

不动杆菌肺炎的流行病学与防治

王冠¹, 柯雪梅², 陈清²

(1 南方医科大学 2004 年临床八年制, 广东 广州 510515; 2 南方医科大学公共卫生与热带医学学院流行病学系, 广东 广州 510515)

[关键词] 不动杆菌属; 肺炎; 流行病学; 危险因素; 抗药性; 微生物

[中图分类号] R563.1 [文献标识码] E [文章编号] 1671-9638(2010)01-0070-03

不动杆菌属细菌(*Acinetobacter spp.*)是一种机会致病菌, 世界范围内的医疗保健机构几乎都暴发过不动杆菌肺炎。1992—1997 年, 美国的呼吸机相关性肺炎(VAP)中有 6% 是由不动杆菌属细菌引起。美国国家医院感染监测资料显示, 1986 年其重症监护室(ICU)中医院感染性肺炎仅有 4% 为不动杆菌属细菌感染所致, 而 2003 年则上升到了 7%。某些高危人群也可发生社区获得性不动杆菌肺炎。此外, 不动杆菌属临床分离株的耐药性也在不断增加。因此, 目前对该菌感染的关注不断增加。

1 病原学

不动杆菌属细菌的分类经过多次变迁, 直到 1971 年才被分类为莫拉氏菌科一个属。目前通过 DNA 杂交技术已识别了至少 25 个基因型, 但其中只有 10 种被命名, 基因种 1、2、3 和 13 在临床实验室很难区分。已被命名的鲍曼不动杆菌/醋酸钙不动杆菌复合体(*A. calcoaceticus-A. baumannii complex*, Abc; 该复合体代表 4 种表型相似的型别)与 80% 的感染有关; 其他如鲁氏不动杆菌、溶血不动杆菌也可引起感染。不动杆菌属细菌为非发酵革兰阴性(G^-)杆菌, 单个细胞大小为 $(1 \sim 1.5 \mu\text{m}) \times (1.5 \sim 2.5 \mu\text{m})$, 无芽孢、无动力、需氧。然而, 该菌属的革兰染色并不稳定, 染色初始偶尔呈阳性; 形态在不同生长期有所不同, 当处于急速生长期时, 呈杆状, 处于平稳生长期时, 呈球杆状; 氧化酶阴性, 这点可与其他非发酵 G^- 菌区别; 在血琼脂平板上培养后菌落光滑, 呈黏液状, 无色(黄灰色)。

不动杆菌属细菌的一个显著特征就是能迅速获

得抗菌药物耐药性。在人体内, 该菌属从 30 年前的普遍敏感变成今天的多重耐药。其有多种耐药机制, 通常同一个分离株可存在几种耐药机制, 见表 1。

表 1 不动杆菌属细菌的耐药机制

作用机制	所耐的抗菌药物
β -内酰胺酶, 包括 AmpC 头孢菌素酶	头孢他啶及广谱头孢菌素
DNA 拓扑异构酶突变	喹诺酮类
氨基苷修饰酶	氨基苷类
外排泵	氨基苷类、喹诺酮类、四环素类、TMP、美罗培南
可转移的遗传元件(如整合子)	抗多类抗菌药物
外膜蛋白的变化	亚胺培南

不动杆菌属细菌多重耐药性的出现, 导致多粘菌素的应用越来越多, 但随之而来的是对其耐药。最近, Beno 等报道了从 10 例患者身上分离出 18 株 G^- 杆菌(包括 2 例 Abc)对多粘菌素 E 耐药, 他们认为耐药与多粘菌素 E 和环丙沙星使用史有关。2005 年以色列的 Gilad 等也报道, 一项队列研究表明使用多粘菌素 E 与耐药性的产生有关。

2 流行病学

不动杆菌属细菌在自然环境中较易生长繁殖。自然环境下, 其主要存在于水和土壤中, 同时能从多种动物身上分离出来。最近在法国流浪汉的体虱身上也分离出了不动杆菌属细菌。在食物(包括医院食物)、排气扇、抽痰器、注入泵、洗涤槽、不锈钢手推车、枕头、床垫、自来水、床栏、加湿器、皂液压送器以及其他一些材料上也可分离到该菌。

不动杆菌属细菌可以分离自人体多个部位。健

[收稿日期] 2008-08-04

[作者简介] 王冠(1986-), 男(汉族), 江苏省宿迁市人, 医学生。

[通讯作者] 王冠 E-mail: w4g9@163.com

康人群中超过 40% 的人员皮肤带该菌, 其中医院工作人员及患者带菌率更高。Brooke 陆军医学中心研究显示, 不动杆菌属细菌引起的皮肤、软组织和整形外科感染是菌血症的 10 倍以上。呼吸道是不动杆菌属细菌的一个重要定植场所, 也是最常见感染部位; 其他定植部位还有鼻孔、鼻咽及气管切口部位。在 ICU 住院时间越长该菌分离率越高。但一般人群鼻腔带菌是否是肺炎的危险因素尚不能确定。

