

重型颅脑损伤患者术后继发肺部感染鲍曼不动杆菌危险因素分析

牟娜^a, 孙巨勇^a, 陈赫军^b, 齐娜^{c*} (哈励逊国际和平医院, a.检验科; b.药学部; c.神经外科, 河北 衡水 053000)

摘要: 目的 探讨重型颅脑损伤患者术后继发肺部感染鲍曼不动杆菌的危险因素和耐药状况, 为临床预防和治疗提供依据。方法 以 2014 年 2 月—2016 年 3 月神经外科收治的 55 例重型颅脑损伤继发肺部感染鲍曼不动杆菌者为观察组, 同时选取 55 例同期收治的非鲍曼不动杆菌感染者为对照组, 设计相关危险因素, 分别采用单因素和多因素 Logistic 分析进行危险因素分析。应用纸片扩散法对鲍曼不动杆菌对常见抗菌药物进行药敏研究。数据采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。结果 单因素及多因素研究结果显示, 患者低蛋白血症、入院 GCS 评分、入住 ICU 时间、是否使用碳青霉烯类和糖皮质激素是重型颅脑损伤患者术后继发肺部感染鲍曼不动杆菌的危险因素($P<0.01$)。药敏结果显示, 头孢哌酮钠舒巴坦钠、阿米卡星和亚胺培南的敏感率较高, 敏感率依次为 78.18%, 54.55% 和 45.45%, 左氧氟沙星、氨苄西林钠舒巴坦钠和哌拉西林钠他唑巴坦钠的敏感率均 $<30\%$ 。结论 低蛋白血症、入院时 GCS 评分(<8 分)、ICU 住院时间(>7 d)、使用碳青霉烯类和糖皮质激素是重型颅脑损伤患者术后继发肺部感染鲍曼不动杆菌的危险因素。鲍曼不动杆菌多重耐药严重, 头孢哌酮钠舒巴坦钠仍是敏感性最高的药物, 其次是阿米卡星和亚胺培南, 宜根据药敏试验结果选用。

关键词: 重型颅脑损伤; 肺部感染; 鲍曼不动杆菌; 危险因素; 耐药性监测

中图分类号: R978.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)05-0740-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.05.025

引用本文: 牟娜, 孙巨勇, 陈赫军, 等. 重型颅脑损伤患者术后继发肺部感染鲍曼不动杆菌危险因素分析[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(5): 740-743.

Analyses of Risk Factors of Severe Craniocerebral Trauma Patients with Pulmonary Infection of *Acinetobacter Baumannii*

MU Na^a, SUN Juyong^a, CHEN Hejun^b, QI Na^{c*} (Harrison International Peace Hospital, a.Department of Clinical Laboratory; b.Department of Pharmacy; c.Department of Respiration, Hengshui 053000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the risk factors and analyses of antibiotic resistance of severe craniocerebral trauma patients with pulmonary infection of *Acinetobacter baumannii*, to provide references for clinical prevention and treatment. **METHODS** The clinical data of 55 patients of severe craniocerebral trauma with pulmonary infection of *Acinetobacter baumannii* as test group, and the same time selected 55 patients of severe craniocerebral trauma with pulmonary infection of no *Acinetobacter baumannii* as control group from Feb. 2014 to Mar. 2016, were analyzed to investigate related risk factors by univariate χ^2 analysis and multivariate Logistic analysis. Drug susceptibility of *Acinetobacter baumannii* to common antimicrobial agents using disk diffusion method. The data were analyzed by SPSS 20.0 software. **RESULTS** The study showed that low protein hyperlipidemia, GCS score, ICU stays, using penicillium carbon alkene and glucocorticoids were the risk factors for pulmonary infection of *Acinetobacter baumannii* ($P<0.01$). The antimicrobial susceptibility testing showed that sensitivity rate of cefoperazone sodium/sulbactam sodium, amikacin and imipenem for acinetobacter baumannii were much higher than others antibacterial drugs, the sensitivity rates respectively were 78.18%, 54.55% and 45.45%, and sensitivity rate of levofloxacin, ampicillin sulbactam and piperacillin sodium tazobactam were $<30\%$. **CONCLUSION** Low protein hyperlipidemia, GCS score (<8 points), ICU stays (>7 d), using penicillium carbon alkene and glucocorticoids are the risk factors for pulmonary infection of *Acinetobacter baumannii*. Cefoperazone sulbactam are still the most active agent against *Acinetobacter baumannii*, followed by amikacin and imipenem. Therapy should be decided according to the results of susceptibility test.

