

· 药物安全与合理应用 ·

抗菌药物治疗鲍曼不动杆菌肺炎的回顾性分析

许萌芽¹, 姚天赐¹, 张彧梅²

(厦门大学附属第一医院 1 药学部 2 检验科 厦门 361022)

[摘要] 目的: 本文回顾性分析我院鲍曼不动杆菌肺炎患者抗菌药物的使用情况及治疗结果, 以期为我院鲍曼不动杆菌感染患者的抗菌治疗提供依据。方法: 对我院 2011 年 1 月 - 2012 年 12 月收治的鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii* A. b) 所致肺炎患者的临床基本资料、药敏情况、抗菌药物使用情况及治疗结果进行统计和分析。结果: 48 例鲍曼不动杆菌肺炎患者都存在严重原发病或免疫功能低下。在 48 株 A. b 中检出多重耐药鲍曼不动杆菌 (MDR A. b) 12 株。A. b 对亚胺培南耐药率最低 (19.05%) , 其次依次为美罗培南 (21.43%) 、阿米卡星 (27.90%) 。使用频次列前 5 位的抗菌药物依次为美罗培南、阿米卡星、莫西沙星、头孢吡肟和左氧氟沙星。单一用药 24 例, 二联用药 21 例, 三联用药 3 例。治疗有效率 37.5% (18/48) 。结论: 该院肺部感染 A. b 存在多重耐药现象, 抗菌治疗以单一及二联用药为主, 治疗有效率低, 应参照药敏结果联合用药, 以提高治疗有效率。

[关键词] 鲍曼不动杆菌; 肺炎; 抗菌药物; 回顾性分析

[中图分类号] R978.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003 - 3734(2013) 22 - 2702 - 05

A retrospective analysis of antibiotic treatment of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*

XU Meng-ya¹, YAO Tian-ci¹, ZHANG Yu-mei²

(1 Department of Pharmacy, 2 Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361022, China)

[Abstract] **Objective:** To retrospectively analyze the current antibiotic therapy of *Acinetobacter baumannii*-caused pneumonia in patients in our hospital and to provide the basis for clinically rational use of antibiotics in pneumonic patients infected by *Acinetobacter baumannii*. **Methods:** The basic information of patients, antibiotic susceptibility, the application of antibiotics and their therapeutic effects in pneumonic patients infected by *Acinetobacter baumannii* in our hospital from January 2011 to December 2012 were analyzed retrospectively. **Results:** In 48 patients with *Acinetobacter baumannii*-caused pneumonia, most patients suffered from severe basic diseases or suppressed immunity. A total of 12 strains of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* were detected in 48 patients. *Acinetobacter baumannii* had the lowest resistance rate to imipenem (19.05%), followed by meropenem (21.43%) and amikacin (27.90%). Top 5 frequently used antibiotics for treating *Acinetobacter baumannii* infections were meropenem, amikacin, moxifloxacin, cefepime and levofloxacin. In 48 patients with *Acinetobacter baumannii*-caused pneumonia, single-drug therapy was used in 24, two-drug therapy in 21, and three-drug therapy in 3. Total effective rate was 37.5% (18/48). **Conclusion:** *Acinetobacter baumannii* has multiple drug resistance to antibiotics. Single-drug therapy and two-drug therapy have been the main therapeutic regimens, but the effective rate is low. Thus, the therapeutic effects should be improved depending on antibiotic sensitivity test and combination drug therapy.

