

耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的检出和抗菌活性的分析

周秀岚¹ 武芳^{2*} 赵建平³

(1 内蒙古医科大学附属医院药剂部, 呼和浩特 010050; 2 内蒙古医科大学附属医院消化内科, 呼和浩特 010050;
3 内蒙古自治区人民医院检验科, 呼和浩特 010010)

摘要: **目的** 通过对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)和碳青霉烯类敏感鲍曼不动杆菌(carbapenem sensitive *Acinetobacter baumannii*, CSAB)的分离结果和耐药性分析, 指导临床合理用药。**方法** 回顾性对比分析2015年1月—2017年6月分离出的729株CRAB和170株CSAB的标本来源、病区分布和耐药性。数据分析采用Whonet 5.6统计软件, 差异显著性分析使用IBM SPSS Statistics 20软件, 耐药率比较采用 χ^2 检验。**结果** CRAB的分离率为81.09%。病区分布主要为ICU病房、神经内科、呼吸内科、神经外科和干部保健病房, 构成比分别为35.53%、17.28%、14.54%、12.48%和10.43%。从ICU病房检出CSAB(6.47%)的构成比明显低于CRAB(35.53%), 二者比较差异有显著性($P<0.05$)。CRAB的标本来源主要为痰液, 构成比为80.90%。CRAB耐药率较高, 除对左氧氟沙星和复方磺胺甲噁唑的耐药率分别为36.76%和66.67%外, 对其余10种抗菌药物的耐药率大于92.04%; 而CSAB耐药率较低, 对所有12种抗菌药物的耐药率小于15.88%。CSAB对12种抗菌药物的耐药率均低于CRAB, 且差异有显著性($P<0.05$)。CRAB对左氧氟沙星的中介的比率为60.08%; CSAB对头孢曲松的中介的比率为67.06%。**结论** CRAB的分离率和耐药性较高, CRAB的耐药率明显高于CSAB, 实验室应及时报告CRAB的分离和耐药性结果, 做好细菌耐药监测工作。

关键词: 鲍曼不动杆菌; 亚胺培南; 碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌; 耐药性

中国分类号: R378 **文献标志码:** A

Analysis of the detection and antibacterial activity of the carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*

Zhou Xiu-lan¹, Wu Fang^{2*} and Zhao Jian-ping³

(1 Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050; 2 Department of Internal Digest, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050; 3 Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital Clinical Laboratory, Hohhot 010010)

Abstract Objective The separation results and drug resistance analysis of the carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) and the carbapenem sensitive *Acinetobacter baumannii* (CSAB) were analyzed to guide the clinical rational drug use. **Methods** A retrospective study was conducted to analyze the source, the distribution and the drug resistance of 729 CRAB strains and 170 CSAB strains isolated from January 2015 to June 2017. The data analysis used statistical software Whonet 5.6, the significance of difference analysis used the IBM SPSS Statistics 20 software, and the resistance rate was compared with the χ^2 test. **Results** The separation rate of CRAB was 81.09%. The distribution of these strains in the disease wards were mainly ICU, neurology, respiratory medicine, neurosurgery, and cadres health care, which constituted 35.53%, 17.28%, 14.54%, 12.48% and 10.43%. The composition ratio of CSAB (6.47%) in ICU ward was significantly lower than that of CRAB (35.53%), and the comparative differences were significant ($P<0.05$). The specimens of CRAB were mainly sputum, with a ratio

收稿日期: 2017-12-13

基金项目: 2015年内蒙古自治区自然科学基金项目(No. 2015MS08117)

