

## 2018—2019 年北京市海淀区医院多重耐药鲍曼不动杆菌临床感染特点及耐药性分析

刘秋颖, 王 凯, 王荣祺, 潘 玥\*

北京市海淀区医院, 北京 100080

**摘要:** 目的 分析北京市海淀区医院多重耐药鲍曼不动杆菌 (multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDR-AB) 临床感染的特点及耐药性, 为临床用药提供一定的理论依据。方法 将北京市海淀区医院 2018 年 10 月—2019 年 10 月分离的 178 株鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 作为研究对象, 对其相关临床资料及体外药物敏感性试验结果进行分析。结果 鲍曼不动杆菌多重耐药率为 46.6%, 且 97.6% MDR-AB 为耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 (CR-AB)。MDR-AB 主要分离自高龄 (> 60 岁) 患者 (86.7%) 和重症监护室 (ICU) 患者 (65.1%), 且 86.7% MDR-AB 分离自痰液标本。MDR-AB 对各种常用抗菌药物的耐药率明显高于普通鲍曼不动杆菌, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); MDR-AB 中同时耐碳青霉烯类、氟喹诺酮类、抗铜绿假单胞菌青霉素加酶抑制剂类、广谱头孢菌素类、氨基糖苷类、四环素类等抗菌药物的菌株的占比最高 (39.8%)。结论 高龄和 ICU 患者是 MDR-AB 的主要易感人群, MDR-AB 对各种常用抗菌药物的耐药率明显高于普通鲍曼不动杆菌, 替加环素对 MDR-AB 的耐药率相对低于其他抗菌药物, 临床应合理使用抗菌药防止 MDR-AB 的产生和传播。

**关键词:** 鲍曼不动杆菌; 多重耐药; 多重耐药鲍曼不动杆菌; 临床特点; 耐药性

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)04-0828-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.040

## Clinical infection characteristics and drug resistance of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Beijing Haidian Hospital from 2018 to 2019

LIU Qiu-ying, WANG Kai, WANG Rong-qi, PAN Yue

Beijing Haidian Hospital, Beijing 100080, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the clinical infection characteristics and drug resistance of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR-AB), so as to provide evidence for clinical rational drug use. **Methods** The relative clinical data and *in vitro* drug sensitivity test results of 178 *Acinetobacter baumannii* strains isolated from Beijing Haidian Hospital from October 2018 to October 2019 were analyzed. **Results** The multidrug resistance rate of AB was 46.6% and 97.6% of MDR-AB were carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CR-AB). MDR-AB were mainly isolated from elderly patients (> 60 years old, 86.7%) and the patients in intensive care unit (ICU, 65.1%), and 86.7% of MDR-AB were isolated from sputum samples. The drug resistance rates of MDR-AB to commonly used antibiotics were significantly higher than that of AB ( $P < 0.05$ ). The MDR-AB that were resistant to carbapenems, fluoroquinolones, anti-pseudomonas aeruginosa penicillin-enzyme inhibitors, broad-spectrum cephalosporins, aminoglycosides and tetracyclines together accounted for the highest proportion (39.8%) among all the MDR-AB. **Conclusion** The elderly and the patients in ICU are the main susceptible population of MDR-AB. The drug resistance rate of MDR-AB to various commonly used antibiotics is significantly higher than that of AB. The drug resistance rate of tegacyclin to MDR-AB is relatively lower than that of other antibiotics. Antibiotics should be used rationally to prevent the emergence and spread of MDR-AB.

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*; multidrug resistance; clinical infection characteristics; multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

鲍曼不动杆菌 *Acinetobacter baumannii* 广泛存在于自然界, 是一种条件致病菌, 其可以导致医院/

社区获得性肺炎、尿路感染以及菌血症。近年来临床数据表明, 鲍曼不动杆菌的耐药性日趋严重, 药

收稿日期: 2021-01-20

作者简介: 刘秋颖, 女, 主管检验师, 硕士, 主要从事临床微生物学与免疫学检验研究。E-mail: qiuyingliu921@sina.com

\*通信作者: 潘 玥 E-mail: panyue@139.com

物的多重耐药性、泛耐药性,更有甚者产生全耐药性等现象已经在世界各地出现<sup>[1-3]</sup>。《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》是我国多名著名专家起草的针对鲍曼不动杆菌的防控共识,文中强调鲍曼不动杆菌已经发展成一种“超级细菌”在我国人群中蔓延<sup>[4]</sup>。世界卫生组织将鲍曼不动杆菌纳入了对人类健康造成严重威胁的关键病原体行列,已成为人类亟待开发新型抗菌药物来替代治疗的一类抗药致病菌<sup>[5]</sup>。为进一步探讨鲍曼不动杆菌临床感染特点及多重耐药情况,本研究将北京市海淀区医院分离得到的83株多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)与95株普通鲍曼不动杆菌作为研究对象,对比两组之间的临床资料和药敏结果,以期临床合理使用抗生素提供理论依据,也进一步为防止MDR-AB的产生与传播作出一些参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 菌株来源

