

烧伤患者耐药鲍氏不动杆菌感染现状和对策

郝京宁 唐佳俊



Drug-resistance *Acinetobacter baumannii* infection in burn patients: current situation and countermeasure HUAN Jing-ning, TANG Jia-jun. Department of Burns and Plastic Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

【 Abstract 】 Infections caused by *Acinetobacter baumannii* (AB) have emerged as a knotty clinical problem in the burn wards due to its omni-resistance to antibiotics and high prevalence. Although our knowledge in regard to the pathogenesis and the resistance mechanisms of AB is increasing, the available treatment remains much limited. Measures to effectively control nosocomial infection are warranted. Meanwhile, development of novel therapeutic agents or combination of antibiotics should be considered.

【 Key words 】 Burns; *Acinetobacter baumannii*; Anti-bacterial agents; Drug resistance

【 关键词 】 烧伤; 鲍氏不动杆菌; 抗菌药; 抗药性

不动杆菌自 1911 年被发现以来,已确定至少有 32 个不同种类,其中大部分不致病,广泛分布于自然环境中,并可寄生于健康人体。鲍氏不动杆菌属于莫拉菌科的革兰阴性非发酵杆菌,感染范围包括呼吸道、血液、皮肤和软组织以及各类植入性医疗器械等。在过去 10 年内,鲍氏不动杆菌表现出多药耐药或泛耐药性,已成为 ICU、烧伤病房细菌感染的重要病原菌,是全球面临的临床棘手问题。为此,笔者结合本团队基础研究和临床工作经验,分析和评述鲍氏不动杆菌耐药机制及防治其感染的对策。

1 烧伤病房鲍氏不动杆菌流行和感染特点

1.1 流行趋势

鲍氏不动杆菌引起的感染多发生于 ICU 和烧伤病房,国外研究报道烧伤病房泛耐药鲍氏不动杆菌的检出率已达到 53%^[1]。国内烧伤中心报道鲍氏不动杆菌检出率快速增长,成为仅次于甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的第三大优势菌种^[2]。孙珍等^[3]对鲍氏不动杆菌的同源性进行分析,结果显示烧伤病房中流行的鲍氏不动杆菌存

在多种克隆株,不同菌株耐药性有所不同。其中 A 型菌株为主要流行株,通常是多药耐药或泛耐药菌株,创面、血液和静脉导管源性细菌基本上为同一流行株,提示存在院内交叉感染。

1.2 多药耐药性和泛耐药性

在常用的青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、喹诺酮类、碳青霉烯类、四环素类、磺胺类 7 类抗菌药物中,对至少 5 类药物耐药的菌株称为多药耐药菌株,对 7 类药物均耐药的菌株称为泛耐药菌株。目前从烧伤病房分离到的鲍氏不动杆菌通常为多药耐药菌株,也有泛耐药菌株。多药耐药鲍氏不动杆菌的抗菌谱极其狭窄,除了对多黏菌素敏感、对头孢哌酮/舒巴坦和米诺环素耐药率较低外,对其他抗菌药物的耐药率均在 80% 以上,而且耐药性还在不断增长,因此临床医师治疗多药耐药或泛耐药鲍氏不动杆菌感染常常束手无策。

1.3 感染部位和高危因素

与 ICU 患者不同,创面是烧伤患者鲍氏不动杆菌感染的主要部位,呼吸道、血液、静脉导管等也是易感部位。临床采集的鲍氏不动杆菌重要特征之一是非常容易在静脉导管、气管导管内形成生物膜,从而形成隐匿的感染灶^[4]。因此,大面积烧伤、吸入性损伤、气管插管和机械通气、长期深静脉置管、频繁手术及免疫力低下等均是造成鲍氏不动杆菌感染及交叉感染的高危因素。

1.4 抗生素使用与耐药性产生的关系

对于烧伤总面积大于 50% TBSA 或 III 度面积大于 30% TBSA 患者而言,早期经验性、预防性使用抗生素是必要的。但是重症烧伤患者治疗过程复杂,住院时间长,以致广谱抗生素使用时间长、剂量大,这是诱导细菌耐药的重要因素。从笔者科室 20 世纪 70—90 年代创面细菌生态变化调查结果中不难总结出,烧伤创面耐药菌株的产生与抗生素选择性压力有密切关系^[5]。细菌对病房频繁使用的抗生素耐药率逐渐上升,但停止给予使用频繁的抗生素后,细菌对其敏感性可部分恢复。烧伤病房碳青霉烯类耐药鲍氏不动杆菌菌株的流行,与广泛使用此

