

DUOCHONG NAIYAOJUN
GANRAN YUFANG
YU KONGZHI SHIYONG SHOUC

多重耐药菌感染预防 与控制实用手册

郭 玮 罗 威 盖凤春 / 主编



厦门大学出版社
XIAMEN UNIVERSITY PRESS

国家一级出版社
全国百佳图书出版单位

多重耐药菌感染预防 与控制实用手册

郭 玮 罗 威 盖凤春 /主编



厦门大学出版社
XIAMEN UNIVERSITY PRESS

国家一级出版社
全国百佳图书出版单位

图书在版编目(CIP)数据

多重耐药菌感染预防与控制实用手册/郭玮, 罗威, 盖凤春主编. —厦门: 厦门大学出版社, 2017. 12

ISBN 978-7-5615-6839-2

I. ①多… II. ①郭… ②罗… ③盖… III. ①医院-感染-预防(卫生)-手册②医院-感染-控制-手册 IV. ①R197.323-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 320858 号

出 版 人 郑文礼

责任编辑 陈进才 黄雅君

封面设计 蒋卓群

技术编辑 许克华

出版发行 厦门大学出版社

社 址 厦门市软件园二期望海路 39 号

邮政编码 361008

总 编 办 0592-2182177 0592-2181406(传真)

营销中心 0592-2184458 0592-2181365

网 址 <http://www.xmupress.com>

邮 箱 xmup@xmupress.com

印 刷 厦门市金凯龙印刷有限公司

开本 787mm×1092mm 1/16

印张 14.75

插页 2

字数 350 千字

版次 2017 年 12 月第 1 版

印次 2017 年 12 月第 1 次印刷

定价 39.00 元

本书如有印装质量问题请直接寄承印厂调换



厦门大学出版社
微信二维码



厦门大学出版社
微博二维码

《多重耐药菌感染预防与控制实用手册》编委会

主 审：陈玉坤

主 编：郭 玮 罗 威 盖凤春

副主编：李 涵 毕艳颖 秦廷正 王胜军 孙琳琳 焦文波

编 委：（以姓氏笔画为序）

于文杰 王志慧 王秀阁 王国强 王春华 车 燚

付 强 冯 磊 李明星 李春梅 李清宇 李 睿

杨衍涛 怀文惠 张宇娜 张 蕾 苗小辉 林津好

胡 晔 高立新 常丽娟 常丽萍 薛 慧

前 言

随着现代医学诊疗技术的不断发展,大量侵入性诊疗技术普遍应用于临床,加之抗菌药物的广泛应用,医院感染的发生风险不断增加。尤其是多重耐药菌(multidrug-resistant organisms, MDROs)引发的医院感染呈逐年上升趋势,已经逐渐成为医院感染的重要病原菌,给临床诊断治疗和疾病防控带来极大难度,严重影响患者安全及医务人员的健康,也加重了患者和社会的经济负担。因此,预防和控制 MDROs 感染是做好医院感染管理工作的重要环节,是减免医院感染暴发的关键性工作。

多重耐药菌的出现是细菌变异以及过度使用抗菌药物的结果。多重耐药菌感染患者往往病情复杂,治愈困难,需要用较高级抗菌药物进行治疗,且易形成定植菌,给患者造成沉重的经济及心理负担。而多重耐药菌可通过污染的手、物品等方式进行传播,易造成医院感染,从而延长患者住院日,加重医疗资源的紧张。因此,推进多重耐药菌医院感染监测防控意义重大,不但可减少多重耐药菌医院感染的发生,减轻患者的负担,还可高效利用有限的医疗资源,延缓细菌耐药性的提高。

为进一步加强和规范多重耐药菌医院感染管理工作,提高医疗机构医院感染管理专职人员及医务工作人员业务能力及工作水平,省内多名医院感染管理专家结合我省医疗机构医院感染管理现状和临床工作实际,编写了《多重耐药菌感染预防与控制实用手册》一书。

目前,我国医院感染预防与控制工作正处于快速发展时期,大量法律法规、规范、指南相继问世,本书的编写始终贯彻执行国家有关医院感染管理工作中涉及的重点法律法规、规范及指南。同时,我们始终从临床的角度来考虑医务人员可能面临的问题,结合医院临床工作实际及各位专家的智慧和经验,力求编写的防控措施丰富全面、实用可行,以期能使本书成为广大医院感染管理人员及医务人员执行医院感染管理法律法规的实用手册。

