

· 论 著 ·

## 替加环素不敏感鲍曼不动杆菌所致感染的相关特征和危险因素

吴刚, 袁华兵, 田思蓝

(湖北省天门市第一人民医院 药剂科, 湖北 天门 431700)

**【摘要】**目的: 探讨替加环素不敏感鲍曼不动杆菌所致感染患者的相关特征及可能的危险因素。方法: 回顾性分析2013年1月至2016年12月天门市第一人民医院诊治的替加环素不敏感鲍曼不动杆菌感染患者与替加环素敏感菌感染患者的相关暴露情况, 采用Logistic回归分析替加环素不敏感鲍曼不动杆菌感染的影响因素。结果: 替加环素不敏感组患者对替加环素、 $\beta$ 内酰胺类、碳青霉烯类抗生素的暴露率高于替加环素敏感组,  $P<0.05$ ; 替加环素不敏感组患者在细菌培养之前ICU入住时间、近期手术史、降钙素原方面暴露率高于替加环素敏感组,  $P<0.05$ ; 患者细菌培养之前ICU入住时间、碳青霉烯类药物、喹诺酮类药物暴露可能与发生替加环素不敏感鲍曼不动杆菌感染有关,  $P<0.05$ 。结论: 入住ICU、碳青霉烯类药物、喹诺酮类药物暴露可能与患者发生替加环素不敏感鲍曼不动杆菌感染有关。

**【关键词】** 鲍曼不动杆菌; 替加环素; 不敏感菌

**【中图分类号】** R378

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)04-0044-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.010

### Infections caused by *acinetobacter Baumannii* with reduced susceptibility to tigecycline: associated features and risk factors

WU Gang, YUAN Hua-bing, TIAN Si-lan

(Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Tianmen City, Hubei Tianmen 431700, China)

**【Abstract】** **Objective:** To investigate the associated features and risk factors of infections caused by *acinetobacter Baumannii* with reduced susceptibility to tigecycline. **Methods:** Retrospective analysis was conducted for the associated exposure features in patients with tigecycline-susceptible *acinetobacter Bacteremia* infections (the control group) and tigecycline non-susceptible *acinetobacter bacteremia* infections (the case group) from January 2013 to December 2016 in the First People's Hospital of Tianmen City. Logistic regression was conducted to find out the risk factors leading to infections caused by *acinetobacter Baumannii* with reduced susceptibility to tigecycline. **Results:** The case group showed higher exposure percents in tigecycline, beta-lactam antibiotics and carbapenems as well as ICU stay in days before culture, recent surgery and PCT ( $P<0.05$ ). Multivariate analysis showed that ICU stay in days before culture, exposure to carbapenems, and recent exposure to quinolones were significantly associated with tigecycline non-susceptible *acinetobacter bacteremia* ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** ICU stay, exposure to carbapenems, and recent exposure to quinolones were possibly associated with tigecycline non-susceptible *acinetobacter bacteremia*.

**【Key words】** *acinetobacter Baumannii*; tigecycline; non-susceptible bacteria

鲍曼不动杆菌已经成为全球医院获得性感染最主要的病原菌之一, 可以导致各种各样的感染, 包括败血症、肺炎、脑膜炎、导管相关性血流感染、腹腔感染、尿路感染以及皮肤软组织感染。该病原体常常感染免疫抑制的重症患者, 导致病死率增加

8%~40%<sup>[1]</sup>。鲍曼不动杆菌易于定植, 且能够快速耐药, 从而导致多重耐药的发生。替加环素为多重耐药鲍曼不动杆菌感染的治疗药物, 但伴不敏感菌株的逐渐增加。本研究对不敏感鲍曼不动杆菌感染患者的相关特征和危险因素进行分析, 现报道如下。

[收稿日期] 2018-02-25

[作者简介] 吴刚, 男, 主管药师; 研究方向: 临床药学, 抗感染药物; Tel:13477461288; E-mail:wgang1974@qq.com

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究选取 2013 年 1 月至 2016 年 12 月于湖北省天门市第一人民医院诊治的鲍曼不动杆菌感染患者 192 例作为研究对象。纳入标准:①年龄>18 岁;②均为感染患者;③感染病原菌检测均为鲍曼不动杆菌;④对本研究知情同意。排除标准:①存在其他细菌的合并感染,合并严重心、肝、肾功能不全及对替加环素过敏者;②既往有癫痫病史或意识障碍的患者;③存在艾滋病等严重免疫缺陷性疾病、结核等传染性较强疾病的患者。本研究经湖北省天门市第一人民医院伦理委员会同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组方法** 采用方便样本法选取研究对象。替加环素的敏感性折点参考美国食品及药物管理局的相关折点:敏感( $\leq 2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ),耐药( $8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ),中介( $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ),耐药和中介均视为不敏感。根据患者鲍曼不动杆菌的耐药监测结果,将患者分为替加环素不敏感组和替加环素敏感组,各 96 例。

