

· 调查报告 ·

重症监护室鲍曼不动杆菌连续 11 年耐药谱动态观察*

李文青, 吴伟元, 卢月梅, 吴劲松, 程锦娥

(暨南大学第二临床医学院/深圳市人民医院检验科, 广东深圳 518020)

摘要:目的 了解重症监护室(ICU)鲍曼不动杆菌临床感染情况和耐药性变迁,为合理应用抗菌药物和预防控制医院感染提供依据。方法 回顾性分析 2001 年 1 月至 2011 年 12 月 ICU 临床标本中分离的 733 株鲍曼不动杆菌资料,用 WHONET5.4 分析鲍曼不动杆菌的耐药率变迁。结果 ICU 鲍曼不动杆菌痰标本所占比例最高(69.58%),对临床常用的 15 种抗菌药物耐药率总体呈上升趋势;并且 2009 年呈飞跃式上升且 2010 和 2011 年居高不下,对除米诺环素和头孢噻肟外的 13 种抗菌药物的耐药率及多药耐药鲍曼不动杆菌和泛耐药鲍曼不动杆菌的分离率显著高于非 ICU($P < 0.01$)。结论 ICU 鲍曼不动杆菌 11 年对临床常用抗菌药物的耐药性显著增强,耐药形势非常严峻,应当加强感染控制。

关键词:不动杆菌属; 抗菌药; 药物耐受性; 重症监护病房

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.08.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)08-0972-02

Prevalence of acinetobacter baumannii causing infections in intensive care: a 11-year dynamic observation*

Li Wenqing, Wu Weiyuan, Lu Yuemei, Wu Jinsong, Cheng Jin'e

(Department of Clinical Laboratory, Shenzhen People's Hospital/the Second School of Medicine, Jinan University, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

Abstract: Objective To understand the distribution characteristics and drug resistance of acinetobacter baumannii clinical isolates in ICU, so as to provide reference for rational use of antibiotics and infection control. **Methods** The result of drug susceptibility and clinical distribution of acinetobacter baumannii from 2001 January to 2011 December in ICU of Shenzhen People's Hospital were analyzed. The antimicrobial resistance rates were analyzed by WHONET 5.4. **Results** Acinetobacter baumannii strains in ICU were mainly isolated from sputum (69.58%). The resistance rate of acinetobacter baumannii to 15 kinds of drugs appeared increasing too. They had been increased sharply in 2009 and remained high very much in 2010 and 2011. The resistance rates to 13 kinds of drugs except minocycline and cefotaxime in ICU were higher than those in non-ICU ($P < 0.01$), The isolation rates of multiple drug resistance and pan drug resistant in ICU were higher than those in non-ICU too ($P < 0.01$). **Conclusion** The clinical resistance of acinetobacter baumannii in ICU to commonly used antibiotics significantly increased from 2001 to 2011, acinetobacter baumannii in ICU has severe drug resistance, infection control should be enhanced in ICU.

Key words: acinetobacter; anti-bacterial agents; drug tolerance; intensive care units

鲍曼不动杆菌是医院内获得性感染重要的致病菌,近年来,其耐药性不断上升,尤其是出现了多药耐药及泛耐药菌株,给临床治疗带来了困难^[1]。当机体抵抗力下降或免疫功能受损时容易出现医院感染。ICU 患者机体免疫力低下,且常接受侵入性操作治疗,同时大量使用抗菌药物,为鲍曼不动杆菌感染的易感人群。为此调查了本院 ICU 2001~2011 年连续 11 年感染情况并分析其耐药特点,为临床有效控制与治疗该菌感染提供依据。

1 材料与方 法

1.1 菌株来源 2001 年 1 月至 2011 年 12 月,本院 ICU 送检的痰液、血液、胸腔积液、腹水、灌洗液、脑脊液、胆汁、导管、尿、脓、伤口分泌物、眼、关节液和生殖道分泌物等标本分离的 733 株鲍曼不动杆菌(排除同一患者同一部位重复分离的菌株)。菌株鉴定采用 VITEK-2(Bio-Merieux, 法国)。

