

# 舒普深与米诺环素对多重耐药鲍曼不动杆菌联合药物敏感性研究

马全玲 曹阳 陆盈 魏殿军 张坚磊 胡静宜

基金项目:天津市卫生局科研项目(06KZ31)

作者单位:300211 天津市,天津医科大学第二医院检验科

**【摘要】** 目的 了解天津地区鲍曼不动杆菌耐药性现状,探索头孢哌酮/舒巴坦(商品名舒普深)与米诺环素对多重耐药鲍曼不动杆菌的联合药物敏感性,为临床选择用药提供实验室依据。方法 对 2007 年 5 月至 2008 年 12 月分离自天津地区 3 家医院患者标本中的 116 株鲍曼不动杆菌进行耐药谱分析,并对其中的耐舒普深的多重耐药鲍曼不动杆菌进行联合药敏试验。结果 共分离鲍曼不动杆菌 116 株,其中耐舒普深的多重耐药鲍曼不动杆菌 19 株,联合药敏试验结果:协同作用 11 株(57.9%),累加作用 6 株(31.6%),无关作用 2 株(10.5%),无拮抗株。结论 目前天津地区鲍曼不动杆菌耐药情况严峻,舒普深与米诺环素联合作用于多重耐药鲍曼不动杆菌有一定的协同作用,可作为临床联合用药的备选药物。

**【关键词】** 鲍氏不动杆菌; 抗药性; 细菌; 米诺环素; 微生物敏感性试验; 头孢哌酮/舒巴坦

## The research of drug sensitivity of a combination of sulperazone and minocycline on multidrug resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*

MA Quan-ling, CAO Yang, LU Ying, et al. Department of Laboratory, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the present status of *Acinetobacter baumannii*(Aba) resistance in Tianjin and investigate combined drug sensitivity of Cefoperazone/sulbactam and minocycline to multi-drug resistant Aba, in order to provide a laboratory basis for selecting drug in the process of clinical treatment. **Methods** The 116 strains identified Aba were detected about drug resistance spectral analysis among patients' samples from May 2007 to December 2008 in three different hospitals in Tianjin, and the combined drug sensitivity test of multi-drug resistant Aba to sulperazone was conducted. **Results** The 116 strains Aba were isolated, of which 19 strains were multi-drug resistant Aba resisting sulperazone. The result of combined antimicrobial susceptibility test showed synergistic effect was 11 strains(57.9%), additive effect was 6 strains(31.6%), independence was 2 strains (10.5%) and none antagonistic strain. **Conclusion** At present, Tianjin area's situation that Aba produces drug resistance is serious. Therefore, sulperazone and minocycline collaborative therapy could be candidates for refractory and complicate infection caused by multi-drug resistant Aba.

**【Key words】** *Acinetobacter baumannii*; Drug resistance, bacterial; Minocycline; Microbial sensitivity tests; Cefoperazone/sulbactam

鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*, Aba) 广泛分布于外界环境,为条件致病菌,是医院感染的重要病原菌。近年来发现呼吸道感染患者的痰标本中不动杆菌的检出率很高。它对多种抗生素类药物耐药,使临床治疗困难,尤其是随着抗生素类药物的广泛应用,多重耐药菌日渐增加,甚至出现了泛耐药的鲍曼不动杆菌,使抗生素类药物选择异常棘手。针对此类现状,在抗生素类药物的选择上,Dalla-Costa 等<sup>[1]</sup>报告应用头孢哌酮/舒巴坦(商品名舒普深)联合

米诺环素在鲍曼不动杆菌引起肺部感染的治疗中发挥一定疗效,本实验的目的即从体外试验角度上探讨舒普深与米诺环素对多重耐药鲍曼不动杆菌的联合药物敏感性。

### 1 材料与方法

**1.1 菌株来源** 选择天津医科大学第二医院、天津市第一中心医院、天津市环湖医院 2007 年 5 月至 2008 年 12 月由感染部位分离出的 116 株鲍曼不动杆菌标本。其中有 19 株经 K-B 法药敏试验证实为

舒普深耐药的多重耐药鲍曼不动杆菌。

1.2 抗生素类药物 药敏纸片:氨曲南、复方新诺明、头孢西丁、氯霉素、阿米卡星、头孢他啶、头孢噻肟、氧氟沙星、环丙沙星、庆大霉素、亚胺培南药敏纸片购自北京天坛药物生物技术开发公司。米诺环素购自北京天坛药物生物技术开发公司,批号:3400864。舒普深购自大连辉瑞制药有限公司,批号:668606,舒普深其有效成分为头孢哌酮 75 μg+舒巴坦 75 μg,规格均为每片有效成分 150 μg。

