

中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识解读

周华¹, 周建英¹, 俞云松^{2*}

1. 浙江大学医学院附属第一医院呼吸科(杭州 310006); 2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科(杭州 310006)

关键词 鲍曼不动杆菌; 感染性疾病; 临床实践指南; 共识

The Interpretation of Chinese Expert Consensus for the Diagnosis, Treatment, Prevention and Control of Acinetobacter Baumannii Infection

ZHOU Hua¹, ZHOU Jian-ying¹, YU Yun-song^{2*}

1. Respiratory Department, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China;

2. Department of Infectious Disease, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China

Key words Acinetobacter baumannii; Infectious disease; Clinical practice guideline; Consensus

鲍曼不动杆菌是临床最重要的致病菌之一,其分离率、感染率、耐药性均呈上升趋势,成为全球感染领域的挑战,更是目前我国最重要的“超级细菌”,临床医生在鲍曼不动杆菌感染的诊断、治疗和预防控制上存在诸多困惑。为提高鲍曼不动杆菌感染诊治与防控水平,遏制我国鲍曼不动杆菌耐药性和感染流行的快速增长,2012年我国相关领域的权威专家完成了《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》(以下简称共识)^[1]。该共识总结了我国绝大多数权威专家对于鲍曼不动杆菌感染诊治与防控的宝贵经验,对我国多重耐药菌的诊治与防控做出引领和示范。共识发表后得到了国内专家的认可和好评,本文旨在介绍该共识的主要内容,就共识发表后鲍曼不动杆菌诊治方面的新进展做进一步解读。

1 关于鲍曼不动杆菌耐药性的定义

共识对多重耐药不动杆菌、广泛耐药不动杆菌、全耐药菌不动杆菌名称进行了规范阐述。多重耐药不动杆菌(multidrug-resistant acinetobacter, MDR)是指潜在对该菌有抗菌活性的三类及以上抗菌药物耐药;广泛耐药菌(extensively drug resistant acinetobacter, XDR)是指仅对替加环素和/或多黏菌素敏感的菌株;全耐药菌(pan drug resistant acinetobacter, PDR)则指对目前我国所能获得的所有抗菌药物均耐药的菌株。对于PDR细菌,国内文献偶有翻译为泛耐药菌的。对于XDR细菌的称呼,国外有表述

为 extremely drug resistant, 国内翻译为极端耐药菌,定义基本类同于全耐药菌。

2 我国不动杆菌的流行病学

鲍曼不动杆菌可引起医院获得性肺炎、血流感染、腹腔感染、中枢神经系统感染、泌尿系统感染、皮肤软组织感染等。根据CHINET连续的耐药监测结果,不动杆菌位于我国大型教学医院临床分离革兰阴性菌第三位。2006年不动杆菌占有所有临床分离菌的8.8%,2010年约占11.5%,2012年约占12%,呈上升趋势。不动杆菌院内感染最常见的部位是肺部,2010年CHINET监测提示不动杆菌占有所有呼吸道标本分离革兰阴性菌的19.4%,不动杆菌位居脑脊液及其他无菌体液分离革兰阴性菌的第一位,分离率为7.2%,占血流感染革兰阴性菌的3.9%,伤口脓液分离革兰阴性菌的7.2%,尿液分离革兰阴性菌的2.7%,腹腔感染分离菌的4.2%。

不动杆菌对抗菌药物耐药率高,尤其突出地表现为对碳青霉烯类抗菌药物耐药率的快速上升,2005年对亚胺培南耐药率31%,2010年上升至41.4%,2012年则为56.8%。2012年鲍曼不动杆菌除对头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星、左氧氟沙星和米诺环素的耐药率分别为33.0%、40.2%、45.5%和42.2%外,对其他测试抗菌药物的耐药率均>50.0%,对多黏菌素B和多黏菌素E的敏感率均>90.0%。2011年仅对多黏菌素敏感的菌株占所分离不动杆菌的21.7%。2011年中国13家教学医院院内感染常见疾病病原菌耐药性分析显示,鲍曼不动杆菌对替加环素的体外敏感率79.8%。

