

· 论 著 ·

神经外科病房 404 株鲍曼不动杆菌的耐药性分析*

郭黎¹, 郭晓兰², 邓健康^{2△}

(川北医学院附属医院 1. 口腔科; 2. 检验科, 四川南充 637000)

摘要:目的 了解 2011~2014 年从川北医学院附属医院神经外科病房送检标本中分离的鲍曼不动杆菌的标本来源和耐药状况, 为临床治疗和医院感染控制提供依据。方法 对 404 株非重复鲍曼不动杆菌的临床分布和抗菌药物敏感性资料进行回顾性分析。结果 从神经外科患者标本中分离的鲍曼不动杆菌 89.1% 来自痰液, 7.9% 来自脑脊液。鲍曼不动杆菌对米诺环素和头孢哌酮/舒巴坦的耐药率最低, 分别为 28.6% 和 31.8%; 对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为 79.4%、83.2%; 对其他监测的抗菌药物的耐药率均超过了 69.0%。结论 来源于神经外科的鲍曼不动杆菌对多种抗菌药物耐药率很高, 米诺环素和头孢哌酮/舒巴坦对鲍曼不动杆菌仍具有较好的体外抗菌活性。临床应加强抗菌药物的管理, 提高药敏试验率并合理使用抗菌药物。

关键词: 鲍曼不动杆菌; 耐药性; 抗菌药物; 神经外科病房

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.13.006

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)13-1762-03

Analysis on drug resistance in 404 strains of *Acinetobacter Baumannii* isolated from Neurosurgery wards*

GUO Li¹, GUO Xiaolan², DENG Jiankang^{2△}

(1. Department of Stomatology; 2. Department of clinical laboratory, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the specimen source and drug resistance in the strains of *Acinetobacter baumannii* isolated from the submitted samples in the neurosurgery wards of our hospital during 2011—2014 in order to provide the reference for clinical treatment and nosocomial infection control. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of clinical distribution and antibacterial drugs sensitivity in 404 non-repeated strains of *Acinetobacter baumannii* isolated from the samples of neurosurgical patients. **Results** The mainly specimen source of *Acinetobacter baumannii* isolated from neurosurgical patients was sputum and cerebrospinal fluid, accounting for 89.1% and 7.9% respectively. *Acinetobacter baumannii* isolates showed the lowest resistance rates to minocycline and cefoperazone/sulbactam (28.6% and 31.8% respectively). The resistance rates to imipenem and meropenem were 79.4% and 83.2% respectively; the resistance rate to other antibacterial drugs exceeded 69.0%. **Conclusion** *Acinetobacter baumannii* strains isolated from the neurosurgery department have higher resistance rates to many kinds of antibacterial agents, minocycline and cefoperazone/sulbactam still has good in vitro antibacterial activity against *Acinetobacter baumannii*. Clinic should strengthen the management of antibacterial agents, increases the rate of drug susceptibility test and rationally uses the antibacterial drugs.

Key words: *Acinetobacter baumannii*; drug resistance; antibacterial agents; neurosurgery department wards

鲍曼不动杆菌是一种临床常见的革兰阴性非发酵菌, 是引起院内感染的主要条件致病菌之一; 而神经外科患者具有病情危重、手术创伤大、免疫功能低下、侵入性诊疗操作多等特点, 容易发生院内感染^[1]。随着鲍曼不动杆菌在临床标本中分离率的不断增加, 其对多种抗菌药物的耐药性也逐年上升, 更是出现了多重耐药、广泛耐药、全耐药鲍曼不动杆菌的世界性流行^[2], 在给临床抗鲍曼不动杆菌感染治疗带来极大困难的同时, 多重耐药鲍曼不动杆菌还极易出现爆发性流行, 尤其是在神经外科病房和重症监护病房(ICU)^[3]。因此, 及时了解神经外科病房鲍曼不动杆菌的临床分布和对常用抗菌药物的耐药状况, 对预防和减少医院感染具有重要的临床意义。基于此, 本文对川北医学院附属医院 2011 年 1 月至 2014 年 12 月从神经外科病房住院患者送检标本中分离的 404 株鲍曼不动杆菌资料进行了回顾性分析, 以期临床有效控制鲍曼不动杆菌感染, 合理使用抗鲍曼不动杆菌感染药物提供依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 404 株鲍曼不动杆菌均分离自 2011 年 1 月至 2014 年 12 月川北医学院附属医院神经外科(包括神经外科 ICU)患者的各类临床标本, 包括痰液、脑脊液、脓液等, 同一患者同一次住院的相同标本中分离到的重复菌株以首次分离株计入。