**1.2.2 观察指标** 比较替加环素不敏感组与替加环素敏感组患者的基本特征(包括年龄、性别、感染种类、合并疾病等方面)、抗菌药物暴露情况(替加环素、 $\beta$  内酰胺类、碳青霉烯类、氨基糖苷类、喹诺酮类)、住院暴露情况(细菌培养之前住院时间、细菌培养之前 ICU 入住时间、过去 1 年内的住院次数)、近期手术史、炎症指标[血白细胞(white blood cell, WBC)、C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)]等方面的差异。从抗菌药物暴露情况、住院暴露情况、近期手术史、炎症指标 4 个方面分析替加环素不敏感鲍曼不动杆菌感染的影响因素。

**1.2.3 统计学方法** 应用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  描述,统计分析使用独立样本  $t$  检验;计数资料采用率或者构成比进行描述,统计分析使用  $\chi^2$  检验;使用多因素 Logistic 回归分析替加环素不敏感鲍曼不动杆菌感染的影响因素。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的一般情况

两组患者在性别、年龄、感染种类、合并疾病等方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者的一般情况

项目	替加环素不敏感组( $n=96$ )	替加环素敏感组( $n=96$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
平均年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	57.1 $\pm$ 5.6	63.4 $\pm$ 3.9	1.033	0.139
性别 [ $n(\%)$ ]				
男性	41 (43)	37 (39)	0.345	0.557
女性	55 (57)	59 (61)		
合并疾病 [ $n(\%)$ ]				
高血压	12 (13)	15 (16)	0.388	0.533
糖尿病	17 (18)	10 (10)	2.112	0.146
心血管疾病	11 (11)	18 (19)	1.990	0.158
呼吸系统疾病	13 (13)	19 (20)	1.350	0.245
肝脏疾病	10 (10)	6 (6)	1.091	0.296
实体瘤	7 (7)	3 (3)	1.688	0.194
血液系统肿瘤	21 (22)	16 (17)	0.837	0.360
感染类型 [ $n(\%)$ ]				
败血症	11 (11)	14 (15)	0.414	0.520
脑膜炎	16 (17)	12 (13)	0.669	0.413
皮肤软组织感染	13 (14)	9 (9)	0.821	0.365
肺炎	33 (34)	40 (42)	1.083	0.298
尿路感染	15 (16)	11 (11)	0.712	0.399
腹腔感染	8 (8)	10 (10)	0.245	0.620
感染来源 [ $n(\%)$ ]				
医院获得性	9 (100)	93 (97)	3.048	0.081
社区获得性	0 (0)	3 (3)		

### 2.2 两组患者暴露情况的单因素分析

替加环素不敏感组患者对替加环素、 $\beta$  内酰胺类、碳青霉烯类抗生素的暴露率高于替加环素敏感组,  $P < 0.05$ 。替加环素不敏感组患者在细菌培养之前 ICU 入住时间、近期手术史、PCT 方面暴露率高于替加环素敏感组,  $P < 0.05$ 。见表 2。

表 2 两组患者的相关因素暴露情况分析

抗菌药物暴露	试验组( $n=96$ )	对照组( $n=96$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
抗生素暴露				
替加环素 [ $n(\%)$ ]	10 (10.4)	3 (3.1)	4.043	0.044
$\beta$ 内酰胺类 [ $n(\%)$ ]	51 (53.1)	36 (37.5)	4.729	0.030
碳青霉烯类 [ $n(\%)$ ]	47 (48.9)	33 (34.4)	4.200	0.040
氨基糖苷类 [ $n(\%)$ ]	57 (59.4)	49 (51.1)	3.492	0.062
喹诺酮类 [ $n(\%)$ ]	41 (42.7)	33 (34.4)	1.407	0.236
近期手术史 [ $n(\%)$ ]	46 (47.9)	30 (31.3)	5.575	0.018
住院暴露				
细菌培养之前住院时间(d)	14.3 $\pm$ 3.1	11.1 $\pm$ 2.2	1.920	0.061
细菌培养之前 ICU 入住时间(d)	9.1 $\pm$ 3.4	5.6 $\pm$ 2.7	2.486	0.017
过去 1 年内的住院次数(次)	3.1 $\pm$ 0.6	1.9 $\pm$ 2.3	1.752	0.086
炎症指标				
WBC ( $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ )	17.1 $\pm$ 5.3	15.3 $\pm$ 1.6	1.773	0.083
CRP ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	117.7 $\pm$ 33.7	99.4 $\pm$ 7.3	1.902	0.063
PCT ( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	7.1 $\pm$ 5.1	3.1 $\pm$ 1.7	3.262	0.010

