

- dence[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29: 9.
- [15] Munoz-Price LS, Baig MO, Lavin MA, et al. Clinical features and outcomes of Imipenem resistant (Imi-R) *Acinetobacter baumannii* (Ab) bloodstream infections (BSI) [J]. *Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, 9: 27.
- [16] Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, et al. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50: 2941.
- [17] Seifert H, Stefanik D, Wisplinghoff H. Comparative in vitro activities of tigecycline and 11 other antimicrobial agents against 215 epidemiologically defined multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates [J]. *Antimicrob Chemother*, 2006, 58: 1099.
- [18] Peleg AY, Potoski BA, Rea R, et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report [J]. *Antimicrob Chemother*, 2007, 59: 128.
- [19] Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 2065.
- [20] Ruzin A, Keeney D, Bradford PA. Ade ABC multidrug efflux pump is associated with decreased susceptibility to tigecycline in *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex [J]. *Antimicrob Chemother*, 2007, 59: 1001.
- [21] Joon YS, Hee JC. Efficacy of monotherapy and combined antibiotic therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in an immunosuppressed mouse model [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2009, 33: 33.
- [22] Pankey GA, Ashcraft D. The detection of synergy between meropenem and polymyxin B against meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii* using Etest and time-kill assay [J]. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 2009, 63: 2.
- [23] Saballs M, Pujol M, Tubau F, et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections [J]. *Antimicrob Chem*, 2006, 58: 697.
- [24] Song JY, Cheong HJ, Lee J, et al. Efficacy of monotherapy and combined antibiotic therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in an immunosuppressed mouse model [J]. *Antimicrob Agents*, 2009, 33(1): 33.
- [25] Luigi P, Silvia D, Alessandro C, et al. In vitro activity of tigecycline in combination with various antimicrobials against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Ann Clin Microbio Antimicrob*, 2009, 8: 18.
- [26] Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14: 816.
- [27] Bernabeu-Wittel M, Pichardo C, García-Curiel A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of the in vivo efficacy of imipenem alone or in combination with amikacin for the treatment of experimental multiresistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11: 319.
- [28] Saballs M, Pujol M, Tubau F, et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections [J]. *Antimicrob Chemother*, 2006, 58: 697.
- [29] Song JY, Lee J, Heo JY, et al. Colistin and rifampicin combination in the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32(3): 281.

(收稿日期: 2010-01-18 修回日期: 2010-03-09)

· 综 述 ·

近 8 年中国烧伤创面细菌谱变迁及药敏变化

李 乐 综述, 傅跃先[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院烧伤整形外科 400014)

关键词: 烧伤; 细菌谱; 药敏

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.051

中图分类号: R644; R378

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)20-2811-03

近年来, 不论是革兰阴性(G^-)杆菌, 还是革兰阳性(G^+)球菌, 对常用抗生素的抗菌菌株都在逐年增加, 已成为烧伤临床工作中面临的严峻问题。本文通过对近 8 年中国文献报道的烧伤创面细菌谱与药敏试验资料进行综述, 以探讨二者的变化规律, 为临床合理用药提供参考。

1 烧伤创面细菌谱的变化趋势

国内不同地区的烧伤中心或烧伤科提供的微生物调查资料虽特点不一, 但总的变化趋势可概括为: (1) 革兰阴性(G^-)杆菌仍占优势, 检出的阴性杆菌中铜绿假单胞菌占首位^[1]。(2) 革兰阳性(G^+)球菌的感染率逐年上升, 甚至成为烧伤感染的优势菌群。其中金黄色葡萄球菌稳居榜首, 且耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)明显呈逐年增加的趋势^[2]。(3) 铜绿假

