

• 经验交流 •

# 耐亚胺培南鲍曼不动杆菌的耐药性分析

张芸燕, 郭 勇<sup>△</sup>

(江苏省苏州市中医医院检验科, 江苏苏州 215000)

**摘要:**目的 了解耐亚胺培南的鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物及新药替加环素的耐药情况, 指导临床合理用药。方法 选取该院 2012 年分离的耐亚胺培南的鲍曼不动杆菌分离株, 通过药敏试验分析这些菌株对 17 种常见抗菌药物和新药替加环素的耐药性。结果 共分离到 46 株耐亚胺培南鲍曼不动杆菌。从标本类型来看, 耐亚胺培南鲍曼不动杆菌在痰液标本中分布最多 [44 株 (95.6%)], 从科室来看, 在 ICU 分布最多 [34 株 (74.0%)]. 46 株耐亚胺培南鲍曼不动杆菌对替加环素和米诺环素耐药率较低, 分别为 10.9% 和 28.3%, 其次是妥布霉素和左氧氟沙星, 分别为 37.0% 和 63.0%, 其余 14 种常用抗菌药敏的耐药率均超过 95% 以上。结论 该院耐亚胺培南鲍曼不动杆菌对大多数种类的抗菌药物均有较高的耐药性, 对替加环素敏感性高, 临床上应严格按照科学的用药方案使用抗菌药物, 防止耐药菌的进一步产生和院内传播。

**关键词:** 鲍曼不动杆菌; 替加环素; 耐药谱; 感染; 合理用药

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.11.051

文献标识码: B

文章编号: 1673-4130(2014)11-1489-02

鲍曼不动杆菌是一种非发酵糖类的革兰阴性杆菌, 广泛分布于水、土壤、医院环境和人体皮肤表面, 是临床常见的条件致病菌, 也是医院感染的主要病原菌之一<sup>[1-5]</sup>。随着广谱抗菌药物的广泛使用, 鲍曼不动杆菌引起的医院感染急剧增多, 多重耐药和泛耐药菌株数量也明显增多, 给临床抗感染治疗带来了很大的困难<sup>[6]</sup>。目前临床上以亚胺培南为代表的碳青霉烯类抗菌药物仍是治疗的首选药物, 但其敏感性及临床疗效正在逐年下降<sup>[7]</sup>, 临床上也出现了较多耐亚胺培南的鲍曼不动杆菌菌株。替加环素是一类新型甘氨酸环素类抗菌药物, 是米诺环素的衍生物, 国内目前甚少在临床上使用。为了解本院耐亚胺培南的鲍曼不动杆菌对新药替加环素的耐药情况, 以及该菌在临床的分布和对常见抗菌药物的耐药情况, 本研究对 2012 年临床分离的 46 株耐亚胺培南的鲍曼不动杆菌对 18 种抗菌药物的耐药谱进行了分析, 为临床抗感染和合理用药提供及时的参考。

## 1 材料与与方法

**1.1 菌株来源** 2012 年从本院住院患者标本分离的 46 株耐亚胺培南鲍曼不动杆菌。同一患者多次分离到的菌株不重复计入。质控菌株: 大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853。

**1.2 仪器与试剂** VITEK 2 COMPACT 全自动细菌鉴定仪及专用鉴定板 (GN)、药敏板 (GN13), 均为法国生物梅里埃公司产品。替加环素 K-B 法药敏纸片为美国 Wyeth 公司产品, 其余 17 种常见抗菌药物 K-B 法药敏纸片为英国 Oxoid 公司产品。MH 平板为实验室自制, 干粉来源于英国 Oxoid 公司。

**1.3 琼脂稀释法药敏实验** 采用琼脂稀释法测定替加环素的最低抑菌浓度 (MIC), 具体实验过程参照 CLSI 及国内王辉等编写的操作规程<sup>[8-9]</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用世界卫生组织 (WHO) 推荐的 WHO-NET5.6 软件进行统计分析。