本书在编撰过程中得到医院领导及医院感染预防与控制管理专家的支持与帮助,真诚地感谢在繁忙的工作中抽出时间来参加本书编撰的各位专家。

虽然本书主审、主编、编委等竭尽全力,但由于条件和水平有限,书中难免有错漏之处,恳请广大读者予以批评和指正。

编者

2017年11月

目 录

第一章 概 述.....	1
第一节 多重耐药菌的定义.....	1
第二节 多重耐药菌的感染与定植.....	2
第三节 常见种类.....	3
第四节 细菌耐药机制.....	6
第五节 耐药菌传播机制.....	8
第六节 流行病学.....	10
第七节 常见感染部位及疾病.....	14
第二章 多重耐药菌感染的实验室检测.....	15
第一节 标本送检原则.....	15
第二节 各类标本收集送检及实验室检测报告工作流程.....	16
第三节 多重耐药菌的耐药性和耐药基因检测.....	33
第三章 多重耐药菌监测.....	42
第一节 细菌耐药监测.....	42
第二节 常见多重耐药菌耐药率监测.....	43
第三节 多重耐药菌感染性目标监测.....	44
第四节 多重耐药菌监测指导干预.....	46
第五节 监测应注意的问题.....	49
第四章 多重耐药菌的诊断与治疗.....	50
第一节 多重耐药菌的诊断.....	50
第二节 多重耐药菌感染的治疗原则.....	51
第三节 多重耐药菌感染的抗菌药物选择.....	51
第四节 抗菌药物管理持续性改进.....	62
第五章 多重耐药菌医院感染的防控策略.....	63
第一节 多重耐药菌医院感染的防控目标.....	63
第二节 多重耐药菌标准预防措施.....	65
第三节 多重耐药菌医院感染的防控策略.....	67
第四节 重点多重耐药菌的防控策略.....	70
第六章 医疗机构多重耐药菌的管理.....	73
第一节 多重耐药菌的监测.....	73
第二节 多重耐药菌感染及暴发管理要求.....	75
第三节 多重耐药菌感染及暴发的报告.....	77

第四节	医务人员手卫生管理	78
第五节	多重耐药菌感染患者的接触隔离	81
第六节	多重耐药菌感染的清洁消毒	83
第七节	预防与控制多重耐药菌感染的培训	85
第八节	多部门协作的管理机制建设	86
第七章	多重耐药菌感染暴发的预警机制	90
第一节	多重耐药菌感染的警示系统和风险评估体系	90
第二节	多重耐药菌感染暴发的流行病学调查	91
第三节	多重耐药菌感染暴发的应急处置	95
第四节	关于医疗机构多重耐药菌感染暴发防控工作的建议	97
第八章	多重耐药菌防控标准操作规程	98
第一节	目标多重耐药菌监测标准操作规程	98
第二节	多重耐药菌主动筛查标准操作规程	99
第三节	多重耐药菌预防与控制标准操作规程	102
第四节	多重耐药菌感染患者转运标准操作规程	104
第五节	MRSA 去定植治疗标准操作规程	105
第六节	多重耐药菌污染环境和诊疗设备的清洁与消毒标准操作规程	106
第九章	多重耐药菌与抗菌药物相关法律法规、指南	109
第一节	相关通知、指南、法律法规概述	109
第二节	《关于加强多重耐药菌医院感染控制工作的通知》的内容	109
第三节	《关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知》的内容	111
第四节	《产 NDM-1 泛耐药肠杆菌科细菌感染诊疗指南(试行版)》的内容	114
第五节	《多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)》的内容	117
第六节	《抗菌药物临床应用管理办法》的内容	119
第七节	《2013 年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》的内容	126
第八节	《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理工作的通知》的内容	132
第九节	《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制 细菌耐药的通知》的内容	138
第十章	抗菌药物临床应用指导原则	141
第一节	抗菌药物临床应用的基本原则	141
第二节	抗菌药物临床应用管理	155
第三节	各类抗菌药物的适应证和注意事项	160
第四节	各类细菌性感染的经验性抗菌治疗原则	186
参考文献		226

第一章 概述

多重耐药菌(multidrug-resistant organisms, MDROs)的出现是细菌变异及过度使用抗菌药物的结果,MDROs 感染患者往往病情复杂,治愈困难,需要用较高级抗菌药物进行治疗,且易形成定植菌,给患者造成沉重的经济负担。而 MDROs 可通过污染的手、物品等方式进行接触传播,易造成医院感染,增加患者的痛苦,延长患者住院日,增加医疗成本等,甚至导致死亡。因此,推进 MDROs 医院感染防控意义重大,不但可以减少 MDROs 医院感染的发生,减轻患者的痛苦、死亡和经济负担,还可提高医疗质量和医院的收益。另外实践也证明,通过采取干预措施可以有效降低 MDROs 医院感染的发生。

第一节 多重耐药菌的定义

细菌的多重耐药(multidrug resistant, MDR)不是天然固有耐药,而是后天获得性耐药,与抗菌药物使用强度有关。在国际上,细菌多重耐药一般指细菌对一类或更多类抗菌药物耐药,且通常对除了一类或两类市场上可购买到的抗菌药物之外的所有抗菌药物都耐药,如耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MR-SA)、万古霉素耐药肠球菌(vancomycin resistant *enterococcus*, VRE)、产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum β -lactamases, ESBLs)革兰阴性(G^-)杆菌等。而在我国的规范中多重耐药菌是指对临床使用的三类或三类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌。

针对葡萄球菌属,一般把体外药敏试验中耐甲氧西林/耐苯唑西林/耐头孢西丁的金黄色葡萄球菌及凝固酶阴性的葡萄球菌视作多重耐药菌,分别称为 MRSA 及耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(methicillin resistant coagulase-negative *staphylococcus*, MRCNS)。

针对肠球菌属,由于其天然耐药谱较广,因此,一般是将后天获得耐药基因的耐万古霉素的粪肠球菌和屎肠球菌称为 VRE。而临床上较少见的鹌鸡肠球菌、铅黄肠球菌、黄色肠球菌等,虽然大部分也对糖肽类耐药,但这种耐药性属天然固有耐药,因此多重耐药菌的检测一般不将其包括在内。

针对 G^- 杆菌,对以下五大类抗菌药物(抗假单胞菌头孢菌素类、含有 β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、碳青霉烯类)中 ≥ 3 类抗菌药物耐药即视作多重耐药,一般包括多重耐药的非发酵菌(如铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等)、产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)和高产头孢菌素酶(AmpC)的肠杆菌科细菌(如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌等)。

