

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 13. 014

2011—2018 年重症监护室患者中分离鲍曼不动杆菌的药物敏感性变迁

刘晓敏,李玉海,林 云,施雄飞,白雅丽

云南省中医医院检验科,云南昆明 650021

摘要:**目的** 了解重症监护室(ICU)患者中分离的鲍曼不动杆菌(AB)对抗菌药物的敏感性变迁,为该院 ICU 感染管理和抗菌药物的使用提供依据。**方法** 收集 2011—2018 年在该院 ICU 患者中分离的病原菌 726 株,非重复的 AB 72 株,分析多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CR-AB)、全耐药鲍曼不动杆菌(PDR-AB)检出率和耐药性变化。**结果** 2011—2018 年,AB、MDR-AB、CR-AB、PDR-AB 检出率均呈下降趋势。AB 对常用抗菌药物的耐药率呈下降趋势,左氧氟沙星耐药率下降 51.2%,氨苄西林/舒巴坦下降 21.4%,庆大霉素下降 9.5%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。头孢曲松耐药率下降 9.5%,头孢吡肟下降 14.3%,但阿米卡星耐药率上升 45.2%,差异有统计学意义($P<0.05$);美罗培南上升 19.0%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 2011—2018 年该院 ICU 分离的 AB 耐药率较高。对 MDR-AB、CR-AB、PDR-AB 检出率、耐药率进行持续监测具有重要性和必要性。

关键词:鲍曼不动杆菌; 重症监护室; 耐药性

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)13-1847-04

Changes in drug sensitivity of *Acinetobacter baumannii* isolated from the intensive care unit from 2011 to 2018

LIU Xiaomin, LI Yuhai, LIN Yun, SHI Xiongfei, BAI Yali

Department of Clinical Laboratory, Yunnan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650021, China

Abstract:**Objective** To understand the change of sensitivity of isolated *Acinetobacter baumannii* (AB) to antimicrobial agents in patients admitted to intensive care unit (ICU), so as to provide basis for infection management and antimicrobial agents management in ICU of our hospital. **Methods** A total of 726 strains of pathogenic bacteria isolated from patients admitted to ICU from 2011 to 2018 and 72 strains of non-repetitive AB were collected, and the detection rates of *Acinetobacter baumannii* with multidrug resistance (MDR-AB), carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CR-AB), pan-drug resistance *Acinetobacter baumannii* (PDR-AB) and drug resistance changes were analyzed year by year. **Results** From 2011 to 2018, the detection rates of AB, MDR-AB, CR-AB and PDR in the ICU of our hospital all showed a continuous decline. The drug resistance rates of most commonly used antibiotics of AB showed a downward trend. The resistance rate of levofloxacin decreased by 51.2%, and ampicillin/sulbactam decreased by 21.4%, gentamicin decreased by 9.5%, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The resistance rate of ceftriaxone decreased by 9.5%, the cefepime decreased by 14.3%, but the drug resistance rate of amikacin increased by 45.2% ($P<0.05$), the meropenem increased by 19.0%, but difference was not statistically significance ($P>0.05$). **Conclusion** The resistance rates of AB isolated from ICU are relatively higher from 2011 to 2018. It is important and necessary to continuously monitor the detection rate and drug resistance rate of MDR-AB, CR-AB and PDR-AB in ICU.

Key words: *Acinetobacter baumannii*; intensive care unit; drug resistance

鲍曼不动杆菌(AB)为革兰阴性的短小球杆菌,广泛分布于自然界中,同时存在于人类呼吸道、肠道中,是体内的主要机会致病菌,可引起下呼吸道、肠道感染、菌血症及呼吸机相关性肺炎(VAP)等感染性疾病^[1-2]。多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)是指对头孢菌素类、氟喹诺酮类、碳青霉烯类、氨基糖苷类及含β-内酰胺酶抑制剂等3种或3种以上抗菌药物耐药的AB。耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CR-AB)是指

