

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2013.06.011

· 临床研究 ·

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者下呼吸道感染病原体分布及耐药性

张盛斌¹, 黄斌¹, 郑晓璇¹, 林茂煌¹, 刘朝晖², 赵子文²

(1 中山大学附属汕头医院, 广东 汕头 515031; 2 广州医科大学附属广州市第一人民医院, 广东 广州 510180)

[摘要] **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者下呼吸道感染病原体分布及耐药情况, 为临床合理用药提供依据。**方法** 对 2011 年 1—12 月入住某院呼吸科的 200 例 AECOPD 患者进行痰培养和药敏试验, 采用 WHONET5.3 软件分析药敏结果。**结果** 200 例 AECOPD 患者, 85 例(42.50%)痰培养阳性, 检出革兰阴性(G⁻)杆菌 66 株(77.65%), 革兰阳性(G⁺)球菌 16 株(18.82%), 真菌 3 株(3.53%); 居前 6 位的病原体分别为铜绿假单胞菌(36.47%)、肺炎克雷伯菌(11.76%)、流感嗜血杆菌(10.58%)、鲍曼不动杆菌(9.41%)、肺炎链球菌(9.41%)和金黄色葡萄球菌(8.24%)。铜绿假单胞菌对多种抗菌药物的耐药性较严重, 其中对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林、头孢替坦、复方磺胺甲噁唑、呋喃妥因的耐药率达 100.00%, 对头孢曲松的耐药率高达 93.55%; 鲍曼不动杆菌对氨苄西林、头孢唑林和呋喃妥因的耐药率 >75%; 肺炎克雷伯菌对氨苄西林及呋喃妥因具有较高的耐药率(>60%); 流感嗜血杆菌对氨苄西林和复方磺胺甲噁唑的耐药率 >65%。7 株金黄色葡萄球菌中, 5 株为耐甲氧西林株。**结论** AECOPD 患者下呼吸道感染病原体以 G⁻ 杆菌为主, 且耐药较严重, 治疗时应选择对 G⁻ 杆菌敏感的抗菌药物, 同时应警惕耐药的金黄色葡萄球菌及真菌感染。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 抗药性; 微生物; 病原体; 抗菌药物; 合理用药

[中图分类号] R563.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2013)06-0435-04

Distribution and antimicrobial resistance of pathogens from lower respiratory tract infection in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

ZHANG Sheng-bin¹, HUANG Bin¹, ZHENG Xiao-xuan¹, LIN Mao-huang¹, LIU Zhao-hui², ZHAO Zi-wen² (1 Affiliated Shantou Hospital of Sun Yat-sen University, Shantou 515031, China; 2 Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution and antimicrobial resistance of pathogens from lower respiratory tract infection in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), and provide reference for the rational use of antimicrobial agents in clinic. **Methods** Sputum culture and antimicrobial susceptibility test were conducted for 200 AECOPD patients who were admitted to a respiratory disease department from January to December 2011, and antimicrobial susceptibility test results were analyzed by WHONET 5.3 software. **Results** Of 200 AECOPD patients, 85 (42.50%) had positive sputum culture, the isolation rate of gram-negative bacilli, gram-positive cocci and fungi was 77.65% (66 isolates), 18.82% (16 isolates) and 3.53% (3 isolates) respectively. The top six pathogens were *Pseudomonas aeruginosa* (36.47%), *Klebsiella pneumoniae* (11.76%), *Haemophilus influenzae* (10.58%), *Acinetobacter baumannii* (9.41%), *Streptococcus pneumoniae* (9.41%), and *Staphylococcus aureus* (8.24%). *Pseudomonas aeruginosa* had multiple antimicrobial resistance, the resistant rates to ampicillin, ampicillin/sulbactam, cefazolin, cefotetan, compound sulfamethoxazole, and nitrofurantoin were all

[收稿日期] 2013-01-17

[作者简介] 张盛斌(1979-), 男(汉族), 广东省汕头市人, 主治医师, 主要从事肺部感染性疾病和细菌耐药机制研究。

[通讯作者] 张盛斌 E-mail: shbinzhang@126.com

100.00%, to ceftriaxone was 93.55%; the resistant rates of *Acinetobacter baumannii* to ampicillin, cefazolin, and nitrofurantoin were all >75%; the resistant rates of *Klebsiella pneumoniae* to ampicillin and nitrofurantoin were both >60%; the resistant rates of *Haemophilus influenzae* to ampicillin and compound sulfamethoxazole were both >65%. Of 7 *Staphylococcus aureus* isolates, 5 were methicillin-resistant. **Conclusion** The main pathogens in AE-COPD are gram-negative bacilli, and are highly resistant to antimicrobials. Sensitive antimicrobials for gram-negative bacilli should be selected for the treatment, infection with antimicrobial resistant *Staphylococcus aureus* and fungi should be paid enough attention.