[Key words] *Acinetobacter baumannii*; pneumonia; antibiotics; retrospective analysis

[作者简介] 许萌芽, 男, 副主任药师, 主要从事临床药学工作。联系电话: (0592) 6248115, E-mail: mengya_xu@126.com。



2702

中国新药杂志 2013 年第 22 卷第 22 期

肺炎是呼吸系统疾病中最常见的一种疾病,由于广谱抗生素的广泛使用以及侵入性医疗操作的开展,鲍曼不动杆菌(*A. b*)引起的严重感染日益突出,多重耐药逐渐增多,已成为临床治疗的难题。本文对我院近两年来鲍曼不动杆菌肺炎患者的细菌耐药性、抗菌药物使用情况及治疗效果进行了回顾性分析,以期为我院鲍曼不动杆菌感染患者的抗菌治疗提供一定的参考依据。

资料与方法

1 资料来源

来自我院2011年1月-2012年12月收治的肺炎患者,痰培养连续2次或以上检出*A. b*,排除定植,确定为感染菌的共48例。

纳入标准:入选者均为感染菌而非定植菌,并必须符合以下标准:①存在多种诱发*A. b*感染的高危因素。②2次以上痰培养显示纯*A. b*生长或*A. b*优势生长。③*A. b*的出现使肺炎的临床症状加重,白细胞计数和中性粒细胞比例升高或者影像学上出现新的、或加重的肺部渗出、浸润、实变。④正在接受抗菌药物治疗的患者如果一度好转,复又加重,在时间与*A. b*的出现相符合。而如果出现*A. b*后,原有的抗感染方案未覆盖到*A. b*,而临床症状逐渐改善甚至痊愈,则判断为定植菌。

2 研究方法

查阅病案,记录患者性别、年龄、基础疾病、合并感染情况、细菌耐药情况、*A. b*感染前后的抗菌药物使用情况、针对*A. b*感染治疗前后的症状、体征、实验室检查等相关资料,对这些资料进行统计分析。

3 统计学处理

应用SPSS 13.0 统计分析软件进行数据处理。平均年龄、平均住院天数、平均用药时间用 $\bar{x} \pm s$ 表示。感染的诱发因素、细菌的耐药率等计数资料以率(%)表示,各类抗菌药物的耐药率之间的差异性比较采用 χ^2 检验。如有差异,则采用卡方分割法进行两两比较,此时新的检验水准为0.0045。

结 果

1 患者基本情况

48例均为院内感染,有发热和咳嗽、咳痰症状及血象升高等表现,胸片提示肺部感染,痰培养连续

2次或2次以上检出*A. b*,并排除定植,确定为感染菌,诊断符合卫生部制定的《医院感染诊断标准(试行)》(2001)。其中,男34例,女14例,年龄30~88岁,平均(68.1±13.5)岁;住院天数9~68d,平均(27.4±15.0)d。合并其他细菌感染17例,包括:铜绿假单胞菌(8例)、嗜麦芽窄食单胞菌(3例)、金黄色葡萄球菌(3例)、肺炎克雷伯菌(2例)、奇异变形杆菌(1例),其中6例合并真菌感染。所有病例均存在多种基础疾病,侵入性操作,抗菌药物暴露(*A. b*感染前使用过抗菌药物)等诱发*A. b*感染的因素,具体情况见表1。

表1 *A. b*感染的诱发因素

高危因素	例数	百分率/%
基础疾病		
慢性阻塞性肺疾病	14	29.16
支气管扩张	7	14.58
支气管肺癌	3	6.25
慢性肺源性心脏病	11	22.91
高血压病	21	43.75
糖尿病	10	20.83
低蛋白血症	22	45.83
营养不良	5	10.41
其他诱发因素		
侵入性操作(呼吸机、插管鼻饲、气管切开等)	22	45.83
前期使用抗菌药物	48	100.00
入住ICU	3	6.25
住院时间>60d	4	8.33

2 鲍曼不动杆菌对抗菌药物的耐药情况

细菌培养分离按《全国临床检验操作规程》第3版进行,采用法国生物梅里埃公司VITEK-32全自动微生物鉴定系统进行细菌鉴定,药敏试验方案按照美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的纸片扩散法(K-B),结果判断按照CLSI(2007)标准执行。在48株*A. b*中检出多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRA. *b*)12株。MDRA. *b*是指对5类抗菌药物(抗假单胞菌头孢菌素、抗假单胞菌碳青霉烯类抗生素、含有 β 内酰胺酶抑制剂的复合制剂、氟喹诺酮类抗菌药物、氨基糖苷类抗生素)中至少3类抗菌药物耐药的菌株^[1]。*A. b*对常用抗菌药物的耐药率,见表2。