对碳青霉烯类耐药的 AB。MDR-AB 是仅对一种或两种抗菌药物(粘菌素或替加环素)敏感的 AB。全耐药鲍曼不动杆菌(PDR-AB)指对现有的常用抗菌药物基本耐药的 AB。随着抗菌药物的广泛应用,MDR-AB 检出率和耐药率不断升高,一项多中心的研究指出,中国西南地区 MDR-AB 在 AB 中的检出率高达 65%^[3]。AB 对碳青霉烯类广泛耐药时,将面临用药难甚至无药可用的困境。耐药率高、用药范围小给临床治疗医院内 AB 的感染带来巨大挑战。2015 年欧洲细菌耐药监测网(EARS-Net)监测数据显示,MDR-AB 归责死亡率达 0.53%,而 CR-AB 归责死亡率达 8.24%^[4]。相关研究发现,MDR-AB 主要分离自重症监护室(ICU)、急诊科、呼吸科,且患者往往合并有其他疾病,以及有长期住院治疗的经历^[5]。有研究显示,导致 PDR-AB 出现的危险因素有入住 ICU、侵入性操作、抗菌药物使用时间超过 7 d、碳青霉烯类抗菌药物及肾上腺糖皮质激素的长期使用等因素^[6-7]。因此,持续监测 ICU 检出 MDR-AB、CR-AB、PDR-AB 的药物敏感性变迁,对提高患者预后、指导和评价本院抗菌药物的使用情况,以及防止多重耐药菌的暴发流行具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 菌株 回顾性分析 2011—2018 年本院 ICU 住院患者的标本,并经梅里埃全自动鉴定药敏分析仪 VITEK2-Compact 进行鉴定,剔除重复菌株,共检出血病原菌 726 株,其中 AB 72 株。

1.2 仪器与试剂 梅里埃全自动鉴定药敏分析仪 VITEK2-Compact,GN 和 AST-GN14/09 卡购自梅里埃公司,培养基购自安图生物公司。

1.3 方法 根据《全国临床检验操作规程》和梅里埃全自动鉴定药敏分析仪操作规程进行细菌鉴定和药

敏试验,按照美国临床实验室标准化协会(CLSI)制定的标准^[8]进行药敏试验结果的判读,质控菌株为金黄色葡萄菌 ATCC29213、大肠埃希菌 ATCC25922。

1.4 统计学处理 采用 WHONET5.6 对所有非重复病原菌的检出率和药敏试验结果进行分析;采用 SPSS20.0 统计软件进行数据统计分析,计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌的检出率 2011—2018 年 AB、MDR-AB、CR-AB、PDR-AB 检出率均呈下降趋势,见表 1。MDR-AB 检出率下降 5.63%,CR-AB 下降 6.32%,PDR-AB 下降 0.89%。

2.2 AB 的药敏试验结果 2011—2018 年除美罗培南和阿米卡星(由于 2017 年以后阿米卡星的厂家更换药敏板卡药物,未进行后续监测)的耐药率升高外,其余抗菌药物的耐药率均有不同程度的降低,见表 2。左氧氟沙星耐药率下降 51.2%,氨苄西林/舒巴坦下降 21.4%,庆大霉素下降 9.5%,差异有统计学意义($P<0.05$);而耐药率上升的药物中,阿米卡星上升 45.2%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。同时,2011—2018 年第三代头孢菌素头孢曲松耐药率下降 9.5%、第四代头孢菌素头孢吡肟下降 14.3%。将本院统计结果与《中国细菌耐药监测研究 2015—2016 革兰氏阴性菌监测报告》(以下简称“监测报告”)中发布的 ICU 检出 AB 的平均耐药率进行对比,可以看出,除美罗培南和复方磺胺甲噁唑外,本院 ICU 检出 AB 的平均耐药率均低于监测报告中的结果,见表 3。但平均耐药率小于 50.0%的抗菌药物仅有氨苄西林/舒巴坦、阿米卡星、左氧氟沙星 3 种,ICU 检出 AB 的耐药率仍较高。

