

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.12.020

· 综述 ·

## 下呼吸道标本分离鲍曼不动杆菌:感染还是定植?

# *Acinetobacter baumannii* isolated from lower respiratory tract specimen: infection or colonization?

宋娟(SONG Juan)综述,华川(HUA Chuan)审校

(解放军第 252 医院,河北保定 071000)

(The 252nd Hospital of PLA, Baoding 071000, China)

[关键词] 鲍曼不动杆菌;下呼吸道;感染;定植;诊断

[中图分类号] R378.99 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2016)12-0974-04

下呼吸道是医院细菌感染最常见的感染部位,鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB)因易定植、易变异和多耐药等特点,成为下呼吸道感染最常见的病原菌,而多重耐药鲍曼不动杆菌(multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB)引发的下呼吸道感染病死率非常高,临床治疗尤为困难<sup>[1-3]</sup>。以往认为,下呼吸道在生理条件下处于无菌状态,从患者下呼吸道标本分离的 AB 应视为病原菌,然而随着分子生物学技术研究的深入,发现下呼吸道也可出现 AB 的无症状定植状态。若将定植误诊为感染,易导致过度使用广谱抗菌药物,延长住院时间,并加重患者经济负担,增加耐药菌及其医院传播的风险。若将感染误诊为定植,则可能导致感染扩散,延误病情,甚至产生严重后果。故正确鉴别来源于患者下呼吸道标本的 AB 是感染还是定植,对临床治疗和 control MDRAB 感染意义重大。如何判断培养的病原体为定植还是感染,是困扰临床医生的重要问题,相关学者一直在研究和探寻成熟有效的解决方法。本文对下呼吸道 AB 感染与定植的研究情况作一综述。

### 1 AB 感染与定植的流行现状

AB 广泛存在于医院环境中,随着医疗技术的发展,器官移植、有创检查及治疗手段的不断推广,

以及广谱抗菌药物、糖皮质激素和免疫抑制剂在临床治疗中的广泛应用,AB 引起的医院感染逐年增多。2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测网监测数据<sup>[4]</sup>显示,临床分离的革兰阴性菌中 AB 所占占比率达 15.05%,仅次于大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,其中大多数为 MDRAB。而在部分重症监护病房(ICU)MDRAB 已居医院感染的第 1 位<sup>[5]</sup>。AB 可导致包括下呼吸道、泌尿道、血液、腹腔及皮肤软组织等几乎所有系统的感染,近年来欧洲 ICU 感染患病率调查项目(EPIC)、美国国家级医院感染监测系统(NNIS)及中国细菌耐药监测网(CHINET)数据均表明,AB 所致的呼吸道感染已超过 AB 所致的其他感染,成为主要的医院获得性感染。2011 年北京协和医院细菌耐药监测结果<sup>[6]</sup>显示,临床分离 AB 的标本中,呼吸道标本占 49.2%;余丹阳<sup>[7]</sup>的调查报告显示,16 所医院医院获得性肺炎(HAP)患者中 AB 检出率占 30%,为首位病原菌。而在呼吸机辅助通气患者中 AB 的检出率高达 50.5%。国外学者 Chaari 等<sup>[8]</sup>研究指出,AB 仅次于铜绿假单胞菌,居呼吸机相关肺炎病原菌的第 2 位。张樱等<sup>[9]</sup>提出,AB 作为常见的条件致病菌,在人体定植比感染更常见;在健康人群中其定植率为 15%~40%,而在住院患者中其定植率>40%。卢健聪<sup>[10]</sup>通过回顾性分析 161 例 AB 感染患者的临床资料,发现 AB 在下呼吸道定植率较高,为 52.2%(84/161),与何

[收稿日期] 2016-03-09

[作者简介] 宋娟(1982-),女(汉族),河北省保定市人,主管技师,主要从事临床微生物检验与细菌耐药研究。

[通信作者] 华川 E-mail:huachuan252@163.com

发明等<sup>[11]</sup>报道的 59.5% (94/158) 接近。虽然定植不是感染,但定植菌的存在可能是感染的重要来源和高危因素。赵洪峰等<sup>[12]</sup>发现,AB 定植与感染存在明显相关性,AB 定植患者发生 AB 感染的感染率在第 1 周为 43.9%,第 2 周为 84.3%,第 4 周以后为 100%,指出 AB 定植患者感染率随住院时间延长而增加。

## 2 下呼吸道 AB 感染与定植的判断

由于判断下呼吸道感染与否的证据主要来自呼吸道标本,而任何下呼吸道的标本均难以避免来自上呼吸道定植菌的污染,故下呼吸道分离 AB 感染与定植的鉴别一直是难点,目前主要通过 AB 下呼吸道感染的临床特征和实验室诊断方法共同判断。

