

我院慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者痰培养的病原菌分布及耐药性分析

马莉*, 韩小年, 彭莉蓉*(西安市中心医院药剂科临床药学室, 西安 710003)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1058-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.15

摘要 目的:了解我院慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者痰培养的病原菌分布及耐药性,为临床合理用药提供参考。方法:收集我院2010年12月—2014年12月AECOPD患者痰液进行培养,对分离出的307株病原菌进行鉴定和药敏试验,数据采用SPSS 17.0软件进行统计、分析。结果:307株病原菌中,革兰阳性菌17株(占5.54%),革兰阴性菌247株(占80.46%),真菌43株(占14.00%);常见的病原菌是铜绿假单胞菌(33.22%)、鲍曼不动杆菌(19.54%)、嗜麦芽窄食假单胞菌(9.77%)、肺炎克雷伯菌(7.82%)和白色念珠菌(6.84%)等。铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌多药耐药情况严重;检出产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌10株,检出率为41.67%;金黄色葡萄球菌中未检出万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺耐药株,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌检出率为50.00%。结论:AECOPD患者感染病原菌以革兰阴性菌为主,常见病原菌耐药性严重,临床应加强病原菌耐药监测,并结合药敏试验结果合理使用抗菌药物。

关键词 慢性阻塞性肺疾病急性加重期;病原菌;耐药性监测;痰培养

Distribution and Drug Resistance of Pathogens by Sputum Culture in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Our Hospital

MA Li, HAN Xiaonian, PENG Lirong (Clinical Pharmacy Section, Dept. of Pharmacy, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To understand the distribution and drug resistance of the pathogens by sputum culture in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) in our hospital so as to provide reference for rational use of antibiotics. METHODS: From Dec. 2010 to Dec. 2014, the sputum specimens were collected from the AECOPD patients, then the identification of 307 strains of pathogens and drug susceptibility test were carried out, and the data were analyzed statistically by using SPSS 17.0 software. RESULTS: A total of 307 strains of pathogens were collected, of which 17 cases of gram-positive bacillus accounted (5.54%), 247 cases of gram negative cocci (80.46%), 43 cases of fungi accounted (14.00%). The most common isolates from sputum specimens were *Pseudomonas aeruginosa* (33.22%), *Acinetobacter baumannii* (19.54%), *Stenotrophomonas maltophilia* (9.77%), *Klebsiella pneumoniae* (7.82%), *Candida albicans* (6.84%), etc. *P. aeruginosa* and *A. baumannii* were highly multidrug-resistant. There were 10 strains of ESBLs-producing *K. pneumoniae* isolated, with the isolation rate of 41.67%. No *Staphylococcus aureus* strain was found resistant to vancomycin, teicoplanin or linezolid. Methicillin resistant strains in *S. aureus* (MRSA) accounted for 50.00%. CONCLUSIONS: Gram-negative bacilli are the most common pathogens in the AECOPD patients. The common species of pathogens are highly resistant. More attention should be paid to the drug resistance monitoring of pathogens and rational use of antibiotics according to the results of susceptibility test.

KEYWORDS Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Pathogen; Drug resistance monitoring; Sputum culture

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种具有气流受限特征的可以预防和治疗的疾病,居全球死亡原因第4位。据统计,呼吸道感染是COPD发病和加剧的一个重要因素,因此抗菌药物治疗在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)治疗中具有重要地位。近年来,由于广谱抗菌药物和激素的大量应用,AECOPD患者下呼吸道感染病原菌谱及耐药性发生了很大变化。为全面了解我院AECOPD患者具体情况,现对2010年12月—2014年12月AECOPD患者痰培养分离的病原菌及药敏结果进行回顾性统计、分析,结果报道如下。

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:029-87218916。E-mail: diudiumali@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:药事管理。电话:029-87218916。E-mail: 13572006077@126.com

1 资料与方法

1.1 标本来源

调查我院2010年12月—2014年12月559例确诊为AECOPD的患者的临床资料,对痰培养阳性患者的病原菌分布及耐药性进行分析。

1.2 标本采集与处理

采用自然咳痰法或支气管镜采集法、防污染毛刷采集法采集痰液标本并及时送检。按照低倍镜下白细胞 >25 个、鳞状上皮细胞 <10 个标准筛选合格痰样本。

1.3 细菌分离鉴定及药敏试验

采用法国生物梅里埃公司VITEK-2 Compact全自动微生物分析系统进行细菌鉴定及药敏试验。药敏试验结果、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)检测均参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)标准(2012年版)进行判定。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计、分析。