表 1 2011—2018 年本院 ICU 病原菌的检出情况

年份(年)	ICU 病原菌检出总数 (株)	AB 检出总数 (株)	AB 检出率 (%)	MDR-AB 总数 (株)	MDR-AB 检出率 (%)	MDR-AB 占 AB 总数 (%)	CR-AB 总数 (株)	CR-AB 检出率 (%)	CR-AB 占 AB 总数 (%)	PDR-AB 总数(株)	PDR-AB 检出率 (%)	PDR-AB 占 AB 总数 (%)
2011—2012	145	21	14.48	15	10.34	71.43	16	11.03	76.19	3	2.07	14.29
2013—2014	195	24	11.79	18	9.23	78.26	17	8.72	73.91	10	5.13	43.48
2015—2016	216	15	6.94	10	4.63	66.67	8	3.70	53.33	3	1.39	20.00
2017—2018	170	12	7.06	8	4.71	66.67	8	4.71	66.67	2	1.18	16.67

表 2 2011—2018 年 ICU 检出 AB 的抗菌药物耐药率和最低抑菌浓度(MIC)

抗菌药物	2011—2012 年(n=21)			2013—2014 年(n=24)			2015—2016 年(n=15)			2017—2018 年(n=12)			2011—2018 年		P
	耐药率 (%)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	耐药率 (%)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	耐药率 (%)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	耐药率 (%)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	平均耐药率(%)	下降率 (%)	
氨苄西林	85.7	32	32	82.6	32	32	66.7	32	32	75.0	32	32	77.50	10.7	>0.05
哌拉西林	81.0	128	128	78.3	128	128	66.7	128	128	—	—	—	75.33	14.3	>0.05
氨苄西林/舒巴坦	—	—	—	—	—	—	50.0	8	32	28.6	2	32	39.30	21.4	<0.01
头孢他啶	76.2	64	64	78.3	64	64	53.3	32	64	66.7	64	64	68.63	9.5	>0.05

续表 2 2011—2018 年 ICU 检出 AB 的抗菌药物耐药率和最低抑菌浓度 (MIC)

抗菌药物	2011—2012 年(<i>n</i> =21)			2013—2014 年(<i>n</i> =24)			2015—2016 年(<i>n</i> =15)			2017—2018 年(<i>n</i> =12)			2011—2018 年		<i>P</i>
	耐药率	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐药率	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐药率	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐药率	MIC ₅₀	MIC ₉₀	平均耐药率	下降率	
	(%)	(mg/L)	(mg/L)	(%)	(mg/L)	(mg/L)	(%)	(mg/L)	(mg/L)	(%)	(mg/L)	(mg/L)	率(%)	(%)	
头孢曲松	76.2	64	64	78.3	64	64	53.8	64	64	66.7	64	64	68.75	9.5	>0.05
头孢吡肟	81.0	64	64	78.3	64	64	60.0	32	64	66.7	64	64	71.50	14.3	>0.05
氨曲南	85.7	64	64	82.6	64	64	60.0	32	64	64.0	64	64	73.08	21.7	>0.05
亚胺培南	81.0	16	16	73.9	16	16	53.3	16	16	66.7	16	16	68.73	14.3	>0.05
美罗培南	81.0	16	16	84.2	16	16	100.0	16	16	—	—	—	88.40	—19.0	>0.05
阿米卡星	4.8	8	32	36.8	32	64	50.0	8	16	—	—	—	30.53	—45.2	<0.01
庆大霉素	76.2	16	16	73.9	16	16	46.7	4	16	66.7	16	16	65.88	9.5	<0.05
环丙沙星	76.2	4	4	78.3	4	4	53.3	4	4	66.7	4	4	68.63	9.5	>0.05
左氧氟沙星	76.2	8	8	78.3	8	8	20.0	4	8	25.0	4	8	49.88	51.2	<0.01
复方磺胺甲噁唑	76.2	384	384	78.3	384	384	40.0	24	384	75.0	384	384	67.38	1.2	>0.05
四环素	81.0	16	16	78.3	16	16	53.3	16	16	80.0	16	16	73.15	1.0	>0.05

