

# 我院重症医学科鲍曼不动杆菌耐药性及分子流行病学研究

汤雪梅\*, 黄海波, 殷琳, 王艺萍, 杨福勋(四川省医学科学院/四川省人民医院重症医学科, 成都 610072)

中图分类号 R378 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2520-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.17

**摘要** 目的:明确我院重症医学科鲍曼不动杆菌的耐药规律及主要机制,为临床合理用药提供参考。方法:选择2015年1月—2016年12月我院重症医学科检出的鲍曼不动杆菌90株,采用二倍稀释法检测其对10种常用 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的耐药性,采用聚合酶链反应法检测其 $\beta$ -内酰胺酶基因。结果:90株鲍曼不动杆菌来自于痰液(46株,占51.11%)、脓液(13株,占14.44%)、血液(12株,占13.33%)等标本;对青霉素类及第三、四代头孢菌素类抗菌药物的耐药率较高( $\geq 50\%$ ),对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率相对较低( $< 30\%$ ),对含酶抑制剂复合制剂头孢哌酮/舒巴坦的耐药率最低(11.11%)。有68.89%的菌株检出了 $\beta$ -内酰胺酶基因,其中检出 *AmpC*、*CTX-M2*、*TEM-1*、*SHV-5*、*PER-1*、*OXA-23* 基因的菌株分别有42、8、30、20、48、12株,检出率分别为46.67%、8.89%、33.33%、22.22%、53.33%、13.33%。未检出上述基因菌株的半数抑菌浓度( $MIC_{50}$ )为1~256  $\mu\text{g/mL}$ ;检出上述基因菌株的  $MIC_{50}$  为2~1 024  $\mu\text{g/mL}$ 。其中,检出1、2、3种上述基因的菌株分别有19、15、26株,其  $MIC_{50}$  分别为2~512、2~1 024、4~1 024  $\mu\text{g/mL}$ 。结论:我院重症医学科检出的鲍曼不动杆菌主要来自于痰液标本,对常用 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的耐药率普遍较高;检出的 $\beta$ -内酰胺酶基因以 *PER-1*、*AmpC* 为主,且检出的基因种类越多,菌株对 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的耐药率越高。临床应进一步检测鲍曼不动杆菌的同源性,做好院内环境消毒,加强该菌耐药性监测,加大抗菌药物临床使用管理力度,并根据药敏试验结果合理选用抗菌药物,以减少耐药鲍曼不动杆菌的产生。

**关键词** 鲍曼不动杆菌;耐药性; $\beta$ -内酰胺类抗菌药物; $\beta$ -内酰胺酶基因

## Study on Drug Resistance and Molecular Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* in Intensive Care Unit of Our Hospital

TANG Xuemei, HUANG Haibo, YIN Lin, WANG Yiping, YANG Fuxun(Intensive Care Unit, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To confirm the regularity of drug resistance and main mechanism of *Acinetobacter baumannii* in ICU of our hospital, and to provide reference for rational drug use in clinic. **METHODS:** Ninety strains of *A. baumannii* were collected from ICU of our hospital during Jan. 2015-Dec. 2016. Drug resistance of *A. baumannii* to 10 kinds of commonly used  $\beta$ -lactam antibiotics was determined by two-fold dilution method. The presence of  $\beta$ -lactamase genes was detected by PCR. **RESULTS:** Totally 90 strains of *A. baumannii* were separated from sputum specimen (46 strains, 51.11%), purulent fluid specimen (13 strains, 14.44%) and blood specimen (12 strains, 13.33%), etc. The resistance rates of *A. baumannii* to penicillins, three or four-generation cephalosporins were in high level ( $\geq 50\%$ ), while that of it to carbapenems was in low level relatively ( $< 30\%$ ), that of it to inhibitor compound preparation containing enzyme as cefoperazone/sulbactam was the lowest (11.11%).  $\beta$ -lactamase genes were detected in 68.89% of strains, and there were 42 strains of *AmpC*, 8 strains of *CTX-M2*, 30 strains of *TEM-1*, 20 strains of *SHV-5*, 48 strains of *PER-1*, 12 strains of *OXA-23* genes; detection rates of them were 46.67%, 8.89%, 33.33%, 22.22%, 53.33%, 13.33%, respectively.  $MIC_{50}$  of strains without above genes were 1-256  $\mu\text{g/mL}$ , and  $MIC_{50}$  of strains with above genes were 2-1 024  $\mu\text{g/mL}$ . There were 19 strains with 1 kind of above genes, 15 strains with 2 kinds of above genes, 26 strains with 3 kinds of above genes;  $MIC_{50}$  of them were 2-512, 2-1 024, 4-1 024  $\mu\text{g/mL}$ , respectively. **CONCLUSIONS:** *A. baumannii* were mainly from sputum specimen in ICU of our hospital, and resistant rate of commonly used  $\beta$ -lactam antibiotics is in high level generally.  $\beta$ -lactamase genes were mainly *PER-1* and *AmpC*; the more gene types, the higher resistant rate of strains to  $\beta$ -lactam antibiotics. It is necessary to further detect the homology of *A. baumannii*, conduct hospital environment disinfection, strengthen drug resistance monitoring, enhance clinical application management of antibiotics, and select antibiotics rationally according to drug sensitivity test so as to reduce the occurrence of drug-resistant *A. baumannii*.

