

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00312

· 综述 ·

# 战创伤合并多重耐药菌感染研究进展

徐锡明<sup>△</sup>, 魏显招<sup>△</sup>, 李明\*

第二军医大学长海医院骨科, 上海 200433

**[摘要]** 战创伤合并感染是各国卫勤部队面临的重要问题。随着抗生素的大量应用,战创伤合并耐药菌感染开始出现,使得卫勤保障面临巨大压力。本文总结了战伤感染常见病原微生物及其耐药谱的历史演变,并针对战创伤中多重耐药菌感染的发现、危险因素、治疗措施和预防措施进行综述。

**[关键词]** 战创伤;感染;多药抗药性;醋酸不动杆菌

**[中图分类号]** R 63 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)03-0312-05

## War trauma accompanied by multidrug-resistant infections: recent progress

XU Xi-ming<sup>△</sup>, WEI Xian-zhao<sup>△</sup>, LI Ming\*

Department of Orthopedics, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** War trauma accompanied by multidrug-resistant infection pose a severe challenge for military medical services. Due to the wide application of antibiotics, war trauma complicated by multi-drug resistant infection is becoming a troublesome problem. This paper summarized the commonly-seen war-related bacteria and the corresponding revolution of drug resistance. The details of detection, treatment, and prevention measures of multi-drug resistant bacteria in war trauma were reviewed, and the risk factors of multi-drug resistance in warfare condition was also discussed.

**[Key words]** war trauma; infection; multiple drug resistance; *Acinetobacter baumannii* complex

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(3): 312-316]

自第二次世界大战(二战)以来,随着战场救治水平的不断提高和抗生素的应用,部队战死率大幅度下降,而战创伤引起的感染成为包括美军在内的各国卫勤部队面临的最主要问题。自朝鲜战争以来,战创伤合并耐药菌感染开始出现,尤其阿富汗和伊拉克战争后,多重耐药菌感染,使得卫勤保障面临巨大压力。根据欧洲临床微生物学会和传染病学会,多重耐药性定义为细菌对3类(如氨基糖苷类、β-内酰胺类、磺胺类)及3类以上抗生素不敏感(体外药物敏感试验结果为抵抗、中介或者不敏感)<sup>[1]</sup>。本文回顾了战伤感染常见病原微生物及其耐药谱的历史演变,并对战创伤多重耐药菌感染发生及防治的研究进展进行综述。

### 1 战创伤感染常见病原微生物及其耐药谱的历史演变

在20世纪以前,战创伤感染的致死率远远高于

战伤直接导致的死亡率。法国大革命和拿破仑战争时期(1792—1815年),英国军队创伤感染相关死亡和战斗直接死亡人数之比是7:1;美国军队在墨西哥战争(1846—1848年)和西班牙美国战争(1898年)中亦有近似的死亡比例;直到第一次世界大战(一战)时,战争直接死亡人数和战创伤感染死亡人数基本持平;二战时,战争直接死亡人数远超过创伤感染相关死亡人数<sup>[2]</sup>。20世纪前叶,随着手术清理伤口的进步,梭菌感染所致的气性坏疽逐渐消失,在一战时气性坏疽发生率为5%,死亡率为28%;在二战时,气性坏疽发生率为1.5%,死亡率为15%;朝鲜战争时,气性坏疽发生率为0.08%,死亡率为零<sup>[3]</sup>。

战创伤多重耐药菌最早发现于朝鲜战争。当时,青霉素和链霉素作为感染预防药物广泛应用于战场,但是,也由此导致受伤3~5d后耐药菌感染率

**[收稿日期]** 2013-07-25 **[接受日期]** 2014-01-13

**[作者简介]** 徐锡明,第二军医大学长海医院学员大队临床医学八年制2008级学员。E-mail: tyximing@gmail.com; 魏显招,博士,讲师。E-mail: weixianzhao@126.com

<sup>△</sup>共同第一作者(Co-first authors).