表2 A. b 对 15 种抗菌药物的耐药率

抗菌药物	耐药率/%	中介率/%	敏感率/%
阿米卡星	27.90	2.04	70.06
阿莫西林克拉维酸钾	63.50	10.10	26.40
氨苄西林舒巴坦	57.30	4.20	38.50
复方磺胺甲噁唑	68.30	0.00	31.70
环丙沙星	31.60	3.06	65.34
美罗培南	21.43	2.04	76.53
奈替米星	41.85	0.00	58.15
哌拉西林	71.08	0.00	28.92
哌拉西林他唑巴坦	57.00	0.00	43.00
庆大霉素	47.62	0.00	52.38
头孢噻肟	74.35	2.52	23.13
头孢他啶	70.00	0.00	30.00
头孢吡肟	34.09	4.55	61.36
妥布霉素	35.88	0.00	64.12
亚胺培南	19.05	0.00	80.95

对上述抗菌药物品种进行归类,归为 5 类(见表 3) 采用 χ^2 检验对各类间的耐药率进行差异性比较 结果: $\chi^2 = 56.209, P < 0.001$, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 故进一步采用卡方分割法进行两两比较, 分割后新的检验水准 $\alpha' = 0.0045$ 。结果如

下: 三、四代头孢菌素与含 β 内酰胺酶抑制剂的复合制剂之间, 氨基糖苷类与喹诺酮类之间的差异无统计学意义 ($P > 0.0045$), 其他类别两两之间的差异均具有统计学意义 ($P < 0.0045$)。

表3 A. b 对 5 类抗菌药物的耐药情况

抗菌药物类别	耐药菌株数	不耐药菌株数	耐药率/%
碳青霉烯类抗生素	19	77	19.8
氨基糖苷类抗生素	73	119	38.0
喹诺酮类抗菌药物	15	33	31.3
三、四代头孢菌素	86	58	59.7
含 β 内酰胺酶抑制剂的复合制剂	85	59	59.0

3 抗菌药物使用情况

针对 A. b 感染的治疗, 共使用抗菌药物 8 种, 使用频次列前 5 位的抗菌药物依次为美罗培南、阿米卡星、莫西沙星、头孢吡肟和左氧氟沙星。全部病例均在首次培养出 A. b 前使用过抗菌药物, 其用药与 A. b 药敏结果相符的仅 7 例, 其余病例均依据药敏结果调整用药或联用他药。各种抗菌药物使用情况见表 4。

表4 各种抗菌药物使用情况

抗菌药物	培养出 A. b 前用药			首次培养出 A. b 后用药		
	例数/人次	总用药时间/d	平均用药时间/d · 人次 ⁻¹	例数/人次	总用药时间/d	平均用药时间/d · 人次 ⁻¹
美罗培南	5	16	3.2 ± 0.3	20	178	8.9 ± 1.9
阿米卡星	5	24	4.8 ± 2.1	17	170	10.0 ± 3.3
莫西沙星	6	32	5.3 ± 1.6	13	127	9.7 ± 3.2
头孢吡肟	4	16	4.0 ± 0.7	9	84	9.3 ± 2.3
左氧氟沙星	5	37	7.4 ± 2.7	6	64	10.6 ± 3.5
哌拉西林他唑巴坦	2	12	6.0 ± 2.1	4	27	6.7 ± 0.9
美洛西林舒巴坦	8	56	7.0 ± 4.0	3	27	9.0 ± 2.6
阿莫西林克拉维酸钾	8	44	5.5 ± 1.9	2	14	7.0 ± 1.4
头孢地嗪	16	99	6.1 ± 2.0	—	—	—
头孢噻肟	4	26	6.5 ± 1.2	—	—	—
头孢唑肟	2	13	6.5 ± 2.1	—	—	—
头孢他啶	2	11	5.5 ± 2.1	—	—	—
万古霉素	3	16	5.3 ± 1.5	—	—	—
伏立康唑	3	20	6.6 ± 1.5	—	—	—

