

• 临床检验研究论著 •

# 多重耐药鲍曼不动杆菌感染情况调查及耐药分析\*

黄健云<sup>1</sup>, 陈光辉<sup>1</sup>, 王 前<sup>2</sup>, 芮勇宇<sup>2</sup>, 林 俊<sup>1</sup>, 孙 红<sup>1</sup>, 李璐琳<sup>1△</sup>

(1. 南方医科大学附属小榄医院检验科, 广东中山 528415; 2. 南方医科大学附属南方医院检验科, 广州 510515)

**摘 要:**目的 了解该院多重耐药鲍曼不动杆菌感染及耐药情况, 并评价医院新管理措施的控制效果。方法 回顾性分析该院 2009 年 11 月至 2011 年 10 月期间 384 株鲍曼不动杆菌感染情况及耐药性特点, 以及医院新管理措施实行前后的比较分析。结果 该院多重耐药鲍曼不动杆菌检出率为 15.1%(58/384), 其中有 82.7%(48/58)分离自呼吸道标本, 科室分布以重症监护室(ICU)最多, 占 44.8%(26/58), 对美洛培南和亚胺培南的敏感性最高(93.1%和 94.8%), 其次是丁胺卡那霉素(46.6%), 其余均低于 10%。按年份分组比较分析显示该院执行新医院管理措施后多重耐药鲍曼不动杆菌的检出率由 25.8%(56/217)降到 1.2%(2/167), 差异具有统计学意义( $P<0.01$ ); 鲍曼不动杆菌对常见 7 种抗菌药物(头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星、环丙沙星、庆大霉素、丁胺卡那霉素和哌拉西林/他唑巴坦)敏感性显著提高( $P<0.01$ )。结论 医院新管理措施不但有效降低多重耐药鲍曼不动杆菌的感染率, 还提高了鲍曼不动杆菌对抗菌药物的敏感性, 值得进一步推广和加强。

**关键词:** 鲍氏不动杆菌; 多重耐药性; 医院感染控制; 医院管理

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.16.002

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)16-1923-02

## Survey on multi-resistant *Acinetobacter baumannii* infection and analysis of drug susceptibility\*

Huang Jianyun<sup>1</sup>, Chen Guanghui<sup>1</sup>, Wang Qian<sup>2</sup>, Rui Yongyu<sup>2</sup>, Lin Jun<sup>1</sup>, Sun Hong<sup>1</sup>, Li Lulin<sup>1△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory of Xiaolan Hospital Affiliated to South Medical University, Zhongshan, Guangdong 528415, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Nanfang Hospital Affiliated to South Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the infection of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* and evaluate the efficiency of infection control program which performed in the hospital. **Methods** The survey was conducted over a period of 24 months between Nov 2009 and Oct 2011 in the hospital. A total of 384 of *A. baumannii* strains were isolated. The infection rates before and after the implementation of new infection control managements were compared. **Results** The detection rate of multi-resistant *A. baumannii* among all the isolated strains is 15.1%(58/384), 82.7%(48/58) of them were isolated from respiratory tract specimens, while 44.8%(26/58) were from intensive care unit(ICU). Isolates of *A. baumannii* were the most sensitive to meropenem and imipenem(93.1% and 94.8%, respectively), and amikacin for the next(46.6%). The sensitive rates of the isolates to the other antibiotics were lower than 10%. The infection rate of multi-resistant *A. baumannii* was decreased from 25.8%(56/217) to 1.2%(2/58) after the implementation of new infection control managements( $P<0.01$ ). Meanwhile, the sensitive rates of the *A. baumannii* isolates to seven regular antibiotics(cefazidime, cefepime, levofloxacin, ciprofloxacin, gentamicin, amikacin, piperacillin/tazobactam) were significantly increased( $P<0.01$ ). **Conclusion** The infection control program in the hospital was effective not only in decreasing the infection rate of multi-resistant *A. baumannii*, but also in increasing the sensitive rates to the regular antibiotics. It is worthy to be applied widely.