随着抗菌药物使用压力的增大及细菌多重耐药程度的加剧,近些年又出现了泛耐药(pandrug resistant, PDR)菌株(俗称“超级细菌”),这是较多重耐药更为严重的一种耐药情况,主要是指多重耐药菌的耐药谱进一步扩大,如耐万古霉素金黄色葡萄球菌

(vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA) 和耐碳青霉烯类的 G⁻ 杆菌, 如产碳青霉烯酶(KPC)/产金属 β -内酰胺酶(如 NDM-1、IMP、VIM、GIM、SIM、SPM 等型别) 的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、产酸克雷伯菌、阴沟肠杆菌、变形杆菌、弗劳地枸橼酸菌、普罗威登菌、摩氏摩根菌等。

第二节 多重耐药菌的感染与定植

细菌的定植是指细菌在人体与外界相通的部位, 如消化道、呼吸道、泌尿生殖道等处的黏膜表面持续存在并生长, 但未引起宿主反应或发生不良损害, 显微镜下可见细菌黏附在细胞上或在滞留的黏液分泌物中生长。细菌定植可以视为微生物和宿主之间建立长期持续的共生关系或无害关系的最后一步。如金黄色葡萄球菌既可无症状定植, 又可导致严重感染; 即使院内感染爆发流行, 也不是所有患者都发生 MRSA 定植。而 MRSA 一旦发生定植, 定植时间可长达 3 个月至 3 年, VRE 可达 6 个月以上。

细菌感染则指细菌在体内或局部组织大量生长繁殖, 其毒素或代谢产物等引起机体受损, 出现局部或全身感染症状。当局部出现足量的条件菌, 且具有一定的黏附能力和适宜的生存环境时, 即发生细菌定植。定植细菌的致病力、部位、数量、宿主免疫功能等进一步决定了定植是否会发展为感染以及宿主是否会发病。

多数学者认为, 定植虽然不是感染, 但可能是感染的重要来源和高危因素, 细菌定植是发生院内感染的先兆。约 30%~40% 的普通住院患者在住院 48 h 内即发生细菌定植, 危重患者则高达 70%~75%, 有细菌定植者较无定植者发生医院感染的概率更高。

目前, 临床上诊断细菌感染的主要和基础的方法仍为分离培养, 如痰培养、血培养、体液培养、导管培养等。但是标本采集的部位和方法、患者的基础疾患、近期抗生素的使用情况等均可能影响结果。例如, 痰标本可能受到上呼吸道定植菌的干扰——上呼吸道细菌定植十分普遍, 任何下呼吸道的标本都难以避免上呼吸道定植菌的污染, 因而不能真实反映下呼吸道定植或感染的细菌; 同时研究证实, 下呼吸道也存在无症状的定植状态。严格规范标本的采集方法、直接镜检涂片结合菌落培养并对细菌数量做出定量等, 可能有助于定植与感染的鉴别。标本直接镜检发现白细胞浸润吞噬细菌现象是细菌感染的证据之一。目前有以 $10^5 \sim 10^6$ cfu/mL 的细菌数量作为标准来区分细菌定植与感染。单纯根据菌落数量来判定定植与感染存在偏差, 应综合评判, 除考虑标本的采集、菌落数量、同部位出现其他病原体外, 必须结合患者的特点、临床症状、体征、感染类型等综合分析。

此外, 将细菌培养结果与 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、降钙素元(procalcitonin, PCT)等结合起来也可作为细菌定植与感染的鉴别手段。CRP 是机体非特异性免疫机制的一部分, 健康人血清浓度很低; 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。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; 在创伤等应激、局部细菌感染和非细菌感染所致全身炎症反应中仅轻度升高; 严重细菌感染时, PCT 明显升高。因此, PCT 可作为细菌感染的标志物, 并对预后判断有积极意义。如细菌培养阳性, CRP 和(或)PCT 同时升高, 临床可考虑该菌为致病菌; 反之, 如 CRP 和(或)PCT 正常, 则该菌可能为定植菌或污染所致。

除上述试验方法外,患者有无与细菌检测阳性结果相匹配的临床症状或体征,对我们的判定也十分重要。如仅培养结果阳性,但患者无任何感染相关的临床表现时,可倾向于诊断为定植菌;如培养结果阳性,即使为常见定植菌,只要患者出现发热、咳浓痰或痰性状改变、肺部新发病灶、感染指标明显升高等,均应考虑为感染,并积极予以相应治疗。此外,尤其要重视那些定植后容易发展为感染的高危人群,包括近期使用过抗生素(尤其是广谱抗生素)的患者;长期住院者和重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院患者;有创操作或治疗的患者,如气管内插管或切开、各种侵入性置管、机械通气等;原发性或继发性免疫缺陷的患者;有软组织伤口的患者;有严重基础疾病患者。上述高危人群易发生感染的原因在于抗生素治疗可使患者体内菌群发生变化,诱导耐药菌的产生,尤其对革兰阴性菌的定植十分重要;有创操作或治疗可损害局部的黏膜防御机制,有利于病原体的直接侵犯与增殖;同时病原体还可以生物膜形式黏附于各种管道上(如气管插管、静脉置管内管壁)并长期存在,难以清除而导致反复感染。

MDROs 定植与感染判断对临床诊治措施的选取十分重要,但如何做出正确的判断仍是临床医师较为棘手的问题。将细菌培养结果与临床症状及体征相结合进行经验性判断,依旧是多数临床医师采用的方法。但这种判断常受主观因素所影响,难免发生偏差,发生误判误治。因此,应更多地采用一些客观指标来指导临床诊断治疗。但是,部分新兴的检测方法尚需进一步循证并加以完善,才能在临床上推广使用。