2.3 替加环素不敏感鲍曼不动杆菌感染影响因素的多因素 Logistic 回归分析

从抗菌药物暴露情况、住院暴露情况、近期手术史、炎症指标 4 个方面共 12 个因素进行替加环素不敏感鲍曼不动杆菌感染的影响因素分析。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 患者细菌培养之前 ICU 入住时间、碳青霉烯类药物、喹诺酮类药物暴露可能是患者发生替加环素不敏感鲍曼不动杆菌感染的影响因素,  $P<0.05$ 。见表 3 和表 4。

表 3 Logistic 回归编码及赋值

编码	变量	赋值
$Y$	是否检出替加环素不敏感鲍曼不动杆菌	未检出=0; 检出=1
$X_1$	替加环素	未暴露=0; 暴露=1
$X_2$	$\beta$ 内酰胺类	未暴露=0; 暴露=1
$X_3$	碳青霉烯类	未暴露=0; 暴露=1
$X_4$	氨基糖苷类	未暴露=0; 暴露=1
$X_5$	喹诺酮类	未暴露=0; 暴露=1
$X_6$	细菌培养之前住院时间	$<10\text{ d}=0; \geq 10\text{ d}=1$
$X_7$	细菌培养之前 ICU 入住时间	$<5\text{ d}=0; \geq 5\text{ d}=1$
$X_8$	过去 1 年内的住院次数	$<3=0; \geq 3=1$
$X_9$	近期手术史	否=0; 是=1
$X_{10}$	WBC ( $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ )	$<10=0; \geq 10=1$
$X_{11}$	CRP ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$<15=0; \geq 15=1$
$X_{12}$	PCT ( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	$<0.75=0; \geq 0.75=1$

表 4 替加环素不敏感鲍曼不动杆菌感染影响因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	Wald $\chi^2$	P 值	OR 值	95%CI
替加环素暴露	0.014	0.904	1.03	0.29~3.07
$\beta$ 内酰胺类暴露	1.174	0.279	1.28	0.76~2.51
碳青霉烯类暴露	13.423	0.001	4.43	1.81~9.28
氨基糖苷类暴露	1.056	0.304	1.21	0.63~2.11
喹诺酮类暴露	4.772	0.021	2.96	1.17~7.09
细菌培养之前住院时间	0.025	0.875	1.16	0.97~1.13
细菌培养之前 ICU 入住时间	4.048	0.046	1.45	1.11~2.70
过去 1 年内的住院次数	0.438	0.508	0.96	0.80~1.17
近期手术史	0.077	0.781	1.34	0.50~3.63
WBC	0.778	0.378	1.22	1.01~3.13
CRP	1.013	0.293	1.09	0.77~2.21
PCT	3.212	0.055	1.50	1.04~2.16

3 讨论

20 世纪 90 年代, 鲍曼不动杆菌表现出对  $\beta$  内酰胺类抗生素、喹诺酮类以及氨基糖苷类抗生素的耐药性; 碳青霉烯类药物是当时具有重要意义的治

疗药物<sup>[2-3]</sup>。伴随细菌耐药性的增加, 碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌感染逐渐增加, 尤其是泛耐药鲍曼不动杆菌导致的细菌感染成为临床治疗的巨大挑战。替加环素是甘氨酸环素类药物, 体外研究显示其对多重耐药鲍曼不动杆菌具有良好的抗菌活性, 包括泛耐药鲍曼不动杆菌<sup>[4-7]</sup>。尽管如此, 替加环素耐药的鲍曼不动杆菌逐渐增加, 在 Al-Sweih 等<sup>[8]</sup>学者的研究中, 13.6% 分离出的鲍曼不动杆菌菌株为替加环素耐药; Spiliopoulou A 等<sup>[9]</sup>学者的研究中, 替加环素耐药菌株检出率已经从 2006 至 2009 年的 25.5% 增加到 2010 至 2013 年的 66.5%。逐渐出现的替加环素耐药特征, 迫切需要引起全球对于细菌耐药问题的关注。

近些年多数研究探讨了泛耐药鲍曼不动杆菌感染可能的影响因素, 包括留置尿管  $>6\text{ d}$ 、入住 ICU  $>4\text{ d}$ 、碳青霉烯类药物、哌拉西林他唑巴坦、三代头孢类抗生素的使用、患者本身疾病的严重性等因素<sup>[10-11]</sup>, 但是有关替加环素不敏感菌株感染的影响因素报道较少。本研究通过回顾性分析, 认为患者细菌培养之前 ICU 入住时间、碳青霉烯类药物、喹诺酮类药物暴露可能是发生替加环素不敏感鲍曼不动杆菌感染的影响因素。本研究结果与 Park 等<sup>[12]</sup>学者的研究结果相似。目前, 替加环素的耐药机制还尚不清楚, 有研究报道其敏感性的降低可能和外排泵的表达增加相关<sup>[8]</sup>。