**Key words:** *acinetobacter baumannii*; multiresistance; hospital infection control; hospital management

近 20 年来, 鲍曼不动杆菌已成为仅次于铜绿假单胞菌引起医院感染的非发酵革兰阴性杆菌。感染通常见于免疫力低下的患者, 尤其是 ICU 的患者, 表现为呼吸器相关性肺炎、尿路感染、败血症、软组织感染、腹部感染以及中枢神经系统感染。其感染危险因素有: 呼吸器依赖、中央血管导管插入术、气管切开术、机械通气、肠内喂养和使用第三代头孢菌素、氟喹诺酮或碳青霉烯类广谱抗菌药物治疗等<sup>[1]</sup>。鲍曼不动杆菌在世界范围内引起了很多暴发流行, 其耐药性也在不断增加。鲍曼不动杆菌尤其是多重耐药的鲍曼不动杆菌在欧洲、北美、阿根廷、巴西、中国内地、台湾地区、香港地区、日本和韩国等国家和地区都曾引起流行<sup>[2-5]</sup>。多重耐药鲍曼不动杆菌也成为医院感染控制的主要指标之一<sup>[6]</sup>。本院自 2010 年 11 月起实行医院新管理措施, 为了解本院鲍曼不动杆菌感染情况和评价新管理措施执行后的效果, 本文对本院 2009 年 11 月至 2011 年 10 月多重耐药鲍曼不动杆菌感染情况进行回顾性调查分析。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 菌株来源** 2009 年 11 月至 2011 年 10 月本院门诊及住院患者的各类送检标本(剔除同一患者相同部位的重复菌株)中分离鉴定的鲍曼不动杆菌, 共 384 株, 标本包括痰液及支气管吸出物、血液、尿液、伤口分泌物及脓液等。

**1.1.2 质控菌株** 大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853 和金黄葡萄球菌 ATCC25923 购自中国药品生物制品检定所。

**1.1.3 主要仪器** BACT/ALERT 3D 全自动血培养仪(法国梅里埃); VITEK-2 细菌鉴定药敏分析仪(法国梅里埃公司)。

**1.1.4 主要试剂** VITEK-2 细菌鉴定药敏分析仪配套的 GN(革兰阴性菌)鉴定卡及 AST-GN09 非发酵菌药敏卡。补充药敏纸片为: 多粘菌素 B、米诺环素、头孢哌酮/舒巴坦和替卡西林/克拉维酸购自英国 Oxoid 公司。哥伦比亚血平板、麦康凯

\* 基金项目: 中山市医学科研基金项目(N0:2009063)。△ 通信作者, E-mail: lilulin1888@163.com。

平板和 MH 平板购自广州迪景有限公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 细菌鉴定及药敏试验** 采用 VITEK-2 细菌鉴定药敏分析仪对临床分离的鲍曼不动杆菌进行生化鉴定及药敏试验。对多重耐药的鲍曼不动杆菌进行补充药敏试验(K-B 法)。

**1.2.2 新的医院管理措施**(2010 年 11 月起严格执行) (1) 医院管理由“二级甲等”医院管理转变成“三级甲等”医院管理(创三甲);引进人材,充实医护队伍;加强全体医务人员医院感染控制知识培训考核;加大医院感染控制经费的投入,如购买大量手干速消毒液和医疗器械消毒设备等。(2)积极响应卫生部《2010 年“优质护理服务示范工程”活动方案》,2010 年 8~11 月神经内科、神经外科、呼吸内科、ICU 等 14 个临床科室先后成为“优质护理服务病区”。

**1.2.3 标本送检情况** 2010 年与 2011 年医院门诊就诊人次和出院患者数相仿,院感患者标本送检率和使用抗菌药物患者标本送检率相仿。

**1.2.4 统计学处理** 采用 WHONET 5.5 软件进行细菌耐药性分析。应用 SPSS 13.0 统计软件进行卡方检验分析。

## 2 结果

**2.1** 2009 年 11 月至 2010 年 10 月鲍曼不动杆菌感染情况 于 2009 年 11 月至 2010 年 10 月共分离出鲍曼不动杆菌 217 株,其中多重耐药鲍曼不动杆菌为 56 株,占总菌株数的 25.8%(56/217)。鲍曼不动杆菌在各科室分布以重症监护室(ICU)和呼吸内科最多,主要来源于呼吸道标本(74.2%),其次为伤口分泌物标本;其多重耐药菌株主要来源于呼吸道标本(82.1%),主要分布于重症监护室和神经内科(46.4%和 25.0%),其在神经内科、重症监护室与神经外科均有较高的检出率,分别为 60.9%、76.5%和 77.8%。多重耐药鲍曼不动杆菌对常用 8 种抗菌药物的药敏分析结果显示:对美洛培南和亚胺培南的敏感性最高(93.1%、94.8%),其次是丁胺卡那霉素(46.6%),其余均低于 10%。

