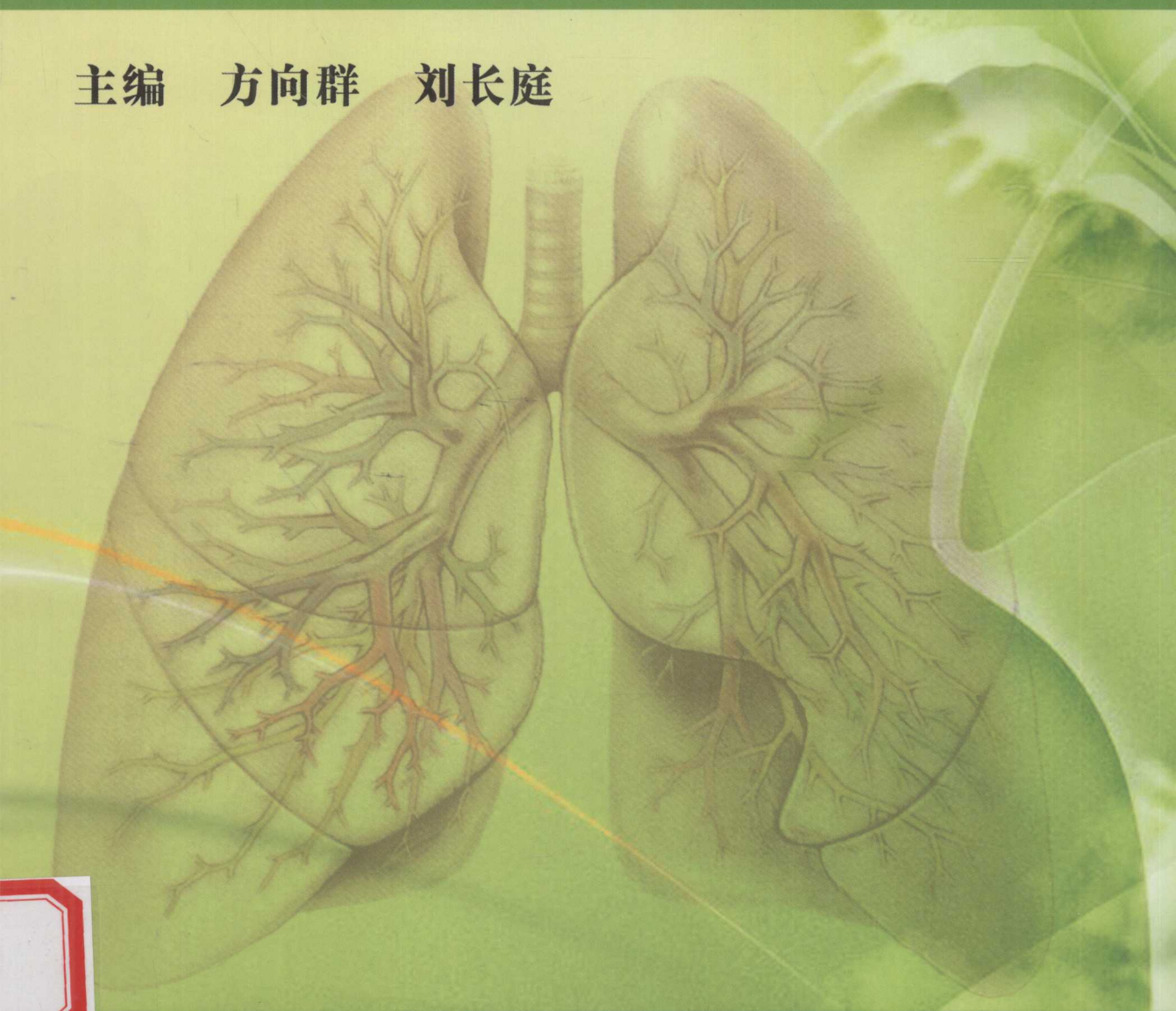


呼吸系统感染治疗对策

主编 方向群 刘长庭



科学出版社

www.sciencep.com

呼吸系统感染治疗对策

主 编 方向群 刘长庭

编 者 (以姓氏笔画排序)

方向群 石 敏 刘长庭

安 莉 陈振鸿

11

科 学 出 版 社

北 京

R560.5

F255

内 容 简 介

本书主要讨论了目前呼吸系统感染治疗中经常遇到的问题,并结合具体的临床病例进行分析,内容包括阴性杆菌、阳性球菌、肺真菌、病毒等微生物感染的诊断和治疗。本书将基础知识与临床实践紧密结合,并介绍了特定人群呼吸道感染的诊治进展,以及我国与美国 IDSA & ATS 社区获得性肺炎及医院获得性肺炎治疗指南。

本书适合呼吸科、感染科医生及研究生和相关专业的工作人员阅读。

图书在版编目(CIP)数据

呼吸系统感染治疗对策 / 方向群, 刘长庭主编. —北京: 科学出版社, 2010. 3

ISBN 978-7-03-026855-6

I. 呼… II. ①方… ②刘… III. 呼吸系统疾病-感染-治疗 IV. R560.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 032523 号

策划编辑: 黄 敏 / 责任编辑: 李 植 / 责任校对: 赵燕珍

责任印制: 刘士平 / 封面设计: 黄 超

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

新 蕾 印 刷 厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 3 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2010 年 3 月第一次印刷 印张: 11 1/2