KEY WORDS: severe craniocerebral trauma; pulmonary infection; *Acinetobacter baumannii*; risk factors; resistance surveillance

重型颅脑损伤是指暴力直接或间接作用于头部引起颅脑组织的损伤, 手术是治疗重型颅脑损伤最有效方案。重型颅脑损伤患者病情较重, 免疫力低下, 且术后长期卧床, 同时多半给予呼吸机辅助通气等, 因此肺部感染是其术后常见并发

症之一。文献报道, 重型颅脑患者气管切开的继发肺部感染率为 34.4%, 感染致病菌以革兰阴性菌为主, 其中以鲍曼不动杆菌感染率最高, 占 23.4%^[1]。由于鲍曼不动杆菌极易对各种消毒剂和抗菌药物产生耐药性, 且易复发, 对重症患者危

作者简介: 牟娜, 女, 主管检验师 Tel: 13731357840 E-mail: mumuxy998@126.com
15130827511 E-mail: 15130827511@sina.com

*通信作者: 齐娜, 女, 硕士, 主治医师 Tel:

害极大,特别是近年来由于抗菌药物不规范、不合理使用,导致多重耐药、泛耐药,甚至全耐药鲍曼不动杆菌株的临床分离率越来越高,严重影响患者治疗效果和预后,是临床感染治疗的棘手难题之一。根据鲍曼不动杆菌感染的高危因素和当地相关药敏结果,提早、有效地给予抗菌药物是治疗鲍曼不动杆菌感染的有效措施。神经外科是鲍曼不动杆菌感染的重点科室之一,其收治的患者以重症颅脑损伤为主,因此本研究对神经外科重型颅脑损伤患者术后肺部感染鲍曼不动杆菌的危险因素和耐药状况进行分析,为临床预防和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾分析 2014 年 2 月—2016 年 3 月,入住哈励逊国际和平医院神经外科重症颅脑损伤患者术后继发肺部感染,经 2 次以上痰培养检查证实为鲍曼不动杆菌,并排除混合其他细菌感染的患者 55 例为观察组,男 30 例,女 25 例,平均年龄 (45.7 ± 8.2) 岁。同时选取同期收治的具有相同临床诊断、年龄、性别及急性生理与慢性健康评分(APACHE-II)相近等均无统计学差异的非鲍曼不动杆菌的患者 55 例作为对照组,男 35 例,女 20 例,年龄 (42.1 ± 8.2) 岁。肺部感染诊断标准^[2]:①体温升高, $T_{\max} \geq 38.5^{\circ}\text{C}$;②咳嗽、咳痰,痰为黄色黏性浓痰;③血常规提示白细胞 $>10 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,中性粒细胞百分数 $>70\%$;④肺部查体有明显干湿啰音;⑤影像学检查提示肺部斑片影;⑥2 次以上痰培养提示为相同病原菌。

1.2 细菌分离及药敏试验

细菌分离培养按《全国临床检验操作规程(第 3 版)》,痰液标本采集为气管插管或气管切开负压吸入深部痰液,放入无菌容器送检培养,并采用美国 Becton Dickinson 公司生产的自动化细菌鉴定仪 PHOENIX 100 系统进行鉴定。同一患者多次分离到的同一菌株不重复计入。用 Kirby-Bauer 纸片琼脂扩散法测定菌株对阿米卡星、妥布霉素、氨苄西林钠舒巴坦钠、哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮钠/舒巴坦钠、亚胺培南、左氧氟沙星、复方磺胺甲恶唑和多黏菌素的敏感性。药敏片及 Mueller-Hinton(NH)培养基均为英国 OXOID 公司产品。按 CLSI2005(M100-S16)判断结果。

