

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20194529

吴安华 医学博士,内科学教授/主任医师,博士生导师,中南大学湘雅医院(全国医院感染监控管理培训基地)感染控制中心主任,《中国感染控制杂志》主编。中华预防医学会医院感染控制分会副主委,中国医院协会医院感染管理专业委员会副主委,国家卫生标准委员会医院感染控制专业委员会委员,国家卫生标准委员会消毒专业委员会委员,国家合理用药专家委员会抗菌药物组委员,全国细菌耐药监测网专家委员会委员,湖南省医院感染管理质控中心主任。中华医院感染学杂志、中国感染与化疗杂志、中国消毒学杂志等刊物编委。长期从事临床感染与感染性疾病会诊、医院感染防控。参加卫生部《抗菌药物临床应用指导原则》的编写与修订,《医院感染管理办法》《医院感染管理办法释义与适用指南》等编写。主持编制《医院感染监测规范》《医院感染术语》等多个国家标准,在《中华医学杂志》等国家一级刊物及 SCI 刊物发表科研论文 240 余篇。参加编写《临床医院感染学》等专著及教学参考书 30 本。培养硕士、博士研究生 10 余人。

· 专家论坛 ·

如何应对多重耐药菌医院感染的严峻挑战

孟秀娟,吴安华

(中南大学湘雅医院医院感染控制中心,湖南 长沙 410008)

[摘要] 近年来,随着广谱抗菌药物的广泛应用,多重耐药菌(MDRO)随之出现并越来越多,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE),给临床抗感染治疗及医院感染防控带来严峻挑战。新抗菌药物的研发上市与细菌耐药性的发展此消彼长,目前,细菌耐药性发展似有压倒抗菌药物研发的趋势。抗菌药物耐药性(AMR)现已被认为是影响全球人类健康的重大威胁之一。美国疾病控制与预防中心(CDC)提出了四项核心计划,以应对 MDRO 的挑战,即监测、抗菌药物管理、改进药物和诊断、预防和控制传播。在应对 MDRO 感染的严峻威胁时,只有坚持以预防感染为中心,抗菌药物管理和医院感染管理两手抓两手硬,围绕感染源、感染途径与易感者三个环节,采取有效措施,关注多个细节并不断创新,才能取得最后的胜利。

[关键词] 多重耐药菌;泛耐药菌;全耐药菌;医院感染;抗菌药物;耐药性

[中图分类号] R181.3⁺2

How to deal with severe challenge of healthcare-associated infection due to multidrug-resistant organisms

MENG Xiu-juan, WU An-hua (Center for Healthcare-associated Infection Control, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] In recent years, with the widespread use of broad-spectrum antimicrobial agents, multidrug-resistant organisms (MDROs) have emerged and become more and more common, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), which pose severe challenge to clinical anti-infective treatment and prevention and control of healthcare-associated infection. The new antimicrobial agents and bacterial resistance have developed at the same time, development of bacterial resistance seems to have a tendency to overwhelm the development of antimicrobial agents. Antimicrobial resistance (AMR) is now recognized as one of the major threat to human health worldwide. The Center for Disease Control and Prevention (CDC) of America has proposed four core plans to address the challenge of MDROs: surveillance, antimicrobial management, improvement of antimicrobial agents and diagnosis, as well as prevention and control of transmission. In response to the severe threat of MDRO infection, prevention of infection should be focused on, antimicrobial management and HAI man-

[收稿日期] 2019-01-10

[作者简介] 孟秀娟(1978-),女(汉族),山东省济宁市人,医学博士,主要从事医院感染管理研究。

[通信作者] 吴安华 E-mail: dr_wuanhua@sina.com

agement should be grasped at the same time and attached sufficient importance, effective measures should be taken based on the source, route, and susceptible people of infection, multiple details and constant innovation should be paid attention to, the final victory can be achieved.

[Key words] multidrug-resistant organism; extremely-drug resistance; pan-drug resistance; healthcare-associated infection; antimicrobial agent; drug resistance

近 100 年以来,在人类治疗感染性疾病过程中,抗菌药物发挥了重要作用。但近年来,病原体对抗菌药物逐渐产生耐药,尤其是多重耐药菌(multi-drug-resistant organism, MDRO)的出现,给临床抗感染治疗,以及医院感染防控带来严峻挑战。MDRO 指对通常敏感的 3 类或 3 类以上抗菌药物同时不敏感的细菌。广义的 MDRO 包括泛耐药菌(extremely-drug resistance, XDR)和全耐药菌(pan-drug resistance, PDR)^[1]。临床常见的 MDRO 包括革兰阴性菌,如多重耐药和泛耐药的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌,多重耐药和耐碳青霉烯类的肠杆菌科细菌(如大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌)等,革兰阳性菌如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐万古霉素肠球菌(VRE)等。患者发生 MDRO 医院感染后会延长住院时间,增加住院费用,同时增加患者的痛苦和病死率^[2]。