第三节 常见种类

医院感染中常见的多重耐药菌主要有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、万古霉素耐药肠球菌、产超广谱 β 内酰胺酶的肠杆菌科细菌、多重耐药不动杆菌、多重耐药铜绿假单胞菌和难辨梭状芽孢杆菌。

一、耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌

判断:对苯唑西林(新青霉素 II)和(或)头孢西丁耐药的金黄色葡萄球菌。MRSA 对除头孢洛林外所有临床使用的 β 内酰胺类均耐药,包括青霉素类、头孢菌素、碳青霉烯、含 β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂等。MRSA 携带有 *mecA* 基因,该基因编码一种对 β 内酰胺类耐药的青霉素结合蛋白(penicillin binding protein, PBP2a)。MRSA 不仅对 β 内酰胺类耐药,还往往对其他抗菌药物如氨基糖苷类、氟喹诺酮类、大环内酯类、林可霉素类等耐药。

依据 MRSA 可能获得的场所,将 MRSA 分为社区相关(community-associated MRSA, CA-MRSA)或医院相关(hospital-associated MRSA, HA-MRSA)。CA-MRSA 可粗略定义为从门诊患者或住院患者于入院 48 h 以内检测到的 MRSA。CA-MRSA 常携带有 *pvl* 基因,该基因编码重要的毒力因子 Panton-Valentine 杀白细胞素(Panton-Valentine leukocidin)。相对于 HA-MRSA, CA-MRSA 对抗菌药物耐药种类往往较少。

金黄色葡萄球菌除了可以成为 MRSA 外,还可能出现对万古霉素敏感性降低。目前,全球报道了 11 株对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌(VRSA);美国 9 株、印度 1 株和伊朗 1 株,这些 VRSA 携带有从耐万古霉素肠球菌中获得的 *vanA* 耐药基因。但 VRSA

非常罕见。

也有部分菌株,万古霉素的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)为 4 $\mu\text{g/mL}$ (肉汤法),被称为万古霉素中介金黄色葡萄球菌(vancomycin intermediate *S. aureus*, VRSA)。而如果金黄色葡萄球菌对万古霉素敏感(肉汤法,万古霉素的 MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$)但有部分的菌落对万古霉素中介(肉汤法,万古霉素的 MIC 为 4 $\mu\text{g/mL}$ 或 8 $\mu\text{g/mL}$)则被称为异质性万古霉素中介的金黄色葡萄球菌(heterogeneous vancomycin-intermediate *S. aureus*, hVISA)。

二、耐万古霉素的肠球菌

肠球菌为革兰阳性球菌,包含多个菌种,其中临床常见的是粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*, 占 80%~90%)和屎肠球菌(*Enterococcus faecium*, 占 5%~15%)。肠球菌为人类肠道正常菌丛的一部分,但可导致多种感染。肠球菌常对多种抗菌药物天然耐药,如氟喹诺酮类、磺胺类、克林霉素、绝大多数头孢菌素等。万古霉素是治疗肠球菌感染的主要药物,但 VRE 于 1988 年在英国首先发现,其后在全球多个国家都有报道。其有多重耐药基因,可介导对万古霉素耐药或敏感性降低,展现出不同的耐药表型。VRE 还常对青霉素类、氨基糖苷类、大环内酯类和(或)四环素类高水平耐药,呈现出多重耐药表型。

三、产 ESBLs 和耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌

肠杆菌科是很大的一类细菌,为革兰阴性杆菌、兼性厌氧,可发酵糖类为乳酸。许多肠杆菌科细菌是人类和其他动物肠道正常菌丛的一部分,也有一些见于土壤和水环境。肠杆菌科中有许多是常见或者熟悉的病原体,如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、变形杆菌、沙门菌、志贺菌、鼠疫耶尔森菌等。产酸克雷伯菌、产气肠杆菌、柠檬酸菌、摩氏摩根菌和粘质沙雷菌也相对较常从临床标本中分离到。肠杆菌科细菌中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌是最常见的两种病原体,可导致多种社区或医院获得性感染。第三、第四代头孢菌素曾经是治疗肠杆菌科细菌感染的主要药物,但对广谱头孢菌素耐药的该类细菌现在已经非常普遍。而肠杆菌科细菌对包括头孢菌素在内的 β -内酰胺类抗菌药物的主要耐药机制是产 β -内酰胺酶。

β -内酰胺酶种类繁多,其中 ESBLs 具有重要的临床意义。ESBLs 能够水解第三代头孢菌素的 A 类和 D 类 β -内酰胺酶,能够介导对青霉素类、头孢菌素类和氨曲南耐药。其中 A 类酶能够被克拉维酸、舒巴坦和他唑巴坦这些 β -内酰胺酶抑制剂所抑制。A 类 ESBLs 常见的有 TEM、SHV 和 CTX-M 三大类,其中 CTX-M 是目前全球最为常见的 ESBLs。值得注意的是,TEM 和 SHV 两类中只有部分酶为 ESBLs,还有许多酶无水解第三、第四代头孢菌素的活性。除了这三类最常见的 ESBLs 之外,还有许多相对少见或甚至罕见的 ESBLs,如 BEL-1、BES-1、GES、PER、SFO-1、TLA-2、VEB 等。D 类 ESBLs 包括 10 多种 OXA 类型酶,这些酶不能被现有临床使用的 β -内酰胺酶抑制剂所抑制。

产 ESBLs 的菌株常同时对氨基糖苷类、磺胺类、氟喹诺酮类和(或)四环素类耐药,导致临床治疗选药困难,常需要依赖碳青霉烯类药物作为临床治疗的最后防线。然而对碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌已有广泛报道,甚至在某些地区流行。肠杆菌科细菌可通过产生 A 类碳青霉烯酶和 B 类金属 β -内酰胺酶而对碳青霉烯类耐药。大肠埃希菌和肺