DOI: 10.7507/1672-2531.20160006

作者简介:周华,男(1981~年),博士,以多重耐药菌耐药机制及临床感染诊治为主要研究方向。Email: platinum123@126.com

* 通讯作者,Email: yvys119@163.com

3 感染病原学诊断

鲍曼不动杆菌是条件致病菌,广泛分布于医院环境,易在住院患者皮肤、结膜、口腔、呼吸道、胃肠道及泌尿生殖道等部位定植。采集血液、脑脊液等体液标本时,应进行严格的皮肤消毒、避免污染。尽量提高痰标本质量,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及细菌的染色和形态。呼吸道标本的半定量、定量细菌培养能够为临床提供重要参考价值。

目前,临床微生物实验室采用传统的生化试验和自动化细菌鉴定系统(如 API 20NE、Vitek 2、Phoenix 和 MicroScan WalkAway 等)鉴定不动杆菌,由于鲍曼不动杆菌、醋酸钙不动杆菌、不动杆菌基因型 3 和不动杆菌基因型 13TU 生化表型十分接近,很难区分,通常都鉴定并报告为醋酸钙不动杆菌-鲍曼不动杆菌复合体,部分医院则直接报告为鲍曼不动杆菌。因此,目前临床报告的鲍曼不动杆菌实际为“鲍曼不动杆菌群”。“鲍曼不动杆菌群”的四种菌种致病力、耐药性相近,临床诊断和治疗相似。

根据美国临床标准化委员会 CLSI 规定,不动杆菌属菌种抗菌药物敏感试验可采用 K-B 纸片扩散法或 MIC 法。对于泛耐药鲍曼不动杆菌(XDRAB)或全耐药鲍曼不动杆菌(PDRAB)菌株建议采用 MIC 法测定药物敏感性,给临床提供更有价值的用药参考。对于 XDRAB 或 PDRAB 感染,推荐根据临床需要进行联合药敏试验,如琼脂棋盘稀释法可精确判断两药是否有协同、相加或拮抗作用,但该方法较为繁琐;也可采用 K-B 法,将待测药敏纸片放置相邻、距离合适的位置,次日观察两个纸片间抑菌圈是否有扩大;或用 Etest 法,把 Etest 条在合适的位置交叉叠放,可粗略观察药物间是否有协同作用。联合药敏方案主要选择以含舒巴坦的合剂或多黏菌素 E 为基础的联合治疗。

4 感染治疗

4.1 鲍曼不动杆菌感染的抗菌治疗原则

应综合考虑感染病原菌的敏感性、感染部位及严重程度、患者病理生理状况和抗菌药物的作用特点。主要原则有: 根据药敏试验结果选用抗菌药物:鲍曼不动杆菌对多数抗菌药物耐药率达 50% 或以上,经验选用抗菌药物困难,故应尽量根据药敏结果选用敏感药物; 联合用药,特别是对于 XDRAB 或 PDRAB 感染常需联合用药; 通常需用较大剂

量; 疗程常需较长; 根据不同感染部位选择组织浓度高的药物,并根据 PK/PD 理论制定合适的给药方案; 肝、肾功能异常者、老年人,抗菌药物的剂量应根据血清肌酐清除率及肝功能情况作适当调整; 混合感染比例高,常需结合临床覆盖其他感染菌; 常需结合临床给予支持治疗和良好的护理。

4.2 治疗鲍曼不动杆菌感染的常用抗菌药物

4.2.1 舒巴坦及含舒巴坦的 β 内酰胺酶抑制剂与 β 内酰胺类抗生素的复合制剂 因 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对不动杆菌具有良好的抗菌活性,舒巴坦的常用剂量 4.0 g/d,对多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)、XDRAB、PDRAB 感染国外推荐可增加至 6.0 g/d,甚至 8.0 g/d,分 3 ~ 4 次给药。头孢哌酮与舒巴坦在体外对不动杆菌存在协同抗菌活性,敏感性优于氨苄西林/舒巴坦,故国内将其作为不动杆菌感染重要的治疗药物。

4.2.2 碳青霉烯类抗生素 包括亚胺培南、美罗培南、帕尼培南及比阿培南,可用于敏感菌所致的各类感染,或与其他药物联合治疗 XDRAB 或 PDRAB 感染。亚胺培南和美罗培南的剂量常需 1.0 g, q8h 或 1.0 g, q6h,静脉滴注。中枢神经系统感染治疗时,美罗培南剂量可增至 2.0 g, q8h。