1 细菌对抗菌药物耐药简述

1942 年 3 月在康涅狄格州纽黑文的一所医院,尽管医生尽最大努力,仍无法清除患者血液中的链球菌,1 例 33 岁的女性患者即将死于链球菌败血症。后来医生设法获取一些新发现的青霉素,他们小心翼翼地将青霉素注入患者血液中,重复给药后成功清除了患者血液中的链球菌,患者得以康复,并活到了 90 多岁^[3]。在此患者康复后的第 66 年,2008 年旧金山 1 例患有耐万古霉素屎肠球菌(VRE)所致心内膜炎的 70 岁男性患者,尽管接受了多年来一直用于抗 VRE 的最佳抗菌药物的治疗,仍无法清除血液中的细菌,最终死于 VRE 菌血症^[4]。两个例子生动地说明了临床抗感染治疗由“柳暗花明又一村”再次步入“山穷水复疑无路”的境况。新抗菌药物的研发上市与细菌耐药性的发展此消彼长,目前,细菌耐药性发展似有压倒抗菌药物研发的趋势,如已出现全耐药革兰阴性杆菌(鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌等)。抗菌药物上市使用时间及耐药菌出现时间见表 1^[5]。

表 1 抗菌药物上市时间及耐药菌出现时间

时间(年)	抗菌药物	耐药菌
1940	-	耐青霉素葡萄球菌
1943	青霉素	-
1950	四环素	-
1953	红霉素	-
1959	-	耐四环素志贺菌
1962	-	耐甲氧西林葡萄球菌
1965	-	耐青霉素肺炎链球菌
1967	庆大霉素	-
1968	-	耐红霉素链球菌
1972	万古霉素	-
1979	-	耐庆大霉素肠球菌
1985	亚胺培南和头孢他啶	-
1987	-	耐头孢他啶肠杆菌
1988	-	耐万古霉素肠球菌
1996	左氧氟沙星	耐左氧氟沙星肺炎链球菌
1998	-	耐亚胺培南肠杆菌
2000	利奈唑胺	泛耐药结核分枝杆菌
2001	-	耐利奈唑胺葡萄球菌
2002	-	耐万古霉素葡萄球菌
2003	达托霉素	-
2004/2005	-	全耐药不动杆菌和全耐药假单胞菌
2009	-	耐头孢曲松淋病奈瑟菌、全耐药肠杆菌
2010	头孢洛林	-
2011	-	耐头孢洛林葡萄球菌

2 细菌耐药现状

2.1 革兰阳性菌耐药现状 MRSA 和 VRE 是临床常见的革兰阳性耐药菌。MRSA 的产生表明病原菌具有对抗菌药物产生耐药的能力。在发现和使用青霉素、甲氧西林后,金黄色葡萄球菌对其迅速产生耐药性。国外监测数据^[6]显示,2013 年 MRSA 平均检出率为 18%;然而,国内数据^[2]显示,2013 年 MRSA 检出率为 45.2%;国内 MRSA 检出率较国外明显高。尽管近几年 MRSA 检出率有所下降,

但国内医疗机构仍应重点关注革兰阳性菌耐药情况,且需警惕耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA)的出现。国外研究^[7]显示,VRSA 耐药机制可能与获得肠球菌 *vanA* 基因簇有关,幸运的是,未见其在医疗机构内传播的报道;并且我国尚未见 VRSA 相关报道。

目前,美国 90% 以上的 VRE 分离株是屎肠球菌,其耐药性较强。美国重症监护病房中分离的屎肠球菌(几乎 100% 的分离株)对万古霉素和氨苄西林均耐药^[7]。有些菌株甚至对新发现的抗菌药物也产生了耐药,临床已面临无药可用的局面。美国食品和药品管理局(FDA)尚未批准用于治疗 VRE 感染性心内膜炎的任何药品。

2.2 革兰阴性菌耐药现状 多重耐药革兰阴性菌感染的情况更加严重,在临床上革兰阴性菌引起的感染明显多于革兰阳性菌,而可用治疗此类耐药菌的药物相对较少。在革兰阴性菌中,多重耐药的铜绿假单胞菌和不动杆菌属一直是临床治疗面临的严峻挑战。最近临床发现医院感染的克雷伯菌属、大肠埃希菌属等肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物产生耐药,这给临床治疗带来更大的挑战。另外,医院外健康人群中也可发生多重耐药革兰阴性菌感染,如复方磺胺甲噁唑、氟喹诺酮类耐药,产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌引起的尿路感染^[8]。