**2.1 下呼吸道 AB 感染的临床特征** AB 下呼吸道感染患者多有危险因素,包括长时间住院、入住 ICU、接受机械通气、侵袭性操作、抗菌药物暴露等<sup>[13-15]</sup>。掌握 AB 感染的主要易感因素对于有效区分定植和感染具有重要意义。杨钧等<sup>[16]</sup>指出,相对于 AB 定植患者,感染患者具有以下临床特点:长时间使用第三代头孢菌素( $\geq 10$  d)、长时间机械通气( $22.1 \pm 13.9$  d)、存在慢性肺部疾病[尤其慢性阻塞性肺疾病(COPD)]、合并低蛋白血症(平均  $22.7$  g/L)、高 APACHE II 评分、长期使用免疫抑制剂及容易合并真菌感染。尤其当患者使用糖皮质激素和细胞毒性药物时,若 AB 培养阳性同时合并真菌感染,此时 AB 应考虑为致病菌。而何发明等<sup>[11]</sup>研究指出,严重脑外伤患者容易发生 AB 呼吸道感染,由于严重创伤引起的机体免疫功能低下会掩盖感染征象(如患者体温和外周血白细胞不升高)易误认为 AB 定植,临床医生应警惕,此外,当患者基础疾病为糖尿病时,接受机械通气时间在两周以上是 AB 感染的危险因素。国外学者 Alsultan 等<sup>[17]</sup>指出,2 型糖尿病患者定植 AB 的机会比其他内科基础疾病患者高 10 倍。

## 2.2 实验室鉴别诊断

**2.2.1 常规涂片镜检及培养** 涂片染色镜检和分离培养是实验室诊断细菌感染的传统方法。孙敬等<sup>[18]</sup>研究发现,白细胞浸润吞噬病原菌是感染过程中发生的免疫病理现象,提出标本直接涂片镜检观察白细胞吞噬相应细菌或与之并存可以作为判断细菌感染最客观和直接的证据。白国强等<sup>[19]</sup>关于 AB 定植与感染的研究中也发现,仅在 AB 感染组发现

白细胞吞噬现象,研究结果一致。在具有一定水平的微生物实验室中开展定量培养细菌的价值较大,白国强等<sup>[19]</sup>指出,细菌定量培养以  $1 \times 10^6$  CFU/mL 为阈值,AB 感染组阳性率为 69.23%,高于定植组(24%),差异具有统计学意义;与吴本权等<sup>[20]</sup>提出的痰细菌菌落数  $> 10^6$  CFU/mL 可作为下呼吸道感染细菌感染阈值的报道一致。同时,有学者<sup>[21]</sup>提出,下呼吸道痰标本定量培养对感染诊断临界值的界定并不十分严谨,结果重复性较差,而细菌定量培养结果气管内吸引物  $AB \geq 10^5$  CFU/mL,支气管肺泡灌洗液(BALF)  $AB \geq 10^4$  CFU/mL,防污染保护性气管镜毛刷采集的标本  $AB \geq 10^3$  CFU/mL 具有更大的参考意义。而王朔等<sup>[22]</sup>对下呼吸道 MDRAB 定植与感染的 3 种鉴别方法(直接涂片、定量培养、直接涂片联合定量培养)诊断效能进行比较,发现直接涂片联合定量培养诊断灵敏度和特异度最高,假阳性率和假阴性率最低,诊断准确性最好,指出直接涂片联合定量培养是判断下呼吸道 MDRAB 定植或感染较为可靠的方法。

**2.2.2 非培养快速诊断技术** 目前,非培养快速诊断技术已获得越来越多临床医生的认可,其主要方法包括如下几个。(1) 定量测定 C-反应蛋白(CRP):CRP 是机体非特异性免疫机制的一部分,在细菌感染早期(炎症发生后 6~8 h)即可升高,并随病情的加重而升高,随病情的恢复而逐渐降低。龙成琴等<sup>[23]</sup>通过分析 60 例 COPD 患者继发 AB 感染的临床特点,发现 58 例(96.67%)患者出现了血清 CRP 明显升高( $55 \sim 385$  mg/L,正常  $< 10$  mg/L)。故当临床医生疑诊感染,细菌培养 AB 阳性,同时 CRP 明显升高,可协助诊断所培养的 AB 为致病菌。若 CRP 不升高或升高不明显,应考虑定植菌或污染菌。(2) 血清降钙素原(PCT)测定:PCT 在健康人、慢性炎症反应、自身免疫性疾病和病毒感染患者血浆中浓度正常,创伤等应激和非细菌感染所致全身炎症反应仅轻度升高,而细菌感染时 PCT 明显升高。近年,越来越多的研究<sup>[24-25]</sup>证实,PCT 对细菌感染早期诊断具有较高的灵敏性和特异性。因此,PCT 仅为细菌感染的标志物,若 PCT 正常则该菌可能为定植或污染所致。(3) 可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)测定:sTREM-1 是新近发现的一种重要的急性感染性炎症反应的标记物,在感染性疾病诊断中具有高特异性和敏感性<sup>[26-28]</sup>。卢惠伦等<sup>[29]</sup>研究发现,较无细菌感染的 COPD 患者及健康者,COPD 急性加重期下呼吸道细菌感染患者

