

• 论著 •

2004—2005 年中国 CHINET 鲍曼不动杆菌耐药性分析

王 瑶, 徐英春 执笔

摘要: 目的 监测 2004—2005 年中国不同地区 7 所教学医院临床分离鲍曼不动杆菌的耐药性。方法 收集从患者分离的非重复鲍曼不动杆菌 1 787 株,在各监测点采用纸片扩散法测定菌株对头孢哌酮-舒巴坦等 13 种抗菌药物的敏感性,数据采用 WHONET 5.3 软件分析。结果 鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南敏感率最高,分别为 65.1% 和 56.8%。其次为头孢哌酮-舒巴坦和氨苄西林-舒巴坦,敏感率分别为 43.5% 和 39.2%。其他抗菌药物的敏感率均在 2.2%~34%。2 种碳青霉烯类药物和 2 种含舒巴坦制剂的敏感性具有明显的一致性。特定药物在不同地区的敏感率有较大差异。对亚胺培南不敏感的菌株除对头孢哌酮-舒巴坦和氨苄西林-舒巴坦耐药率分别为 52.1% 和 76.8% 外,对其他药物耐药率均在 80% 以上。而对亚胺培南敏感的菌株,除对美罗培南、头孢哌酮-舒巴坦、氨苄西林-舒巴坦耐药率分别仅为 11%、12.5% 和 29.1%,对其他抗菌药物的耐药率均在 40% 以上。结论 碳青霉烯类抗生素仍是对鲍曼不动杆菌抗菌活性最高的药物,但对碳青霉烯类耐药的鲍曼不动杆菌(CRAB)已达 43.1%,并在部分地区造成医院内流行。头孢哌酮-舒巴坦对鲍曼不动杆菌抗菌活性仅次于碳青霉烯类,且中介率较高,尤其对 CRAB 是敏感率最高的药物。

关键词: 鲍曼不动杆菌; 耐药监测

中图分类号: R378.99 文献标识码: A 文章编号: 1009-7708(2007)04-0279-04

CHINET surveillance of antimicrobial resistance among *A. baumannii* isolates in China during 2004—2005

Actual writing WANG Yao, XU Ying-chun. (Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China)

Abstract: **Objective** To investigate the antimicrobial resistance among *Acinetobacter baumannii* isolated from 7 teaching hospitals at different cities in China from 2004 to 2005. **Methods** A total of 1 787 nonduplicate *A. baumannii* isolates were collected. The antimicrobial susceptibility was determined by disk diffusion method in every center. All the data were analyzed by WHONET 5.3 software. **Results** Imipenem (65.1% susceptible) and meropenem (56.8% susceptible) were the most active agents against *A. baumannii*, followed by cefoperazone-sulbactam (43.5% susceptible, 30.1% intermediate) and ampicillin-sulbactam (39.2% susceptible, 16.3% intermediate). The susceptibility rate of *A. baumannii* to other antimicrobial agents ranged from 2.2% to 34%. Antimicrobial susceptibility pattern varied in different cities. About 52.1% and 76.8% of the imipenem non-susceptible strains were also resistant to cefoperazone-sulbactam or ampicillin-sulbactam, respectively. More than 81% were resistant to any of the other antimicrobial agents. Imipenem-susceptible strains also showed lower resistance to meropenem (11%), cefoperazone-sulbactam (12.5%) and ampicillin-sulbactam (29.1%), but higher resistance to other antimicrobial agents (41.6%-58.4%). **Conclusions** Carbapenems are still the most active agent against *A. baumannii*. However, nearly 43.1% of *A. baumannii* strains are resistant to carbapenems. Such resistant strains are prevalent in some regions. Cefoperazone-sulbactam is the second most active agent against *A. baumannii* only next to carbapenems, especially for carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB).

