

亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌的临床分布和药敏分析

刘春林, 徐红云, 李 红, 袁文丽, 邓德耀 (云南省第二人民医院/昆明医学院
第四附属医院检验科 650021)

【摘要】 目的 了解该院鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药性特征, 为临床合理使用抗菌药物、降低院内感染率提供参考依据。方法 按常规方法进行细菌培养, 采用 VITEK2 Compact 全自动微生物分析仪对临床分离病原菌进行鉴定和药敏试验, 使用 WHONET5.5 软件进行数据统计分析。结果 该院 2009 年 8 月至 2011 年 9 月共分离到鲍曼不动杆菌 471 株, 85.4% (398 株) 的菌株分离自下呼吸道样本; 重症监护室 (ICU) 和神经外科分别分离到 222 株 (47.1%)、72 株 (15.3%), 分离自 ICU 和神经外科的鲍曼不动杆菌对 19 种抗菌药物的耐药率高于其他科室分离株 ($P < 0.01$); 267 株 (56.7%) 鲍曼不动杆菌对亚胺培南耐药, 除头孢唑啉和呋喃妥因外, 亚胺培南耐药株对阿米卡星等 18 种抗菌药物耐药率均高于敏感率, 二者差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 ICU 和神经外科重症患者是鲍曼不动杆菌的易感人群, 亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌多重耐药情况严重, 实验室应加强鲍曼不动杆菌耐药性监测, 规范临床用药, 隔离泛耐药鲍曼不动杆菌感染者, 防止医源性传播。

【关键词】 鲍曼不动杆菌; 药敏试验; 抗菌药物; 耐药性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.06.001 文章编号: 1672-9455(2012)06-0641-03

The infection characteristics and antimicrobial-resistant profile of imipenem-resistant acinetobacter baumannii LIU Chun-lin, XU Hong-yun, LI Hong, YUAN Wen-li, DENG De-yao (Department of Laboratory, the Second People's Hospital of Yunnan Province/the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650021, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical distribution and drug resistant characteristics of *A. baumannii* for the clinical rational use of antibiotics as well as reducing infection. Methods Isolated bacteria were cultured by routine methods, also identified and performed drug susceptibility test by automatic bacteria analysis system VITEK 2 compact. Statistical analysis of *A. baumannii* was conducted by WHONET5.5 software. Results 471 stains of *A. baumannii* were isolated from August 2009 to September 2011 in this hospital. 398 (85.4%) strains were from lower respiratory tract samples. 222 (47.1%) strains and 72 (15.3%) strains were from ICU and neurosurgery. *A. baumannii* isolated from ICU and neurosurgery showed significantly higher resistance to 19 kinds of antibiotics than others ($P < 0.01$). 267 (56.7%) strains of *A. baumannii* were resistant to imipenem. In addition to cefazolin and nitrofurantoin, the resistance rates of imipenem-resistant strains to amikacin and other 18 kinds of antimicrobial drug were significantly higher than the sensitive strains ($P < 0.05$). Conclusion ICU and neurosurgical patients are susceptible to *A. baumannii*. The resistance of imipenem-resistant *A. baumannii* is serious. It is essential to strengthen monitoring the resistance of *A. baumannii*, as well as making reasonable use of antibiotics and separating patients to control *A. baumannii* infection.

【Key words】 *A. baumannii*; susceptibility testing; antimicrobial agent; resistance

鲍曼不动杆菌 (*A. baumannii*, AB) 是广泛分布于自然界、人体皮肤、医院等环境的条件致病菌, 可引起医院获得性肺炎、伤口感染、败血症、脑膜炎、中耳炎、泌尿系感染等多种疾病。近年来随着广谱抗菌药物、免疫抑制剂、肿瘤化疗等药物的广泛使用, 该菌引起的院内感染日益突出, 其多重耐药给临床治疗带来极大的困难。有研究^[1-2]显示, 鲍曼不动杆菌已经成为继铜绿假单胞菌之后第二常见非发酵的院内感染病原菌。多重耐药鲍曼不动杆菌引起的感染已经成为临床棘手的问题。为了解鲍曼不动杆菌的分布特点、耐药现状, 为合理使用抗菌药物提供依据, 本文对本院 2009 年 8 月 1 日至 2011 年 9 月 30 日鲍曼不动杆菌的感染情况及耐药谱进行统计及回顾性分析, 现报道如下。

