

single contaminated unit [J]. *Transfusion*, 2005, 45 (9): 1512-1517.

[12] McDonald CP, Colvin J, Smith R, et al. A novel method for the detection of bacteria in platelet concentrates utilizing oxygen consumption as a marker for bacterial growth [J]. *Transfus Med*, 2004, 14(6): 391-398.

[13] McDonald CP, Colvin J, Robbins S, et al. Use of a solidphase fluorescent cytometric technique for the detection of bacteria in platelet concentrates [J]. *Transfus Med*, 2005, 15(3): 175-183.

[14] Corless CE, Guiver M, Borrow R, et al. Contamination and sensitivity issues with a real-time universal 16S rRNA PCR [J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(5): 1747-1752.

[15] Schmidt M, Hourfar MK, Nicol SB, et al. FACS technology used in a new rapid bacterial detection method [J]. *Transfus Med*, 2006, 16(5): 355-361.

[16] Mohr H, Lambrecht B, Bayer A, et al. Basics of flow cytometry-based sterility testing of platelet concentrates [J]. *Transfusion*, 2006, 46(1): 41-49.

[17] Yazer MH, Triulzi DJ. Use of a pH meter for bacterial screening of whole blood platelets [J]. *Transfusion*, 2005, 45(7): 1133-1137.

[18] Yazer MH, Stapor D, Triulzi DJ. Use of the RQI test for bacterial screening of whole blood platelets [J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 133(4): 564-568.

[19] Vollmer T, Hinse D, Schottstedt V, et al. Inter-laboratory com-

parison of different rapid methods for the detection of bacterial contamination in platelet concentrates [J]. *Vox Sang*, 2011, 103(1): 1-9.

[20] Palavecino EL, Yomtavian RA, Jacobs MR. Bacterial contamination of platelets [J]. *Transfus Apher Sci*, 2010, 42(1): 71-82.

[21] Schmidt M, Karakassopoulos A, Burkhart J, et al. Comparison of three bacterial detection methods under routine conditions [J]. *Vox Sang*, 2007, 92(1): 15-21.

[22] Schmidt M, Hourfar MK, Nicol SB, et al. A comparison of three rapid bacterial detection methods under simulated real-life conditions [J]. *Transfusion*, 2006, 46(8): 1367-1373.

[23] Mohammadi T, Pietersz RN, Vandenbroucke-Grauls CM, et al. Detection of bacteria in platelet concentrates: comparison of broad-range real-time 16S rDNA polymerase chain reaction and automated culturing [J]. *Transfusion*, 2005, 45(5): 731-736.

[24] Dreier J, Vollmer T, Kleesiek K. Novel flow cytometry-based screening for bacterial contamination of donor platelet preparations compared with other rapid screening methods [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(8): 1492-1502.

[25] Brecher ME, Hay SN. Bacterial contamination of blood components [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(1): 195-204.

(收稿日期: 2012-09-11)

• 综 述 •

多重耐药菌医院内感染的研究现状及预防控制措施

王燕萍 综述, 阎琳晶 审校

(海南省农垦总医院, 海南海口 570311)

关键词: 交叉感染; 抗药性; 细菌; 预防; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 02. 027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)02-0189-03

近年来,随着抗菌药物、免疫抑制剂的应用和有创技术的开展,细菌的耐药性不断增强,普遍呈现出高度耐药、多重耐药的态势,多重耐药菌(MDRO)^[1],已经逐渐成为医院感染的重要病原菌。多重耐药(MDR)是指对下列 5 类抗菌药中 3 类或 3 类以上的抗菌药物耐药,5 类抗菌药包括头孢菌素类、碳青霉烯类、β-内酰胺酶抑制剂复合剂、氟喹诺酮类和氨基糖苷类;泛耐药(PDR)是指对现有的(或可获得的)所有抗菌药物耐药或对以上 5 类抗菌药物均耐药。