注：—表示无数据；MIC₅₀ 为抑制 50%细菌生长的 MIC；MIC₉₀ 为抑制 90%细菌生长的 MIC。

表 3 本院 ICU 检出 AB 的平均耐药率与监测报告中 ICU 检出 AB 的平均耐药率比较 (%)

抗菌药物名称	监测报告中 ICU 检出 AB 的平均耐药率	本院 ICU 检出 AB 的平均耐药率
哌拉西林	90.10	75.33
氨苄西林/舒巴坦	83.70	39.30
头孢他啶	84.70	68.63
头孢曲松	87.70	68.75
头孢吡肟	84.70	71.50
亚胺培南	85.70	68.73
美罗培南	87.20	88.40
阿米卡星	74.90	30.53
庆大霉素	82.30	65.88
环丙沙星	87.20	62.90
左氧氟沙星	78.80	49.88
复方磺胺甲噁唑	67.00	67.38
四环素	87.20	73.15

3 讨 论

随着抗菌药物的大量应用,AB 的耐药率也呈上升趋势,国家相继出台了多个相关政策和措施,规范和监督抗菌药物的应用。据《中国抗菌药物管理和细菌耐药现状报告(2018)》报道自 2011 年以来我国的抗菌药物使用率呈下降趋势^[7]。本研究结果发现,本院 ICU 的 AB、MDR-AB、CR-AB、PDR-AB 检出率亦呈下降趋势,与文献[6]结果一致,且除美罗培南和复方磺胺甲噁唑外,监测报告中 ICU 检出 AB 的平均耐药率均高于本院 ICU 检出 AB 的平均耐药率,说明本院多项管理措施的实施有效控制了耐药率的上升。但美罗培南的耐药率仍较高,说明耐药形势不容忽视,仍需要加强细菌耐药监测。本研究结果显示,本院 ICU 常用抗菌药物中耐药率下降率最高的是左氧

氟沙星(51.2%),其次是氨苄西林/舒巴坦(21.4%),以及庆大霉素(9.5%),差异均有统计学意义(*P*<0.05);第三代头孢菌素头孢曲松下降 9.5%,第四代头孢菌素头孢吡肟下降 14.3%,但氨基糖苷类的阿米卡星耐药率上升 45.2%,碳青霉烯类美罗培南耐药率上升 19.0%。值得注意的是 AB 平均耐药率小于 50.00%的抗菌药物仅有氨苄西林/舒巴坦、阿米卡星、左氧氟沙星 3 种,耐药形势依然严峻。当 ICU 检出 AB 时,可以根据监测结果优先选用这 3 种药物,再尝试使用更高级别的抗菌药物,如碳青霉烯类的亚胺培南和美罗培南,可一定程度控制耐药率的上升。

AB 的耐药机制复杂,主要有产 β-内酰胺酶、碳青霉烯酶、孔膜蛋白 A(OmpA)的变异或缺失、青霉素结合位点的改变、外排泵作用的加强等^[9]。其中最主要的机制是产酶,主要的产酶基因属于 Ambler 分类中的 A 类超广谱 β-内酰胺酶 TEM 和 SHV 型,D 类苯唑西林酶 OXA-51、OXA-23 及 AmpC β-内酰胺酶等^[10],这些基因位于质粒上,可以通过接合、转化、转导等方式进行传播^[11],造成医院内播散或流行,给临床治疗和医院内感染控制带来了严峻的挑战,因此持续对 ICU 中 MDR-AB、CR-AB、PDR-AB 检出率、耐药率进行监测具有重要性和必要性。

参考文献

[1] 唐丽,赵建平,周秀岚. 鲍曼不动杆菌的分离结果和耐药性分析[J]. 内蒙古中医药,2017,36(19):117-118.

[2] 郑周,詹玲玲,陈韩,等. 2013—2016 年 1 500 株鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志,2017(16):147-150.

[3] 阿祥仁,鲁卫平,张华,等. 中国西部地区多重耐药鲍曼不动杆菌的耐药及分布特点[J]. 中国抗生素杂志,2018,43(9):1138-1142.

(下转第 1853 页)

tamin D3 inhibits the proliferation of rat mesangial cells induced by high glucose via DDIT4[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(1):418-427.