印数: 1—2 000 字数: 266 000

定价: 49.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前 言

根据世界卫生组织统计结果,在导致死亡的前十位疾病中,呼吸系统感染居于重要的位置。在临床工作中,有关呼吸系统感染的治疗对呼吸科医生及其他各科医生都极为重要。

本书内容涵盖了目前呼吸系统感染治疗中经常遇到的问题。在阴性杆菌方面,着重讨论了鲍曼不动杆菌感染、嗜麦芽窄食假单胞菌感染、铜绿假单胞菌与细菌生物被膜,以及产 AmpC 酶和 ESBLs 的肠杆菌感染。在阳性球菌方面,重点讨论了肺炎链球菌感染耐药趋势及治疗对策、社区获得性及医院获得性 MRSA 感染和肠球菌感染。本书也涉及了非结核分枝杆菌感染的诊断及治疗。在肺真菌病方面,讨论了肺曲霉菌病及抗真菌药物研究进展、肺孢子菌肺炎诊治新进展、呼吸系统念珠菌感染和肺隐球菌病。在病毒感染方面,讨论了器官移植与巨细胞病毒感染,并对 SARS 诊治做了回顾和思考。呼吸系统感染病原菌检测方法及进展方面,简要介绍了侵入性检查在肺部感染病原学诊断中的应用、呼吸系统感染病原菌检测新方法。呼吸系统感染抗菌药物治疗新策略方面,讨论了抗菌药物轮替策略在肺部感染治疗中的意义、基于防耐药突变浓度的治疗策略及 PK/PD 理论的应用。在特定人群的呼吸道感染方面,阐述了老年肺炎诊治特点及肿瘤相关感染诊治进展。本书也简要介绍了我国与美国 IDSA&ATS 社区获得性肺炎及医院获得性肺炎治疗指南,最后是对肺部感染的病例分析。

本书作者虽然力求对上述问题能够做出合理的回答,但由于上述问题比较复杂,有的问题在学术界存有不同的观点,限于作者学识和经验,难免存在缺点甚至错误,敬请读者批评指正。

编 者

2010 年 1 月于北京

目 录

第一章 非发酵菌感染	(1)
第一节 鲍曼不动杆菌感染	(1)
第二节 嗜麦芽窄食假单胞菌感染	(9)
第三节 铜绿假单胞菌与细菌生物被膜	(12)
第二章 AmpC 酶及 ESBLs 与肠杆菌科细菌感染	(18)
第三章 革兰阳性球菌感染	(26)
第一节 肺炎链球菌耐药趋势及治疗对策	(26)
第二节 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染	(34)
第三节 肠球菌感染	(41)
第四章 非结核分枝杆菌感染的诊断及治疗	(46)
第五章 肺真菌病	(56)
第一节 肺孢子菌肺炎的诊断及治疗	(56)
第二节 肺曲霉病及抗真菌药物研究进展	(61)
第三节 呼吸系统念珠菌感染	(75)
第四节 肺隐球菌病	(83)
第六章 病毒感染	(89)
第一节 实体器官移植与巨细胞病毒感染	(89)
第二节 SARS 诊治的回顾和思考	(95)
第七章 其他少见病原菌感染	(101)
第一节 红球菌肺部感染	(101)
第二节 肺奴卡菌病	(103)
第八章 呼吸系统感染病原菌检测方法进展	(108)
第一节 侵入性检查在肺部感染病原学诊断中的意义	(108)
第二节 呼吸系统感染的病原菌检测新方法简介	(111)
第九章 呼吸系统感染抗菌药物治疗新策略	(115)
第一节 抗菌药物轮换策略在肺部感染防治中的意义	(115)
第二节 基于防耐药突变浓度的治疗策略	(118)
第三节 PK/PD 及在抗菌药物治疗中的作用	(122)
第十章 特定人群的呼吸系统感染	(129)
第一节 老年人肺炎及诊治特点	(129)
第二节 肿瘤相关感染的预防及治疗	(138)
第十一章 国内外有关肺部感染治疗指南简介	(144)
第一节 我国与美国 IDSA&ATS 社区获得性肺炎治疗指南简介	(144)

第二节	我国与美国 IDSA&ATS 医院获得性肺炎治疗指南简介	(152)
第十二章	肺部感染病例分析	(161)
第一节	侵袭性肺曲霉菌感染	(161)
第二节	非结核分枝杆菌肺病	(166)
第三节	肺孢子菌肺炎	(167)
第四节	肺隐球菌病	(169)
第五节	SARS 病例分析	(170)
第六节	奴卡菌肺病	(172)
第七节	碳青霉烯耐药老年人医院获得性鲍曼不动杆菌肺炎	(174)

第一章 非发酵菌感染

第一节 鲍曼不动杆菌感染

一、病原学

在非发酵菌中,不动杆菌属按照基因类型可以分为 30 多个种,其中 3 个种在遗传学上极为类似,即 gen sp2、gen sp3 及 gen 13TU,后两者在临床上较为少见,但都可导致人类感染。狭义的鲍曼不动杆菌指 gen sp2,但由于三者遗传学上极为相近、表型极为类似,常规的鉴定方法难以准确将三者区分,故临床上所谓的“鲍曼不动杆菌”实际上包括了以上三种类型。鲍曼不动杆菌具有医院内传播的微生物学特点,它广泛存在于自然界,营养需求极低,生命力顽强。据报道,它可以在体外存活 3 个月以上。在医院环境中,鲍曼不动杆菌可以广泛存在于各种仪器、设备,如呼吸机、呼吸机管道、湿化器、输液泵、监护仪,以及患者的床垫、床单、被套、枕头。特别应该注意的是,鲍曼不动杆菌可以在医护人员的手、白大衣、听诊器上检出,有报道表明,医护人员手鲍曼不动杆菌携带率为 3%~23%。鲍曼不动杆菌如何在院内传播,目前尚有不同的观点,一般认为,患者是主要的传染源,通过污染医疗器械特别是呼吸机以及医护人员的手传播,空气传播可能是一条次要的途径。根据美国 CDC 统计,医院获得性肺炎中不动杆菌感染的发病率已由 1975 年的 1.4% 上升到 2003 年的 6.9%。多药耐药鲍曼不动杆菌导致的感染暴发流行已经在美国、西班牙、意大利、中国台湾、韩国、希腊、泰国等地区有报道^[1~5]。