2 结果

2.1 一般资料

559例确诊为AECOPD的患者中,男性292例,女性267例;年龄53~95岁,平均年龄(63.62±7.73)岁;COPD病程最短3年,最长25年,平均病程(9.46±5.31)年。患者合并疾病多为冠状动脉粥样硬化性疾病、高血压、脑梗死后遗症及2型糖尿病等,所有患者无合并其他感染,无合并其他影响试验结果的疾病。

2.2 病原菌分布

559例AECOPD患者痰液中检出病原菌307株,其中革兰阳性菌17株,占5.54%;革兰阴性菌247株,占80.46%;真菌43株,占14.00%。病原菌分布及构成比见表1。

2.3 病原菌的耐药率

AECOPD患者感染病原菌主要为革兰阴性菌。其中,分离最多的为铜绿假单胞菌($n=102$),其对氨苄西林耐药率最高,达84.31%;其次对头孢唑林、阿莫西林钠克拉维酸钾、氨苄西林钠舒巴坦钠较高,耐药率均>60%。鲍曼不动杆菌分离率($n=60$)仅次于铜绿假单胞菌,其对多数抗菌药物耐药率达50%以上,其中对氨曲南、哌拉西林、氨苄西林、阿莫西林钠克拉维酸钾的耐药率均达90.00%。检出ESBLs肺炎克雷伯菌10株,检出率为41.67%。革兰阴性菌对抗菌药物的耐药率见表2。

革兰阳性菌主要为金黄色葡萄球菌,其中有8株为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)。金黄色葡萄球菌对左氧氟沙星、红霉素及克林霉素的耐药率均为87.50%,对阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、阿莫西林钠克拉维酸钾、四环素、复方磺胺甲噁唑的耐药率均低于30.00%。未发现耐万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁的菌株。革兰阳性菌对抗菌药物的耐药率见表3。

表1 病原菌分布及构成比

Tab 1 Distribution and constituent ratios of the pathogens

病原菌	株数	构成比,%
革兰阴性菌	247	80.46
铜绿假单胞菌	102	33.22
鲍曼不动杆菌	60	19.54
嗜麦芽窄食假单胞菌	30	9.77
肺炎克雷伯菌	24	7.82
阴沟肠杆菌	8	2.61
大肠埃希菌	5	1.63
黏质沙雷菌	4	1.30
鲁氏不动杆菌	3	0.98
栖稻黄色单胞菌	3	0.98
粪产碱杆菌	2	0.66
其他	6	1.95
革兰阳性菌	17	5.54
金黄色葡萄球菌	16	5.21
缓症链球菌	1	0.33
真菌	43	14.00
白色念珠菌	21	6.84
热带念珠菌	10	3.26
热带假丝酵母菌	6	1.95
白假丝酵母菌	6	1.95
合计	307	100

3 讨论

AECOPD可由多种因素引起,最常见的原因是病毒性上呼吸道感染和气管、支气管细菌感染。下呼吸道细菌感染被认为主要是通过慢性感染诱发慢性气道炎症,导致AECOPD频率的增加,加速肺功能的下降^[1]。近年来,由于COPD患者大量使用糖皮质激素及广谱抗菌药物,导致了耐药菌株相继出现。因此,研究AECOPD患者下呼吸道感染的病原菌分布及其耐药性,有助于指导临床用药,避免抗菌药物的滥用,提高治疗效果。

