

耐药鲍曼不动杆菌感染的防治进展

陈解语(综述), 龚智峰(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院感染管理科

作者简介: 陈解语(1962-), 女, 研究生, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 感染预防与控制。E-mail: gxchenjieyu@163.com

[摘要] 鲍曼不动杆菌是医院感染重要条件致病菌。近年来, 鲍曼不动杆菌感染日益增多, 呈现多重耐药现象, 给临床治疗带来很大困难。现将鲍曼不动杆菌感染的预防措施和治疗用药等防治进展作一综述。

[关键词] 鲍曼不动杆菌; 医院感染; 药物治疗

[中图分类号] R 378 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)07-0690-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.07.38

Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections: current control and treatment CHEN Jie-yu, GONG Zhi-feng, Department of Infections Control, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Acinetobacter baumannii is an opportunistic pathogen with increasing relevance in a variety of nosocomial infections. To date, the organism shows a formidable capacity to develop multi-drug resistance, which has become a significant challenge to modern healthcare systems. In this article, we review the current control and treatment options for Acinetobacter baumannii infections.

[Key words] Acinetobacter baumannii; Nosocomial infection; Drug treatment

鲍曼不动杆菌(Acinetobacter baumannii, Ab)是不动杆菌属中最常见的一种革兰阴性杆菌。在其为人类发现之初, 大多数科学家认为其不具致病力。然而, 随着现代医疗科技的发展, 由于在救治重症患者而实施的各种侵入性诊疗技术、免疫抑制剂和大量广谱抗菌药物的应用, 使该菌的分离率和耐药率逐渐增高, 已成为引起医院感染的一种重要的条件致病菌。近年来世界各地(包括国内)更是广泛报道了由耐药鲍曼不动杆菌引起的各种医院感染流行或暴发情况。鲍曼不动杆菌容易对常用抗菌药物耐药, 其耐药机制极为复杂, 给临床治疗带来很大的困难。为加深对鲍曼不动杆菌的了解, 有效地预防和控制鲍曼不动杆菌感染的流行和暴发, 本文对鲍曼不动杆菌进行简要综述。

1 流行病学特征

鲍曼不动杆菌为革兰阴性球杆菌^[1], 属于假单胞菌目(Pseudomonadales)的莫拉菌科(Moraxellaceae), 严格需氧、非乳糖发酵、氧化酶阴性、过氧化氢酶阳性, 无鞭毛无孢子。鲍曼不动杆菌广泛分布于土壤、水等自然环境中, 适合生活在15~44℃之间, 最适合的温度为33~35℃, 喜欢温暖潮湿的环境,

但也可以存活在干燥、无生命的环境中, 存活时间长达27 d^[2]。鲍曼不动杆菌是人体的正常菌群, 健康人皮肤常有低密度、短暂性菌落, 喉、鼻、气管和肠道等部位菌落少见^[3]。鲍曼不动杆菌菌落能吸附在人体上皮细胞和黏膜上, 与塑料和金属表面接触后形成生物膜, 从而引起导管有关的感染^[4], 医院环境中也存在鲍曼不动杆菌的污染, 如床上用品、座椅、床架、桌子、各种用水用气管道, 手接触的部分如门把、计算机键盘, 都可能有菌落形成^[5]。鲍曼不动杆菌为条件致病菌, 鲍曼不动杆菌感染通常出现在住院病人, 特别是ICU病人^[6], 易感因素包括年龄、严重基础疾病、免疫力低下、重度创伤或烧伤, 创伤性检查和治疗如留置导管、机械通气、长期住院、使用抗生素^[6], 临床表现为肺炎、菌血症、手术部位感染、皮肤和软组织感染、尿道感染, 也可在留置脑室引流管的患者中引起继发性脑膜炎, 和腹透病人的继发性腹膜炎^[1]。回顾性分析研究证实耐药鲍曼不动杆菌感染是一个与病人死亡有关的独立危险因素^[7], 美国一个大型病例研究显示鲍曼不动杆菌菌血症的病死率为34%^[8], ICU病人感染的病死率高达40%^[9]。

2 耐药鲍曼不动杆菌感染的预防

耐药菌可引起接触传播,实行常规预防措施的同时,根据鲍曼不动杆菌耐药菌传播特点应制定其他措施。如果出现鲍曼不动杆菌暴发流行,往往需要全面加强感染控制的管理策略。在疫情控制之前,需要相当长的时间实行感染控制措施。成功的感染防控涉及各级医护人员的相互协作,主要措施包括:

2.1 定期培训医院各类工作人员,提高医务人员预防和控制医院感染的意识,在进行诊疗护理工作时,保持警惕预防发生接触感染,实施适当的预防措施接触感染或定植患者^[10]。接触病人后严格执行手卫生规范,医务人员遵守手卫生规范是控制鲍曼传播至关重要的措施^[10,11]。研究显示只有32%的医务人员在接触病人后洗手^[12]。随处配备速干手消毒剂可以增加手卫生的依从性^[5]。常规对医务人员进行细菌培养,并定期对预防措施的落实进行检查。

2.2 有效地进行环境清洁^[5],特别要注意消毒剂的使用,低浓度酒精溶液可诱发鲍曼不动杆菌变异,导致细菌存活力增加和致病力增强^[13],同时消毒剂应作用足够的时间以达到杀菌效果^[14]。隔离感染或定植病人,专人医护感染病人^[11],单独使用医疗设备^[10],有助于鲍曼疫情的控制。在紧急情况下可以采取关闭医疗单元进行严格消毒^[15]。

2.3 严格消毒可能受污染的医疗设备^[5,10],特别要注意机械通气设备的消毒,使用密闭式吸痰系统可以预防鲍曼不动杆菌污染环境^[5]。

2.4 有效的抗菌药物治疗是防止暴发进一步蔓延的重要措施^[16]。

3 耐药鲍曼不动杆菌感染的治疗

3.1 碳青霉烯类 亚胺培南和美洛培南被认为是耐药鲍曼不动杆菌严重感染的首选药物,研究发现鲍曼不动杆菌菌株对碳青霉烯类敏感率约为90%^[17]。最近的一次大型监测研究显示,从欧洲和北美分离出的鲍曼不动杆菌对亚胺培南敏感率分别为85.9%和88.6%,而拉丁美洲和亚太地区敏感率较低,分别为60.6%和69.2%^[18]。美国2005年美罗培南年度敏感性检测信息汇总(MYSTIC)的报告显示,妥布霉素(92%)和碳青霉烯类(86.6%~92%)对125株不动杆菌(其中88株是鲍曼不动杆菌)表现出抗菌敏感性高,而对其他广谱抗生素敏感性降低($\leq 72%$)^[19]。中国全国细菌耐药监测网(Mohnarín)2008年细菌监测数据显示,来源于ICU

的鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药率为60.0%,超过铜绿假单胞菌耐药率^[20]。中国细菌耐药性监测(CHINET)2009年临床分离菌不动杆菌属(鲍曼不动杆菌占86.8%)对亚胺培南和美罗培南耐药率分别为50.0%和52.4%^[21]。鲍曼不动杆菌耐碳青霉烯的可能机制,包括质粒或染色体编码的D类苯唑西林 β -内酰胺酶(主要是OXA-23、OXA-24或OXA-58),以及B类金属 β 内酰胺酶,外排泵机制,青霉素结合蛋白的改变,以及修饰阳离子或外膜蛋白的损失(孔蛋白)^[22]。在同一耐药株中可以存在多种耐药机制导致高水平耐药性。

3.2 舒巴坦 β -内酰胺酶抑制剂舒巴坦通过抑制PBP2对鲍曼不动杆菌具有抗菌活性。有临床报道,舒巴坦或氨苄西林/舒巴坦可以治疗耐药鲍曼不动杆菌引起的包括呼吸机相关肺炎在内各类医院感染^[23,24],氨苄西林/舒巴坦已被证实对血液、呼吸道和泌尿道感染的治疗有效^[24]。在随机对照试验中,大剂量氨苄青霉素/舒巴坦相对于粘菌素治疗呼吸机相关性肺炎(VAP)是有效和安全的^[25]。碳青霉烯类和舒巴坦组合也被证实是有效的,即使对碳青霉烯类耐药株^[26]。周光耀等通过meta分析表明耐药鲍曼不动杆菌对哌拉西林/舒巴坦的耐药性最强,氨苄西林/舒巴坦次之,头孢哌酮/舒巴坦的耐药性最弱^[27]。

