

systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. Expert Opin Drug Safety, 2017, 16(3):411-419.

[13] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3):172-173.

[14] GROOT N, DE GRAEFF N, AVCIN T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative[J]. Ann Rheumatic Dis, 2017, 76(11):1788-1796.

[15] FANOURIKIS A, KOSTOPOULOU M, CHEEMA K, et al. 2019 update of the joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis[J]. Ann Rheumatic Dis, 2020, 79(6):713-723.

[16] FURIE R, ROVIN B H, HOUSIAU F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis[J]. New Engl J Med, 2020, 383(12):1117-1128.

[17] ZHANG F, BAE S C, BASS D, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea[J]. Ann Rheumatic Dis, 2018, 77(3):355-363.

[18] BASTA F, FASOLA F, TRIANTAFYLIIAS K, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) therapy: the old and the new[J]. Rheumatol Ther, 2020, 7(3):433-446.

[19] MORAND E F, FURIE R, TANAKA Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus[J]. New Engl J Med, 2020, 382(3):211-221.

[20] PIMENTEL-QUIROZ V R, UGARTE-GIL M F, ALAR

CÓN G S. Abatacept for the treatment of systemic lupus erythematosus [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(4): 493-499.

[21] MERRILL J T, BURGOS-VARGAS R, WESTHOVENS R, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase II b, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(10):3077-3087.

[22] SCHREIBER G. The molecular basis for differential type I interferon signaling[J]. J Biol Chem, 2017, 292(18): 7285-7294.

[23] TAKEUCHI T, TANAKA Y, MATSUMURA R, et al. Safety and tolerability of sifalimumab, an anti-interferon-α monoclonal antibody, in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter, phase 2, open-label study[J]. Modern Rheumatol, 2020, 30(1):93-100.

[24] HUANG H, CHEN D, PU J, et al. The small molecule macrophage migration inhibitory factor antagonist MIF098, inhibits pulmonary hypertension associated with murine SLE [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 76:105874.

[25] BILSBORROW J B, DOHERTY E, TILSTAM P V, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. Expert Opin Ther Tar, 2019, 23(9):733-744.

[26] MOHAMED A, CHEN Y, WU H, et al. Therapeutic advances in the treatment of SLE[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 72:218-223.

(收稿日期: 2021-09-15 修回日期: 2022-03-08)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 10. 036

鲍曼不动杆菌血流感染的流行病学及治疗进展*

陆雨晴¹综述, 王会中^{1,2△}审校

1. 南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510000 ; 2. 北京市解放军第三〇五医院检验科, 北京 100000

关键词: 鲍曼不动杆菌; 血流感染; 流行病学; 耐药

中图法分类号: R446. 5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)10-1427-04

血流感染是指病原微生物进入血流引起患者全身感染, 导致菌血症、败血症和脓毒症, 严重者可引起休克、多器官功能衰竭甚至死亡。鲍曼不动杆菌属于非发酵型革兰阴性杆菌, 是条件致病菌, 可引起呼吸系统、血液系统、泌尿系统感染。近年来, 由鲍曼不动杆菌导致的血流感染逐渐引起人们的重视。全国细

菌耐药监测网的报告显示, 2014—2019 年每年从血液标本中分离出的非发酵菌中鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌构成比最高^[1]。其中, 鲍曼不动杆菌对抗菌药物具有较高的耐药性, 临床在治疗其引起的血流感染时困难重重, 致使鲍曼不动杆菌血流感染所致的病死率逐渐上升^[2]。对引起血流感染的鲍曼不动杆菌进

* 基金项目: 北京市科委首都特色基金项目(Z151100004015208)。

△ 通信作者, E-mail: wanghuihong305@163. com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220429.1148.008.html>(2022-05-10)