Key words: *Acinetobacter baumannii*; Resistance surveillance

细菌耐药监测对于我们了解和控制细菌耐药性意义重大,CHINET 中国细菌耐药监测由复旦大学附属华山医院抗生素研究所牵头,在我国不同城市

的 7 所教学医院,收集 2004 年 10 月—2005 年 10 月临床分离的肠杆菌科菌、不发酵糖菌、葡萄球菌、肠球菌和链球菌,根据其属属,对头孢哌酮-舒巴坦等 37 种常用抗菌药物进行多中心连续监测。本研究对 CHINET 监测中 7 所教学医院鲍曼不动杆菌的耐药性进行分析。

作者单位:中国医学科学院,北京协和医院检验科, 100730。

作者简介:王瑶(1981-),女,在读硕士,主要从事细菌耐药性研究。

通讯作者:徐英春, E-mail: xycpumch@yahoo.com.cn。

材料与方法

一、菌株来源

收集 2004 年 10 月—2005 年 10 月,中国不同地区 7 所教学医院[北京协和医院(PUH)、上海复旦大学附属华山医院(HSH)、上海交通大学医学院附属瑞金医院(RJH)、浙江大学医学院附属第一医院(ZJH)、广州医学院第一附属医院(GZH)、重庆医科大学附属第一医院(CQH)、武汉华中科技大学同济医学院附属同济医院(TJH)]临床分离的鲍曼不动杆菌 1 787 株,选择非重复分离株,各中心按常规操作规程将菌株鉴定到种,并明确记录菌株的患者和标本信息。以大肠埃希菌 ATCC 25922 和铜绿假单胞菌 ATCC 27853 为质控菌株。

二、药敏试验

各中心按 CLSI 推荐的纸片扩散法^[1]测定菌株对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林、哌拉西林-三唑巴坦、氨苄西林-舒巴坦、头孢他啶、头孢噻肟、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、庆大霉素、阿米卡星、环丙沙星和复方磺胺甲噁唑 13 种抗菌药物的敏感性。监测开始前,各中心连续 4 d 对常规药敏试验进行质控,并将结果报给监测组长单位复旦大学附属华山医院抗生素研究所,质控合格单位由组长单位通知后开始监测,不符合要求者重复进行 4 d 质控,直至合格。监测过程中,每星期进行 1 次质控,如失控应重新进行药敏试验。药敏结果按 CLSI (2005) M100-S16 文件规定的折点判定耐药(R)、中介(I)和敏感(S),所有数据用 WHONET 5.3 软件进行分析。

结 果

一、鲍曼不动杆菌的标本分布

2004 年 10 月—2005 年 10 月,7 所教学医院共收集来自非重复患者的鲍曼不动杆菌 1 787 株,其中呼吸道占 78.74%,泌尿道占 3.30%,血液 2.69%,胆汁 1.34%,脑脊液 1.06%,伤口 2.24%,导管 2.18%和脓液 1.11%,其他无菌体液 2.74%。

二、鲍曼不动杆菌的敏感性

表 1 显示鲍曼不动杆菌对头孢哌酮-舒巴坦等 13 种抗菌药物的敏感率。在所有药物中细菌对亚胺培南的敏感率最高,但也仅为 65.1%,其次为美罗培南 56.8%。对 2 种含舒巴坦的药物头孢哌酮-舒巴坦和氨苄西林-舒巴坦的敏感率仅次于碳青霉烯类,分别为 43.5%和 39.2%,且对这 2 种药物处于中介范围的菌株比率也较高,分别为 30.1%和 15.3%。