**KEYWORDS** *Acinetobacter baumannii*; Drug resistance;  $\beta$ -lactam antibiotics;  $\beta$ -lactamase gene

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)是一种革兰氏阴性条件致病菌,主要寄生于人体皮肤、口腔等部

位,是导致重症患者院内感染的主要细菌之一<sup>[1-2]</sup>。近年来,鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药问题日益严重,且出现了多重耐药、广泛耐药和全耐药鲍曼不动杆菌。相关研究指出,该菌耐药的主要机制之一是产生 $\beta$ -

\* 主治医师。研究方向:重症医学。电话:028-87393633。E-mail:591316809@qq.com

内酰胺酶<sup>[3]</sup>。为降低重症医学科鲍曼不动杆菌的感染率、提高抗鲍曼不动杆菌感染的临床治疗效果,本研究考察了从我院重症医学科分离的90株鲍曼不动杆菌的耐药性,对其 $\beta$ -内酰胺酶基因进行了检测,并分析了基因型与该菌对 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物耐药性的相关性,旨在明确该科室鲍曼不动杆菌的耐药规律及主要机制,为临床合理用药提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

MIT-P型多点接种仪(日本Sakuma公司);TP-100型聚合酶链反应(PCR)仪、Mini-PROTEAN Tetra型电泳仪、GelDoc XR<sup>+</sup>型凝胶成像系统(美国Bio-Rad公司);Vitek 32型全自动微生物分析系统(法国BioMérieux公司);303-2型恒温微生物培养箱(星诺成套设备有限公司);COS-110X30型水浴恒温摇床(上海比朗仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

注射用亚胺培南西司他丁钠[珠海联邦制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20084018,批号:161220702,规格:0.5 g(含 $C_{12}H_{17}N_3O_4S$  0.25 g、 $C_{16}H_{26}N_2O_5S$  0.25 g),以下简称“亚胺培南”];注射用美罗培南(珠海联邦制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20113179,批号:161020904,规格:按 $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ 计0.5 g,以下简称“美罗培南”);注射用美洛西林钠(山东鲁抗医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20083035,批号:161120301,规格:按 $C_{21}H_{25}N_3O_8S_2$ 计4.0 g,以下简称“美洛西林”);注射用头孢曲松钠(哈药集团制药总厂,批准文号:国药准字H20056780,批号:16021012,规格:按 $C_{18}H_{17}NO_7S_2$ 计2.0 g,以下简称“头孢曲松”);注射用头孢他啶(哈药集团制药总厂,批准文号:国药准字H20059415,批号:16052302,规格:2.0 g,以下简称“头孢他啶”);注射用头孢噻肟钠(哈药集团制药总厂,批准文号:国药准字H20056563,批号:15071001,规格:按 $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$ 计3.0 g,以下简称“头孢噻肟”);注射用盐酸头孢吡肟(意大利Bristol-Myers Squibb S.R.L.公司,注册证号:H20120506,批号:15121603,规格:0.5 g,以下简称“头孢吡肟”);注射用头孢哌酮钠(哈药集团制药总厂,批准文号:国药准字H20045979,批号:15112031,规格:按 $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ 计2.0 g,以下简称“头孢哌酮”);注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠[哈药集团制药总厂,批准文号:国药准字H20063768,批号:16120721,规格:3.0 g(含 $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$  2.0 g、 $C_8H_{11}NO_5S$  1.0 g),以下简称“头孢哌酮/舒巴坦”];注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(4:1)[珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,批准文号:国药准字H20133235,批号:161209201,规格:2.5 g(含 $C_{23}H_{27}N_9O_7S$  2.0 g、 $C_{10}H_{12}N_4O_5S$  0.5 g),以下简称“哌拉西林/他唑巴坦”];TaqDNA聚合酶、基因组DNA小量抽提试剂盒(离心柱式)(碧云天生物技术研究);琼脂糖凝胶(美国

