

文章编号 1006-8147(2016)04-0318-04

论著

ICU 患者感染鲍曼不动杆菌的危险因素及耐药性分析

张燕,何新飙

(天津医科大学第二医院重症监护病房,天津 300211)

摘要 目的:探讨重症监护病房(ICU)鲍曼不动杆菌(AB)医院感染的危险因素和耐药情况。方法:收集2012年ICU住院患者363例,分离培养AB并进行药敏试验。收集所有患者住院信息分析其发生AB的危险因素。结果:AB医院感染患者51例。经多因素 Logistic 分析,ICU 入住时间>7 d、机械通气、深静脉置管、抗生素使用≥3种、激素、糖尿病、白蛋白<25 g/L 是 ICU 患者感染 AB 的独立危险因素。该院 ICU 患者感染的鲍曼不动杆菌耐药率高,其中多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)占 39.2%,广泛耐药鲍曼不动杆菌(XDRAB)占 37.3%,全耐药鲍曼不动杆菌(PDRAB)占 2%,敏感菌占 21.6%。对多粘菌素 B、美罗霉素、头孢哌酮/舒巴坦敏感性较高,敏感率依次为 92.2%、45.1%、58.8%。结论:AB 耐药率逐年升高,合理使用抗生素、缩短有创机械通气时间有助于控制 AB 的感染。

关键词 鲍曼不动杆菌;医院感染;耐药性;危险因素

中图分类号 R515

文献标志码 A

Analysis of risk factors and drug resistance of the patients infected with *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit

ZHANG Yan, HE Xin-biao

(Department of ICU, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract **Objective:** To investigate the risk factors of nosocomial infection caused by *Acinetobacter baumannii* (AB) in intensive care unit (ICU), and to analyze drug resistance of AB strains. **Methods:** Three hundred and sixty three patients in ICU were enrolled in this study. Hospital information of each patient was collected to analyze risk factors. **Results:** Fifty one cases with nosocomial infection caused by AB were confirmed. Logistic regression analysis showed that the risk factors for infection caused by AB in ICU were duration in ICU of more than 7 days, use of invasive mechanical ventilation, deep vein catheterization, use of antibiotics more than 3 kinds, hormonal autacoid, diabetes mellitus, and albumin less than 25 grams per liter. Drug resistance of AB in ICU patients was high. Multiple drug resistance *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) accounted for 39.2%. Extensive drug resistance *Acinetobacter baumannii* (XDRAB) accounted for 37.3%. Pan drug resistance *Acinetobacter baumannii* (PDRAB) accounted for 2%. Sensitive *Acinetobacter baumannii* accounted for 21.6%, and highly sensitive to polymyxin B, minocycline and cefoperazone-sulbactam, sensitivity respectively were 92.2%, 45.1%, 58.8%. **Conclusion:** The drug resistance of AB could increase gradually year by year. Appropriate antibiotic administration and reducing the time of invasive mechanical ventilation may essential for *Acinetobacter baumannii* infection.

Key words *acinetobacter baumannii*; nosocomial infection; drug resistance; risk factor

鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*, AB) 是革兰阴性、氧化酶阳性、过氧化物酶阴性、严格需氧非发酵菌,广泛存在于人体和外界环境中,对湿热、紫外线、化学消毒剂具有较强的抵抗能力,常规消毒剂只能抑制其生长,不能将其杀灭,是院内获得性肺炎最常见的致病菌^[1]。随着近年来抗生素的广泛使用,细菌耐药情况日益严峻,而 AB 具有快速获得和传播耐药性的能力,多重耐药、广泛耐药、全耐药鲍曼不动杆菌已呈世界性流行,更是目前我国最重要的“超级细菌”之一。多重耐药鲍曼不动杆菌

(multidrug-resistant AB, MDRAB) 是指对抗假单胞菌头孢菌素、抗假单胞菌碳青霉烯类抗菌素、含有 β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂、喹诺酮类抗菌素、氨基糖苷类抗菌素这 5 类抗菌药物中至少三类抗菌药物耐药的菌株。广泛耐药鲍曼不动杆菌(extensively drug-resistant AB, XDRAB)指仅对 1~2 种潜在有抗不动杆菌活性的药物[主要指替加环素和(或)多粘菌素]敏感的菌株。全耐药鲍曼不动杆菌(pan drug-resistant AB, PDRAB)是指对目前所能获得的潜在具有抗不动杆菌活性的抗菌药物(包括多粘菌素、替加环素)均耐药的菌株。ICU 患者具有病情复杂、营养状况较差、免疫功能相对低下的特点,易感染 MDRAB,从而使治疗难度加大,影响预后。在 AB 的

