

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2017.08.008

· 论 著 ·

鄂尔多斯地区导致患者慢性阻塞性肺疾病急性加重的病原菌研究

郭 玉¹, 贺连坤¹, 姜大伟¹, 张志芳²

(1 鄂尔多斯市中心医院, 内蒙古 鄂尔多斯 017000; 2 鄂尔多斯市中医医院, 内蒙古 鄂尔多斯 017000)

[摘 要] 目的 了解鄂尔多斯地区慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者的病原菌分布及耐药情况, 为该地区临床合理应用抗菌药物提供理论依据。方法 对该地区 2013—2015 年 372 例 AECOPD 患者的痰培养及药敏结果进行分析, 评估患者出现急性加重期前的生活质量。结果 372 例患者共分离病原菌 296 株, 其中革兰阴性菌 252 株(85.14%), 主要包括铜绿假单胞菌(58 株, 19.59%)、肺炎克雷伯菌(51 株, 17.23%)、鲍曼不动杆菌(50 株, 16.89%)、嗜麦芽窄食单胞菌(22 株, 7.43%)、大肠埃希菌(19 株, 6.42%)、阴沟肠杆菌(16 株, 5.41%); 真菌 27 株(9.12%), 以白假丝酵母菌(19 株, 6.42%)为主; 革兰阳性菌 17 株(5.74%), 以金黄色葡萄球菌为主。其中 CAT 评分 ≥ 10 分的患者分离铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌所占比例高于 CAT 评分 < 10 分的患者。结论 AECOPD 患者的致病菌仍以革兰阴性菌为主, 加重期前 CAT 评分可能与其出现急性加重时的致病菌有关。[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 生活质量; 致病菌; 药敏试验 [中图分类号] R563 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2017)08-0726-04

Pathogens resulting in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients in Ordos area

GUO Yu¹, HE Lian-shen¹, JIANG Da-wei¹, ZHANG Zhi-fang² (1 Ordos Central Hospital, Ordos 017000, China; 2 Ordos Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ordos 017000, China)

[Abstract] Objective To understand the distribution and antimicrobial resistance of pathogens isolated from patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD) in Ordos area, so as to provide guidance for rational antimicrobial use. Methods Sputum culture and antimicrobial susceptibility testing results of 372 patients with AECOPD in Ordos area in 2013-2015 were analyzed, and the quality of life before acute exacerbation was assessed. Results A total of 296 strains of pathogens were isolated from 372 patients, 252(85.14%) of which were gram-negative bacteria, the major were *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 58$, 19.59%), *Klebsiella pneumoniae* ($n = 51$, 17.23%), *Acinetobacter baumannii* ($n = 50$, 16.89%), *Stenotrophomonas maltophilia* ($n = 22$, 7.43%), *Escherichia coli* ($n = 19$, 6.42%), and *Enterobacter cloacae* ($n = 16$, 5.41%); 27(9.12%) were fungi, the major was *Candida albicans* ($n = 19$, 6.42%); 17(5.74%) were gram-positive bacteria, the predominant species was *Staphylococcus aureus*. Patients with CAT (COPD assement test) score ≥ 10 had higher proportion of isolating *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* than those with CAT score < 10. Conclusion The main pathogens from patients with AECOPD are gram-negative strains, CAT score prior to exacerbation may be related to the emergence of pathogens at AECOPD. [Key words] chronic obstructive pulmonary disease; quality of life; pathogen; antimicrobial susceptibility testing [Chin J Infect Control, 2017, 16(8): 726-729]

[收稿日期] 2016-06-20
[作者简介] 郭玉(1980-), 男(汉族), 内蒙古乌兰察布市人, 主治医师, 主要从事慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘诊断、治疗及长期管理研究。
[通信作者] 郭玉 E-mail:nobgem@sina.com