## 2 结果

**2.1 耐亚胺培南鲍曼不动杆菌分离标本分布情况** 46 株耐亚胺培南的鲍曼不动杆菌的标本检出率以呼吸道痰液标本最高, 共有 44 株, 占 95.6%, 还有 2 株来源于尿标本, 占 4.4%。

**2.2 耐亚胺培南鲍曼不动杆菌分离科室分布情况** 对耐亚胺培南鲍曼不动杆菌的科室分布统计发现, ICU 分离到的耐亚培

南鲍曼不动杆菌数量最多, 有 34 株 (73.9%), 其次为呼吸科, 检出 10 株 (21.7%), 肾内科和肿瘤科各检出 1 株。

**2.3 46 株耐亚胺培南鲍曼不动杆菌对 18 种抗菌药物的耐药情况** 亚胺培南耐药的 46 株鲍曼不动杆菌对 17 种常用抗菌药物的耐药性具体结果见表 1。在 17 种常用抗菌药物中, 氨苄西林、头孢唑林、头孢他啶、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑、亚胺培南的耐药率为 100.0%, 氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢曲松、头孢吡肟、头孢替坦、氨曲南、庆大霉素的耐药率也均在 95.7% 以上, 米诺环素的耐药率最低, 为 28.3%。46 株耐亚胺培南鲍曼不动杆菌中, 有 40 株对替加环素敏感, 1 株中介, 5 株耐药, 耐药率为 10.9%, MIC<sub>50</sub> 和 MIC<sub>90</sub> 分别为 8、16 μg/mL。

表 1 46 株鲍曼不动杆菌对 17 种常用抗菌药物的耐药性

抗菌药物	耐药株数 (n)	耐药率 (%)
氨苄西林	46	100.0
氨苄西林/舒巴坦	44	95.7
哌拉西林/他唑巴坦	44	95.7
头孢唑林	46	100.0
头孢他啶	46	100.0
头孢曲松	45	97.8
头孢吡肟	44	95.7
头孢替坦	45	97.8
氨曲南	45	97.8
亚胺培南	46	100.0
阿米卡星	38	82.6
庆大霉素	45	97.8
妥布霉素	17	37.0
环丙沙星	46	100.0
左氧氟沙星	29	63.0
复方磺胺甲噁唑	46	100.0
米诺环素	13	28.3

## 3 讨论

近年来, 鲍曼不动杆菌的感染率在不断上升, 已成为医院感染重要的病原菌之一。有报道显示, 由鲍曼不动杆菌引起的临床感染占 80%~90%<sup>[10-14]</sup>, 是临床医务人员工作中的一个难题。2010 年 8 月出现的携带 NDM-1 基因的鲍曼不动杆菌

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: guoyong32@126.com.

在日本的暴发流行引起了全球的广泛关注。

本次调查的 46 株耐亚胺培南鲍曼不动杆菌中,有 44 株均分离自痰液标本,占 95.6%,提示呼吸道感染仍是鲍曼不动杆菌主要的感染途径。科室分布集中于 ICU 和呼吸科。ICU 患者病情危重,常伴有气管插管、机械通气,并常使用广谱抗菌药物,使鲍曼不动杆菌容易定植和感染。本院呼吸科患者以老年人居多,他们大多存在相关基础性疾病,免疫力低下,有使用呼吸机和免疫抑制剂的情况,是鲍曼不动杆菌的高感染人群。

以亚胺培南为代表的碳青霉烯类抗菌药物通常是作为治疗鲍曼不动杆菌的一线药物,它可以作用于青霉素结合蛋白并与其结合,阻止细菌细胞壁的合成,致使细胞溶解和死亡。但随着此类药物的使用越来越频繁,经验性用药致使耐药菌株不断增多。鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率也不断上升,2007 年国内 CHINET 的数据为 37.6%<sup>[15]</sup>,2009 年国内 CHINET 的数据显示为 50.0%<sup>[16]</sup>,2011 年国内 CHINET 的数据显示已上升至 60.4%<sup>[1]</sup>。鲍曼不动杆菌产生耐药的主要机制是产生碳青霉烯酶,其能够水解碳氢霉烯类抗菌药物的  $\beta$ -内酰胺环,常合并外膜通透性降低和(或)外排系统活性增强。