炎克雷伯菌中较常见的 A 类碳青霉烯酶是 KPC(KP 代表肺炎克雷伯菌,C 代表碳青霉烯酶),而见于肠杆菌科细菌中的金属酶包括 IMP、VIM 和最近发现的 NDM。对碳青霉烯耐药的肠杆菌科细菌往往呈现出泛耐药甚至是全耐药表型,治疗更加困难。

四、多重耐药不动杆菌(*Acinetobacter spp.*)

不动杆菌是专性需氧的非发酵革兰阴性杆菌或球杆菌,广泛分布于自然界。不动杆菌属现包含 31 个菌种,其中临床最常见的是鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, 基因组 2 型),其次为尚未命名的基因组 3 型(*Acinetobacter genomic species 3*)和 13TU 型(*Acinetobacter genomic species 13TU*)以及洛菲不动杆菌(*Acinetobacter lwoffii*, 基因组 8/9 型)。不动杆菌,尤其是鲍曼不动杆菌,已经成为医院感染的最常见病原体之一。由于不动杆菌易于上调其所携带固有耐药基因的表达水平并通过水平传播获得其他耐药基因,而常表现出多重耐药表型,临床选药困难。不动杆菌还能在医院环境内长时间生存,可广泛定植于物体表面、患者开放的气道和患者及医务人员的皮肤,成为医院感染预防控制的重要挑战,并常造成医院感染的爆发。

不动杆菌可以通过多重耐药机制介导对抗菌药物耐药,包括产酶(β 内酰胺酶、氨基糖苷钝化酶等)、靶位改变(如 PBP 改变、甲基化 16S 核酸核糖体、DNA 解旋酶编码基因突变等)、主动外排(如 AdeABC 多药外排系统)、通透性降低等。目前临床最为关注的是对碳青霉烯类耐药的不动杆菌。这些碳青霉烯类耐药菌株还因常同时对全自动化鉴定和药物敏感性系统(如 Vitek、MicroScan 和 BD Phoenix)测试的所有抗菌药物耐药,而称为泛耐药菌株。常需加做头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素、替加环素、利福平和多黏菌素的敏感试验以指导临床选药和判断是否为全耐药菌株。

产 OXA 型 D 类 β -内酰胺酶是不动杆菌对碳青霉烯类耐药的重要机制。所有的鲍曼不动杆菌染色体上都有 OXA-51 型碳青霉烯酶的编码基因,但大多处于低水平表达,不导致对碳青霉烯类耐药。然而不动杆菌可以获得其他 OXA 型碳青霉烯酶基因,所产碳青霉烯酶可分为 OXA-23 组、OXA-24 组、OXA-58 组和 OXA-143 组,其中 OXA-23 组最为常见。除 OXA 型碳青霉烯酶外,不动杆菌还可产多种金属 β -内酰胺酶(如 IMP、VIM、SIM、NDM 等)而对碳青霉烯类耐药。

五、多重耐药铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)

铜绿假单胞菌是兼性厌氧的非发酵革兰阴性杆菌,为假单胞菌属的代表菌种,广泛分布于自然界(水、土壤、动植物等)和医院环境中。铜绿假单胞菌能够利用多种有机物作为养分,并能在低氧环境下生存和繁殖,具有很强的适应能力。该菌是人类的条件致病菌,在医院内广泛定植于潮湿环境、物品表面、各类导管、开放的气管、患者及医务人员皮肤,并可污染各类液体甚至消毒溶液,常导致医院感染,并易于在医院内传播。铜绿假单胞菌常对多种抗菌药物天然耐药,并且易于获得外源性耐药基因导致对其他抗菌药物耐药。细菌对抗菌药物的大多数耐药机制均可在铜绿假单胞菌中发现,并且该菌中往往多种耐药机制并存,因而该菌常作为多重耐药菌的典型代表。

铜绿假单胞菌由于外膜通透性低(约为大肠埃希菌的 1/100),存在多种多药外排泵的持续表达,产染色体介导的 AmpC 型 β -内酰胺酶而常对多种抗菌药物天然耐药。这些

药物包括:青霉素 G、氨基青霉素类(氨苄西林、阿莫西林等)、第一和第二代头孢菌素、头孢噻肟、头孢曲松、四环素类(包括替加环素)和厄他培南。对于其他抗菌药物,铜绿假单胞菌则易于通过获得其他耐药基因或者高水平表达外排泵而导致多重耐药。

六、难辨梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*)

难辨梭状芽孢杆菌(简称为艰难梭菌)为厌氧的革兰阳性杆菌。只有少部分人(2%~5%)携带有艰难梭菌作为其肠道菌丛的一部分。然而艰难梭菌的芽孢可在医院、护理院等场所长期存活,因而患者可在住院期间摄取到艰难梭菌的芽孢。此时如果肠道正常菌群由于使用抗菌药物(尤其是广谱抗菌药物)而遭受破坏,艰难梭菌可在结肠大量繁殖并成为优势菌种,分泌肠毒素(A毒素)和细胞毒素(B毒素)从而导致腹泻(抗菌药物相关性腹泻)或者伪膜性肠炎。通过感染或者定植的患者或医务人员,艰难梭菌还可导致医院内腹泻的爆发。