近年来,临床上出现的对碳青霉烯类药物(如亚胺培南)耐药的革兰阴性菌越来越多。国内有文献^[9]报道,引起医院感染居前 3 位的 MDRO 依次是耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌和耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE),CRE 中分离居前 3 位的是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌。多粘菌素作为治疗 CRE 的一个重要药物,近年来也开始出现对其耐药的菌株。国内研究人员从人类食用动物中检测到多粘菌素耐药菌株,并且发现了肠杆菌科细菌质粒介导多粘菌素耐药的一个重要机制—*mcr-1*,随后在临床患者中也分离出 *mcr-1* 介导的多粘菌素耐药肠杆菌^[10-11]。

3 MDRO 的耐药与传播机制

3.1 耐药机制 细菌耐药包括固有耐药性(intrinsic resistance)和获得耐药性(acquired resistance)。固有耐药性又称天然耐药性,耐药性由细菌染色体基因决定,代代相传,不会改变,如肠杆菌科细菌对青霉素天然耐药,铜绿假单胞菌对多数抗菌药物均不敏感。获得耐药性是由于细菌与抗菌药物接触后

产生耐药,通常由质粒等介导,获得耐药基因,通过改变自身的代谢途径,使其不被抗菌药物杀灭的耐药性。细菌的获得耐药性与固有耐药性可以发生转换,如获得耐药性可以通过质粒将耐药基因转移至染色体,转化为固有耐药性,而世代相传。

细菌对碳青霉烯类耐药主要通过产生灭活碳青霉烯类药物的 β -内酰胺酶(如 KPC 酶和金属 β -内酰胺酶等碳青霉烯酶),外膜孔蛋白渗透性改变,使用复杂的“外排泵”将抗菌药物主动泵出细菌细胞。由于“渗透性”屏障和外排机制使耐药情况进一步复杂化,也可以影响其他类别的抗菌药物(如喹诺酮类、氨基苷类和替加环素类)^[12]。革兰阴性菌 β -内酰胺酶基因在可传播的移动元件中存在,意味着这些基因几乎可以到达任何革兰阴性菌,并使之产生耐药。抗菌药物的广泛使用又为耐药菌的形成创造条件,将来可能成为主要威胁^[13]。因此,需采取严格的感染控制措施,避免这些耐药基因在医院内传播。

3.2 动物饲料中应用抗菌药物对细菌耐药性的影响 哺乳动物肠道中普遍存在大肠埃希菌,在动物及肉品中已报道检出多重耐药大肠埃希菌株。研究^[14]显示,产 ESBLs 的大肠埃希菌可以在宠物狗和主人之间传播,虽然其直接关系尚未明确。耐药大肠埃希菌可以通过食物链传播,与来自人的氟喹诺酮类敏感大肠埃希菌的亲缘性相比,来自人的氟喹诺酮耐药大肠埃希菌与来自鸡的氟喹诺酮耐药大肠埃希菌亲缘性更相近^[15]。在荷兰人、肉鸡和零售鸡肉中发现了具有相同质粒和 ESBLs 基因(*bla*CTX-M-1 和 *bla*TEM-52)大肠埃希菌^[16]。

联合国粮食及农业组织^[17]最近得出的结论,在动物中使用抗微生物制剂,可以导致在食用该动物肉类的其他生物中传播细菌(包括耐药菌)及其携带的耐药基因。很多国家(如加拿大,丹麦,美国等)现在均已经拥有全面、完善的监测和报告系统,用于监测食品、动物和人类的病原微生物及其耐药性,以及抗菌药物的使用情况。动物饲料中添加抗菌药物,既可以诱导细菌产生耐药性,又可以选择耐药细菌。

3.3 MDRO 的传播途径 接触传播是医疗机构中 MDRO 最常见和最重要的传播方式,可以直接或间接接触传播。直接接触传播指病原体从传染源直接传播至易感者,当 MDRO 感染者或定植者与易感宿主直接接触时,可以发生直接接触传播;间接接触传播是通过包括人和无生命的物体的中间媒介实现的。尽管 MDRO 可以通过其污染的设备、患者共用设施和消毒未达到要求的物品等中间媒介进行传播,