类抗生素有一定相关性^[1]。

2 鲍氏不动杆菌感染的致病机制

鲍氏不动杆菌感染的确切致病机制目前尚不清楚,但是其产生生物膜的能力是致病的重要因素。生物膜形成是许多细菌重要的致病特点。生物膜容易在假体或各类留置性医疗材料表面形成,具有抗生素渗透限制、营养限制和特异性表型等特殊耐药机制;还能抑制中性粒细胞活性,逃避机体免疫系统监控。近期研究表明,烧伤临床分离的多药耐药鲍氏不动杆菌形成生物膜能力明显增强,体外培养 24 h 即可形成生物膜^[4],并且与 ECM 外排基因簇 *pgaABC* 中 *pgaB* 表达增强有关^[6]。*pgaB* 表达程度与细菌耐药程度有一定相关性,但是 *pgaB* 基因是否直接调控细菌耐药性,是否能成为干预细菌耐药性的作用位点,还有待于进一步研究。

鲍氏不动杆菌不仅黏附在支气管上皮细胞表面,还能侵入细胞内,通过外膜蛋白 A 转运至线粒体和细胞核诱导真核细胞凋亡^[7]。细菌内毒素通过 Toll 样受体 2 (TLR-2) 和 TLR-4, 激活机体单核巨噬细胞系统及其他炎性细胞,产生并释放大炎症介质,是导致脓毒症的重要因素。

3 鲍氏不动杆菌的耐药机制

鲍氏不动杆菌对临床常用的抗菌药物耐药性逐年增加,其耐药机制除了生物膜作用之外,还包括以下几类。

3.1 产生 β 内酰胺酶

β 内酰胺酶能水解含有 β 内酰胺环的抗生素,如青霉素类和头孢菌素类抗生素。鲍氏不动杆菌产生的多种 β 内酰胺酶,包括 A 类超广谱 β 内酰胺酶、B 类金属 β 内酰胺酶、C 类 Amp C 型头孢菌素酶和 D 类苯唑西林酶 (OXA)。其中 B 类金属 β 内酰胺酶和 D 类 OXA 能水解碳青霉烯类抗生素。金属 β 内酰胺酶有 VIM、IMP 和 SIM 等类型,较其他的 β 内酰胺类耐药性高,不能被 β 内酰胺酶抑制剂如克拉维酸、舒巴坦或三唑巴坦抑制,但对氨曲南敏感。鲍氏不动杆菌产生的 D 类 OXA 主要是 OXA-23 和 OXA-51,能水解青霉素类和碳青霉烯类抗生素,且水解苯唑西林能力特别强,已成为碳青霉烯类耐药鲍氏不动杆菌流行株的主要耐药机制^[8]。

3.2 氨基糖苷类修饰酶

鲍氏不动杆菌中的氨基糖苷类药物修饰酶包括乙酰转移酶、核苷酸基转移酶和磷酸转移酶等,由质

粒和染色体编码,同时可与转座子或 I 类整合子结合^[9]。质粒的交换和转座子的转座作用都有利于耐药基因掺入到敏感菌株的遗传物质中,继而产生耐药性。临床上大多数耐药鲍氏不动杆菌克隆基因含有 1~5 个此类耐药基因,对氨基糖苷类抗生素耐药。最近报道,16S rRNA 甲基化酶基因 (*armA*) 通过甲基化修饰细菌 30S 核糖体中氨基糖苷类抗生素的作用位点,使两者之间亲和力下降,导致鲍氏不动杆菌对氨基糖苷类抗生素耐药^[10]。

3.3 药物通透性缺陷

外膜蛋白是细菌膜上的跨膜运输孔蛋白,是抗生素进入菌体内的重要通道。由于外膜蛋白缺失而改变膜的通透性可以诱导细菌耐药性。已知鲍氏不动杆菌缺失多种与 β 内酰胺类抗生素相关的孔蛋白,如亚胺培南特异性通道 CarO 蛋白^[11]。与其他细菌相比,鲍氏不动杆菌含有的孔蛋白较少。肠杆菌的孔蛋白外膜蛋白 F 呈高通道三聚体,是 β 内酰胺类药物的慢通道,而鲍氏不动杆菌的孔蛋白外膜蛋白 A 是一种通透活性偏低的单聚体,因此所摄取药物量较少。