表 1 鲍曼不动杆菌对 13 种抗菌药物的敏感率

Table 1. Susceptibility of *A. baumannii* to 13 antimicrobial agents

| Antimicrobial agent | No. | R (%) | I (%) | S (%) |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Imipenem | 1 778 | 31.5 | 3.4 | 65.1 |
| Meropenem | 1 733 | 40.7 | 2.5 | 56.8 |
| Cefoperazone-sulbactam * | 1 778 | 26.4 | 30.1 | 43.5 |
| Ampicillin-sulbactam | 1 636 | 45.4 | 15.3 | 39.2 |
| Amikacin | 1 776 | 63.0 | 3.0 | 34.0 |
| Ciprofloxacin | 1 776 | 64.6 | 3.9 | 31.5 |
| Cefepime | 1 752 | 64.5 | 5.0 | 30.5 |
| Ceftazidime | 1 780 | 61.9 | 8.4 | 29.7 |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | 1 687 | 71.1 | 0.7 | 28.3 |
| Gentamicin | 1 773 | 71.7 | 1.1 | 27.2 |
| Piperacillin-tazobactam | 1 775 | 61.5 | 11.9 | 26.6 |
| Piperacillin | 1 769 | 72.3 | 11.4 | 16.3 |
| Cefotaxime | 1 552 | 68.8 | 29.0 | 2.2 |

* The breakpoint of cefoperazone-sulbactam is based on that of cefoperazone.

表 2 显示 7 所教学医院所收集的鲍曼不动杆菌的菌株数及其耐药率。碳青霉烯类在不同地区的耐药率有很大的差别,如对亚胺培南的耐药率在 GZH 和 CQH 仅为 0%和 1.4%,而在 RJH 和 ZHJ 则分别高达 36.4%和 64.5%,其余 3 所医院耐药率分别为 5.4%~18.8%。美罗培南与亚胺培南的耐药率基本一致,但在部分地区也存在较大差异,如 PUH 和 TJH 亚胺培南耐药率为分别 18.8%和 8.4%,而美罗培南的耐药率则分别为 50%和 35.3%。对亚胺培南耐药的菌株大部分也对美罗培南耐药,但总体上对亚胺培南的耐药率低于美罗培南(线性回归美罗培南 = $1.36 + 0.81$ 亚胺培南, $r = 0.86$)。菌株对头孢哌酮-舒巴坦和氨苄西林-舒巴坦的耐药性也比较相近,但总体上头孢哌酮-舒巴坦的抗菌活性更高(线性回归氨苄西林-舒巴坦 = $-5.28 + 1.02$ 头孢哌酮-舒巴坦, $r = 0.88$)。

表 3 表明对亚胺培南敏感和不敏感的鲍曼不动杆菌对其他 12 种抗菌药物的敏感性有很大的差别。对亚胺培南不敏感的鲍曼不动杆菌,除对头孢哌酮-舒巴坦的耐药率为 52.1%,对氨苄西林-舒巴坦和头孢他啶耐药率分别为 76.8%和 81.6%外,对包括美罗培南在内的其他药物的耐药率均在 89%以上。而对亚胺培南敏感的鲍曼不动杆菌,除对美罗培南耐药率为 11%,对头孢哌酮-舒巴坦、氨苄西林-舒巴坦的耐药率分别为 12.5%和 29.1%,对其他抗菌药物的耐药均为 41.6%~58.4%。本监测共得到耐碳青霉烯类的鲍曼不动杆菌(CRAB) 738 株(41.3%),分布于各个医院,且在部分病房有集中分布,尤其是 ICU 和部分外科病房,见表 4。

表 2 7 所教学医院鲍曼不动杆菌对 13 种抗菌药物耐药率比较

Table 2. The antimicrobial resistance rates of *A. baumannii* to 13 antimicrobial agents by hospital