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161700, E-mail: limingch@21.cn

逐渐升高<sup>[4]</sup>。美军总结朝鲜战争多重耐药菌感染时发现,1951—1952年间,在东京陆军医院接受神经外科手术合并感染的58例患者中,有48例患者对青霉素产生耐药性,49例患者对链霉素产生耐药性,7例患者对青霉素、链霉素、四环素和氯霉素产生耐药性<sup>[4]</sup>。

伊拉克战争出现的多重耐药菌感染导致大量非战斗减员和致伤致残,引起美军高度重视。美军针对伊拉克战斗支援医院的调查和总结发现,从伤口分离、培养出来的常见细菌有:凝固酶阴性葡萄球菌(34%),金黄色葡萄球菌(SA, 26%),链球菌(11%),肺炎克雷伯菌(13%),醋酸钙-鲍曼复合不动杆菌(ABC, 11%)和铜绿假单胞菌(10%),并且以上细菌均对广谱抗生素具有耐药性<sup>[5]</sup>。美军在另外一项长达4年的胫骨骨干开放伤研究中发现,有27/35例伤者入院时存在深部感染,最常见的细菌有ABC、肠球菌和铜绿假单胞菌;以革兰阴性菌为主的耐药菌能够通过抗生素联合应用彻底治愈,但若继发葡萄球菌感染,则可导致患处反复感染,有5例该类伤者患有骨不连或采取截肢疗法<sup>[6]</sup>。

在针对伊拉克平民战创伤骨髓炎的研究中,107例确诊为骨髓炎的伤者中有59例(55%)发生了多药耐药,其中耐头孢吡肟肠杆菌40例,耐甲氧西林SA 16例,多药耐药鲍曼不动杆菌3例<sup>[7]</sup>。另一项研究纳入89份标本,有32份细菌培养阴性,57份细菌培养阳性,其中最常见病菌有SA、肺炎克雷伯菌、大肠杆菌;药敏试验发现,绝大多数致病菌对第3代头孢类抗生素具有耐药性,多黏菌素是唯一的革兰阴性杆菌敏感的抗生素,约有34%的SA对甲氧西林有耐药性(MRSA),但是均对万古霉素和林可霉素敏感<sup>[8]</sup>。

在伊拉克战争中出现的“明星”细菌就是ABC,这是一种对多种广谱抗生素耐药的革兰阴性细菌。开始美军认为ABC由战场获得,随后研究发现ABC主要在住院患者之间传播,ABC产生耐药性的抗生素有:碳青霉烯类,氨基糖苷类,第3、第4代头孢类和喹诺酮类等抗生素;较为敏感的抗生素有黏菌素、多黏菌素B、米诺环素<sup>[9-12]</sup>。在使用过广谱抗生素的患者中耐药现象远比没有用过广谱抗生素的患者严重,并且在2003—2005年耐药现象愈发严重,在2007—2008年亚胺培南的耐药性从56%上升至

87%<sup>[12]</sup>。尤其值得注意的是,在试验过程中,研究人员发现ABC开始对黏菌素产生耐药性<sup>[12]</sup>。

## 2 多重耐药菌感染的危险因素研究

多重耐药现象在绝大多数医院已经十分普遍,在战伤救治中尤为突出。有效的经验治疗是十分必要的,一旦早期应用的抗生素不能杀灭或抑制致病菌,极有可能导致致死率上升<sup>[13]</sup>。一项总结美军多重耐药菌感染的病因分析研究发现,不彻底清创是伤口耐药菌感染的最常见原因(25/58),同时预防性应用抗生素亦与耐药菌感染有高度相关性<sup>[4]</sup>。对1973年第4次中东战争总结时,就有学者反对过度应用抗生素,“不幸的是,战创伤的特点是软组织广泛损伤,同时受环境细菌污染,导致救护人员产生大剂量应用抗生素达到抗感染的幻想,而不是依赖于良好的外科清创术”<sup>[14]</sup>。

一项总结美军在伊拉克战争期间多重耐药菌感染的研究纳入664例战创伤患者,其中有103例患者合并急性骨髓炎;随访研究(2周至36个月,平均16个月)发现,这103例中有84例(83%)患者急性骨髓炎治愈后未复发,19例患者骨髓炎多次复发并转变为慢性骨髓炎患者;复发患者均采用内固定器械,而未复发患者多采用外固定器械,而年龄、性别、受伤部位与感染复发没有明显相关性<sup>[15]</sup>。同时,研究人员发现,急性骨髓炎和慢性骨髓炎感染细菌显著不同,急性骨髓炎以多种革兰阴性菌感染为主,特别是ABC、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌;而复发性慢性骨髓炎则以革兰阳性球菌为主,特别是甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)、MRSA和凝固酶阴性葡萄球菌<sup>[7,15]</sup>。在急性骨髓炎时,使用过万古霉素治疗的患者更容易转变为由MRSA感染引起的复发性慢性骨髓炎(67% vs 13%),平均复发时间大约4个月<sup>[15]</sup>。为什么急性骨髓炎和慢性骨髓炎感染细菌谱不同呢?进一步总结发现,复发的葡萄球菌感染极有可能是院内感染所致,通过患者皮肤菌群或者医院其他地方进行传播<sup>[7,15]</sup>。

