



多重耐药鲍曼不动杆菌感染的临床治疗进展

蓝连富 (广西柳州钢铁集团有限公司医院呼吸内科 545002)

中图分类号: R516 文献标识码: A 文章编号: 1009-5187 (2017) 03-325-02

多重耐药鲍曼不动杆菌 (multidrug resistant acinetobacter baumannii, MDRAB) 作为医院常见的感染病原菌, 也是临床最难控制及治疗的耐药革兰阴性菌, 卫生部门对此制定相应的防控指南^[1]。鲍曼不动杆菌广泛存在于健康人体的皮肤、消化道等组织内, 具备较强的获得耐药性及克隆传播能力, 也是我国各地医院感染最严重的病原菌。此文针对 MDRAB 耐药机制、治疗方法等作一综述。

1 多重耐药相关定义

众所周知, 鲍曼不动杆菌广泛分布在自然界水、土壤和医院环境中, 40% 的健康体检者皮肤定植, 医院工作者及患者携带率更高^[2]。呼吸道不仅是鲍曼不动杆菌定植的主要部位, 也是 ICU 及老年患者呼吸道感染的主要致病菌。该病症引起感染的危险因素包含危、急、重症者; 免疫能力下降、器官插管、长期机械通气等, 可能因其广泛存在于自然和医院环境中, 也是唯一能在人体皮肤表面生存的物质。

随着抗生素、免疫抑制剂及各类侵入性诊疗技术在临床的应用, 导致鲍曼不动杆菌已经出现多重耐药或泛耐药菌, 这为临床进行抗感染治疗造成较大的困难。通常认为, 头孢菌素类、氟喹诺酮类、碳青霉烯与氨基糖苷类、 β -内酰胺酶抑制剂这 5 类抗菌药物中有 1 类以上药物耐药者称作多重耐药株^[3]。鲍曼不动杆菌感染具有以下特点:

(1) 具有较强的生命力: 它不需给予处在特殊的营养条件下培养, 在 20-30 $^{\circ}$ 就能获得良好的生长^[4]; (2) 耐药性高: 其能够容纳多重耐药基因; 也会产生多重药物的修饰和灭活酶, 例如: 氨基糖苷类修饰酶等。同时, 鲍曼不动杆菌缺少特异性外膜蛋白, 药物作用会导致靶位和细胞膜通透性改变^[5]。(3) 此外, 其具有较强的抵抗力, 能在干燥的机体表面存活 25 天。

2 MDRAB 临床治疗对策

2.1 头孢哌酮-舒巴坦

MDRAB 对舒巴坦具有较高的敏感性, 是因舒巴坦与其他类酶抑制剂有所差异。它与多数 β -内酰胺类作用靶位不同, 能直接结合不动杆菌中的 PBP2, 发挥最佳的杀菌作用, 展现出其对不动杆菌特殊的杀菌能力, 也能有效抑制 β -内酰胺酶, 这是其对不动杆菌依然保持中度敏感的主要原因^[6]。有学者研究指出, 采用大剂量舒巴坦或者联合另一种抗生素治疗 MDRAB 感染联系显著^[7]。石岩, 徐英春等学者研究证实, 77 例患者采用头孢哌酮-舒巴坦与米诺环素联合治疗因鲍曼不动杆菌引发的感染治疗总有效率为 62.3%, 微生物清除率为 46.8%, 证实鲍曼不动杆菌引发的感染并非无要可治^[8]。针对其独特的耐药特征, 这种治疗方案在治疗肺部感染中也获得一定疗效, 但需深入研究其在严重感染中的使用前景。

2.2 替加环素

多黏菌素是临床治疗鲍曼不动杆菌感染常用的药物之一, 但因该药物的肾毒性、神经毒性, 导致其在临床应用中受到诸多限制^[9]。替加环素也是一种有希望的治疗药物, 美国 FDA 已证实四环素类药物替加环素的有效性, 对包含耐碳青霉烯多重耐药不动杆菌具有良好的抗菌活性, 有望成为新时期治疗 MDRAB 感染最有力的武器^[10]。但至今为止, 该药物只允许治疗其他细菌并非不动杆菌引起的皮肤或腹腔内感染。有学者针对 1 例严重创伤合并肺部及血液系统感染患者, 在常规治疗基础上添加替加环素联合抗感染治疗, 获得满意的治疗效果^[11]。替加环素与其他抗菌药物联合使用, 已在临床通过实验和动物实验, 但其用于临床的有效性预防替加环素耐药菌株, 还需开展大量的研究工作。上述研究表明, 替加环素对 MDRAB 导致的某种感染作为补救治疗方法是可行的。