行研究,对于此类感染的诊断和抗菌药物的合理使用以及感染的预防都具有重要意义。本文就鲍曼不动杆菌血流感染途径,以及病原体的分子流行病学特征、致病机制等进行综述。

1 鲍曼不动杆菌血流感染途径及易感因素

1.1 社区获得性感染 近年来,鲍曼不动杆菌引起的社区获得性感染报道在逐年增加,主要发生在温暖、潮湿的热带环境中,尤其是大洋洲和亚洲的部分国家,包括澳大利亚、中国和泰国^[3]。社区获得性鲍曼不动杆菌血流感染的发生通常和患者自身因素有很大关系。当乙醇摄入过量时,患者自身细胞吞噬功能受损,会导致机体抵抗力下降;糖尿病患者由于长期高血糖的影响,全身物质代谢紊乱,吞噬细胞吞噬及杀菌作用受损,各种慢性并发症均会导致患者机体抵抗力下降^[4]。因此,当患者有酗酒、糖尿病等情况时,更容易发生社区获得性鲍曼不动杆菌血流感染。

社区获得性鲍曼不动杆菌血流感染的病死率逐年升高,可能是由于越来越多的老年护理机构出现,使得社区和医院之间的鲍曼不动杆菌传播进一步复杂化造成的。我国台湾地区的多中心耐药监测显示,社区获得性和医院获得性感染中的鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物的耐药率同样较高^[5]。有研究显示,社区获得性和医院获得性鲍曼不动杆菌血流感染所致的病死率也无明显差异^[6]。在澳大利亚一项相关研究中,在由鲍曼不动杆菌导致的菌血症患者中,病死率为 14%~29%^[7]。

1.2 医院获得性感染 医院获得性鲍曼不动杆菌血流感染更为常见。根据 meta 分析,大多数医院获得性鲍曼不动杆菌感染是由碳青霉烯类耐药菌株引起的^[8],且由耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌引起的血流感染病死率高于敏感菌^[6]。引起医院获得性鲍曼不动杆菌血流感染的因素有很多,可以分为宿主因素和宿主外因素,包括患者年龄、所患基础疾病、免疫状态、所患疾病的严重程度、住院时间等。

1.2.1 宿主因素 医院获得性鲍曼不动杆菌血流感染常发生于危重患者,尤其是重症指数高、免疫抑制、基础疾病较多的患者^[9]。此外,患者年龄也是主要相关因素之一。研究显示,随着年龄的增长,住院期间发生菌血症的风险会相应升高。由于老年人缺乏典型的菌血症临床表现,因而患病时容易被忽视,进而导致病死率也较高^[10]。此外,由于抗菌药物的不恰会使用会导致患者发生菌群失调,也使得鲍曼不动杆菌移位并导致血流感染^[11]。

1.2.2 宿主外因素 影响鲍曼不动杆菌血流感染的宿主外因素包括患者所住的病区、发生血流感染前所接受的侵入性操作,如中心静脉置管、留置导尿管、机械通气、手术和血液透析等。多项研究表明,入住重症监护病房(ICU)是发生鲍曼不动杆菌血流感染的独立危险因素^[9,12]。ICU 患者大多病情严重,并伴有免

疫力低下,同时因治疗需要患者接受侵入性操作更多,导致患者更容易发生鲍曼不动杆菌血流感染。

中心静脉导管置入是临床上常见的侵入性医疗措施,也是引起鲍曼不动杆菌血流感染的直接原因之一。鲍曼不动杆菌可附着在中心静脉导管表面,进而通过管腔内途径或管腔外途径进入血液。导管留置的时间越长感染的风险就越大^[13]。此外,穿刺次数的增加也会导致血流感染的风险增加,与导管相关的鲍曼不动杆菌血流感染相关的主要部位是股静脉^[14]。

此外,由于鲍曼不动杆菌具有适应医疗环境长时间干燥和常规消毒的特性,其在医院内更易进行传播。鲍曼不动杆菌还具有较强的生物膜形成能力,能够附着在塑料等医用材料的表面形成生物膜,也利于其在医院环境内生存和传播^[15]。此外,鲍曼不动杆菌可附着在呼吸机管道中(通常是塑料材质),随着呼吸机的运作,被送至接受机械通气患者的肺泡中,从而导致患者发生肺部感染。