表2 革兰阴性菌对抗菌药物的耐药率

Tab 2 Drug resistance rates of the main gram-negative bacteria

抗菌药物	铜绿假单胞菌($n=102$)		鲍曼不动杆菌($n=60$)		嗜麦芽窄食假单胞菌($n=30$)		肺炎克雷伯菌($n=24$)		阴沟肠杆菌($n=8$)	
	株数	耐药率,%	株数	耐药率,%	株数	耐药率,%	株数	耐药率,%	株数	耐药率,%
阿米卡星	44	43.14	36	60.00			0	0	2	25.00
庆大霉素	46	45.10	48	80.00			2	8.33	2	25.00
亚胺培南	34	33.33	26	43.33			0	0	0	0
美罗培南	38	37.25	24	40.00			0	0	0	0
头孢唑林	64	62.75	50	83.33					5	62.50
头孢他啶	44	43.14	48	80.00	12	40.00	10	41.67	4	50.00
头孢噻肟	58	56.86	38	63.33			10	41.67	2	25.00
头孢吡肟	58	56.86	44	73.33	12	40.00	10	41.67	2	25.00
头孢西丁							8	33.33		
氨曲南	52	50.98	54	90.00			10	41.67	1	12.50
氨苄西林	86	84.31	54	90.00			12	50.00	5	62.50
哌拉西林	48	47.06	54	90.00			12	50.00	2	25.00
阿莫西林钠克拉维酸钾	64	62.75	54	90.00	12	40.00	6	25.00	3	37.50
氨苄西林钠舒巴坦钠	62	60.78	50	83.33	12	40.00	6	25.00	3	37.50
哌拉西林钠他唑巴坦钠	46	45.10	50	83.33	12	40.00	0	0	2	25.00
多黏菌素	0	0	2	3.33	2	6.67	0	0		
复方磺胺甲噁唑	40	39.22	30	50.00	4	13.33	2	8.33	2	25.00
氯霉素	40	39.22			6	20.00	2	8.33	2	25.00
环丙沙星	44	43.14	50	83.33	10	33.33	3	12.50	1	12.50
左氧氟沙星	44	43.14	50	83.33	10	33.33	3	12.50	2	25.00
四环素	40	39.22	30	50.00	6	20.00	4	16.67	2	25.00

表3 革兰阳性菌对抗菌药物的耐药率

Tab 3 Drug resistance rates of the main gram-positive bacteria

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(n=16)	
	株数	耐药率, %
阿米卡星	4	25.00
庆大霉素	4	25.00
妥布霉素	4	25.00
青霉素	8	50.00
苯唑西林	8	50.00
阿莫西林钠克拉维酸钾	2	12.50
复方磺胺甲噁唑	2	12.50
环丙沙星	12	75.00
左氧氟沙星	14	87.50
四环素	2	12.50
红霉素	14	87.50
克林霉素	14	87.50
万古霉素	0	0
利奈唑胺	0	0
替考拉宁	0	0

3.1 病原菌分布

病原菌培养结果显示,559例患者痰液中检出病原菌307株,其中革兰阴性菌247株(80.46%),真菌43株(14.00%),革兰阳性菌17株(5.54%)。培养的主要致病菌依次为铜绿假单胞菌(33.22%)、鲍曼不动杆菌(19.54%)、嗜麦芽窄食假单胞菌(9.77%)、肺炎克雷伯菌(7.82%)、白色念珠菌(6.84%)。金黄色葡萄球菌中未发现万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺耐药株。此结果与文献报道的病原菌种类和分布基本类似^[2]。此外,559例痰液标本中检出43株真菌,这与念珠菌属广泛存在于人体的呼吸道中有关,因此提醒医师不应将痰液中培养出念珠菌属作为诊断念珠菌病的依据,避免抗真菌药的过度使用。值得注意的是,有文献^[9-11]报道,COPD患者长时间使用广谱抗菌药物或糖皮质激素、低蛋白血症均是COPD并发真菌性肺炎的独立危险因素,因此应加强对广谱抗菌药物特别是碳青霉烯类药物合理使用的监管,尽量减少同时使用碳青霉烯类与糖皮质激素,并及时纠正COPD患者的营养不良。

3.2 主要病原菌耐药率

近年来,非发酵糖革兰阴性杆菌如铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食假单胞菌已成为我国院内感染最重要的病原菌。本次药敏试验表明,铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌及嗜麦芽窄食假单胞菌对常用抗菌药物呈现高耐药、多药耐药特性。

分离最多的为铜绿假单胞菌,其对氨苄西林耐药率最高,达84.31%;其次对头孢唑林、阿莫西林钠克拉维酸钾、氨苄西林舒巴坦钠较高,均>60%;对亚胺培南及美罗培南的耐药率也分别达33.33%、37.25%。其耐药机制涉及多个方面^[6],如(1)产生 β -内酰胺酶、AmpC酶、ESBLs酶、KPC酶及金属酶等灭活酶;(2)外排系统对多种抗菌药物的有效清除;(3)外膜孔蛋白oprD2缺失及表达量下降,导致碳青霉烯类药物难以进入细菌细胞内;(4)拓扑异构酶突变,使氟喹诺酮类药物不能与酶-DNA复合物稳定结合而失去抗菌作用;(5)细菌生物被膜形成及其他因素。