Bio-Rad公司);营养琼脂培养基(南通凯恒生物科技发展有限公司,批号:160422);营养肉汤培养基(北京奥博星生物科技有限公司,批号:150702);水为双蒸水。

### 1.3 质控菌株

质控菌株大肠埃希菌(ATCC 25922)和铜绿假单胞菌(ATCC 27853)均由四川抗生素工业研究所提供。

### 1.4 菌株来源

90株鲍曼不动杆菌均来自于2015年1月—2016年12月我院重症医学科送检的临床标本。排除同一患者同一部位分离出的重复菌株。

## 2 方法

### 2.1 菌株分离、培养与鉴定

参照《全国临床检验操作规程》(第4版)<sup>[4]</sup>对菌株进行分离、培养,使用全自动微生物分析系统对菌株进行鉴定。

### 2.2 药敏试验

采用二倍稀释法检测90株鲍曼不动杆菌对10种常用 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的耐药性,抗菌药物目录参考《MDR、XDR、PDR多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议》<sup>[5]</sup>和《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》<sup>[6]</sup>,包括:亚胺培南、美罗培南、美洛西林、头孢曲松、头孢他啶、头孢噻肟、头孢吡肟、头孢哌酮/头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦。(1)菌株的复苏:从 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中取出冻存的菌株,室温放置至融化,用接种环取适量菌液以分区划线法接种于营养琼脂培养基中,置 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温微生物培养箱中孵育过夜;于次日挑取典型单个菌落接种于3 mL营养肉汤培养基中,于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴恒温摇床内振荡培养过夜。按上述操作连续接种传代4次,使菌株完全恢复活性。(2)抗菌药物贮备液的配制:分别称取美洛西林、头孢曲松、头孢他啶、头孢噻肟、头孢吡肟、头孢哌酮、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦各40.96 mg以及亚胺培南、美罗培南各20.48 mg,分别加双蒸水4 mL溶解,制成质量浓度分别为10 240、5 120  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的贮备液,备用。(3)抗菌药物二倍稀释系列营养琼脂的制备:取90 mm无菌平皿,标记好抗菌药物名称及质量浓度,每个平皿内加入倍比稀释的抗菌药物各2 mL,再加入 $45\sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 营养琼脂培养基18 mL,充分混匀,备用。(4)菌液的制备及接种、孵育:菌株在营养琼脂培养基中复苏后,挑取典型单个菌落接种于3 mL营养肉汤培养基中,于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下振荡培养4~6 h。用生理盐水将菌液稀释至0.5麦氏浊度单位,再用营养肉汤培养基稀释10倍。用多点接种仪将稀释菌液接种于含药培养基中,同时设置不含抗菌药物的营养琼脂培养基作为空白对照,于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温微生物培养箱中孵育过夜(16~20 h)后,取出,观察结果。(5)结果判断:受试菌株在空白对照平皿上生长良好,且质控菌株药敏试验最低抑菌浓度(MIC)在其正常范围以内<sup>[7]</sup>,方可读取受试菌株的MIC值。抑制受试菌株生长的最低药物浓度即为该抗菌药

物的MIC,抑制50%受试菌株生长的药物浓度即为其半数抑菌浓度(MIC<sub>50</sub>)。

### 2.3 β-内酰胺酶基因检测

使用基因组DNA小量抽提试剂盒提取细菌总DNA后<sup>[4]</sup>,采用Primer 5.0软件分别设计 *AmpC*、*CTX-M2*、*TEM-1*、*SHV-5*、*PER-1*、*OXA-23* 基因的6对引物(见表1),由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。采用PCR法进行扩增。PCR反应体系(20 μL):上、下游引物各0.8 μL,2×TaqDNA聚合酶10 μL,无菌双蒸水7.4 μL,细菌总DNA 1 μL。扩增条件:94 °C预变性3 min,94 °C变性30 s,55 °C退火30 s,72 °C延伸60 s,共循环30次;最后72 °C再延伸10 min。产物经1%琼脂糖凝胶电泳后,于凝胶成像系统上成像,根据片段大小判断其所含β-内酰胺酶基因类型。