[**Key words**] chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; drug resistance, microbial; pathogen; antimicrobial agent; rational drug use

[Chin Infect Control, 2013, 12(6): 435-438]

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)急性加重期(AECOPD)是 COPD 患者的重要临床病程, 频繁的急性加重是导致疾病进行性发展的重要因素, 也是 COPD 患者住院和死亡的重要原因。感染是引起 AECOPD 的一个重要原因^[1]。近年来, 由于反复感染后频繁使用抗菌药物、家庭氧疗及机械通气等治疗的普及, AE-COPD 患者呼吸道病原菌菌谱发生了很大变化, 细菌耐药现象较严重。本研究探讨汕头地区 AE-COPD 患者下呼吸道感染病原学分布及其耐药性, 以指导临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2011 年 1—12 月入住本院呼吸科的 AECOPD 患者 200 例, 其中男性 179 例, 女性 21 例; 年龄 61~91 岁; 平均病程 17 年, 所有患者均符合中华医学会呼吸病学分会 2007 年修订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中的诊断标准^[1]。患者既往反复使用过第三或四代头孢菌素、喹诺酮类、含酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类抗菌药物和肾上腺糖皮质激素。入院时胸片检查, 其中合并肺部炎症 96 例, 肺纹理增多 104 例。根据肺功能 FEV₁% 预计值, 将 AECOPD 患者分为 4 组: A 组(轻度)31 例, 占 15.50%; B 组(中度)49 例, 占 24.50%; C 组(重度)66 例, 占 33.00%; D 组(非常重度)54 例, 占 27.00%。入院初期送痰标本做痰培养及药敏试验。

1.2 标本采集及检测方法 患者晨起后刷牙, 用生理盐水反复漱口后, 用力深咳嗽, 弃去第 1 口痰, 留第 2 口痰于无菌器皿中, 1 h 内接种; 少数患者经纤维支气管镜取深部痰做培养。所有标本经过镜检筛选, 行革兰染色涂片, 低倍镜观察, 每个视野中的鳞状上皮细胞 <10 个及多核白细胞 >25 个的标本为合格痰标本。将合格痰标本接种于血培养平皿、

巧克力平皿和麦康凯平皿中, 置于 37℃ 环境培养 24~48 h, 对优势菌进行分离纯化, 采用法国生物梅里埃公司 Vitek-2 全自动分析仪进行菌种鉴定和药敏试验。根据文献^[2]确定病原菌标准: (1) 连续 2 d 痰培养为同一优势菌(菌落计数 ≥ 10⁵ CFU/mL); (2) 一次痰标本中菌落计数 ≥ 10⁷ CFU/mL。

1.3 统计分析 采用 WHONET 5.3 软件分析药敏结果。

2 结果

2.1 病原体分布 200 例 AECOPD 患者, 85 例(42.50%)痰培养阳性, 检出革兰阴性(G⁻)杆菌 66 株(77.65%), 革兰阳性(G⁺)球菌 16 株(18.82%), 真菌 3 株(3.53%)。详见表 1。

表 1 AECOPD 患者痰培养病原体分布

Table 1 Distribution of pathogens isolated from sputum of patients with AECOPD

病原体	株数	构成比(%)
G⁻ 杆菌		
铜绿假单胞菌	31	36.47
肺炎克雷伯菌	10	11.76
流感嗜血杆菌	9	10.58
鲍曼不动杆菌	8	9.41
大肠埃希菌	3	3.53
洋葱假单胞菌	1	1.18
柠檬酸杆菌	1	1.18
嗜麦芽窄食单胞菌	1	1.18
琼氏不动杆菌	1	1.18
阴沟肠杆菌	1	1.18
G⁺ 球菌		
肺炎链球菌	8	9.41
非耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	2	2.35
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)	5	5.88
溶血葡萄球菌	1	1.18
真菌		
白假丝酵母菌	3	3.53
合计	85	100.00

2.2 药敏结果

2.2.1 主要 G⁻ 杆菌耐药性 铜绿假单胞菌对多种抗菌药物的耐药性较严重;鲍曼不动杆菌也对多种抗菌药物具有较高的耐药性;肺炎克雷伯菌对氨

苄西林及呋喃妥因具有较高的耐药性;流感嗜血杆菌对氨苄西林和复方磺胺甲噁唑具有较高的耐药性。见表 2。

表 2 主要 G⁻ 杆菌的耐药率(%)