针对伊拉克战争中出现的ABC感染,Moultrie等<sup>[16]</sup>指出,医院感染是最常见原因,两大危险因素是有创操作(如插管和机械通气)和抗生素治疗史,而战创伤特点和战场环境对ABC感染影响较小。其他较为重要的影响因素还包括环境污染创面、未严

格执行感染控制规范等。ABC最常见的感染途径是环境-人传播,如有ABC污染墙壁、工作台和床边的拉帘等外部环境最容易引起ABC传播;其次是医务工作者因操作不规范而污染患者伤口,导致感染<sup>[17]</sup>。

### 3 多重耐药菌感染的战场治疗措施研究

如前所述,一战以前战创伤感染引起的致死率远远高于战场阵亡率。一战以后,各国军队开始重视感染控制措施和无菌操作。总结二战卫勤保障的最大经验就是,形成院内感染控制规范,医生和患者开始使用口罩和无菌器械,彻底清创开始逐步受到重视。在二战和朝鲜战争时,抗生素开始逐渐应用到战伤救治,导致感染相关死亡和致伤残率大幅度下降<sup>[18-19]</sup>。1942年青霉素首先被应用于战伤救治,前线士兵开始随身携带,英军士兵将其直接撒到局部伤口抗菌,而美军则侧重于全身用药<sup>[20]</sup>。到二战结束时,青霉素成为战伤救治和清创的必备用品<sup>[21]</sup>。在朝鲜战争时,青霉素和链霉素作为预防感染药物广泛应用于战场,但是也由此导致受伤3~5 d后耐药菌感染率逐渐升高<sup>[4]</sup>。

在伊拉克和阿富汗战争中,美军受伤人数超过50 000<sup>[22]</sup>。早期扩大清创是治疗感染和软组织损伤的关键<sup>[23]</sup>。美军并没有将广谱抗生素用于早期治疗,而是当受伤士兵进入后方医院后,根据药敏试验结果选用合适的抗生素<sup>[24]</sup>。在伊拉克和阿富汗战争中,美军最大的担忧就是经验性应用广谱抗生素会选择出更加耐药的病原体。同时应用广谱抗生素治疗多重耐药的伊拉克平民也有可能使他们成为院内感染的来源。Hawley等<sup>[12]</sup>曾经提出用亚胺培南作为ABC的预防用药,但是现在已经不再推崇经验用药,而是使用该药治疗和控制ABC感染或疑似感染的患者。根据美国疾病预防控制中心(CDC)最新指南,治疗ABC感染必须根据感染者的药敏试验结果予以敏感抗生素治疗,目前最主要的抗生素有多黏菌素和黏菌素类<sup>[25]</sup>。

为指导临床医师正确治疗MRSA感染,美国感染病学会专家组发布了MRSA感染的循证治疗指南<sup>[26]</sup>。针对战场环境最常见的化脓性骨髓炎,指南建议外科清创和引流是最主要的治疗措施(循证级

别A-II),同时辅以抗生素治疗,静脉注射万古霉素和达托霉素(循证级别B-II),口服抗生素复方新诺明联合利福平(循证级别B-II),或者口服利奈唑胺(循证级别B-II)、克林霉素(循证级别B-III)。最佳治疗时间尚不清楚,至少为8周(循证级别A-II),专家建议再增加1~3个月。对慢性化脓性骨髓炎或未施行清创术的患者的治疗时间最好尽可能的长,以口服利福平为主,联合复方新诺明、强力霉素、米诺环素、克林霉素或氟喹诺酮类药物疗法,以菌群的敏感性来进行对药物的选择(循证级别C-III)。化脓性关节炎治疗也以对关节腔施行必要的排脓术或清创术为主(循证级别A-II),抗生素选择同化脓性骨髓炎。治疗时间建议以3~4周为1疗程。