[△] 通讯作者, 电话: (023) 63632270; E-mail: yuexianfu@163.com。

单胞菌与金黄色葡萄球菌依然占据前 2 位^[3]。(4)鲍曼不动杆菌逐年增多,取代大肠埃希菌位列病原菌的第 3 位,且显示多重耐药性。其他泛耐药的革兰阴性菌如肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌的检出率都有所增加。(5)耐药细菌的种类及数量逐年增加。(6)条件致病菌和真菌感染有增加趋势,嗜麦芽窄食单胞菌、变形杆菌、不动杆菌等临床少见菌种开始大量出现^[4]。

2 烧伤创面常见细菌谱情况

2.1 革兰阴性杆菌

重度烧伤创面早期因体液丢失,创面缺血缺氧明显,坏死组织未脱落,感染细菌菌种多以革兰阴性杆菌为主,其中以铜绿假单胞菌的检出率最高。铜绿假单胞菌也称绿脓杆菌,是人体正常菌群之一,为条件致病菌。各地报道显示,该菌的检出率牢牢占据革兰阴性杆菌的首位^[5-6],成为烧伤创面感染常见细菌之一。

该菌占据近年来烧伤创面细菌谱的首位,原因:(1)该菌具有天然耐药性,耐药机制极为复杂。外膜的低通透性、 β -内酰胺酶的水解和主动外排泵过度表达,三者相互协同作用是耐碳青霉烯类抗菌药物的主要机制^[7]。(2)侵袭性强,易侵袭到焦痂下组织,从而成为优势菌群。(3)近年来,3 代头孢及碳青霉烯类等广谱抗菌药物作为首选药物的广泛使用,使细菌耐药性明显上升^[8],从而使得该菌的检出率始终位于首位。

2.2 革兰阳性球菌

烧伤后期创面由于手术清创、切削痂植皮以及坏死组织脱落,创面恢复血液循环供应,早期抗菌药物的使用,使得革兰阳性球菌感染的机会增多^[9]。革兰阳性球菌感染中主要为金黄色葡萄球菌,它常在大面积烧伤患者治疗后期经久不愈的创面上检出,且以多重耐药的 MRSA 为主,比例高达 70.0%~80.0%。目前,MRSA 导致的感染性疾病具有难治性,已成为临床的棘手问题^[10]。

分析烧伤创面革兰阳性球菌比例增多与以下原因有关:(1)目前,大多数抗菌药物抗菌谱以革兰阴性杆菌为主,针对革兰阳性球菌的抗菌药物相对较少;(2)磺胺嘧啶银等外用药物,抑制了革兰阴性杆菌,革兰阳性球菌失控;(3)革兰阳性球菌基因突变,大量产生 β -内酰胺酶,青霉素结合蛋白与 β -内酰胺类抗菌药物结合力降低,不能发挥抗菌作用。此外,有资料报道,烧伤的严重程度、住院时间的延长、抗菌药物的不合理应用等因素可能是烧伤患者葡萄球菌感染且多重耐药的危险因素。

2.3 真菌

近年来,重症烧伤患者的真菌感染率逐年上升。绝大多数感染真菌为条件致病菌,其中念珠菌属占绝大多数。白色念珠菌在真菌感染中分离率最高,约为 66.7%,其存在于自然界及正常人的口腔、胃肠道、阴道、皮肤上。白色念珠菌是条件致病菌,其感染可分为内源性或外源性^[11]。正常情况下,人体内正常菌群与病原微生物相互抑制生长,处于相对平衡状态。大面积烧伤患者,皮肤、黏膜防御屏障被破坏,超高代谢而致营养不良,机体免疫力下降,加上长期应用广谱抗菌药物,正常菌群失调,敏感细菌被抑制或被杀灭,进而使白色念珠菌繁殖,导致感染。此外,真菌感染与季节及地区因素有关。

