

不同抗菌药物对重症监护病房泛耐药鲍曼不动杆菌感染的疗效比较^{*}

李学军¹, 古练权² (1. 华中科技大学同济医学院附属孝感中心医院感染科, 湖北孝感 432000; 2. 中山大学药学院, 广州 510006)

【摘要】 目的 探讨不同抗菌药物对重症监护病房(ICU)控制泛耐药鲍曼不动杆菌(PDRAB)感染的临床应用。**方法** 选取 2009 年 5 月到 2010 年 7 月在华中科技大学同济医学院附属孝感中心医院确诊感染并由 ICU 收治的 35 例鲍曼不动杆菌感染患者临床资料, 所有患者在 ICU 治疗期间均出现了 PDRAB 感染, 排除革兰阳性菌感染与深部真菌感染的可能。所有患者发生感染前住 ICU 时间均大于 3 d 且由 2 次单一或多部位细菌培养阳性报告及体外药敏试验证实, 而接受针对性抗菌药物治疗时间均大于 4 d。其患者中男 22 例, 女 11 例; 平均年龄(48.2±3.8)岁。**结果** 35 例泛耐药鲍曼不动杆菌感染患者, 予以 4 种不同的方案进行治疗, 其中有 11 例使用头孢哌酮/舒巴坦联合米诺环素或左氧氟沙星治疗, 另外有 4 例为大剂量头孢哌酮-舒巴坦单独治疗, 临床有效率 51.0%, 细菌清除率 39.0%, 其次有 13 例接受多黏菌素的治疗, 临床有效率 72.0%, 细菌清除率 47.0%。**结论** 多黏菌素、头孢哌酮-舒巴坦大剂量应用是目前治疗 PDRAB 感染的首选抗菌药物。

【关键词】 重症监护病房; 泛耐药; 抗菌药物; 鲍曼不动杆菌; 感染
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.08.027 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)08-1066-02

泛耐药株(PDR)是指对目前推荐的经验性治疗药物全部耐药,这是由于一些菌株不但自身能产生抗药性基因,而且能通过与其他菌株进行抗药性基因交换,从而具有更加顽强的耐药性^[1]。而随着近年来医疗领域抗生素的滥用,细菌的耐药性逐渐增加。鲍曼不动杆菌则属其中具有代表性的一类非发酵菌,其携带着多种耐药性基因。因此,对此类菌株感染者选择治疗药物时,非常困难。而在临床上,被其感染后,治疗的难度更大^[2]。本院为得到更为理想的控制泛耐药鲍曼不动杆菌感染的治疗方案,特就探讨不同抗菌药物对控制感染的临床作用开展了专项研究工作,成效显著,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 5 月至 2010 年 7 月华中科技大学同济医学院附属孝感中心医院确诊感染并由重症监护病房(ICU)收治的 35 例危重病患者为研究对象。所有患者 ICU 治疗期间均出现 PDRAB 感染,排除革兰阳性菌感染与深部真菌感染的可能。所有患者发生感染前住 ICU 时间均大于 3 d 且由 2 次单一或多部位细菌培养阳性报告及体外药敏试验证实,而接受针对性抗菌药物治疗时间均大于 4 d。其患者中男 22 例,女 11 例;年龄 34~68 岁,平均(48.2±3.8)岁。

1.2 细菌学检测 分离菌株运用 KB 法做体外药敏试验,采用美国 BD 公司生产全自动细菌鉴定及药敏测试系统;细菌鉴定和药敏测试板条,也均由此公司提供。

1.3 治疗方法 35 例患者,7 例接受头孢哌酮/舒巴坦 5 g/d (辉瑞制药提供)联合米诺环素 0.2 g/d;4 例头孢哌酮-舒巴坦 5 g/d 联合左氧氟沙星(浙江医药股份有限公司提供)治疗,另外有 4 例为大剂量头孢哌酮-舒巴坦 6 g/d 单独治疗。其次有 13 例接受多黏菌素(上海科兴生物科技有限公司)的治疗。采用回顾性的方法,分析此 35 例感染患者临床疗效。

1.4 统计学处理 本次研究中所有数据全部录入于数据库软件 Excel 中整理,且所得结果在统计学软件 SPSS17.0 上予以统计处理分析。

2 结果

2.1 病例特点与临床资料 35 例患者分别接受了不同的四

种治疗方案,其病例特点和临床资料见表 1。

2.2 感染特点与细菌学分析 从患者的血液、深静脉导管、支气管灌洗液、脓液、引流液、胆汁及创面等标本来源中共检出 PDRAB 35 株。35 例中,肺部感染有 14 例患者,另外有 15 例存在多部位感染,还有 3 例是腹腔类感染。见表 1。