基金项目 天津市自然科学基金资助项目(09JCYBJC11300)

作者简介 张燕(1987-),女,硕士在读,研究方向:急诊医学;通信作者:何新飙,E-mail:hexinbiaoqz@163.com。

治疗方面,不仅仅需要合理选择抗生素,更需要做好防控措施,因此对耐药AB的危险因素研究占据非常重要的地位。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 2012年1-12月入住天津医科大学第二医院ICU患者送检的各类标本中分离的AB(同一患者同种标本多次送检的菌株均按一次结果进行统计)。感染AB的患者为病例组,以同期未感染AB的患者为对照组。AB感染主要来源于痰液37例及肺泡灌洗液13例,其次为血液2例、深静脉置管2例及尿液1例。感染AB的51例患者,女性23例,男性28例;混合感染29例,其中肺炎克雷伯氏菌6例、金黄色葡萄球菌11例、铜绿假单胞菌4例、真菌感染8例;使用机械通气患者为42例,未使用机械通气患者为9例。同期未感染AB的患者312例,其中女性119例,男性193例;混合肺炎克雷伯氏菌感染16例、金黄色葡萄球菌22例、铜绿假单胞菌24例、真菌12例;使用机械通气患者为180例,未使用机械通气患者为132例。

1.2 仪器与方法 采用DL-96II细菌测定和药敏分析系统及配套试剂对送检的标本严格按照临床微生物标本检验操作规程,利用MIC法进行分离培

养,结果判断参照美国临床实验室标准化研究所(CLSI)2013年标准。

1.3 材料收集 收集所有住院患者的资料:包括年龄、性别、入住ICU时间、基础疾病、药物使用以及转归。记录患者的血常规、肝肾功能、凝血功能、血气分析、有创操作以及有无机械通气。

1.4 统计学方法 采用SPSS17.0版软件进行统计分析。将患者的住院信息及临床生化指标进行单因素Logistic回归分析,初步筛选出感染AB的危险因素。再将差异有统计学意义的危险因素纳入Logistic回归模型进行多元分析,计算相对危险度(OR)及95%可信区间, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICU鲍曼不动杆菌感染患者与非鲍曼感染患者的基线资料和临床因素对比 由表1可见,病例组总蛋白、血气分析pH值、年龄明显高于对照组,而白蛋白、尿素氮、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、部分凝血时间明显低于对照组($P<0.05$)。其余无明显差异($P>0.05$)。

2.2 鲍曼不动杆菌感染单因素Logistic回归分析 见表2。

表1 ICU鲍曼不动杆菌感染患者与非感染患者的基线资料和临床因素对比($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of baseline data and clinical factors in ICU patients with AB infection and without AB infection($\bar{x}\pm s$)

分组	n	白细胞/($10^9/L$)	血小板/($10^9/L$)	血红蛋白/(g/L)	中性粒比值/%	总蛋白/(g/L)	白蛋白/(g/L)	尿素氮/(mmol/L)
病例组	51	12.99 \pm 1.31	190.12 \pm 15.98	110.73 \pm 4.30	80.93 \pm 3.17	55.55 \pm 1.20	23.42 \pm 0.48	12.46 \pm 1.25
对照组	312	13.67 \pm 0.47	189.30 \pm 6.09	113.28 \pm 1.79	80.14 \pm 1.38	54.67 \pm 0.69	28.29 \pm 0.45	13.76 \pm 0.67
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05
分组	n	肌酐/(μ mol/L)	丙氨酸转氨酶/(U/L)	天冬氨酸转氨酶/(U/L)	凝血时间/s	部分凝血时间/s	血气分析(pH)	年龄/岁
病例组	51	128.88 \pm 19.53	56.14 \pm 13.52	76.18 \pm 15.17	18.92 \pm 0.60	34.82 \pm 1.42	7.39 \pm 0.01	70.10 \pm 2.06
对照组	312	161.70 \pm 11.95	189.01 \pm 47.90	291.58 \pm 71.13	19.90 \pm 0.58	37.92 \pm 1.27	7.36 \pm 0.01	67.61 \pm 0.98
P		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表2 ICU患者鲍曼不动杆菌感染单因素logistic回归分析

Tab 2 Univariate Logistic regression analysis of patients infection with AB in ICU