但最常见、最重要的传播方式还是通过医护人员手、患者手或其他人员手传播。常见充当中间媒介的物品,如监护仪器面板、电脑键盘、鼠标、门把手、电灯开关、水龙头开关、输液泵表面等均是易被污染且医务人员手接触频繁的物体,应引起足够的重视,进行规范的清洁和消毒^[18]。

除接触传播途径外,飞沫传播和空气传播也应引起临床工作者的关注。飞沫传播是指呼吸道及口腔有 MDRO 感染或定植时,通过咳嗽、打喷嚏、大声说话、呼吸道操作等形成的飞沫传播病原体的方式。由于飞沫颗粒较大,通常传播距离不超过 1 m,沉积到物体表面又可以通过接触传播的方式继续传播。空气传播指病原体附着于或混合于较小的气溶胶颗粒中传播的方式,由于气溶胶颗粒较小,可以随空气流动,传播距离较远;也适用于飞沫传播的病原体,其长时间保持悬浮(如结核分枝杆菌、麻疹和水痘)。除多重耐药结核病外,以上两种传播途径不是普通 MDRO 的主要传播途径。

除了医疗机构内部这种“微传播”外,MDRO 感染者、携带者、携带 MDRO 的动物和禽类可以远距离传播,如借助飞机与高铁等现代化交通工具传播,污染水源远距离传播同样须引起重视。耐药菌还可以通过患者出院、转诊等方式在医院与社区、医院与家庭中双向传播。

4 如何应对 MDRO 医院感染的挑战

抗菌药物耐药性(AMR)现已被公认为是影响全球人类健康的重大威胁,并且给全球的经济带来了巨大负担。美国疾病控制与预防中心(CDC)提出了四项核心计划,以应对 MDRO 的挑战,即监测、抗菌药物管理、改进药物和诊断、预防和控制传播^[19]。目前,消除由“超级细菌”所致的感染比以往任何时候都显得更加困难,需要研究人员及其所在机构和工业界的共同努力。人类若要在此场抗击 MDRO 的斗争取得胜利并保持优势,政府扮演的角色至关重要。

MDRO 医院感染的预防和控制是一个涉及范围广泛的课题,其基本原理基于两个方面和三个环节。两个方面是指通过合理使用和管理抗菌药物,减少和延缓 MDRO 的产生;其次,通过加强医院感染管理,阻止 MDRO 的传播和预防 MDRO 医院感染。三个环节是基于 MDRO 感染链的不同环节采取相应措施,主要针对外源性感染而言,即隔离、治

疗感染者和定植者,消除或限制感染来源;切断传播途径,阻断感染在人与人之间传播;保护易感者预防患者感染 MDRO。两个方面、三个环节均涉及许多细节,包括政府有关部门的作为,但最重要的是必须做好抗菌药物合理使用和管理,医院感染管理两手抓、两手硬,同时关注三个环节和其他细节,尤其是提高防控措施的执行力度。

4.1 合理使用和管理抗菌药物 抗菌药物选择压力就是细菌产生耐药性的动力,抓好抗菌药物合理应用和抗菌药物管理可以减轻抗菌药物选择压力,延缓细菌耐药性的产生。在管理临床抗菌药物使用方面,国内外均已进行了多年的努力,世界卫生组织(WHO)在抗菌药物合理应用方面已经发布相关指南,设立提高抗菌药物认识周,倡导合理使用抗菌药物^[20]。国内 2005 年发布《抗菌药物临床应用指导原则》,并于 2015 年修订重新发布,2012 年发布了被称为“史上最严的限抗令”的抗菌药物临床管理办法,以及相关配套文件与指南等,指导医院开展抗菌药物临床应用分级管理和抗菌药物科学化多学科协作管理。2011 年以来,国内抗菌药物管理已经取得可喜的成绩,临床住院患者抗菌药物使用率已经明显下降。各级医院建立抗菌药物管理小组,实施抗菌药物分级管理。近年来,随着国内开展抗菌药物科学化多学科协作进行抗菌药物临床应用管理方兴未艾。

国务院多部门联合发布的《遏制细菌耐药国家行动计划(2016—2020 年)》,不仅推动了医疗机构临床抗菌药物合理应用与管理的发展,也极大地推动了非临床抗菌药物应用管理,如农业部门开始重视和实施养殖业抗菌药物应用的管理,国家农业主管部门发布相关文件,管理和规范养殖业,尤其是饲料添加剂和畜牧兽医中抗菌药物合理应用。