2018—2019年北京市海淀区医院临床送检标本中分离得到178株鲍曼不动杆菌,将其中来自同一患者、同一部位的重叠菌株从标本中剔除,质控菌株为铜绿假单胞菌ATCC27853。

### 1.2 菌株鉴定及药敏试验

细菌分离培养按《全国临床检验操作规程》进行,采用VITEK-2 Compact全自动微生物鉴定系统及配套试剂(法国生物梅里埃公司)进行菌株鉴定和体外药物敏感性试验。药敏结果的判断按美国临床实验室标准化协会(CLSI)(2019)M100S文件规定的折点判定耐药(R)、中介(I)和敏感(S)。为便于多重耐药株筛选及统计分析,将中介结果并入耐药进行处理。

### 1.3 多重耐药株筛选

参照《MDR、XDR、PDR多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议》<sup>[6]</sup>筛选MDR-AB。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。统计结果采用百分数表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 鲍曼不动杆菌多重耐药检出率

**2.1.1 MDR-AB检出率** 2018—2019年北京市海淀区医院临床送检标本中分离得到178株鲍曼不动杆菌,其中普通菌株95株,检出率为53.4%;而MDR-AB检出83株,检出率为46.6%。

**2.1.2 耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌(CR-AB)检出率** 178株鲍曼不动杆菌中检出CR-AB 81株,检出率为45.5%,CR-AB几乎全部来自MDR-AB,占MDR-AB的97.6%。

### 2.2 不同年龄患者MDR-AB检出情况

年龄在40岁以下的患者MDR-AB检出率(0%)显著低于年龄在40~60岁患者(52.4%)及60岁以上患者(48.6%),各年龄段MDR-AB检出率之间比较有统计学意义( $P<0.05$ );年龄大于60岁的患者中MDR-AB株数占总MDR-AB株数的比率(86.7%)明显高于年龄在40~60岁的患者(13.3%)与40岁以下患者(0.0%),见表1。

表1 不同年龄患者MDR-AB检出率及构成比

Table 1 Detection rate and constituent ratio of MDR-AB in patients of different ages

| 年龄/岁  | AB检出<br>数/株 | MDR-AB<br>检出数/株 | MDR-AB检<br>出率/% | MDR-AB构<br>成比/% |
|-------|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| ≤40   | 9           | 0               | 0.0             | 0.0             |
| 41~60 | 21          | 11              | 52.4            | 13.3            |
| >60   | 148         | 72              | 48.6            | 86.7            |
| 合计    | 178         | 83              | 46.6            | 100.0           |

AB-鲍曼不动杆菌,下表同

AB-Acinetobacter baumannii, same as below

### 2.3 不同科室MDR-AB检出情况

不同科室检测到的MDR-AB的情况见表2,其中重症医学科(ICU)分离的鲍曼不动杆菌中MDR-AB检出率(83.3%)、MDR-AB株数占总MDR-AB株数的构成比(65.1%)均明显高于其他科室。

### 2.4 不同标本来源MDR-AB检出率及构成比分析

不同标本类型分离到的鲍曼不动杆菌中MDR-AB的占比分别为痰液(47.1%)、咽拭子(22.2%)、尿液(62.5%)、分泌物(25%)、血液(50%)、管头(100%);痰液标本中检出的MDR-AB株数占总MDR-AB株数的构成比最高(86.7%),见表3。

### 2.5 普通鲍曼不动杆菌与MDR-AB对常用抗菌药物的耐药性对比分析

MDR-AB在临床常用的抗菌药物中已经产生了非常高的耐药性,且MDR-AB的耐药率明显高于普通鲍曼不动杆菌,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),MDR-AB对替加环素的耐药率(28.9%)低于其他抗菌药物,见表4。