作者简介: 周秀岚, 女, 生于1963年, 主任药师, 主要从事细菌耐药机制研究, E-mail: 13947108183@126.com

*通讯作者, E-mail: 1042171256@126.com

of 80.90%. CRAB resistant rates were high, in addition to ofloxacin and cotrimoxazole with the resistant rates of 36.76% and 66.67% respectively, the resistant rates to other 10 kinds of antimicrobial drugs were more than 92.04%. However, the resistance rates of CSAB were low, and the drug resistance rate of all 12 antibacterial drugs were less than 15.88%. The resistance rates of CSAB to 12 antibacterial drugs were lower than those of CRAB, and the difference was significant ($P<0.05$). The intermediate rate of CRAB to ofloxacin was 60.08%, the intermediate rate of CSAB to ceftriaxone was 67.06%. **Conclusion** CRAB has a higher rate of separation and resistance, and the drug resistance rate of CRAB was significantly higher than that of CSAB. The laboratory should report the isolation and drug resistance of CRAB in a timely manner, and do a good job in the monitoring of bacterial resistance.

Key words *Acinetobacter baumannii*; Imine culture south; The carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*; Drug resistance

目前, 鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB)是医院感染的主要病原菌之一, 近年来, 鲍曼不动杆菌的检出和耐药性呈增长趋势, 特别是耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)的检出率和耐药性增高尤为突出, 增加临床上在抗感染治疗的难度。不同医院、不同时间, 细菌的分离和耐药性存在一定的差异, 全国细菌耐药监测网(Mohnarín)的数据显示, 2006—2012年CRAB分离率从23.4%上升至63%, 耐药形势严峻^[1]。为了解内蒙古自治区人民医院CRAB的分离情况和多重耐药性, 回顾性对比分析2015年1月—2017年6月分离出的729株CRAB和170株碳青霉烯类敏感鲍曼不动杆菌(CSAB), 结果如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

收集2015年1月—2017年6月就医患者中分离出的729株CRAB和170株CSAB(在1周内从同一标本中, 多次分离出同一种菌仅统计1次)。大肠埃希菌ATCC25922, 铜绿假单胞菌ATCC27853为药敏试验质控菌株, 结果均在控。

1.2 方法

细菌的分离培养按《全国临床检验操作规程》(第3版)进行^[2]; 判断标准按照美国临床和实验室标

准协会(CLSI)中M100-S23的标准执行^[3]; 细菌鉴定和药敏试验(MIC法)采用法国Bio-Merieux VITEK 2 Compact全自动细菌培养鉴定仪; 鲍曼不动杆菌对任何一种碳青霉烯类药物耐药判定为CRAB株, 敏感判定为CSAB。

1.3 统计学分析

采用Whonet 5.6统计软件进行分析数据, 差异显著性分析使用IBM SPSS Statistics 20软件, 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验进行耐药率比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRAB的病区和标本分布

729株CRAB的病区分布和标本来源分布结果, 见表1。病区来源主要为重症监护室(ICU)病房, 占1/3, 其次为神经内科、呼吸内科、神经外科和干部保健病房(占10.43%~17.28%), 其他病区小于2.19%。标本来源主要为痰液, 构成比达80.90%, 其次为尿液, 占5.90%(43株尿液标本包括中段尿18株, 导尿25株), 其他标本小于3.29%。

2.2 CSAB的的病区和标本分布

170株CSAB的病区分布和标本来源分布结果, 见表2。CSAB的病区来源主要为干部保健病房和神

表1 CRAB的的病区分布和标本来源分布

Tab. 1 CRAB the ward and specimen source distribution

科室	痰液	尿液	分泌物	血液	其他	合计	构成比/%
ICU病房	197	21	10	20	11	259	35.53
神经内科	120	2	2	1	1	126	17.28
呼吸内科	72	8	2	0	24	106	14.54
神经外科	88	1	1	0	1	91	12.48
干部保健病房	66	5	2	1	2	76	10.43
普外科	9	1	0	1	5	16	2.19
儿科	6	0	1	0	1	8	1.10
骨科	1	0	6	0	1	8	1.10
肾内科	7	1	0	0	0	8	1.10
心内科	7	1	0	0	0	8	1.10
其他	17	3	0	0	3	23	3.16
合计	590	43	24	23	49	729	100
构成比/%	80.90	5.90	3.29	3.16	6.72		