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是一种以气流受限为特征的疾病,其发病率及病死率均较高,专家预测到 2020 年 COPD 将位居全球死亡原因的第 3 位^[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是 COPD 患者死亡的重要原因,并且对 COPD 患者的生活质量有严重危害,同时明显增加社会经济负担。呼吸道感染是引起 COPD 急性加重最常见的原因^[2],根据本地区常见病原菌及药敏情况给予及时有效地抗感染治疗可以明显改善患者预后。然而,目前尚未有鄂尔多斯地区近期 AECOPD 患者致病菌及耐药情况报道,因此,我们对本地区 AECOPD 患者致病菌及其药敏情况、以及致病菌与稳定期 COPD 评估测试的关系进行分析,以期为指导临床治疗提供科学的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 分析鄂尔多斯市中心医院及鄂尔多斯市中医医院 2013 年 10 月—2015 年 3 月共 372 例 AECOPD 患者的痰培养及药敏情况,其中 296 例患者培养结果阳性,男性 171 例,女性 125 例,年龄 52~83 岁,平均年龄 70.4 岁。COPD 稳定期及急性加重期诊断标准参照中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[3]。排除合并有冠心病、严重心功能不全、肝肾功能不全等严重疾病患者。

1.2 痰培养及药敏试验方法 痰标本的留取、接种、分离等操作严格遵循《全国临床检验操作规程》。痰标本要求患者刷牙(不用牙膏)或漱口(漱口至少 3 次)后立即进行,同时教患者深咳,收集从下呼吸道深咳出的痰,弃去第 1 口痰,留第 2 口痰于专用清洁痰盒内,并在 1 h 内接种;不能配合的特殊患者用无菌吸痰管吸取呼吸道深部分泌物。尽量在使用抗菌药物前留取痰标本,并多次取晨痰送检。

痰涂片结果要求上皮细胞≤10 个/低倍视野,白细胞≥25 个/低倍视野,或两者之比<1:2.5。如果连续两次以上培养出同一细菌即确定为致病菌,致病菌按统一的方案进行药物敏感试验。菌株鉴定采用法国生物梅里埃公司全自动微生物 VITEK-32 系统及其配套的鉴定卡鉴定。药敏试验采用全自动微生物分析系统及其配套的药敏卡进行

体外药敏试验,同时结合纸片扩散法(K-B 法)。结果判读参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)抗微生物药物敏感性试验执行标准(第十六版)^[4]。

1.3 COPD 分组 COPD 评估测试(COPD assessment test, CAT)问卷参照相关文献^[5]评价所有 COPD 患者稳定期的生活质量。根据患者 CAT 评分将 COPD 分为病情较轻的 A 组(CAT<10 分)和病情较重 B 组(CAT≥10 分)。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 15.0 统计软件进行分析,计数资料用率表示,率的比较采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 痰培养结果 296 例患者痰培养结果阳性,分离病原菌 296 株,主要为革兰阴性杆菌,包括铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等;其次为真菌,以白假丝酵母菌为主;革兰阳性球菌最少,以金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌为主。见表 1。

表 1 AECOPD 患者痰培养分离病原菌情况
Table 1 Pathogens isolated from sputum culture of patients with AECOPD

病原菌	株数	构成比(%)
革兰阳性球菌	17	5.74
金黄色葡萄球菌	8	2.70
肺炎链球菌	7	2.36
溶血葡萄球菌	1	0.34
屎肠球菌	1	0.34
革兰阴性杆菌	252	85.14
铜绿假单胞菌	58	19.59
肺炎克雷伯菌	51	17.23
鲍曼不动杆菌	50	16.89
嗜麦芽窄食单胞菌	22	7.43
大肠埃希菌	19	6.42
阴沟肠杆菌	16	5.41
黏质沙雷菌	15	5.07
产酸克雷伯菌	15	5.07
弗氏柠檬酸杆菌	6	2.03
真菌	27	9.12
白假丝酵母菌	19	6.42
热带假丝酵母菌	5	1.69
黑曲霉菌	2	0.67
黄曲霉菌	1	0.34
合计	296	100.00