### 4 预防措施及抗感染药物预防性应用

严格执行感染控制规范是预防ABC感染的最主要措施,其次是合理使用抗生素<sup>[27-29]</sup>。一项调查提示,即便存在耐药现象,合理规范使用广谱抗生素仍然可以治愈一些ABC导致的感染,如骨髓炎<sup>[30]</sup>。具体预防措施有:(1)候诊区域隔离患者;(2)减少手术室器材;(3)严格执行清洗规范,包括仪器、止血带和心电图导联等消毒;(4)穿隔离衣;(5)认真执行操作前后洗手;(6)专门的手术室治疗污染伤口患者。其中,更为重要的是告诫医务人员和患者及其家属感染控制规范的内容,正确洗手,擦洗医疗仪器的表面、墙面、门和桌面的背面,保证所有人员和各个科室均能遵守规定<sup>[16]</sup>。

我国为加强多重耐药菌感染的预防和控制,制定了《多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)》<sup>[31]</sup>。指南包括4方面内容:加强多重耐药菌医院感染管理,强化预防与控制措施,合理使用抗菌药物,以及建立和完善对多重耐药菌的监测。其中预防与控制措施主要包括:加强医务人员手部卫生,严格实施隔离措施(单间隔离,与患者直接接触的医疗器械、器具、物品专人专用,诊疗护理时将疑似多重耐药菌感染患者安排在最后),遵守无菌技术操作规程,加强清洁和消毒工作。

### 5 小结

自从朝鲜战争以来,战创伤合并耐药菌感染开

始出现,尤其阿富汗战争和伊拉克战争后,多重耐药菌感染使得卫勤保障面临巨大压力。曾经可以通过单一或联合用药控制的感染,现在战地医生发现可用药物越来越少。但是,目前尚缺少大规模循证医学证据支持如何预防和控制诸如 ABC、铜绿假单胞菌等多重耐药菌感染。在有效治疗方案出现之前,彻底清创和严格执行感染控制规范是目前最有效的治疗和预防措施。

同时,由于战创伤救治条件和方法跟普通医疗机构存在较大差别,因此,基于普通医院的多重耐药菌感染预防控制措施,尚需要进一步探究是否能够适合军事卫勤保障;此外,在不同战场条件下,例如后方医院、前方抢救小组、战地医院、医院船等不同救治体系的最佳感染控制规范也需进一步探索。

## 6 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

## [参考文献]

- [1] Magiorakos A P, Srinivasan A, Carey R B, Carmeli Y, Falagas M E, Giske C G, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18: 268-281.
- [2] Bamford A. *Sickness, suffering, and the sword: the British regiment on campaign*[M]. Norman: University of Oklahoma Press, 2013: 1808-1815.
- [3] Hardaway R M. Wound shock: a history of its study and treatment by military surgeons[J]. *Mil Med*, 2004, 169: 265-269.
- [4] Wannamaker G T, Pulaski E J. Pyogenic neurosurgical infections in Korean battle casualties[J]. *J Neurosurg*, 1958, 15: 512-518.
- [5] Yun H C, Murray C K, Roop S A, Hospenthal D R, Gouridine E, Dooley D P. Bacteria recovered from patients admitted to a deployed U. S. military hospital in Baghdad, Iraq[J]. *Mil Med*, 2006, 171: 821-825.
- [6] Johnson E N, Burns T C, Hayda R A, Hospenthal D R, Murray C K. Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45: 409-415.
- [7] Murphy R A, Ronat J B, Fakhri R M, Herard P, Blackwell N, Abgrall S, et al. Multidrug-resistant chronic osteomyelitis complicating war injury in Iraqi civilians[J]. *J Trauma*, 2011, 71: 252-254.
- [8] Rahbar M, Blackwell N, Yadgarinia D, Mohammadzadeh M. Etiology and drug resistance pattern of osteomyelitis associated with combat-related injuries in Iraqi patients[J]. *Shiraz E Med J*, 2010, 11: 73-78.
- [9] Kang G, Hartzell J D, Howard R, Wood-Morris R N, Johnson M D, Fraser S, et al. Mortality associated with *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia among patients with war-related trauma[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31: 92-94.
- [10] Xu J, Sun Z, Li Y, Zhou Q. Surveillance and correlation of antibiotic consumption and resistance of *Acinetobacter baumannii* complex in a tertiary care hospital in northeast China, 2003-2011[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10: 1462-1473.
- [11] Chuang Y C, Sheng W H, Lauderdale T L, Li S Y, Wang J T, Chen Y C, et al. Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibility and carbapenemase resistance determinants among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2013 May 28. [Epub ahead of print]
- [12] Hawley J S, Murray C K, Griffith M E, McElmeel M L, Fulcher L C, Hospenthal D R, et al. Susceptibility of acinetobacter strains isolated from deployed U. S. military personnel [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 376-378.
- [13] Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia J L, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez F J, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31: 2742-2751.
- [14] Klein R S, Berger S A, Yekutieli P. Wound infection during the Yom Kippur war: observations concerning antibiotic prophylaxis and therapy[J]. *Ann Surg*, 1975, 182: 15-21.
- [15] Yun H C, Branstetter J G, Murray C K. Osteomyelitis in military personnel wounded in Iraq and Afghanistan [J]. *J Trauma*, 2008, 64(2 Suppl): S163-S168.