3 特殊病原菌

3.1 不动杆菌

以鲍曼不动杆菌为代表 不动杆菌属是致病力较低的条件致病菌,广泛存在于水、土壤、医院环境和人体的皮肤表面,现已成为医院获得性感染的主要致病菌之一。国内大部分报道显示,不动杆菌的分离率仅次于铜绿假单胞菌,位居第 2。在不动杆菌属中,临床标本分离率和耐药率最高、治疗最棘手的是鲍曼不动杆菌,已被冠名为“革兰阴性杆菌的 MRSA”。由于广谱抗菌药物和免疫抑制剂的广泛应用,鲍曼

不动杆菌的感染及其耐药性日益严重。有报道称,鲍曼不动杆菌已成为医院感染的重要病原菌^[12]。因此,近年来临床上多重耐药不动杆菌发生率的日益增加,给严重烧伤患者的救治带来了极大的挑战^[13]。

3.2 嗜麦芽窄食单胞菌

1999 年发现的嗜麦芽窄食单胞菌为临床少见菌种,是一种非发酵性、无孢子型需氧条件致病菌,为革兰阴性杆菌。随着临床上亚胺培南的大量广泛使用,该菌感染率有逐年上升的趋势。因嗜麦芽窄食单胞菌对大多数抗菌药物高度耐药^[14],感染常难以控制,已引起临床的高度重视。

4 烧伤创面细菌药敏变化

根据各地医疗机构的报道,近年来烧伤创面细菌药敏出现以下变化:(1)随着抗菌药物的长期广泛应用,细菌的耐药率逐渐增高,且呈现多重耐药性。(2)金黄色葡萄球菌,特别是治疗 MRSA 使用的一线药物万古霉素正面临严峻考验。(3)革兰阴性杆菌对第 3 代头孢菌素的敏感率逐年下降。(4)对亚胺培南耐药的细菌已出现,即碳青霉烯类抗菌药物能克服所有其他 β -内酰胺类耐药的时代将会结束。(5)多重耐药的不动杆菌及铜绿假单胞菌,对包括碳青霉烯类、3 代头孢在内的广谱抗菌药物敏感率呈现逐年下降趋势,治疗相当棘手。

4.1 革兰阳性球菌

以金黄色葡萄球菌为代表 近几年烧伤创面药敏报道显示,金黄色葡萄球菌对青霉素、氨苄青霉素、庆大霉素等常用抗菌药物的敏感率极低,使得上述药物已经无临床价值。而对头孢类抗菌药物的耐药率也较高,这可能与近几年将 β -内酰胺类抗菌药物作为一线用药有关。另有报道,头孢唑啉、环丙沙星的耐药率近年来有缓解趋势。头孢唑啉对金黄色葡萄球菌的耐药率从 2002 年的 80.4% 降至 2006 年的 68.5%,环丙沙星的耐药率从 2002 年的 81.2% 下降至 2006 年的 51.5%^[15]。这可能与因耐药严重,上述抗菌药物的早期使用率下降有关。提示减少某种抗菌药物的使用可以缓解细菌对其的耐药。

MRSA 近年来的检出率不断增加,且对常用抗菌药物的敏感率极低。目前,MRSA 对大多数常用抗菌药物,包括几乎所有的 β -内酰胺类药物严重耐药。有资料报道,所检出的 134 株 MRSA 全部对氨苄青霉素、红霉素和氯霉素耐药^[16]。各地的报道中万古霉素对金黄色葡萄球菌,尤其是 MRSA 始终保持着较高的敏感率。虽然目前国内报道中尚未发现对万古霉素耐药的 MRSA,但由于 3 代头孢菌素、喹诺酮类及含酶抑制剂等抗菌药物的广泛使用,使万古霉素对 MRSA 的抑菌率呈减少趋势。2002 年及 2005 年,国外已有 MRSA 对万古霉素敏感性降低,甚至对万古霉素耐药的报道^[17-18],这对依赖万古霉素治疗 MRSA 提出了新的挑战。夫西地酸对金黄色葡萄球菌,特别是 MRSA 的耐药率保持在一个较低的水平(0%~5%),提示除了万古霉素等糖肽类抗菌药物以外,还可使用夫西地酸治疗 MRSA 感染。