**2.2** 2010 年 11 月至 2011 年 10 月鲍曼不动杆菌感染情况 于 2010 年 11 月至 2011 年 10 月共分离出鲍曼不动杆菌 167 株,其中多重耐药鲍曼不动杆菌为 2 株,占总菌株数的 1.2%(2/167)。鲍曼不动杆菌在各科室分布以呼吸内科和儿科最多,主要来源于呼吸道标本(77.8%)。多重耐药鲍曼不动杆菌 2 株均分布于呼吸内科,且均来源于呼吸道标本。鲍曼不动杆菌对常用 7 种抗菌药物的药敏分析结果显示:对美洛培南和亚胺培南的敏感性为 100%,对头孢他啶、左氧氟沙星、环丙沙星、丁胺卡那霉素和哌拉西林/他唑巴坦敏感性均在 90%以上。

## 3 讨论

鲍曼不动杆菌已成为仅次于铜绿假单胞菌引起医院感染的非发酵革兰阴性杆菌,多重耐药鲍曼不动杆菌也成为医院感染控制的主要指标之一<sup>[7]</sup>。近年来,鲍曼不动杆菌的临床感染逐渐增多,其耐药菌株亦有逐年上升的趋势<sup>[8]</sup>。本研究回顾性分析本院两年(2009 年 11 月至 2011 年 10 月)的鲍曼不动杆菌感染情况,2009 年 11 月至 2010 年 10 月多重耐药鲍曼不动杆菌检出率为 25.8%(56/217),与中国 14 所教学医院细菌耐药性监测报道的结果(22.8%~72.7%)一致<sup>[8]</sup>。2010 年 11 月至 2011 年 10 月多重耐药鲍曼不动杆菌检出率为 1.2%(2/167),可见本院执行新管理措施后多重耐药鲍曼不动杆菌的检出率显著下降( $P<0.01$ )。鲍曼不动杆菌及其多重耐药菌株的科室分布特点,与既往报道相似<sup>[9]</sup>。鲍曼不动杆菌感染以 ICU、呼吸内科构成比最高,而多重耐药鲍曼不动杆菌主要分布于 ICU、神经外科和神经内科。ICU、神经外科和神经内科多为危重患者,气管内插管、呼吸机及各种介入导管使用频率较高,住院时间长且免疫功能低下,往往联合应用广谱抗菌药

物时间较长,是造成鲍曼不动杆菌多重耐药率增加的可能原因<sup>[10]</sup>。新管理措施实施后,鲍曼不动杆菌对常见 7 种抗菌药物(头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星、环丙沙星、庆大霉素、丁胺卡那霉素和哌拉西林/他唑巴坦)敏感性显著提高( $P<0.01$ )。

医院的环境卫生、抗菌药物应用、交叉感染等可能是导致多重耐药鲍曼不动杆菌发生的重要原因。加强医院感染管理是降低多重耐药鲍曼不动杆菌发生的重要举措。本院在“创三甲”期间,从 2010 年 11 月起制定新的医院管理制度(三甲医院),并严格实施每一项工作,从环境卫生、手卫生、消毒隔离、抗菌药物应用管理、护理工作等进行一系列改革和加强,尤其是护理管理改革:本院积极响应卫生部《2010 年“优质护理服务示范工程”活动方案》,对护理工作模式进行改革。调查发现,在医院感染控制方面,护理管理者不但重视各级护士和实习生的医院感染控制知识培训,还对患者、家属、陪护人员、清洁工进行宣传教育。他们非常重视手卫生依从性,每个病房均配有干速消毒液。医疗机构中医务人员手上携带的细菌已成为医院感染的主要致病源,这些病原体不仅可从已感染伤口或引流伤口处获得,还可从正常、完整的皮肤区域获得,手的清洗和消毒是防止医院感染的最重要措施之一,良好的手卫生能减少 30% 的医院感染<sup>[11]</sup>。为检验医院管理改革及其改革措施执行后能否降低多重耐药鲍曼不动杆菌的发生,进行统计学分析医院新管理措施执行前后 1 年期间,多重耐药鲍曼不动杆菌检出率由医院管理改革前的 25.8%(56/217)降至改革后的 1.2%(2/167),差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。鲍曼不动杆菌敏感菌株数两年结果相近,但多重耐药鲍曼不动杆菌减少 54 株。多重耐药菌株在不同标本来源分析显示,新管理措施执行后只在检出 2 株多重耐药鲍曼不动杆菌,且均来自呼吸内科的痰标本。提示加强环境卫生、消毒隔离和手卫生依从性,能有效减少因手卫生、环境、空气、器械等造成的鲍曼不动杆菌污染或交叉感染。欧美和中国的多项病原菌流行病学监测资料显示多重耐药鲍曼不动杆菌检出率逐年上升,耐药率不断升高<sup>[8]</sup>。而本院调查结果显示了 2010 年 11 月执行新医院管理制度以来对控制多重耐药鲍曼不动杆菌感染的有效性。很多重患不是死于基础疾病,而是死于医院感染。积极地预防、治疗和综合管理,控制多重耐药菌的播散,对降低医院感染率、挽救患者生命有着重要意义。医院感染不但增加医务人员的工作量,降低床位的周转率,减少医院的业务收入,还增加患者负担,并对患者造成生命威胁。有研究显示一起严重的外科手术部位感染、下呼吸道感染和血液感染,医院所要花费的费用可能超过用作手卫生消毒剂的全年预算<sup>[12]</sup>。调查分析显示本院医院管理改革带来了巨大的社会效益和经济效益。