鲍曼不动杆菌分离率仅次于铜绿假单胞菌,其对多数抗菌药物耐药率达50%以上,其中对氨曲南、氨苄西林、哌拉西林、阿莫西林钠克拉维酸钾的耐药率达90%;对头孢唑林、环

丙沙星、左氧氟沙星、哌拉西林钠他唑巴坦钠、氨苄西林舒巴坦钠的耐药率均达83.33%;对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别达43.33%、40.00%,可能与这2种抗菌药物在临床上的大量使用有关。这一结果与文献^[6]报道差别较大,推测与各医院抗菌药物使用的种类和数量不同,以及各医院流行的耐药型别不同有关。提示医师,若培养出鲍曼不动杆菌,应根据药敏结果选用抗菌药物。另外培养出2株全耐药鲍曼不动杆菌。嗜麦芽窄食假单胞菌的耐药性也较为严重,其仅对多黏菌素、复方磺胺甲噁唑、四环素及氯霉素耐药率 $\leq 20.00\%$,对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率达33.33%;对多黏菌素和复方磺胺甲噁唑最敏感,敏感率分别为93.33%、86.67%。

本次调查中,检出肺炎克雷伯菌24株,占7.82%,其中肺炎克雷伯菌产生ESBLs率为41.67%。近年来,由于第三代头孢菌素如头孢他啶、头孢噻肟和头孢曲松等广泛及不合理使用,产ESBLs成为肠杆菌科细菌最常见的耐药原因。文献报道,近10年来我国CTX-M型占ESBLs所有基因型的70%以上,其中CTX-M-15型为CTX-M型的主要基因型^[7],其对头孢他啶等亚氨基 β -内酰胺类抗菌药物的水解能力较强,使产ESBLs菌株仅对碳青霉烯类、头孢哌酮钠舒巴坦钠、哌拉西林钠他唑巴坦钠等保持较高的敏感性。从本次药敏试验看,未检出对亚胺培南、美罗培南、哌拉西林钠他唑巴坦钠、多黏菌素、阿米卡星耐药的肺炎克雷伯菌。因此,碳青霉烯类、哌拉西林钠他唑巴坦钠仍是目前治疗产ESBLs肺炎克雷伯菌所致AECOPD的最为有效和可靠的抗菌药物。

在检测的247例革兰阴性菌中,还检出阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、黏质沙雷菌、鲁氏不动杆菌、栖稻黄色单胞菌及粪产碱杆菌等。其中,阴沟肠杆菌占2.61%。药敏试验结果显示,阴沟肠杆菌对头孢唑林、氨苄西林的耐药率均为62.50%,头孢他啶的耐药率为50%,这与阴沟肠杆菌易产生AmpC酶、ESBLs酶有关^[8],而亚胺培南、美罗培南的敏感率仍达100%。此外,黏质沙雷菌对头孢唑林、氨苄西林的耐药率达100%,与文献^[9]报道一致,可能与ESBLs酶和诱导型 β -内酰胺酶有关。

革兰阳性菌中以金黄色葡萄球菌为主,占94.12%,其中MRSA的比例达50.00%。研究表明,我国MRSA多属SCC mec III型,也有I型和II型,对 β -内酰胺类、氟喹诺酮类、大环内酯类及林可酰胺类均表现高度耐药^[10]。本次调查分离的MRSA对左氧氟沙星、红霉素及克林霉素的耐药率达100%,对阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、阿莫西林钠克拉维酸钾、四环素、复方磺胺甲噁唑的耐药率均低于30.00%。未发现耐万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁的菌株。

综上所述,AECOPD患者感染病原菌以革兰阴性菌为主,且铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌对多种抗菌药物呈高水平耐药、多药耐药特点,革兰阳性菌以金黄色葡萄球菌为主,其中MRSA检出率达50.00%。因此,临床应重视微生物标本的送检,结合病原菌及耐药性、患者个体情况等制订合理的抗感染方案,并采取有效的防控措施以遏制耐药菌株的播散。

参考文献

- [1] Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype?[J]. *Respir Med*, 2013,107(1):10.
- [2] 陈康中,陈德钊,兰德权.老年慢性阻塞性肺疾病的病原菌构成及耐药性分析[J]. *中国药房*,2011,22(18):1681.