表1 鲍曼不动杆菌β-内酰胺酶基因PCR反应引物

Tab 1 β-lactamase genes PCR reaction primers of *A. baumannii*

目的基因	引物名称	引物序列	扩增片段, bp
<i>AmpC</i>	上游	5'-TAGTACCTCAATTTATGCGG-3'	1 080
	下游	5'-TGCATTTCAGCACAGCATAAG-3'	
<i>CTX-M2</i>	上游	5'-ATGATGACTCAGAGCATTTCG-3'	876
	下游	5'-TCAGAAACCGTGGGTACGA-3'	
<i>TEM-1</i>	上游	5'-CGGTAAGATCCTTGAGAGTT-3'	722
	下游	5'-TTACCAATGCTAATCAGTG-3'	
<i>SHV-5</i>	上游	5'-CCGCCGCCATTACCATGAGC-3'	514
	下游	5'-TTAGCGTTGTCAGTGCTCGA-3'	
<i>PER-1</i>	上游	5'-TGATACTGCACCTGATCATC-3'	350
	下游	5'-GCTATGTTGGTACTGCATCA-3'	
<i>OXA-23</i>	上游	5'-GGACATAAFCAGGTGATFCA-3'	670
	下游	5'-TAGATGCCGGCATTCTGAC-3'	

## 3 结果

### 3.1 标本分布

90株鲍曼不动杆菌均来自我院重症医学科,分别来自于痰液(46株,占51.11%)、脓液(13株,占14.44%)、血液(12株,占13.33%)、尿液(11株,占12.22%)、穿刺液(6株,占6.67%)及胸腔引流液标本(2株,占2.22%)。

### 3.2 药敏试验结果

90株鲍曼不动杆菌对青霉素类药物美洛西林和哌

拉西林/他唑巴坦的耐药率分别达到了65.56%和63.33%;对第三代头孢菌素类药物头孢曲松、头孢他啶、头孢噻肟、头孢哌酮的耐药率分别为68.89%、66.67%、50.00%、80.00%,对第四代头孢菌素类药物头孢吡肟的耐药率为66.67%;对亚胺培南和美罗培南的耐药率相对较低,分别为26.67%和22.22%;对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率最低,为11.11%,详见表2。

表2 90株鲍曼不动杆菌的耐药率

Tab 2 Drug resistance rate of 90 strains of *A. baumannii*

抗菌药物	耐药菌, 株	耐药率, %
亚胺培南	24	26.67
美罗培南	20	22.22
美洛西林	59	65.56
头孢曲松	62	68.89
头孢他啶	60	66.67
头孢噻肟	45	50.00
头孢吡肟	60	66.67
头孢哌酮	72	80.00
头孢哌酮/舒巴坦	10	11.11
哌拉西林/他唑巴坦	57	63.33

### 3.3 β-内酰胺酶基因的检出情况

90株鲍曼不动杆菌中,有42株(46.67%)检出*AmpC*基因,8株(8.89%)检出*CTX-M2*基因,30株(33.33%)检出*TEM-1*基因,20株(22.22%)的菌株检出*SHV-5*基因,48株(53.33%)检出*PER-1*基因,12株(13.33%)检出*OXA-23*基因。有68.89%(62/90)的菌株检出了1~4种β-内酰胺酶基因,其中有19株检出了1种,15株检出了2种,26株检出了3种,2株检出了4种,无检出5种及以上β-内酰胺酶基因的菌株。

鲍曼不动杆菌β-内酰胺酶基因分布与抗菌药物MIC<sub>50</sub>的相关性见表3(由于检出4种β-内酰胺酶基因的鲍曼不动杆菌仅有2株,故暂未将其纳入相关性考察中)。结果显示,未检出β-内酰胺酶基因菌株的MIC<sub>50</sub>为1~256 μg/mL,检出相关基因菌株的MIC<sub>50</sub>为2~1 024 μg/mL,其中检出1、2、3种相关基因菌株的MIC<sub>50</sub>分别为2~512、2~1 024、4~1 024 μg/mL,提示检出β-内酰胺酶基因种类越多,菌株对抗菌药物的MIC<sub>50</sub>就越高。