鲍曼不动杆菌可以黏附于呼吸道上皮细胞,这是鲍曼不动杆菌定植的第一步;如果鲍曼不动杆菌可以抵抗抗菌药物或消毒剂的杀灭作用,则可在呼吸道上皮表面形成生物被膜,在此过程中,群体感应信号系统起到了调节作用。在动物实验中,鲍曼不动杆菌的脂多糖可以诱发炎症反应,被认为是重要的致病因子。体外试验中,鲍曼不动杆菌外膜蛋白 A 可以引起细胞死亡,因此也被认为是鲍曼不动杆菌的另一致病因素。鲍曼不动杆菌的铁摄取机制及对血清的杀菌作用的抵抗被认为是导致血行感染的重要因素。鲍曼不动杆菌致病性和毒力较低。有试验表明,中性粒细胞缺乏的大鼠鲍曼不动杆菌腹膜炎模型 50% 致死接种量为每只小鼠 $10^6 \sim 10^8$ CFU,因此,极少在正常人中引起感染,严重的侵袭性感染通常只出现在免疫力低下的重症患者中。但也有报道表明,在酗酒、糖尿病及有慢性肺病基础的患者中,社区获得性鲍曼不动杆菌肺炎有时病情凶险,患者表现为感染性休克并迅速发展为呼吸衰竭^[6,7]。

二、鲍曼不动杆菌耐药性

鲍曼不动杆菌耐药尤其是多药耐药已经成为一个全球性的问题,对于多药耐药,有

人将其和 MRSA 相提并论,并担忧最终可能导致对所有抗菌药物都耐药,给治疗带来极大的困难。

鲍曼不动杆菌具有利于耐药性发展的遗传学特征:①较强的基因互换能力,是“天然可转化”细菌,据报道,某些菌株的被转化能力比感受态大肠杆菌还要强;②缺乏 *mutS* 基因,基因错配修复系统不能正常工作,容易产生基因突变;③含有 *com-FECB* 基因和 *com-QLONM* 基因,可以随时从周围环境中摄取 DNA。最近,有研究对比了鲍曼不动杆菌敏感株和耐药株,结果在耐药菌株中可以发现 *AbaR1* 耐药基因岛,含有 45 个耐药基因,包括编码 β 内酰胺酶的 *VEB-1*、*ampC* 和 *OXA-10* 基因,以及四环素类药物泵出基因,还有一些耐药基因来源于其他假单胞菌、沙门菌及大肠杆菌^[8,9]。

鲍曼不动杆菌对抗菌药物的耐药性在不同的国家有所不同(表 1-1),从中可以看出,在美国和欧洲,对碳青霉烯类药物敏感性较好,其次是头孢吡肟、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林/舒巴坦,但仍有地区差别。亚太地区与欧美大致相同。南美地区除了碳青霉烯,对其他抗菌药物耐药性较低。令人担忧的是,据美罗培南年度敏感性检测网(Meropenem yearly susceptibility test information collection, MYSTIC)检测,鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物耐药性呈逐年上升的趋势^[10~16](表 1-2)。

2007 年,中国 CHINET 细菌耐药性监测网共 12 所医院分离细菌,约 87 % 的菌株自住院患者中分离,13 % 的菌株自门诊患者中分离。半数菌株自痰液等呼吸道标本中分离,其次自尿液中分离。革兰阴性菌中鲍曼不动杆菌为第 4 位分离菌,有关鲍曼不动杆菌对抗菌药物的敏感性见表 1-3。可以看出鲍曼不动杆菌对大多数抗菌药物的敏感性低于 50 %。头孢哌酮/舒巴坦敏感性为 73.9 %、亚胺培南为 63.1 %、美罗培南为 58.6 %、米诺环素为 54.8 %^[17]。

表 1-1 不同国家及地区鲍曼不动杆菌对抗菌药物的敏感性(%)

地区	研究地/ 研究项目	年份	头孢 吡肟	头孢 他啶	环丙 沙星	庆大 霉素	亚胺 培南	左氧 沙星	氨苄西林 /舒巴坦	美罗 培南	哌拉西林 /他唑巴坦	复方磺胺甲 基噁唑
北美	SENTRY	2001~2004	57	54	54		89		71	84		
	美国院内分离株/ SENTRY	1998~2003	63	62	61	64	93				63	
	美国 (ICU)/TSN	2000~2002	44	42	40	47	87	44		66	54	51
	加拿大(ICU)/TSN	2000~2002	67	71	72	73	96	61		94	71	75
欧洲	SENTRY	2001~2004	44	40	39		74		48	70		
	意大利 (ICUs)/TSN	2000~2002	18	26	21	23	78	14		75	35	44
	法国 (ICUs)/TSN	2000~2002	28	35	38	49	94			68	75	45
	德国 (ICUs)/TSN	2000~2002	74	67	75	82	96	82		96	82	84
亚太	SENTRY	2001~2004	58	58	55		74		59	73		
地区	中国 (ICU)	2002	70	65	66		92		80		70	
	日本 (院内分离 株)	2002	85	89			95		97			

续表

地区	研究地/ 研究项目	年份	头孢 吡肟	头孢 他啶	环丙 沙星	庆大 霉素	亚胺 培南	左氧 沙星	氨苄西林 /舒巴坦	美罗 培南	哌拉西林 /他唑巴坦	复方磺胺甲 基噁唑
	中国台湾(院内分 离株)/TSAR	2000	40	27	31	18	98				26	22
拉丁	SENTRY	2001~2004	36	32	35		86		52	84		
美洲	阿根廷(院内分离 株)	2001~2002	37	23			85	17	32		22	

注:SENTRY,antimicrobial surveillance program,抗菌药物监测项目; TSAR, Taiwan surveillance of antimicrobial resistance,台湾抗菌药物耐药性检测; TSN,the surveillance network,重症监护单元监测网。

表 1-2 美罗培南耐药性监测

年份	菌株数	敏感(%)	中介(%)	耐药(%)
1998	171	84.8	9.4	5.9
1999	123	89.4	2.4	8.1
2000	309	76.4	4.5	19.1
2001	376	77.4	1.1	21.5
2002	437	72.5	4.4	23.1
2003	366	81.7	3.8	14.5
2004	554	75.3	6.1	18.6
2005	357	64.4	7	28.6