表2 CSAB的的病区分布和标本来源分布

Tab. 2 CSAB ward and specimen source distribution

科室	痰液	尿液	分泌物	血液	其他	合计	构成比/%
干部保健病房	31	2	2	0	0	35	20.59
神经外科	30	1	0	0	2	33	19.41
神经内科	12	2	0	0	0	14	8.24
ICU病房	10	0	0	1	0	11	6.47
肾内科	3	7	0	0	0	10	5.88
肿瘤内科	10	0	0	0	0	10	5.88
呼吸内科	7	1	0	0	1	9	5.29
泌尿外科	0	9	0	0	0	9	5.29
普外科	3	1	0	1	1	6	3.53
心内科	4	0	0	2	0	6	3.53
其他	13	6	3	2	3	27	15.88
合计	123	29	5	6	7	170	100
构成比/%	72.35	17.06	2.94	3.53	4.12		

经外科(占19.41%~20.59%), 其他病区小于8.24%; 从ICU病房分离CSAB只占6.47%(11/170), 而从重症监护室(ICU)病房分离CRAB高达35.53%(259/729), 二者比较差异有显著性($\chi^2=50.122$, $P=0$)。标本来源主要为痰液, 构成比72.35%, 其次为尿液, 占17.06%(29株尿液标本包括中段尿27株, 导尿2株), 其他标本构成比小于3.53%。

2.3 CRAB的分离率

全院CRAB的分离率为81.09%(729/899), 其中ICU病房、神经内科、呼吸内科、神经外科、干部保健病房和普外科CRAB的分离率分别为95.93%(259/270)、90.00%(126/140)、92.17%(106/115)、73.39%(91/124)、68.47%(76/111)和72.33%(16/22); 心内科和肾内科CRAB的分离率相对较低, 分别为57.14%(8/14)和44.44%(8/18)。

2.4 CRAB和CSAB的抗菌活性比较

12种抗菌药物对729株CRAB和170株CSAB的抗菌活性结果比较(表3)。CRAB对左氧氟沙星中介的比率60.08%; CSAB对头孢曲松中介的比率67.06%。CRAB除对左氧氟沙星的耐药率为36.76%, 对复方磺胺甲噁唑的耐药率为66.67%外, 对其他10种抗菌药物的耐药率大于92.04%; CSAB对所有12种抗菌药物的耐药率小于15.88%。CSAB对12种抗菌药物的耐药率均低于CRAB, 且差异有显著性($P<0.05$)。

3 讨论

自1991年美国首例CRAB报道以来, 世界各地陆续出现此类菌株^[4]。鲍曼不动杆菌对亚胺培南耐药, 主要原因在于其产生一种 β -内酰胺酶即ARI-1, 可水解碳青霉烯类药物。细菌外膜蛋白OprD2是亚胺培南进入菌体的特异性通道, 该蛋白的表达降低或缺失,

会使亚胺培南在菌体内达不到有效药物浓度, 是引起细菌对亚胺培南耐药的主要原因^[5]。不同机构、不同时间CRAB的检出率可能不同, 本文结果CRAB的分离率为81.09%, 略低于王晓艳^[6]报道的86.4%(痰液的构成比为60.7%), 高于王广洲^[7]报道的41.67%(痰液的构成比为67.06%); 高于张琪^[8]报道的52.3%(痰液的构成比未报到)。相同时间, 不同病区间CRAB的分离率也有差距, 本文ICU病房CRAB分离率最高为95.93%, 肾内科只有44.44%。由表1~2知, 从ICU病房检出CRAB的菌株数最多, 构成比高达35.53%, 但检出CSAB的菌株数较少, 构成比只有6.47%, 二者比较差异有显著性($P<0.05$)。CRAB检出的病区构成比, 除ICU病房较高外, 其次为神经内科、呼吸内科、神经外科和干部保健病房(10.43%~17.28%), 与张春玲^[9]和林家福^[10]报道的结果相似。CRAB的标本来源主要为痰液, 构成比为80.90%, 略高于王广洲^[7]和林家福^[10]报道的67.06%和74%。痰液是CRAB的最主要标本来源, 与患者长期进行气管插管、呼吸机等医疗侵入性诊疗操作及该类细菌易在呼吸道定植生长有关^[11-12]。其次尿液标本占5.90%, 原因是ICU、神经内科、呼吸内科、神经外科和干部保健病房是CRAB主要分离病区, 这些病区大多数患者的年龄高, 病情严重, 卧床时间长, 尿管插管频率多, 易感染鲍曼不动杆菌, 该菌为临床院内感染的主要致病菌之一。