3.3 多粘菌素 这类药物临床上有多粘菌素B和粘菌素,多粘菌素对鲍曼不动杆菌有杀菌作用,鲍曼对多粘菌素耐药率低,耐碳青霉烯类菌株对多粘菌素敏感性仍高^[17],多粘菌素已被证实在临床治疗血液、伤口和泌尿道感染有效^[28],临床研究表明静脉注射的粘菌素对耐药鲍曼所致各种感染效果显著,但仍有怀疑可做肺炎病例的单用药,与其他抗生素如利福平合用,可能有更好的临床效果^[29]。在治疗肺炎时,多粘菌素也可通过呼吸道给药,单独呼吸道给药有一定效果,但通常静脉和呼吸雾化吸入同时应用^[30],静脉用药对医院获得性脑膜炎有疗效,由于通过血脑屏障效果不是很理想,临床上常需静脉和脑室同时应用^[31]。由于毒性反应,多粘菌素在1980年早期曾被临床弃用,近来研究表明其毒性较早期报道为低,在治疗革兰氏阴性感染时与其他抗生素的肾毒性发生率相当^[32],非对照研究显示肾毒性发生率为8%~21%^[33],肾功能低下患者较易发生肾性副作用,其他副作用如神经毒性少见,呼吸道给药可有支气管收缩、胸闷,脑室给药可出现化学性脑膜炎^[31]。

3.4 替加环素 米诺环素衍生物替加环素对复杂性皮肤和软组织感染和腹腔内感染有效,通常在体外试验对多重耐药鲍曼不动杆菌的抗菌活性好。它已被用于治疗各种部位的鲍曼不动杆菌感染,包括血液和呼吸道感染,有报道临床有效率在 68%^[34]和 84%^[35]之间。在这些回顾性病例,临床症状改善与感染部位的细菌清除并不一定相关,特别是在呼吸机相关性肺炎(VAP)的治疗。替加环素在血液感染的使用是有争议的,因为它组织渗透性好导致血药浓度降低,使菌血症重新出现^[34]。

3.5 联合用药 由于缺乏新的治疗方法,有必要考虑使用二联甚至三联抗菌疗法。虽然多粘菌素与利福平、米诺环素、头孢他啶和亚胺培南,舒巴坦和美罗培南在体外试验可观察到有显著的协同作用,但缺乏临床应用有效的证据^[36]。一些报道亚胺培南和阿米卡星或利福平的联合使用基本无效^[37]。研究显示替加环素与多粘菌素,左氧氟沙星,阿米卡星和亚胺培南有协同作用,但替加环素与哌拉西林/他唑巴坦有拮抗作用^[38],这些相互作用在体内未得到证实。在多重耐药鲍曼不动杆菌感染的患者接受联合用药时,不应选用有潜在拮抗作用的组合。

4 结语

鲍曼不动杆菌作为医院感染最常见的条件致病菌,具有生存能力强、抵抗力强、定植率高和耐药性高等特点,特别是耐碳青霉烯类的鲍曼不动杆菌的出现,给临床抗感染治疗带来极大的困难。虽然 β -内酰胺酶抑制剂舒巴坦、多粘菌素、替加环素和/或联合用药治疗耐药鲍曼不动杆菌感染取得一定疗效,但确切的治疗方法仍需进行深入研究。目前应加强对鲍曼不动杆菌耐药性的监测,合理使用抗菌药物,尤其是严格掌握使用碳青霉烯类药物的适应症,减少抗生素选择性压力。同时,重视落实预防和控制医院感染的各项措施,防止耐药鲍曼不动杆菌的流行暴发。

参考文献

- Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1996, 9(2):148-165.
- Jawad A, Seifert H, Snelling AM, et al. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates [J]. *J Clin Microbiol*, 1998, 36(7):1938-1941.
- Dijkshoorn L, van Aken E, Shunburne L, et al. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp. in faecal samples from non-hospitalised individuals [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11(4):329-332.

