

· 调查报告 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.025

耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的感染分布及耐药性分析^{*}

何磊¹, 李春华^{2△}, 姜道彬²

(1. 重庆医科大学公共卫生与管理学院, 重庆 400016; 2. 重庆市大足区人民医院感染管理科, 重庆 402360)

[摘要] 目的 了解耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)感染的分布情况及其对常用抗菌药物的耐药性, 为该地区感染控制和合理使用抗菌药物提供依据。方法 回顾性分析 2013 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日该院分离的 CRAB 感染患者的临床资料与药敏结果。结果 分别分离社区和医院 CRAB 感染菌株 18、140 株, 对哌拉西林/他唑巴坦、庆大霉素和妥布霉素的耐药率均高于 80%; 对氨苄西林/舒巴坦、左氧氟沙星的耐药率分别为 64.5% 和 48.2%; 对复方磺胺甲噁唑和阿米卡星的耐药率低于 25%, 且社区和医院感染 CRAB 菌株的药敏结果分布比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 CRAB 感染主要以医院感染为主, 经验治疗时可选择阿米卡星和复方磺胺甲噁唑。

[关键词] 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌; 社区感染; 医院感染; 耐药性

[中图分类号] R446.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)21-2966-03

Analysis on distribution and drug resistance of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections^{*}

He Lei¹, Li Chunhua^{2△}, Jiang Daobin²

(1. School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Department of Infection Management, Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China)

[Abstract] Objective To investigate the distribution of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) infections and its resistance to commonly used antibacterial drugs to provide a basis for infection control and rational use of antibacterial drugs in this area. Methods The clinical data and drug susceptibility test results in the patients with CRAB infection in our hospital from January 1, 2013 to December 31, 2014 were retrospectively analyzed. Results Eighteen strains of CRAB in community-acquired infection and 140 strains of CRAB in nosocomial infection were isolated, the resistance rates to piperacillin/tazobactam, gentamicin and tobramycin were higher than 80%, which to ampicillin/sulbactam and levofloxacin were 64.5% and 48.2% respectively, which to compound SMZ and amikacin were lower than 25%. The distribution of drug sensitivity results had no statistical difference between community CRAB infection and nosocomial CRAB infection ($P>0.05$). Conclusion The CRAB infection is mainly nosocomial infection, the empirical therapy could select compound SMZ and amikacin.

[Key words] carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; community infection; nosocomial infection; drug resistance

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB)为非发酵的革兰阴性杆菌, 广泛存在于医院环境中, 是医院感染的重要病原菌之一^[1], 常引起肺部感染尤其是呼吸机相关性肺炎, 以及皮肤感染、脑膜炎、血流感染和泌尿道感染等^[2]。AB 由于其高耐药性受到广泛关注, 根据 2013 年中国 16 所大型医院监测, AB 对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 62.8% 和 59.4%^[3]。近年来, 随着耐碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用, 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)的检出率逐年上升^[4-5], 给临床防治带来极大困难, 2011 年原卫生部将其纳入了《多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南》中常见的多重耐药菌进行管理。为了解 CRAB 的临床分布情况和耐药形势, 对本院 2013~2014 年检出的所有 CRAB 菌株和患者临床资料进行分析。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2013 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日本院检出的 166 株 CRAB 菌株(剔除同一患者同一部位 1 周内重复分离的菌株), 主要来自于痰液标本(136 株)、血液及无菌体液标本(15 株)、分泌物标本(10 株)、尿液标本(3 株)及脓液标本(2 株)。患者主要来自于重症医学科、呼吸内科和胸心外科。

1.2 方法

1.2.1 细菌鉴定及药敏试验 采用自动化仪器法, 仪器为法国梅里埃公司 VITEK2 Compact 全自动微生物鉴定药敏检测系统仪。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853。药敏试验结果判定标准参照美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)2012 年版标准^[6]。