1.2 仪器试剂 Vitek-2 compact、Vitek-32 全自动微生物分析仪及其配套鉴定卡、药敏卡由法国 BioMerieux 公司生产; Vitek 比浊计(V1210)由日本生产; NC 细菌鉴定及药敏试验复合板购自美国德灵公司; MH 琼脂平板购自重庆庞通医疗器械有限公司; 米诺环素(30 μg)和头孢哌酮/舒巴坦(2:1, 105 μg)药敏纸片为英国 Oxoid 公司产品。

1.3 质控菌株 卫生部临床检验中心提供的标准菌株大肠埃希菌(ATCC 25922)、铜绿假单胞菌(ATCC 27853), 药敏质控结果符合美国临床实验室标准化委员会(CLSI)药敏质控

* 基金项目: 四川省卫生厅科研课题(120432)。

作者简介: 郭黎, 女, 住院医师, 主要从事口腔微生物致病性研究。△ 通讯作者, E-mail: dengjk_71@sina.com。

要求。

1.4 方法 细菌分离与培养按照卫生部《全国临床检验操作规程》(第 3 版)进行;采用 Vitek-2 compact GN 卡、Vitek-32 GNI+卡、德灵 NC 复合板鉴定细菌;采用 Vitek-2 compact AST-GN 卡、Vitek-32 GNS 卡、德灵 NC 复合板进行 MIC 药敏试验,米诺环素、头孢哌酮/舒巴坦则采用纸片扩散(K-B)法进行药敏试验,判读标准及结果解释依照当时最新版本的 CLSI 执行(头孢哌酮/舒巴坦的折点参考头孢哌酮的标准)。

1.5 统计学处理 使用 Excel 2007 对从 LIS 系统中导出的数据进行整理,使用 SAS 9.1 软件对鲍曼不动杆菌的临床分布和耐药性进行统计分析。

2 结果

2.1 患者年龄及性别分布 4 年一共从本院神经外科患者各类临床标本中分离出 404 株非重复鲍曼不动杆菌。分离出鲍曼不动杆菌的患者年龄在 14~91 岁,平均(56.5±13.8)岁,其中小于 15 岁儿童占 0.2%(1/404),≥60 岁老人占 46.8%(189/404);男性占 71.3%(288/404),平均年龄(55.9±14.4)岁,女性占 28.7%(116/404),平均年龄(58.0±12.0)岁。

2.2 404 株鲍曼不动杆菌的临床标本分布 404 株鲍曼不动杆菌痰液标本占 89.1%(360/404),脑脊液 7.9%(32/404)、脓液 1.5%(6/404),其他 1.5%(6/404)。

2.3 404 株鲍曼不动杆菌对临床常用抗菌药物的耐药性 鲍曼不动杆菌对米诺环素、头孢哌酮/舒巴坦的耐药率相对较低,分别为 28.6%和 31.8%;对复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星的耐药率分别为 69.3%、72.9%;对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为 79.4%、83.2%;对其余临床常用抗鲍曼不动杆菌感染药物的耐药率则超过了 76.0%。见表 2。

表 2 404 株鲍曼不动杆菌对临床常用抗菌药物的耐药性[n(%)]

抗菌药物	n	敏感株	中敏株	耐药株
哌拉西林	59	2(3.4)	0(1.0)	57(96.6)
氨苄西林/舒巴坦	279	20(7.2)	11(3.9)	248(88.9)
哌拉西林/他唑巴坦	338	32(9.5)	46(13.6)	260(76.9)
头孢哌酮/舒巴坦	283	85(30.0)	108(38.2)	90(31.8)
头孢他啶	403	26(6.5)	7(1.7)	370(91.8)
头孢吡肟	403	26(6.5)	7(1.7)	370(91.8)
头孢噻肟	129	2(1.6)	6(4.6)	121(93.8)
头孢曲松	281	3(1.1)	16(5.7)	262(93.2)
亚胺培南	404	77(19.1)	6(1.5)	321(79.4)
美罗培南	125	21(16.8)	0(0.0)	104(83.2)
庆大霉素	281	25(8.9)	12(4.3)	244(86.8)
妥布霉素	232	37(15.9)	2(0.9)	193(83.2)
阿米卡星	235	17(7.2)	1(0.4)	217(92.4)
四环素	47	5(10.6)	1(2.1)	41(87.3)
米诺环素	217	92(42.4)	63(29.0)	62(28.6)
环丙沙星	281	18(6.4)	1(0.4)	262(93.2)
左旋氧氟沙星	395	36(9.1)	71(18.0)	288(72.9)
复方磺胺甲噁唑	212	65(30.7)	0(0.0)	147(69.3)