4.2 细菌耐药性监测 临床细菌耐药性监测有助于了解细菌耐药的现状与发展趋势,评价工作成效,找出需要重点关注的 MDRO 及其防控环节,持续改进 MDRO 医院感染防控工作。耐药细菌监测包括宏观监测和微观监测。我国已经建立全国性、区域性、省市级以及专项细菌耐药监测网,并获取了丰富的细菌耐药大数据,对于卫生行政部门制定抗菌药物管理和医院感染管理策略发挥了积极的作用。微观耐药细菌监测主要指医院内的耐药细菌监测,部分医院开展的重点科室耐药细菌监测属于此范畴,良好的微观监测是良好的区域性或全国性耐药细菌监测的基础。

医院耐药细菌监测主要依靠临床细菌培养标本送检和临床微生物实验室检测两方面的协调配合,然后再依靠医院感染管理科对数据进行分析和应用。监测的指标主要有 MDRO 检出率和 MDRO 感染发生率,前者主要针对细菌,后者则针对患者。分析耐药细菌监测结果时,包括多个维度,如不同耐药细菌、不同时间段、不同区域(或科别)、社区获得性或医院获得性等,同时需进行趋势分析;也可以结合抗菌药物使用情况,如 DDD、DOT 指标等分析二者之间的相关性。耐药细菌监测结果需充分应用,及时反馈至临床部门、药学部门、医院感染管理部门,作为医院感染抗菌药物调整依据之一,评价抗菌药物管理及 MDRO 医院感染管理的成效和持续质量改进等。

除针对临床进行 MDRO 监测,我国已经开始对动物进行细菌耐药性监测。农业部关于印发《全国遏制动物源细菌耐药行动计划(2017—2020 年)》的通知指出,到 2020 年,完善兽用抗菌药物监测体系,建立健全兽用抗菌药物应用和细菌耐药性监测技术标准和考核体系,形成覆盖全国、布局合理、运行顺畅的监测网络。

4.3 手卫生 医护人员手是 MDRO 接触传播最重要的途径,手卫生的重要性已得到医务工作者及医院感染管理部门的公认,怎么强调手卫生都不过分,因为我们做得还远远不够。手卫生的改善与降低医疗保健相关感染率和/或 MDRO 感染率,以及减少传播密切相关。尽管如此,手卫生的依从率在医疗机构中仍不尽人意,手卫生依从率低至 20%~30%^[21]。使用含乙醇擦手剂擦手而不需其他额外的消毒剂消毒手即可以完成对手的充分消毒,杀灭 MDRO;速干手消毒剂中的乙醇可杀灭手上的暂居菌,而氯己定等消毒剂还能产生残留效应^[22]。

提高手卫生依从率主要从三个方面着手,一要提高手卫生意识,二要改善手卫生条件,三要做好督查与反馈,三者缺一不可。2009 年 WHO 推荐采用手卫生评估系统(HHSAF)评估医疗机构医务人员手卫生执行情况,并在 2010 年发表了“手卫生多模式促进指南”,推荐采用多模式提高手卫生依从率^[17]。

4.4 隔离患者和接触预防 美国 CDC 建议对所有感染或定植可以通过接触传播的病原体(包括 MDRO)的患者进行提前干预。干预措施主要有对感染或定植 MDRO 患者采取单间隔离(或将感染同一病原体患者单独放置于同一区域),接触患者时戴手套、穿隔离衣/围裙^[23]。虽然人们一直担心隔

离会对患者的心理健康造成影响,但隔离对于耐药细菌传播的控制效果已经被许多研究证实^[24]。隔离主要通过采取单间病房(首选)或集中分类(次选)收治的方式将患者进行物理分隔,以预防患者之间感染的传播。在隔离房间有限的情况下,患者可能需要在开放式病房进行护理时,医务人员应尽一切努力,实施接触预防措施,防止病原体传播。

接触预防措施对 MDRO 传播的影响是否超过良好的手卫生和遵守基本感染控制原则仍需积累证据。尽管对患者采取接触预防措施的额外负担可能会影响医务人员遵守这些措施,仍有证据表明实施接触预防措施确实可以改善手卫生依从性,并且仍然建议对 MDRO 定植或感染患者实施接触预防措施^[23]。除接触预防措施外,还有许多干预措施有效,如改善人员配备水平,开展教育活动和手卫生活动,但很难确定哪种措施影响最大,尤其不能忽视充足的人员配置对于实施接触预防措施的重要性。