- Rodríguez-Baño J, Martt S, Soto S, et al. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: associated features and clinical implications [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14(3):276-278.
- Wilks M, Wilson A, Warwick S, et al. Control of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus colonization and infection in an intensive care unit (ICU) without closing the ICU or placing patients in isolation [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006, 27(7):654-658.
- Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, et al. Clinical features and epidemiology of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in Spanish hospitals [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2004, 25(10):819-824.
- Robenshtok E, Paul M, Leibovici L, et al. The significance of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia compared with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: risk factors and outcomes [J]. *J Hosp Infect*, 2006, 64(3):282-287.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(3):309-317.
- Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos, II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies [J]. *Crit Care*, 2006, 10(2):R48.
- Podnos YD, Cinat ME, Wilson SE, et al. Eradication of multi-drug resistant *Acinetobacter* from an intensive care unit [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2001, 2(4):297-301.
- Wang SH, Sheng WH, Chang YY, et al. Healthcare-associated outbreak due to pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in a surgical intensive care unit [J]. *J Hosp Infect*, 2003, 53(2):97-102.
- Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients [J]. *Chest*, 1999, 115(5):1378-1382.
- Edwards J, Patel G, Wareham DW. Low concentrations of commercial alcohol hand rubs facilitate growth of and secretion of extracellular proteins by multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii* [J]. *J Med Microbiol*, 2007, 56(Pt 12):1595-1599.
- Martró E, Hernández A, Ariza J, et al. Assessment of *Acinetobacter baumannii* susceptibility to antiseptics and disinfectants [J]. *J Hosp Infect*, 2003, 55(1):39-46.
- Brahmi N, Beji O, Abidi N, et al. Epidemiology and risk factors for colonization and infection by *Acinetobacter baumannii* in an ICU in Tunisia, where this pathogen is endemic [J]. *J Infect Chemother*, 2007, 13(6):400-404.
- Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(10):1268-1274.
- Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004) [J]. *Clin Microbiol Infect*,

- 2006,12(4):315-321.
- 18 Reinert RR, Low DE, Rossi F, et al. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60(5):1018-1029.
 - 19 Rhomberg PR, Jones RN. Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005)[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007, 57(2):207-215.
 - 20 肖永红. Mohnarin 2008 年度 ICU 细菌耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(16):2384-2388.
 - 21 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.
 - 22 Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology[J]. Clin Microbiol Infect, 2006, 12(9):826-836.
 - 23 Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, et al. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant Acinetobacter baumannii [J]. Scand J Infect Dis, 2007, 39(1):38-43.
 - 24 Levin AS, Levy CE, Manrique AE, et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant Acinetobacter baumannii treated with ampicillin/sulbactam[J]. Int J Antimicrob Agents, 2003, 21(1):58-62.
 - 25 Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, et al. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia[J]. J Infect, 2008, 56(6):432-436.
 - 26 Lee NY, Wang CL, Chuang YC, et al. Combination carbapenem-sulbactam therapy for critically ill patients with multidrug-resistant Acinetobacter baumannii bacteremia: four case reports and an in vitro combination synergy study [J]. Pharmacotherapy, 2007, 27(11):1506-1511.
 - 27 周光耀,金玲湘,方佩佩,等. 耐亚胺培南鲍曼不动杆菌对 3 种舒巴坦复合剂耐药性的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学杂志, 2009, 26(12):1046-1051.
 - 28 Gounden R, Bamford C, van Zyl-Smit R, et al. Safety and effectiveness of colistin compared with tobramycin for multi-drug resistant Acinetobacter baumannii infections[J]. BMC Infect Dis, 2009, 9:26.
 - 29 Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, et al. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(8):3136-3146.
 - 30 Beirlana D, Llop JM, Fort E, et al. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections[J]. Am J Health Syst Pharm, 2005, 62(1):39-47.
 - 31 Ng J, Gosbell IB, Kelly JA, et al. Cure of multiresistant Acinetobacter baumannii central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(5):1078-1081.
 - 32 Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(9):1111-1118.
 - 33 Holloway KP, Rouphael NG, Wells JB, et al. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections in the intensive care unit[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(11):1939-1945.
 - 34 Gordon NC, Wareham DW. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant Acinetobacter baumannii with tigecycline[J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(4):775-780.
 - 35 Schafer JJ, Goff DA, Stevenson KB, et al. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant Acinetobacter baumannii[J]. Pharmacotherapy, 2007, 27(7):980-987.
 - 36 Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies [J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(9):816-827.
 - 37 Saballs M, Pujol M, Tubau F, et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(3):697-700.
 - 38 Principe L, D'Arezzo S, Capone A, et al. In vitro activity of tigecycline in combination with various antimicrobials against multidrug resistant Acinetobacter baumannii[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2009, 8:18.

[收稿日期 2011-04-28][本文编辑 黄晓红 韦颖]

《中国临床新医学》杂志读者、作者联系卡

(本表复印填写后寄回本刊)

姓名		性别		出生年月		职务	
职称		学位		专业			
单位			地址				
电话		E-mail				邮编	