1.2.2 CRAB 医院感染诊断标准 采用原卫生部 2001 年发布的《医院感染诊断标准》对检出 CRAB 的患者进行医院感染的诊断。

1.2.3 CRAB 社区感染诊断标准 入院 48 h 内检出 CRAB 的感染患者, 但应排除 1 年之内有住院史特别是入住重症监护室的患者。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析, 计数资料以例数或百分率表示, 社区和医院感染 AB 药敏结果比较采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 t 检验进行比较分析; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 社区和医院感染部位分布 CRAB 主要从医院感染患者中检出, 其中医院感染者 140 例和社区感染者 18 例(排除 1 年

* 基金项目: 重庆市卫生局重点项目(20141024)。作者简介: 何磊(1983—), 医师, 在读硕士, 主要从事感染性疾病研究。△ 通讯作者, E-mail: xyybgs2006@163.com。

表 1 社区和医院感染部位分布(n)

感染类型	n	肺部	泌尿系统	血流感染	腹腔*	皮肤和软组织	中枢神经系统	手术部位感染
社区感染	18	11	2	1	1	3	0	0
医院感染	140	117	1	7	2	7	4	2
合计	158	128	3	8	3	10	4	2

* :包括腹腔内组织和腹水感染。

表 2 社区和医院感染患者的一般情况

感染类型	n	性别	年龄	吸烟	饮酒	原发病(n)		
		(男/女,n/n)	(\bar{x} ±s,岁)	(n)	(n)	颅脑外伤	脑出血	慢性肺疾病
社区感染	18	13/5	58±11	10	8	0	0	11
医院感染	140	123/17	42±13	96	52	56	30	27
合计	158	136/22	—	106	60	56	30	38

—:无数据。

表 3 社区和医院感染分布及耐药情况[n(%)]

抗菌药物*	社区感染(n=18)			医院感染(n=140)		
	敏感	中介	耐药	敏感	中介	耐药
阿米卡星#	6(85.7)	0	1(14.3)	44(80.0)	2(3.6)	9(16.4)
左氧氟沙星	1(5.6)	8(44.4)	9(50.0)	4(2.9)	69(49.3)	67(47.9)
复方磺胺甲噁唑	16(88.9)	0	2(11.1)	106(75.7)	0	34(24.3)
氨苄西林/舒巴坦	0	2(11.1)	16(88.9)	8(5.7)	47(33.6)	85(60.7)
哌拉西林/他唑巴坦	0	1(5.6)	17(94.4)	0	23(16.4)	117(83.6)
妥布霉素	3(16.7)	0	15(83.3)	23(16.4)	0	117(83.6)
庆大霉素	4(22.2)	0	14(77.8)	17(12.1)	1(0.7)	122(87.1)

* :未计入对 CRAB 100% 耐药的药物,未做多黏菌素类药敏试验; #:部分菌株未测定阿米卡星药敏。

内有住院史的 8 例患者),两种类型感染均以肺部感染为主,社区感染中无神经系统感染。社区和医院感染部位分布,见表 1。

2.2 社区和医院感染患者的一般情况比较 对社区和医院感染患者的一般情况进行统计,发现社区和医院感染患者的性别分布、吸烟者所占百分比、饮酒者所占百分比比较,差异均无统计学意义(校正 $\chi^2 = 2.08, P = 0.15$; $\chi^2 = 1.22, P = 0.27$; $\chi^2 = 0.36, P = 0.55$);而在年龄分布上,社区感染患者年龄高于医院感染患者,差异有统计学意义($t = 4.73, P < 0.01$);在原发病例上,社区感染患者和医院感染患者的慢性肺疾病与糖尿病的患病率比较,差异均有统计学意义(校正 $\chi^2 = 15.27, P < 0.01$; 校正 $\chi^2 = 5.40, P < 0.05$)。见表 2。

2.3 社区和医院感染的耐药率比较 分离出的 166 株 CRAB 对哌拉西林/他唑巴坦、庆大霉素和妥布霉素的耐药率均高于 80%;对复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星的耐药率次之,分别为 64.4%(107/166) 和 48.2%(80/166),但左氧氟沙星中介率较高,达到 48.8(81/166);对复方磺胺甲噁唑和阿米卡星较敏感,耐药率分别为 23.5%(39/166) 和 16.9%(11/65)。社区感染和医院感染菌株的耐药率和总体耐药率基本相似,具体药敏情况,见表 3。对社区感染和医院感染菌株药敏试验中敏感、中介和耐药的分布进行 χ^2 检验(2×3 列联表分析,当相对应格子数值为“0”时进行四格表分析;理论频数太小的行、列,则与性质相近的邻行、列进行合并),发现社区感染和医院感染菌株对阿米卡星、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑、氨苄西林/舒巴