艰难梭菌常对多种抗菌药物天然耐药,如头孢菌素和氟喹诺酮类,所以常被作为多重耐药菌。然而按照多重耐药菌的最新专家共识,多重耐药不应考虑为天然耐药的抗菌药物,所以多数抗菌药物的敏感性结果均不应作为判断艰难梭菌是否是多重耐药菌株的依据。此外,许多实验室采用非培养的方法(如用 ELISA 或 PCR 方法检测 A 和 B 毒素)检出艰难梭菌,无法进行药物敏感性试验,也就很难判断检测的菌株是否可能是 MDR、XDR 和 PDR。不过对甲硝唑和万古霉素这两种主要治疗药物敏感性降低(甲硝唑 MIC > 8 $\mu\text{g/mL}$, 万古霉素 MIC = 4 $\mu\text{g/mL}$)的艰难梭菌菌株已有报道。

第四节 细菌耐药机制

细菌耐药可分为固有耐药和获得性耐药。固有耐药又称天然耐药,是由细菌染色体基因决定,代代相传,较为稳定,如链球菌对氨基糖苷类抗菌药物、肠道革兰阴性杆菌对青霉素天然耐药。获得性耐药是由于细菌与抗菌药物接触后,主要由质粒介导,通过改变自身的代谢途径,使其不被抗菌药物杀灭,如金黄色葡萄球菌产生 β -内酰胺酶从而对 β -内酰胺类抗菌药物耐药。细菌的获得性耐药可因不再接触抗菌药物而消失,也可由质粒将耐药基因转移给染色体而成为天然耐药。

携带耐药性基因的质粒,也称 R 质粒,其介导的耐药以多重耐药性多见,并且耐药性可经接合转移给非耐药菌株。目前在革兰阴性致病菌中 60%~90%的耐药基因由 R 质粒携带,这种质粒介导的多重耐药性菌株不但治疗困难,亦难控制其流行,常常引起医院感染的暴发流行。细菌耐药机制如图 1-1 所示。

一、灭活酶或钝化酶的产生

耐药菌株通过合成某种灭活酶或钝化酶作用于抗菌药物,使其失去抗菌活性。

(1) β 内酰胺酶:可特异性水解 β -内酰胺环,使其完全失去抗菌活性,是细菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药最常见的机制。

(2) 氨基糖苷类钝化酶:通过磷酸转移酶、乙酰转移酶、腺苷转移酶的作用,使氨基糖苷结构改变而失去抗菌活性。由于氨基糖苷类抗菌药物结构相似,故有明显的交叉耐药

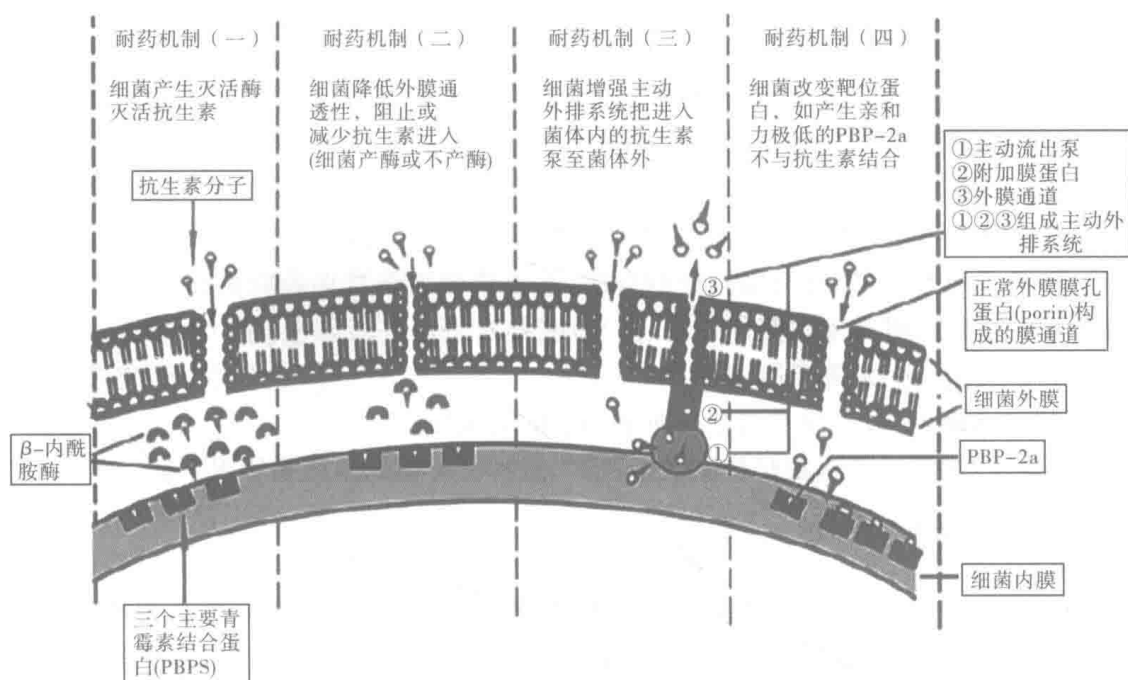


图 1-1 细菌耐药机制

现象。

(3)氯霉素乙酰转移酶:该酶由质粒编码,使氯霉素乙酰化而失去活性。

(4)甲基化酶:由金黄色葡萄球菌携带的耐药质粒产生,使 50S 亚基中的 23SrRNA 上的嘌呤甲基化,产生对红霉素的耐药性。

二、细胞壁通透性的改变和主动外排机制

(一)改变细胞壁的通透性

细菌接触抗菌药物后,可以通过改变通道蛋白质性质和数量来降低细菌外膜的通透性从而获得耐药性。正常情况下细菌外膜的通道蛋白质以 OmpF 和 OmpC 组成非特异性跨膜通道,允许抗菌药等药物分子进入菌株,当细菌多次接触抗菌药物后,产生 OmpF 蛋白的结构基因失活从而导致 OmpF 通道蛋白质丢失或数量减少,使 β -内酰胺类、喹诺酮类等药物进入菌体内减少。如铜绿假单胞菌对多种抗菌药物的通透性比其他革兰阴性菌差,就容易发生多重耐药。