1 多重耐药菌医院感染的研究现状

多重耐药细菌的感染往往危及外科手术、移植、肿瘤化疗、重症监护及人免疫缺陷病毒(HIV)感染等住院患者,因缺乏有效的抗菌药物治疗,给临床治疗和医院感染的控制带来严峻挑战^[2]。感染病原菌常以革兰阴性菌为主,有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽芽食单胞菌,革兰阳性菌有金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌与白色假丝酵母菌、热带念珠菌等真菌,这些病原菌大都为多重耐药菌。要预防和控制这些病原菌在医院病房传播,必须开展多重耐药菌的目标性监测^[3],从而及时发现、早期诊断多重耐药菌感染患者和定植患者,采取有效措施,预防和控制多重耐药菌的传播。

2 耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)

耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRSCN),因其染色体 *mecA* 基因编码产生变异的低亲和力的青霉素结合蛋白 2a(PBP2a),造成该葡萄球菌对目前所有可用的 β-内酰胺类抗菌药物都耐药。

1961 年 Jevons 在英国首次发现 MRSA,20 世纪 60 年代中期扩展至欧洲许多国家及加拿大;70 年代末 MRSA 急剧增多遍及全球;80 年代后期已成为全球性的病原微生物。2006~2007 年 Mohnarin 监测结果显示^[4],MRSA 的检出率为 61.6%,2008 年 CHINET^[5] 的 MRSA 平均检出率为 55.9% (14.8%~77.5%)。中国上海市 1980 年前 MRS 仅占有金黄色葡萄球菌的 5%,但在 1985 年至 1986 年其上升至 24%,1992 年后达 50%~70%。不同医院检出率有较大的差异,2007 年全国 12 家医院监测的数据表明,MRSA 的检出率平均为 58.3%,检出率最高的医院达 80.4%^[6]。耐药范围日益扩大,耐药程度也日益严重,使得 MRSA 成为临床最关注的一类耐药菌。

MRSA 的耐药特征如果甲氧西林/苯唑西林耐药,不管体外药敏结果敏感与否,均应对全部 β-内酰胺类抗菌药报告耐

药,包括青霉素类、头孢类、含酶抑制剂的复合制剂、碳青霉烯类及单酰胺类抗菌药物,即使体外试验是敏感的,但应用后迅速表现耐药,致应用疗效不佳。MRSA 感染首选药物为糖肽类(万古霉素或替考拉宁等),由于万古霉素使用量大幅度增加,在 90 年代后期又出现了耐万古霉素 MRSA,开始表现为中介度耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VISA),美、英、德、意、韩国等相继报道检出了 VISA^[7]。美国疾病控制中心(CDC)在 2002 年 7 月正式公布第一株真正耐万古霉素葡萄球菌(VRSA)^[8]。2004 年美国报道了第 3 株 VRSA,并为美国感染性疾病控制中心确证^[9],引起医学界极大的关注和恐慌。慎用万古霉素是阻止其出现和蔓延的重要措施。

凝固酶阴性的葡萄球菌(CNS)广泛存在于自然界,属于人体正常菌群之一。在医院重症感染患者中,葡萄球菌感染占重要地位,近期国外院内获得性血流感染患者中凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌可占病原菌的 14%~30%;在外科伤口感染、化脓性关节炎中该类菌占 11%~50%;随着介入性操作的不断增加,MRCNS 感染率也在不断上升,MRCNS 医院感染已成为目前难以控制的感染^[10]。

3 耐万古霉素肠球菌(VRE)

肠球菌属于条件致病菌,与其他革兰阳性菌相比,具有更强的天然耐药性和易被诱导产生新的耐药性。VRE 已经成为医院感染的重要病原菌,可导致人体多脏器的感染,不仅可引起尿路感染、皮肤软组织感染,还可引起危及生命的腹腔感染、败血症、心内膜炎和脑膜炎等疾病,病死率达到 21.0%~27.5%。

1986 年,Uttley 等第一次报道在英国分离出耐万古霉素的屎肠球菌和粪肠球菌,此后,VRE 以出乎人们意料的速度蔓延至全世界大多数国家,1987 年在美国,1990 年在法国、西班牙、德国和南斯拉夫陆续都报道了分离出耐 VRE。到 2001 年美国 VRE 发生率达 15%左右,为全球之首,其他国家 VRE 在 5%左右。美国 2004 年对 670 家医院的耐药监测显示 VRE 位于医院耐药菌第 2 位^[11]。2006~2007 年 Mohnarin 报道耐万古霉素的粪肠球菌、屎肠球菌耐药率分别为 1.2%、3.2%。2008 年 CHINET 报道耐万古霉素的粪肠球菌、屎肠球菌耐药率分别为 0.4%、3.2%,监测结果显示 VRE 中屎肠球菌的耐药率远远高于粪肠球菌。