3.4 药物外排系统

药物的主动外排系统是细菌耐药机制之一,与鲍氏不动杆菌相关的药物外排系统主要属于以下 4 个超家族:(1) 耐药结节细胞分化 (RND) 家族。RND 家族外排泵系统常由操纵子基因编码,由质膜 (内膜) 外排泵 (即转运体,如 *AcrB*)、膜融合蛋白 (如 *AcrA*) 及外膜通道蛋白 (如 *TolC*) 组成特殊三联复合体,以质子 (H^+) 驱动力为能量外排药物。鲍氏不动杆菌存在 *AdeABC* 和 *AdeIJK* 2 个 RND 家族系统,与该菌对氨基糖苷类、 β 内酰胺类、四环素类等耐药性的产生相关^[12]。(2) 主要易化超家族,包括四环素外排泵 *TetA*、*TetB*, 其中 *TetB* 同时介导米诺环素耐药性以及氯霉素外排泵 *cmlA* 系统。(3) 多药与毒物外排家族,其过度表达导致细菌对喹诺酮类与庆大霉素、红霉素和甲氧苄啶敏感性降低^[13]。(4) 小型多药耐药细菌结合膜蛋白家族,已被证明与喹诺酮类和大环内酯类及氯霉素耐药性有关^[14]。各类耐药机制产生的耐药性可能有所不同,但某一菌株可能具有上述多种耐药机制,以致临床分离的鲍氏不动杆菌对绝大多数可选择抗生素耐药。

4 防治措施

4.1 预防

耐药鲍氏不动杆菌感染的治疗极为困难,因此

预防工作显得尤为重要。美国感染控制与流行病学专业协会 (APCI) 针对鲍氏不动杆菌流行的现状, 制定了 2010 年版《消除医疗机构多药耐药鲍氏不动杆菌流行指南》^[15]。针对烧伤病房的流行特点和烧伤患者的高危因素, 该指南要求监控每例耐药鲍氏不动杆菌感染患者, 对于多发的耐药鲍氏不动杆菌感染需要检测其同源性, 分析和确定流行株的传播途径, 据此采取隔离传染源、避免医务人员成为传播媒介等一系列预防交叉感染的措施。严格执行对烧伤病房、医疗器具、各种物品表面进行终末、定期和随时消毒的措施, 尤为重要是强化医务人员手部卫生管理。

对于烧伤患者创面等特殊感染部位, 应坚持以尽早封闭创面为原则, 减少感染源的持续存在。尽量缩短深静脉导管、气管导管放置时间或及时更换。牛希华等^[16]再次证实静脉导管留置时间越长, 发生相关感染的机会越多。有研究观察到深静脉导管留置时间小于 4 d, 脓毒症发生率低, 而大于 4 d 时脓毒症发生率明显增加, 提示严重烧伤患者置管时间应尽量控制在 4 d 以内^[17]。

4.2 抗菌药物管理和选择

应定期监测烧伤病房抗菌药物的抗菌谱, 根据鲍氏不动杆菌流行病学调查结果, 选取广谱高效抗生素经验性治疗大面积烧伤患者, 而后根据细菌学证据改用窄谱敏感抗生素, 并及时停药以缩短全身应用抗生素时间。避免在一段时间内专用某种抗生素, 可采取几种抗生素轮替使用来减轻抗生素选择性压力, 以延缓细菌耐药性的产生。但这种轮替使用抗生素的方法仍存在争议, APCI 不将其作为常规推荐^[15]。

一旦出现耐药鲍氏不动杆菌感染, 抗菌药物的选择需要仔细斟酌。碳青霉烯类抗生素曾经是治疗耐药鲍氏不动杆菌的重要手段, 但是碳青霉烯类抗生素高耐药性菌株的出现, 使之不再是控制鲍氏不动杆菌流行株的最佳选择。目前对耐药鲍氏不动杆菌可能有效的抗生素有以下几类。

