

某院 2007~2010 年鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药性分析

施腾飞¹, 陈惠瑜², 洪国舜^{1△} (福建省福州市第二医院检验科 350007; 2. 福建省妇幼保健院检验科, 福州 350000)

【摘要】 目的 分析鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药情况, 为临床合理使用抗菌药物提供参考。**方法** 采用回顾性分析方法对 2007~2010 年临床分离鲍曼不动杆菌的分布情况和耐药性进行分析。**结果** 512 株鲍曼不动杆菌的临床标本来源以痰和伤口分泌物为主, 分别占 78.5% 和 11.9%。2007~2009 年鲍曼不动杆菌对美洛培南、亚胺培南耐药率均在 8.0% 以下, 而 2010 年耐药率上升至 26.55%。**结论** 福州市第二医院鲍曼不动杆菌的耐药率低于其他综合医院。该菌连续 4 年抗菌药物耐药性监测显示了其多重耐药性, 且其感染和耐药性在临床呈逐年上升趋势, 特别是 2009 年以来上升尤为突出, 须引起临床关注。

【关键词】 鲍曼不动杆菌; 抗药性; 微生物; 抗菌药; 药物耐受性; 微生物敏感性试验
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.18.023 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)18-2225-02

Clinical distribution and antimicrobial resistance analysis of Acinetobacter baumannii isolates in a hospital during 2007—2010 SHI Teng-fei¹, CHEN Hui-yu², HONG Guo-lin^{1△} (1. Department of Clinical Laboratory, Fuzhou, No. 2 Hospital, Fuzhou, Fujian 350007, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Maternal and Child Health Hospital of Fujian Province, Fuzhou 350000, China)

【Abstract】 Objective To analyze the clinical distribution and drug resistance characteristics in isolates of Acinetobacter baumannii (Ab), and to provide the valuable reference data for rational selection of antimicrobial agents. **Methods** The infection distribution and antimicrobial resistance test of Ab isolated from our hospital during 2007—2010 were analyzed retrospectively. **Results** Among 512 isolates, 78.5% were from sputum and 11.9% were from secretion. The drug resistance rates to imipenem and meropenem were less than 8.0% from 2007 to 2009, but risen to 26.55% in 2010. **Conclusion** Antimicrobial resistance of Ab isolates in our hospital were less than that in other general hospitals. But it shows multi-drug resistance in continuous four years. The infection and resistance rate appear the increasing trend year by year, especially in 2010, which needs to arouse clinical concern.

【Key words】 acinetobacter baumannii; drug resistance; microbial; anti-bacterial agents; drug tolerance; microbial sensitivity tests

鲍曼不动杆菌广泛存在于自然界、医院环境及人体皮肤, 因其较强的抵抗力及易产生耐药性, 近年来已成为引起医院感染最常见的条件致病菌之一。随着临床上抗菌药物的大量应用, 特别是碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用, 多重耐药菌株迅速出现并日趋严重, 甚至出现泛耐药菌, 给临床治疗带来困难。现对本院鲍曼不动杆菌的临床分布及其耐药情况进行监测, 为临床合理使用抗菌药物提供参考。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 本院 2007~2010 年临床各科室送检的 512 株细菌(剔除同一患者重复菌株)。

1.2 培养基及培养方法 使用贝瑞特公司生产的成品培养基平皿。主要有哥伦比亚血培养基、巧克力培养基、麦康凯培养基等。按文献[1]进行分离和培养。

1.3 细菌鉴定及药敏试验 采用梅里埃公司生产的 ATB Expresssion 进行鉴定, 并用配套的药敏试条 ID-32GN 鉴定到种, ATB-PSE-5 进行药敏试验。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.4 统计学处理 对细菌培养及药敏结果进行分析, 使用 WHONET5.4 统计软件进行数据处理。

2 结 果

2.1 菌株分布 512 株鲍曼不动杆菌主要分离自住院患者标本。2007~2010 年鲍曼不动杆菌的标本来源分布见表 1。由表 1 可见鲍曼不动杆菌的检出数逐年递增, 且主要分离自痰液及伤口分泌物标本。

表 1 2007~2010 年鲍曼不动杆菌的标本来源分布

标本	2007 年		2008 年		2009 年		2010 年		总计	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
痰	75	80.6	90	78.9	103	80.5	134	75.7	402	78.5
伤口分泌物	10	10.8	13	11.4	14	10.9	24	13.6	61	11.9
中段尿	2	2.1	2	1.8	3	2.3	6	3.4	13	2.5
血液	1	1.1	1	0.9	1	0.8	2	1.1	5	1.0