1.3 试剂与仪器 MH 琼脂购于北京天坛药物生物技术开发公司;ATB Expression 细菌鉴定系统及 ID 32 GN 细菌鉴定试剂盒,购于法国生物梅里埃公司。

1.4 质控菌株 以大肠埃希菌 ATCC25922,铜绿假单胞菌 ATCC27853 作为质控菌株,均由卫生部临床检验中心提供。

1.5 菌株鉴定与药敏试验 常规药敏试验采用 K-B 纸片扩散法,按照美国临床实验室标准化委员会 (clinical and laboratory standards institute, CLSI)2007 年的标准进行结果判读。联合药敏试验采用舒普深联合米诺环素,舒普深判断标准按文献<sup>[2]</sup>中的标准。

## 2 结果

2.1 标本类型及来源分布 116 株鲍曼不动杆菌中,分离自痰标本 67 株,尿液标本 19 株,咽拭子 17 株,其他标本 13 株。其中 19 株(16.38%)为舒普深耐药的多重耐药鲍曼不动杆菌,其中:痰标本 12 株、尿标本 6 株,血标本 1 株。

2.2 鲍曼不动杆菌对 12 种抗生素类药物的药敏结果 由表 1 可以看出,鲍曼不动杆菌对除亚胺培南

表 1 鲍曼不动杆菌对 12 种抗生素类药物的药敏结果[n(%)]

抗生素类药物	敏感	中介	耐药
环丙沙星	64(55.17)	0	52(44.82)
头孢他啶	64(55.17)	4(3.45)	48(41.38)
氧氟沙星	72(62.07)	0	44(37.93)
阿米卡星	69(59.48)	9(7.76)	38(32.76)
头孢噻肟	58(50.00)	10(8.62)	48(41.38)
舒普深	89(76.72)	8(6.90)	19(16.38)
庆大霉素	71(61.21)	6(5.17)	39(33.62)
头孢西丁	11(9.48)	6(5.17)	99(85.35)
复方新诺明	63(54.31)	1(0.86)	52(44.83)
亚胺培南	101(87.07)	0	15(12.93)
氯霉素	12(10.34)	21(18.10)	83(71.56)
氨基南	9(7.76)	31(26.72)	76(61.52)

以外其他抗生素类药物的耐药率都较高,尤其对含酶抑制剂的药物舒普深的耐药率为 16.38%。另外,由表 2 可见,舒普深耐药株对其他 11 种抗生素类药物的耐药率除亚胺培南外都非常高(> 60%),呈多重耐药的趋势。

表 2 耐舒普深的鲍曼不动杆菌对 11 种抗生素类药物的药敏结果[n(%)]

抗生素类药物	敏感	中介	耐药
环丙沙星	5(26.31)	0	14(73.69)
氧氟沙星	6(31.58)	0	13(68.42)
头孢他啶	1(5.26)	0	18(94.74)
阿米卡星	1(5.26)	1(5.26)	17(89.47)
头孢噻肟	1(5.26)	0	18(94.74)
庆大霉素	1(5.26)	2(10.53)	16(84.21)
头孢西丁	3(15.79)	0	16(84.21)
复方新诺明	1(5.26)	0	18(94.74)
亚胺培南	10(52.63)	0	9(47.36)
氯霉素	0	0	19(100.00)
氨基南	0	0	19(100.00)

2.3 联合药敏试验结果 19 株舒普深耐药的多重耐药鲍曼不动杆菌联合药敏试验结果:协同作用 11 株(57.9%),累加作用 6 株(31.6%),无关作用 2 株(10.5%),没有拮抗作用菌株。联合药敏试验出现协同作用的菌株见图 1。



图 1 协同的菌株试验结果

## 3 讨论

近年来越来越多的文献显示,鲍曼不动杆菌已成为医院感染中的重要病原菌,随着广谱抗生素类药物的广泛使用,鲍曼不动杆菌对临床常用抗生素类药物的耐药率逐年上升。碳青霉烯类药物(亚胺培