由表3可知, CRAB耐药率较高, 除对左氧氟沙星和复方磺胺甲噁唑的耐药率分别为36.76%和66.67%外, 对其他10种抗菌药物的耐药率大于92.04%; 而CSAB耐药率较低, 对所有12种抗菌药物的耐药率小于15.88%。CSAB对12种抗菌药物的耐药

表3 12种抗菌药物对729株CRAB和170株CSAB的抗菌活性比较
Tab. 3 12 kinds of antibiotics of 729 strains of CR-170 strains of CSAB and antibacterial activity

抗生素名称	CRAB			CSAB			χ^2 值	P值
	受检株数/株	耐药率/%	敏感率/%	受检株数/株	耐药率/%	敏感率/%		
哌拉西林	562	99.82	0	128	12.5*	77.34	574.124	0
氨苄西林/舒巴坦	729	92.04	0.14	170	9.41*	88.82	517.750	0
哌拉西林/三唑巴坦	562	98.04	0	128	3.13*	89.84	590.831	0
头孢他啶	726	99.59	0.14	170	7.65*	79.41	793.784	0
头孢曲松	729	99.59	0	170	9.41*	23.53	777.717	0
头孢吡肟	728	99.45	0	170	8.24*	87.65	783.096	0
亚胺培南	729	100	0	170	0*	100	899.000	0
庆大霉素	729	93.14	5.35	170	10*	88.24	540.340	0
妥布霉素	728	92.17	7.55	170	7.65*	92.35	537.778	0
环丙沙星	729	99.59	0.41	170	12.35*	85.88	740.525	0
左氧氟沙星	729	36.76	3.16	170	8.82*	90.00	48.601	0
复方磺胺甲噁唑	726	66.67	33.33	170	15.88*	84.12	142.903	0

注: 耐药率与敏感率合计不足100%的值为中介, 在药敏试验中, 由于厂家调整过抗菌药物的种类, 故受检株数可能不同, “*” CSAB的耐药率与CRAB耐药率比较, $P<0.05$ 为差异有显著性

率均低于CRAB,且差异有显著性($P<0.05$)。CRAB对左氧氟沙星的耐药率、中介的比率和敏感率分别为36.76%、60.08%和3.16%,与张春玲^[9]报道的39.4%、54.5%和6.1%相近,但与既往报道^[13]2009—2013年的结果87.2%、10.9%和1.9%发生较大的变化,值得一提的是,中介的比率从10.9%提高到60.08%;可能原因,是近年来左氧氟沙星使用量降低,致CRAB对左氧氟沙星耐药性逐渐向敏感性过度。CSAB对头孢曲松的耐药率、中介的比率和敏感率分别为9.41%、67.06%和23.53%,与既往报道^[13]2009-2013年的结果40.1%、53.4%和6.5%有较大的变化,CSAB对头孢曲松中介的比率有所提高,耐药率降低较大,敏感性增高较大,可能与近年来加强院内感染的管理有关。