2.2 病原菌耐药情况 革兰阳性球菌中,金黄色葡萄球菌对青霉素、红霉素耐药率为 100%;对其他抗菌药物分别有不同程度耐药,其耐药率分别为苯唑

西林 45.45%，复方磺胺甲噁唑 27.27%，环丙沙星 45.45%，克林霉素 90.91%，利福平 18.18%，莫西沙星 36.36%，庆大霉素 36.36%，四环素 63.64%，左氧氟沙星 45.45%；尚未培养出对替甲环素、万古霉素、利奈唑胺、呋喃妥因耐药的金黄色葡萄球菌。肺炎链球菌对红霉素、青霉素、克林霉素、复方磺胺甲噁唑、四环素全部耐药，耐药率为 100%；对阿莫西林、头孢曲松的耐药率分别为 28.57%、14.29%；对左氧氟沙星、莫西沙星、万古霉素、利奈唑胺、厄他培南均全部敏感。革兰阴性杆菌对多种抗菌药物显示较高的耐药率，耐药率相对较高的细菌为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌，耐药情况见表 2，嗜麦芽窄食单胞菌对复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星、米诺环素的耐药率分别为 6.67%、30.00%、26.67%。白假丝酵母菌对氟康唑耐药率相对较低，为 2.94%。

表 2 AECOPD 患者痰培养分离主要革兰阴性杆菌对抗菌药物的耐药率(%)

Table 2 Antimicrobial resistance rates of the main gram-negative bacilli isolated from sputum culture of patients with AECOPD(%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌 (n=58)	肺炎克雷伯菌 (n=51)	鲍曼不动杆菌 (n=50)	大肠埃希菌 (n=19)	阴沟肠杆菌 (n=16)
氨苄西林	—	—	—	100.00	—
阿莫西林/克拉维酸	—	9.80	—	10.53	—
氨苄西林/舒巴坦	—	11.76	72.00	57.89	—
哌拉西林	15.52	21.57	22.00	100.00	6.25
哌拉西林/他唑巴坦	10.34	0.00	0.00	0.00	0.00
头孢呋辛	—	13.73	—	100.00	6.25
头孢曲松	—	19.61	—	89.47	6.25
头孢他啶	27.59	9.80	84.00	42.11	6.25
头孢吡肟	27.59	3.92	84.00	21.05	6.25
氨曲南	53.45	11.76	—	52.63	6.25
亚胺培南	41.38	1.96	84.00	0.00	0.00
美罗培南	36.21	3.92	82.00	0.00	0.00
阿米卡星	6.90	5.88	68.00	5.26	0.00
替加环素	—	3.92	0.00	0.00	0.00
环丙沙星	25.80	11.76	86.00	89.47	6.25
左氧氟沙星	18.97	9.80	48.00	89.47	6.25
复方磺胺甲噁唑	—	17.65	36.00	63.16	6.25

—:未检测；—:天然耐药

2.3 CAT 不同组患者痰培养结果 其中 A 组(CAT<10 分)139 例,B 组(CAT≥10 分)157 例,分离的常见病原菌见表 3。结果显示,病情较重的 B 组中铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌所占比例高于 A 组。

表 3 CAT 不同组患者痰培养病原菌情况[株(%)]

Table 3 Pathogens isolated from sputum culture of patients with different CAT groups(No. of isolates[%])

组别	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	白假丝酵母菌	肺炎链球菌	其他
A 组 (n=139)	18(12.95)	17(12.23)	7(5.03)	5(3.60)	92(66.19)
B 组 (n=157)	40(25.48)	33(21.02)	12(7.64)	2(1.27)	70(44.59)

3 讨论

COPD 发病率及病死率均很高,尤其是在我国北方地区。AECOPD 严重影响患者生活质量,同时加重社会经济负担。研究^[6]显示,约 80% 的 COPD 急性加重是由感染引起,但是普遍观点认为其原因是多元性的,可能与空气污染、病毒感染、细菌感染有关,或继发于细菌感染^[7]。由于痰培养需 48~72 h 后才能出结果,因此,若能够获得本地区引起 AECOPD 的细菌分布及耐药情况对于经验性抗感染治疗具有重要意义。国外 AECOPD 主要以流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌感染为主。本组研究结果显示,AECOPD 痰培养主要以革兰阴性杆菌为主,与部分文献^[8-10]报道一致,但铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌所占比例较高,与相关报道又有所不同^[9,11]。值得注意的是,本研究中白假丝酵母菌及鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌所占比例相对较高,可能除了与疾病本身有关外,与患者长期不规范运用抗菌药物、糖皮质激素等药物有关^[12]。