4.5 主动筛查和去定植 主动筛查已成为对抗 CRE 的一项重要策略,通过主动筛查发现 CRE 感染或定植者,并将其作为对抗 MDRO 的总体战略的一部分^[25]。然而,由于现有研究都包括其他干预措施的作用,很难确定单独主动筛查 CRE 对预防和控制 CRE 的影响。也有研究^[26]表明,CRE 可以在不进行主动筛查检测的情况下得到控制,特别是医疗资源匮乏时,提高整体综合感染防控能力可能比主动筛查更合适。

对患者进行 MRSA 术前主动筛查并去定植,可以减少术后 MRSA 和其他病原体引起的败血症^[27]。单独使用洗必泰制剂可以减少获得 MDRO 感染和降低医院获得性菌血症的发生率,分别减少 23%和 28%的发生率^[28]。使用洗必泰制剂对多重耐药革兰阴性菌感染的具体影响尚未得到很好的证实,且最近出现了洗必泰耐药菌株,引发人们对患者常规使用洗必泰制剂去定植的担忧^[29]。

4.6 医疗环境清洁与消毒 医疗环境容易被 MDRO 污染,尤其是收治 MDRO 感染或定植患者的床单元,以及接受 MDRO 感染或定植患者检查及康复的检查台等场所。污染来源包括患者排泄物、分泌物、飞沫的直接污染,接触患者手、排泄物、分泌物及其周围物品后被污染的医务人员手等间接污染。各类物体表面,尤以床栏、床边桌(柜)、呼叫按钮、各种监护仪表面及导线、输液泵、床帘、门把手、计算机键盘与鼠标等手接触频繁的物体表面更甚。这些物体表面一旦被 MDRO 污染,如不进行

有效清洁与消毒,即可成为新的感染源或储菌源,如 MRSA 污染的键盘鼠标、多重耐药鲍曼不动杆菌或 CRE 污染的床栏或输液泵等。因此,环境清洁与消毒在阻断 MDRO 传播方面具有极重要的价值。

医疗机构应制定环境清洁与消毒制度,切实落实《医疗机构消毒技术规范》《医疗机构环境表面清洁与消毒管理规范》的要求。对环境物体表面的消毒须遵循以下原则:(1)先清洁后消毒,湿式卫生原则。(2)选择合适的清洁剂与消毒剂,选择合适的清洁工具,无明显污染可选择消毒湿巾进行清洁与消毒。(3)已知明确污染病原体时应选择对该病原体有效的消毒剂。(4)采用正确的清洁方法由上至下、由里及外、由轻度污染区至重度污染区有序清洁,有多名患者同住的病室,遵守清洁单元化操作。(5)清洁工具分区使用标识明确,不应将使用后或污染的清洁工具重复浸泡至清洁用水、使用中清洁剂或消毒剂内,恰当清洁和消毒清洁工具。(6)发生患者血液及其他体液污染时,随时进行污点清洁与消毒。(7)环境表面消毒不宜使用高水平消毒剂做日常消毒,使用中的新生儿暖箱及新生儿床内表面的日常清洁应以清水为主,不应使用任何消毒剂。(8)清洁与消毒精密仪器表面时,应参考其说明书选择清洁剂与消毒剂。(9)对于易污染、高频接触、难以清洁与消毒的物体表面,可采用屏障防护措施,一用一更换。(10)清洁与消毒环境表面时,注意清洁消毒人员的个人防护。除传统方法外,还有消毒湿巾、大功率紫外线灯、过氧乙酸雾化装置等,均已经在临床应用并取得良好效果。

4.7 预防 MDRO 感染集束化措施(bundle) 感染控制的干预措施既要侧重于减少病原体的传播,同时也应注重降低易感者的感染风险,预防其获得感染。降低感染风险预防感染,减少抗菌药物使用预防 MDRO 感染均与患者结局相关。预防 MDRO 感染集束化措施是将数种单独实施有效的干预措施一起实施,取得的效果往往优于单独应用任何一种措施。集束化措施不仅对外源性感染有效,对内源性感染也有效^[30]。如采取集束化干预措施^[31]预防导尿管相关泌尿道感染,包括避免不必要的导尿,严格执行无菌技术置入导尿管,根据指南的建议维护导尿管,每日评估留置导尿管的必要性,及时拔除导尿管等;预防呼吸机相关肺炎的集束化干预措施包括抬高床头 45°(若达不到 45°,则至少为 30°),进行连续声门下吸引引流分泌物,每日评估是否可以停止使用呼吸机并拔管,口腔护理和氯己定擦浴,入院

后 24~48 h 内开始肠内营养等;预防血管导管相关血流感染的集束化干预措施包括置入导管时的最大无菌屏障,使用氯己定消毒皮肤,避免股静脉置管,选择最佳导管置入套件(侧重感染和并发症风险的预防),护理导管时进行有效的手卫生,每日评估留置导管必要性并及时拔管等。