△ 通讯作者, E-mail: shi_tf@163.com。

续表 1 2007~2010 年鲍曼不动杆菌的标本来源分布

标本	2007 年		2008 年		2009 年		2010 年		总计	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
胸腹水	0	0.0	0	0.0	1	0.8	2	1.1	3	0.6
脓液	1	1.1	1	0.9	0	0.0	1	0.6	3	0.6
其他	4	4.3	7	6.1	6	4.7	8	4.5	25	4.9
总计	93	100.0	114	100.0	128	100.0	177	100.0	512	100.0

2.2 科室分布 检出的 512 株鲍曼不动杆菌的科室分布详见表 2。结果显示,鲍曼不动杆菌的科室分布主要以综合重症监护病房(ICU)、呼吸内科、神经内科、骨科等为主。

2.3 药敏结果 2007~2010 年,鲍曼不动杆菌对 15 种抗菌药的耐药率见表 3。多黏菌素 E 的耐药率相对稳定,低于 10%。碳青霉烯类抗菌药耐药率 2007~2009 年增加不多,但 2010 年耐药率大幅度上升,达 24.86%~26.55%。其他抗菌药耐药率 4 年中总体有少许上升,耐药率基本在 50%上下。

表 2 本院鲍曼不动杆菌临床科室分布

标本来源	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	总计
综合 ICU	8	7	8	37	60
呼吸内科	10	20	28	25	83
骨科	9	12	9	25	55
心血管内科	7	7	10	18	42
神经内科	16	18	14	16	64
神经外科	12	13	10	15	50
外科	8	9	8	7	32
CCU	15	14	29	—	58
其他科室	8	14	12	34	68
总计	93	114	128	177	512

注:CCU 表示冠心病重症监护病房。—表示无数据。

表 3 鲍曼不动杆菌对 15 种抗菌药耐药率(%)

抗菌药	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年
	(<i>n</i> =93)	(<i>n</i> =114)	(<i>n</i> =128)	(<i>n</i> =177)
多黏菌素 E	4.30	6.14	6.25	5.08
美洛培南	5.38	6.14	6.25	24.86
亚胺培南	7.53	7.89	7.81	26.55
哌拉西林/他唑巴坦	52.69	57.02	54.69	47.46
哌拉西林	62.37	65.79	65.63	53.67
阿米卡星	60.22	62.28	48.44	49.15
头孢他啶	62.37	67.54	55.47	51.98
妥布霉素	65.59	64.91	52.34	52.54
庆大霉素	62.37	66.67	51.56	52.54
环丙沙星	62.37	68.42	50.78	53.11
头孢吡肟	52.69	63.16	46.09	48.02
替卡西林/克拉维酸	69.89	64.04	50.78	53.67
替卡西林	72.04	67.54	53.13	54.24
复方新诺明	67.74	65.79	54.69	55.37
氨苄西林/舒巴坦	64.52	65.79	52.34	59.89

3 讨 论

鲍曼不动杆菌是一种非发酵革兰阴性球杆菌,广泛分布于自然界特别是医院环境,为条件致病菌。近年来,因其易产生耐药性,特别是泛耐药的鲍曼不动杆菌的检出,鲍曼不动杆菌已成为医院内感染的重要病原菌。由于不动杆菌感染的发病率和病死率报道不断增加,有学者将其称为“革兰阴性的耐苯唑西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)”^[2]。