1.3 危险因素分析

参阅相关文献^[3-5],设计危险因素调查表,包括患者糖尿病史、低蛋白血症、慢性阻塞性肺疾病(COPD)史、入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS 评分)、入住 ICU 时间、气管切开时间、留置导管、首次痰培养出鲍曼不动杆菌前,碳青霉烯类和糖皮质激素的使用及使用疗程超过 7 d。以上信息由主管医师填写,并由值班护士交叉核对。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,组间计数资料单因素分析采用 χ^2 检验,组内多因素分析采用二分类 Logistic 分析。所有检验采用双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染危险单因素分析

糖尿病史、COPD 病史、气管切开时间和留置导管在 2 组患者中的差异性比较无统计学意义($P > 0.05$)。相对于其他感染细菌,患者低蛋白血症、入院 GCS 评分、入住 ICU 时间、是否使用碳青霉烯类和糖皮质激素是感染鲍曼不动杆菌的危险因素。结果见表 1。

表 1 鲍曼不动杆菌感染高危因素单因素分析($n=55$)

Tab. 1 Univariate analysis of risk factors for *Acinetobacter baumannii* infection ($n=55$)

危险因素	观察组/例	对照组/例	χ^2 值	P 值
糖尿病史				
有	36	32	0.782	0.43
无	19	23		
低蛋白血症				
有	32	12	3.51	<0.01
无	23	43		
COPD 病史				
有	27	24	0.567	0.57
无	28	31		
入院时 GCS 评分				
>8 分	39	21	3.22	<0.01
≤8 分	16	34		
入住 ICU 时间				
>7 d	29	15	2.59	<0.05
≤7 d	26	40		
气管切开时间				
>7 d	32	28	0.757	0.45
≤7 d	23	27		
留置导管				
有	29	24	0.954	0.34
无	26	31		
使用碳青霉烯类				
有	37	10	4.35	<0.01
无	18	45		
使用糖皮质激素				
有	35	23	2.22	<0.05
无	20	32		

2.2 感染危险多因素分析

将有统计学差异($P<0.05$)的因素再进行多因素的 Logistic 分析, 消除各变量间的混杂因素, 结果见表 2。结果显示, 低蛋白血症、入院时 GCS 评分(<8 分)、入住 ICU 时间(>7 d)、使用碳青霉烯类和糖皮质激素是重型颅脑损伤患者术后肺部感染鲍曼不动杆菌感染的独立危险因素。

表 2 鲍曼不动杆菌感染高危因素多因素分析

Tab. 2 Multivariate analysis of risk factors for *Acinetobacter baumannii* infection

多因素分析	β 值	OR 值	95%CI	P 值
低蛋白血症	1.42	4.99	2.86~6.75	<0.01
GCS 评分(<8 分)	1.33	3.95	1.78~7.13	<0.01
ICU 住院时间(>7 d)	1.51	2.97	1.34~5.69	<0.05
使用碳青霉烯类	1.29	9.25	4.21~15.86	<0.01
使用糖皮质激素	1.48	2.43	1.13~4.24	<0.05

2.3 耐药性分析

鲍曼不动杆菌对 11 种常用抗菌药物的敏感性见表 3。结果显示, 鲍曼不动杆菌敏感率较高的抗菌药物为头孢哌酮钠舒巴坦钠、阿米卡星和亚胺培南, 敏感率依次为 78.18%, 54.55% 和 45.45%, 左氧氟沙星、氨苄西林钠舒巴坦钠和哌拉西林钠他唑巴坦钠的敏感率均 $<30\%$ 。

表 3 鲍曼不动杆菌对 11 种常用抗菌药物的耐药性分析

Tab. 3 Analysis of drug resistance of *Acinetobacter baumannii* to 11 common antimicrobial agents