4 治疗与转归

临床疗效按卫生部颁布的《抗菌药物临床研究指导原则》分为痊愈、显效、进步和无效 4 级评定。其中, 痊愈: 症状、体征、实验室检查均恢复正常; 显效: 病情明显好转, 以上有 1 项未完全恢复正常; 进步: 病情明显好转, 实验室检查至少 1 项

恢复正常; 无效: 用药 72 h 后, 病情无明显进步或加重。以痊愈 + 显效计算有效率。48 例中, 痊愈 8 例, 显效 10 例, 进步 19 例, 无效 7 例, 死亡 4 例 (3 例死于重症肺炎, 1 例死于其他基础疾病), 治疗有效率 37.5% (18/48)。各种转归的用药情况见表 5。



表5 各种转归的用药情况

转归/例	培养出 Ab 前用药	首次培养出 Ab 后用药	例数	MDR A. b/例
痊愈(8)	头孢地嗪	美罗培南+阿米卡星	2	—
	头孢吡肟+莫西沙星	美罗培南+阿米卡星	1	—
	美罗培南+阿米卡星	美罗培南(或莫西沙星)+阿米卡星	2	—
	美洛西林舒巴坦	美罗培南	1	—
	头孢地嗪+万古霉素+伏立康唑	美罗培南+阿米卡星+莫西沙星	1	1
	美罗培南+莫西沙星	美罗培南+莫西沙星+哌拉西林他唑巴坦	1	1
显效(10)	头孢地嗪+左氧氟沙星	美罗培南+莫西沙星	2	—
	美洛西林舒巴坦	美洛西林舒巴坦	2	—
	阿莫西林克拉维酸钾	头孢吡肟(或左氧氟沙星)	2	—
	阿莫西林克拉维酸钾(或头孢噻肟)	美罗培南	3	—
	头孢地嗪+阿米卡星	哌拉西林他唑巴坦+左氧氟沙星	1	1
进步(19)	头孢地嗪(或头孢吡肟)	头孢吡肟+阿米卡星	6	3
	头孢噻肟(或头孢唑肟)	美罗培南	4	—
	阿莫西林克拉维酸钾(或美洛西林舒巴坦)	美罗培南	3	—
	阿莫西林克拉维酸钾	阿莫西林克拉维酸钾+左氧氟沙星	2	—
	莫西沙星(或左氧氟沙星)	莫西沙星	3	—
	美洛西林舒巴坦	美洛西林舒巴坦	1	—
	头孢地嗪+莫西沙星	哌拉西林他唑巴坦	1	—
无效(7)	头孢地嗪(或头孢他啶)	左氧氟沙星(或莫西沙星)	4	—
	美罗培南+万古霉素+伏立康唑	头孢吡肟+阿米卡星	2	2
	头孢地嗪+左氧氟沙星	美罗培南+莫西沙星+哌拉西林他唑巴坦	1	1
死亡(4)	哌拉西林他唑巴坦+阿米卡星	阿米卡星+莫西沙星	2	2
	美洛西林舒巴坦+阿米卡星	阿米卡星+莫西沙星	1	1

讨 论

A. b 是医院获得性肺炎(HAP)、尤其是呼吸机相关肺炎(VAP)重要的致病菌^[1]。本组48例院内获得性肺炎患者,除了有细菌感染的一般表现(如发热、血象升高等)以外,同时考虑了以下几点以排除*A. b*定植,而确定为*A. b*感染的肺炎:①与肺炎相符合的临床症状、体征和影像学上出现新的、或持续的、或加重的肺部渗出、浸润、实变。②存在多种基础疾病、免疫低下、先期使用过抗菌药物、机械通气等。③正在接受抗菌药物治疗一度好转,复又加重,在时间上与*A. b*的出现相符合。④2次或2次以上痰培养显示*A. b*生长。