坦、哌拉西林/他唑巴坦、妥布霉素和庆大霉素的药敏试验结果分布比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨 论

CRAB 主要为医院感染,社区感染较少,国内亦鲜有文献报道社区 AB 感染。本研究发现的社区 CRAB 感染,主要来自于肺部感染,皮肤和软组织感染、血流感染、泌尿道感染及胆汁感染基本为个例,与国外报道 AB 导致的社区获得性感染基本一致^[7]。而感染部位无论是社区感染或是医院感染均以肺部感染为主,这和大部分医院监测结果一致。在年龄分布上,社区感染患者年龄明显高于医院感染患者,主要是因为医院感染大多以颅脑外伤入院,年龄较小,而社区感染大多为慢性肺疾病患者,如慢性阻塞性肺疾病(COPD)等,大多为老年患者。社区 AB 感染主要为社区获得性肺炎,Dexter 等^[8] 报道,其危险因素包括过量饮酒、糖尿病、吸烟和慢性肺疾病,病死率高达 64%。本研究发现,社区感染和医院感染患者在吸烟、饮酒分布并无明显差异,在糖尿病患病率上有明显差异,可能是因为饮酒、吸烟也是医院感染的危险因素。

CRAB 除对美罗培南和亚胺培南等碳青霉烯类抗菌药物耐药外,几乎对环丙沙星、头孢曲松、头孢他啶、头孢替坦、头孢吡肟和呋喃妥因 100% 耐药,临幊上治疗 CRAB 感染选择抗菌药物较难。虽然多黏菌素被认为是治疗多重耐药 AB 的重要抗菌药物^[9],但并未广泛应用于国内;临幊研究单用替加环素或联合用药对产碳青霉烯酶细菌感染有一定疗效,但近年来研究其在治疗多重耐药 AB 上仍存在较大争议^[10-11]。CRAB 感

染治疗价格昂贵,且现在已经出现了耐替加环素的 AB 菌株^[12],故非常有必要对 CRAB 的耐药性进行分析,这可以直向临床医师提供用药指导。本次药敏结果显示,对哌拉西林/他唑巴坦、庆大霉素和妥布霉素耐药率也在 80%以上,对氨苄西林/舒巴坦的耐药率接近 70%,对左氧氟沙星的耐药率接近 50%,但中介率也几乎为 50%;对复方磺胺甲噁唑和阿米卡星较敏感,耐药率在 20%左右。值得注意的是,复方磺胺甲噁唑和阿米卡星的耐药率与国内其他医院监测数据存在较大差异,多家医疗机构监测的阿米卡星耐药率在 55%~80%,复方磺胺甲噁唑耐药率在 75.20%~83.61%^[13~19],且这些机构仅对 AB 进行了耐药性分析,说明 AB 对复方磺胺甲噁唑和阿米卡星的耐药率存在较大的地区和医院差异,仅肖淑珍等^[20]报道了阿米卡星耐药率在 50%以下,氨基糖苷类抗菌药物与其使用强度无明显相关性,并且推荐阿米卡星作为 AB 感染时的经验用药。此外,其他医院的监测数据无一例外显示 AB 对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率在 18%以下^[13~14,16],说明头孢哌酮/舒巴坦也可作为抗 AB 感染的经验性药物。上述结果表明,CRAB 对经常使用的抗菌药物耐药率较高且存在地区差异,复方磺胺甲噁唑、阿米卡星、左氧氟沙星(相对增加剂量,或莫西沙星)和头孢哌酮/舒巴坦可作为 CRAB 感染时的经验用药。另外,对 CRAB 的治疗不应只关注抗感染,还应给予营养支持治疗和适当的护理,以增加患者的抵抗力,并且采取严格的感控措施以防止其他患者发生外源性感染;医院还应严格管理抗菌药物的使用,因为细菌耐药性升高的原因之一是抗菌药物选择压力^[21~23],并且和抗菌药物用量存在宏观关系^[24~25],特别是碳青霉烯类抗菌药物的使用强度与 AB 对该药物的耐药率呈正相关($r=0.975$)^[20],是产生 CRAB 的主要原因。