综上所述, 碳青霉烯类药物的使用等可能是替加环素不敏感鲍曼不动杆菌感染出现的危险因素, 因此需监控广谱抗菌药物的使用, 以降低替加环素不敏感菌株的医院性流行。

【参考文献】

[1] Sader H S, Farrell D J, Jones R N. Tigecycline activity tested against multidrug-resistant enterobacteriaceae and acinetobacter spp. isolated in US medical centers (2005-2009)[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 69(2):223-227.

[2] Kuo H Y, Chang K C, Kuo J W, et al. Imipenem: a potent inducer of multidrug resistance in acinetobacter baumannii[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(1):33-38.

[3] Giammanco A, Cala C, Fasciana T, et al. Global assessment of the activity of tigecycline against multidrug-resistant gram-negative pathogens between 2004 and 2014 as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial[J]. Msphere, 2017, 2(1):1-10.

[4] Stefani S, Dowzicky M J. Assessment of the activity of tigecycline

- against gram- positive and gram-negative organisms collected from Italy between 2012 and 2014, as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial (T.E.S.T.)[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2016, 9(74):1-18.
- [5] Chan M C, Chiu S K, Hsueh P R, et al. Risk factors for healthcare-associated extensively drug-resistant *acinetobacter baumannii* infections: a case-control study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):1-7.
- [6] Deng M, Zhu M H, Li J J, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of tigecycline resistance in clinical isolates of *acinetobacter baumannii* from a Chinese university hospital[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(1):297-303.
- [7] Ni W, Han Y, Zhao J, et al. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 47(2):107-116.
- [8] Al-Sweih N A, Al-Hubail M A, Rotimi V O. Emergence of tigecycline and colistin resistance in *acinetobacter* species isolated from patients in Kuwait hospitals[J]. *J Chemother*, 2011, 23(1):13-16.
- [9] Spiliopoulou A, Jelastopulu E, Vamvakopoulou S, et al. In vitro activity of tigecycline and colistin against *A. baumannii* clinical bloodstream isolates during an 8-year period[J]. *J Chemother*, 2015, 27(5):266-270.
- [10] Moghnieh R, Siblani L, Ghabban D, et al. Extensively drug-resistant *acinetobacter baumannii* in a Lebanese intensive care unit: risk factors for acquisition and determination of a colonization score[J]. *J Hosp Infect*, 2016, 92(1):47-53.
- [11] Ng T M, Teng C B, Lye D C, et al. A multicenter case-case control study for risk factors and outcomes of extensively drug-resistant *acinetobacter baumannii* bacteremia[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2014, 35(1):49-55.
- [12] Park G E, Kang C I, Cha M K, et al. Bloodstream infections caused by *acinetobacter* species with reduced susceptibility to tigecycline: clinical features and risk factors[J]. *Int J Infect Dis*, 2017, 62:26-31.

## 2018 临床药物治疗北京论坛将于 2018 年 7 月在京召开

首届临床药物治疗北京论坛定于 2018 年 7 月 7—8 日在北京国际会议中心举办。北京论坛以“共同追求适宜的药物治疗”为主题,以科学和开放的态度,创新会议形式,以立体的话题设计,实用的学术内容,积极搭建多层次的学术平台。特别邀请院士、院长以及国内外知名的临床医学、药学专家莅临大会,为我们带来一场医药界新思想、新动态的学术盛宴。论坛还将从管理与临床实践的角度,把追求“适宜的药物治疗”的理念与医院推进临床路径、DRGs 等工作相结合,探讨合理控制医疗费用中药品费用增长的新思路、新方法,在促进临床合理用药的同时,更好地落实医改目标。

论坛诚邀全国临床一线医师、药师参会,就多个疾病的药物治疗进行学习交流,通过有效的学科交叉团队协作办会的方式,发挥学科差异在临床药物治疗中优势互补的作用,共同推进适宜的药物治疗,为健康中国贡献力量。

本次论坛采用网上注册、缴费方式。

注册技术咨询:郭老师 (010) 8929 2552-843

论坛秘书组:王老师 (010) 6417 8704-300

论坛网站: <http://cmj2018.medmeeting.org>

杂志官网: [www.lcywzlzz.com](http://www.lcywzlzz.com)

E-mail: [zazhi@vip.sina.com](mailto:zazhi@vip.sina.com)



《临床药物治疗》杂志公众号