

• 论 著 •

2012~2014 年鲍曼不动杆菌感染的临床分布及耐药性检测

柳 玲¹, 李 鼎², 王庆林^{1△}

(1. 湖南师范大学医学院检验系, 湖南长沙 410006; 2. 安化县人民医院, 湖南益阳 413500)

摘要:目的 了解鲍曼不动杆菌的临床分布及其对常用抗菌药物的耐药情况, 为临床合理使用抗菌药物提供理论依据。方法 对安化县人民医院 2012~2014 年临床分离出的 206 株鲍曼不动杆菌的临床分布与耐药情况进行分析。细菌鉴定由检验科完成, 采用纸片扩散法进行药敏试验, 结果按 CLSI 2012 标准判定。结果 2012~2014 年共分离细菌 2 803 株, 其中鲍曼不动杆菌 206 株, 2012~2014 年该菌分别占比 6.71%、6.82%、8.19%, 呈逐年上升趋势。标本主要分离自痰液(78.16%), 其次为尿液(7.28%)、肺泡灌洗液(6.80%)、伤口分泌物(3.40%)、血液(2.91%)。其感染患者主要分布于呼吸内科(40.29%)和神经外科(22.82%)。鲍曼不动杆菌对 20 种常用抗菌药物的检测结果显示耐药性普遍较高, 其中 3 年耐药率升高最显著的药物依次为头孢他啶、复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星、哌拉西林、环丙沙星, 而对美罗培南、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟的 3 年耐药率均低于 35%。结论 鲍曼不动杆菌是医院感染中重要条件致病菌, 且耐药率较高, 应加强对鲍曼不动杆菌耐药性的监测, 合理使用抗菌药物, 阻止鲍曼不动杆菌耐药菌株在医院内定植和交叉传播。

关键词:鲍曼不动杆菌; 临床分布; 抗菌药物; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)07-0895-03

Clinical distribution and antimicrobial resistance detection of *Acinetobacter baumannii* infection during 2012—2014Liu Ling¹, Li Ding², Wang Qinglin^{1△}

(1. Department of Laboratory Medicine, Medical College of Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410006, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Anhua County People's Hospital, Yiyang, Hunan 413500, China)

Abstract: Objective To understand the clinical distribution of *Acinetobacter baumannii* and its resistance to commonly used antibiotics so as to provide the theoretical basis for rational clinical use of antibacterial medicines. **Methods** The clinical distribution and drug resistance situation of 206 strains of clinically isolated *Acinetobacter baumannii* in the Anhua County People's during 2012—2014 were analyzed. The bacterial identification was completed by the department of clinical laboratory, the drug susceptibility test was performed by adopting the disk diffusion method, and the detection results were judged according to CLSI 2012 criteria. **Results** A total of 2 803 strains of bacteria were isolated during 2012—2014, including 206 strains of *Acinetobacter baumannii*. Its constituent ratios during this period were 6.71%, 6.82% and 8.19%, showing the increasing trend year by year. The samples were mainly isolated from sputum (78.16%), followed by urine (7.28%), bronchoalveolar lavage fluid (6.80%), wound secretion (3.40%) and blood (2.91%). The infected patients were mainly distributed in the respiratory department (40.29%) and neurosurgery department (22.82%). The detection results of *Acinetobacter baumannii* showed the higher resistance to 20 kinds of commonly used antibacterial drugs, in which the drugs with most significantly increase in 3-year drug resistance rate were in turn ceftazidime, cotrimoxazole, levofloxacin, piperacillin and ciprofloxacin, the 3-year resistance rate to meropenem, imipenem, cefoperazone/sulbactam and cefepime was less than 35%. **Conclusion** *Acinetobacter baumannii* is the major opportunistic pathogenic bacterium in nosocomial infection with higher drug resistance rate. It is necessary to strengthen the monitoring of *Acinetobacter baumannii* drug resistance and rationally use antibacterial medicines in order to stop the drug-resistant strains colonization and cross expansion in hospital.