2.3 黏菌素

利福平属于多肽类抗生素, 临床中常用于治疗因革兰阴性菌引发的感染。但因黏菌素有一定的肾毒性及神经毒性, 其在临床应用率呈逐渐下降趋势^[12]。近些年, 多重耐药尤其是泛耐药革兰阴性菌不断增加, 促使黏菌素成为临床治疗 MDRAB 最佳的手段。有学者对黏菌素毒性重新展开评估, 发现黏菌素毒性发生率并没有原先报道的那么频发^[13]。据统计, 黏菌素中肾毒性发生率约为 0-18%, 患者自身需要持续或联合其他药物进行治疗, 成为引发肾毒性的高危因素, 但停止治疗患者病情会反复^[14]。此外, 使用黏菌素治疗产生的神经毒性较低, 一般出现在长时间治疗的患者, 且临床症状较轻。有学者研究证实, 雾化治疗鲍曼不动杆菌引发的呼吸机相关性肺炎也疗效显著^[15]。

2.4 联合用药策略

抗菌药物联合能发挥良好的协同作用, 是临床治疗 MDRAB 最常用的方法。体外药物联合实验结果表明, 舒巴坦与氨基酸糖苷类抗生素、利福平等治疗 MDRAB 具有协调抗菌活性的作用, 其他组合如: 亚胺培南与氨基酸糖苷类联合也表现出较好的协同作用^[16]。此外, 替加环素与阿米卡星、亚胺培南、利福平比单纯使用亚胺培南治疗 MDRAB 的抗菌活性并无显著差别^[17]。必须注意, 上述体外抗菌活性研究工作并无法直接用于临床, 也不能预测抗菌药物的治疗效果。

受鲍曼不动杆菌感染的动物可作为药物联合使用的观察模型, 与体外实验比较, 亚胺培南联合阿米卡星治疗 MDRAB 荷兰猪肺炎模型时, 并未获得单纯使用亚胺培南更好地效果^[18]。此外, 左氧氟沙星、与阿米卡星、亚胺培南与阿米卡星等药物联合也并未增强其抗菌活性, 达到降低死亡率的目的。采用碳青霉烯类抗生素用于耐药株小鼠肺炎模型中, 利福平联合亚胺培南、亚胺培南联合妥布霉素、利福平联合多黏菌素 E 发挥良好的协同作用, 但亚胺培南+舒巴坦无法发挥协同作用^[19]。有学者研究腹腔内感染模型发现, 采用舒巴坦+美罗培南治疗效果优于单纯使用某一种药物^[20]。在各类动物模型研究中发现, 利福平与其他抗菌药物联合使用抗菌活性较强, 虽然利福平在动物模型中使用获得良好的疗效, 但其潜在的耐药性不容忽视。必须注意, 不管是动物还是临床实践均显示, 多黏菌素 E 用于肺炎、心内膜炎效果并不理想。

3 最新治疗方法

由于抗生素具有一定的耐药性, 越来越多的研究者将眼光投向新型治疗中, 他们开始从物理噬菌体等方面遏制鲍曼不动杆菌引发的感染。

3.1 噬菌体治疗

必须注意, 噬菌体临床治疗细菌感染中展现较强的特异性, 促使这种方法受到多数学者的重视与关注。AB1、AB2 类噬菌体自 2010 年进行报道后, 关于噬菌体的最新研究报道不断增加, 这些噬菌体多数源自废水、临床标本、海水标本等, 上述物质均表现出对 MDRAB 较高的特异性^[21]。

3.2 疫苗及预防接种治疗

如果存在治疗鲍曼不动杆菌感染有效疫苗, 人人都能从中获得巨大收益。疫苗靶点最好挑选相对保守的细菌组件, 并将其用于感染高度表达细胞表层, 从而与抗体间产生反应。新时期研究的疫苗以单个细胞组件作为靶点进行各项研究。如果疫苗综合作用至细菌膜蛋白 Bap, 可以产生良好的抗体作用, 在小鼠实验中展现出良好的杀菌功效^[22]。此外, 作用到外膜转运体 Ata 及蛋白 OmpA 疫苗在体内外试验中均表现在鲍曼不动杆菌杀菌活性。