表 1-3 2007 年中国 CHINET 监测鲍曼不动杆菌对抗菌药物的敏感性

抗菌药物	敏感性(%)	抗菌药物	敏感性(%)
氨苄西林/舒巴坦	43.5	头孢吡肟	39.3
阿米卡星	46.4	头孢哌酮/舒巴坦	73.9
庆大霉素	36.4	亚胺培南	63.1
哌拉西林/他唑巴坦	37.8	美罗培南	58.6
头孢噻肟	6.7	环丙沙星	37.3
头孢他啶	39.7	米诺环素	54.2

三、鲍曼不动杆菌耐药机制

(一) 对 β 内酰胺类的耐药机制

(1) A 型 β 内酰胺酶:在中国发现了 SHV-12 型超广谱酶的鲍曼不动杆菌对青霉素类及广谱头孢菌素类耐药,但对碳青霉烯类不耐药^[18]。PER-1 型超广谱酶菌株在韩国、法国等国家有报道,最近在美国也有发现,对青霉素和头孢菌素类耐药,但对碳青霉烯类仍敏感^[19]。CTX 酶在日本及玻利维亚有报道,主要水解头孢噻肟及头孢曲松。

(2) B 型 β 内酰胺酶:金属 β 内酰胺酶(metallo-beta-lactamases,MBLs)属于 B 类 β 内酰胺酶,能够水解除氨曲南之外的所有 β 内酰胺类。1988 年,日本学者首次在铜绿假单胞

菌中发现 IMP 型 MBLs, 目前报道的 IMP 酶主要有 IMP-1、IMP-2、IMP-5、IMP-6, 在鲍曼不动杆菌中, IMP 型金属酶主要存在于 I 类整合子中, 多见于太平洋沿岸国家。在韩国还报道有 SIM-1、SIM-1 与 IMP 存在同源性。在意大利报道有 verona integron-encoded MBL (VIM) 等^[20,21]。

(3) C 型 β 内酰胺酶: 来源于鲍曼不动杆菌的 AmpC 又不同于其他革兰阴性菌称为鲍曼不动杆菌衍生的头孢菌素酶 (acinetobacter-derived cephalosporinases, ADCs), 不存在诱导性表达。调节此酶基因过表达的原因一般认为是上游 ISAba1 序列的插入, 导致临床分离的鲍曼不动杆菌表现为对广谱青霉素类及头孢菌素类耐药, 但对碳青霉烯类及头孢吡肟仍敏感^[22]。

(4) D 型 β 内酰胺酶: 即 OXA 酶, 对苯唑西林水解活性很强, 一些 OXA 酶 (特别是 OXA 型 ESBLs) 可以水解广谱头孢菌素。值得重视的是, 大部分 OXA 型 β 内酰胺酶可使碳青霉烯类抗菌药物失活, 与院内鲍曼不动杆菌的暴发流行有关。国内王辉等^[23]研究发现, 北京和广州地区 4 家医院分离的碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌绝大多数是因为产生 OXA-23 型碳青霉烯酶。方平等^[24]在临床分离的碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌也发现 OXA-23 型酶, 未发现 OXA-24 酶和金属内酰胺酶。但赵旺胜等^[25]发现, 南京地区鲍曼不动杆菌中 8 株对碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌药菌中 3 株是 IMP 型, 2 株是 VIM 型, 4 株是 OXA 型, 其中有 1 株菌含有 OXA 及 IMP 两种基因型, OXA 型标本经测序均为 OXA-23 亚型。

(5) 外膜蛋白 (OMP) 和青霉素结合蛋白 (PBPs) 改变: 王辉等^[26]通过亚胺培南体外突变筛选研究发现, 有 1 株鲍曼不动杆菌的 OMP 20kDa OMP 缺失, 与此同时, 该菌株对许多抗菌药物的敏感性下降。因此认为, 抗菌药物的渗透性改变导致对包括亚胺培南在内的多种抗菌药物耐药。

张雪云^[27]提取 5 个不同克隆株的碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌的 OMP 并对其进行 SDS-PAGE 电泳分析发现, 耐药株与敏感株相比, 31kDa OMP 的条带丢失, 该处可能为鲍曼不动杆菌的孔蛋白, 这些碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌同时还产生 OXA-23 型碳青霉烯酶。Heritier^[28]调查纽约多重耐药鲍曼不动杆菌的流行情况研究显示, 其中碳青霉烯类抗菌药物耐药的菌株在 37、44、47kDa OMPs 表达下降, 同时 C 类头孢菌素酶表达增加, 因此, 耐药可能是产酶及 OMP 丢失共同作用的结果。有研究表明, PBPs 改变特别是 PBP-2 表达下降, 可能也是鲍曼不动杆菌对碳青霉烯耐药的机制之一^[29]。

(6) 外排泵: 鲍曼不动杆菌有 AdeABC 外排泵, AdeABC 由三部分构成, AdeB 形成跨膜部分、AdeA 形成内膜结合蛋白、AdeC 形成外膜孔蛋白。AdeABC 为染色体编码, 正常情况下, 受一个双组分系统即 AdeS 及 AdeR 蛋白调节, AdeR 或 AdeS 基因单点突变导致表达增加, 使得外排作用增强^[30]。陆春雨等^[31]发现, AdeB 基因检测阳性的菌株亚胺培南外排增加, 说明鲍曼不动杆菌对碳青霉烯耐药与药物外排机制有一定关系。

(二) 对氨基糖苷类抗菌药物的耐药机制

鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类抗菌药物的耐药机制主要为产生氨基糖苷修饰酶, 包括乙酰转移酶 (AAC)、磷酸转移酶 (APH)、核苷转移酶 (ANT) 及 16SrRNA 甲基化酶, 也与外排泵表达增强有关。

冯吁珠等^[32]在氨基糖苷类耐药菌株中发现了氨基糖苷类修饰酶 AAC(3)-I 基因、

AAC(3)-II 基因、AAC(6')-Ib 基因及 ANT(3'')-I 基因。最近,糜祖煌等^[33]也从鲍曼不动杆菌菌株中检出 16S rRNA 甲基化酶。