1 材料与与方法

1.1 菌株来源 菌株来源于 2009 年 8 月 1 日至 2011 年 9 月 30 日本院住院及门诊患者的各类临床标本, 包括痰、尿液、血

液、胸腔积液、腹腔积液、伤口分泌物、前列腺液等。

1.2 仪器与试剂 VITEK2 Compact 全自动微生物分析仪、GN 鉴定卡和药敏卡由法国 BioMerieux 公司生产。

1.3 菌株鉴定 按《全国临床检验操作规程》(第 3 版) 进行分离、培养, 剔除同一患者相同部位的重复菌株, 采用全自动微生物分析系统 VITEK2 Compact 进行鉴定, 补充试验为氧化酶、O/F 管、42 °C 生长试验。

1.4 药敏试验 采用全自动微生物分析系统 VITEK2 Compact, 严格按照仪器使用要求操作, 由仪器自动完成细菌的药敏试验, 按美国临床实验室标准化委员会 2009 年的标准判断, 结果分为耐药 (R)、中介 (I)、敏感 (S)。

1.5 质量控制 大肠埃希菌 (ATCC25922) 和铜绿假单胞菌 (ATCC27853) 作为标准菌株进行质量控制, 由卫生部临床检验中心提供。

1.6 统计学方法 采用耐药分析软件 WHONET 5.5 对药敏

结果进行统计分析;率的比较采用 SPSS13.0 软件进行 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 鲍曼不动杆菌临床标本分布 数据显示本院 2009 年 8 月至 2011 年 9 月共分离出鲍曼不动杆菌 471 株,感染涉及多个部位,绝大部分菌株(398 株,84.5%)分离自下呼吸道,其次为尿液(28 株,5.9%)和伤口分泌物(17 株,3.6%),见表 1。病区方面,从 ICU 分离到 222 株(47.1%);神经外科分离到 72 株(15.3%);康复病区 32 株(6.8%);呼吸科 29 株(6.2%);干部病房 24 株(5.1%);神内科 21 株(4.5%);心外科 16 株(3.4%);普外科 15 株(3.2%);骨科 11 株(2.3%);其他 29 株(6.2%)。

表 1 471 株鲍曼不动杆菌在各类标本中的分布[n(%)]

标本	IPM 耐药(n=267)	IPM 耐药(n=204)
痰液	221(82.77)	177(86.76)
尿液	16(5.99)	12(5.88)
伤口分泌物	11(4.12)	6(2.94)
腹腔积液	4(1.50)	3(1.47)
胸腔积液	3(1.12)	0(0.00)
角膜分泌物	3(1.12)	0(0.00)
血液	1(0.37)	2(0.98)
其他	8(3.00)	4(1.96)

2.2 不同病区分离菌株之间耐药性比较 471 株鲍曼不动杆菌中,222 株(47.1%)分离自 ICU 患者,72 株(15.3%)分离自神经外科患者,其余科室仅分离到 177 株(占 37.6%),统计显示,除头孢唑啉和头孢替坦外,分离自 ICU 和神经外科的鲍曼不动杆菌对其他 19 种抗菌药物的耐药性均普遍高于来自其他科室的菌株($P < 0.01$),见表 2。

2.3 亚胺培南耐药株与敏感株耐药性比较 在 471 株菌株中,亚胺培南耐药的鲍曼不动杆菌有 267 株(56.7%),亚胺培南敏感(包括中度敏感株)的有 204 株(43.3%)。亚胺培南耐药株对 20 种抗菌药物耐药性均较高,其中除阿米卡星(51.7%)和四环素(77.9%)外,对其余 18 种抗菌药物的耐药率均在 80%以上,对阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林、头孢唑啉、美罗培南和哌拉西林的耐药率均为 100%;除了头孢唑啉和呋喃妥因外,亚胺培南耐药株对其余 18 种抗菌药物的耐药率普遍高于敏感率,二者差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 不同病区分离的鲍曼不动杆菌的耐药性[n(%)]