细菌药敏结果,我院的*A. b*耐药监测结果与有关文献报道不一致^[2],这可能与鲍曼不动杆菌耐药性存在地区和医院差异有关^[1]。在15种抗菌药物中,耐药率<30%的仅有亚胺培南、美罗培南和阿米卡星,耐药率在30%~50%的有环丙沙星、头孢吡肟、妥布霉素和奈替米星,其余的均在50%以上。因此,可把亚胺培南、美罗培南和阿米卡星作为我院治疗*A. b*感染的经验用药。对*A. b*抗菌作用较

好的头孢哌酮/舒巴坦,由于没有作为药敏试验用药,没有药敏监测结果,临床医生未予使用。其实, β 内酰胺酶抑制剂舒巴坦对不动杆菌属细菌具抗菌作用,故含舒巴坦的复合制剂(如头孢哌酮/舒巴坦)对不动杆菌具良好的抗菌活性,临床可以考虑使用。

*A. b*的耐药机制主要包括产生耐药酶、菌膜通透性降低及主动外排增加、基因突变、整合子基因扩散等^[3-4]。目前认为产生各种水解酶是*A. b*的主要耐药机制,广谱抗菌药物使用的增加是促成细菌产生耐药酶的主要因素之一,有文献报道^[5]*A. b*的耐药率与多种抗菌药物使用量之间存在相关性。本组病例前期均使用过广谱抗菌药物,从而导致耐药率高也佐证了这一观点。由于*A. b*的耐药机制复杂,且经常出现多重耐药和泛耐药现象,经验选药比较困难,本组研究药敏报告前的用药与药敏报告结果相符率仅14.58%(7/48)。

目前对于*A. b* HAP治疗疗程缺乏明确的规范,中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识^[1]认为,应重点参考临床病情的改善、而非细菌学的清除。本组病例在评定疗效时根据临床症状、体征、实

实验室检查的改善,但未考虑细菌学的清除,治疗有效率仅 37.5% (18/48),与相关报道^[6]相差不多。分析治疗有效率低的原因,有以下几个方面:首先,患者感染程度严重、合并肿瘤或免疫低下、接受机械通气、曾长期使用抗生素等均可影响药物疗效^[7];其次, A. b 对多数抗菌药物的耐药率高,经验选药比较困难,经验用药与药敏结果相符率低;再者,本组病例,单一用药占比高达 50% (24/48),说明医师在联合用药方面比较谨慎,或者对 A. b 感染重视不够,仅以单一用药试图控制感染,一旦效果不佳,往往细菌已经产生耐药,给后续抗菌治疗带来困难。文献^[8]指出,联合用药能减少细菌耐药的产生,而且应该在感染初期感染灶内细菌负荷最大时尽早给予。治疗多重耐药的鲍曼不动杆菌感染,文献^[1]推荐根据药敏选用含舒巴坦的 β 内酰胺类或碳青霉烯类抗生素,联合应用氨基糖苷类抗生素或喹诺酮类抗菌药物等;此外,目前,国内外报道的常用药物还有米诺环素^[9]、多黏菌素^[10]、替加环素^[4]等,对于多重耐药及泛耐药的鲍曼不动杆菌感染,常采用其中的一种药物联合含舒巴坦的 β 内酰胺类或碳青霉烯类、氨基糖苷类、喹诺酮类等。对泛耐药的鲍曼不动杆菌感染甚至可以采用 3 药联合方案,如含舒巴坦的 β 内酰胺类 + 多西环素 + 碳青霉烯类、碳青霉烯类 + 利福平 + 多黏菌素或妥布霉素等^[11]。也有报道^[11]指出磷霉素联合头孢哌酮/舒巴坦可增加杀菌效果。