4.2 革兰阴性杆菌

以铜绿假单胞菌为代表 近期的报道指出,1990 年以来,铜绿假单胞菌对第 3 代头孢菌素和亚胺培南、西司他丁钠盐、氟喹诺酮类等主要抗菌药物的敏感度严重下降,部分耐药率高达 50% 以上;对含酶抑制剂的头孢哌酮/舒巴坦的敏感率只有 16.4%,对氨基糖苷类几乎全部耐药。

上海瑞金医院报道,铜绿假单胞菌对头孢哌酮和头孢他啶的耐药率分别由 1990 年代末的 39.3% 和 38.1% 上升至 21 世纪初的 79.5% 和 81.2%^[19]。另有资料表明,2006 年上海地区

各大医院中的铜绿假单胞菌对亚胺培南的平均耐药率为 24.4%。而第三军医大学的报道显示,在临床常用的 15 种抗菌药物中,铜绿假单胞菌都有不同程度的耐药,耐药率较低的为氨曲南和头孢他啶,分别为 45.0% 和 47.5%,其余抗菌药物的耐药率波动在 68.8%~100%。对美罗培南和亚胺培南的耐药率高达 87.5% 和 76.67%^[20],对第 4 代头孢菌素头孢吡肟的耐药率也达到 78.3%。因此,上述抗菌药物作为治疗铜绿假单胞菌感染的一线用药的价值正逐渐丧失。

哌拉西林、阿米卡星、环丙沙星等以往都是治疗铜绿假单胞菌的常用敏感抗菌药物,且均表现出较高的敏感性。但目前对哌拉西林/他巴唑坦、头孢他啶、阿米卡星、环丙沙星、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南中的 3 种以上抗菌药物多重耐药的铜绿假单胞菌也已出现。

上述变化与近年来 3 代头孢菌素及碳青霉烯类抗菌药物的过度使用,使革兰阴性菌中含有 EBSLs 和 AmpC 酶的比例上升有关。含这些酶的细菌不但对头孢菌素耐药,对同样是 β -内酰胺类的其他抗菌药物也产生耐药。由此造成敏感类抗菌药物对革兰阴性杆菌尤其是铜绿假单胞菌的敏感度严重下降,呈明显的逐年增加趋势。

4.3 不动杆菌,以鲍曼不动杆菌为代表 目前对假单胞菌属有活性的抗菌药物主要有 7 种,包括抗假单胞青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、单环类、喹诺酮类、氨基糖苷类和黏菌素或多黏菌素。将对 7 种抗菌药物中的 5 种都耐药的不动杆菌,称为多重耐药不动杆菌(PDRA),在中国台湾已有报道^[21]。鲍曼不动杆菌除对亚胺培南完全敏感外,对其他抗菌药物的耐药率都在 40.0% 以上,并呈现多重耐药性^[22]。 β -内酰胺类抗菌药物,现已不适合临床应用于鲍曼不动杆菌感染的治疗^[23]。

鲍曼不动杆菌耐药率的逐年增加,主要与超广谱抗菌药物如碳青霉烯类的大量使用有关。有学者进行长期临床观察后指出,不动杆菌对碳青霉烯类的耐药率和碳青霉烯的使用剂量基本上呈正相关。

除上述主要菌种外,大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、真菌等菌种的药敏变化情况也不容乐观^[24],耐药率均呈现逐年增加的趋势。

纵观近 8 年中国烧伤创面细菌培养及其药敏结果的变迁,可以看出,由于广谱抗菌药物的广泛应用,革兰阴性细菌和革兰阳性细菌对常用抗菌药物的敏感度逐年下降,耐药菌种不断出现;少见菌种、条件致病菌不断检出。有鉴于此,临床工作者应严格把握抗菌药物使用指征,根据药敏结果严格选择适宜的抗菌药物,避免因广谱抗菌药物的滥用造成耐药菌种的流行。同时,在保证临床疗效的基础上,科学合理用药,最大限度地延长抗菌药物的使用寿命,降低细菌耐药性的产生和发展。