注:进行替卡西林/棒酸药敏试验的鲍曼不动杆菌只有 14 株,药敏结果数据未列入上表中。

3 讨论

本院神经外科是手术治疗脑部疾病的专科,收治的脑肿瘤、脑出血、脑外伤及其他脑部疾病患者常常病情危重,免疫力低下,住院时间长,被预防或治疗性使用大量广谱抗菌药物,气管插管、各种介入性导管等有创治疗比例高,很容易被鲍曼不动杆菌感染。因为鲍曼不动杆菌广泛分布于医院,在住院患者皮肤、结膜、口腔、呼吸道、胃肠道及泌尿生殖道等部位容易定植^[4],对湿热、紫外线、化学消毒剂抵抗力强,生存环境条件要求低,具备强大的获得耐药性和克隆传播能力^[5],所以神经外科常常和 ICU 一样成为鲍曼不动杆菌感染的重灾区^[6]。本院 2011~2014 年共从神经外科病房分离出非重复鲍曼不动杆菌 404 株,分离出鲍曼不动杆菌的患者以成年人为主,其中大于或等于 60 岁老年患者占 46.8%,与 Karageorgopoulos 等^[7]认为老龄是鲍曼不动杆菌感染的危险因素之一的结论一致。随着人口老龄化的发展,综合医院老年患者比例逐年增加^[8],年龄与鲍曼不动杆菌感染的关系值得持续关注。

虽然鲍曼不动杆菌可引起呼吸、血液、皮肤软组织、中枢神经等各系统的感染,但从本院神经外科病房分离的鲍曼不动杆菌 89.1%来源于痰液(表 1),提示该菌主要引起住院患者的呼吸道感染。这除了与神经外科患者呼吸系统感染发生率高、痰标本容易获取而大量送检标本有关外;也可能与神经外科患者大量采用气管切开、气管插管、使用呼吸机进行机械通气等介入性诊疗措施有关,因为研究表明使用和曾经使用机械通气治疗是鲍曼不动杆菌感染的独立危险因素^[9]:一方面鲍曼不动杆菌可以生物膜形式黏附于生物器材上并长期存在而难于清除,另一方面长时间机械通气也为鲍曼不动杆菌以生物膜形式定植于气道提供了便利^[10],这些也提醒医院感染管理机构应对机械通气患者加强呼吸道护理和强化呼吸机监控。鲍曼不动杆菌可长期定植于患者呼吸道,但其侵袭力低,从痰液标本中培养出的鲍曼不动杆菌与该菌引起的临床感染不具有必然的因果关系^[10],因此临床应充分告知患者正确留取痰液标本的方法,可通过气管镜下防污染毛刷采样来提高痰液标本的质量,临床微生物室也可通过痰液标本培养前的革兰染色镜检、半定量细菌培养、定量细菌培养等方式来严格把控好痰液标本的质量关^[5]。鲍曼不动杆菌脑膜炎临床很少见,但从本院神经外科病房分离的鲍曼不动杆菌有 7.9%来自脑脊液,这可能与神经外科患者多有脑部外伤或颅脑手术,存在血脑屏障被破坏及术后留置引流管等鲍曼不动杆菌感染高危因素有关^[5],同时也要求临床采集脑脊液标本时必须进行严格的皮肤消毒,尽可能避免污染。

通过产 β-内酰胺酶、氨基糖苷修饰酶、渗透性缺陷、多药外排系统、下调青霉素结合蛋白、DNA 回旋酶和拓扑异构酶 IV、四环素类核糖体保护蛋白、二氢叶酸还原酶、双组分调节器突变等多种复杂耐药机制^[11],鲍曼不动杆菌可对临床常用抗菌药物产生严重的耐药性,导致临床抗鲍曼不动杆菌感染治疗非常困难。从表 2 可知本院神经外科病房分离的鲍曼不动杆菌对哌拉西林、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、头孢噻肟、头孢曲松、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、四环素、环丙沙星、左旋氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑的耐药率均超过 69.0%;对曾经是治疗鲍曼不动杆菌感染首选药物的亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为 79.4%和 83.2%,明显高于同期中国细菌耐药性监测数据^[12-14](这可能与本文的

资料单独来源于神经外科而不包含非神经外科资料有关), 必须对碳青霉烯类药物使用加以规范; 上述所有药物均不宜经验性用于治疗本院鲍曼不动杆菌感染。米诺环素、头孢哌酮/舒巴坦在本院使用时间不长, 耐药率相对较低, 分别为 28.6%、31.8%, 所以临床应考虑将米诺环素或头孢哌酮/舒巴坦作为本院治疗鲍曼不动杆菌感染的首选药物。但米诺环素和头孢哌酮/舒巴坦具有较高的中介率(分别为 29.0% 和 38.2%), 一方面临床可以在安全剂量范围内适当加大用药剂量以使中介鲍曼不动杆菌株变为敏感株, 另一方面也应防止乱用或滥用这些药物。