本地区 AECOPD 患者的培养结果主要致病菌为铜绿假单胞菌,对阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星、头孢他啶、头孢吡肟耐药率相对较低,如果考虑患者有感染铜绿假单胞菌的可能,可以优先选择上述相对敏感药物。肺炎克雷伯菌总体耐药率不高,分离菌株对哌拉西林/他唑巴坦全部敏感,其次为亚胺培南(1.96%)、美罗培南(3.92%)、头孢吡肟(3.92%)、替加环素(3.92%)、头孢他啶(9.80%)、左氧氟沙星(9.80%)、阿莫西林/克拉维酸(9.80%),根据患者具体情况可以选择使用。本研究显示,鲍曼不动杆菌所占比例较高,可能与患者长期应用抗菌药物,在家接受呼吸机、氧疗等家庭诊疗和护理有关。需要引起医务工作者和医院感染监控管理工作高度重视的是,鲍曼不动杆菌具有强

大的获得耐药性和克隆传播的能力,容易导致多重耐药、广泛耐药、全耐药菌流行。鲍曼不动杆菌药敏结果显示,对替加环素均敏感,但因其价格昂贵,限制了使用;其次鲍曼不动杆菌耐药率相对较低的有左氧氟沙星(48.00%)、复方磺胺甲噁唑(36.00%)、阿米卡星(68.00%)。本研究未获得头孢哌酮/舒巴坦、多粘菌素 E 的相关数据,而有研究显示,鲍曼不动杆菌对多粘菌素 E 耐药率较低,为 10.8%^[13]。2010 年中国 CHINET 监测数据显示,不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦耐药率为 30.7%,对米诺环素为 31.2%^[14]。临床医生可以结合痰培养结果给予针对性抗感染治疗,必要时联合使用多种抗菌药物。笔者在临床中发现有几例药敏结果显示全耐药鲍曼不动杆菌感染的患者,在给予哌拉西林/舒巴坦联合米诺环素抗感染治疗后,取得满意治疗效果。大肠埃希菌对哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南、替加环素、头孢吡肟、阿米卡星耐药率相对较低,临床医生可以考虑选择使用耐药率相对较低的药物经验性治疗。

许建英等^[15] 研究显示,AECOPD 患者感染细菌的种类与患者肺功能有关,但由于多种原因,相当一部分患者近期未做或不适合做肺功能检测。本组结果显示,AECOPD 患者感染常见致病菌种类与 CAT 评分有一定关联,在病情较重组患者中铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、白假丝酵母菌所占比例较高,在病情较轻组患者中肺炎链球菌所占比例较高。CAT 是一种便捷快速自测的方法,因此,对于经验性用药有一定参考价值。如果可以增加样本量,可能提供更有价值的信息。

总之,本地区 AECOPD 感染致病菌主要以革兰阴性杆菌为主,尤其是铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌。CAT 评分与致病菌种类有一定关联。运用 CAT 结合既往痰培养结果可以为经验性抗感染治疗提供参考依据。

[参 考 文 献]

[1] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive

pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4): 347-365.

[2] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014 年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(1): 1-11.

[3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.

[4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing supplement[S]. M100-S16, CLSI, 2006.

[5] Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD assessment test[J]. Eur Respir J, 2009, 34(3): 648-654.

[6] 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗菌治疗论坛专家组. “慢性阻塞性肺疾病诊治指南”中急性加重抗菌治疗的地位[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(9): 712-714.

[7] Mackay AJ, Hurst JR. COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2013, 33(1): 95-115.

[8] Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2008, 359(22): 2355-2365.

[9] 李伟, 张肄鹏. 慢性阻塞性肺疾病并发肺部感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(3): 374-375.

[10] 张盛斌, 黄斌, 郑晓璇, 等. 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[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(6): 435-438.

[11] 林永平, 陈健. 106 例慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染病原分析与治疗策略[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(5): 351-353.

[12] 吴巧珍, 吴文英, 倪晓艳, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病继发肺真菌病的危险因素研究[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(1): 27-30.

[13] Zhou H, Yang Q, Yu YS, et al. Clonal spread of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* among different cities of China[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(12): 4054-4057.

[14] 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]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85.

[15] 许建英, 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.

(本文编辑:孟秀娟)