3.3 纳米治疗法

纳米技术是以现代所述先进科学技术为基础,是量子力学、分子生物与计算机、和分析等技术相结合的产物。临床治疗鲍曼不动杆菌所用纳米技术主要为硅化水凝胶技术。有研究者以小鼠创建鲍曼不动杆菌皮肤及软组织感染模型,给予一氧化氮(NO)纳米技术治疗,与没有实施任何处理的阴性对照组、未NO对照组相比,实验组细菌负荷量、生存率存在显著差异,其治疗效果明显优于前两组^[23]。

4 预防 MDRAB 感染具体对策

鲍曼不动杆菌感染常见的传播方法就是接触性传播,而医院和医护人员的双手传播更快、范围广的传播媒介。此外,鲍曼不动杆菌感染或定植患者应安排在单间,如果条件不允许,则要与其它感染病菌者安排在相同房间。若无法达到以上条件,患者应与鲍曼不动杆菌感染低风险患者安排在同一个房间。同时,医护人员要严格遵循无菌操作要求,达到降低或消除感染。在此基础上,医生要根据患者的病情合理控制抗生素用量,避免出现滥用或长时间使用广谱抗生素引发不良反应。对于难治性感染,如:中枢神经合并肺部感染、腹腔感染等,除给予抗生素治疗外,还应注意局部引流,并做好相对应的支持治疗^[24]。

总之,MDRAB在世界各国的耐药情况严重,部分患者并伴有泛耐药、多重耐药鲍曼不动杆菌发生,因此,挑选何种药物治疗成为研究者重点关注的问题。做好感染控制工作,防止长期滥用抗生素。因此,医护人员要依据药敏结果,联合用药、多途径给药等方法,并密切观察患者病情及病原体耐药情况,以期缓解临床耐药情况提供新的研究思路。

参考文献

- [1] 浦燕萍,顾燕,杨富等.肝移植患者术后多重耐药鲍曼不动杆菌感染影响因素[J].中华肝脏外科手术学电子杂志,2016,5(3):158-162.
- [2] 金成梅,罗沛佑,方琪等.多重耐药鲍曼不动杆菌感染相关影响因素分析[J].检验医学与临床,2014,23(14):1958-1959,1961.
- [3] 蔡友兰.危重患者多重耐药鲍曼不动杆菌感染的药学监护分析[J].中国实用医药,2015,25(11):192-193.
- [4] 江婵娣,叶郁辉,王德等.ICU病房67例多重耐药鲍曼不动杆菌感染的危险因素分析[J].海峡药学,2016,28(2):220-221.
- [5] 赵凤容,陆水英,张秀渝等.多重耐药鲍曼不动杆菌感染危险因素分析[J].检验医学与临床,2014,17(10):1310-1312.
- [6] 赵素萍.ICU多重耐药鲍曼不动杆菌感染的中西医结合策略[J].基层医学论坛,2016,20(24):3382-3383.
- [7] 马明远,徐杰,于娜等.头孢哌酮舒巴坦联合替加环素治疗肺部感染泛耐药鲍曼不动杆菌患者的疗效分析[J].中国中西医结合急

救杂志,2013,17(6):349-352.

[8] 石岩,徐英春,刘晔等.头孢哌酮-舒巴坦联合米诺环素治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌感染[J].中华医学杂志,2012,92(40):2847-2850.

[9] 饶丽华,涂建斌,王艳琴等.多重耐药鲍曼不动杆菌感染的临床分布及耐药性分析[J].实验与检验医学,2015,14(6):730-732.

[10] 王莉,周凤萍.ICU多重耐药鲍曼不动杆菌医院感染暴发流行病学调查[J].中国感染控制杂志,2013,12(2):113-116.

[11] 郭晶,张民伟,陈菁等.替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染的疗效观察[J].实用药物与临床,2014,17(9):1131-1135.

[12] 周文杰.ICU多重耐药鲍曼不动杆菌感染患者的集束干预效果探讨[J].医学信息,2014,31(23):331-331.

[13] 周华,俞云松,周建英等.多重耐药鲍曼不动杆菌感染治疗进展[J].中华内科杂志,2015,54(7):644-647.