表3 鲍曼不动杆菌β-内酰胺酶基因分布与抗菌药物MIC<sub>50</sub>的相关性

Tab 3 Relationship between β-lactamase gene distribution of *A. baumannii* and MIC<sub>50</sub> of antibiotics

抗菌药物	MIC <sub>50</sub> , μg/mL (n=90)	未检出β-内酰胺酶基因菌株的MIC <sub>50</sub> , μg/mL (n=28)	检出β-内酰胺酶基因菌株的MIC <sub>50</sub> , μg/mL (n=62)	检出1种β-内酰胺酶基因菌株的MIC <sub>50</sub> , μg/mL (n=19)	检出2种β-内酰胺酶基因菌株的MIC <sub>50</sub> , μg/mL (n=15)	检出3种β-内酰胺酶基因菌株的MIC <sub>50</sub> , μg/mL (n=26)
亚胺培南	2	1	2	2	2	4
美罗培南	2	2	2	2	2	4
美洛西林	512	16	512	256	256	1 024
头孢曲松	512	64	512	128	512	1 024
头孢他啶	128	16	128	64	256	128
头孢噻肟	32	16	64	32	64	128
头孢吡肟	64	16	64	32	64	64
头孢哌酮	512	256	1 024	512	1 024	1 024
头孢哌酮/舒巴坦	16	8	32	32	32	32
哌拉西林/他唑巴坦	64	16	64	64	64	64

## 4 讨论

鲍曼不动杆菌是重症医学科重要的条件致病菌,创伤、手术、昏迷、气管插管等多种因素均可导致其感染<sup>[8]</sup>。为提高重症医学科鲍曼不动杆菌感染患者的治疗有效率,本研究选择《MDR、XDR、PDR多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议》和《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》所推荐的常用于治疗鲍曼不动杆菌感染的10种 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物,考察了该科分离的90株鲍曼不动杆菌对上述药物的耐药率。结果显示,我院重症医学科检出的鲍曼不动杆菌对第三、四代头孢菌素的耐药率较高,对青霉素类及其酶抑制剂的耐药率次之,对碳青霉烯类药物相对较敏感,对含酶抑制剂复合制剂头孢哌酮/舒巴坦的耐药率最低,与叶倩等<sup>[9]</sup>报道的结果基本一致。这提示发生鲍曼不动杆菌感染时,可优先选用头孢哌酮/舒巴坦。该复方制剂中的舒巴坦为不可逆竞争性 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,能不可逆地与 $\beta$ -内酰胺酶结合,使后者失活,从而发挥较强的抑菌作用<sup>[6,10]</sup>。

为进一步明确该菌耐药的原因,本研究采用PCR技术对90株鲍曼不动杆菌的*AmpC*、*CTX-M2*、*TEM-1*、*SHV-5*、*PER-1*、*OXA-23*等6种 $\beta$ -内酰胺酶基因进行了检测。其中,*AmpC*编码的头孢菌素酶可能导致鲍曼不动杆菌对青霉素类、头孢菌素类和单环酰胺类抗菌药物耐药,*CTX-M2*、*TEM-1*、*SHV-5*、*PER-1*编码的超广谱 $\beta$ -内酰胺酶可能导致鲍曼不动杆菌对青霉素类、单环酰胺类和第一、二、三代头孢菌素类抗菌药物耐药,*OXA-23*编码的碳青霉烯酶可能导致鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,有68.89%的鲍曼不动杆菌检出了1~4种 $\beta$ -内酰胺酶基因,其中检出1种的有19株,检出2种的有15株,检出3种的有26株,检出4种的有2株,但无菌株同时检出5种及以上的 $\beta$ -内酰胺酶基因。通过分析90株鲍曼不动杆菌 $\beta$ -内酰胺酶基因分布与抗菌药物MIC<sub>50</sub>的相关性可以发现,未检出 $\beta$ -内酰胺酶基因菌株的MIC<sub>50</sub>为1~256  $\mu\text{g/mL}$ ,检出相关基因菌株的MIC<sub>50</sub>为2~1 024  $\mu\text{g/mL}$ ,提示 $\beta$ -内酰胺酶基因阳性菌株的耐药性强于阴性菌株;检出1、2、3种相关基因菌株的MIC<sub>50</sub>分别为2~512、2~1 024、4~1 024  $\mu\text{g/mL}$ ,提示 $\beta$ -内酰胺酶基因检出种类越多,菌株对 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的耐药性也就越强。6种 $\beta$ -内酰胺酶基因中,检出率最高的是*PER-1*基因(53.33%),其余依次为*AmpC*(46.67%)、*TEM-1*(33.33%)、*SHV-5*(22.2%)、*OXA-23*(13.33%)、*CTX-M2*(8.89%),提示 $\beta$ -内酰胺酶基因在我院重症医学科鲍曼不动杆菌中的检出率较高。此外,*OXA-23*基因的检出率为13.33%,而该菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率超过了20%,提示该科检出的部分鲍曼不动杆菌除产碳青霉烯酶外,可能还存在主动外排增加等其他耐药机制<sup>[12]</sup>,故在治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染时,可考虑使用左氧氟沙星或氨基糖苷类抗菌药物联合头孢哌酮/舒巴坦,以提高治疗成功率<sup>[13]</sup>。