抗菌药物	ICU	神经外科	其他	P
	(n=222)	(n=72)	(n=177)	
CZO	222(100)	72(100)	177(100)	—
CTT	221(99.5)	71(98.6)	164(92.7)	>0.05
NIT	220(99.1)	72(100)	167(94.4)	<0.01
AMP	216(97.3)	68(94.4)	135(76.3)	<0.01
FEP	214(96.4)	71(98.6)	69(39)	<0.01
ATM	201(90.5)	63(87.5)	122(68.9)	<0.01
AMC	199(89.6)	61(84.7)	81(45.8)	<0.01
GEN	199(89.6)	68(94.4)	96(54.2)	<0.01
SXT	197(88.7)	72(100)	90(50.8)	<0.01
CRO	197(88.7)	63(87.5)	105(59.3)	<0.01
SAM	189(85.1)	58(80.6)	65(36.7)	<0.01
MEM	188(84.7)	49(68.1)	30(16.9)	<0.01
PIP	186(83.8)	65(90.3)	84(47.5)	<0.01

续表 2 不同病区分离的鲍曼不动杆菌的耐药性[n(%)]

抗菌药物	ICU	神经外科	其他	P
	(n=222)	(n=72)	(n=177)	
CAZ	184(82.9)	59(81.9)	87(49.2)	<0.01
IPM	183(82.4)	41(56.9)	43(24.3)	<0.01
TZP	178(80.2)	55(76.4)	73(41.2)	<0.01
TOB	173(77.9)	61(84.7)	48(27.1)	<0.01
LVX	171(77)	47(65.3)	28(15.8)	<0.01
CIP	169(76.1)	56(77.8)	57(32.2)	<0.01
TCY	157(70.7)	67(93.1)	114(64.4)	<0.01
AMK	111(50)	35(48.6)	22(12.4)	<0.01

注:CZO 表示头孢唑啉,CTT 表示头孢替坦,NIT 表示呋喃妥因,AMP 表示氨苄西林,FEP 表示头孢吡肟,ATM 表示氨基糖苷类,AMC 表示阿莫西林/克拉维酸,GEN 表示庆大霉素,SXT 表示甲氧苄啶/磺胺甲噁唑,CRO 表示头孢曲松,SAM 表示氨苄西林/舒巴坦,MEM 表示美罗培南,PIP 表示哌拉西林,CAZ 表示头孢他啶,IPM 表示亚胺培南,TZP 表示哌拉西林/他唑巴坦,TOB 表示妥布霉素,LVX 表示左氧氟沙星,CIP 表示环丙沙星,TCY 表示四环素,AMK 表示丁胺卡那霉素。

表 3 471 株鲍曼不动杆菌对 21 种抗菌药物的药敏结果(%)

抗菌药物	IPM 耐药(n=267)			IPM 敏感(n=204)		
	R	I	S	R	I	S
AMK	51.7	7.9	40.4	14.7	5.9	79.4
AMC	100.0	0.0	0.0	36.3	9.3	54.4
AMP	100.0	0.0	0.0	74.5	25.5	0.0
SAM	80.1	14.2	5.6	48.0	2.0	50.0
ATM	97.8	0.0	2.2	61.3	38.7	0.0
CZO	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0
FEP	96.6	1.1	2.2	47.1	10.3	42.6
CTT	98.5	0.0	1.5	94.6	2.0	3.4
CAZ	85.4	13.5	1.1	50.0	7.4	42.6
CRO	95.5	4.5	0.0	53.9	43.1	2.9
CIP	92.1	2.2	5.6	17.6	19.1	63.2
GEN	94.4	0.0	5.6	54.4	4.4	41.2
IPM	100.0	0.0	0.0	0.0	11.8	88.2
LVX	86.5	4.5	9.0	7.4	10.3	82.4
MEM	100.0	0.0	0.0	0.0	8.3	91.7
NIT	97.8	0.0	2.2	97.1	0.0	2.9
PIP	100.0	0.0	0.0	33.3	41.7	25.0
TZP	92.9	7.1	0.0	28.4	10.8	60.8
TCY	77.9	5.6	16.5	63.7	0.0	36.3
TOB	81.6	5.6	12.7	31.4	5.4	63.2
SXT	89.9	0.0	10.1	58.3	0.0	41.7