通过一些小样本的研究, 目前已经了解医院获得性不动杆菌肺炎 (*Acinetobacter* hospital-acquired pneumonia, AHAP) 和呼吸机相关性不动杆菌肺炎 (*Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia, AVAP) 的危险因素。Husi 等对 15 例患者进行了病例对照研究, 单因素分析表明头孢菌素应用是危险因素。Baraibar 等对 12 例插管患者进行研究, 采用 Logistic 回归分析表明神经外科手术史、头部创伤和大量的肺吸入是 AVAP 的危险因素。

2005 年, Garnacho-Montero 等进行了一项 AVAP 以及耐亚胺培南 AVAP 危险因素的研究, 比较了 41 例 AVAP 和 40 例由其他病原菌引起的 VAP; 单因素分析结果表明, 败血症史、抗菌药物使用史、反复插管、住院时间、机械通气时间、亚胺培南及氟喹诺酮使用是 AVAP 的危险因素, 而多因素分析结果表明只有抗菌药物使用史是危险因素。有抗菌药物使用史者发生 AVAP 的 OR 为 14 (95%CI 为 4.1~91, $P < 0.0001$), 耐亚胺培南 AVAP 的 OR 为 4 (95%CI 为 1.1~29.8, $P < 0.005$)。

3 临床特征和诊断

AHAP 和 AVAP 患者的临床特征与其他医院病原菌所致的 HAP 和 VAP 患者相似。社区获得性不动杆菌肺炎较少见, 主要见于有吸烟史、糖尿病患者或慢性阻塞性肺部疾病患者, 但健康个体也可患病。

一项社区获得性鲍曼不动杆菌肺炎 (*Baumannii* community-acquired pneumonia, ACAP) 与 AHAP 的病例对照研究 (分别 19 例和 74 例) 表明, 两组人群 80% 以上的患者首发症状是发热, 95% 门诊患者和 100% 住院患者的痰或气道分泌物菌培养阳性。两组均无肺空泡形成, 12% AHAP 患者伴有少量的胸腔积液。ACAP 患者的菌血症、急性呼吸窘迫综合征和死亡发生率较高。全部 ACAP 患者分离菌株对阿米卡星、替卡西林/克拉维酸、氨苄西

林/舒巴坦敏感, 19 例患者中有 9 例 (47.4%) 对环丙沙星敏感, 这些结果表明 ACAP 患者分离株的耐药性显著低于 AHAP 患者分离株。

VAP 的诊断通常比较复杂, 主要是难以区分感染或定植 (携带)。AHAP 和 VAP 的诊断必须有 X 线和微生物学诊断的支持, 支气管镜检查法也是一种有用的辅助诊断手段。美国胸科学会/美国感染病学会 (ATS/IDSA) 已经为 HAP 和 VAP 的循证诊断提出了简明指南。

4 治疗

目前尚未见不动杆菌肺炎抗菌疗效的随机对照实验报告, 但已有一些关于使用多粘菌素 B 或多粘菌素 E (静注、肌注或吸入) 治疗方面的回顾性和前瞻观察性报告。由于越来越多耐药菌株的出现, 一些医院感染分离株只对多粘菌素 E 敏感。一项前瞻性研究比较了静脉注射多粘菌素 E 和亚胺培南治疗多重耐药鲍曼不动杆菌 VAP 效果, 发现这两种方法在临床治愈率、住院患者病死率和毒力方面均无差别。Falagas 等在一篇关于使用多粘菌素治疗危重患者的综述中也肯定了这些治疗的效果, 但他们强调要慎重地使用多粘菌素, 以防止抗药性的出现, 且要注意该药的肾毒性发生。

多粘菌素 E 吸入疗法已有 30 年以上的历史, 随着不动杆菌属细菌和铜绿假单胞菌的多重耐药菌株的出现, 人们对其兴趣日益增加。当前, 对于多粘菌素 E 吸入疗法的认识主要来自于囊性肺纤维病住院患者的治疗。尽管还缺乏来源于随机对照临床试验的关于用量、有效性和安全性的资料, 但已经有越来越多的临床报告表明多粘菌素 E 吸入疗法对于非囊性肺纤维病患者是有益的, 因此临床上已经广泛应用多粘菌素 E 治疗多重耐药的 ABC 肺炎。

小样本量临床研究表明, 吸入多粘菌素 E 作为多重耐药 HAP 或 VAP 的辅助治疗可改善临床进程。一项例数较多 (71 例, 其中包括 47 例不动杆菌肺炎患者) 的回顾性系列病例报告表明, 多粘菌素 E 吸入疗法的平均治疗时间为 (12 ± 8) d, 随访的 33 例不动杆菌肺炎患者细菌培养均为阴性。在用药剂量上, 药厂的推荐剂量是根据体重每 12 h 给予 40~80 mg (50 万~100 万单位), 但公开发表论文上报道的药物使用剂量和使用频率都有所不同。因此, 目前对于雾化吸入多粘菌素 E 的确切药物代谢动力学、药效动力学和推荐给药方案尚未明确。