自变量	B	SE	Wals	P	RR	95%CI	自变量	B	SE	Wals	P	RR	95%CI
ICU时间大于7d	0.022	0.010	4.387	0.036	1.022	1.001-1.043	机械通气	1.230	0.385	10.224	0.001	3.422	1.610-7.275
肌酐	-0.001	0.001	1.137	0.286	0.999	0.997-1.001	支气管镜	-1.271	0.346	13.519	0.000	0.281	0.142-0.552
白蛋白<25g/L	1.189	0.315	14.220	0.000	3.284	1.770-6.093	深静脉置管	0.981	0.320	9.402	0.002	2.667	1.425-4.992
尿素氮	-0.011	0.015	0.549	0.459	0.989	0.960-1.019	抗生素使用 \geq 3种	2.015	0.332	36.897	0.000	7.503	3.916-14.377
总蛋白	0.007	0.015	0.260	0.610	1.007	0.979-1.037	乌司他汀	0.087	0.304	0.082	0.775	1.091	0.601-1.981
白细胞	-0.011	0.020	0.291	0.590	0.989	0.951-1.029	激素	1.326	0.323	16.893	0.000	3.767	2.001-7.090
血红蛋白	-0.003	0.005	0.295	0.587	0.997	0.987-1.007	呼吸系统疾病	0.779	0.334	5.447	0.020	2.179	1.133-4.192
血小板	0.000	0.001	0.003	0.960	1.000	0.997-1.003	脑血管疾病	0.250	0.318	0.619	0.431	1.284	0.689-2.396
中性粒细胞	-0.018	0.013	1.965	0.161	0.982	0.959-1.007	糖尿病	2.022	0.360	31.526	0.000	7.556	3.730-15.305
丙氨酸转氨酶	-0.001	0.001	1.231	0.267	0.999	0.996-1.001	心血管疾病	0.395	0.306	1.665	0.197	1.485	0.815-2.706
天冬氨酸转氨酶	0.000	0.001	1.021	0.312	0.999	0.998-1.001	外伤	-0.463	0.759	0.372	0.542	0.629	0.142-2.788
凝血酶时间	-0.018	0.026	0.449	0.503	0.983	0.933-1.035	恶性肿瘤	-0.054	0.507	0.011	0.916	0.948	0.351-2.558
部分凝血酶时间	-0.010	0.010	0.971	0.324	0.990	0.970-1.010	MODS	0.426	0.353	1.452	0.228	1.530	0.766-3.058
年龄	0.009	0.009	0.933	0.334	1.009	0.991-1.028							

由表2可见,入住ICU时间>7 d、机械通气、深静脉置管、支气管镜、抗生素使用 ≥ 3 种、激素、呼吸系统疾病、糖尿病、白蛋白<25 g/L是ICU患者感染AB的危险因素,差异有统计学意义($P<0.05$),其余指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 鲍曼不动杆菌感染多因素 Logistic 回归分析
由表3可见,AB医院感染因素 Logistic 回归分析发现ICU入住时间大于7 d、机械通气、深静脉置管、抗生素使用 ≥ 3 种、激素、糖尿病、白蛋白<25 g/L是ICU患者感染AB的独立危险因素($P<0.05$)。

表3 ICU患者鲍曼不动杆菌感染多因素 Logistic 回归分析

Tab 3 Multivariable Logistic regression analysis of patients with AB infection in ICU

自变量	B	SE	Wals	P	RR	95%CI
ICU时间大7 d	1.718	0.361	22.656	0.000	5.575	2.748-11.312
机械通气	1.499	0.405	13.660	0.000	4.476	2.022-9.909
白蛋白<25 g/L	1.268	0.345	13.492	0.000	3.555	1.807-6.995
抗生素使用 ≥ 3 种	1.913	0.433	19.481	0.000	6.770	2.896-15.829
糖尿病	1.909	0.449	18.086	0.000	6.746	2.799-16.260
深静脉置管	1.313	0.456	8.307	0.004	3.717	1.522-9.076
激素	1.067	0.432	6.096	0.014	2.906	1.246-6.777