注:CZO 表示头孢唑啉,CTT 表示头孢替坦,NIT 表示呋喃妥因,AMP 表示氨苄西林,FEP 表示头孢吡肟,ATM 表示氨基糖苷类,AMC 表示阿莫西林/克拉维酸,GEN 表示庆大霉素,SXT 表示甲氧苄啶/磺胺甲噁唑,CRO 表示头孢曲松,SAM 表示氨苄西林/舒巴坦,MEM 表示美罗培南,PIP 表示哌拉西林,CAZ 表示头孢他啶,IPM 表示亚胺培南,TZP 表示哌拉西林/他唑巴坦,TOB 表示妥布霉素,LVX 表示左氧氟沙星,CIP 表示环丙沙星,TCY 表示四环素,AMK 表示丁胺卡那霉素。

3 讨 论

鲍曼不动杆菌是引起医院感染的主要病原菌之一,可引起血流感染、烧伤伤口感染、脑膜炎、尿道感染、免疫缺陷患者的肺部感染、呼吸机相关肺炎、心内膜炎等,并延长住院时间,侵袭性鲍曼不动杆菌感染常可导致患者死亡。根据本院两年来的统计资料,鲍曼不动杆菌主要分离自痰液,占分离菌的 84.5%。主要来源于 ICU 和神经外科患者,其中 ICU 分离到 222 株,占 47.1%,神经外科 72 株,占 15.3%,康复病区、呼吸科和干部病房也有一定的检出率。这些科室患者多为老年人或住院时间长,有严重的基础疾病,患者体质虚弱,免疫功能低下,使用多种抗菌药物,许多患者还要接受各种侵袭性操作。由于频繁采用介入性的诊疗措施,如进行气管切开和插管,动、静脉置管以及使用机械通气等侵入性操作,破坏了机体的防御机制,使呼吸道的分泌功能减退,气管黏膜纤毛运动功能减退,消除功能降低,不能及时排痰,致使该菌从患者体外进入体内或为正常菌群的定植、移位创造条件,增加了感染的易感性,导致患者下呼吸道感染^[3]。以上这些因素均为感染鲍曼不动杆菌的危险因素。ICU 和神经外科不但分离率高,而且菌株的耐药性亦较强,本研究显示,除头孢唑啉和头孢替坦外,分离自 ICU 和神经外科的鲍曼不动杆菌对其他 19 种抗菌药物的耐药性均普遍高于来自其他科室的菌株,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。这可能是由于 ICU 和神经外科病区的患者属于危重感染人群,临床上选用广谱抗菌药物治疗,使患者体内的敏感菌被抑制或杀死,耐药菌却不受影响。而普通病区的患者抵抗力相对较强,抗菌药物的使用也没有 ICU 和神经外科患者频繁,所以产生的耐药菌株也少。上述发现对于指导本院临床科室选择抗菌药物治疗鲍曼不动杆菌感染具有重要意义。

将鲍曼不动杆菌对亚胺培南的敏感性分为两组,本研究显示,在 471 株菌株中,亚胺培南耐药的鲍曼不动杆菌有 267 株(56.7%),亚胺培南敏感(包括中度敏感株)的有 204 株(43.3%)。亚胺培南耐药株对 20 种抗菌药物耐药性均较高,其中除阿米卡星(耐药率 51.7%)和四环素(耐药率 77.9%)外,对其余 18 种抗菌药物的耐药率均在 80%以上,对阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林、头孢唑啉、美罗培南和哌拉西林的耐药率均为 100%。研究提示以上抗菌药物已经不适用于治疗耐亚胺培南鲍曼不动杆菌感染。除了头孢唑啉和呋喃妥因外,亚胺培南耐药株对其余 18 种抗菌药物的耐药率普遍高于敏感率,二者差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在亚胺培南敏感组中,体外药敏实验敏感(不包括中度敏感)率低于 60%的抗菌药物有 14 种,其中氨苄西林、氨基糖苷类和头孢唑啉甚至未检测到敏感菌株;仅有 6 种药物敏感率在 60%以上,依次是美罗培南(91.7%)、亚胺培南(88.2%)、左氧氟沙星(82.4%)、阿米卡星(79.4%)、妥布霉素(63.2%)、环丙沙星(63.2%)和哌拉西林/他唑巴坦(60.8%),这说明在治疗亚胺培南敏感菌株感染时,以上抗菌药物可供选择。