4.2.1 舒巴坦 舒巴坦与大多数 β 内酰胺类药物不同, 它既可以抑制细菌产生的多种 β 内酰胺酶 (如 TEM1、TEM2、SHV1 等) 和多数超广谱 β 内酰胺酶, 又能直接结合细菌青霉素结合蛋白 2, 因此对鲍氏不动杆菌具有较高抗菌活性。有文献报道, 氨苄西林/舒巴坦能有效治疗血液、呼吸道和泌尿道耐药鲍氏不动杆菌感染^[18]。但近年来对舒巴坦耐药的菌株也逐渐增多, 头孢哌酮/舒巴坦体外抗菌敏感率

仅为 37%^[19]。

4.2.2 多黏菌素 多黏菌素通过其阳离子竞争置换细菌细胞外膜上的 Ca²⁺ 和 Mg²⁺, 导致细胞膜通透性增加, 同时还具有结合脂多糖类脂 A 从而拮抗内毒素起到灭菌的作用, 对皮肤软组织、肺组织、血液和泌尿道等感染均有较好疗效。尽管多黏菌素肾毒性较大, 由于大多数耐药菌株仍然对其敏感, 因此依然是治疗耐药鲍氏不动杆菌感染的较佳选择。但是目前国内难以提供静脉使用的多黏菌素。

4.2.3 米诺环素和替加环素 米诺环素系半合成第二代四环素, 对革兰阳性和阴性菌, 包括泛耐药鲍氏不动杆菌均有较高抑菌活性。新近上市的米诺环素衍生物替加环素, 增强了药物与细菌位点结合能力, 减少了药物外排作用。体内外研究提示, 替加环素对耐药鲍氏不动杆菌有较高的抗菌活性, 然而临床疗效尚需更多证据证实^[20]。

4.3 联合用药

对耐药鲍氏不动杆菌而言, 联合用药是可取的。即使是体外药物敏感试验结果显示耐药的药物, 联合使用或许能在体内发挥较好的疗效。有研究证实, 双重甚至三重抗菌药物联合应用可起到协同作用, 有效发挥抗菌效应。根据文献报道和笔者经验, 舒巴坦能与其他抗菌药物产生协同作用, 如碳青霉烯类和舒巴坦联用可治疗多药耐药鲍氏不动杆菌感染^[21]。舒巴坦联合米诺环素可治疗由泛耐药鲍氏不动杆菌引起的感染。其他联合用药还可以选择碳青霉烯类与阿米卡星或者碳青霉烯类与米诺环素等。尽管尚缺乏大规模临床验证结果, 但上述联合用药在许多病例应用中, 确实能起到有效控制感染的作用, 可作为治疗耐药鲍氏不动杆菌感染的选择。

5 小结

耐药鲍氏不动杆菌已成为导致烧伤患者严重感染的主要菌株之一, 其治疗可以考虑多黏菌素或某些四环素类衍生物与其他抗生素联合应用。然而, 加强对鲍氏不动杆菌耐药性监测, 采取积极的消毒隔离和抗生素管理措施以减少耐药菌株产生及流行至关重要。与此同时, 积极研究鲍氏不动杆菌耐药机制, 开发新型碳青霉烯类抗生素、β 内酰胺酶抑制剂以及药物外排系统抑制剂的工作已迫在眉睫。

参考文献

[1] Keen EF 3rd, Robinson BJ, Hospenthal DR, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms recovered at a military burn center. *Burns*, 2010, 36(6): 819-825.

[2] 王文奎, 韩立中, 杨莉, 等. 2004—2006 年瑞金医院烧伤病房病原菌分布及分子流行病学分析. 中华烧伤杂志, 2009, 25(2):94-97.

[3] 孙珍, 向军, 宋菲, 等. 烧伤病房鲍氏不动杆菌耐药性趋势和同源性分析. 中华烧伤杂志, 2011, 27(2):92-94.

[4] 向军, 孙珍, 宋菲, 等. 烧伤患者深静脉导管细菌生物膜的形成及意义. 中华烧伤杂志, 2010, 26(2):95-99.

[5] 许伟石. 烧伤创面细菌生态和抗生素治疗. 中华烧伤杂志, 2008, 24(5):334-336.

[6] 向军, 孙珍, 宋菲, 等. 烧伤患者鲍氏不动杆菌 pgaABC 基因簇表达及生物膜表型变化. 中华烧伤杂志, 2011, 27(2):100-103.