吴旭琴等^[26]比较分析了社区感染和医院感染常见细菌的耐药率,发现不动杆菌、嗜麦芽假单胞菌除对 2 种抗菌药物的耐药率有差异外,对其余抗菌药物的耐药率均无明显差异;肠球菌甚至对所有抗菌药物的耐药率均显示无差异;金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药率存在明显差别。本研究显示,社区和医院 CRAB 感染者的耐药分布无明显差异,与上述报道有切合之处。造成此种现象,笔者认为有 3 个可能的原因:(1)抗菌药物专项整治仅针对医疗机构,未覆盖社区,如畜牧业、药店、甚至基层医院,造成了社区细菌耐药形势严峻,值得主管部门重视;(2)由于鲍曼不动杆菌极易定植,且在非生命物体存在时间较长,有可能社区的细菌来源于医疗机构,这也是本研究的缺陷之一,即使排除了 1 年前有住院史的患者,只有通过如质粒图谱、限制性核酸内切酶谱、脉冲场凝胶电泳和重复序列聚合酶链反应等同源性分析来排除;(3)由于鲍曼不动杆菌几乎涵盖了所有的耐药机制,特别是药物效用靶位改变和外排泵的作用与抗菌药物选择压力关系不大。

本研究除上述描述的缺陷外,社区感染的样本量较小亦会影响结果的准确性,如要取得好的证据支持,应在以后开展大样本、多中心的研究。

参考文献

- [1] Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5(12): 939~951.
- [2] Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(12): 1271~1281.
- [3] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(5):369~378.
- [4] 马理华,周宇麒,段建明.基层医院院内下呼吸道感染铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌耐药分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2013,7(5):74~76.
- [5] 马明炎,廖利雅,熊中政.某院近 3 年鲍曼不动杆菌耐药性变迁[J].重庆医学,2013,42(26):3134~3135.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S22 Performance standards for Antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2012.
- [7] Falagas ME, Karveli EA, Kelesidis I, et al. Community-acquired *Acinetobacter* infections [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007, 26(12): 857~868.
- [8] Dexter C, Murray GL, Paulsen IT, et al. Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13(5): 567~573.
- [9] Viehman JA, Nguyen MH, Doi Y. Treatment Options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections[J]. *Drugs*, 2014, 74(12): 1315~1333.
- [10] Shin JA, Chang YS, Kim HJ, et al. Clinical outcomes of tigecycline in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection[J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53(5): 974~984.
- [11] Hua X, Chen Q, Li X, et al. Global transcriptional response of *Acinetobacter baumannii* to a subinhibitory concentration of tigecycline[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(4): 337~344.
- [12] Sun JR, Perng CL, Lin JC, et al. AdeRS combination codes differentiate the response to efflux pump inhibitors intigecycline-resistant isolates of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(12): 2141~2147.
- [13] 刘丹,张莹,李青华.727 例鲍曼不动杆菌耐药分析和临床治疗意见[J].中国实用医药,2013,8(14):180~182.
- [14] 马爱矿.鲍曼不动杆菌定植调查及耐药性分析[J].检验医学与临床,2013,10(A01):223~224.
- [15] 马理华,周宇麒,段建明.基层医院院内下呼吸道感染铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌耐药分析[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2013,7(5):74~76.
- [16] 沈丹,薛婧,张蕊,等.某三甲医院鲍曼不动杆菌耐药性分析[J].武警医学,2013,24(10):869~871.
- [17] 马明炎,廖利雅,熊中政.某院近 3 年鲍曼不动杆菌耐药性变迁[J].重庆医学,2013,42(26):3134~3138.
- [18] 冯莉.院内鲍曼不动杆菌耐药性分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2013,7(6):81~83.
- [19] 刘华,黄学斌,肖代文,等.重症监护病房鲍曼不动杆菌感染/定植情况及耐药性分析[J].实用医(下转第 2972 页)