1.2 药敏纸片及培养基 拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林/舒巴坦、庆大霉素、阿米卡星、亚胺培南、美洛培南、环丙沙星、复方新诺明、头孢哌酮/舒巴坦、头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢吡肟、米诺环素纸片及 Mueller-Hinton(MH)培养基均为英国 Oxoid 公司产品。

1.3 药敏方法 采用 Kirby-Bauer 纸片琼脂扩散法测定菌株

对 15 种抗菌药物的抑菌环直径。结果按美国临床实验室标准化委员会 NCCLS/CLSI 标准判断敏感、中介或耐药。

1.4 质控菌株 标准质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922 和铜绿假单胞菌 ATCC27853 作为药敏试验监测。

1.5 统计学处理 细菌谱及耐药性分析应用 WHONET5.4 软件,凡是对头孢他啶、亚胺培南、环丙沙星和哌拉西林均耐药的菌株为多药耐药(MDR)株;对头孢吡肟、头孢他啶、亚胺培南、美罗培南、环丙沙星和哌拉西林/他唑巴坦均耐药的菌株为泛耐药(PDR)株。

2 结 果

2.1 ICU 鲍曼不动杆菌的临床分布特点 733 株鲍曼不动杆菌标本来源最多见于痰液,占 69.58%,其次为腹水和各类导管,分别占 4.78%和 4.10%。

2.2 ICU 鲍曼不动杆菌的 MDR 及 PDR 株的分离情况 11 年全院共检出鲍曼不动杆菌 1644 株,其中 ICU 检出 733 株(44.59%),非 ICU 检出 911 株(55.41%)。ICU 中检出 MDR 株和 PDR 株分别为 445 株(57.56%)和 447 株(57.82%);而非 ICU 中检出 MDR 株和 PDR 株分别为 338 株(37.10%)和 336 株(39.52%),两者比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 ICU 鲍曼不动杆菌 11 年耐药率变迁 见表 1。

* 基金项目:深圳市科技计划项目(201103336)。 作者简介:李文青,女,副主任技师,主要从事临床微生物学研究。

表 1 不同年份鲍曼不动杆菌对 15 种抗菌药物的耐药率 (%)

抗菌药物	2001 (n=4)	2002 (n=37)	2003 (n=73)	2004 (n=38)	2005 (n=52)	2006 (n=26)	2007 (n=33)	2008 (n=38)	2009 (n=97)	2010 n=184	2011 (n=153)
哌拉西林	100	89.2	93.3	89.5	88.5	84.6	87.5	63.2	93.7	94.1	92.5
哌拉西林/他唑巴坦	50	78.4	85.9	76.3	84.3	76.9	84.8	55.9	92.3	90.2	90.1
氨苄西林/舒巴坦	0	0.0	25.4	7.9	30.8	42.3	36.4	11.4	61.5	67.8	63.6
庆大霉素	100	77.8	85.8	78.9	86.5	88.5	90.0	71.4	91.6	93.1	90.1
阿米卡星	0	24.3	74.3	71.1	23.1	73.1	78.8	44.7	88.7	91.3	89.5
亚胺培南	50	21.6	71.8	60.5	23.1	57.7	75.8	44.4	88.7	90.2	90.7
美洛培南	100	51.4	78.9	76.5	71.2	73.1	81.8	47.4	89.7	90.7	90.8
环丙沙星	50	83.8	85.9	78.4	80.4	80.8	87.9	63.9	93.5	97.1	90.8
复方新诺明	100	51.4	83.9	81.6	84.6	83.3	84.8	51.4	94.8	94.4	90.1
头孢哌酮/舒巴坦	—	—	—	6.2	13.5	7.7	3.0	2.9	34.4	33.0	44.4
头孢噻肟	100	100.0	98.6	100	96.2	100	100	100	100	100	100
头孢曲松	100	100.0	100	100	96.2	96.2	100	97.3	100	100	100
头孢他啶	100	86.5	90.1	86.8	86.5	85.6	87.9	65.8	93.8	89.7	90.2
头孢吡肟	100	89.2	81.7	71.1	78.4	80.8	81.8	50	81.4	89.7	91.0
米诺环素	—	—	—	—	—	—	—	—	34.1	49.4	46.3