现已证实肠球菌对抗菌药物的多重耐药也可通过质粒接合传递给葡萄球菌和链球菌,其耐药性可以在革兰阳性球菌之间进行异质性表达和基因转移。不管是单独使用还是与其他抗菌药物联合使用,糖肽类抗菌药物已经成为治疗多重耐药的葡萄球菌、链球菌和肠球菌等革兰阳性菌感染的唯一方法。

4 产超广谱 β-内酰胺酶的肠杆菌科细菌(ESBLs)

ESBLs 主要由克雷伯菌属、大肠埃希菌和奇异变形杆菌等肠杆菌科细菌产生,对绝大多数青霉素类和头孢菌素类抗菌药物耐药,并扩展到能水解第三、四代头孢菌素以及单酰胺菌素类抗菌药物,质粒介导的 β-内酰胺酶,其水解活性能被 β-内酰胺酶抑制剂所抑制。由于它是质粒介导的耐药,可通过接合、转化和转导等形式在同种,甚至不同种细菌中进行耐药性的传播。

自从 1983 年首次报道在臭鼻克雷伯菌中发现 ESBLs 以来,迄今为止共发现 200 多种 ESBLs,最初以 TEM 型和 SHV 型最多见,后来陆续出现非 TEM 及非 SHV 型的 ESBLs 如 CTX 系列、PER-1、PER-2 及 OXA 系列酶等^[12]。根据编码基因同源性的不同,ESBLs 可分为 TEM 型、SHV 型、CIX-M 型、

OXA 型和其他型 5 类。ESBLs 细菌已在世界范围内广泛流行,不同的地区其流行的基因型也不相同,如在美国主要是 TEM-2、TEM-10 和 TEM-26,法国主要为 TEM-24、TEM-3 和 SHV-4,日本主要是 toho-2,韩国流行的主要是 SHV-12、SHV-2a 和 TEM-52,台湾主要为 CTX-M-3、SHV-12 和 SHV-5;我国主要是以 CIX-M 为主要基因型,不同亚型的酶也呈区域分布,如北京和上海以 CTX-M-3 型为常见,广州以 CTX-M-9、13、14 型为主。

ESBLs 检出率随国家、地区、医院规模、病区等不同情况而有很大区别。在美国肠杆菌科细菌 ESBLs 的检出率为 0%~25%,欧洲各国的检出率有所不同,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌 ESBLs 的检出率从 1%~5%(北欧地区如德国)到 39%~47%(东欧地区如俄罗斯等)不等;我国 2007 年的监测资料提示 55%的大肠埃希菌和 44.9%的克雷伯菌产 ESBL^[13]。ESBLs 细菌检出率有逐年上升趋势,有文献回顾性分析 1998~2006 年大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌 ESBLs 检出率平均为 32.8%和 23.5%,但产 ESBLs 检出率从 1998~2006 年之间,大肠埃希菌从 4.1%升至 52.1%,肺炎克雷伯菌从 12.9%上升至 36%^[14]。在非发酵细菌中,铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的 ESBLs 的检出率也在不断出现上升。

如确诊为产 ESBL 菌株,不管体外药敏试验的结果如何,均提示其对所有青霉素类、头孢菌素和氨基糖苷类^[15]。临床观察发现肠杆菌科细菌对 β-内酰胺类药物(包括青霉素类、头孢菌素类和氨基糖苷)耐药,但对碳青霉烯类和头霉素类药物敏感,对酶抑制剂也敏感。这就大大限制了临床医师选择抗菌药物的范围。对于产 ESBLs 细菌的严重感染的治疗选用碳青霉烯类,轻度或中度可选择酶抑制剂复合药物如哌拉西林/三唑巴坦等或根据药敏结果选择其他类抗菌药物。

5 泛耐药鲍曼不动杆菌(PDRAB)