南)作为治疗鲍曼不动杆菌重症感染的首选药物,在本研究中亚胺培南耐药率为 12.93%,比文献<sup>[3]</sup>报道偏低,这说明碳青霉烯类药物(亚胺培南)作为治疗鲍曼不动杆菌重症感染的首选药物,在本地区尚可使用。

多重耐药鲍曼不动杆菌的治疗,国内外目前报道过一些新的治疗方案:Jimenez-Mejias 等<sup>[4]</sup>应用多黏菌素治疗感染多重耐药鲍曼不动杆菌的患者有效率在 57%~58%;Wood 等<sup>[5]</sup>发现用四环素类药物治疗多重耐药鲍曼不动杆菌有一定的疗效;Levin 等<sup>[6]</sup>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,其中 67.5%有效;Yoon 等<sup>[7]</sup>报道多黏菌素 B、亚胺培南和利福平三者间有协同作用;石岩等<sup>[8]</sup>针对 35 例肺部感染者,19 例应用舒普深联合米诺环素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌感染临床总有效率 68.4%,细菌清除率 42.1%。

本文统计舒普深的耐药率为 16.38%,耐药率虽然不高但不能忽视,特别是鲍曼不动杆菌耐药机制复杂,它不仅可产生多种灭活酶,而且还存在外膜蛋白缺失和主动外排泵机制等。

舒普深对部分产酶菌有抑制作用,它可抑制细菌产生的广谱  $\beta$ -内酰胺酶(TEM-1、TEM-2、SFIV-1)和多数超广谱  $\beta$ -内酰胺酶等,米诺环素属四环素类广谱抗菌药,因在四环素的第 7 位引进两个甲基,使其脂溶性有所提高,增加了对细菌细胞膜的通透性,与舒普深联用,还能抑制非产酶耐药鲍曼不动杆菌,抗菌作用具有协同放大效果。

本研究对 19 株(16.38%)舒普深耐药的鲍曼不动杆菌的舒普深与米诺环素联合药敏试验结果显示:协同作用 11 株(57.9%),累加作用 6 株(31.6%),无关作用 2 株(10.5%),未出现拮抗作用菌株,与文献<sup>[9]</sup>报道相一致。

由于本研究只从实验室药敏试验证明了舒普深与米诺环素的协同作用,为难治性多重耐药鲍曼不

动杆菌的联合抗生素类药物提供了理论依据,今后还有待于进一步临床治疗的观察,来证明舒普深与米诺环素的协同作用。

#### 4 参考文献

- 1 Dalla-Costa LM, Coelho JM, Souza HA, et al. Outbreak of cabapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. *J Clin Microbiol*, 2003, 41:3403-3406.
- 2 Kwa AL, Loh C, Low JG, et al. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*, 2005, 41:754-757.
- 3 Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, 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, 36:1111-1118.
- 4 Jimenez-Mejias ME, Pichardo-Guerrero C, Marquez-Rivas FJ, et al. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2002, 21:212-214.
- 5 Wood GC, Hanes SD, Boucher BA, et al. Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*, 2003, 29:2072-2074.
- 6 Levin AS, Levy CE, Manrique AE, et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents*, 2003, 21:58-62.
- 7 Yoon J, Urban C, Tertian C, et al. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48:753-757.
- 8 石岩, 刘大为, 许大波, 等. 泛耐药鲍曼不动杆菌感染临床治疗初探. *中国感染与化疗杂志*, 2007, 7: 34-37.
- 9 王金良. 密切注视鲍曼不动杆菌的耐药发展趋势. *中华检验医学杂志*, 2005, 28:355-356.

(收稿日期:2009-09-17)

(本文编辑:杨雅琼)

## 消 息

### 中华医学会检验分会网站信息

中华医学会检验分会网站是由中华医学会检验分会于 2005 年提出的;根据国内医学检验工作中存在的问题与实际需要,推动各专业领域的学术活动,为进一步加强全国检验工作者的信息交流和学术往来,以促进检验学会各项工作的提高与发展,特开发建设中华医学会检验分会网站。该网站至今已在互联网上推出 5 年了,受到广大医务工作者的青睐,网站点击率每年已达上万人次。欢迎光临中华医学会检验分会网站。本网站的中文实名为:中华医学会检验分会网站;英文域名为:www.cslmnet.org