Key words: *Acinetobacter baumannii*; clinical distribution; antibiotics; drug resistance

鲍曼不动杆菌是一种需氧革兰阴性杆菌, 在自然界中甚至是人的皮肤、呼吸道、消化道和泌尿生殖道中广泛存在, 为医院最常见的条件致病菌之一^[1], 在免疫力低下时可侵入人体内, 引起泌尿生殖系感染、脑膜炎、菌血症、伤口感染等^[2]。近年来, 由于抗菌药物大量于临床应用, 鲍曼不动杆菌耐药现象日趋严重, 且呈现多重耐药, 不仅给临床治疗增加了难度和成本, 也给患者徒增了痛苦。本文通过对 2012 年~2014 年安化县人民医院临床分离的 206 株鲍曼不动杆菌的分布及耐药性进行分析, 为预防鲍曼不动杆菌院内感染及临床用药提供合理的依据。

1 材料与与方法**1.1 标本来源** 2012 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日安化

县人民医院 17 043 例临床送检标本中分离细菌 2 803 株, 其中鲍曼不动杆菌 206 例。标本来自于门诊及住院患者, 剔除同一患者一次住院的重复菌株。

1.2 培养基和药敏纸片 分离培养基、MH 琼脂干粉及药敏纸片均购自卫生部药品生物检定所。药敏纸片包括氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、美罗培南、亚胺培南、头孢他啶、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑、阿莫西林/克拉维酸、头孢西丁、头孢噻吩、头孢呋辛、头孢哌酮/舒巴坦、左氧氟沙星、多黏菌素 E。

1.3 细菌培养和鉴定 鲍曼不动杆菌的培养、分离、鉴定由安

化县人民医院检验科完成。血液标本用美国 BD 公司的 BACTEC9050 全自动血液培养仪增菌, 各类标本严格依据《全国临床检验操作规程》进行生化培养和鉴定, 采用法国生物梅里埃公司生产的 VITEK-ATB Express 半自动细菌鉴定分析仪鉴定为鲍曼不动杆菌。标准菌株为铜绿假单胞菌 ATCC 27853 和大肠埃希菌 ATCC 25922。

1.4 药敏试验 药敏试验采用 K-B 纸片法。用棉签将 0.5 麦氏单位的菌液均匀涂抹于 MH 平板上 5~10 min 后, 贴上药敏纸片, 经 35~37 °C 恒温箱培养 18~24 h, 量出抑菌环直径, 记录实验结果。根据 CLSI 2012 标准判断药敏试验结果: 耐药 (R), 中度敏感 (I), 敏感 (S)。

1.5 数据分析 结果判断和数据分析依据采用 WHONET 5.6 版本统计分析数据。

2 结果

2.1 鲍曼不动杆菌占检出病原菌的百分率 安化县人民医院 2012 年~2014 年所有临床送检标本中 (17 043 例) 共检出 2 803 株细菌, 其中鲍曼不动杆菌 206 株。各年占检出病原菌的百分率详见表 1。由表 1 可知, 鲍曼不动杆菌在病原菌中的构成比在逐年增加。

表 1 2012~2014 年鲍曼不动杆菌在病原菌中的构成比

年份	检出病原菌(n)	鲍曼不动杆菌(n)	构成比(%)
2012 年	700	47	6.71
2013 年	968	66	6.82
2014 年	1 135	93	8.19

2.2 不同来源标本中鲍曼不动杆菌的检出情况 2012~2014 年临床分离的鲍曼不动杆菌以痰标本中检出率最高, 构成比为 78.16%, 其次为尿液 (7.28%)、肺泡灌洗液 (6.80%)、伤口分泌物 (3.40%)、血液 (2.91%)、其他标本 (1.45%)。其他标本包括胆汁 2 例, 腹水 1 例, 详见表 2。

表 2 347 株鲍曼不动杆菌的临床标本来源情况[n(%)]

菌株来源	2012 年	2013 年	2014 年	总计
痰	39(82.98)	53(80.30)	69(74.20)	161(78.16)
血液	1(2.13)	2(3.03)	3(3.23)	6(2.91)
肺泡灌洗液	3(6.38)	4(6.06)	7(7.53)	14(6.80)
尿液	3(6.38)	4(6.06)	8(8.60)	15(7.28)
伤口分泌物	1(2.13)	2(3.03)	4(4.30)	7(3.40)
其他标本	0(0.00)	1(1.52)	2(2.15)	3(1.45)
总计	47(22.82)	66(32.04)	93(45.15)	206(100.00)

