均年龄(岁)	61.7	62.4	0.04	-
性别(男)	112(74.7)	123(77.4)	0.58	1.16(0.69~1.96)
平均住院天数(d)	16.2	18.2	<0.01	-
<b>基础疾病</b>				
冠心病	42(28.0)	46(28.9)	0.86	1.05(0.64~1.72)
呼吸道疾病	74(49.3)	59(37.1)	0.03	0.61(0.39~0.95)
糖尿病	4(2.7)	13(8.2)	0.03	3.25(1.03~10.20)
恶性肿瘤	11(7.3)	20(12.6)	0.13	1.82(0.84~3.94)
<b>侵袭性操作</b>				
气管插管或切开	37(24.7)	52(32.7)	0.12	1.48(0.90~2.44)
留置导管	105(70.0)	103(64.8)	0.33	0.79(0.49~1.27)
<b>抗菌药物</b>				
亚胺培南	42(28.0)	19(11.9)	<0.01	0.35(0.19~0.63)
PIP/TAZ	10(6.7)	17(10.7)	0.21	1.68(0.74~3.79)
万古霉素	33(22.0)	7(4.4)	<0.01	0.16(0.07~0.38)
三代头孢	91(60.7)	79(49.7)	0.05	0.64(0.41~1.00)
大环内酯类	28(18.7)	33(20.8)	0.65	1.14(0.65~2.00)
氨基糖苷类	22(14.7)	35(21.9)	0.10	1.62(0.91~2.96)
喹诺酮类	55(36.7)	57(35.8)	0.88	0.97(0.61~1.54)

\* 括号外数据为例数,括号内数据为百分比(%)

表5 IRPA、ISPA 医院感染危险因素的多因素

危险因素	非条件 logistic 回归分析			
	$\beta$ 值	$s_{\beta}$	P 值	OR 值(95% CI)
<b>IRPA</b>				
住院天数	0.02	0.01	<0.001	1.03(1.01~1.04)
亚胺培南	1.52	0.48	0.002	4.65(1.35~11.52)
PIP/TAZ	1.12	0.43	0.002	3.37(1.85~9.43)
喹诺酮类	1.08	0.41	0.035	1.85(1.25~5.34)
<b>ISPA</b>				
住院天数	0.04	0.01	0.001	1.05(1.03~1.05)
亚胺培南	-1.05	0.49	0.015	0.59(0.40~0.86)
三代头孢	0.93	0.59	0.025	2.54(1.26~5.23)
氨基糖苷类	0.78	0.19	0.015	1.86(1.42~3.26)

讨 论

多因素非条件 logistic 回归分析结果显示,IRPA 医院感染与分离培养出 IRPA 前 14 天内使用以下抗生素有关:亚胺培南(OR = 4.65)、PIP/TAZ (OR = 3.37)、喹诺酮类(OR = 1.85)。并与住院时间长短有关(OR = 1.03)。而 ISPA 医院感染与三代头孢(OR = 2.54)及氨基糖苷类抗生素(OR = 1.86)的使用有关,并与住院时间长短(OR = 1.05)有关。

研究中为了统一标准,对抗菌药物使用情况的调查只涉及常规剂量的使用情况而没有探讨时间问题。从分析结果看,亚胺培南的使用是 IRPA 医院感染的重要独立的危险因素,这与国外研究结果一致,但又有所不同<sup>[5]</sup>。本研究中选择对照组为同一病区、接受相似治疗措施的患者,而同类研究多选取 ISPA 感染者作为对照,因此本研究结果更具有可靠性。而且从铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药机制分析,既可以是诱导产生,又可以是耐受产生。亚胺培南的使用可诱导铜绿假单胞菌体内主动外排系统(如 MexAB-OprM, MexEF-OprN 等)的高表达,使亚胺培南排出增多,在体内达不到有效药物浓度而失去抗菌活性。因此,亚胺培南作为 IRPA 医院感染的重要临床危险因素已被公认。

PIP/TAZ 和喹诺酮类抗生素是 IRPA 医院感染的两个新的危险因素。PIP/TAZ 的应用可促进由质粒介导的  $\beta$ -内酰胺酶的产生,与主动外排泵系统协同作用后,使铜绿假单胞菌对亚胺培南耐药程度进一步增加。PIP/TAZ 的使用会使敏感菌被杀灭,耐药菌得以大量繁殖成为优势菌;同时实验研究表明,抗生素的选择压力加快了细菌突变的速度,耐 PIP/TAZ 等  $\beta$ -内酰胺类抗生素的铜绿假单胞菌更易丢失外膜蛋白 OprD<sub>2</sub>, 而导致 IRPA 感染的产生<sup>[5,6]</sup>,佐证了本研究的结果。喹诺酮类抗菌药物

3. 多因素非条件 logistic 回归分析:在单因素分析的基础上,选取  $P < 0.1$  的因素,采用基于最大似然估计的前进法进行多因素非条件 logistic 回归分析,筛选 ISPA 及 IRPA 医院感染的独立危险因素。统计分析结果见表 5。