| Antimicrobial agent | HSH | | RJH | | PUH | | ZJH | | GZH | | CQH | | TJH | |
|-------------------------------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|
| | No. | R(%) | No. | R(%) | No. | R(%) | No. | R(%) | No. | R(%) | No. | R(%) | No. | R(%) |
| Piperacillin | 358 | 76.5 | 329 | 59.6 | 297 | 73.1 | 520 | 74.4 | 31 | 51.6 | 69 | 75.4 | 165 | 83.0 |
| Piperacillin-tazobactam | 358 | 52.8 | 329 | 54.4 | 300 | 59.0 | 520 | 72.7 | 34 | 35.3 | 69 | 52.2 | 165 | 72.7 |
| Ampicillin-sulbactam | 356 | 46.6 | 290 | 47.6 | 301 | 35.2 | 476 | 56.5 | 34 | 17.6 | 69 | 42.0 | 110 | 26.4 |
| Ceftazidime | 358 | 69.8 | 330 | 58.2 | 304 | 66.4 | 518 | 54.2 | 34 | 32.4 | 69 | 62.3 | 167 | 73.7 |
| Cefotaxime | 358 | 72.9 | 294 | 60.2 | 265 | 67.2 | 519 | 73.2 | 34 | 44.1 | 69 | 68.1 | 13 | 76.9 |
| Cefepime | 358 | 63.4 | 329 | 57.1 | 282 | 61.7 | 518 | 72.6 | 34 | 32.4 | 69 | 58.0 | 162 | 70.4 |
| Cefoperazone-sulbactam * | 358 | 13.7 | 329 | 31.6 | 304 | 25.0 | 518 | 35.9 | 35 | 14.3 | 69 | 37.7 | 165 | 13.9 |
| Imipenem | 358 | 9.5 | 330 | 36.4 | 303 | 18.8 | 518 | 64.5 | 34 | 0 | 69 | 1.4 | 166 | 8.4 |
| Meropenem | 358 | 15.1 | 328 | 37.5 | 302 | 50.0 | 500 | 64.4 | 34 | 5.9 | 69 | 4.3 | 142 | 35.2 |
| Gentamicin | 358 | 75.1 | 328 | 61.3 | 299 | 75.6 | 520 | 74.2 | 33 | 39.4 | 69 | 68.1 | 166 | 77.7 |
| Amikacin | 358 | 67.6 | 329 | 53.5 | 301 | 59.8 | 519 | 70.7 | 34 | 26.5 | 69 | 46.4 | 166 | 68.1 |
| Ciprofloxacin | 358 | 55.6 | 330 | 60.3 | 302 | 61.9 | 521 | 72.2 | 30 | 56.7 | 69 | 66.7 | 166 | 74.1 |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | 311 | 76.5 | 330 | 60.9 | 302 | 69.9 | 500 | 74.0 | 35 | 40.0 | 43 | 76.7 | 166 | 79.5 |

HSH; Shanghai Huashan Hospital; RJH; Shanghai Ruijin Hospital; PUH; Peking Union Hospital; ZJH; The First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College; GZH; The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College; CQH; The First Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences; TJH; Wuhan Tongji Hospital; * The breakpoint of cefoperazone-sulbactam is based on that of cefoperazone.

表 3 对亚胺培南敏感及不敏感的鲍曼不动杆菌对其他 12 种药物的敏感率对比

Table 3. Susceptibility of *A. baumannii* to other 12 antimicrobial agents by imipenem susceptibility

| Antimicrobial agent | IMP-S | | | | IMP-NS | | | |
|-------------------------------|-------|------|------|------|--------|------|------|------|
| | No. | R(%) | I(%) | S(%) | No. | R(%) | I(%) | S(%) |
| Piperacillin | 1 157 | 58.4 | 17.0 | 24.5 | 622 | 98.6 | 1.0 | 0.5 |
| Piperacillin-tazobactam | 1 160 | 41.6 | 18.3 | 40.2 | 624 | 98.2 | 0.6 | 1.1 |
| Ampicillin-sulbactam | 1 077 | 29.1 | 13.6 | 57.3 | 565 | 76.8 | 18.6 | 4.6 |
| Ceftazidime | 1 164 | 51.6 | 4.9 | 43.5 | 626 | 81.6 | 14.5 | 3.8 |
| Cefotaxime | 990 | 52.7 | 43.9 | 3.3 | 569 | 97.0 | 2.8 | 0.2 |
| Cefepime | 1 144 | 47.4 | 6.9 | 45.7 | 618 | 96.3 | 1.8 | 1.9 |
| Cefoperazone-sulbactam * | 1 164 | 12.5 | 25.7 | 61.8 | 624 | 52.1 | 38.5 | 9.5 |
| Meropenem | 1 135 | 11.0 | 3.3 | 85.6 | 608 | 96.4 | 1.0 | 2.6 |
| Gentamicin | 1 157 | 58.3 | 1.5 | 40.2 | 625 | 96.6 | 0.8 | 2.6 |
| Amikacin | 1 163 | 49.0 | 3.4 | 47.5 | 623 | 89.7 | 2.1 | 8.2 |
| Ciprofloxacin | 1 161 | 49.6 | 5.3 | 45.1 | 625 | 92.6 | 1.4 | 5.9 |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | 1 089 | 57.2 | 1.0 | 41.8 | 606 | 96.2 | 0 | 3.8 |