[7] Choi CH, Hyun SH, Lee JY, et al. Acinetobacter baumannii outer membrane protein A targets the nucleus and induces cytotoxicity. Cell Microbiol, 2008, 10(2):309-319.

[8] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(3):538-582.

[9] Seward RJ, Lambert T, Towner KJ. Molecular epidemiology of aminoglycoside resistance in Acinetobacter spp. J Med Microbiol, 1998, 47(5):455-462.

[10] 刘天祥, 薛晓东, 魏莲花, 等. 烧伤病房鲍氏不动杆菌质粒介导的 16S rRNA 甲基化酶基因及耐药性传递研究. 中华烧伤杂志, 2009, 25(2):98-102.

[11] Bratu S, Landman D, Martin DA, et al. Correlation of antimicrobial resistance with beta-lactamases, the OmpA-like porin, and efflux pumps in clinical isolates of Acinetobacter baumannii endemic to New York City. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(9):2999-3005.

[12] Marchand I, Damier-Piolle L, Courvalin P, et al. Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in Acinetobacter baumannii is regulated by the AdeRS two-component system. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(9):3298-3304.

[13] Su XZ, Chen J, Mizushima T, et al. AbeM, an H⁺-coupled Acinetobacter baumannii multidrug efflux pump belonging to the MATE family of transporters. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(10):4362-4364.

[14] Srinivasan VB, Rajamohan G, Gebreyes WA. Role of AbeS, a novel efflux pump of the SMR family of transporters, in resistance to antimicrobial agents in Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(12):5312-5316.

[15] APIC. Guide to the elimination of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii transmission in healthcare settings. Washington, D. C.: APIC, 2010.

[16] 牛希华, 黄红军, 查新建. 严重烧伤患者早期深静脉置管感染相关分析. 中华烧伤杂志, 2011, 27(2):114-115.

[17] King B, Schulman CI, Pepe A, et al. Timing of central venous catheter exchange and frequency of bacteremia in burn patients. J Burn Care Res, 2007, 28(6):859-860.

[18] Levin AS, Levy CE, Manrique AE, et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant Acinetobacter baumannii treated with ampicillin/sulbactam. Int J Antimicrob Agents, 2003, 21(1):58-62.

[19] 卓超, 杨青. 耐头孢哌酮/舒巴坦鲍曼不动杆菌的分子流行病学调查. 中国抗生素杂志, 2007, 32(8):499-502, 510.

[20] Gordon NC, Wareham DW. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant Acinetobacter baumannii with tigecycline. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(4):775-780.

[21] Lee NY, Wang CL, Chuang YC, et al. Combination carbapenem-sulbactam therapy for critically ill patients with multidrug-resistant Acinetobacter baumannii bacteremia: four case reports and an in vitro combination synergy study. Pharmacotherapy, 2007, 27(11):1506-1511.

(收稿日期:2011-01-07)
(本文编辑:谢秋红)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊可直接使用英文缩写的常用词汇

本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用英文缩写(按英文首字母排序), 即在文中首次出现时可不标注中文。

脱细胞真皮基质 (ADM)	甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPD)	一氧化氮 (NO)
丙氨酸转氨酶 (ALT)	血红蛋白 (Hb)	一氧化氮合酶 (NOS)
天冬氨酸转氨酶 (AST)	重症监护病房 (ICU)	动脉血二氧化碳分压 (PaCO ₂)
腺苷三磷酸 (ATP)	白细胞介素 (IL)	动脉血氧分压 (PaO ₂)
碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)	角质形成细胞 (KC)	磷酸盐缓冲液 (PBS)
集落形成单位 (CFU)	半数致死烧伤面积 (LA50)	反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR)
每分钟放射性荧光闪烁计数值 (cpm)	内毒素/脂多糖 (LPS)	超氧化物歧化酶 (SOD)
细胞外基质 (ECM)	丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)	血氧饱和度 (SO ₂)
表皮生长因子 (EGF)	最低抑菌浓度 (MIC)	转化生长因子 (TGF)
酶联免疫吸附测定 (ELISA)	多器官功能障碍综合征 (MODS)	辅助性 T 淋巴细胞 (Th)
成纤维细胞 (Fb)	多器官功能衰竭 (MOF)	肿瘤坏死因子 (TNF)
胎牛血清 (FBS)	核因子 κB (NF-κB)	负压封闭引流 (VSD)

本刊编辑部