表 2 不同科室 MDR-AB 检出率及构成比

Table 2 Detection rate and constituent ratio of MDR-AB in different departments

| 科室分布  | AB 检出<br>数/株 | MDR-AB<br>检出数/株 | MDR-AB<br>检出率/% | MDR-AB<br>构成比/% |
|-------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 重症医学科 | 65           | 54              | 83.1            | 65.1            |
| 胸外科   | 18           | 1               | 5.6             | 1.2             |
| 普外科   | 4            | 2               | 50.0            | 2.4             |
| 泌尿外科  | 4            | 3               | 75.0            | 3.6             |
| 神经内科  | 17           | 6               | 35.3            | 7.2             |
| 呼吸内科  | 14           | 5               | 35.7            | 6.0             |
| 老年内科  | 13           | 3               | 23.1            | 3.6             |
| 普通内科  | 12           | 4               | 33.3            | 4.8             |
| 内科急诊  | 5            | 1               | 20.0            | 1.2             |
| 肿瘤科   | 11           | 1               | 9.1             | 1.2             |
| 儿科    | 6            | 0               | 0.0             | 0.0             |
| 骨科    | 3            | 0               | 0.0             | 0.0             |
| 其他    | 6            | 2               | 33.3            | 2.4             |
| 合计    | 178          | 83              | 46.6            | 100.0           |

表 3 不同标本来源 MDR-AB 检出率及构成比

Table 3 Detection rate and constituent ratio of MDR-AB from different samples

| 标本类型 | AB 检出<br>数/株 | MDR-AB<br>检出数/株 | MDR-AB<br>检出率/% | MDR-AB<br>构成比/% |
|------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 痰液   | 153          | 72              | 47.1            | 86.7            |
| 咽拭子  | 9            | 2               | 22.2            | 2.4             |
| 尿液   | 8            | 5               | 62.5            | 6.0             |
| 分泌物  | 4            | 1               | 25.0            | 1.2             |
| 血液   | 2            | 1               | 50.0            | 1.2             |
| 管头   | 2            | 2               | 100.0           | 2.4             |
| 合计   | 178          | 83              | 46.6            | 100.0           |

## 2.6 83 株 MDR-AB 对抗菌药物耐药类别情况分析

83 株 MDR-AB 对常见 7 类抗菌药物: 碳青霉烯类 (a)、氟喹诺酮类 (b)、抗铜绿假单胞菌青霉素加酶抑制剂类 (c)、广谱头孢菌素类 (d)、氨基糖苷类 (e)、叶酸代谢物抑制物类 (f)、四环素类 (g) 的耐药情况可分为 11 种模式, 其中模式 10 (39.8%) 占比最高, 其次为模式 11 (34.9%), 见表 5。

## 3 讨论

鲍曼不动杆菌在短短的 20 年里从一个普通的条件致病菌转变成为一种非常重要的病原体, 随着

表 4 MDR-AB 与鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药性对比分析

Table 4 comparative analysis of MDR-AB and common *Acinetobacter baumannii* resistance to commonly used antibiotics

| 抗菌药物      | AB (95株) |     | MDR-AB (83株) |       |
|-----------|----------|-----|--------------|-------|
|           | S/%      | R/% | S/%          | R/%   |
| 头孢他啶      | 96.8     | 3.2 | 0.0          | 100.0 |
| 头孢比肟      | 96.8     | 3.2 | 4.8          | 95.2  |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 94.7     | 5.3 | 2.4          | 97.6  |
| 亚胺培南      | 98.9     | 1.1 | 2.4          | 97.6  |
| 美罗培南      | 100.0    | 0.0 | 2.8          | 97.2  |
| 妥布霉素      | 100.0    | 0.0 | 11.3         | 88.7  |
| 环丙沙星      | 98.7     | 1.3 | 1.4          | 98.6  |
| 左氧氟沙星     | 100.0    | 0.0 | 2.4          | 97.6  |
| 多西环素      | 100.0    | 0.0 | 4.2          | 95.8  |
| 米诺环素      | 100.0    | 0.0 | 28.2         | 71.8  |
| 替加环素      | 100.0    | 0.0 | 71.1         | 28.9  |
| 复方新诺明     | 100.0    | 0.0 | 56.6         | 43.4  |