本研究显示,本院 ICU 和神经外科分离的鲍曼不动杆菌绝大多数是多重耐药或者泛耐药的鲍曼不动杆菌。多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)主要是指对临床使用的三类或三类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌。近年来多重耐药和泛耐药(pan-drug resistant, PDR)的鲍曼不动杆菌导致的医院感染不断增加,其临床泛耐药菌株在全世界范围内及我国均不断被报道。碳青霉烯类抗菌药物是治疗多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)感染主要的抗菌药物,但对其耐药菌

株引起世界范围的暴发流行已有报道^[4-5],给治疗和感染控制上造成了很大困难。MDR-AB 和泛耐药鲍曼不动杆菌(PDR-AB)感染已成为临床科室尤其是 ICU 面临的挑战。MDR-AB 对碳青霉烯类抗菌药物耐药主要是产碳青霉烯酶(主要以碳青霉烯类抗菌药物为水解底物的一类 β -内酰胺酶)。鲍曼不动杆菌的多重耐药和泛耐药像其他革兰阴性菌一样由多种耐药机制引起,包括:①细菌产生 β -内酰胺酶破坏抗菌药物 β -内酰胺环结构使药物有效浓度降低而耐药;②靶位耐药(PBPs 突变)降低了药物的亲和力而耐药;③膜耐药,外膜孔通道蛋白表达的降低或缺失和主动外排泵系统的亢进使得细胞内有效药物浓度减少而耐药。其中由于外膜孔通道蛋白的非特异性可以导致对 β -内酰胺类、氨基糖苷类等多种抗菌药物的耐药。

近年来,多重耐药菌已经成为医院感染重要的病原菌。2011 年 1 月,为进一步加强多重耐药菌医院感染预防与控制工作,卫生部组织制定了《多重耐药菌感染预防和控制技术指南(试行)》(卫办医政发[2011]5 号)。《指南》指出目前常见多重耐药菌包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)、产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)细菌、耐碳青霉烯类抗菌药物肠杆菌科细菌(CRE)(如产 I 型新德里金属 β -内酰胺酶[NDM-1]或产碳青霉烯酶[KPC]的肠杆菌科细菌)、耐碳青霉烯类抗菌药物鲍曼不动杆菌(CR-AB)、多重耐药/泛耐药铜绿假单胞菌(MDR/PDR-PA)和多重耐药结核分枝杆菌等。《指南》提出为进一步加强多重耐药菌医院感染预防与控制,应加强多重耐药菌医院感染管理,强化预防与控制措施、合理使用抗菌药物、建立和完善对多重耐药菌的监测,最终降低发生医院感染的风险,保障医疗质量和医疗安全。临床上应依据微生物培养和药敏结果规范抗菌药物应用;要加强住院患者鲍曼不动杆菌感染和耐药情况的动态监测;定期监测病房环境、医疗器械表面以及医护人员手等的细菌学指标,规范病房空气、物体表面的消毒,特别强调医护人员规范洗手,警惕通过医护人员的手传播耐药菌株。

参考文献

- [1] 胡云建,陈东科. Mohnarin 2008 年度报告:非发酵革兰阴性杆菌耐药性监测[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(7): 548-555.
- [2] Celik IH, Demirel G, Tatar Aksoy H, et al. Acinetobacter Baumannii; an important pathogen with multidrug resistance in newborns[J]. Mikrobiyol Bul, 2011, 45(4): 716-722.
- [3] 杨丽梅,蔡红,斑武娟,等. 肺部疾病患者鲍曼不动杆菌的分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 161-162.
- [4] 汤凤珍,张伟红,陈惠玲,等. 碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌碳青霉烯酶基因型研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(5): 354-356.
- [5] Karage DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug resistant Acinetobacter baumannii infections[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(12): 751-762.