- [16] Moultrie D, Hawker J, Cole S. Factors associated with multidrug-resistant *Acinetobacter* transmission: an integrative review of the literature[J]. AORN J, 2011, 94:27-36.
- [17] Morgan D J, Rogawski E, Thom K A, Johnson J K, Perencevich E N, Shardell M, et al. Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination[J]. Crit Care Med, 2012, 40: 1045-1051.
- [18] Arendall R E, Meirrowsky A M. Air sinus wounds: an analysis of 163 consecutive cases incurred in the Korean War, 1950-1952[J]. Neurosurgery, 1983, 13:377-380.
- [19] Murray C K, Roop S A, Hospenthal D R, Dooley D P, Wenner K, Hammock J, et al. Bacteriology of war wounds at the time of injury[J]. Mil Med, 2006, 171: 826-829.
- [20] Kiehn C L. Progress attained in the search for the primary healing of gunshot wounds of the extremities in the ETO in World War II [J]. Bull N Y Acad Med, 1989, 65:866-878.
- [21] Adams D P. Wartime bureaucracy and penicillin allocation: the Committee on Chemotherapeutic and Other Agents, 1942-44 [J]. J Hist Med Allied Sci, 1989, 44: 196-217.
- [22] U. S. Department of Defense. U. S. casualty status[EB/OL]. [2013-07-20]. <http://www.defense.gov/news/casualty.pdf>
- [23] Mazurek M T, Ficke J R. The scope of wounds encountered in casualties from the global war on terrorism: from the battlefield to the tertiary treatment facility [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2006, 14(10 Spec No. ): S18-S23.
- [24] Rahimi-Movaghar V, Jazayeri S B, Alimi M, Abbassioun K, Amirjamshidi A. Lessons learned from war: a comprehensive review of the published experiences of the Iranian neurosurgeons during the Iraq-Iran conflict and review of the related literature[J]. World Neurosurg, 2013, 79:346-358.
- [25] U. S. CDC. *Acinetobacter* in healthcare settings. [2013-07-20]. <http://www.cdc.gov/HAI/organisms/acinetobacter.html>.
- [26] Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52:e18-e55.
- [27] Keen E F 3rd, Mende K, Yun H C, Aldous W K, Wal-lum T E, Guymon C H, et al. Evaluation of potential environmental contamination sources for the presence of multidrug-resistant bacteria linked to wound infections in combat casualties[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2012, 33:905-911.
- [28] Palmore T N, Michelin A V, Bordner M, Odom R T, Stock F, Sinaii N, et al. Use of adherence monitors as part of a team approach to control clonal spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a research hospital[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011, 32: 1166-1172.
- [29] Rebmann T, Rosenbaum P A. Preventing the transmission of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: an executive summary of the Association for Professionals in infection control and epidemiology's elimination guide[J]. Am J Infect Control, 2011, 39:439-441.
- [30] Davis K A, Moran K A, McAllister C K, Gray P J. Multidrug-resistant *Acinetobacter extremity* infections in soldiers[J]. Emerg Infect Dis, 2005, 11:1218-1224.
- [31] 中华人民共和国卫生部. 多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13:108-109.

[本文编辑] 孙 岩