2.4 鲍曼不动杆菌的耐药率 51株AB对18种抗菌药物的药敏率见表4。

表4 鲍曼不动杆菌对18种常见抗菌药物的药敏率

Tab 4 Drug sensitivity rates of AB for 18 common antimicrobial agents

抗菌药	敏感		耐药	
	株数	耐药率/%	株数	耐药率/%
氨苄西林舒巴坦	13	25.5	38	74.5
环丙沙星	9	17.6	42	82.4
庆大霉素	11	21.6	40	78.4
头孢曲松	5	9.8	46	90.2
左氧氟沙星	13	25.5	38	74.5
美罗培南	14	27.5	37	72.5
亚胺培南	14	27.5	37	72.5
头孢他啶	9	17.6	42	82.4
头孢噻肟	9	17.6	42	82.4
头孢吡肟	11	21.6	40	78.4
哌拉西林	6	11.8	45	88.2
哌拉西林/他唑巴坦	12	23.5	39	76.5
头孢哌酮/舒巴坦	30	58.8	21	41.2
四环素	8	15.7	43	84.3
美满霉素	23	45.1	28	54.9
阿米卡星	10	19.6	41	80.4
复方新诺明	9	17.6	42	82.4
多粘菌素B	47	92.2	4	7.8

在本数据处理中,耐药=耐药+中介

由表4可见,我院分离的AB对常用的18种抗菌药物产生了比较严重的耐药性,有16种抗菌药物的耐药率>50%。其中MDRAB占39.2%,XDRAB占37.3%,PDRAB占2%,敏感菌占21.6%。目前,敏感率较高的抗菌药物为:头孢哌酮/舒巴坦、美满霉素、多粘菌素B。

3 讨论

AB为ICU患者最常见的革兰阴性杆菌,属于条件致病菌,主要在呼吸道和血液中发现^[2]。国内细菌耐药监测网显示2008-2012年XDRAB呈上升趋势^[3]。近年抗菌谱广、抗菌作用强的抗菌药物广泛使用,导致AB多药耐药^[4-5]。本次研究结果显示,ICU患者感染AB主要与入住ICU时间>7 d、机械通气、深静脉置管、抗生素使用 ≥ 3 种、激素、糖尿病、白蛋白<25 g/L等因素相关。由于患者多为老龄且混合感染较为明显,因此本研究结果具有局限性。

3.1 危险因素分析

3.1.1 住院时间 住院时间的长短与医院感染呈正相关,调查发现入院第4~25天是发生医院感染的主要时间段,第25天感染率达80%,之后开始趋于平缓^[7]。国内有研究表明ICU内长期住院时间长达数月甚至1年以上的患者,二次医院感染的病原菌主要为鲍曼不动杆菌,占30.88%^[8]。

3.1.2 机械通气 机械通气时间过长是ICU患者感染AB的危险因素。长期使用机械通气破坏患者呼吸道防御功能,损伤气道黏膜,使气道纤毛的清除能力下降,导致细菌在气道受损部位定植;使口咽鼻部黏附的细菌经气管导管与主气道之间的间隙以及常规气囊放气时进入下呼吸道的机会增加;呼吸机通气管道以及湿化瓶等装置容易被AB污染,也使长期接受机械通气的患者发生鲍曼不动杆菌肺炎的危险增加。据报道,呼吸机使用时间越长,越易发生感染^[9]。因此,在临床上应尽量缩短有创机械通气时间,必要时采用无创机械通气替代;接受机械通气的患者应抬高头部,及时排除通气管路中的冷凝物,必要时更换管路,以预防发生包括鲍曼不动杆菌肺炎在内的呼吸机相关性肺炎^[10]。

3.1.3 深静脉置管 深静脉置管技术是ICU临床给药、输液、输血、营养治疗的主要措施,操作不当容易引起血液感染^[11]。有报道证实导管留置医院感染率是普通患者的3~5倍^[12]。导管相关性感染率与置管时间呈正相关^[13]。

3.1.4 糖尿病及白蛋白水平 糖尿病患者自身脂质代谢异常,机体免疫力低下,为医院感染的高危人群。血清白蛋白是血清总蛋白的主要蛋白质,反

应机体的营养状态。ICU危重患者因身体情况差,消化功能异常,胃肠蠕动慢,进食减少,使白蛋白分解代谢加速,合成降低,导致低蛋白血症。白蛋白水平过低,使血浆胶体渗透压降低,引起身体各部位水肿,当发生肺水肿时,肺功能受损,容易使细菌在肺内定植。低蛋白血症可导致患者病情加重,病死率增加。研究显示,白蛋白水平与病情恶化程度成反比,与预后成正比^[14]。