表 1 病理特点及临床资料 [n=35]

病理特点及临床资料	n(%)	病理特点及临床资料	n(%)
原发病		并发症	3(8.6)
重症急性胰腺炎	12(34.2)	呼吸窘迫综合征	1(2.9)
创伤	7(20.0)	感染性休克	1(2.9)
肝癌	3(8.6)	糖尿病	1(2.9)
结直肠肿瘤	4(11.4)	原发病治疗方法	
小肠穿孔	5(14.3)	手术治疗	21(60.0)
颈部脓肿	3(8.6)	预防性抗感染治疗	30(85.7)
肠梗阻	3(8.6)	抗真菌治疗	31(88.6)
—	—	机械通气	27(77.1)

注:—表示无数据。

2.3 抗生素选择及疗效 通过临床疗效分析可以得出多黏菌素的临床有效率可达 72.0%,这种治疗方案的有效率最高,细菌清除率达到 47.0%。而采用头孢哌酮/舒巴坦联用米诺环素这种治疗方案时临床有效率能达到 50.0%以上,细菌清除率也可以达到 39.0%左右。但头孢哌酮-舒巴坦联用左氧氟沙星的临床有效率差异较大,并且由于病例数较少,难以评价其临床有效率的差异。见表 2。

表 2 不同抗感染治疗方案比较

治疗方法	n	疗程 ($\bar{x}\pm s, d$)	临床有效 (%)	细菌清除 (%)	病死 (%)
多黏菌素	13	11.3±1.1	72.0	47.0	20.0
头孢哌酮/舒巴坦	4	12.3±1.3	51.0	39.0	0.0

^{*} 基金项目:教育部博士点基金资助项目(20090171110050)。

续表 2 不同抗感染治疗方案比较

治疗方法	n	疗程 ($\bar{x}\pm s, d$)	临床有效 (%)	细菌清除 (%)	病死 (%)
头孢哌酮/舒巴坦+米诺环素	17	12.3 $\pm$ 1.2	53.0	40.0	10.0
头孢哌酮/舒巴坦+米诺环素	4	12.5 $\pm$ 1.1	50.0	38.0	12.0

3 讨 论

3.1 鲍曼不动杆菌菌株特点 鲍曼不动杆菌主要的定植部位是呼吸道,是仅次于铜绿假单细胞菌的一种重要的不发酵糖的细菌,老年患者和 ICU 等呼吸道感染患者很容易被其感染^[3]。不动杆菌对湿热、紫外线、化学消毒剂和外界环境具有较强的抵抗力,其感染发生部位主要分布于患者胸部,泌尿系统,伤口及皮肤感染。其典型病症表现有菌血症、脑膜炎等。但由于危、急、重症患者有基础疾病,免疫功能低下者更易被感染^[4]。

泛耐药鲍曼不动杆菌引起的医院感染极容易在 ICU 病房中流行,且一旦发生感染临床控制也很困难。而导致感染流行的主要因素则是 ICU 医疗用品被鲍曼不动杆菌严重污染所致^[5]。因此对于寻找比较有效的控制泛耐药鲍曼不动杆菌感染的方法已经刻不容缓。在 ICU 中,很多病例都是由于医生检查患者后没有马上洗手立即开医嘱,护士吸痰后脱薄膜手套后没有按规定洗手就进行另一项护理操作,以及呼吸机管道浸泡消毒时间不够而造成感染^[6]。面对这些问题,应该采取以下措施:(1)在必要时对患者进行隔离治疗,对环境进行彻底消毒。(2)加强对医务人员的管理,做到无菌操作,避免交叉感染。(3)严格管理医用器具,按照一定的规律进行消毒,尤其是对于呼吸机等重要设备,做到“三个一”,确保患者使用的医疗器械是合格的,经过消毒并且达到消毒合格。(4)病房的空气必须经过监控,定时开窗通风,进入新鲜空气,并及时对空气消毒。(5)对于患者分泌物,应该及时进行清理,以减少病原菌各个部位的定植。(6)根据患者身体状况,建议其增加营养摄入,提高免疫力^[7]。

3.2 治疗药物选择 针对鲍曼不动杆菌泛耐药性的特点,临床上对于泛耐药鲍曼不动杆菌感染尤其是重症患者可选的治疗药物极为有限。碳青霉烯类抗生素如亚胺培南,在很长一段时间内对于抑制鲍曼不动杆菌都有较好的效果,敏感率多年保持或接近 100%。研究发现随着临床使用的日益普遍,耐碳青霉烯类抗生素不动杆菌属菌株也渐渐被发现,并有逐年增多的趋势,而且多为多重耐药甚至 PDR^[8]。