(二)主动外排机制

主动外排机制指细菌能主动将进入菌体的药物泵至体外。主动外排机制对抗菌药物具有选择性,从而使大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌等对四环素、喹诺酮类、大环内酯类、氯霉素、 β -内酰胺类等药物易产生多重耐药。

三、药物作用的靶位发生改变

耐药菌株通过改变细胞膜与抗菌药物结合部位的靶蛋白,降低与抗菌药物的亲和力,导致抗菌活性丧失。

(1)链霉素:靶部位是 30S 亚基上的 S12 蛋白,若 S12 蛋白的构型改变,链霉素便不能与其结合,从而产生耐药性。

(2)红霉素:靶部位是 50S 亚基的 L4 或 L12 蛋白,当染色体上的 *ery* 基因突变,使 L4 或 L12 蛋白构型改变,就会出现对红霉素的耐药性。

(3)利福平:作用点是 RNA 聚合酶的 β 基因,当其突变时,就产生了耐药性。

(4) β -内酰胺类:靶部位是细胞膜上的青霉素结合蛋白 (penicillin-binding protein, PBP),PBP 具有酶活性,参与细胞壁的合成,是 β -内酰胺类抗菌药物的作用靶位,细菌改变了 PBP 的结构,可产生耐药性。

(5)喹诺酮类药物:靶部位是 DNA 旋转酶,当基因突变引起酶结构的改变,阻止喹诺酮类药物进入靶位,可造成喹诺酮类所有药物的交叉耐药。

(6)磺胺:细菌可使药物靶位酶发生改变,使其不易被抗菌药物所灭杀。

四、耐药定量风险评估

如果仅仅在某个国家分离的细菌菌株中首次描述了新的耐药性,并不意味着它在该国出现。此外,显示出动物出现耐药、动物耐药性传播给人类以及产生对人类抗生素治疗有害的影响等完整事件序列的证据仍难以明确。最有说服力的证据来自于人畜共患病原体,如弯曲杆菌属和沙门氏菌属的研究。研究应着重于从一个环境转移到另一个环境中的耐药性细菌的量化,并通过食物链有明确的动物来源证据在感染病原体个体中重点药物治疗失败进行定量分析。

虽然基因突变或传染性基因不能左右临床相关耐药性水平,但是这种菌株的生存优势可以促进其他突变的进化,这可能最终导致全面的临床耐药性。然而,耐药基因或基因突变的有效性并不一定意味着它将在群体中变得固定。诸如耐药性基因是否可以转移到其他细菌,是否影响细菌生长,感染宿主的能力强弱等也是重要的因素。

第五节 耐药菌传播机制

多重耐药菌可能来自内源性菌群(存在于皮肤、呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道的条件病原体)或外源性菌群(由环境宿主或其他人传播的病原体)。当患者抵抗力下降,或免疫功能受损,或应用抗菌药物等因素,宿主对致病菌群易感性增加从而引发局部(如呼吸道、尿道、静脉插管、气管切开、手术切口等)感染。内源性定植(感染)则以接触感染为主,尤其是以医院工作人员手为主要传播媒介,其次为各种侵入性操作。

传播途径有接触传播,也有飞沫传播。

一、接触传播

接触传播是多重耐药菌最主要的传播途径,可分为:

(1)直接接触传播,是指易感者与传染源(如含病原体的体液或分泌物)直接接触而致感染,不需要借助传播因素。

(2)间接接触传播,是指病原体通过污染医护人员手或病房内物品(如床单、食具、便器等)进行传播,医院内医护人员手及病房内物品的污染率很高,常常发生的导尿管感染、

手术切开感染、新生儿皮肤感染等,手都是最重要的传播媒介。

(3)共同媒介传播,是指医院内的共用物品(食物、水、血液及血液制品、药物及各种制剂、医疗器械等)被病原微生物污染所引起的传播。其中各种侵入性诊疗器械和设备,如纤维内镜、血液透析装置、呼吸机、麻醉剂、雾化吸入器以及各种导管、插管等,因结构复杂或管道细长,无法高温高压消毒,管道内的污染物(血液、黏液、痰液)不易清除,常规化学方法达不到灭菌要求,并且在使用过程中,常被各种用液污染,如冲洗液、雾化液、透析用液、器械浸泡液等,容易导致医院感染的传播。

(4)生物媒介传播,主要是指通过节肢动物(蚊、蚤、蝇、蜱、螨等)引起的传播,目前节肢动物介导的医院感染尚无明确报道。

二、飞沫传播

飞沫传播指带有病院微生物的飞沫核($>5\ \mu\text{m}$),在空气中短距离(1 m 内)移动到易感人群的口、鼻黏膜、眼结膜等导致的传播。

更好地了解耐药细菌的起源和传播,以及鉴定新的抗微生物化合物和新型药物组合,将有助于开发更好的给药方案和新颖的策略来管理耐药性和防止耐药细菌的传播。

自从世卫组织和欧盟在 2011 年颁布了抗菌药物战略和行动计划,出现了前所未有的研究热潮,旨在解决抗菌药物耐药危机。其中大部分重点在于更好地了解内在的、获得的、演变的等耐药的各个方面。这种了解是为了确保下一代新型、安全、有效的抗生素具有临床使用寿命,并且不太容易发展出耐药性。