3.1.5 药物使用 糖皮质激素常用于感染中毒性休克,因其具有抗炎、抗过敏、抗休克的作用。长期使用会引起免疫抑制作用,降低机体对病原微生物的抵抗力,从而诱发或加重感染。因此应规范化使用糖皮质激素,减少副作用发生。抗菌药物的使用是临床治疗的重要手段,使用不合理造成二重感染,导致耐药菌株的产生。因此临床选用抗菌药物要有针对性和科学性。制定合理使用抗菌药物的规则,有针对性地给予短程足量的抗菌药物,限制预防性使用抗菌药物^[15],减少耐药的产生。

3.2 耐药性分析及防控措施 AB耐药率高且广泛,具有较高的病死率,为临床治疗选择药物带来极大困难。AB可以通过多种机制产生耐药,如产生水解药物的碳青霉烯酶、与青霉素结合蛋白(PBPs)的亲合力下降、细胞膜通道蛋白(OMP)表达下调或者缺如、细胞膜上主动外排泵活性增加^[16]。目前认为产生碳青霉烯酶是细菌产生耐药性的最重要的机制^[17]。多耐药甚至泛耐药的AB是目前临床面临的巨大挑战。因此,医院应该重视合理应用抗菌药物的管理工作,临床感染性标本要求进行感染病原学检查,包括细菌学培养和药物敏感试验,依据药敏试验结果选择有效的抗菌药物进行治疗;加强患者自身抵抗力;做好医护人员手卫生;尽量减少侵入性操作;减少设备共用及加强设备及病房环境的消毒管理;必要时实施接触隔离^[18],努力提高疾病治愈率,降低死亡率。

参考文献:

- [1] 陈鹏,丁进亚. 鲍曼不动杆菌耐药机制的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(15): 2463
- [2] 陈杰,张海光,王明. ICU医院感染的病原菌分布及耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(12): 2888
- [3] 张丽,杨文航,肖盟,等. 2010年度卫生部全国细菌耐药监测网报告:ICU来源细菌耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(1): 34
- [4] 艾效曼,陶凤蓉,胡云建,等. 对老年住院患者连续三年分离致病菌耐药性监测的分析[J]. 中华老年医学杂志, 2010, 9(3): 215
- [5] 姚彬,虞雪梅,张委,等. 2007-2010年临床抗菌药物使用及痰标本鲍氏不动杆菌耐药性变迁分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(22): 4823
- [6] Obeidat N, Jawdat F, Al-Bakri AG, et al. Major biologic characteristics of *Acinetobacter baumannii* isolates from hospital environmental and patients respiratory tract sources[J]. Am J Infect Control, 2014, 42(4): 401
- [7] 高山,孙增先,张骞峰,等. 鲍氏不动杆菌感染危险因素调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(18): 4037
- [8] 陈玉桃,王晓红,陈少敏,等. ICU长期住院患者发生二次医院感染的特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(9): 2018
- [9] 杜文杰,宋克义,符会涛,等. 呼吸机相关性肺炎鲍氏不动杆菌感染流行病学监测与分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(1): 31
- [10] 有创-无创序贯机械通气多中心研究协作组. 以肺部感染控制窗为切换点行有创与无创序贯机械通气治疗慢性阻塞性肺疾病所致严重呼吸衰竭的随机对照研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(1): 14
- [11] Hammarskjöld F, Berg S, Hanberger H, et al. Sustained low incidence of central venous catheter-related infections over six years in a Swedish hospital with an active central venous catheter team [J]. Am J Infect Control, 2014, 42(2): 122
- [12] Marik P E, Flemmer M, Harrison W. The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: A systematic review of the literature and meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2012, 40(8): 2479
- [13] Miller D L, O Grady N P. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: Recommendations relevant to interventional radiology for venous catheter placement and maintenance[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23(8): 997
- [14] Lee C S, Min I S, Hwang J H, et al. Clinical significance of hypoalbuminemia in outcome of patients with scrub typhus[J]. BMC Infectious Dis, 2010, 10: 216
- [15] 王鹭峰. 合理使用抗菌药物控制医院感染 [J]. 临床合理用药, 2011, 4(213): 103
- [16] Gordon N C, Wareham D W. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(3): 219
- [17] Liese A D, Ma X G, Maahs D M, et al. Physical activity, sedentary behaviors, physical fitness, and their relation to health outcomes in youth with type 1 and type 2 diabetes: a review of the epidemiologic literature[J]. J Spor Heal Sci, 2013(2): 21
- [18] 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

(2015-10-14 收稿)