舒巴坦是一种与其他酶类抑制剂不同的抗生素,能够直接不可逆地结合不动杆菌中的 PBP2,与其他大多数 β -内酰胺类药物的作用靶位不同,因此对这类细菌具有直接杀菌的作用。除此之外,舒巴坦还能抑制 β -内酰胺酶,这有可能是它能对一部分不动杆菌保持中度敏感的原因。也有研究报道,舒巴坦联合另外一种或多种抗生素,对于治疗鲍曼不动杆菌引起的感染,也十分有效。本次研究结果显示,头孢哌酮/舒巴坦联用米诺环素时临床有效率可达 50.0% 以上,细菌清除率为 39.0% 左右^[9]。研究结果显示,泛耐药鲍曼不动杆菌引起的感染虽然很难治疗,但是只要采用较好的治疗方案,该类感染也是可以控制的。针对该类耐药菌感染的特点,虽然头孢哌酮/舒巴坦联合米诺环素在肺部感染的治疗中显示出一定疗效,但是还需要进一步研究。

多黏菌素类包括黏菌素及多黏菌素。但由于其多黏菌素类毒性较大,故传统临床使用多黏菌素治疗的时间很少。多黏

菌素属由多黏芽孢杆菌产生的一组多肽类抗生素,属窄谱抗生素。之所以有如此好的抗菌作用,主要是因为它作用于细菌的细胞膜,并与其阳离子竞争置换 G^- 菌细胞外膜的钙和镁离子,从而导致细胞膜的局部稳定性降低,膜结构扭曲变形,通透性增加,致使胞内成分外溢,最终导致细胞的崩解死亡^[10]。本研究结果显示,用多黏菌素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌时临床有效率可达 72% 以上,细菌清除率为 41% 左右。相对于其他方案来说,采用多黏菌素治疗效果明显比其他方案的好。

总之,PDRAB 虽然很难治疗,药物的选择也很难,但只要合理应用抗生素对 PDRAB 的治疗也不是束手无策。本次临床研究结果表明,多黏菌素治疗 PDRAB 感染是首选。其次,头孢哌酮-舒巴坦联用米诺环素等抗生素也有不错的临床疗效。另外,更应该注意到预防 PDRAB 的意义远远比治疗的意义重大。合理地使用抗生素,尤其是使用广谱抗生素,强化预防和控制 PDRAB,都是降低 PDRAB 感染的重要手段。

参考文献

[1] 孙树梅,王茵茵,姚翠军,等. 泛耐药鲍曼不动杆菌感染的临床特征及抗感染治疗分析[J]. 南方医科大学学报, 2010,30(10):2351-2353.

[2] 王临英. 泛耐药鲍曼不动杆菌的防治进展[J]. 重庆医学, 2010,39(20):2808-2811.

[3] 董杰,叶晓光. 泛耐药鲍曼不动杆菌感染临床治疗的研究进展[J]. 广东医学,2010,31(17):2312-2314.

[4] 王刚,黄洁,秦帅,等. 不同抗菌药物对 ICU 泛耐药鲍曼不动杆菌感染的疗效比较[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2011,31(1):111-114.

[5] 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.

[6] 张凤林,李春辉,黄昕,等. ICU 多耐药鲍曼不动杆菌医院感染暴发的危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2009,19(9):1355-1358.

[7] 马序竹,吕媛,李耘,等. 头孢哌酮/舒巴坦(2:1,1:1)联合米诺环素对亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌的体外抗菌作用[J]. 中国临床药理学杂志,2010,26(3):167-170.

[8] Yau W,Owen RJ,Poudyal A,et al. Colistin hetero-resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from the Western Pacific region in the SEN-TRY antimicrobial surveillance programme[J]. J Infect, 2009,58(2):138-144.

[9] Bernabeu-Wittel M, Pichardo C, Garcia-Curiel A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of the in-vivo efficacy of imipenem alone or in combination with amikacin for the treatment of experimental multiresistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia[J]. Clin Microbiol Infect,2005,11(4):319-325.

[10] Higgins PG,Wisplinghoff H,Stefanik D,et al. In vitro activities of the betalactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with betalactams against epidemic-ologically characterized multi drug-resistant *acinetobacterbaumannii* strains[J]. Antimicrob Agents Chemother,2010,48(5):1586-1592.