2.3 鲍曼不动杆菌在各临床科室中的检出情况 2012~2014 年鲍曼不动杆菌在各科室的菌株数呈逐年增加的趋势, 引发感染的科室分布较为广泛, 其中呼吸内科送检标本中检出最多, 构成比为 40.29%, 其次为神经外科、泌尿外科、心血管内科, 分别为 22.82%、14.08%、11.17%, 详情见表 3。

2.4 鲍曼不动杆菌耐药性分析 3 年间鲍曼不动杆菌对氨苄西林/舒巴坦、左氧氟沙星等 20 种常见抗菌药物的耐药率详见表 4。由表 4 可知, 鲍曼不动杆菌对多黏菌素 E 耐药率最低, 3 年耐药率均 ≤1.61%。对氨苄西林、头孢噻吩耐药率最高, 连续 3 年耐药率均为 100.00%。此外 3 年耐药率均 ≤35% 的有美罗培南、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟, 而 3 年耐药

率均 >60% 的有头孢唑啉、头孢他啶、头孢西丁、环丙沙星、左氧氟沙星。

表 3 2012~2014 年鲍曼不动杆菌在各临床科室的分布和构成比

年份	呼内	神外	泌外	心内	外科 [△]	消内	其他	总计
2012(n)	19	10	6	5	3	3	1	47
2013(n)	26	15	11	8	4	2	0	66
2014(n)	38	22	12	10	4	2	5	93
总计(n)	83	47	29	23	11	7	6	206
构成比(%)	40.29	22.82	14.08	11.17	5.34	3.40	2.90	100.00

△: 包括普外科和骨科。

表 4 2012~2014 年鲍曼不动杆菌对 20 种常见抗菌药物的耐药率[n(%)]

抗菌药物	2012 年 (n=47)	2013 年 (n=66)	2014 年 (n=93)
氨苄西林	47(100.00)	66(100.00)	93(100.00)
氨苄西林/舒巴坦	26(55.32)	30(45.45)	40(43.01)
哌拉西林	23(48.94)	40(60.61)	38(40.86)
哌拉西林/他唑巴坦	22(46.81)	22(33.33)	31(33.33)
头孢吡肟	14(29.79)	22(33.33)	26(27.96)
美罗培南	14(29.79)	22(33.33)	31(33.33)
亚胺培南	14(29.79)	19(28.79)	26(27.96)
头孢他啶	29(61.70)	56(84.85)	78(83.87)
阿米卡星	24(51.06)	38(57.58)	52(55.91)
庆大霉素	22(46.81)	22(33.33)	34(36.56)
妥布霉素	29(61.70)	45(68.18)	63(67.74)
环丙沙星	33(70.21)	54(81.82)	76(81.72)
多黏菌素 E	0(0.00)	1(1.52)	2(1.61)
复方磺胺甲噁唑	33(70.21)	56(84.85)	62(66.67)
头孢哌酮/舒巴坦	8(17.02)	15(22.72)	29(31.18)
阿莫西林/克拉维酸	26(55.32)	43(65.15)	58(62.37)
头孢唑啉	47(100.00)	66(100.00)	86(92.47)
头孢噻吩	47(100.00)	66(100.00)	93(100.00)
头孢西丁	47(100.00)	63(95.45)	83(89.25)
左氧氟沙星	29(61.70)	50(75.76)	78(83.87)

3 讨论

近年来, 随着广谱抗菌药物的大量使用和各种侵入性辅助医疗设备的广泛应用, 鲍曼不动杆菌在医院感染中的发生率明显上升。美国国家院感监测系统显示, 在引起医院感染的革兰阴性杆菌中, 鲍曼不动杆菌已成为仅次于铜绿假单胞菌的第二类非发酵菌^[3]。由表 2.1 可知, 鲍曼不动杆菌的检出率与同期分离菌株相比, 呈逐年上升趋势, 构成比由 2012 年的 6.71% 上升至 2014 年的 8.19%。