抗菌药物名称	敏感		中介		耐药	
	株数/ <i>n</i>	构成比/ %	株数/ <i>n</i>	构成比/ %	株数/ <i>n</i>	构成比/ %
阿米卡星	30	54.55	12	21.82	13	23.64
头孢哌酮钠舒巴坦	43	78.18	4	7.27	8	14.55
头孢吡肟	8	14.55	12	21.82	35	63.64
亚胺培南	25	45.45	7	12.73	23	41.82
左氧氟沙星	15	27.27	7	12.73	33	60.00
哌拉西林钠他唑巴坦钠	14	25.45	10	18.18	31	56.36
氨苄西林钠舒巴坦钠	12	21.82	9	16.36	34	61.82
复方新诺明	11	20.00	12	21.82	32	58.18
头孢他啶	5	9.09	8	14.55	42	76.36
妥布霉素	6	10.91	5	9.09	44	80.00
氨基糖	3	5.45	7	12.73	45	81.82

3 讨论

本研究纳入 55 例非鲍曼不动杆菌感染包括 20 例甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌、7 例甲氧西林敏感的凝固酶阴性葡萄球菌、12 例非产超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌、9 例肺炎克雷伯菌和 7 例

铜绿假单胞菌, 均无混合感染。所有患者均根据药敏结果给予抗感染治疗。55 例鲍曼不动杆菌感染患者中 15 例临床感染体征明显消失, 细菌培养阴性, 20 例临床感染体征明显好转, 细菌培养阴性, 20 例治疗无效, 其中 2 例死亡, 1 例放弃治疗。55 例非鲍曼不动杆菌感染者中, 20 例甲氧西林敏感葡萄球菌、7 例甲氧西林敏感的凝固酶阴性葡萄球菌和 7 例铜绿假单胞菌感染者治疗后临床感染体征均明显消失, 细菌培养阴性; 12 例大肠埃希菌感染者治疗后 10 例临床感染体征明显好转, 细菌培养阴性, 2 例治疗无效, 其中 1 例病情加重, 细菌培养提示产超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌; 9 例肺炎克雷伯菌感染者 6 例治疗后临床感染体征明显好转, 细菌培养阴性, 3 例治疗无效, 其中 1 例患者因呼吸衰竭而死亡, 1 例因经济原因放弃治疗, 1 例细菌未清除。

目前, 关于鲍曼不动杆菌感染高危因素的文献报道较多, 《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》^[3]指出, 鲍曼不动杆菌感染的危险因素包括长时间住院、入住监护室、接受机械通气、侵入性操作、抗菌药物暴露及严重基础疾病等。此外有文献报道^[4-6], 患者年龄、糖皮质激素、糖尿病史、慢性阻塞性肺病史、抗菌药物使用品种数及累积使用天数、之前曾感染其他细菌等均为鲍曼不动杆菌感染的高危因素。笔者前期对神经外科重症颅脑损伤患者术后感染鲍曼不动杆菌的临床特征进行回顾性分析, 结果显示, 糖尿病史、低蛋白血症、GCS 评分、ICU 住院天数、抗菌药物种数及累积用药天数、气管切开时间是肺部感染鲍曼不动杆菌的危险因素^[7]。本研究首次分别采用单因素 χ^2 检验和多因素 Logistic 分析重症颅脑损伤患者术后继发肺部感染鲍曼不动杆菌区别于其他细菌的独立危险因素, 结果显示低蛋白血症、入院时 GCS 评分(≤ 8 分)、ICU 住院时间(>7 d)、使用碳青霉烯类和糖皮质激素是独立危险因素。

药敏结果显示, 55 例鲍曼不动杆菌感染者中, 12 例为抗菌药物敏感菌株, 33 例为多重耐药菌株, 10 例为泛耐药菌株, 对头孢哌酮钠舒巴坦钠、阿米卡星和亚胺培南的敏感率较高, 敏感率依次为 78.18%, 54.55% 和 45.45%, 与 2014 年中国 CHINET 监测数据基本一致^[8], 但与赵雪等^[9]报道的鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类、头孢哌酮钠舒巴坦钠敏感率 $>75\%$ 的结果不同。说明鲍曼不动杆菌耐药性存