此外,医院感染控制管理是一项系统工程,它牵涉各个方面,包括各职能部门、临床科室、供应室、微生物室、药剂科室等,是医院管理的重要内容之一,其成绩好坏直接影响医疗质量和医疗安全。本调查研究籍本院“创三甲”机遇和积极响应卫生部《2010 年“优质护理服务示范工程”活动方案》及医院感染控制管理制度得以完善和切实落实,回顾性分析了医院管理改革后鲍曼不动杆菌检出率和耐药性的改变,调查结果显示,本院医院新管理措施不但有效降低多重耐药鲍曼不动杆菌的感染率,还提高了鲍曼不动杆菌对抗菌药物的敏感性。可以推测,更加系统、全面的医院管理改革将是控制医院感染和降低细菌耐药性的主要途径。

## 参考文献

- [1] Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings[J]. *Intensive* (下转第 1927 页)

CCP 抗体表达水平比不携带疾病单元型的患者的明显增高<sup>[11]</sup>。他们还发现 PADI4 疾病单元型与 RA 早期抗 CCP 抗体表达量增高有关。这就暗示着 PADI4 的表达影响了 RA 的早期发病过程。

本组发现 RA 血液中 PADI4 与 RF 以及 PADI4 与抗 CCP 抗体有显著的相关性,由此推测在 RA 变得更严重并转化慢性病过程中,PADI4 和它所催化的瓜氨酸化反应与该过程中的自身免疫反应有关。Takizawa 等<sup>[11]</sup>利用重组 PADI4 蛋白进行 ELISA 实验,在 50% 的 RA 患者体内存在大量的抗 PADI4 抗体,暗示在一些 RA 患者中 PADI4 是一种自身抗原。

在临床实践中抗 CCP 抗体和 RF 广泛用来诊断 RA,据报道血液中抗 CCP 抗体和 RF 水平与 RA 患者的关节腐烂和畸形有关<sup>[12-13]</sup>。增加的 PADI4 水平还与 RF 和 RA 明显相关,说明 PADI4 的表达和 RA 的临床表现相关,当然这还需要更多关于滑膜液 PADI4 水平和关节畸形 X 线资料的研究。Amo 等<sup>[13]</sup>报道具有较高抗 CCP 抗体水平的 RA 患者血清中 CRP 升高,并有更严重的放射性损害,患者抗 CCP 抗体水平和血清中 CRP 值有明显的相关性。他们的结果符合本组关于 RA 患者滑膜液抗 CCP 和血清 CRP 明显相关的发现。

Vossenaar 等<sup>[4]</sup>表明在关节炎鼠和人的关节炎过程中,滑膜液抗原的瓜氨酸可能是一个普遍的过程。但是,本组只在 RA 中检测到 PADI4 水平的表达和 RF 有显著关联,而在 AS 和 OA 样本中没有检测到,这意味着 PADI4 参与 RA 的发病是通过不同的机制。

概括来说,本组在 RA 患者中检测到 PADI4 表达增加,在样本中发现 PADI4 水平和 RF 水平明显相关,也检测到 RA 患者滑膜 PADI4 的转录增加。这些结果符合在一些人群中 PADI4 和 RA 特异性相关的发现。

参考文献

[1] Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis[J]. Nat Genet, 2003, 34(4):395-402.