[14] 刘璐,李希娜,赵爽等.药师参与1例颅内多重耐药鲍曼不动杆菌感染病例的治疗[J].中国药师,2016,19(10):1925-1926,1958.

[15] 刘漪,高文永,谢作舟等.呼吸重症监护病房多重耐药鲍曼不动杆菌感染危险因素回顾性分析[J].昆明医科大学学报,2014,35(4):91-94,107.

[16] 徐小梅,陶云娜,钟春莲等.1例术后颅内多重耐药鲍曼不动杆菌感染的护理[J].中外女性健康研究,2015,19(10):166-167.

[17] 吕晓菊,曲俊彦.多重耐药鲍曼不动杆菌感染治疗策略与展望[J].西部医学,2016,28(1):3-7,14.

[18] 潘文森,张丽丽,于婧等.多重耐药鲍曼不动杆菌感染重症肺炎患者预后相关因素分析[J].河北医科大学学报,2016,37(8):869-873.

[19] 杨柳,高伟,倪维等.湖北省中医院多重耐药鲍曼不动杆菌感染监测分析与护理对策[J].护理研究,2016,17(8):982-983.

[20] 刘冲,苏建荣,闫东辉等.重症监护病房多重耐药鲍曼不动杆菌感染及耐药性分析[J].中华检验医学杂志,2015,38(1):55-58.

[21] 裴欢欢.2010-2012年某三甲医院多重耐药鲍曼不动杆菌感染的临床特征、危险因素及预后分析[D].安徽医科大学,2015.

[22] 陈菁,战榕,李宏等.多重耐药鲍曼不动杆菌感染的危险因素及预后分析[J].中国人兽共患病学报,2014,30(11):1097-1102.

[23] 许国斌,朱金强,张近波等.替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌老年重症肺炎的临床疗效[J].中国老年学杂志,2016,36(7):1649-1650,1651.

[24] 王晓平.危重患者多重耐药鲍曼不动杆菌感染的药学监护分析[J].中国现代药物应用,2016,10(16):200-201.

(上接第324页)

[7] 吉国锋,马冲.老年进展期胃癌口服化疗药物临床应用新进展[J].国际老年医学杂志,2015,36(1):28-34.

[8] 于珊,刘天舒.胃癌靶向治疗新进展[J].临床肿瘤学杂志,2014,19(1):1-8.

[9] 覃振赫.进展期胃癌围术期化疗的新进展[J].医学美容美容旬刊,2013(4):49-49.

[10] Sauli Elingarami,Ming Liu,Jing Fan et al.Applications of Nanotechnology in Gastric Cancer: Detection and Prevention by Nutrition[J].Journal of nanoscience and nanotechnology,2014,14(1):932-945.

[11] 吴铁丽,赵君慧.晚期胃癌患者内科治疗研究新进展[J].健康导报:医学版,2015(2):227-227.

[12] Hild,C.,Taïha-Vautravers,A.,Hoefler,P. et al.Metastatic breast cancer to the stomach: An uncommon evolution of breast carcinoma [La linite gastrique métastatique: Une évolution peu connue des carcinomes mammaires][J].Gynecologie, obstetrique

& fertilité,2014,42(1):47-5

[13] 陈红卫.晚期胃癌的临床治疗最新进展[J].中国卫生标准管理,2016,7(8):27-28.

[14] 胡世友.胃癌治疗新进展[J].航空航天医学杂志,2015(5):623-624.

[15] 黄帅,袁兴华.胃肠肿瘤诊治新进展——胃癌新辅助化疗研究进展[J].实用肿瘤杂志,2011(3):211-215.

[16] 袁可森,尤建良.晚期胃癌的中西医结合治疗新进展[J].辽宁中医药大学学报,2011(1):209-211.

[17] 张静,刘俏,彭六保.以卡培他滨为基础的联合化疗方案治疗晚期胃癌新进展[J].中国药房,2013(12):1137-1140.

[18] 樊梦娇,千年松,戴广海.胃癌靶向治疗与免疫治疗的新进展[J].现代肿瘤医学,2016,24(11):1832-1836.

[19] 吴珍珍.酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期胃癌的新进展[J].实用医学杂志,2015,31(10):1718-1720.

[20] 宋爱英,王建民,唐寅,等.老年晚期胃癌中西医结合内科治疗进展[J].黑龙江医学,2014,38(1):80-81.