虽然集束化干预措施实施起来有一定难度,但总体而言仍相对简单,需要的资源也较少,且已有证据表明,采取集束化干预措施可降低感染发生率。采用预防 SSI 集束化干预措施后,结直肠手术后手术部位感染(SSI)发生率为 2%,而采取单个护理措施的患者 SSI 发生率为 17%^[32];韩国一项多中心研究^[33]结果显示,在实施预防 VAP 集束化措施后,VAP 发生率从 4.08 / 1 000 呼吸机日数,降至 1.16 / 1 000 呼吸机日数,且缩短了住院日数。实施预防中央导管相关血流感染(CLABSI)集束化措施使 CLABSI 发病率降低 56%;尽管不同的研究使用不同的集束化措施,但均可以起到降低 CLABSI 发生率的作用^[34]。

4.8 坚持质量持续改进 耐药细菌监测的结果可以评价终末防控效果,防控措施执行的督查结果可以评价过程防控效果,监测与督查结果均有助于发现防控存在的问题,对防控质量的持续改进十分重要。持续质量改进中应注意以下问题:(1)做好各项防控措施执行情况的督查,如手卫生依从率、环境清洁消毒合格率、隔离依从率等,将督查结果及时反馈至被督查部门及相关人员,同时根因分析依从性差的原因,及时采取针对性改进措施。(2)充分利用监测结果,如 MDRO(特殊耐药菌)检出率及感染病例数变化、MDRO 感染发病率,将监测结果反馈至临床部门并提出评价意见,以引起临床重视。(3)积极开展培训,既有基础性培训,又有针对存在问题展开的针对性培训。培训内容包括 MDRO 相关知识与相关技能培训,如保洁员如何进行有序清洁与消毒。培训形式包括课堂培训与现场培训,也可以通过微信网络平台、视频播放、宣传栏、海报等形式培训,尤其注意对各类人员的培训,如保洁员、物业公司主管、陪护人员、陪检人员的培训。(4)修改、完善制度和优化流程,如 MDRO 医院感染管理制度,环境清洁消毒制度,手卫生制度,隔离与接触防护制度等,及时修改、补充和完善各项制度实施过程中发现的问题。(5)充分利用信息系统进行 MDRO 监测,力求及时可靠,监测指标合理,对重点科室实行个性化监测。监测系统要具有 MDRO 感染暴发预警功

能,并能及时提醒医院感染监控管理专职人员及临床科室主任和护士长。

创新应该始终贯穿在以上 8 个方面,包括创新抗菌药物、抗菌药物使用方法及抗菌药物管理模式,创新医院感染预防与控制模式与方法。在创新抗菌治疗方面,除继续研发新的抗菌药物外,还包括新的噬菌体治疗方法,有学者用噬菌体抑制人工污染牛肉、鸡肉样品中的 O157:H7^[35]。创新抗菌药物的管理模式,如应用人工智能与信息化手段管理、指导抗菌药物临床应用,优化治疗方案及改变处方者的行为策略等。在创新医院感染预防与控制模式、方法方面,需提高现今预防感染措施的针对性,寻找新的更有效的感染预防方法,加强多学科团队在感染预防与控制中的作用。