表 5 83 株 MDR-AB 对常用抗菌药物耐药类别分析

Table 5 Analysis of drug resistance of 83 MDR-Ab strains to commonly used antibiotics

| 模式<br>编码 | MDR-AB 抗菌药物耐<br>药类别 | n/株 | 构成比/% |
|----------|---------------------|-----|-------|
| 1        | a+c+d               | 1   | 1.2   |
| 2        | b+c+d               | 1   | 1.2   |
| 3        | a+d+g               | 1   | 1.2   |
| 4        | b+d+f+g             | 1   | 1.2   |
| 5        | a+b+c+d             | 5   | 6.0   |
| 6        | a+b+c+d+f           | 5   | 6.0   |
| 7        | a+b+c+d+g           | 5   | 6.0   |
| 8        | a+b+c+d+e           | 1   | 1.2   |
| 9        | a+b+c+d+f+g         | 1   | 1.2   |
| 10       | a+b+c+d+e+g         | 33  | 39.8  |
| 11       | a+b+c+d+e+f+g       | 29  | 34.9  |
| 合计       |                     | 83  | 100.0 |

广谱抗生素的不合理使用、有创检查手段不断增多, 以及鲍曼不动杆菌强大的获得耐药和传播的能力, 鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率在世界范围内急剧上升, MDR-AB 治疗方案已经非常有限, 深入分析鲍曼不动杆菌临床感染和多重耐药特

点有助于指导临床合理使用抗生素治疗 MDR-AB 引起的感染,防止 MDR-AB 的产生与传播。

本研究临床感染资料分析结果显示 60 岁以上的患者与 ICU 患者中检出的 MDR-AB 菌株占总 MDR-AB 株数的比例分别为 86.7%和 65.1%,明显高于其他年龄段和其他科室的患者;同时,感染鲍曼不动杆菌的 ICU 住院患者中 MDR-AB 的检出率(83.1%)明显高于其他科室,60 岁以上的鲍曼不动杆菌感染患者中 MDR-AB 的检出率接近一半(48.6%),这些均提示高龄及 ICU 患者为 MDR-AB 感染的易感人群。此外,83 株 MDR-AB 主要分离自痰标本(86.7%),与李富升等<sup>[7]</sup>报道一致,其原因一方面由于鲍曼不动杆菌易引起呼吸道感染,尤其是 ICU 使用机械通气的患者,另一方面可能与本院临床送检的痰标本量大于其他类型标本有关;尽管对于管头和尿液标本检出的 MDR-AB 株数占总 MDR-AB 株数的比率分别仅为 2.4%、6.0%,但管头和尿液标本检出的鲍曼不动杆菌中 MDR-AB 比率较其他标本类型高,分别为 100%、62.5%,提示 MDR-AB 感染的易感人群除了高龄患者、ICU 与机械通气的患者,长期留置导管或尿管的患者也可能有较高风险感染 MDR-AB。因此,对于高龄 ICU 住院患者,尤其留置导管或机械通气的患者,对其护理和治疗要主动干预,有效防止 MDR-AB 的产生和院内感染的爆发。Valencia-Martín 等<sup>[8]</sup>研究发现某三级医院通过干预措施,包括医院环境净化、手卫生、抗菌药物管理、接触预防、主动监测等多种方式使得 MDR-AB 的传播得到迅速控制。

本研究数据显示临床分离到的鲍曼不动杆菌中近一半为 MDR-AB(46.6%),且 MDR-AB 中 97.5%为 CR-AB,MDR-AB 对本研究列入的各种抗菌药物的耐药率均显著高于普通鲍曼不动杆菌,说明 MDR-AB 对临床常见抗菌药物具有相当高的耐药性;此外,MDR-AB 中对碳青霉烯类、氟喹诺酮类、抗铜绿假单胞菌青霉素加酶抑制剂类、广谱头孢菌素类、氨基糖苷类、四环素类等抗菌药物同时耐药的 MDR-AB 占比最高(39.8%),提示临床分离的大部分 MDR-AB 易产生新的获得性耐药机制,并进一步转变成泛耐药鲍曼不动杆菌(XDR-AB)和全耐药鲍曼不动杆菌(PDR-AB)。Lemos 等<sup>[9]</sup>研究表明 CR-AB 感染患者的死亡率明显高于碳青霉烯敏感的鲍曼不动杆菌(CS-AB)感染者。因此,对于 MDR-AB 及 CR-AB 的治疗,需要使用替代药物