IMP-S; *A. baumannii* susceptible to imipenem; IMP-NS; *A. baumannii* non-susceptible to imipenem; * The breakpoint of cefoperazone-sulbactam is based on that of cefoperazone.

表 4 各医院 5% 以上 CRAB 所分布病房

Table 4. Distribution of the wards where >5% of *A. baumannii* isolates were carbapenem-resistant by hospital

| Hospital | No. (%) | | | Ward (%) | | | |
|----------|------------|------------|--------------|--------------|------------|-------------|-----------|
| ZJH | 341 (65.1) | ICU (34.6) | Sur 1 (14.4) | Sur 2 (11.7) | Eme (8.8) | Sur 3 (5.9) | |
| PUH | 152 (50.0) | CCU (34.2) | MICU (9.9) | Res (6.6) | ICU (5.9) | | |
| RJH | 127 (38.5) | Bur (21.3) | ICU (19.7) | Sur (15.7) | Eme (12.6) | Ren (10.2) | Tsu (7.9) |
| TJH | 57 (34.1) | ICU (57.6) | Bur (7.0) | Nsu (5.3) | | | |
| HSH | 56 (15.6) | Nsu (30.4) | ICU (8.9) | Dge (7.1) | Ren (5.4) | Med (5.4) | Neu (5.4) |
| GZH | 2 (5.7) | | | | | | |
| CQH | 3 (4.3) | | | | | | |

* Carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB) in the hospital/*A. baumannii* in the hospital; ** CRAB distributed in the ward/all the CRAB in the hospital. ICU; intensive care unit; Sur; surgery; eme; emergency; CCU; coronary care unit; MICU; medical intensive care unit; Res; respiratory; Bur; burn; Ren; renal; Tsu; thoracic surgery; nsu; neurosurgical ward; Dge; digestive; Neu; neurology.

讨 论

鲍曼不动杆菌已成为仅次于铜绿假单胞菌的又一重要不发酵糖菌,在免疫力低下、接受侵袭性操作的患者中,可以引起呼吸机相关性肺炎、败血症、泌尿系统感染、脑膜炎等严重的、甚至致死性的感染^[2-3]。碳青霉烯类药物是治疗鲍曼不动杆菌重症感染的首选药物,但近年来 CRAB 在世界各地陆续出现,而一旦对碳青霉烯类耐药,就意味着现有的常用广谱抗菌药物对其多无疗效。CRAB 引起的感染病死率很高,文献报道黏菌素或多黏菌素对其有较好的抗菌活性,且有成功治疗重症感染的报道,但其肾毒性大^[4],使其临床应用受到相当的限制。舒巴坦能不可逆地结合不动杆菌的 PBP₂,具有直接杀菌活性^[5],本监测中头孢哌酮-舒巴坦、氨苄西林-舒巴坦对鲍曼不动杆菌相对具有较好的抗菌作用也说明了这一点。另外,大剂量的头孢哌酮-舒巴坦联合米诺环素也可能是一种有效的选择^[4]。

鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药的机制包括外膜孔道蛋白丢失、外排泵激活、青霉素结合蛋白改变等^[6],但其主要机制是产生碳青霉烯酶,我国的 CRAB 主要产生 OXA-23 型碳青霉烯酶,且在医院内、同一地区和不同地区的医院间都存在 CRAB 克隆的垂直传播^[7,8],该酶型在韩国、巴西等国也有报道^[4,9]。