Hallal 及其同事在最近的一项研究中初步比较了通过雾化吸入妥布霉素联合静脉注射 β -内酰胺类抗菌药物 14 d 与静脉注射 β -内酰胺类抗菌药物联合静脉注射妥布霉素 14 d, 对医院获得性不动杆菌肺炎的疗效, 结果发现雾化吸入妥布霉素组有良好的存活率。然而迄今为止, 尚无雾化吸入氨基苷类抗菌药物治疗多重耐药性 Abc-VAP 的报道。

由于 G^- 菌的多重耐药性的不断增加, 又尚无新的抗菌药物, 人们只好把研究焦点放在药物代谢动力学(药代学)和药效学原理方面, 以提高对耐药菌的抑菌效果。Mattoes 等提出通过增加剂量、使用频率和延长使用时间优化美罗培南对敏感菌的药代学/药效学。Li 及其同事通过群体药物动力学模型证明延长美罗培南输注时间(3 h), 可以提高药物到达目标靶位的概率并降低对肠杆菌科、不动杆菌属细菌和铜绿假单胞菌的平均抑制浓度; 因此, 增加药物剂量以及延长时间依赖型杀菌药物的使用时间, 应考虑作为多重耐药菌的治疗策略。

多重耐药不动杆菌肺炎的联合治疗方案尚有争议。Saballs 等采用小鼠模型观察了利福平和亚胺培南联合治疗感染抗碳青霉烯不动杆菌属细菌的疗效, 效果不佳。Lee 等采用回顾性方法, 比较分析了碳青霉烯联合舒巴坦和氨基苷类联合其他抗菌药物(如头孢菌素类、氟喹诺酮类药物)对泛耐药鲍曼不动杆菌感染的疗效, 结果表明碳青霉烯类抗生素联合舒巴坦可降低多数菌株的平均抑菌浓度, 但两组疗效无统计学差别。Falagas 等对多重耐药 G^- 杆菌感染的治疗进行回顾性研究, 比较单独使用多粘菌素 E 和联合使用多粘菌素 E 与美罗培南的疗效, 结果显示, 在临床效果和肾毒性的差别方面均无统计学意义。虽然体外实验和动物实验均表明抗菌药物联合应用治疗不动杆菌属细菌感染具有协同作用, 但迄今尚无正式的临床随机对照试验的评价报告。

应根据药敏试验结果治疗不动杆菌肺炎, 在无明确微生物资料前, 可根据经验认为最有可能感染的病原菌及当地的抗菌谱来选择治疗用抗菌药物。而对于可能感染多重耐药菌的危重患者, 可考虑采用双倍经验疗法(肠外用 2 倍剂量或肠外用 1 倍剂量加吸入用药 1 倍剂量)。

5 病死率

目前关于不动杆菌属细菌感染的粗死亡率和归

因死亡率报道不一致。2006 年 Falagas 等在一篇系统综述中, 综合了 6 个关于鲍曼不动杆菌感染的病例对照研究, 其中住院患者和 ICU 患者归因死亡率分别为 7.8%~23% 和 10%~43%。Brooke 陆军医疗中心对一组烧伤军人感染不动杆菌属细菌的死亡率进行调查研究, 结果显示, 在单因素分析中, 不动杆菌属细菌感染与烧伤患者死亡率增高有关系, 而多因素分析两者差别无统计学意义。

Sunenshine 等在一项回顾性配对队列研究中调查了不动杆菌属细菌感染患者住院时间与死亡率的关系。在该项研究中, 患者包括多重耐药 Abc 不动杆菌感染患者、敏感 Abc 不动杆菌感染患者以及未感染不动杆菌属细菌者, 结果表明, 感染多重耐药不动杆菌属细菌患者的住院时间和住 ICU 时间均显著较长。在调整了疾病严重程度因素后, 感染多重耐药不动杆菌属细菌患者的死亡率有上升趋势, 但与其他组的差别无统计学意义。

6 预防

不动杆菌属细菌能在医院环境中长时间地存活。Jawad 等表明, 在模拟医院环境中, Abc 不动杆菌能平均存活 20 d。Wendt 等的研究则表明该菌能够在医院干燥的表面环境中存活长达 4 个月。Hujer 等的一项研究表明, 医疗设施消毒不彻底会导致不动杆菌属细菌在医院内传播, 该研究中有 37% 分离株是医院内传播株。目前至少有一项研究报告指出, 当其他消毒液对医院环境的消毒无效时, 可采用次氯酸盐溶液进行消毒。

ATS / IDSA 在其指南中提供了一些预防 HAP 和 VAP 的可行方法, 并已经被证明可减少不动杆菌属细菌感染, 但尚未清楚能否控制暴发。以往的经验表明, 洗手、隔离患者和接触者、减少广谱抗菌药物使用、关闭病房、让带菌者出院以及净化医院环境等措施有利于控制暴发。医生、护士、助医人员、患者及其家属严格遵循感染控制的要求, 对该感染的控制起着至关重要的作用。

[参考文献]

- [1] Hartzell J D, Kim A S, Kortepeter M G, et al. *Acinetobacter pneumonia: a review*[J]. *Med Gen Med*, 2007, 9(3): 4-15.