[2] Kang CP, Lee HS, Ju H, et al. Functional haplotype of the PADI4 gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in Koreans[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(1):90-96.

[3] Hoppe B, Haupl T, Gruber R. Detailed analysis of the variability of peptidylarginine deiminase type 4 in German patients with

rheumatoid arthritis; a case-control study[J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(2):R34.

[4] Vossenaar ER, Nijenhuis S, Helsen MM, et al. Citrullination of synovial proteins in murine models of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(9):2489-2500.

[5] Lundberg K, Nijenhuis S, Vossenaar ER, et al. Citrullinated proteins have increased immunogenicity and arthritogenicity and their presence in arthritic joints correlates with disease severity[J]. Arthritis Res Ther, 2005, 20(4):R458-467.

[6] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 885-891.

[7] van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis; a proposal for modification of the New York criteria[J]. Arthritis Rheum, 1984, 27:361-368.

[8] Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis; classification of osteoarthritis of the knee[J]. Arthritis Rheum, 1986, 29(9):1039-1049.

[9] Chang X, Yamada R, Suzuki A, Sawada T, et al. Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2005, 44(1):40-50.

[10] Seongwon Cha, Chan-Bum Choi, Tae-Un Han, et al. Association of Anti-Cyclic citrullinated peptide antibody levels with PADI4 haplotypes in early rheumatoid arthritis and with shared epitope alleles in very late rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(5):1454-1463.

[11] Takizawa Y, Sawada T, Suzuki A, Yamada RT, et al. Peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) identified as a conformation-dependent autoantigen in rheumatoid arthritis[J]. Scandinavian Journal of Rheumatology, 2005, 34(3):212-215.

[12] Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis; association with severity of disease in established RA[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(2):201-204.

[13] N. Del Val Del Amo, R. Ibanez Bosch, C. Fito Manteca, R. Gutierrez Polo, E. Loza Cortina, Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: Relation with disease aggressiveness[J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2006, 24(2):281-283.

(收稿日期:2011-12-08)

(上接第 1924 页)

Care Med, 2005, 31(5):649-655.

[2] Lee K, Ha GY, Shin BM, et al. Metallo-beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli in Korean Nationwide Surveillance of antimicrobial resistance group hospitals in 2003; continued prevalence of VIM-producing Pseudomonas spp. and increase of IMP-producing Acinetobacter spp. Diagn[J]. Microbiol Infect, 2004, 50(1):51-58.

[3] Liu SY, Lin JY, Chu C, et al. Integron-61 associated imipenem resistance in Acinetobacter baumannii isolated from a regional hospital in Taiwan[J]. Antimicrob Agents, 2006, 27(1):81-84.

[4] Naas T, Levy M, Hirschauer C, et al. Outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii producing the carbapenemase OXA-23 in a tertiary care hospital of Papeete, French Polynesia[J]. Clin Microbiol, 2005, 43(9):4826-4829.

[5] Yu YS, Yang Q, Xu XW, et al. Typing and characterization of carbapenem-resistant Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex in a Chinese hospital[J]. Med. Microbiol, 2004, 53 (Pt 7):653-656.

[6] 黄源春, 蔡应木, 王佩芬, 等. 某医院鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌耐药性监测[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(13):1432-1433.

[7] 郭宇航, 王勇, 周薇薇, 等. 鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8):889-900.

[8] 张小江, 徐英春, 俞云松, 等. 2009 年中国 CHINET 鲍曼不动杆菌细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(6):441-446.

[9] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2007 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(5):325-332.

[10] 汪复. 多重耐药铜绿假单胞菌与鲍曼不动杆菌严重感染的防治策略[J]. 中华感染与化疗杂志, 2007, 7(3):230-232.

[11] 同俏静, 苏关美, 袁玉华. 手部卫生与医院感染的研究进展[J]. 中华医院管理杂志, 2004, 20(4):241-244.

[12] 邓双艳, 邵素琴. 护士在控制多重耐药菌播散中的作用[J]. 医学信息, 2010, 23(10):331.

(收稿日期:2011-12-08)