[5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.

[6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(1):15-28.

[7] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9):604-612.

[8] HUMALDA J K, GOLDSMITH D J, THADHANI R, et al. Vitamin D analogues to target residual proteinuria: potential impact on cardiorenal outcomes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(12):1988-1994.

[9] XIAO X, WANG Y, HOU Y, et al. Vitamin D deficiency and related risk factors in patients with diabetic nephropathy[J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(3):673-684.

[10] KASSI E, CHRISTOS A, BASDRA E K, et al. Role of vitamin D in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2013, 128: 2517-2531.

[11] NIROOMAND M, FOTOUHI A, IRANNEJAD N, et al. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 148:1-9.

[12] HU X F, LIU W L, YAN Y L, et al. Vitamin D protects against diabetic nephropathy: evidence-based effectiveness and mechanism[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 845:91-98.

[13] 宋志霞, 郭银凤, 周敏, 等. 活性维生素 D₃ 通过 PI3K/p-Akt 信号通路抑制高糖诱导的足细胞损伤[J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(5):358-364.

[14] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(10): 893-942.

[15] UCAK S, SEVIM E, ERSOY D, et al. Evaluation of the relationship between microalbuminuria and 25-(OH) vitamin D levels in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Aging Male*, 2019, 22(2):116-120.

[16] ALI M I, FAWAZ L A, SEDIK E E, et al. Vitamin D status in diabetic patients (type 2) and its relation to glyce-mic control & diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(3):1971-1973.

[17] HOFFMANN M R, SENIOR P A, JACKSON S T, et al. Vitamin D status, body composition and glycemic control in an ambulatory population with diabetes and chronic kidney disease[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2016, 7(6):743-749.

[18] KONDO M, TOYODA M, MIYTAKE H, et al. The prevalence of 25-hydroxy vitamin D deficiency in Japanese patients with diabetic nephropathy[J]. *Intern Med*, 2016, 55(18):2555-2562.

[19] GEMBILLO G, CERNARO V, SALVO A, et al. Role of vitamin D status in diabetic patients with renal disease [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(6):273.

[20] HODA D, SAKINEH S B, SPEAKMAN J R, et al. Vitamin D and diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrition*, 2015, 31(10):1189-1194.

[21] WANG H, WANG J M, QU H, et al. In vitro and in vivo inhibition of mTOR by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ to improve early diabetic nephropathy via the DDIT4/TSC2/mTOR pathway[J]. *Endocrine*, 2016, 54(2):348-359.

[22] TIRYAKI Ö, USALAN C, SAYINER Z A. Vitamin D receptor activation with calcitriol for reducing urinary angiotensinogen in patients with type 2 diabetic chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(2):222-227.

(收稿日期:2019-09-18 修回日期:2020-04-07)

(上接第 1849 页)

[4] CASSINI A, HÖGBERG L D. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(1):55-56.

[5] 曾宪炳, 刘军. 鲍曼不动杆菌临床流行病学特点及耐亚胺培南鲍曼不动杆菌感染的危险因素研究[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(1):1-5.

[6] 李耘, 吕媛. 中国细菌耐药监测研究 2015—2016 革兰氏阴性菌监测报告[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(23):2521-2541.

[7] 钟南山, 张宗久. 中国抗菌药物管理和细菌耐药现状报告 (2018)[R]. 北京: 国家卫生健康委员会, 2018.

[8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Twentieth Informational Supplement: M100-S20 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2018.

[9] 穆鹏, 胡芳芳. 鲍曼不动杆菌抗生素耐药机制研究进展[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(8):47-50.

[10] 杨培洪, 凌保东. 多重 PCR 技术在检测鲍曼不动杆菌 β-内酰胺酶基因中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(2):145-149.

[11] LOPES B S, AL-AGAMY M H, ISMAIL M A, et al. The transferability of blaOXA-23 gene in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Saudi Arabia and Egypt[J]. *Int J Med Microbiol*, 2015, 305(6):581-588.

(收稿日期:2019-09-02 修回日期:2020-05-05)