(三) 对氟喹诺酮类抗菌药物的耐药机制

氟喹诺酮类药物主要作用靶位是细菌 DNA 复制 II 类拓扑异构酶,包括 DNA 旋转酶和拓扑异构酶 IV,前者由两个 GyrA 亚基和两个 GyrB 亚基组成,后者由两个 PraC 亚基和两个 PraE 亚基组成。DNA 旋转酶为耐药发生的主要位点,其改变以 gyrA 常见,gyrB 突变率很低,只有在 gyrA 突变基础上,praC 或 praE 的改变才会造成耐药。鲍曼不动杆菌对氟喹诺酮类抗菌药物耐药,gyrA 的突变主要发生在 Ser-83→Leu,praC 突变发生于 Ser-80→Leu。根据研究结果认为,外排泵系统在鲍曼不动杆菌对氟喹诺酮类抗菌药物耐药中也起到一定作用^[34]。

(四) 对四环素类及替加环素的耐药机制

目前,对四环素类抗菌药物的耐药机制研究主要有两方面:其一是由 TetA 和 TetB 转座子介导的外排泵,TetB 为作用于四环素及米诺环素的外排泵;而 TetA 为仅作用于四环素的外排泵。其二是对核糖体的保护性,它保护核糖体免受四环素、多西环素及米诺环素的作用,tetM 和 tetO 基因介导这一机制^[35]。

替加环素在体外研究中,对绝大多数临床分离鲍曼不动杆菌株敏感,但也存在着耐药情况,Ruzin 等的研究结果显示,AdeABC 外排泵在鲍曼不动杆菌对替加环素耐药方面发挥了重要作用^[36]。

(五) 对多黏菌素耐药机制

Urban 等^[37]报道了 1 例多黏菌素 B 耐药鲍曼不动杆菌,对多黏菌素的耐药机制可能是鲍曼不动杆菌脂多糖的变异,包括酸化、酰化或干扰抗菌药物同细菌细胞膜结合。

四、鲍曼不动杆菌肺部感染的治疗

1. 碳青霉烯类 主要是亚胺培南、美罗培南,新型碳青霉烯类药物多尼培南对革兰阳性和革兰阴性菌均具有强大的抗菌活性,对鲍曼不动杆菌具有良好的抗菌作用。但应该指出的是,无论国内国外,鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物耐药性呈现上升的趋势,应该引起我们足够的重视^[38]。

2. 舒巴坦 含舒巴坦的复合制剂可用于治疗多重耐药不动杆菌引起的重症感染。舒巴坦是一种半合成的 β 内酰胺酶抑制剂,与其他酶抑制剂明显不同的是,它能不可逆地结合脆弱类杆菌和不动杆菌中的 PBP-2。因此,对这些细菌有直接的杀菌活性,对 OXA 型碳青霉烯酶还有一定的抑制作用,可能会在一定程度上减少 OXA 型酶对碳青霉烯类抗菌药物的破坏。Levin 等^[39]对 40 例感染多重耐药鲍曼不动杆菌的患者给予静脉注射氨苄西林/舒巴坦,有效率为 67.5%,平均日剂量为氨苄西林/舒巴坦(6g/3g),6 例用到 12g/6g。笔者对碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌肺炎治疗的结果表明,头孢哌酮/舒巴坦取得了较好的疗效。

3. 多黏菌素类 这类抗菌药物主要作用于细菌的细胞膜,为慢效杀菌剂。这类药很少通过消化道吸收,主要通过肾脏排出,故肾功能不全者应减少剂量。多黏菌素类药物的不良反应明显,主要为肾毒性和神经毒性,现已很少使用,但多黏菌素的抗菌作用强、不易产生耐药性,故当各种革兰阴性杆菌对其他抗菌药物耐药或疗效不佳时,仍可作为选用药物,临床上可选用多黏菌素 B 和多黏菌素 E。Garnacho 等^[40]报道了 35 例呼吸机相关性多重耐药鲍曼不动杆菌感染的患者,其中 25 例用多黏菌素治疗,10 例用亚胺培南西司他丁治疗,临床有效率均为 57%,多黏菌素治疗组的 4 例患者以及亚胺培南西司他丁治疗组的 6 例患者分别发生了肾功能衰竭。

4. 四环素类 这类抗菌药物也可用于治疗不动杆菌耐药株引起的感染。已有用多西环素和米诺环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌引起的呼吸机相关性肺炎的报道。替加环素对革兰阳性和革兰阴性菌以及厌氧菌均具有强大的抗菌活性,尤其是对多重耐药鲍曼不动杆菌具有抗菌活性^[38]。

5. 碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌的联合用药 碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌的治疗是临床上的一个难点,目前,国内外的一些抗菌药物体外联合药敏及动物实验的结果提示了某些抗菌药物组合具有一定的协同作用(表 1-4),但有关的临床研究较少。Saballs^[41]进行了利福平联合亚胺培南治疗 10 例碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌感染的初步临床研究,其中包括 4 例呼吸机相关肺炎病例,2 例死亡;培养结果表明,70%菌株治疗后对利福平耐药。因此,作者不提倡该两种药联合治疗碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌感染。对于碳青霉烯类药物联合舒巴坦有治疗成功的报道,但缺乏随机对照的临床研究^[42]。

多黏菌素联合其他抗菌药物如利福平、碳青霉烯、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦等药物有临床治疗成功的个案,但缺乏系统的研究。

表 1-4 对碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌联合用药的实验结果

体外药敏有协同作用	美罗培南+ 氨苄西林/舒巴坦、亚胺培南+氨苄西林/舒巴坦、利福平+氨苄西林/舒巴坦、利福平+多黏菌素 B、利福平+多黏菌素 E、亚胺培南+多黏菌素 B+利福平、亚胺培南+多黏菌素 B、头孢吡肟+氨苄西林/舒巴坦
动物实验有协同作用	美罗培南+ 氨苄西林/舒巴坦、亚胺培南+氨苄西林/舒巴坦、亚胺培南+妥布霉素、亚胺培南+利福平、利福平+多黏菌素 E、利福平+妥布霉素、利福平+氨苄西林/舒巴坦

五、鲍曼不动杆菌感染的控制

Karageorgopoulos^[43]针对鲍曼不动杆菌感染的控制提出了以下几点措施:

(1) 医护人员:进行经常性医院感染防控教育、注意手卫生、对医护人员加强感染监控、对多药耐药感染患者要有专人护理。

(2) 环境污染控制:对患者的污染物、床单位、门把手等要加强消毒;单间隔离并注意房间的消毒;密闭式吸痰。

(3) 医疗器械:患者应使用专用医疗器械并注意消毒。

(4) 如有暴发流行则考虑关闭病房并进行彻底消毒。

(方向群 刘长庭)

参考文献

- [1] Wagenvoort JH, Joosten EJ. An outbreak acinetobacter baumannii that mimics MRSA in its environmental longevity. *J Hosp Infect*, 2002, 52(3): 226~227
- [2] Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5(12): 939~951
- [3] Go ES, Urban C, Burns J, et al. Clinical and molecular epidemiology of acinetobacter infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet*, 1994, 344(8933): 1329~1332
- [4] Corbella X, Montero A, Pujol M, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(11): 4086~4095
- [5] Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8(8): 827~832
- [6] Chen MZ, Hsueh PR, Lee LN, et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest*, 2001, 120(4): 1072~1077
- [7] Tomaras AP, Dorsey CW, Edelmann RE, et al. Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. *Microbiology*, 2003, 149(Pt 12): 3473~3484
- [8] Perez F, Hujer AM, Hujer KM, et al. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents-Chemother*, 2007, 51(10): 3471~3484
- [9] Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS-Genet*, 2006, 2(1): e7
- [10] Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12(4): 315~321
- [11] Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Potency and spectrum trends for cefepime tested against 65746 clinical bacterial isolates collected in North American medical centers: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2005, 52(3): 265~273
- [12] Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ, et al. Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluations. *J Antimicrob Chemother*. 2004, 54(1): 144~154
- [13] Wang H, Chen M. Surveillance for antimicrobial resistance among clinical isolates of gram-negative bacteria from intensive care unit patients in China, 1996 to 2002. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2005, 51(3): 201~208
- [14] Ishii Y, Alba J, Kimura S, et al. Evaluation of antimicrobial activity of beta-lactam antibiotics using Etest against clinical isolates from 60 medical centres in Japan. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 25(4): 296~301
- [15] Lauderdale TL, Clifford McDonald L, Shiau YR, et al. The status of antimicrobial resistance in Taiwan among gram-negative pathogens: the Taiwan surveillance of antimicrobial resistance (TSAR) program, 2000. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2004, 48(3): 211~219
- [16] Casellas JM, Tome G, Bantar C, et al. Argentinean collaborative multicenter study on the in vitro comparative activity of piperacillin-tazobactam against selected bacterial isolates recovered from hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2003, 47(3): 527~537
- [17] 汪复, 朱德妹, 胡付品等. 2007 年中国 CHINET 细菌耐药性监测. *中国感染与化疗杂志*, 2008, 8(5): 325~333
- [18] Huang ZM, Mao PH, Chen Y, et al. Study on the molecular epidemiology of SHV type beta-lactamase-encoding

- genes of multiple-drug-resistant acinetobacter baumannii. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2004, 25 (5): 425~427
- [19] Naas T, Bogaerts P, Bauraing C, et al. Emergence of PER and VEB extended-spectrum beta-lactamases in *Acinetobacter baumannii* in Belgium. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(1): 178~182
- [20] Lee K, Ha GY, Shin BM, et al. Metallo-beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli in Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance group hospitals in 2003: continued prevalence of VIM-producing *Pseudomonas* spp. and increase of IMP-producing *Acinetobacter* spp. Diagn Microbiol Infect Dis, 2004, 50(1): 51~58
- [21] Lee K, Yum JH, Yong D, et al. Novel acquired metallo-beta-lactamase gene, bla(SIM-1), in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(11): 4485~4491
- [22] Hujer KM, Hamza NS, Hujer AM, et al. Identification of a new allelic variant of the *Acinetobacter baumannii* cephalosporinase, ADC-7 beta-lactamase: defining a unique family of class C enzymes. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(7): 2941~2948
- [23] 王辉, 孙宏莉, 廖康等. 北京和广州地区四家医院不动杆菌碳青霉烯酶基因型研究. 中华检验医学杂志, 2005, 28(6): 636~641
- [24] 方平, 潘晓龙, 周东升等. 耐亚胺培南鲍曼不动杆菌耐药机制研究. 中国抗生素杂志, 2007, 32(4): 245~248
- [25] 赵旺胜, 江淑芳, 顾兵等. 鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药性及耐药基因型分析. 南京医科大学学报. 自然科学版, 2006, 26(10): 929~932
- [26] 王辉, 郭萍, 孙宏莉等. 碳青霉烯类耐药的不动杆菌分子流行病学及其泛耐药的分子机制. 中华检验医学杂志, 2006, 29(12): 1066~1073
- [27] 张雪云, 褚卓卓, 欧阳金鸣等. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌耐药机制研究. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(6): 412~415
- [28] Heritier C, Poirel L, Fournier PE, et al. Characterization of the naturally occurring oxacillinase of *acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(10): 4174~4179
- [29] Fernandez CF, Martinez ML, Conejo MC. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. J-Antimicrob-Chemother, 2003, 51(3): 565~574
- [30] Marchand I, Damier Piolle L, Courvalin P, et al. Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(9): 3298~3304
- [31] 陆春雨, 张正. 鲍曼不动杆菌多重耐药与胞膜主动外排作用关系的研究. 北京医学, 2007, 29(6): 356~360
- [32] 冯盱珠, 张扬, 姚堃等. 多重耐药鲍曼不动杆菌 16S rRNA 甲基化酶、氨基糖苷类修饰酶基因研究. 2008, 8(4): 303~306
- [33] 糜祖煌, 秦玲. 多药耐药鲍曼不动杆菌 5 类抗菌药物耐药机制研究. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(7): 761~764
- [34] Lee JK, Lee YS, Park YK, et al. Mutations in the gyrA and parC genes in ciprofloxacin-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Korea. Microbiol Immunol, 2005, 49(7): 647~653
- [35] Huys G, Cnockaert M, Vaneechoutte M, et al. Distribution of tetracycline resistance genes in genotypically related and unrelated multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains from different European hospitals. Res Microbiol, 2005, 156(3): 348~355
- [36] Ruzin A, Keeney D, Bradford PA. AdeABC multidrug efflux pump is associated with decreased susceptibility to tigecycline in *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(5): 1001~1004
- [37] Urban C, Mariano N, Rahal JJ. Polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolate susceptible to recombinant BPI and cecropin P1. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(4): 994~995
- [38] Rice LB. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis, 2006, 43 Suppl 2: S100~105
- [39] Levin AS, Levy CE, Manrique AE, et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter* bau-