了解耐药病原体出现的原因,以便能实施感染控制措施以防止其扩散。耐药菌的基因组流行病学揭示了某些耐药菌的全球传播和特定耐药基因的“热点”地区。这些信息可用于制定干预措施以防止进一步传播,如获得清洁水、减少抗生素对环境的污染。然而,一些耐药基因,如超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的耐药基因现在已遍布全球,并且在没有症状感染的情况下可以持续在健康个体和动物的肠道微生物群中存活数月。研究如何根除细菌中的这种耐药基因或鼓励“重塑”建立药物敏感细菌可以降低耐药流行率。

通常,临床相关的耐药性是通过编码源自环境微生物基因的遗传因素来赋予的,如 *Klyvera spp* (*blaCTX-M* 基因)和 *Shewanella spp* (*qnr* 基因)。对抗新药物的耐药机制似乎也是如此。数据质量和宏基因组研究的解释取得了在确定生命和栖息地各个领域的覆盖面的广度和深度方面的重大进展。所得到的功能性宏基因组数据库可用于确定环境微生物中是否存在对抗新药物的耐药性。应该从宏基因组文库中找出可传播的耐药性,而新药的许可证的要求可能包括确保其仅在不产生耐药环境生物体的那些地区使用。

抗生素的循环使用,是指药物在医院使用一段时间,然后使用不同类别的不同药物,在很大程度上被证明是行不通的。通常,这是因为多重耐药细菌的存在,它们表现出不同的耐药机制,其编码在单个可传播基因上。因此,某一种药物的停用对这种菌株的流行并没有影响,而且以后抗生素的循环使用也不见得有用,除非在耐药性未出现和传播之前研发出全新的抗菌药物。

最近有文献对抗生素治疗的持续时间提出了质疑。21 世纪的医学应该是循证的,不幸的是,目前的许多抗生素治疗方案缺乏数据支持。迫切需要研究来指出目前获得许可

的和新的药物的最佳给药方案,使常驻微生物群落保持不变,并减少耐药性的发展。然而,这应扩展到所有部门,因为抗生素的减少不仅会降低抗生素对人类、动物和环境的影响,还能最大限度地减少耐药菌的筛选、扩散和传播。

第六节 流行病学

一、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

大约有 1.5% 的正常人鼻腔中有 MRSA 定植,糖尿病患者、静脉药物依赖者、接受血液透析者和艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者的定植率更高。美国医院感染检测系统(National Nosocomial Infection Surveillance, NNIS)对成人和儿童 ICU 的监测数据表明,1992 年 MRSA 在金黄色葡萄球菌中所占百分比为 35.9%,而 2003 年则增加到了 64.4%。美国医疗保健研究与质量局(The Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)2007 年 7 月的一份报告指出,来自医疗费用和利用项目(Healthcare Cost and Utilization Project, HCUP)的数据显示 2000—2005 年的住院数由于 MRSA 增加了至少 3 倍,其中 2004—2005 年就增加了 30%;而且,MRSA 感染造成的费用和住院日的延长也比甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌感染至少翻了一倍。研究表明,MRSA 感染的患者平均费用约 6916 美元。囊性纤维化患者中有 MRSA 感染的患者病死率较无 MRSA 感染的患者病死率明显增高(27.7/1000 人年 vs 18.3/1000 人年)。我国目前缺乏全面的 MRSA 流行率、感染率、定植率及病死率的统计数据,但我国 MRSA 流行强度也较高,分离率及多重耐药现象均有明显增加趋势。2010 年卫生部全国细菌耐药监测网(CHINET)基础网检测资料显示,综合医院 MRSA 分离株占金黄色葡萄球菌的 54.9%,除对氯霉素、呋喃妥因、磷霉素、米诺环素和复方磺胺甲噁唑(新诺明)耐药率低于 40% 外,对其他抗菌药物耐药率均在 60% 以上。2010 年全国主要地区 14 所教学医院 CHINET 临床分离菌结果显示 MRSA 的平均检出率为 51.7%(11.5%~77.6%),其中两所儿童医院的检出率较低(分别为 11.5% 和 24.5%),对复方磺胺甲噁唑和磷霉素的敏感率约为 73.9% 和 63.2%。

二、耐万古霉素肠球菌

1996 年,美国疾病预防控制中心报道医院感染 VRE 病例 17.9%,2004 年则增加到了 31.3%。在美国,由 VRE 感染造成的住院人数从 2000 年的 9820 增加到了 2006 年的 21352。一项 ICU 前瞻性队列研究结果显示,与万古霉素敏感的肠球菌感染相比,VRE 造成的感染会增加费用 33251 美元,增加住院死亡率 51%,平均住院日延长 22 日。Meta 分析显示,VRE 造成的菌血症病死率显著高于万古霉素敏感的肠球菌菌血症。在我国,2005 年以前从未报道过 VRE 的发生。但 2010 年卫生部全国细菌耐药监测网基础网检测资料显示,综合医院粪肠球菌和屎肠球菌对万古霉素耐药率分别为 0.8% 和 3.8%;对替考拉宁耐药率分别为 0.7% 和 2.3%;未发现对利奈唑胺耐药的肠球菌。2010 年,中国 CHINET 临床分离株结果显示粪肠球菌和屎肠球菌中仍有少数万古霉素、替考拉宁耐药株,首次发现 19 株粪肠球菌和 4 株屎肠球菌为利奈唑胺中介株。经过万古霉素和替考拉