2 引起血流感染的鲍曼不动杆菌的分子流行病学特征

2.1 引起血流感染的鲍曼不动杆菌毒力基因和致病机制 目前已经明确的毒力因子有脂多糖、外膜蛋白 A(OmpA)、荚膜多糖、磷脂酶 D、青霉素结合蛋白、外膜囊泡。鲍曼不动杆菌的运动能力、黏附能力、生物膜形成能力、铁摄取能力等与其致病机制有关。其中,引起血流感染的鲍曼不动杆菌的致病机制有其自身特点。当鲍曼不动杆菌进入血液后,鲍曼不动杆菌下调涉及生物膜形成和黏附相关的基因,并增加运动相关的基因表达。在小鼠模型中,具有 OmpA 编码基因的鲍曼不动杆菌在血液中的播散更广泛^[16]。鲍曼不动杆菌在血液中的存活主要依靠其免疫逃避和黏附相关的能力,而完整的脂多糖是鲍曼不动杆菌血清抗性所必需的。引起菌血症的鲍曼不动杆菌会上调荚膜形成和铁摄取相关基因,表明其在血液中的存活更多依赖于生存机制^[17]。

2.2 不同地区临床分离的引起血流感染的鲍曼不动杆菌特征 多位点序列分型(MLST)可以在不同实验室之间进行比较,也是研究细菌种群结构和全球流行病学的金标准。MLST 是通过 7 对管家基因的来区分菌株的序列类型(ST),目前有 2 种分型方式,分别为巴斯德分型和牛津分型,用于区分的管家基因不同。巴斯德分型的管家基因是 cpn60、fusA、gltA、pyrG、recA、rplB 和 rpoB;牛津分型的管家基因型是 gltA、gyrB、gdhB、recA、cpn60、gpi 和 rpoD。将不同的 ST 型进行 eBURST 分析后将其分为不同的克隆复合体(CC),使用巴斯德分型的可以归类为 20 种 CC,牛津分型可以归类为 21 种 CC。

目前,国际上多耐药鲍曼不动杆菌的传播主要和 3 个国际克隆谱系(CC1、CC2 和 CC3)有关。CC1 在世界范围内流行,而 CC2 和 CC3 在欧洲和北美非常

流行,CC15 和 CC79 在中美洲和南美洲占有主导地位^[18]。

在我国,根据 2013—2018 年某三甲医院的研究表明,血流感染中的鲍曼不动杆菌最常见的分型是 ST2 型(巴斯德分型)^[19]。在我国北方地区最常见的 ST 型为 ST191 和 ST195(牛津分型),均属于 CC92,在我国南方地区最常见的 ST 型为 ST208 和 ST191(牛津分型)^[20]。对我国华南地区 5 家三甲医院在 2012—2015 年鲍曼不动杆菌血流感染的研究表明,ST195、ST457 型(牛津分型,都属于 CC92)的构成比有所上升,其毒力较其他 CC92 成员有所增强^[21]。根据多个相关报道,血流感染中鲍曼不动杆菌大多属于有较强毒力的 ST 型^[19,21]。

3 引起血流感染鲍曼不动杆菌的耐药特征和治疗药物选择

3.1 耐药情况 根据全国细菌耐药监测网数据,2014—2019 年血液标本分离的鲍曼不动杆菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为 45.9%~60.9%、46.8%~61.7%,2020 年则分别升至 72.9%和 73.4%;对米诺环素的耐药率为 14.6%~22.0%。总体呈现多重耐药特征,仅对多黏菌素 B 的敏感率大于 95%^[1]。2013—2016 年覆盖 45 个国家 200 多个医疗中心的耐药监测表明,所有病原菌中鲍曼不动杆菌多重耐药率最高,多黏菌素是唯一敏感率大于 90%的药物^[22]。此外,鲍曼不动杆菌在全球范围都有多重耐药特征。根据 2019 年世界卫生组织的提供的数据和欧洲耐药监测 2016 年报告显示,在美洲、欧洲、地中海、东南亚和西太平洋地区,鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物的耐药率分别为 47%~64%、0%~23%、60%~70%、26%~65%和 62%~72%^[23]。