在地区和医院差异,这可能与不同地区和医院的用药习惯不同有关或与抗菌药物选择压力不同有关。产生碳青霉烯酶是鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物的主要原因,一旦碳青霉烯类耐药,意味着现有的常用广谱抗菌药物对其多无效。舒巴坦是对鲍曼不动杆菌具有活性的 β -内酰胺酶抑制剂。由于目前我国尚无舒巴坦类制剂上市,因此含舒巴坦的复合制剂是国内治疗鲍曼不动杆菌感染的常用抗菌药物,其中头孢哌酮钠舒巴坦钠、氨苄西林钠舒巴坦钠应用最广泛。但是目前国内相关研究均显示,鲍曼不动杆菌对氨苄西林钠舒巴坦钠的敏感率远低于头孢哌酮钠舒巴坦钠,笔者所在医院鲍曼不动杆菌对氨苄西林钠舒巴坦钠敏感率为 21.38%,与肖淑珍等^[10]报道鲍曼不动杆菌对氨苄西林钠舒巴坦钠耐药率为 67.6%基本一致。头孢哌酮钠舒巴坦钠属于头孢菌素类(头孢哌酮钠)与舒巴坦组成的复方制剂,而氨苄西林钠舒巴坦钠属于青霉素类(氨苄西林钠)与舒巴坦组成的复方制剂。文献报道^[11],超广谱 β -内酰胺酶和苯唑西林水解酶是鲍曼不动杆菌分别对头孢菌素类和青霉素类产生耐药性的主要水解酶,因此二者对鲍曼不动杆菌敏感率差异可能与超广谱 β -内酰胺酶对头孢哌酮钠和苯唑西林水解酶对氨苄西林钠稳定性差异有关。

REFERENCES

- [1] WANG L, QU X, WANG C T, et al. Risk factors of pulmonary infections in patients with severe craniocerebral trauma after tracheotomy [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感

染学杂志), 2015, 25(20): 4725-4727.

- [2] LI P, SHI Y. The interpretation of diagnosis and treatment guidelines of hospital acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia guideline [J]. Chin J Evid-Based Med(中国循证医学杂志), 2015, 15(7): 772-776.
- [3] 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, 22(2): 76-80.
- [4] 张红志, 徐彦贵, 卜一珊. ICU 患者感染鲍曼不动杆菌的高危因素分析及治疗策略[J]. 山东医药, 2015, 55(24): 94-95.
- [5] ZHOU X Z, LIU J H, WANG Y L, et al. Dynamic changes of drug resistance and infectious distribution of *Acinetobacter baumannii* for twelve successive years [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2011, 27(10): 755-758.
- [6] SUN C D, LI Z, WANG Y, et al. Analysis of risk factors and clinical features of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* causing infections [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2015, 25(20): 4577-4579.
- [7] MOU N, LI J, MOU J, et al. Analyses of risk factors and antibiotic resistance of severe craniocerebral trauma patients with pulmonary infection of *Acinetobacter baumannii* of the department of neurosurgery [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(7): 936-940.
- [8] YU F P, ZHU D M, WANG F, et al. Chinet 2014 surveillance of bacterial resistance in China [J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2015, 15(5): 401-410.
- [9] ZHAO X, YU P T, XU Z J, et al. Etiological investigation and drug sensitivity analysis of infectious diseases in emergency observation ward [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(5): 599-603.
- [10] XIAO S Z, CHU H Q, ZHAO L, et al. Correlation between ampicillin-sulbactam resistance and penicillin-binding protein gene variation in *Acinetobacter baumannii* [J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2016, 16(1): 57-60.
- [11] YAN C B, GONG X H. The multi-drug resistance mechanism and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Int J Pediatr(国际儿科学杂志), 2013, 40(4): 381-385.

收稿日期: 2016-09-12

(本文责编: 曹粤锋)