综上所述, 本院神经外科病房鲍曼不动杆菌的临床感染和耐药性已经非常严重, 而鲍曼不动杆菌基因组的相关研究发现其具有快速获得和传播耐药性的能力^[5], 所以防止鲍曼不动杆菌的交叉感染显得尤其重要, 这就需要临床医护人员加强各种综合性治疗措施: 要求神经外科病房加强环境和呼吸机等设备的管理; 严格执行无菌操作规程、各种消毒隔离制度和手卫生规范制度; 尽可能减少各种侵入性操作、尽量缩短各种置管的留置时间、尽快停机拔管或尽早使用鼻面罩机械通气治疗以缩短机械通气时间; 应加强感染标本送检率、及时进行细菌耐药性监测并根据实验室的药敏试验结果选择合适的抗菌药物。

参考文献

- [1] Zolldann D, Thiex R, Hifner H, et al. Periodic surveillance of nosocomial infections in a neurosurgery intensive care unit[J]. *Infection*, 2005, 33(3): 115-121.
- [2] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(3): 538-582.
- [3] Fu Y, Zhou J, Zhou H, et al. Wide dissemination of OXA-23-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal complex 22 in multiple cities of China[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(4): 644-650.
- [4] Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection

[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(12): 1271-1281.

- [5] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊疗与防控专家共识[J]. *中国医药科学*, 2012, 2(8): 3-8.
- [6] 徐一鸣, 王蓓, 蒋晓飞. 2008 至 2012 年鲍曼不动杆菌临床感染分布及耐药特征分析[J]. *检验医学*, 2014, 29(3): 245-248.
- [7] Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections[J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8(12): 751-762.
- [8] 徐惠, 马智超, 罗明, 等. 某三甲综合性医院 20 年间出院患者年龄结构变迁[J]. *中国卫生统计*, 2013, 30(5): 758-759.
- [9] 张勇, 周华, 杨青, 等. 鲍曼不动杆菌临床分布、耐药性分析和肺部感染病例的预后研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2014, 26(5): 530-533.
- [10] 何发明, 范晶, 余泽波, 等. ICU 中痰标本来源的鲍曼不动杆菌的临床意义分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2012, 37(5): 357-361.
- [11] 周玉, 丛玉隆, 曲芬. 鲍曼不动杆菌耐药机制及治疗策略研究进展[J]. *传染病信息*, 2014, 27(3): 184-188.
- [12] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2012, 12(5): 321-329.
- [13] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2013, 13(5): 321-330.
- [14] 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): 365-374.

(收稿日期: 2016-02-14 修回日期: 2016-04-26)

(上接第 1761 页)

参考文献

- [1] 钟志军, 于爽, 徐杰, 等. 布鲁氏菌比较基因组学研究进展[J]. *中国人兽共患病学报*, 2011, 27(4): 346-350.
- [2] 刘志国, 罗成旺, 张利, 等. 多重荧光定量 PCR 方法鉴定布鲁氏菌属及牛羊种布鲁氏菌研究[J]. *中国人兽共患病学报*, 2012, 28(9): 869-874.
- [3] Leal-Klevezas DS, Martínez-Vázquez IO, López-Merino A, et al. Single-step PCR for detection of *Brucella* spp. from blood and milk of infected animals[J]. *J Clin Microbiol*, 1995, 33(12): 3087-3090.
- [4] 曾瑞霞, 苏玉虹. 布鲁氏杆菌各类检测方法的比较[J]. *现代畜牧兽医*, 2006(5): 65-70.
- [5] 高正琴, 邢进, 冯育芳, 等. TaqMan MGB 探针实时荧光定量 PCR 快速检测布鲁氏菌[J]. *中国人兽共患病学报*, 2011, 27(11): 995-1000.
- [6] Debeaumont C, Falconnet PA, Maurin M. Real-time PCR

for detection of *Brucella* spp. DNA in human serum samples[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005, 24(12): 842-845.

- [7] Navarro-Martínez A, Navarro E, Casta MJ, et al. Rapid diagnosis of human brucellosis by quantitative real-time PCR: a case report of brucellar spondylitis[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(1): 385-387.
- [8] Tcherneva E, Rijpens N, Jersek B, et al. Differentiation of *brucella* species by random amplified polymorphic DNA analysis[J]. *J Appl Microbiol*, 2000, 88(1): 69-80.
- [9] 湛志飞, 张红, 黄一伟, 等. 一例输入性布鲁菌病的病原学诊断[J]. *实用预防医学*, 2009, 16(6): 1799-1800.
- [10] 李坚, 李铁锋, 王艾琳. 用 PCR 法对布鲁氏菌进行筛查及分型鉴定的研究[J]. *中国地方病防治杂志*, 2009, 24(4): 300-302.

(收稿日期: 2016-02-23 修回日期: 2016-05-04)