综上所述,我院重症医学科检出的鲍曼不动杆菌主要来自于患者的痰液标本,且具有耐药率高、 $\beta$ -内酰胺酶基因检出率高的特点,这提示该科可能存在鲍曼不动杆菌的交叉感染<sup>[14]</sup>。为降低重症患者院内感染的发生率,可进一步检测鲍曼不动杆菌的同源性,以找寻院内感染防控工作的不足;其次,还应做好院内环境的消毒(包括医疗器械、空调、湿化装置的消毒及医务人员的手卫生等),增强医务人员的防范意识,以切断传染源、减少鲍曼不动杆菌感染的发生;此外,还应加强鲍曼不动杆菌耐药性监测,加大抗菌药物临床使用管理力度,并根据药敏试验结果合理选择抗菌药物,以减少耐药鲍曼不动杆菌的产生<sup>[15]</sup>。虽然本研究分析了鲍曼不动杆菌对10种常用 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的耐药特征,但并未检测其对氨基糖苷类或氟喹诺酮类抗菌药物的耐药性及耐药机制(重症感染的患者为提高鲍曼不动杆菌的有效清除率,上述药物常需联合使用),加之鲍曼不动杆菌耐药机制复杂,同一菌株常同时存在多种耐药机制,故仍有待于后续深入探讨。

## 参考文献

- [1] HOWARD A, O'DONOGHUE M, FEENEY A, et al. Acinetobacter baumannii, an emerging opportunistic pathogen[J]. *Virulence*, 2012, 3(3): 243-250.
- [2] BABU KY, HERSHAN A, JAYANTH SS, et al. Role of carriers of Acinetobacter species in transmission of nosocomial infections in intensive care units[J]. *Int J Health Sys Disaster Manager*, 2014, 2(4): 210-215.
- [3] GANJEIFAR B, ZABIHYAN S, BAHARVAHDAT H, et al. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii ventriculitis: a serious clinical challenge for neurosurgeons[J]. *Br J Neurosurg*, 2016, 30(5): 589-590.
- [4] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 南京:东南大学出版社, 2015: 574-900.
- [5] 李春辉,吴安华. MDR、XDR、PDR多重耐药菌暂行标准定义:国际专家建议[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(1): 62-64.
- [6] 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]. 中华医药杂志, 2012, 92(2): 76-85.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. 2014-01.
- [8] 赵向阳,徐建,隋燕丽,等. 重症医学科鲍曼不动杆菌医院感染危险因素分析[J]. 青岛大学医学院学报, 2012, 48(3): 274-275, 278.
- [9] 叶倩,王善梅. 270株鲍曼不动杆菌的临床分布和耐药性分析[J]. 预防医学情报杂志, 2017, 33(11): 1167-1169.
- [10] VIEHMAN JA, NGUYEN MH, DOI Y. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infections[J]. *Drugs*, 2014, 74(12): 1315-1333.