Table 2 Antimicrobial resistance rates of major gram-negative bacilli(%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌(n=31)	肺炎克雷伯菌(n=10)	流感嗜血杆菌(n=9)	鲍曼不动杆菌(n=8)
氨苄西林	100.00	90.00	66.67	87.50
氨苄西林/舒巴坦	100.00	30.00	0.00	37.50
头孢唑林	100.00	30.00	0.00	75.00
头孢替坦	100.00	30.00	0.00	62.50
氨曲南	38.71	10.00	0.00	62.50
头孢他啶	22.58	10.00	0.00	25.00
头孢曲松	93.55	10.00	0.00	62.50
哌拉西林/他唑巴坦	22.58	10.00	0.00	12.50
头孢吡肟	22.58	0.00	0.00	12.50
亚胺培南	12.90	0.00	0.00	0.00
环丙沙星	16.13	10.00	0.00	12.50
左氧氟沙星	16.13	10.00	0.00	12.50
庆大霉素	29.03	10.00	0.00	37.50
阿米卡星	19.35	0.00	0.00	0.00
妥布霉素	16.13	0.00	0.00	25.00
美罗培南	12.90	0.00	0.00	0.00
复方磺胺甲噁唑	100.00	10.00	77.78	37.50
呋喃妥因	100.00	60.00	0.00	87.50

2.2.2 主要 G⁺ 球菌耐药性 肺炎链球菌对红霉素、克林霉素和四环素的耐药率分别为 87.50%、50.00%和 75.00%。7 株金黄色葡萄球菌中有 5 株为 MRSA,对红霉素、克林霉素和四环素的耐药率分别为 80.00%、80.00%和 60.00%;对喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星和莫西沙星)的耐药率为 40.00%。

3 讨论

AECOPD 可降低 COPD 患者生活质量,使症状加重、肺功能恶化、死亡率增加,加重社会经济负担。研究^[3]认为,50%~70%的 AECOPD 是由呼吸道感染引起,包括细菌、病毒和非典型病原体等^[4]。既往认为最常见的致病菌为流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和肺炎链球菌;但近年来,致病菌已发生了较大的变化^[5]。随着患者肺功能损害逐渐加重,病原体种类也发生明显变化。BODE 指数作为对 COPD 患者体重指数(B)、气流阻塞程度(O)、呼吸困难(D)及运动能力(E)的综合性评价指标,其值越高,G⁻ 杆菌和真菌的检出率也越高^[6]。了解 AECOPD 患者常见病原体种类,选择合理的抗菌药物已成为

指导临床工作的重要内容。

本研究中 200 例 AECOPD 患者,胸片发现合并肺部炎症者 96 例(48.00%),而下呼吸道病原体检出率为 42.50%,低于有关文献^[7]报道的 54.30%。这从另一方面说明病毒或非典型病原体可能在 AECOPD 中占有重要地位。本组检出的病原体以 G⁻ 杆菌(66 株,占 77.65%)为主,其中铜绿假单胞菌检出率最高,与文献^[8]报道相近。其原因可能为:(1)COPD 患者大多为老年人,长期反复住院,肺功能较差(重度以上占 60%),病情重,机体抵抗力低下;(2)长期使用多种抗菌药物、肾上腺皮质激素和机械通气;(3)铜绿假单胞菌广泛存在于病房及环境中,本身具有鞭毛和黏多糖,对呼吸道黏膜上皮黏附性较强。检出 G⁺ 球菌 16 株(18.82%),以肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌为主。G⁺ 球菌感染率较低的原因可能为:(1)患者在院外不同程度不规则地使用过抗菌药物,不能反映真实情况;(2)由于经济、生活环境、医疗条件、地域及常用抗菌药物种类等差异,病原体分布也有不同。真菌占 3.53%,均为白假丝酵母菌,低于文献^[9]报道的 14.02%。这可能与传统痰培养真菌阳性率低下^[10]有关。血液标本真菌细胞壁成分曲霉菌半乳糖甘露聚糖抗原

(GM)和 1,3- β -D 葡聚糖抗原(G 试验)检测是诊断真菌感染的微生物学依据之一,其敏感性和特异性均 $>80\%$ ^[11],明显高于传统痰培养,但本院尚未引进这两项技术。由于 AECOPD 患者多为老年人,大多伴有慢性基础疾病,机体免疫力低下,反复多次住院,频繁使用大剂量广谱抗菌药物,加上不规则使用肾上腺糖皮质激素致免疫功能受到抑制,正常定植于咽部的真菌得以蔓延,导致下呼吸道真菌感染增加,因此,在治疗 AECOPD 过程中要高度警惕真菌感染。