或联合治疗。本研究结果显示 MDR-AB 对本研究的几种抗菌药物耐药率最低的是替加环素为 28.9%,与杭景仙等<sup>[10]</sup>报道相一致,多项研究表明替加环素是治疗 MDR-AB 引起的医院获得性肺炎的潜在选择之一<sup>[11-12]</sup>。有文献报道在治疗 MDR-AB 引起的医院获得性肺炎,替加环素治疗组预后明显好于非替加环素治疗组<sup>[13]</sup>。多黏菌素也可作为碳青霉烯类耐药 MDR-AB 的替代药物之一,但由于细菌暴露于多黏菌素后极易产生耐药性,且加大剂量会增加不良反应的风险,因此学者们更加关注以黏菌素或替加环素为基础的抗菌药物联合应用<sup>[14-17]</sup>。然而,其局限性在于替加环素与黏菌素等药物在临床上的应用越来越多,鲍曼不动杆菌也逐渐对其产生耐药性,XDR-AB 和 PDR-AB 的迅速出现,已经成为临床治疗上较大的难题。因此,未来除了需要继续探索联合治疗方案以外,急需通过开发新抗菌药物来解决 MDR-AB 感染的问题。

MDR-AB 对临床常见抗菌药物具有相当高的耐药性,尤其对于高龄 ICU 患者,以及长期留置导管或机械通气的患者,更容易感染或定植 MDR-AB。临床应加大环境消毒和人员手卫生管理,珍惜目前对 MDR-AB 耐药率相对较低的药物,合理联合应用抗菌药物治疗 MDR-AB 引起的感染,有效防止 MDR-AB 引起的院内感染和传播,此外,还应进一步探索 MDR-AB 的耐药机制,通过开发新的抗菌药物有效治疗 MDR-AB 引起的感染。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Gray A P, Allard R, Paré R, et al. Management of a hospital outbreak of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* using a multimodal intervention including daily chlorhexidine baths [J]. *J Hosp Infect*, 2016, 93(1): 29-34.
- [2] Qian Y, Li Q, Liu Q Z, et al. Investigation and control of a suspected nosocomial outbreak of pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit [J]. *Open Med*, 2016, 11(1): 587-592.
- [3] Warde E, Davies E, Ward A. Control of a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak [J]. *Br J Nurs*, 2019, 28(4): 242-248.
- [4] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(2): 76-85.
- [5] WHO Publishes List of Bacteria for Which New

- Antibiotics Are Urgently Needed. Available online: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
- [6] 李春辉, 吴安华. MDR、XDR、PDR 多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议 [J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(1): 62-64.
- [7] 李富升, 郭巧梅, 李志夫, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌临床分布及变迁趋势 [J]. 检验医学, 2019, 34(10): 894-896.
- [8] Valencia-Martín R, Gonzalez-Galan V, Alvarez-Marín R *et al.* A multimodal intervention program to control a long-term *Acinetobacter baumannii* endemic in a tertiary care hospital [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8: 199.
- [9] Lemos E V, de la Hoz F P, Einarson T R, *et al.* Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(5): 416-423.
- [10] 杭景仙, 魏群, 宋艳梅, 等. 医院感染多重耐药菌变化趋势及耐药分析 [J]. 中国药业, 2018, 27(6): 93-95.
- [11] Mei H, Yang T, Wang J, *et al.* Efficacy and safety of tigecycline in treatment of pneumonia caused by MDR *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(12): 3423-3431.
- [12] Zhou Y G, Chen X M, Xu P, *et al.* Clinical experience with tigecycline in the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2019, 20: 19.
- [13] Liu B, Li S, Li H T, *et al.* Outcomes and prognostic factors of tigecycline treatment for hospital-acquired pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(4): 1-10.
- [14] Fan B, Guan J, Wang X, *et al.* Activity of colistin in combination with meropenem, tigecycline, fosfomycin, fusidic acid, rifampin or sulbactam against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a murine thigh-infection model [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157757.
- [15] 豆姗姗, 艾阳, 陆思静. 耐三种碳青霉烯类抗生素鲍曼不动杆菌的体外药物联合治疗研究 [J]. 中国全科医学, 2018, 21(11): 1305-1309, 1314.
- [16] Cai X J, Yang Z, Dai J Q, *et al.* Pharmacodynamics of tigecycline alone and in combination with colistin against clinical isolates of multidrug-resistant *Acinetobacter Baumannii* in an *in vitro* pharmacodynamic model [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(5): 609-616.
- [17] Shinohara D R, Menegucci T C, Fedrigo N H, *et al.* Synergistic activity of polymyxin B combined with vancomycin against carbapenem-resistant and polymyxin-resistant *Acinetobacter baumannii*: first *in vitro* study [J]. *J Med Microbiol*, 2019, 68(3): 309-315.

[责任编辑 刘东博]