—:无数据。

2.4 ICU 和非 ICU 鲍曼不动杆菌耐药率比较 见表 2。

表 2 ICU 和非 ICU 病房鲍曼不动杆菌对 15 种抗菌药物的耐药率

抗菌药物	ICU		ICU		P 值
	株数(n)	耐药率(%)	株数(n)	耐药率(%)	
哌拉西林	653	90.2	798	71.6	0.000
哌拉西林/他唑巴坦	721	85.7	889	62.5	0.000
氨苄西林/舒巴坦	703	48.8	848	32.2	0.000
庆大霉素	673	88.0	847	69.5	0.000
阿米卡星	732	75.5	901	59.4	0.000
亚胺培南	727	74.1	883	53.0	0.000
美洛培南	729	82.0	892	59.5	0.000
环丙沙星	679	87.9	840	66.1	0.000
复方新诺明	714	86.0	883	70.3	0.000
头孢哌酮/舒巴坦	606	28.5	760	14.3	0.000
头孢噻肟	310	99.0	424	96.2	0.033
头孢曲松	726	99.4	900	96.6	0.000
头孢他啶	733	88.4	903	68.7	0.000
头孢吡肟	710	83.5	894	61.5	0.000
米诺环素	365	46.4	369	44.2	0.614

3 讨 论

近年来,鲍曼不动杆菌已成为 ICU 医院感染的重要病原菌,可引起呼吸道、泌尿生殖道感染及败血症,其中以呼吸道感染最为常见。本院 ICU733 株鲍曼不动杆菌,标本来源最多见于痰液,占 69.58%,这与国内报道一致^[2],提示应该加强对呼吸道感染的预防和控制;其次为腹水和各类导管,分别占 4.78%和 4.10%。提示在 ICU,环境污染及诊疗活动中的各种侵入性操作可能是导致其高感染率的主要原因,因而加强 ICU 环境卫生的监测与消毒、强化临床医师针对重症患者的各

种无菌操作程序、避免医源性交叉感染就显得十分迫切。

2001 年 ICU 仅分离 4 株鲍曼不动杆菌,故其耐药率统计意义不大。从 2002 年到 2007 年,本院 ICU 分离的鲍曼不动杆菌对 15 种临床常用抗菌药物的耐药率除 2008 年综合整改后降低外,其他年份总体呈上升趋势,至 2009 年,耐药率又反弹式上升,并于 2010 和 2011 年居高不下。2011 年,除对头孢哌酮/舒巴坦,米诺环素和氨苄西林/舒巴坦耐药率分别为 44.44%、46.3%和 63.6%外,对包括亚胺培南和美罗培南在内的其他 12 种抗菌药物耐药率均不小于 89.5%,这是因鲍曼不动杆菌的耐药机制非常复杂,主要包括 β-内酰胺酶、产抗菌药物钝化酶、外膜蛋白缺失、细菌胞壁通透性改变和主动外排系统活性增强等^[3]。这些耐药机制可以单独作用,亦可协同作用,使鲍曼不动杆菌对抗菌药物产生交叉耐药和多药耐药。故在常用抗菌药物中,鲍曼不动杆菌对青霉素类、头孢菌素类、喹诺酮类、磺胺类普遍耐药^[4]。米诺环素及头孢哌酮/舒巴坦耐药率较低,可作为治疗选择。

此外,曾经碳青霉烯类药物(亚胺培南、美罗培南等)是临床用于治疗多药耐药鲍曼不动杆菌感染的首选药物,然而,随着临床的大量使用,耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌在世界各地已不断有报道^[5],2002 年本院 ICU 鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 21.6%和 51.4%,但 2003 年分别骤升到 71.8%和 78.9%,虽经 2008 年整改后分别降为 44.4%和 47.4%,但 2009 年又升至 89.7%和 93.5%,2010 和 2011 年均维持在 90%以上。究其原因可能与本院 ICU 收治重症患者数量多,导致碳青霉烯类抗菌药物被使用频率增加所致。有报道,用过亚胺培南抗菌药物治疗的患者,产生耐药的概率是未使用过的 24 倍^[6]。因此,临床严格控制亚胺培南和美罗培南的使用是非常必要的。