本院近 4 年来监测数据显示,鲍曼不动杆菌的检出数呈逐年递增,且主要分离自痰及伤口分泌物标本,有别于其他医院以痰和血液为主^[3]。这与本院以骨科为主干科室,伤口分泌物标本的送检量相对于其他标本多有关。从科室分布可见,2007~2009 年以内科系统为主;2010 年本院综合 ICU 的扩建及骨科新大楼的使用,病床数增加,因此综合 ICU 及骨科的分离率显著提高,分别列前两位。鲍曼不动杆菌的耐药机制极为复杂,包括可产生多种内酰胺酶,如高产 AmpC 酶、TEM、SHV 型广谱酶、OXA-23 型碳青霉烯酶、PER-1 等超广谱 β-内酰胺酶;整合子携带有水解氨基糖苷类、利福平、氯霉素的基因而对其他类抗菌药物耐药;还可有外膜孔蛋白多个通道的缺失等^[4]。这些因素均可介导鲍曼不动杆菌产生泛耐药性。临床大量应用广谱抗菌药,特别是碳青霉烯类,使鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药的耐药日趋严重。本院监测数据显示,2007~2009 年碳青霉烯类抗菌药耐药率虽呈现逐年上升,但小于 10%,仍为临床首选药。但 2010 年耐药率大幅度上升,达到 24.86%~26.55%,这可能与本院综合 ICU 的成立,危重患者碳青霉烯类抗菌药的大量使用,引起鲍曼不动杆菌产生诱导耐药有关。其他抗菌药的耐药率总体有少许上升,且耐药率基本在 50%上下,低于其他医院监测水平 5%~10%^[5-6]。这可能与本院骨科患者占多数,而骨科患者多为外伤或择期手术患者,其基础体质总体上强于其他综合性医院患者有关。

鲍曼不动杆菌耐药机制的多样性及复杂性,使泛耐药的鲍曼不动杆菌的检出率逐年上升,临床上要防止其暴发流行,应进行患者耐药菌信息实时监测,建立科室医院感染暴发预警线,超出预警尽快处理;制订严格的医务人员日常消毒隔离防护操作规范,并督导长期有效执行,减少医务人员接触传播;定期病区环境彻底消毒,同时进行环境微生物学采样,保证病区公共医疗环境不发生严重污染。以上措施对长期预防和控制鲍曼不动杆菌的医院感染及定植暴发,显得尤为重要^[7]。

虽然本院鲍曼不动杆菌的耐药率低于其他医院监测水平,但泛耐药的鲍曼不动杆菌也时有检出,给临床治疗带来困难。有报道显示,头孢哌酮/舒巴坦联合米诺环素在泛耐药的鲍曼不动杆菌感染的治疗中显示一定的疗效^[8],可供临床医生参考。

参考文献

[1] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验(下转第 2228 页)

分析表明,肝癌患者共 31 例,占总数的 33.33%,位居第 1 位。在 HBsAg、抗-HBs 同时阳性的肿瘤患者中,肝癌患者占较高比例的原因:HBV 的复制需要经历 DNA→RNA→DNA 这样一个 RNA 介导的生命周期。HBV 逆转录酶在将 RNA 逆转录为 DNA 时,缺乏校对功能,不能修正核苷酸的错配,存在 10^{-5} 错配率,加之 HBV 有极高的复制能力,一天之内可产生 $10^{12} \sim 10^{13}$ 个新的病毒颗粒,使得 HBV 具有较高的突变率^[3],较其他 DNA 病毒要高 10 倍^[4]。引起持续性 HBV 感染的原因很多,其中基因突变可能是主要原因之一。

3.1 HBV S 基因变异逃逸机体免疫清除,增加肝细胞癌变概率,同时出现抗-HBs 不能中和 HBsAg 的现象。HBsAg 是由 HBV S 基因区编码产生的病毒包膜蛋白,诊断 HBV 感染最重要的指标,同时也是引起机体产生保护性抗体的主要成分。为了适应生存环境的变化,在宿主免疫压力下,S 基因可发生替代、缺失或重排等选择性突变后,产生抗原性和免疫原性异常的缺陷性 HBsAg。这可能影响免疫细胞对病毒的加工和呈递,有利于逃避宿主的免疫清除。但 HBV 仍存在与肝细胞结合的位点,这样不但保留了病毒感染肝细胞的能力,还能使病毒避开宿主的免疫攻击,导致 HBV 突变株能够继续复制、表达,成为体内优势病毒株。尤其是当体内细胞因子不足以清除突变株时,HBV 变异株即可在肝组织中扩散,引起慢性、持续性 HBV 感染。HBV 在肝细胞内感染、复制及增殖时 HBsAg 会大量增多,引起肝细胞的损伤和炎症,致使慢性肝细胞再生,以及自身的免疫反应在消除 HBV 感染时可引起肝细胞的过度更新^[5-6]。同时病毒基因组整合进宿主染色体,引起顺式效应,导致肿瘤抑癌基因功能失活或肿瘤促进基因的活化^[7]。长期保持这一背景,基因变异就会多步骤地启动和累积^[8],使肝细胞内基因转录失调,增加癌变发生的概率,最终发生肝癌。