本研究结果显示,46 株耐亚胺培南鲍曼不动杆菌耐药性极高,对常用的 12 种临床药物的耐药率均大于 95.7%。对头孢唑林、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟的耐药率分别为 100.0%、100.0%、97.8% 和 95.7%,高度耐药,提示本院头孢菌素类药物的耐药情况比较严重,可能与临床上的普遍使用有关。鲍曼不动杆菌对这类药物的耐药机制是抗菌药物诱导细菌产生  $\beta$ -内酰胺酶。喹诺酮类药物环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率分别为 100.0% 和 63.0%,显示第三代超广谱喹诺酮类药物疗效明显优于第二代,鲍曼不动杆菌对这类药物的耐药机制为 DNA 旋转酶结构改变以及耐药决定区域的 *gyrA*、*parC* 基因突变引起喹诺酮类与 DNA 酶亲和力降低。氨基糖苷类药物庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星的耐药率分别为 97.8%、37.0%、82.6%,结果表明妥布霉素对耐亚胺培南鲍曼不动杆菌具有一定的抗菌活性。鲍曼不动杆菌对这类药物的耐药机制是产生了多种氨基糖苷修饰酶,包括乙酰转移酶、核苷转移酶、磷酸转移酶等。在所测试的 17 种常见抗菌药物中,米诺环素耐药率较低,为 28.3%,低于 2011 年 CHINET 数据<sup>[1]</sup>,这可能与此药在本院的临床应用并不十分广泛有一定的关系。米诺环素系第二代四环素类抗菌药物,是目前四环素类抗菌效果较强的药物。鲍曼不动杆菌对这类药物的耐药机制是质粒介导的 *TetA*、*TetB* 外排泵功能和核糖体保护蛋白保护核糖体免受药物影响。

替加环素是米诺环素的衍生物,2005 年美国食品与药品管理局(FDA)已批准替加环素用于复杂性皮肤软组织感染和复杂性腹腔感染,目前甚少在国内临床上使用,而在国外和台湾地区都已广泛使用。此药在本院的体外药敏试验中具有令人满意的活性,耐药率仅为 10.9%。

随着耐亚胺培南鲍曼不动杆菌的不断涌现致使临床不能有效地控制鲍曼不动杆菌院内感染的蔓延<sup>[17-18]</sup>,多重耐药鲍曼不动杆菌和泛耐药鲍曼不动杆菌感染越来越常见,耐药机制越来越复杂,都给临床的抗感染治疗造成极大的困难。因此需了解鲍曼不动杆菌的临床分布,合理使用抗菌药物,规范耐药监测,建立切实有效的感染控制措施,加强院内感染监测,防止其在医院内的流行播散。

## 参考文献

[1] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测

[J]. 中国感染与化疗杂志,2012,12(5):321-329.

- [2] 王政,刘丁,陈萍,等. 2008 年重庆大坪医院细菌耐药性监测[J]. 重庆医学,2009,38(19):2400-2403.
- [3] 卢玉荣,张延方. 鲍曼不动杆菌耐药性分析[J]. 中国药事,2009(10):1043-1044.
- [4] 吴安华,任南,文细毛,等. 医院内感染非发酵革兰阴性杆菌的病原学与耐药性监测研究[J]. 中华检验医学杂志,2004,27(11):764-766.
- [5] 王凌伟,陈升汶. 不动杆菌微生物学耐药研究新进展[J]. 国外医药:抗菌药物分册,2004,25(3):134-137.
- [6] Iskandar SB, Guha B, Krishnaswamy G, et al. Acinetobacter baumannii pneumonia; a case report and review of the literature[J]. Tenn Med, 2003, 96(9):419-422.
- [7] Liu CY, Liao CH, Chen YC, et al. Changing epidemiology of nosocomial bloodstream infections in 11 teaching hospitals in Taiwan between 1993 and 2006[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2010, 43(5):416-429.
- [8] CLSI. M7-A7 Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically[S]. Wayne, PA: CLSI, 2006.
- [9] 王辉,倪语星,陈民钧,等. 新型甘氨酸环素类抗菌药物替加环素的体外药敏试验操作规程[J]. 中华检验医学杂志,2009,32(11):1208-1213.
- [10] Mendes RE, Bell JM, Turnidge JD, et al. Emergence and widespread dissemination of OXA-23, -24/40 and -58 carbapenemases among Acinetobacter spp. in Asia-Pacific nations: report from the SENTRY Surveillance Program [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(1):55-59.
- [11] Levin AS, Barone AA, Pengo J, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii [J]. Clin Infect Dis, 1999, 28(5):1008-1011.
- [12] Lortholary O, Fagon JY, Hoi AB, et al. Nosocomial acquisition of multiresistant Acinetobacter baumannii; risk factors and prognosis [J]. Clin Infect Dis, 1995, 20(4):790-796.
- [13] Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, et al. Nosocomial Acinetobacter baumannii infections: microbiological and clinical epidemiology[J]. Ann Intern Med, 1998, 129(3):182-189.
- [14] Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, et al. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(5):1681-1688.
- [15] 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):325-333.
- [16] 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.
- [17] Levin AS, Levy CE, Manrique AEI, et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant Acinetobacter baumannii treated with ampicillin/sulbactam[J]. Int J Antimicrob Agents, 2003, 21(1):58-62.
- [18] 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.

(收稿日期:2014-02-08)