鲍曼不动杆菌是一种不发酵糖类的革兰阴性杆菌,在医院的环境中分布很广且可长期存活,是临床常见的条件致病菌。该菌主要引起呼吸道感染,其引起的感染以医院获得性肺炎为主^[16],也可引发菌血症、泌尿系感染、继发性脑膜炎、手术部位感染、呼吸机相关性肺炎等。鲍曼不动杆菌对危重患者和 ICU 中的患者威胁很大,许多医院有多重耐药鲍曼不动杆菌局部爆发的报道,Borgmann 等^[17]报道了产金属酶的多重耐药鲍曼不动杆菌通过手术室的传播引起的爆发。目前耐碳青霉烯类的鲍曼不动杆菌发展很快,也出现了“全耐药”的鲍曼不动杆菌^[18],这都给临床治疗带来了非常棘手的问题。

鲍曼不动杆菌的耐药机制非常复杂,包括产生多种 β-内酰胺酶、氨基糖苷类药物修饰酶、外膜蛋白的丢失或膜孔蛋白的缺损、青霉素结合蛋白的改变和泵出机制等,其中以产生 β-内酰胺酶为主要机制。鲍曼不动杆菌对抗菌药物的耐药率较高,且多重耐药,有逐年上升的趋势。国外的一些权威专家认为,多重耐药的不动杆菌和铜绿假单胞菌比耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐万古霉素的肠球菌问题菌更为严重,因为前两者中有些克隆已获得水解酶,这些克隆菌株将耐除了粘杆菌素以外的抗菌药物。多重耐药的鲍曼不动杆菌的治疗以亚胺培南/西司他汀和 β-内酰胺酶抑制剂作为第一线药物;对耐亚胺培南鲍曼不动杆菌选用头孢哌酮/舒巴坦+左氧氟沙星+阿米卡星联合治疗;对重症、多重耐药、尤其是全耐药的鲍曼不动杆菌的治疗常需联合用药,亚胺培南联合妥布霉素或阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦与阿米卡星联合;或头孢他啶、氟喹诺酮类联合阿米卡星治疗,多黏菌素 B、亚胺

培南和利福平三者间有协同杀菌作用^[19]。因此,为减少细菌抗菌药物的选择性压力,延缓耐药性的产生,临床医师在治疗鲍曼不动杆菌感染时应根据临床情况及药敏试验结果合理选用抗菌药物,必要时联合用药,对临床预防和治疗鲍曼不动杆菌感染十分重要。

6 泛耐药铜绿假单胞菌(PDRPA)

铜绿假单胞菌广泛存在于自然界、医院环境及人体皮肤,为条件致病菌。该菌除引起伤口感染、脓肿、烧伤后感染、菌血症、泌尿系感染外,还可以在住院患者中,尤其在重症监护病房(ICU)中引起院内感染,成为最主要的医院感染病原菌。2004 年全国细菌耐药性监测网调查显示:铜绿假单胞菌的分离率为 10.3%,仅次于大肠埃希菌而居第 2 位。

铜绿假单胞菌的耐药机制十分复杂,通常包括产 β -内酰胺酶、外膜通透性降低、氨基糖苷类钝化酶、主动外排泵过度表达及作用靶位的改变等多种机制,细菌能够通过不同的机制对各类抗菌药物产生耐受性,导致治疗的失败。产 β -内酰胺酶是铜绿假单胞菌耐药的主要原因之一,目前,国内累计查出 β -内酰胺酶基因各种类型有:TEM、SHV、OXA-2 群、OXA-10 群、CARB、PER、VEB、GES、IMP、VIM、DHA 等^[20]。铜绿假单胞菌多重耐药菌所致严重感染可选用的有效药物不多,碳青霉烯类与阿米卡星对部分菌株有活性,多粘菌素作用最强,但已出现少数耐药株,此时抗菌药物联合治疗成为唯一的选择,多粘菌素 B+亚胺培南作为首选药物。

7 控制耐药菌播散的措施

多重耐药菌引起的医院感染是评价医院预防控制措施和合理应用抗菌药物的一项重要卫生学指标^[21]。因此,要加强对多重耐药菌的医院感染管理,有效预防和控制多重耐药菌在医院内的传播。