3.2 抗菌药物选择 对于鲍曼不动杆菌血流感染的患者进行治疗时,应该依据药敏试验结果进行针对性用药。同时也要考虑患者的情况,评估疾病的严重程度、感染的部位等。治疗血流感染的同时要注意原发感染的治疗。在使用有肝、肾毒性的药物时,要注意患者的肝、肾功能指标变化。对于泛耐药和多重耐药的鲍曼不动杆菌所导致的血流感染通常需要联合用药^[23-24]。

3.3 抗菌药物联合用药 针对鲍曼不动杆菌血流感染,根据药敏结果可首选 β -内酰胺类抗菌药物^[23]。对于碳青霉烯类耐药的鲍曼不动杆菌,依据药敏结果,可选用舒巴坦、多黏菌素、替加环素等。根据相关的专家共识^[24],针对严重的鲍曼不动杆菌感染,推荐以替加环素为基础的联合用药治疗。针对鲍曼不动杆菌导致的轻、中度感染,可将头孢哌酮舒巴坦作为重要的治疗药物。虽然多个研究数据显示,鲍曼不动杆菌对多黏菌素 B 的敏感率大于 90%,但是由于药物肾毒性和神经系统不良反应发生率比较高,在临床治疗时一般不选择其作为首选治疗药物。

回顾性临床数据表明,鲍曼不动杆菌对替加环素的敏感率折点对应质量浓度为 2 $\mu\text{g/mL}$,治疗鲍曼不动杆菌血流感染时,如果替加环素的药敏结果显示 $\text{MIC} \geq 2 \mu\text{g/mL}$,无论是否进行联合用药治疗,患者病死率均明显增加^[25]。在使用替加环素治疗鲍曼不动杆菌血流感染的时候,要及时进行血药浓度检测,以帮助改进疗效。

3.4 新型抗菌药物 目前国际上也研究出了一些新型的抗菌药物用于治疗鲍曼不动杆菌引起的感染。例如,在 2019 年被 FDA 批准上市的头孢地尔(属于铁载体- β -内酰胺类)、复合型抗菌药物 Recarbrio(由亚胺培南、西司他丁和瑞巴坦组成)^[26]。同时还有一些正在进行的临床三期实验的药物,包括针对多耐药的鲍曼不动杆菌的新型复合型抗菌药物 ETX0282CPDP(由 ETX0282、头孢泊污和相关脂类构成)和 ETX2514SUL(由 β -内酰胺酶抑制剂 ETX2514 与舒巴坦组成),其有效率超过 90%^[18]。

4 小 结

引起鲍曼不动杆菌血流感染的途径不仅有医院感染还有社区感染,在关注医院感染的同时也要重视社区感染。在预防血流感染的时候,要注意采取不同的措施。针对社区感染要注意对患者的自身的预防,针对医院感染要注意防止医院感染的传播,同时也要警惕由患者转院等情况导致的感染播散。

引起鲍曼不动杆菌血流感染的相关因素复杂多样,不仅有患者自身的因素,也有其他因素如侵入性操作等的影响,鲍曼不动杆菌的生物膜形成和其自身适应医疗环境的能力也起到了重要作用。此外,由于多重耐药鲍曼不动杆菌的出现,在治疗其导致的血流感染时能够选择的抗菌药物极少,加之较强毒力鲍曼不动杆菌的出现,均导致了鲍曼不动杆菌血流感染所致病死率的上升。因此,加强相关的感染防控及开发新的抗菌药物对于应对此类感染都十分重要。

参考文献

- [1] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年血标本病原菌耐药性变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2021,20(2):124-133.
- [2] RAMIREZ M S, BONOMO R A, TOLMASKY M E. Carbapenemases: transforming acinetobacter baumannii into a yet more dangerous menace[J]. Biomolecules, 2020,10(5):720.
- [3] CHEN C T, WANG Y C, KUO S C, et al. Community-acquired bloodstream infections caused by Acinetobacter baumannii: a matched case-control study[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2018,51(5):629-635.
- [4] WONG D, NIELSEN T B, BONOMO R A, et al. Clinical and pathophysiological overview of acinetobacter infections: a century of challenges[J]. Clin Microbiol Rev, 2017,30(1):409-447.