本组检出的 G⁻ 杆菌具有较高的多重耐药性,尤以铜绿假单胞菌为甚,其对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林、头孢替坦、复方磺胺甲噁唑、呋喃妥因的耐药率均达 100.00%,对头孢曲松的耐药率也高达 93.55%。G⁻ 杆菌对碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南)、含酶抑制剂抗生素(哌拉西林/他唑巴坦)、第四代头孢菌素(头孢吡肟)、喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星)、头孢他啶和阿米卡星较为敏感。虽然 G⁺ 球菌所占比例不高,但 7 例金黄色葡萄球菌感染的患者中有 5 例为 MRSA 感染,其对红霉素、克林霉素、四环素和喹诺酮类药物具有极高的耐药性。由此可见,AECOPD 患者下呼吸道分离的病原体耐药性较为严重,令人担忧。细菌产生耐药的重要原因除了产生 β -内酰胺酶或超广谱 β -内酰胺酶,或外膜通透性改变等外,可能还与以下因素有关:(1)滥用第三、四代头孢菌素及喹诺酮类药物,诱导细菌耐药;(2)患者病程长,长期、反复、多次住院并使用广谱、高效抗菌药物等,导致耐药株增加。目前提倡以回复突变为理论依据的循环使用抗菌药物的方法,根据细菌耐药动态和发展趋势,有计划地将抗菌药物分批、分期地交替使用^[12],对防治细菌耐药性可能是一项具有重要意义的措施;同时,应加强细菌耐药性监测,为临床合理使用抗菌药物提供依据。

综上所述,本院 AECOPD 患者感染的病原体主要为 G⁻ 杆菌,且耐药较严重,治疗时应选择对

G⁻ 杆菌敏感的抗菌药物,同时应警惕 MRSA 及真菌感染。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(3): 254-261.
- [2] 侯显明, 刘德云. 经口痰菌定量培养和经气管穿刺吸引痰菌培养的结果判定[J]. 中华内科杂志, 1984, 23(9): 537-539.
- [3] Erkan L, Uzun O, Findik S, *et al.* Role of bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2008, 3(3): 463-467.
- [4] 柳涛, 蔡柏嵩. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011 年修订版)介绍[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(1): 1-12.
- [5] 康怡, 赖国祥, 柳德灵. 慢性阻塞性肺疾病与细菌感染[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(3): 298-300.
- [6] 许健英, 李筱妍, 杜永成, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期病原学与肺功能关系的研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2007, 6(2): 88-92.
- [7] 杨生岳, 贺颀, 冯恩志, 等. 高原地区慢性阻塞性肺疾病合并肺心病急性加重期患者下呼吸道感染的病原菌分布特点及耐药性分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(1): 209-211.
- [8] 潘慧琼, 沈辉. 医院下呼吸道感染患者病原菌分布与耐药性变化[J]. 中国感染控制杂志, 2010, 9(4): 269-271.
- [9] 徐平, 宋卫东, 刘媛媛, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性细菌性加重患者病原菌分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(2): 108-111.
- [10] Khan Z U, Ahmad S, Theyyathel A M. Detection of *Aspergillus fumigatus*-specific DNA, (1-3)- β -D-glucan and galactomannan in serum and bronchoalveolar lavage specimens of experimentally infected rats[J]. Mycoses, 2008, 51(2): 129-135.
- [11] 朱小敏, 周新, 蔡逸婷, 等. 血清半乳甘露聚糖检测对器官移植术后侵袭性肺曲霉病的诊断价值[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2005, 5(4): 215-217.
- [12] 刘朝晖. 临床肺部感染病学[M]. 广州: 广东科技出版社, 2010: 111-114.

(上接第 465 页)

[参 考 文 献]

- [1] 孙景怡, 缪静波, 金艳, 等. 不同等级医院护士职业暴露安全防护相关情况的调查[J]. 解放军护理杂志, 2009, 26(2): 16-19.
- [2] 徐秀华. 临床医院感染学[M]. 修订版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2005: 710.
- [3] 李映兰, 李丽. 临床护士针刺伤调查及职业安全管理探讨[J]. 护理学杂志, 2006, 21(2): 52-54.
- [4] 许慧琼, 潘晓平. 医务人员职业防护现状调查及对策分析[J]. 现代预防医学, 2010, 37(1): 29-31.
- [5] 吴建文, 蔡若叶, 李学勤. 新加坡国立大学医院手术预防血源性传播疾病的管理[J]. 中华护理杂志, 2004, 39(11): 872-873.
- [6] 江智霞, 张咏梅, 酒井顺子, 等. 医疗锐器容器放置位置对其易接性和易见性的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(5): 690-692.