参考文献:

[1] 管崇欣.铜绿假单胞菌的分布与耐药性分析[J].中国实用医药,2007,2(13):98.
 [2] 姚咏明,柴家科,林洪远.现代脓毒症理论与实践[M].北京:科学出版社,2005:47.
 [3] 姚咏明,盛志勇.加强对烧伤后金黄色葡萄球菌外毒素作用的研究[J].中华烧伤杂志,2005,21(2):152.

[4] 郭振荣.烧伤学临床新视野——烧伤休克、感染、营养、修复与整复[M].北京:清华大学出版社,2005:79.
 [5] 戴志,凌杨,旭崔岚.烧伤病区抗菌药物的应用情况及细菌耐药性分析[J].中国药师,2008,11(10):1233.
 [6] 张志民,夏成德,薛继东.烧伤病房细菌学调查及耐药性分析[J].中国现代药物应用,2009,16(3):109.
 [7] 甘晓玲,刘预.铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗菌药物的多重耐药机制[J].重庆医学,2008,37(16):1851.
 [8] 钱小毛,赵仲农,王诬玲.绍兴地区铜绿假单胞菌亚胺培南耐药机制研究[J].中华医院感染学杂志,2005,15(7):815.
 [9] 利天增,罗兰,徐盈斌,等.早期创面细菌菌种分布[J].中华烧伤杂志,2003,19(2):71.
 [10] 杨清宇,刘荣森.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的研究[J].中华医院感染学杂志,2004,14(4):478.
 [11] 常东,蒋伟,黄志红,等.真菌感染及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2005,15(3):345.
 [12] 陈萍,刘丁,陈伟.鲍曼不动杆菌医院感染调查及其危险因素探讨[J].中国现代医学杂志,2003,13(4):59.
 [13] 张海军,夏照帆,胡晓燕.不动杆菌新近流行趋势与耐药机制及其治疗策略的研究进展[J].中华烧伤杂志,2007,23(1):75.
 [14] Dignani MC, Graziutti M, Anaissie E. Stenotrophomonas maltophilia infections[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2003,24(1):89.
 [15] 窦懿,廖镇江.2002~2006 年灼伤病房金黄色葡萄球菌耐药情况分析[J].感染、炎症、修复,2008,9(2):107.
 [16] 龙军,贾思远.烧伤患者耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及其肠毒素的检测和耐药性分析[J].中国烧伤疮疡杂志,2006,18(4):259.
 [17] Bartley J. First case of VRSA identified in Michigan[J]. Infect Control Hosp Epidemiol,2002,23:480.
 [18] Palazzo IC, Araujo ML, Darini AL. First report of vancomycin-resistant staphylococci isolated from healthy carriers in Brazil[J]. Clin Microbiol,2005,43:197.
 [19] 袁克俭,方丽莉,胡桂芳,等.1998~2000 年 954 株烧伤感染菌耐药性调查分析[J].上海第二医科大学学报,2002,22(6):551.
 [20] 张雅萍,曹俊杰,高丽萍.1052 株烧伤创面病原菌及其药敏分析[J].中国微生态学杂志,2008,20(2):176.
 [21] 凌伟,陈升汶.不动杆菌微生物学耐药研究新进展[J].国外医药抗菌药物分册,2004,25(3):134.
 [22] 李小霞,叶芬.烧伤创面培养及药敏结果分析[J].国际检验医学杂志,2007,28(8):758.
 [23] 戴春梅,郑兰香,陈辉.129 株鲍曼不动杆菌所致医院感染的耐药性分析[J].实用预防医学,2006,13(1):62.
 [24] 童仁联,梁达荣,黄峻,等.大面积烧伤真菌感染的临床特点与防治[J].中华医院感染学杂志,2006,16(1):42.