诚然,治疗已感染的个体非常重要,而预防感染则更重要,具有绝对优先的地位。在对抗 AMR 威胁方面,感染控制措施发挥着重要作用,许多已被证实对控制感染有益的干预措施相对便宜,其中最主要的是手卫生,而困难之处则是手卫生的依从性。感染控制不仅是感染控制专职工作者的责任,更是每个医务工作者的责任。在应对 MDRO 感染的严峻威胁时,只有坚持以预防感染为中心,抗菌药物管理和医院感染管理两手抓两手硬,围绕感染源、感染途径与易感者三个环节展开有效措施,关注 8 个细节并不断创新,才能取得最后的胜利。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Lax E. The mold on Dr. Florey's coat: The mold on Dr. Florey's coat: the story of the penicillin miracle[M]. New York: Henry Holt, 2014.
- [4] Schwartz BS, Ngo PD, Guglielmo BJ. Daptomycin treatment failure for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infective endocarditis: impact of protein binding? [J]. Ann Pharmacother, 2008, 42(2): 289-290.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic/Antimicrobial Resistance (AR/AMR)[EB/OL]. (2018-09-10)[2019-01-02]. <http://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>.
- [6] European Centre for Disease Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in EU; 2017[EB/OL]. (2017-11-29)[2019-01-02]. <https://ecdc.europa.eu/en/publication-data/summary-latest-data-antibiotic-consumption-eu-2017>.
- [7] Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century – a clinical super-challenge[J]. N Engl J Med, 2009, 360(5): 439-443.
- [8] Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(3): 159-166.
- [9] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-251.
- [10] Poirel L, Kieffer N, Liassine N, et al. Plasmid-mediated carbapenem and colistin resistance in a clinical isolate of *Escherichia coli*[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(3): 281.
- [11] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(2): 161-168.
- [12] Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. Clin Lab Med, 2017, 37(2): 303-315.
- [13] Ewers C, Bethe A, Semmler T, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(7): 646-655.
- [14] Johnson JR, Clabots C, Kuskowski MA. Multiple-host sharing, long-term persistence, and virulence of *Escherichia coli* clones from human and animal household members[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(12): 4078-4082.
- [15] Warren RE, Ensor VM, O'Neill P, et al. Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in the UK [J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(3): 504-508.
- [16] Leverstein-Van HM, Dierikx CM, Cohen SJ, et al. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(6): 873-880.
- [17] WHO. Guide to the implementation of the WHO multimodal hand hygiene improvement strategy[EB/OL]. (2009-02-01)[2019-01-02]. https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/102536/1/WHO_IER_PSP_2009.02_spa.pdf?sf=2mb.
- [18] Centres for Disease Control and Prevention. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)-November 2015 ipdate CRE toolkit[EB/OL]. (2015-11-01)[2019-01-02]. <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>.
- [19] US Centres for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance treats in the United States, 2013[EB/OL]. (2017-11-29)[2019-01-02]. <https://www.cdc.gov/narms/resources/threats.html>.
- [20] Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Ep-

- idemiology of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(10): e51 - e77.
- [21] Viator R, Gray RL, Sarver R, et al. Validation of the Accu-Point advanced ATP hygiene monitoring system for sanitation monitoring through detection of ATP from stainless steel surfaces[J]. J AOAC Int, 2017, 100(2): 537 - 547.
- [22] Gordin FM, Schultz ME, Huber RA, et al. Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2005, 26(7): 650 - 653.
- [23] Harris AD, Pineles L, Belton B, et al. Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial[J]. JAMA, 2013, 310(15): 1571 - 1580.
- [24] Bearman G, Stevens MP. Control of drug-resistant pathogens in endemic settings: contact precautions, controversies, and a proposal for a less restrictive alternative[J]. Curr Infect Dis Rep, 2012, 14(6): 620 - 626.
- [25] Schwaber MJ, Carmeli Y. An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(5): 697 - 703.
- [26] Kim NH, Han WD, Song KH, et al. Successful containment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae by strict contact precautions without active surveillance[J]. Am J Infect Control, 2014, 42(12): 1270 - 1273.
- [27] van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, et al. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (4): CD006216.
- [28] Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection[J]. N Engl J Med, 2013, 368(6): 533 - 542.
- [29] Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(Suppl 1): 1 - 55.
- [30] Resar R, Pronovost P, Haraden C, et al. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia[J]. Jt Comm J Qual Patient Saf, 2005, 31(5): 243 - 248.
- [31] Whitelaw AC. Role of infection control in combating antibiotic resistance[J]. S Afr Med J, 2015, 105(5): 421.
- [32] Waits SA, Fritze D, Banerjee M, et al. Developing an argument for bundled interventions to reduce surgical site infection in colorectal surgery[J]. Surgery, 2014, 155(4): 602 - 606.
- [33] Eom JS, Lee MS, Chun HK, et al. The impact of a ventilator bundle on preventing ventilator-associated pneumonia: a multi-center study[J]. Am J Infect Control, 2014, 42(1): 34 - 37.
- [34] Jeffries HE, Mason W, Brewer M, et al. Prevention of central venous catheter-associated bloodstream infections in pediatric intensive care units: a performance improvement collaborative [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2009, 30(7): 645 - 651.
- [35] Seo J, Seo D J, Oh H, et al. Inhibiting the growth of *Escherichia coli* O157:H7 in beef, pork, and chicken meat using a bacteriophage[J]. Korean J Food Sci Anim Resour, 2016, 36(2): 186 - 193.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:孟秀娟,吴安华. 如何应对多重耐药菌医院感染的严峻挑战[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(3): 185 - 192. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20194529.

Cite this article as: MENG Xiu-juan, WU An-hua. How to deal with the severe challenge of healthcare-associated infection due to multidrug-resistant organisms[J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(3): 185 - 192. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20194529.