血清 sTREM1 和 PCT 水平明显升高,而 COPD 稳定期痰培养出病原菌与未培养出病原菌的患者血清 sTREM-1、PCT 水平比较,差异无统计学意义,说明细菌定植不引起血清 sTREM-1、PCT 水平升高,提示 sTREM-1 和 PCT 在鉴别细菌定植与感染中存在一定的研究价值,尚待多中心进一步研究证实。

(4)分子生物学技术:近年来国内外报道<sup>[30-31]</sup>指出,细菌感染时敏感抗菌药物使用后细菌在体内死亡裂解成基因片段,细菌在局部感染繁殖,有微量病原体或其基因片断释放入血,而细菌定植时不产生病理生理改变,故可以通过实时荧光定量 PCR 进行检测鉴别,但其能否成为一种鉴别 AB 感染与定植的早期、准确、快速诊断的实验方法,还有待进一步研究。

(5)外周血淋巴细胞亚群测定:研究<sup>[32]</sup>发现,细菌感染者体内存在淋巴细胞亚群失衡和细胞免疫功能紊乱,利用流式细胞仪检查外周血淋巴细胞亚群变化能给临床提供更有意义的信息。邹自英等<sup>[33]</sup>通过检测细菌感染患者外周血淋巴细胞亚群,发现不动杆菌属细菌感染患者 T4 细胞、DN-T 细胞、DP-T 细胞低于健康对照组,而 T8 细胞和 B 细胞高于健康对照组,定植患者外周血淋巴细胞亚群变化不大,认为淋巴细胞亚群分布联合其他感染因子检测可辅助诊断细菌感染,此方法有待进一步深入研究。

### 3 下呼吸道 AB 感染与定植的应对策略

下呼吸道 AB 定植与感染判断对于临床诊治措施的选取十分重要,实验室人员和临床医生可从以下两个方面进行应对。

3.1 实验室方面 临床医生采集呼吸道标本时,应严格掌握痰标本的正确留取方法,如对患者进行充分培训,留取深部咳出的痰,并尽量避免上呼吸道分泌物的污染;应尽可能采用气管吸引标本、防污染保护性气管镜毛刷标本和 BALF 等标本进行培养。临床微生物实验室要严格把握痰标本的质量,痰标本接种前应进行革兰染色镜检,判断痰标本是否合格,同时注意有无白细胞吞噬或伴行现象,以及细菌的染色和形态。痰培养应尽量采用定量培养,至少应做半定量培养。

3.2 临床方面 当合格呼吸道标本 AB 培养阳性时,应结合临床情况进行仔细分析。首先患者是否存在肺部感染的临床与实验室表现,是否有 AB 感染的危险因素。若患者一般情况良好,无危险因素,AB 培养阳性多考虑为污染或定植,可以观察,暂不

做抗感染处理,更多地采取感染控制措施。但若患者存在高危因素或已有下呼吸道感染的临床表现,如发热、咯脓痰,影像学也出现新的或持续的或加重的肺部渗出、浸润、实变等,应高度警惕 AB 感染的可能,再充分参考其他临床指标如痰涂片镜检和定量、半定量培养结果,CRP 和 PCT 等综合判断。其中有无感染的临床表现最重要,即使是合格痰标本分离到多量单一的 AB,但临床并不存在任何下呼吸道感染的表现也无需针对 AB 进行治疗。