- 现状[J]. 中华护理杂志, 2008, 43(2): 161-163.
- [3] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology[J]. J Natl Cancer Inst, 1993, 85(5): 365-376.
- [4] Lagergren P, Johar AM, Lagergren J. Validation of the reflux scale in the European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-OES18 [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(5): 1097-103.
- [5] McLachlan SA, Devins GM, Goodwin PJ. Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) as a measure of psychosocial function in breast cancer patients [J]. Eur J Cancer, 1998, 34(4): 510-517.
- [6] McLachlan SA, Devins GM, Goodwin PJ. Factor analysis of the psychosocial items of the EORTC QLQ-C30 in metastatic breast cancer patients participating in a psychosocial intervention study[J]. Qual Life Res, 1999, 8(4): 311-317.
- [7] Straatman J, Joosten PJ, Terwee CB, et al. Systematic review of patient-reported outcome measures in the surgical treatment of patients with esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2015, 3(3): 163-164.
- [8] Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, et al. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of Life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement[J]. J Clin Epidemiol, 1997, 50(4): 441-450.
- [9] Viklund P, Lindblad M, Lagergren J. Influence of surgery-related factors on quality of life after esophageal or cardia cancer resection. World J Surg, 2005, 29(7): 841-848.
- [10] Hurmuzlu M, Aarstad HJ, Aarstad AK, et al. Health-related quality of life in long-term survivors after high-dose chemoradiotherapy followed by surgery in esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2011, 24(1): 39-47.
- [11] van Meerten E, van der Gaast A, Looman CW, et al. Quality of life during neoadjuvant treatment and after surgery for resectable esophageal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71(1): 160-166.
- [12] Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of Life in patients with oesophageal cancer[J]. Eur J Cancer, 2003, 39(10): 1384-1394.
- [13] Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al. On behalf of the EORTC quality of life study group[M]. 3rd ed. Brussels: EORTC, 2011: 6-7.
- [14] Chie WC, Tsai CJ, Chiang C, et al. Quality of Life of patients with oesophageal cancer in Taiwan: validation and application of the Taiwan Chinese (Mandarin) version of the EORTC QLQ-OES18: a brief communication [J]. Qual Life Res, 2010, 19(8): 1127-1131.
- [15] 钱勇, 陈振东. 食管癌化疗患者生存质量测定量表中文版的研制与考评[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(11): 855-857.
- [16] Lagergren P, Avery KN, Hughes R, et al. Health-related quality of Life among patients cured by surgery for esophageal cancer[J]. Cancer, 2007, 110(3): 686-693.
- [17] 汪灏, 郑如恒, 冯明祥, 等. 胸胃不同上提路径对于三切口食管癌切除术后患者近期生活质量的影响[J]. 中国临床医学, 2009, 16(1): 70-72.

(收稿日期: 2016-01-28 修回日期: 2016-04-16)

(上接第 2968 页)

- 院临床杂志, 2012, 9(6): 102-104.
- [20] 肖淑珍, 徐桂婷, 方洁, 等. 鲍曼不动杆菌耐药性与抗菌药物使用情况的相关性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(6): 446-449.
- [21] Rogues AM, Dumartin C, Amadéo B, et al. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007, 28 (12): 1389-1395.
- [22] Hsueh PR, Chen WH, Lun KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan[J]. Int J Antimicrob Agents, 2005, 26(6): 463-472.
- [23] 裴保香, 吴启北, 郭秀娥. 阴沟肠杆菌的耐药性与抗菌药物使用量的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 81(8): 1147-1149.
- [24] 曹加, 徐华娥, 梅亚玲, 等. 铜绿假单胞菌的药敏与头孢哌酮-舒巴坦等抗菌药物用药频度相关性[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(1): 62-66.
- [25] Maortua H, Canut A, Ibáñez B, et al. Relationship between in-hospital bacterial resistance and antimicrobial use over a 13-year period[J]. Enferm Infect Microbiol Clin, 2009, 27(8): 441-448.
- [26] 吴旭琴, 刘月秀, 张险峰. 社区与医院内感染细菌分布及其耐药性分析[J]. 苏州大学学报(医学版), 2006, 26(1): 58-60.

(收稿日期: 2016-01-23 修回日期: 2016-04-10)