的主要耐药机制为主动外排系统,铜绿假单胞菌极易对其产生诱导耐药,导致外排增多,由于外排系统的底物谱较广,在排出喹诺酮类的同时,同样能排出亚胺培南导致其耐药。因此,联合或单独使用 PIP/TAZ 和喹诺酮类抗菌药物易导致 IRPA 的产生。

住院天数是 IRPA 和 ISPA 两者医院感染的重要临床危险因素。铜绿假单胞菌广泛存在于自然界及医院环境、人体皮肤和开放腔道中,尤其在医院环境中各种物品表面的分离率很高,长时间住院患者与医院环境中的铜绿假单胞菌接触较多,当基础疾病严重引起患者自身免疫力下降时,增加了 IRPA 或 ISPA 感染的风险度。

当然,本研究中也存在一些不足:如对照组患者没有进行监测,这使得对照组中有些患者可能已经感染铜绿假单胞菌成为病例组,但有研究表明这些不会对统计结果有很大的影响。再者,本研究中没有考虑患者之间的交叉感染状况,这会使得统计结果产生无交叉感染的偏差,但事实上铜绿假单胞菌的感染是一种小概率事件<sup>[7]</sup>。总之,我们认为亚胺培南为 IRPA 感染的重要临床危险因素,同时发现其他抗菌药物(如 PIP/TAZ、喹诺酮类抗菌药物)也

为 IRPA 的危险因素。因此,为减少 IRPA 医院感染的发生,在限制使用亚胺培南的同时,应尽可能根据药物敏感试验的结果,合理使用抗菌药物。

参 考 文 献

- 1 Skarlowky JA, Draghi DC, Jones ME, et al. Urveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47: 1681-1688.
- 2 申正义,孙自镛,王洪波.湖北地区临床细菌耐药性监测. *中华医院感染学杂志*, 2002, 12: 91-94.
- 3 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行). *中华医学杂志*, 2001, 81: 314-320.
- 4 Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, et al. Methodological principle case-control studies that analysed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis*, 2001, 32: 1055-1061.
- 5 Harris AD, Smith D, Johnson JA, et al. Risk factor of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*, 2002, 34: 340-345.
- 6 Livermore DM. Multiple mechanism of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Antimicrobial Resistance*, 2002, 34: 634-640.
- 7 Olson B, Weistein RA, Nathan C, et al. Epidemiology of endemic *Pseudomonas aeruginosa*: why infection control efforts have failed. *J Infect Dis*, 1984, 150: 808-816.

(收稿日期:2004-09-09)  
(本文编辑:尹廉)

· 疾病控制 ·

天津市红桥区 1997-2004 年肾综合征出血热流行状况分析

哈群 滕学敏 张军 张惠晶

近 10 年天津市肾综合征出血热(HFRS)疫情明显上升,其中红桥区的 HFRS 疫情也呈上升趋势。为此我们对该区 1997-2004 年 HFRS 疫情资料进行分析。

鉴于每年的病例数相对较少,很难反映其规律性,故将 1997-2004 年病例数合并后进行分析。该区从 1997 年开始出现 HFRS 流行,发病 13 例,发病率 2.3/10 万,死亡 1 例;1998 年 5 例,发病率 0.9/10 万;此后,疫情逐年上升,至 2002 年,病例达 23 例,发病率为 4.12/10 万,比 2001 年上升了 35.53%,是 1998 年的 4.58 倍,2003 年发病率降至 0.72/10 万,2004 年又上升至 1.81/10 万。全年均有病例发生,早春至初夏发病较多,1-7 月份发数占全年总病例数的 95.69%,4、5 月份为高峰,占全年总病例数的 42.39%。各年龄组均有发病,但青壮年发病明显高于其他年龄组,其中 20~54 岁年龄组病例数占总病例数的 77.16%。该区 1997-2004 年共发生 92 例 HFRS 患者,其中男性 74 例,占 80.43%,女性 18 例,占 19.57%,男女性别之比为 4.1:1。流行病学调查显示,不

同职业人群病例数依次为工人、待业人员、干部、退休职工、商贩及学生。通过对 85 例有确切居住地址的患者分析,大面积拆迁及城乡结合部病例最多,占 61.2%;次边缘地区病例居中,占 27.1%;中心城区及新建居民小区病例最少,占 11.8%。

我国是汉坦病毒感染最严重的国家,且自 2001 年以来,疫情有向大中城市扩展的趋势。天津市红桥区自 1997 年至 2004 年已连续 8 年报告 HFRS 疫情,且发病趋势逐年上升,该区 HFRS 病例多集中在城乡结合部及流动人口比较密集的地区。这与当地居民生活水平、居住环境、卫生状况相对较差,鼠密度较高有关。现已证实,我国 HFRS 患者主要受 I 型汉滩病毒与 II 型汉城病毒感染,汉城病毒感染及其疫区以褐家鼠为主要传染源,流行高峰在春季。该区栖息的主要鼠种为褐家鼠,因此, HFRS 呈现出春季流行高峰。关于 HFRS 发病在性别、年龄上的明显差异主要与暴露机会有关。

(收稿日期:2005-04-19)  
(本文编辑:张林东)