舟山地区耐亚胺培南铜绿假单胞菌耐药特征及感染危险因素分析

孙春雷*, 干朝晖, 姚宝锋(舟山市普陀区人民医院重症医学科, 浙江 舟山 316100)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1061-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.16

摘要 目的:为临床控制耐亚胺培南铜绿假单胞菌感染提供参考依据。方法:选择2013年2月—2014年2月舟山地区3家三级医院感染耐亚胺培南铜绿假单胞菌的患者114例,从其临床标本中分离出铜绿假单胞菌共计114株,分析菌株耐药特征及产碳青霉烯酶基因多样性;感染危险因素分析以同期住院的对亚胺培南敏感的铜绿假单胞菌感染的101例患者作为对照组,通过单因素及Logistic多因素回归分析,探讨耐亚胺培南铜绿假单胞菌感染的危险因素。结果:114株铜绿假单胞菌均对多黏菌素B敏感,对其他9种抗菌药物均有不同程度耐药;其产碳青霉烯酶基因携带情况以IMP、VIM基因为主。长时间住院、机械通气、之前使用过亚胺培南及早期联合应用抗菌药物是耐亚胺培南铜绿假单胞菌感染危险因素。结论:舟山地区耐亚胺培南铜绿假单胞菌耐药现象较为严重,避免长时间住院、早期联合应用抗菌药物等可降低耐亚胺培南铜绿假单胞菌感染率。

关键词 亚胺培南;铜绿假单胞菌;耐药性;碳青霉烯酶;基因多态性;危险因素

Analysis of Drug Resistance Characteristics of Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and Infection Risk Factors in Zhoushan Area

SUN Chunlei, GAN Chaohui, YAO Baofeng (ICU, Zhoushan Putuo District People's Hospital, Zhejiang Zhoushan 316100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection control. METHODS: 114 patients infected with imipenem-resistant *P. aeruginosa* were selected from 3 tertiary hospitals in Zhoushan during Feb. 2013 to Feb. 2014. 114 strains of *P. aeruginosa* were isolated from clinical specimens, and drug resistance characteristics and carbapenemase-producing gene diversity were analyzed. 101 inpatients with imipenem-resistant *P. aeruginosa* infection were included in control group; univariate and multivariate Logistic regression analysis were adopted to explore the risk factors of imipenem-resistant *P. aeruginosa* infection. RESULTS: 114 strains were sensitive to polymyxin B, and had different levels of resistance to other 9 kinds of antibiotics. Carbapenemase-producing gene were mainly IMP and VIM type gene. Long-term hospitalization, mechanical ventilation, used imipenem and early combined use of antibiotics were risk factors of imipenem-resistant *P. aeruginosa* infection. CONCLUSIONS: In Zhoushan area, imipenem-resistant *P. aeruginosa* shows serious drug resistance. To avoid long-term hospitalization and early combined use of antibiotics can reduce imipenem-resistant *P. aeruginosa* infection.

KEYWORDS Imipenem; *Pseudomonas aeruginosa*; Drug resistance; Carbapenemases; Gene diversity; Risk factor

- [3] 杨中良,夏娟,杨秀云,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者并发真菌性肺炎危险因素的研究[J].中国医药导报,2014,11(27):94.
- [4] 徐丙发,张翠,秦侃,等.慢性阻塞性肺疾病患者临床营养支持的研究进展[J].中国药房,2013,24(6):556.
- [5] Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Clin Infect Dis*, 2006,43(Suppl 2):49.
- [6] 滕鸿,李岱,钱小毛,等.慢性阻塞性肺疾病患者痰培养革兰阴性菌的分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(23):5758.
- [7] 王辉,刘亚丽,陈民钧,等.2009—2010年中国六城市成

人社区获得性呼吸道感染病原菌耐药性监测[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(2):113.

- [8] 江艳,李珂,何萍.黏质沙雷菌医院感染现状及耐药性分析[J].热带医学杂志,2014,14(12):1610.
- [9] 王扬,夏丽萍,康健,等. β -内酰胺类抗菌药物对阴沟肠杆菌 AmpC 酶的诱导性研究[J].中华医院感染学杂志,2007,17(2):125.
- [10] Chen HB, Liu YD, Jiang XH, et al. Rapid change of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in a Chinese tertiary care hospital over a 15-year period[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010,54(5):1842.

(收稿日期:2015-05-29 修回日期:2015-09-30)

(编辑:晏妮)

* 主治医师。研究方向:重症医学。电话:0580-3030265。E-mail:386086098@qq.com