7.1 临床医师在应用抗菌药物时应严格遵循国家《抗菌药物临床应用指导原则》。

7.2 开展多重耐药菌目标性监测,是目前减少细菌耐药性、控制医院感染的有力措施。

7.3 严格实施隔离措施 隔离防护措施是多重耐药菌医院感染控制工作的关键,患者连续 3 次标本培养未发现细菌生长,方可解除隔离。

7.4 开发抗耐药新药,灭活破坏耐药基因,开发具有新型化学结构、新作用机制、新作用靶位的药物是克服细菌耐药性的有效途径。

7.5 加强对医护人员的教育和培训,定期对全院医护人员开展有关多重耐药菌感染,预防、控制措施等方面的知识培训。强化医护人员对多重耐药菌医院感染控制工作的重视,掌握并实施预防和控制多重耐药菌传播的策略和措施。

总之,耐药基因经过传代、转移、扩散以及不断变异可通过多种机制及其相互作用形成复杂的耐药性。耐药基因在不同菌株间传播是导致耐药性播散和难以预测的重要原因。控制多重耐药菌株流行应在查清原因的基础上,有针对性地采取综合措施。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部. 卫办公室医发[2008]130 卫生部办公厅

关于加强多重耐药菌医院感染控制工作的通知[Z]. 北京:中华人民共和国卫生部,2008.

- [2] Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century—a clinical super-challenge[J]. N Engl J Med, 2009, 360(5): 439-443.
- [3] 黄相宁,刘华. 重症监护病房病原菌类型分布及耐药性分析[J]. 川北医学院学报, 2008, 23(4): 386-388.
- [4] 王进,肖永红, Mohnarin 2006~2007 年度报告: 格兰阳性菌耐药监测结果[J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33(10): 592-596.
- [5] 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2008 年 CHINET[J]. 中国感染与化学杂志, 2009, 9(5): 321-329.
- [6] 朱德妹,胡付品,汪复,等. 2007 年中国 CHINE 葡萄球菌属耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(3): 168-171.
- [7] CDC. Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin—Illinois, 1999[J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2000, 48(51): 1165-1167.
- [8] Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, et al. Vancomycin resistant Staphylococcus aureus in the United States, 2002—2006[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(5): 668-674.
- [9] CDC. Brief report: vancomycin-resistant Staphylococcus aureus—New York, 2004[J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2004, 53(15): 322-323.
- [10] 黄淑莹,左亚沙,容伯芬,等. 医务人员手 MRSA、MRcNS 带菌状况研究[J]. 国际医药卫生导报, 2007, 13(3): 77-79.
- [11] Diekema DJ, Boots Miller BJ, Vaughn TE, et al. Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States hospitals[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(1): 78-85.
- [12] Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update[J]. Clin Microbiol Rev, 2005, 18(4): 657-686.
- [13] 卓超,苏丹虹,朱德妹,等. 2007 年 CHINET 大肠埃希菌和克雷伯菌属耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(3): 185-188.
- [14] 边锋芝,苑广盈. 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌超广谱 β -内酰胺酶的检测和耐药性监测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(6): 484-486.
- [15] 倪语星,王金良,徐英春,等. 抗微生物药物敏感性试验规范[M]. 2 版. 上海:上海科学技术出版社, 2009.
- [16] 江涛,罗永艾. 医院获得性鲍曼不动杆菌肺炎的临床调查[J]. 中国医院感染学杂志, 2002, 12(4): 265-267.
- [17] Borgmann S, Wolz C, Grbner S, et al. Metallo-beta-lactamase expressing multi-resistant Acinetobacter baumannii transmitted in the operation are[J]. J Hosp Infect, 2004, 57(4): 308-315.
- [18] 董晓勤,张红河,周田美,等. 危重病房耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌同源研究[J]. 中国抗生素杂志, 2007, 19(1): 56-58.
- [19] Yoon J, Urban D, Tertian C, et al. In vitro double and triple synergistic of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug resistant Acinetobacter baumannii[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(3): 753-757.
- [20] 糜祖煌,秦玲. 国内 2003~2007 年铜绿假单胞菌耐药相关基因研究进展[J]. 现代实用医学, 2008, 20(6): 413-415.
- [21] 李星军,李艳,刘敏,等. 医院感染多重耐药菌的回顾性分析[J]. 襄樊职业技术学院学报, 2008, 7(2): 22-24.

(收稿日期:2012-10-09)