### [参考文献]

- [1] 刘又宁,曹彬,王辉,等.中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(10):739-746.
- [2] Ayraud-Thévenot S, Huart C, Mimoz O, et al. Control of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreaks in an intensive care unit: feasibility and economic impact of rapid unit closure[J]. J Hosp Infect, 2012, 82(4):290-292.
- [3] Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium(INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009 [J]. Am J Infect Control, 2010, 38(2):95-104.
- [4] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2013,13(5):321-330.
- [5] 李茉莉,潘频华,胡成平.呼吸 ICU 医院获得性肺炎的病原学分布与致病菌耐药性的变迁[J].中南大学学报(医学版),2013,38(3):251-257.
- [6] 朱任媛,张小江,赵颖,等. CHINET 2011 年北京协和医院细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(6):428-434.
- [7] 余丹阳.中国 16 家大型教学医院 HAP 临床调查[C].中国药理学会第 11 届全国化疗药理学术研讨会论文集,2012:31-39.
- [8] Chaari A, Mnif B, Bahloul M, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors[J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(12):e1225-e1228.
- [9] 张樱,陈亚岗,杨青.不动杆菌感染及耐药机制的研究进展[J].国外医学:流行病学传染病学分册,2005,32(2):109-112.
- [10] 卢健聪.鲍曼不动杆菌院内下呼吸道感染临床特征及耐药性分析[J].检验医学与临床,2011,8(1):29-31.
- [11] 何发明,范晶,余泽波,等. ICU 中痰标本来源的鲍曼不动杆菌的临床意义分析[J].中国抗生素杂志,2012,37(5):357-361.
- [12] 赵洪峰,任淑华,蔡艺飞. ICU 患者鲍氏不动杆菌定植感染的调查分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(4):693-695.
- [13] Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection[J]. N Engl J Med, 2008, 358(12):1271-1281.
- [14] Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance[J]. Int J

Antimicrob Agents, 2010, 35(3):219-226.

- [15] Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, et al. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost; evaluation of the evidence[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2013, 11(3):321-331.
- [16] 杨钧,程芮,公静,等.98 例下呼吸道鲍曼不动杆菌感染和定植患者回顾性分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2011,6(7):616-619.
- [17] Alsultan AA, Evans BA, Elsayed EA, et al. High frequency of carbapenem resistant-*Acinetobacter baumannii* in patients with diabetes mellitus in Saudi Arabia[J]. J Med Microbiol, 2013, 62(Pt6):885-888.
- [18] 孙敬,陈会,余理智,等.痰液培养定植菌与病原菌判断方法的探讨[J]. 江西医学检验,2006,24(6):485-488.
- [19] 白国强,董磊,李昂,等.鲍曼不动杆菌定植与感染鉴定方法的对照研究[J]. 临床和实验医学杂志,2013,12(21):1705-1707.
- [20] 吴本权,李雅茜,黄静,等.下呼吸道分离的多药耐药非发酵菌临床分析[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(20):2794-2796.
- [21] 陈栢仪,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.
- [22] 王朔,曹兴建,曹照明,等.下呼吸道多药耐药鲍曼不动杆菌定植与感染诊断方法评价[J]. 检验医学与临床,2014,11(4):504-506.
- [23] 龙成琴,付虹,黄英.鲍曼不动杆菌致 COPD 患者医院获得性肺炎临床分析与防控对策[J]. 四川医学,2013,34(12):1823-1825.
- [24] Oberhoffer M, Stonauns I, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro [J]. J Lab Clin Med, 2009, 134(1):49-55.
- [25] Carrol ED, Mankhambo LA, Jeffers G, et al. The diagnostic and prognostic accuracy of five markers of serious bacterial infection in Malawian children with signs of severe infection[J]. PLoS One, 2009, 4(8): e6621.
- [26] Tejera A, Santolaria F, Diez ML, et al. Prognosis of community acquired pneumonia(CAP): value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1)and other mediators of the inflammatory response[J]. Cytokine, 2007, 38(3): 117-123.
- [27] Gibot S, Cravoisy A, Dupays R, et al. Combined measurement of procalcitonin and soluble TREM-1 in the diagnosis of nosocomial sepsis[J]. Scand J Infect Dis, 2007, 39(6-7): 604-608.
- [28] 廖瑾莉,何筱莹,徐文辉,等.应用 ROC 曲线分析髓系细胞触发受体-1 对老年肺炎早期诊断价值[J]. 实用医学杂志,2010,26(6):967-968.
- [29] 卢惠伦,游世伦,李立波.可溶性髓样细胞触发受体-1 在慢性阻塞性肺疾病患者下呼吸道细菌感染中的诊断价值[J]. 实用医学杂志,2013,29(13):2123-2125.
- [30] Murdoch DR. Molecular genetic methods in the diagnosis of lower respiratory tract infections[J]. APMIS, 2004, 112(11-12):713-727.
- [31] 杨曼琼,钟礼立,张兵,等.荧光定量 PCR 评价铜绿假单胞菌感染的实验研究[J]. 中国医师杂志,2008,10(3):312-316.
- [32] Holub M, Klucková Z, Helcl M, et al. Lymphocyte subset numbers depend on the bacterial origin of sepsis[J]. Clin Microbiol Infect, 2003, 9(3):202-211.
- [33] 邹自英,朱冰,吴丽娟,等.不同种属细菌感染患者机体免疫功能变化的实验研究[J]. 实验与检验医学,2011,29(6):605-608.

(本文编辑:左双燕)