# 多西他赛联合替吉奥对晚期胃癌患者CEA、CA199、TAM水平及疗效的影响<sup>Δ</sup>

吴周姜丽<sup>1,2\*</sup>, 宗欣<sup>1,2</sup>, 王达飞<sup>2</sup>, 陈胜东<sup>2</sup>, 许益芬<sup>2</sup>, 龚伟达<sup>2#</sup>(1.宜兴市肿瘤医院外科, 江苏宜兴 214206; 2.江苏大学附属宜兴医院外科, 江苏宜兴 214200)

中图分类号 R735;R730.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2524-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.18

**摘要** 目的:探讨多西他赛联合替吉奥对晚期胃癌患者癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)、肿瘤相关物质(TAM)水平及疗效的影响。方法:选取2016年1月—2017年8月宜兴市肿瘤医院收治的晚期胃癌患者69例,按治疗方法的不同分为A组(35例)和B组(34例)。A组患者给予多西他赛注射液75 mg/m<sup>2</sup>,每周1次+替吉奥胶囊,按体表面积给药,每天2次,第1~14天;B组患者给予注射用顺铂20 mg/m<sup>2</sup>,每天1次,第1~5天+替吉奥胶囊(用法用量同A组)。两组均以用药3周、间隔1周为1个疗程,连续治疗4个疗程。观察两组患者治疗前后血浆CEA、CA199、TAM水平,记录其临床疗效及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者血浆CEA、CA199、TAM水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者上述指标水平均显著降低,且A组显著低于B组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。A组患者的总有效率为85.71%,显著高于B组的64.71%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者I~IV级血小板减少、贫血、中性粒细胞减少、肝功能损害、腹泻、脱发发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:与顺铂联合替吉奥化疗方案相比,多西他赛联合替吉奥化疗方案能更好地降低晚期胃癌患者体内CEA、CA199、TAM等肿瘤标志物水平,且化疗效果更佳,同时并未增加不良反应的发生。

**关键词** 多西他赛;替吉奥;晚期胃癌;癌胚抗原;糖类抗原199;肿瘤相关物质;疗效;安全性

## Effects of Docetaxel Combined with Tiggio on the Levels of CEA, CA199 and TAM and Therapeutic Efficacy in Patients with Advanced Gastric Cancer

WU Zhoujiangli<sup>1,2</sup>, ZONG Xin<sup>1,2</sup>, WANG Dafei<sup>2</sup>, CHEN Shengdong<sup>2</sup>, XU Yifen<sup>2</sup>, GONG Weida<sup>2</sup>(1. Dept. of Surgery, Yixing Tumor Hospital, Jiangsu Yixing 214206, China; 2. Dept. of Surgery, the Affiliated Yixing Hospital of Jiangsu University, Jiangsu Yixing 214200, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of docetaxel combined with tiggio on the levels of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199) and tumor associated material (TAM), therapeutic efficacy in patients with advanced gastric cancer. METHODS: Totally 69 patients with advanced gastric cancer who were admitted to Yixing Tumor Hospital from Jan. 2016 to Aug. 2017 were divided into group A (35 cases) and group B (34 cases) according to treatment plan. Group A was given Docetaxel injection 75 mg/m<sup>2</sup>, once a week + Tiggio capsules, according to body surface area, twice a day, during first day-fourteenth day. Group B was given Cisplatin for injection 20 mg/m<sup>2</sup>, once a day, during first day-fifth day+Tiggio capsules (same dosage and usage as group A). A treatment course lasted for 3 weeks of medication and 1 week of interval. Both groups were treated for consecutive 4 courses. The plasma levels of CEA, CA199 and TAM in 2 groups were observed before and after

[11] 覃金爱, 朱莲娜. 鲍曼不动杆菌β-内酰胺酶耐药基因研究进展[J]. 内科, 2010, 5(4): 404-407.

[12] GAO L, LYU Y, LI Y. Trends in drug resistance of *Acinetobacter baumannii* over a 10-year period: nationwide data from the China surveillance of antimicrobial resistance program[J]. *Chin Med J: Engl.* 2017, 130(6): 659-664.

Δ 基金项目: 国家卫生计生委医药科技发展研究中心科研课题(No.卫技中[2015]11号-W2015PM113)

\* 住院医师, 硕士。研究方向: 肿瘤基础及综合治疗。电话: 0510-87959035。E-mail: 382906528@qq.com

# 通信作者: 主任医师, 博士。研究方向: 肿瘤基础及综合治疗。电话: 0510-87959035。E-mail: gongweida2010@gmail.com

[13] WANG FJ, LYU Y, LIU ZH, et al. In vitro activity of different antibacterial agents in combination with each other against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Chin Med J: Engl.* 2016, 129(19): 2388-2389.

[14] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1): 1-9.

[15] 吴安华, 李丹. 重症监护病房临床与环境、手分离耐药革兰阴性杆菌的同源性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(7): 909-912.

(收稿日期: 2018-02-12 修回日期: 2018-06-29)

(编辑: 张元媛)