4.2.3 多黏菌素 国内该类药物的临床应用经验少。国外临床应用的多为多黏菌素 E,可用于 XDRAB、PDRAB 感染的治疗,推荐的剂量为每天 2.5 ~ 5 mg/kg 或每天 200 ~ 400 万 U (100 万 U 相当于多黏菌素 E 甲磺酸盐 80 mg),分 2 ~ 4 次静脉滴注。国外研究发现,鲍曼不动杆菌易对多黏菌素异质性耐药,但异质性耐药菌株可部分恢复对其他抗菌药物的敏感性,因此多黏菌素联合 β 内酰胺类抗生素或替加环素是可供选择的方案,但尚缺少大规模临床研究。该类药物的肾毒性及神经系统不良反应发生率高,对于老年人、肾功能不全患者特别需要注意肾功能的监测。

4.2.4 替加环素 体外研究发现替加环素对不动杆菌敏感率高,可用于广泛耐药不动杆菌的治疗。早期研究发现其对全球分离的碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌的 MIC₉₀ 为 2 mg/L。替加环素的临床疗效与 MIC 值相关,对于 MIC 值 ≥ 1 mg/L 的不动杆菌感染应该加量(200 mg 每天一次,或 100 mg, q12h)或者联合治疗,加量治疗可能增加患者消化道不良反应,联合治疗宜根据体外药敏选用 MIC 值较低的药物。

4.2.5 四环素类抗菌药物 美国 FDA 批准米诺环

素针剂用于敏感鲍曼不动杆菌感染的治疗,给药方案为米诺环素 100 mg, q12h 静脉滴注,但临床资料不多。国内目前无米诺环素针剂,可使用口服片剂或多西环素针剂(100 mg, q12h)与其他抗菌药物联合治疗鲍曼不动杆菌感染。

4.2.6 氨基糖苷类抗生素 这类药物多与其他抗菌药物联合治疗敏感鲍曼不动杆菌感染。国外推荐剂量阿米卡星或异帕米星每天 15 ~ 20 mg/kg,国内常用 0.6 g 每天一次静脉滴注给药,对于严重感染且肾功能正常者,可加量至 0.8 g 每天一次给药。用药期间应监测肾功能及尿常规,有条件的最好监测血药浓度。

4.2.7 其他 对鲍曼不动杆菌具抗菌活性的其他抗菌药物尚有:喹诺酮类抗菌药物如环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星,第三及第四代头孢菌素如头孢他啶、头孢吡肟,其他 β 内酰胺酶抑制剂的复合制剂如哌拉西林/他唑巴坦,但耐药率高,达 64.1% ~ 68.3%,故应根据药敏结果选用。

4.3 鲍曼不动杆菌感染的抗菌药物选择

4.3.1 非多重耐药鲍曼不动杆菌感染 可根据药敏结果选用 β 内酰胺类抗生素等抗菌药物。

4.3.2 MDRAB 感染 根据药敏选用头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林/舒巴坦或碳青霉烯类抗生素,可联合应用氨基糖苷类抗生素或氟喹诺酮类抗菌药物等。

4.3.3 XDRAB 感染 常采用两药联合方案,甚至三药联合方案。两药联合用药方案有:以舒巴坦或含舒巴坦的复合制剂为基础的联合,联合以下一种:米诺环素(或多西环素)、多黏菌素 E、氨基糖苷类抗生素、碳青霉烯类抗生素等;以多黏菌素 E 为基础的联合,联合以下一种:含舒巴坦的复合制剂(或舒巴坦)、碳青霉烯类抗生素;以替加环素为基础的联合,联合以下一种:含舒巴坦的复合制剂(或舒巴坦)、碳青霉烯类抗生素、多黏菌素 E、喹诺酮类抗菌药物、氨基糖苷类抗生素。上述方案中,国内目前较多采用以头孢哌酮/舒巴坦为基础的联合方案和以替加环素为基础的联合治疗方案,临床有治疗成功病例,但缺乏大规模临床研究。