11 年总的看来,733 株 ICU 与 911 株非 ICU 鲍曼不动杆菌对 15 种抗菌药物的耐药性相比,除头孢噻肟和米诺环素外,ICU 鲍曼不动杆菌对其他 12 种抗菌药物的耐药率明显高于非 ICU ($P < 0.01$),对头孢噻肟的耐药率也高于非 ICU ($P < 0.05$)。另外,本院 ICU 鲍曼不动杆菌 MDR(下转第 975 页)

明,同一国家的不同地区 CMV 抗体流行率可能有很大变化,巨细胞病毒的感染率与营养状况、居住条件以及医疗防护措施的完善程度等因素有密切的关系。数据还显示被检青年献血人群中 EB 病毒 IgM 阳性率为 0.47% (1/215),低于张金贤和李国安^[7]于 1996 年报道的 3.85% (3/78)。分析原因可能与调查时间(间隔 15 年)和人群有关。

针对于无偿献血人群的风疹病毒、麻疹病毒、单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、流行性腮腺炎病毒的 IgM 抗体携带情况,国内未见同类报道。王吉勇^[8]等采用荧光定量聚合酶链反应技术,检测 280 例献血者血液中单纯性疱疹病毒、风疹病毒的特异核酸载量,阳性率分别为 1.4% 和 0.36%,与本研究结果基本一致。本研究结果显示麻疹病毒 IgM 阳性率为 1.40% (3/215),水痘-带状疱疹病毒 IgM 阳性率为 1.86% (4/215),流行性腮腺炎病毒 IgM 阳性率为 2.33% (5/215),说明在合格献血人群中存在麻疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、流行性腮腺炎病毒急性感染人员,虽然目前尚无证据说明这些病毒可通过血液传播,但不能排除这些病毒急性感染期经血传播从而引发医源性感染的可能,因此,笔者认为也有必要予以关注。

本研究涉及了 7 种具有重要致病作用的病毒,部分病毒有多种传播途径,输血是它们传播途径之一。免疫功能正常的受血者接受感染上述病毒的血液及血液制品可能并无临床症状,输给免疫低下或免疫缺陷的患者如器官移植的受者、接受化疗或放疗的肿瘤患者、AIDS 患者、新生儿,无论受血者是原发性感染还是潜伏-再激活感染,发病率和死亡率均较高。刘雄和马义^[9]报道,乙肝患者重叠感染巨细胞病毒,尤其是巨细胞病毒 IgM 阳性时,可能加重其肝病。巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、风疹病毒、麻疹病毒系已知的最主要的致畸因素^[10],若孕妇感染了上述病毒,可引起胎儿先天发育不良、畸形等。疱疹病毒可引起血液系统异常、导致血液系统的疾病^[11]。流行性腮腺炎发生的病理变化及造成的危害并非仅局限于腮腺,病毒能够侵犯多个脏器和中枢神经系统,由此导致出现多种临床症状^[12]。所以在临床上应该提高对上述病毒感染血液及制品的

重视程度,对免疫低下或免疫缺陷的受血者、婴幼儿、孕妇等特殊人群所用血液有必要进行上述部分或全部病毒的检测。鉴于成本-效益问题,进行上述病毒检测亦存在争议,对此,采取科学合理的输血方式就尤为重要,比如通过输注去除白细胞的血液及制品、对血液制品进行病毒灭活或辐照可以最大限度地减少病毒传播与感染引起的不良后果,对降低输血性疾病的危险性,提高输血安全具有重要意义。