- mannii treated with ampicillin/sulbactam. Int J Antimicrob Agents, 2003, 21(1): 58~62
- [40] Garnacho MJ, Ortiz LC, Jimenez JF, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis, 2003, 36(9): 1111~1118
- [41] Saballs M, Pujol M, Tubau F, et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(3): 697~700
- [42] Lee NY, Wang CL, Chuang YC, et al. Combination carbapenem-sulbactam therapy for critically ill patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: four case reports and an in vitro combination synergy study. Pharmacotherapy, 2007, 27(11): 1506~1511
- [43] Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Lancet Infect Dis, 2008, 8(12): 751~762

第二节 嗜麦芽窄食假单胞菌感染

一、病原学

嗜麦芽窄食假单胞菌广泛分布于自然界,水、土壤及食物中都有该菌的存在;医院环境如透析装置、呼吸机等,也都能分离到该菌;同时该菌也是皮肤、胃肠道和呼吸道较为常见的定植菌。该菌“营养谱”有限,但能快速分解麦芽糖而迅速产酸,所以命名为嗜麦芽窄食假单胞菌。

该菌最初于1958年被分离发现,命名为嗜麦芽假单胞菌(*pseudomonas maltophilia*),1981年将其归属于黄单胞菌属(*xanthomonas*),称为嗜麦芽黄单胞菌(*xanthomonas maltophilia*),1993年,又将其从黄单胞菌属划出,另建一新属,称为嗜麦芽窄食假单胞菌(*stenotrophomonas maltophilia*)。在当时,该属只有嗜麦芽窄食假单胞菌一个种,目前已发现了一些其他的种或亚种^[1]。

2005~2007年,中国CHINET耐药性监测中,嗜麦芽窄食单胞菌分离率分别为在4.8%、3.5%及5%,居革兰阴性杆菌第5位,非发酵菌第3位。该菌主要来源于痰、血及胆汁标本^[2]。

二、对抗菌药物的耐药性及耐药机制

美国临床及实验室标准化研究所(The Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 2009年标准中对于嗜麦芽窄食假单胞菌制定了K-B法对复方磺胺甲噁唑、米诺环素及左氧沙星的判定标准,稀释法对复方磺胺甲噁唑、米诺环素、左氧沙星、头孢他啶、氯霉素及替卡西林/克拉维酸等制定了判定标准。其余抗菌药物目前暂无判定标准^[3]。国内外有关药敏结果见表1-5及表1-6。

表 1-5 SENTRY(2001~2004)
药物敏感性测定结果(稀释法)

抗菌药物	敏感性(%)
头孢他啶	52.4
替卡西林/克拉维酸	47.6
左氧沙星	86.9
复方磺胺甲噁唑	97.0

表 1-6 2007年中国CHINET药物
敏感性测定(K-B法)

抗菌药物	敏感性(%)
米诺环素	97.4
左氧沙星	84.0
复方磺胺甲噁唑	87.9

导致嗜麦芽窄食假单胞菌多重耐药的因素主要与其外膜通透性降低和外排泵系统、各种水解酶的产生及靶位迅速突变有关。其中膜屏障、多重外排泵、产生水解酶是造成多重耐药的最重要因素。

1. 嗜麦芽窄食假单胞菌对 β 内酰胺类抗生素的耐药机制^[4,5] 嗜麦芽窄食假单胞菌耐 β 内酰胺类抗生素的主要机制是产生 L1 及 L2 型 β 内酰胺酶。两者同为可诱导酶,前者属于金属 β 内酰胺类酶,后者属于丝氨酸活性酶。L1 酶可被亚胺培南诱导,属 Bush 分类的 3a 类,是一类活性部位为金属离子,且必须依赖少数金属离子(主要是锌离子)而发挥催化活性的酶类。L1 酶的活性可被离子螯合剂 EDTA 及巯基类化合物所抑制。该类酶除不能水解氨曲南外,可以水解包括碳青霉烯类在内的其他 β 内酰胺类抗生素而耐药,其水解青霉素的速度较水解亚胺培南及头孢菌素更快。日本是最早发现 L1 酶的国家,随后在英国、意大利以及中国重庆地区也有报道。

L2 为具有丝氨酸活性位点的 2e 类头孢菌素酶,能水解氨曲南及头孢菌素,但不能水解碳青霉烯类抗生素,能被临床常用的 β 内酰胺酶抑制药抑制,对克拉维酸的敏感性较三唑巴坦和舒巴坦强。

两种 β 内酰胺酶均可同时诱导产生,目前一般认为两者不共同表达,但调控机制间有共同之处。

除了 L1 及 L2 酶外,嗜麦芽窄食单胞菌还能产生其他多种 β 内酰胺酶。有人发现,在 20 株临床分离到的嗜麦芽窄食单胞菌中存在 6 种不同的 β 内酰胺酶。随后的研究中也陆续发现了许多同时产生 3 种以上 β 内酰胺酶的嗜麦芽窄食假单胞菌。在对嗜麦芽窄食假单胞菌临床分离株基因组的研究中发现,多重耐药的嗜麦芽窄食假单胞菌除 L1 及 L2 β 内酰胺酶以外,其他广谱 β 内酰胺类酶基因位于可移动元件上,在适宜环境中可与其他菌株交换遗传物质,这也可能是导致该菌耐药性在临床上传播较快的原因之一。