2001 年中国医院感染病原菌耐药监测网鲍曼不动杆菌对亚胺培南的敏感率在 95% 以上^[10],MYSTIC 监测中这一比率 2003 年为 92%,2004 年下降到 79.8%^[11]。而在本监测中已下降到 65.1%。而鲍曼不动杆菌对头孢哌酮-舒巴坦的敏感率也由 2003 年的 63.6%^[11]下降到 2005 年的 43.5%,幸运的是仍有 30.1% 的菌株在中介范围内,有可能通过在安全范围内加大剂量来提高疗效。在 ZJH、PUH、RJH、TJH 和 HSH,CRAB 的比率已分别高达 65.1%、50%、38.5%、34.1% 和 15.6%,且分布病房相对集中,尤其在 ICU 和外科部分病房较多,表明在这些医院 CRAB 已经造成了流行。因此,采取有效的感染控制措施,消毒隔离,彻底清洁环境,对于降低 CRAB 引起的医院感染,提高治愈率,都将起到重要的作用。另外,本监测中,亚胺培南和美罗培南、头孢哌酮-舒巴坦和氨苄西林-舒巴坦对鲍曼不动杆菌的抗菌活性具有明显的一致性,因此分别使用这 2 种药物进行替换治疗,成功的可能性不大,但总体上亚胺培南和头孢哌酮-舒巴坦的抗菌活性分别高于美罗培南和氨苄西林-舒巴坦。

面对耐药不断发展,我们必须连续地开展监测,为感染控制和经验用药、合理用药提供有力的依据。

参加单位及主要人员:

上海复旦大学附属华山医院抗生素研究所
汪 复 朱德妹;上海交通大学医学院附属瑞金医院临床微生物科 倪语星 孙景勇;中国医科院附属协和医院检验科 徐英春 孙宏莉;卫生部北京医院检验科 胡云健 艾效曼;浙江大学医学院附属第一医院感染科 俞云松 杨 青;湖北华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科 申正义 孙自镛;广州医学院第一附属医院呼吸疾病研究所 苏丹虹 袁景屏;重庆医科大学附属第一医院感染科 卓 超 贾 蓓。

参考文献:

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute 2006. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement M100-S16[S]. CLSI. 2006.
- [2] Simor AE, Lee M, Vearncombe M, et al. An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: risk factors for acquisition and management [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2002, 23(5): 261-267.
- [3] Chastre J, Trouillet JL. Problem pathogens (*Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*) [J]. Semin Respir Infect, 2000, 15(4): 287-298.
- [4] Dalla-Costa LM, Coelho JM, Souza HA, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil [J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(7): 3403-3406.
- [5] Tatman-Otkun M, Gurcan S, Ozer B, et al. Annual trends in antibiotic resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains and the effect of synergistic antibiotic combinations [J]. New Microbiol, 2004, 27(1): 21-28.
- [6] Fernandez-Cuenca F, Martinez-Martinez L, Conejo MC, et al. Relationship between β -lactamases production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profile on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(3): 565-588.
- [7] 王辉,孙宏莉,廖康,等. 北京和广州地区四家医院不动杆菌碳青霉烯酶基因型研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(6): 636-641.
- [8] 杜小幸,张幸国,周华,等. 亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌同源性及其碳青霉烯酶研究 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6(4): 231-235.
- [9] Jeon BC, Jeong SH, Bae IK, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 β -lactamase in Korea [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(5): 2241-2245.
- [10] 王辉,陈民钧. 1994-2001 年中国重症监护病房非发酵糖菌的耐药变迁 [J]. 中华医学杂志, 2003, 83(5): 283-290.
- [11] 王辉,陈民钧,倪语星,等. 2003-2004 年中国十家教学医院革兰阴性杆菌的耐药分析 [J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(12): 1295-1303.

收稿日期: 2006-12-20