3.2 长期进行抗病毒药物治疗可能诱导 HBV 基因的变异。总体来说,在急性肝炎中,一般不出现“a”决定簇的氨基酸替换。HBV 基因组的改变,特别是 S 区的变异随疾病的进展而增加,在 HBV 相关的终末期肝病中存在 S 区基因突变的积累^[8]。本资料显示,在本院诊断为肝癌的 33 例患者中,有 12 例经历慢性乙型肝炎多年,长期接受干扰素等药物治疗。患者在同时使用一些保肝、降酶、抗病毒等中西药物,这些药物中一样具有抑制病毒的作用。药物对 HBV 产生强大的选择性压力,为了适应生存环境的变化,HBV 可能发生突变。突变株多数能逃避免疫清除,随着病程的延长,当突变株逐渐累积增多成为优势株时,有可能降低抗病毒药物的疗效。动态观察 4 例

肝癌患者,时间 3 个月到 1 年,发现其 HBsAg 和抗-HBs 始终都为阳性。从表 2 可以看出,这些患者抗-HBs 的出现并没有清除 HBV,相反肝功能的急慢性指标均有不同程度的升高(丙氨酸氨基转移酶长期大于 40 U/L,且总胆红素大于 $20 \mu\text{mol/L}$)。因此,抗-HBs 的出现不能成为乙型肝炎患者进入恢复期的指标,相反预后相对较差。

总之,HBsAg 与抗-HBs 同时阳性的模式是由多种原因引起,肝癌更易出现 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性现象,可能是因为变异株的出现可以打破原先的免疫耐受,随着免疫应答的增强,反过来进一步增强病毒的突变。其分子水平机制与临床表现的关系和患者的预后转归等,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 邓兰,周陶友,赵连三,等.乙肝患者血清 HBsAg 与抗-HBs 双阳性的特殊模式分析[J].华西医学,2007,22(2):315.
- [2] 黄宪章,石文,庄俊华,等. TRFIA 与 ELISA 法检测乙型肝炎病毒血清学标志物结果的比较[J].现代检验医学杂志,2008,23(1):59-61.
- [3] 杨瑞锋,魏来.乙型肝炎病毒耐药变异及其检测的临床意义[J].中华检验医学杂志,2010,33(7):697.
- [4] Weber B. Recent developments in the diagnosis and monitoring of HBV infection and role of the genetic variability of the S gene[J]. Expert Rev Mol Diagn,2005,5(1):75-91.
- [5] 赵先颖,江晓平,陈立武.乙型肝炎病毒相关性原发性肝癌的临床及病理特征[J].中国医师杂志,2004,16(1):78-79.
- [6] 胡朝辉,罗华,杨培,等.乙型肝炎病毒基因型与肝细胞肝癌关系的研究[J].中国普外基础与临床杂志,2010,7(12):1261-1264.
- [7] Lee AT, Lee CG. Oncogenesis and transforming viruses: the hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma-the etio-pathogenic link [J]. Front Biosci,2007,12:234-245.
- [8] 骆抗先,毛乾国.慢性乙型肝炎的治疗[J].临床肝胆病杂志,2004,20(2):70-72.

(收稿日期:2011-03-30)

(上接第 2226 页)

- 操作规程[M].3 版.南京:东南大学出版社,2006:715-920.
- [2] Rello J. Acinetobacter baumannii infections in the ICU: customization is the key[J]. Chest,1999,115(5):1226-1229.
 - [3] 史俊艳,张小江,徐英春,等.2007 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,2009,9(3):196-200.
 - [4] 王辉,郭萍,孙宏莉,等.碳青霉烯类耐药的不动杆菌分子流行病学及其泛耐药的分子机制[J].中华检验医学杂志,2006,29(12):1066-1073.
 - [5] 肖永红,王进,朱燕,等. Mohnarín 2008 年度全国细菌耐

药监测[J].中华医院感染学杂志,2010,20(16):2377-2383.

- [6] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(5):325-334.
- [7] 杜明梅,邢玉斌,邓春燕,等.耐碳青霉烯类抗菌药物鲍曼不动杆菌医院感染暴发与控制[J].中华医院感染学杂志,2010,20(10):1462-1464.
- [8] 石岩,刘大为,许大波,等.泛耐药鲍曼不动杆菌感染临床治疗初探[J].中国感染与化疗杂志,2007,7(1):34-37.

(收稿日期:2011-04-06)