2. 嗜麦芽窄食假单胞菌对氨基糖苷类药物的耐药机制^[6] 主要是由于 8tac(6)-Iz 基因编码修饰酶的作用。该酶能将氨基糖苷类抗生素游离氨基乙酰化,将游离羟基磷酸化、核苷化,由此导致抗生素失去活性。氨基糖苷类药物结构相似,故常出现明显的交叉耐药现象,其表达产物能使嗜麦芽窄食假单胞菌对妥布霉素、奈替米星及阿米卡星的敏感性下降,此外,外膜蛋白通透性改变也是引起氨基糖苷类药物耐药的原因之一。

3. 嗜麦芽窄食假单胞菌对氟喹诺酮类药物的耐药机制^[7,8] 主要是膜屏障及外排泵的作用。虽然在多种革兰阴性菌中,氟喹诺酮类耐药常常与靶位拓扑异构酶 II 或 IV 的氟喹诺酮类耐药决定区突变有关,但最近研究发现,在嗜麦芽窄食假单胞菌的耐药菌株中,突变也可能与氟喹诺酮类耐药并无明确关系。环丙沙星可能是外排泵 SmeABC 的特异性底物之一。Ribera 等报道证明了外排泵抑制药可提高氟喹诺酮类药物的耐药性,外排泵系统由 3 部分组成,包括位于内膜的质膜转运体、内外膜之间的质膜融合蛋白以及位于外膜的孔道形成蛋白或外膜因子。外膜的孔道形成蛋白与内膜的质膜转运体相对,质膜融合蛋白协调它们的相互作用,外膜和内膜的两个蛋白分别介导抗生素通过相应的膜,膜融合蛋白桥联这两个成分使抗生素可通过内外膜。

4. 对其他药物的耐药机制^[9] 嗜麦芽窄食假单胞菌对磺胺类的耐药取决于耐药基因 suL 的存在。suL 基因可由 I 型整合子介导在不同菌株间传递。嗜麦芽窄食假单胞菌对红霉素的耐药除外排泵,还有编码红霉素甲基化的基因。外排泵 smeDEF 可以外排四环素、氯霉素。

三、嗜麦芽窄食假单胞菌感染的治疗

有关抗菌药物治疗嗜麦芽窄食假单胞菌感染的临床研究较少,对于嗜麦芽窄食假单胞菌肺部感染,除抗菌药物以外,综合治疗如积极治疗原发病、改善全身状况、增强免疫力以及祛除诱因也极为重要。

1. 复方磺胺甲噁唑^[10] 根据全球 SENTRY 调查结果,嗜麦芽假单胞菌对复方磺胺甲噁唑的耐药率为 3%,在某些国家及地区,耐药率可能更高一些,中国 2007 年 CHINET 细菌耐药性监测结果示耐药率为 12.9%。有关复方磺胺甲噁唑治疗肺部感染的临床研究较少,有一项肿瘤患者合并嗜麦芽假单胞菌菌血症的多中心研究表明,复方磺胺甲噁唑可以有效治疗菌血症。因此,目前多数学者推荐复方磺胺甲噁唑作为嗜麦芽窄食假单胞菌经验性治疗的首选药物。

2. 替卡西林/克拉维酸^[11] 对嗜麦芽窄食假单胞菌的体外敏感性报道不一,部分试验报道敏感率为 70%,但也有研究报道敏感率仅为 50%,对于替卡西林/克拉维酸治疗嗜麦芽窄食假单胞菌的临床研究较少,仅有个别病例报道取得了较好的疗效,因此,替卡西林/克拉维酸一般作为复方磺胺甲噁唑的替代治疗药物。

3. 氟喹诺酮类药物^[12] 在体外药敏试验中,新氟喹诺酮类药物加替沙星、莫西沙星及左氧沙星显示了较其他氟喹诺酮类药物对嗜麦芽窄食假单胞菌有较好的抑菌活性。根据全球 SENTRY 调查结果,左氧沙星对嗜麦芽窄食假单胞菌的敏感性在 86.9%以上,中国 2007 年 CHINET 细菌耐药性监测结果敏感性为 84%。因此,新氟喹诺酮类药物也可作为复方磺胺甲噁唑的替代治疗药物。

4. 米诺环素及替加环素^[13] 中国 2007 年 CHINET 细菌耐药性监测结果显示,米诺环素的敏感性为 97.4%。有研究结果表明,替加环素对嗜麦芽窄食假单胞菌有较好的体外活性,但目前尚无设计良好的临床对照试验来证实两者的有效性。

5. 多黏菌素类^[14] 该类药物体外药敏试验显示了对嗜麦芽窄食假单胞菌有良好的抑菌活性,但其肾毒性限制了其临床应用。

6. 头孢菌素类及碳青霉烯类^[15] 头孢菌素类一般不作为嗜麦芽窄食假单胞菌治疗药物,但有体外药敏试验表明,头孢派酮/舒巴坦、头孢吡肟/克拉维酸等复合制剂对嗜麦芽窄食假单胞菌具有一定的抑菌活性。碳青霉烯类药物因可诱导嗜麦芽窄食假单胞菌的耐药性,不作为治疗药物。

7. 氨基糖苷类药物^[16] 由于嗜麦芽窄食假单胞菌可以稳定地产生氨基糖苷修饰酶,而对该类药物耐药,所以此类药物不用于治疗嗜麦芽窄食假单胞菌感染。

8. 其他

(1) 黄酮类化合物高良姜黄素能够对部分从嗜麦芽窄食单胞菌中提取出的金属内酰胺酶起到抑制作用,提示黄酮类化合物的化学结构对金属内酰胺酶有一定影响。含有 Cys-Val-His-Ser-Pro-Asn-Arg-Glu-Cys 序列的肽对从嗜麦芽窄食单胞菌中提取出的金属内酰胺酶 L1 起到明显抑制作用。研究结果为研究抗金属内酰胺酶的新药开发提供了可能性。

(2) 来自动物、植物及细菌的抗微生物肽具有广谱的抗菌活性,不易诱导耐药菌株的产生。最近研究显示,这些多肽可以插入细菌细胞膜,激活胞壁质水解酶的活性,引起肽聚糖