- [5] LIU P Y, LEE Y L, LU M C, et al. National surveillance of antimicrobial susceptibility of bacteremic Gram-negative bacteria with emphasis on community-acquired resistant isolates; report from the 2019 Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART) [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(10): e01089-e01120.
- [6] CHUSRI S, CHONGSUWIVATWONG V, SILPAO-JAKUL K, et al. Clinical characteristics and outcomes of community and hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* bacteremia [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(5): 796-806.
- [7] MEUMANN E M, ANSTEY N M, CURRIE B J, et al. Genomic epidemiology of severe community-onset *Acinetobacter baumannii* infection [J]. *Microbial Genomics*, 2019, 5(3): e000258.
- [8] AYOBAMI O, WILLRICH N, HARDER T, et al. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1): 1747-1759.
- [9] KIM S Y, CHO S I, BANG J H. Risk factors associated with bloodstream infection among patients colonized by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a 7-year observational study in a general hospital [J]. *Am J Infect Control*, 2020, 48(5): 581-583.
- [10] KEMPKER J A, KRAMER M R, WALLER L A, et al. Risk factors for septicemia deaths and disparities in a longitudinal US cohort [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5(12): 305.
- [11] RAPLEE I, WALKER L, XU L, et al. Emergence of nosocomial associated opportunistic pathogens in the gut microbiome after antibiotic treatment [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2021, 10(1): 36.
- [12] 许小英, 周存敏, 谭榜云, 等. 2015—2020 年兰州大学第一医院血流感染中鲍曼不动杆菌流行特征、耐药性及其感染危险因素分析 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(5): 1051-1055.
- [13] LARA M O, LUCAS T C, KALAPOTHAKIS E, et al. Molecular tracking of pathogens in central venous catheter [J]. *J Vasc Access*, 2021, 22(2): 209-217.
- [14] 罗小强, 龚雅利, 张成, 等. 159 例烧伤重症监护病房导管相关性血流感染患者病原菌分布及耐药性分析 [J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(1): 24-31.
- [15] MEA H J, YONG P, WONG E H. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: motility, adherence and biofilm formation [J]. *Microbiol Res*, 2021, 24: 126722.
- [16] NIE D, HU Y, CHEN Z, et al. Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for *Acinetobacter baumannii* infection [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 26.
- [17] HOLMES C L, ANDERSON M T, MOBLEY H, et al. Pathogenesis of Gram-negative bacteremia [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2021, 34(2): e00220-e00234.
- [18] DE OLIVEIRA D, FORDE B M, KIDD T J, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 33(3): e00119-e00181.
- [19] YU K, ZENG W, XU Y, et al. Bloodstream infections caused by ST2 *Acinetobacter baumannii*: risk factors, antibiotic regimens, and virulence over 6 years period in China [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2021, 10(1): 16.
- [20] BIAN X, LIU X, ZHANG X, et al. Epidemiological and genomic characteristics of *Acinetobacter baumannii* from different infection sites using comparative genomics [J]. *BMC Genomics*, 2021, 22(1): 530.
- [21] ZHOU K, TANG X, WANG L, et al. An emerging clone (ST457) of *Acinetobacter baumannii* clonal complex 92 with enhanced virulence and increasing endemicity in South China [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(Suppl 2): S179-S188.
- [22] DIEKEMA D J, HSUEH P R, MENDES R E, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(7): e00319-e00355.
- [23] TIMSIT J F, RUPPÉ E, BARBIER F, et al. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement [J]. *Intens Care Med*, 2020, 46(2): 266-284.
- [24] 周华, 周建英, 俞云松. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识解读 [J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(1): 26-29.
- [25] LIU J, SHU Y, ZHU F, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis [J]. *J Global Antimicrob Resist*, 2021, 24: 136-147.
- [26] BASSETTI M, VENA A, SEPULCRI C, et al. Treatment of bloodstream infections due to Gram-negative bacteria with difficult-to-treat resistance [J]. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2020, 9(9): 632.