综上所述,为减少抗菌药物的选择性压力、延缓耐药性的产生,并且获得更好的疗效,临床上在治疗鲍曼不动杆菌感染时,应根据临床情况及药敏试验

结果合理选用抗菌药物,病情较重时,应尽早采用联合用药,以提高治疗有效率^[12]。

[参 考 文 献]

[1] 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): 76-84.
 [2] 李小宁,李娟,姚永红. 鲍曼不动杆菌的耐药性及产 ESBL 和碳青霉烯酶分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(1): 30-32.
 [3] 汪复. 多重耐药铜绿假单胞菌与鲍曼不动杆菌严重感染的防治策略[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(3): 230-232.
 [4] KARAGEORGOPOULOS DE, FALAGAS ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections[J]. *Lancet Infect Dis* 2008, 8(12): 751-753.
 [5] 张海英,任晓蕾,李玉珍. 鲍曼不动杆菌耐药率与常用抗菌药物用量的相关性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(13): 1152-1154.
 [6] 高山,孙增先,张骞峰,等. 对我院鲍曼不动杆菌感染使用抗菌药物的疗效分析[J]. 中国药房, 2010, 21(46): 4354-4356.
 [7] 李性天,耿立坚,周密妹. 医院获得性肺炎药物防治策略[J]. 抗感染药学, 2009, 6(1): 5-8.
 [8] 宋秀杰,刘又宁,王睿. 抗菌药物防细菌耐药突变浓度理论及研究进展[J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 13-18.
 [9] 石岩,刘大为,许大波,等. 泛耐药鲍曼不动杆菌感染临床治疗初探[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(1): 34-37.
 [10] 陈铁坚,吴卫红,吴混,等. 373 株不动杆菌的药物敏感性试验[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(3): 194-197.
 [11] 庞晓军,周宏伟,韦华. 治疗多重耐药的鲍曼不动杆菌感染的临床探究[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(5): 397-398.
 [12] 庞晓军,梁大胜,苏琴基,等. 临床药师参与泛耐药菌肺部感染治疗[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(7): 656-658.

编辑:夏海波/接受日期:2013-08-05



(上接第 2697 页)

[14] MUHAMMAD AM, SHAGUFTA R, KHALID MK, et al. Synthesis and immunomodulatory properties of selected oxazolone derivatives[J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(9): 2049-2057.
 [15] FONES WS. Some derivatives of the stereoisomeric β-phenylserines: conversion of the threo to erythro form[J]. *J Org Chem*, 1952, 17(11): 1534-1538.
 [16] KUNIMOTO KK, KIMURA K, TAKAI T, et al. Polymorphism of 4-fluorophenylpyruvic acid studied by x-ray crystallography and vibrational spectroscopy[J]. *Spectroscopy Lett*, 2000, 33(4): 509-522.
 [17] SUGASAWA S, TSUDA T. Preparation of some phenylacetic acids[J]. *Yakugaku Zasshi*, 1935, 55(7): 1050-1053.

[18] ROSHAN A, AURANGZEB H, SALEH A. Synthesis Antimicrobial Activity of 6-Benzyl/p-substituted-benzyl-1,2,4-triazine-3,5-(2H,4H)-dithione[J]. *Indian J Chem*, 1987, 26B(4): 393-394.
 [19] HAHN G, BARWARKD L, SCHALES O, et al. Synthesis of tetrahydroharman (4-carboline) derivatives under physiological conditions[J]. *Liebigs Ann Chem*, 1935, 520(1): 107-123.
 [20] ELSINGHORSTI P, TANARRO C, GUTSCHOW M. Novel heterobivalent tacrine derivatives as cholinesterase inhibitors with notable selectivity toward butyrylcholinesterase[J]. *J Med Chem*, 2006, 49(25): 7540-7544.

编辑:郭超伟/接受日期:2013-06-20