鲍曼不动杆菌的感染主要以下呼吸道为主, 在患者进行气管内插管或机械辅助通气时, 发生感染的几率最高, 通常是吸入了包含病原体的气溶胶或分泌物而导致感染。本研究中, 鲍曼不动杆菌在痰液标本的检出率最高, 占 78.16%, 肺泡灌

洗液占 6.80%，来自呼吸道的标本总计占 84.96%，这与文献报道基本一致^[4-5]。表 2.2 显示鲍曼不动杆菌在血液、伤口分泌物、尿液、胆汁、腹水中也有分布，可引起人体多部位的感染，可能与该菌在自然界分布很广，医院环境内容易条件致病，机体长期使用抗菌药物导致体内微生态失衡有关。故应加强医院感染管理中呼吸道感染的控制和预防，才能有效降低院内感染。

研究显示^[6]，鲍曼不动杆菌感染以重症监护室(ICU 病房)为主，其次为呼吸内科和神经外科。这是因为 ICU 患者大多数是高危人群，多数免疫力低下、感染严重，治疗过程中经常接受气管插管、留置导管和吸痰等侵入性医疗操作，已成为获得感染的高发区。由于该院还未设 ICU 病房，危重患者都在各科室的抢救室里治疗，但是该研究的统计结果也经能说明鲍曼不动杆菌的感染主要在免疫力低下、插管、机械通气等需要辅助设备的人群中发生。本研究显示，鲍曼不动杆菌的感染主要在呼吸内科，共检出 83 株，构成比为 40.29%。其次为神经外科，共检出 47 例，构成比为 22.82%。这是因为呼吸科和神经外科患者大多数长期住院，年老体弱，生活自理能力差，部分患者必须长期使用抗菌药物控制感染，甚至靠呼吸机维持生命，容易导致鲍曼不动杆菌高分离率。

随着抗菌药物和新医疗技术的广泛应用，鲍曼不动杆菌对各类抗菌药物敏感性越来越低，耐药率越来越高，尤其多重耐药鲍曼不动菌(MDRAB)的出现，使之成为全球性的临床治疗难题和研究热点^[7]。与 2012 年相比，2013 年鲍曼不动杆菌的耐药率上升趋势明显，其中耐药率升高最显著的药物为头孢他啶(23.15%)，其次为复方磺胺甲噁唑(14.64%)、左氧氟沙星(14.06%)、哌拉西林(11.67%)、环丙沙星(11.61%)，这与临床大量应用上述药物有关。然而，到 2014 年上述药物的耐药率上升缓慢甚至有些出现下降的现象，这与 2014 年该院加强了对抗菌药物的管理有关。因此，应严格把握此类药物的适应证，避免不合理用药的发生。本研究调查得出鲍曼不动杆菌对头孢唑啉、头孢噻吩、头孢西丁的耐药率均>89%，3 年中对氨苄西林、头孢噻吩耐药率都是 100.00%，表明鲍曼不动杆菌对这类头孢菌素类高度耐药。这主要是因为鲍曼不动杆菌能产生 β-内酰胺酶，菌膜通透性改变、青霉素结合蛋白(PBPs)的缺失和亲和力降低所致^[8]。鲍曼不动杆菌对头孢吡肟的敏感率较高，这可能与第四代头孢菌素类药物对 β-内酰胺酶稳定性高有关。另外，鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率较低，可能因舒巴坦类的 β-内酰胺酶抑制剂可抑制或杀灭鲍曼不动杆菌产生的 PBPs^[9]，也与其能与 β-内酰胺酶不可逆结合、直接作用于青霉素结合蛋白有关^[10]。因此，舒巴坦类抗菌药物对鲍曼不动杆菌具有良好的抗菌活性，可依据其药敏结果优先选择用药。

鲍曼不动杆菌的耐药机制非常复杂^[11-12]，主要有：(1)产生药物灭活酶(主要包括 β-内酰胺酶类水解酶和 16SrRNA 甲基化酶)；(2)改变 PBPs，使抗菌药物失效；(3)细胞膜的通透性下降，外膜孔蛋白出现缺失、突变或减少，药物分子通过外膜的能力将大大降低，从而出现多重耐药性；(4)细菌主动外排系统的过度表达，能够使细胞内药物浓度降低并提高对药物的耐受性，使其对多种抗菌药物同时耐药；(5)整合子系统的形成。MDRAB 的出现，可能是鲍曼不动杆菌利用整合酶整合了多种