参考文献

[1] 武建国. 实用临床免疫学检验[M]. 南京:江苏科技出版社,1989:180.
 [2] 庄文,黄蓝生,盛楚华,等. 无偿献血者巨细胞病毒感染状况调查[J]. 中国输血杂志,2009,22(4):298.
 [3] 杨南,陈火玲,钱献,等. 南昌市合格无偿献血者人巨细胞病毒感染情况分析[J]. 中国输血杂志,2012,25(11):1193-1194.
 [4] 张健,李雪丽. 无偿献血者巨细胞病毒感染标志物的检测[J]. 中国输血杂志,2002,15(3):187.
 [5] 李艺,谭泽明,罗敏华. 人巨细胞病毒潜伏感染机制的研究进展[J]. 国外医学微生物学分册,2005,28(2):87.
 [6] 徐涛. 涪陵地区部分献血者血清 HCMV-IgM 抗体阳性率调查[J]. 中国医药指南,2008,6(4):82-83.
 [7] 张金贤,李国安. CMV-IgM 及 EBV-IgM 在健康人血液中携带情况探讨[J]. 天津医药,1996,24(5):304.
 [8] 王吉勇,赵秀华,李克成. 献血者三种病毒感染血液学筛查分析[J]. 中国实验诊断学,2005,9(3):345-346.
 [9] 刘雄,马义. 乙肝患者重叠感染 CMV 的观察[J]. 中国微生物和免疫学杂志,2000,20(6):525-526.
 [10] 倪安平. 四种病毒和弓形虫,衣原体,支原体感染实验室检测的重要性[J]. 中华医学检验杂志,2003,26(3):133.
 [11] 边红放,华川,王晓青. 疱疹病毒感染与血液病的相关性分析[J]. 实用医技杂志,200714(14):1954-1955.
 [12] 崔爱利. 流行性腮腺炎病毒的分子流行病学研究[J]. 中国计划免疫,2006,12(6):521-525.

(收稿日期:2012-11-17)

(上接第 973 页)

和 PDR 株分别占 57.56% 和 57.82%,也明显高于非 ICU 的 37.1% 和 39.52% (P<0.01)。考虑其原因,一方面 ICU 患者本身存在一些不利因素,如严重基础疾病、长期住院卧床等^[7];另一方面还可能与患者数量多、使用呼吸机等因素导致消毒隔离难以彻底,耐药菌株在病区内传播有关。而如此高的 MDR 和 PDR 检出率,令临床对 ICU 鲍曼不动杆菌感染用药选择非常困难,形势十分严峻,应引起临床的足够重视,在选择抗菌药物时,不仅要根据细菌培养的药敏结果,而且应尽量避免使用能诱导或加重耐药性的抗菌药物。总之,鲍曼不动杆菌已成为 ICU 医院感染的重要病原菌,其多药与交叉耐药性呈上升趋势,因此临床要动态监测鲍曼不动杆菌流行病学和耐药性变迁,及时调整抗菌药物的用药方案,合理使用抗菌药物;同时,严格执行消毒隔离制度,以减少医院感染的发生^[8-12]。

参考文献

[1] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(3):538-82.
 [2] 黎敏,鲁卫平. 鲍氏不动杆菌感染分布及耐药性变迁分析[J]. 重庆医学,2008,37(3):264-265.
 [3] 詹楠. 鲍曼不动杆菌医院感染分布及耐药性分析[J]. 中国实验诊断学,2008,12(10):1299-1300.

[4] 杨启文,徐英春,谢秀丽,等. 全国 10 所医院院内与社区感染常见病原菌耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(9):1133-1138.
 [5] Brown S, Young HK, Amyes SG. Characterisation of OXA251, a novel class D carbapenemase found in *gmeffiaUy* unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina[J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(1):15.
 [6] 林昌锋,邢始雄,陈如寿. 综合性医院病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(3):335-337.
 [7] 丁宸,裴蕴锋,徐玉玲. 鲍曼不动杆菌的院内感染分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(1):118-120.
 [8] 李明,王超,刘跃平,等. 鲍曼不动杆菌耐药机制的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(4):449-452.
 [9] 张丽华,张润梅. 413 株鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药性研究[J]. 中国药物与临床,2013,13(2):224-225.
 [10] 徐薛芬,徐爱晖. 224 例鲍曼不动杆菌感染的临床特征及耐药性分析[J]. 临床肺科杂志,2013,18(3):461-463.
 [11] 吴春阳,顾国浩,钱雪峰. 鲍曼不动杆菌耐药机制及其对策研究的新进展[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(2):174-176.
 [12] 刘和艳. 鲍曼不动杆菌感染情况及耐药性监测[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(2):229-231.

(收稿日期:2012-12-03)