CRAB从ICU病区检出率高的原因,一方面由于患者基础疾病严重,免疫力低下,抗细菌定植或侵袭的能力较弱;另一方面长期入住ICU也使获得院内感染几率增加;此外,由于碳青霉烯类抗菌药物在ICU广泛使用,且使用疗程较长,易产生对碳青霉烯类耐药。分离出鲍曼不动杆菌前使用碳青霉烯类抗菌药物是诱导CRAB产生的危险因素^[14-15]。西班牙某项报道也发现碳青霉烯类抗菌药物的大量使用可引起CRAB感染爆发,而随着对于碳青霉烯类抗菌药物使用的限制能够使细菌耐药性降低^[16]。孙成栋^[17]报道,多重耐药鲍曼不动杆菌的感染与碳青霉烯类抗菌药物使用以及联合使用 ≥ 3 种的抗菌药物有关,差异有统计学意义($P<0.05$)。国外某些医院采取限制使用亚胺培南,对患者使用氨苄西林/舒巴坦治疗,采用多黏菌素冲洗伤口,加强监测,清洁环境,强化洗手等措施,使得该院根除耐亚胺培南的鲍曼不动杆菌达5年之久^[18]。因此,控制碳青霉烯类抗菌药物的使用对于预防CRAB的发生具有重要意义。针对CRAB,临床上必须在加强手卫生和环境清洁消毒工作的同时加强感染、定植气道管理和隔离措施的严格执行,才能有效降低CRAB等感染发生,保护患者安全^[19]。临床应合理使用抗菌药物,做好对CRAB感染患者的隔离和消毒;降低院内CRAB感染的患病率和病死率。

总之,对CRAB医院应加强管理和控制;实验室应及时检测和报告CRAB,定期监测其病区、标本来源分布和细菌的耐药性,做好耐药性的趋势分析,对特殊科室进行多重耐药菌的检出率变化分析。

参考文献

- [1] 杨莎,李春辉,徐放明.耐碳青霉烯类鲍氏不动杆菌医院感染危险因素的荟萃分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(21):5298-5300.
- [2] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute.Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Third Informational Supplement [S]. M100-S23, CLSI, 2013.
- [4] 宋彩虹.鲍曼不动杆菌多重耐药机制研究进展[J].国际检验医学杂志,2012,33(15):1856-1858.
- [5] 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.
- [6] 王晓艳,关仙花,马晨,等.综合医院病原菌分布及耐药性监测分析[J].陕西医学杂志,2015,44(11):1544-1547.
- [7] 王广洲,韩东升,汤惠,等.2011—2014年某院CRAB及MRSA菌株的临床分布及耐药分析[J].国际检验医学杂志,2015,36(11):1525-1527.
- [8] 张琪,程训民,沈继龙.碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌碳青霉烯酶和整合子的检测[J].中国抗生素杂志,2015,40(5):377-381.
- [9] 张春玲,陈慧红,牛津,等.碳青霉烯类抗菌药物耐药鲍氏不动杆菌分布和耐药基因检测[J].中华医院感染学杂志,2017,27(1):24-27.
- [10] 林家福,刘永芳,曾跃,等.耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌临床及药敏情况[J].中国抗生素杂志,2014,39(2):141-145.
- [11] 杨自副,陆琼慧,朱晓燕.某院2010年细菌耐药性监测结果[J].检验医学与临床,2012,30(22):2824-2826.
- [12] 虞洪斌.耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌感染分布监测与对策[J].浙江医学,2013,20(9):801-802.
- [13] 赵建平,周秀岚.对亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌的耐药性监测[J].中国综合临床,2014,30(5):472-474.
- [14] Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: A universal threat to public health[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32(2): 106-119.
- [15] 姜凤丽,董亚琳,刘冬,等.ICU耐碳青霉烯类抗菌药物鲍曼不动杆菌肺部感染危险因素分析[J].中国药房,2015,26(29):4077-4079.
- [16] Corbella X, Montero A, Pujol M, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38 (11): 4086-4095.
- [17] 孙成栋,李真,王燕,等.多药耐药鲍氏不动杆菌感染的危险因素与临床特征分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(2):4577-4579.
- [18] Urban C, Segal Maurer S, Rahal J J. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(12): 1268-1274.
- [19] 卢岩,张秀月,张智洁,等.从ICU病房MRSA和CRAB的连续5年监测数据看不同多重耐药菌应有不同的防控策略[J].中国微生态学杂志,2015,27(10):1163-1166,1173.