耐药性基因的结果。本研究显示，鲍曼不动杆菌对环丙沙星、左氧氟沙星等喹诺酮类抗菌药物的耐药率 2012 年就已经大于 60%，到 2014 年大于 80%，这是由于：(1)gyrA 和 parC 基因突变导致拓扑酶 II 和拓扑异构酶 IV 结构改变；(2)外膜蛋白通透性改变导致药物吸收较少所致有关^[13]。鲍曼不动杆菌 2012 年对米诺环素 E 表现为全敏感，2013~2014 年耐药率很低，分别为 1.52%、1.61%，这与该院临床几乎不使用这种抗菌药物有关。同时米诺环素 E 虽然对鲍曼不动杆菌有很好的杀菌效果，但是因其价格昂贵、肝肾毒性等原因^[14]，临床应用到了有一定的限制。因此，杀灭鲍曼不动杆菌，可以考虑联合用药。

综上所述，由于鲍曼不动杆菌耐药机制极其复杂，耐药情况变化迅速，耐药形势十分严峻。医院应该加强抗菌药物的临床管理^[15]，合理使用抗菌药物，延缓、减少和避免耐药鲍曼不动杆菌的产生，做好不同病区、不同环境下该菌耐药趋势的监测，指导和帮助临床合理选择抗菌药物，从而阻止鲍曼不动杆菌耐药菌株在医院内定植和交叉传播。

参考文献

- [1] 倪语星,尚红.临床微生物学与检验[M].北京:人民卫生出版社,2007:159.
- [2] 李秀,段穷,李威,等.735 株鲍曼不动杆菌的耐药性分析[J].中国实验诊断学,2011,15(12):2155-2156.
- [3] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii; emergence of a successful pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(3):538-582.
- [4] 习慧明,徐英春,朱德妹,等.2010 年中国 CHINET 鲍曼不动杆菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(2):98-105.
- [5] 张辉,张小江,徐英春,等.2011 年中国 CHINET 鲍曼不动杆菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2013,13(2):342-348.
- [6] 陈鹏,丁进亚.鲍曼不动杆菌耐药机制的研究进展[J].医学综述,2012,18(15):2463-2465.
- [7] 王临英,黄文祥.泛耐药鲍曼不动杆菌的防治进展[J].重庆医学,2010,39(20):2808-2811.
- [8] 习慧明,徐英春,朱德妹,等.2010 年中国 CHINET 鲍曼不动杆菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(2):98-104.
- [9] 谈华,邵海枫,王锦娜,等.舒巴坦单剂及舒巴坦与第三代头孢素联合对鲍曼不动杆菌的体外抗菌作用比较[J].中国抗菌药物杂志,2006,21(8):488-491.
- [10] 马序竹,吕媛.鲍曼不动杆菌对主要抗菌药物耐药机制[J].中国临床药理学杂志,2009,25(1):90-94.
- [11] 郑卫东,陈娟,郭亮,等.鲍曼不动杆菌耐药性分析及治疗应对策略[J].国际检验医学杂志,2014,35(12):1597-1599.
- [12] 王玮玮,王厚照.多重耐药鲍曼不动杆菌耐药机制研究进展[J].国际检验医学杂志,2011,32(21):2487-2489.
- [13] 瞿嵘,郭智,凌云,等.替加环素联合美罗培南治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌感染的临床分析[J].中国医药,2013,8(8):1173-1174.
- [14] 李耘,吕媛,薛峰,等.卫生部全国细菌耐药监测(Mohnarim) 2011~2012 年革兰阴性菌耐药监测报告[J].中国临床药理学杂志,2014,30(3):260-277.
- [15] 许银,景慧琴,陈晔.一起鲍曼不动杆菌引起医院感染聚集性爆发的调查[J].中国消毒学杂志,2012,29(8):737-738.