4.3.4 PDRAB 感染 常需通过联合药敏试验筛选有效的抗菌药物联合治疗方案,也可结合抗菌药物 PK/PD 参数要求,尝试通过增加给药剂量、增加给药次数、延长给药时间等方法设计给药方案。

5 主要感染类型与诊治

鲍曼不动杆菌肺炎主要发生在 ICU 病房机械通气的患者。呼吸道标本分离的鲍曼不动杆菌需

要区别定植菌还是感染菌。判断鲍曼不动杆菌肺部感染,除了有细菌感染的一般表现(如发热,白细胞及/或中性分类、C-反应蛋白增高)以外,应当参考以下几点: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;宿主因素,包括基础疾病、免疫状态、先期抗菌药物使用、其他与发病相关的危险因素如机械通气时间等;正在接受抗菌药物治疗的患者如果一度好转,复又加重,在时间上与鲍曼不动杆菌的出现相符合;从标本采集方法、标本质量、细菌浓度(定量或半定量培养)、涂片所见等,评价阳性培养结果的临床意义;2 次以上痰培养显示纯鲍曼不动杆菌生长或鲍曼不动杆菌优势生长。对于鲍曼不动杆菌 HAP 或 VAP 治疗疗程缺乏明确的规范,应重点参考临床病情的改善,而非细菌学的清除,有学者推荐疗程不小于 2 周。

鲍曼不动杆菌血流感染抗菌治疗的疗程取决于感染严重程度、并发症、病原菌的耐药性。无植入物及免疫正常的单纯血流感染,若治疗反应好,则抗感染治疗至末次血培养阳性和症状体征好转后 10 ~ 14 天;若出现迁徙性感染等严重并发症,应延长疗程(感染性心内膜炎 4 ~ 6 周,骨髓炎 6 ~ 8 周,感染性血栓性静脉炎 4 ~ 6 周)。所有血流感染患者,均应排查可能的来源。导管相关性感染,应尽可能拔除导管,特别是短期留置导管及分离菌株为耐药菌时。对装有起搏器或植入性除颤器、人工心脏瓣膜的患者以及敏感抗菌药物治疗并拔除导管后仍表现为持续性菌血症和(或)发热的,应查找感染迁徙灶。外科治疗也是处理严重并发症的手段之一,如感染性心内膜炎、感染性血栓性静脉炎,必要时应考虑外科手术治疗。

鲍曼不动杆菌颅内感染的抗菌治疗需根据药敏结果选择敏感、易透过血-脑脊液屏障的抗菌药物。如为 MDRAB、XDRAB、PDRAB 感染,推荐联合治疗,疗程往往需要 4 ~ 6 周。

鲍曼不动杆菌腹腔感染临床上可表现为腹膜透析相关性腹膜炎、胆道感染、腹腔脓肿、胰腺炎、肝脓肿等。腹腔引流液培养为鲍曼不动杆菌首先需明确致病菌还是定植菌。患者有腹腔置管,需尽早拔除,若无临床及实验室感染依据一般不推荐抗菌药物治疗。腹膜透析患者需用透析液清洗腹腔。

鲍曼不动杆菌的泌尿系统感染可包括急性肾盂肾炎、急性膀胱炎等,并可继发附睾炎、前列腺炎、菌血症。鲍曼不动杆菌泌尿系感染抗菌药物疗程应区分对治疗的反应及是否有导尿管植入:如果起始

治疗后症状明显改善,一般抗菌药物使用 7 天;对于导尿管相关泌尿道感染,如果起始治疗反应相对延迟,一般推荐 10 ~ 14 天,甚至需要 21 天;如临床治疗效果不佳,除反复留取尿培养指导抗菌药物调整外,需进一步加强引流,寻找及去除尿路梗阻性因素,并明确是否继发菌血症。

革兰阴性杆菌引起的皮肤软组织感染并非常见,其中又以肠杆菌科细菌为主,鲍曼不动杆菌较少见。单纯性感染(如单个疖或毛囊炎)简单外科处理即可,复杂性感染应选择敏感并且局部浓度高的药物(如敏感的 β -内酰胺类抗生素),必要时进行外科手术。

6 鲍曼不动杆菌医院感染防控

鲍曼不动杆菌医院感染大多为外源性医院感染,其传播途径主要为接触传播,耐药鲍曼不动杆

菌的产生是抗菌药物选择压力的结果。因此,其医院感染的预防与控制至关重要。需要加强抗菌药物临床管理,延缓和减少耐药鲍曼不动杆菌的产生,严格遵守无菌操作和感染控制规范,阻断鲍曼不动杆菌的传播途径(强化手卫生、实施接触隔离、加强环境清洁与消毒等)。

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.中华医学杂志,2012,92(2):76-85.

收稿日期:2015-12-03

本文编辑:张永刚