

本文引用:邹莹,李少杰,蒋勇前,黄兰花.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者痰病原菌分布及耐药性分析[J].湖南中医药大学学报,2017,37(11):1272-1276.

# 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者痰病原菌分布及耐药性分析

邹莹<sup>1</sup>,李少杰<sup>2\*</sup>,蒋勇前<sup>2</sup>,黄兰花<sup>1</sup>

(1.暨南大学附属珠海医院呼吸内科,广东 珠海 519000;2.珠海市第二人民医院呼吸内科,广东 珠海 519000)

**〔摘要〕**目的 分析本院慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AE-COPD)患者痰菌分布及耐药特点,更好的指导早期临床用药。**方法** 采集2014年8月到2016年7月本院呼吸病房的613例行痰培养的AECOPD患者的临床资料及痰培养结果,分析其痰菌分布及耐药特点。**结果** 送检痰标本共检出病菌406株,其中革兰阴性菌、真菌、革兰阳性菌各247株(60.8%)、103株(25.4%)、56株(13.8%),常见的病菌包括铜绿假单胞菌(17.0%)、白假丝酵母菌(12.8%)、金黄色葡萄球菌(9.9%)、鲍氏/溶血不动杆菌(8.1%)、肺炎克雷伯菌(7.9%)、大肠埃希氏菌(6.9%)、嗜麦芽窄食单胞菌(6.9%)。大肠埃希氏菌及肺炎克雷伯杆菌产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)阳性率分别为71.4%和34.4%,二者对大部分抗生素有不同程度耐药,铜绿假单胞菌、鲍氏/溶血不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌耐药率均较高。**结论** 革兰阴性杆菌为AECOPD患者痰培养的主要菌群,总体耐药性高,结合当地病菌分布及耐药特点选用抗菌药物尤为重要。

**〔关键词〕** 慢性阻塞性肺疾病;急性加重;病原菌;耐药性

**〔中图分类号〕**R372 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.11.025

## Analysis of Distribution and Drug Resistance of Pathogens in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZOU Ying<sup>1</sup>, LI Shaojie<sup>2\*</sup>, JIANG Yongqian<sup>2</sup>, HUANG Lanhua<sup>1</sup>

(1. Department of Respiratory Medicine, Zhuhai Hospital Affiliated to Jinan University, Zhuhai, Guangdong 519000, China; 2. Department of Respiratory Medicine, the Second People's Hospital of Zhuhai, Zhuhai, Guangdong 519000, China)

**〔Abstract〕 Objective** To analyze the distribution and drug resistance of pathogens in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), so as to guide the early clinical drug use better. **Methods** The clinical data of pathogens of 613 AECOPD patients who had received sputum culture examinations in the Department of Respiratory of our hospital from August 2014 to July 2016 were selected, and their distribution and drug resistance were analyzed. **Results** Totally, 406 strains of pathogenic bacteria were obtained, among which gram-negative bacteria, fungi, gram-positive bacteria were 247 (60.8%), 103 (25.4%) and 56 (13.8%) strains. The most common bacteria were *Pseudomonas aeruginosa* (17.0%), *Candida albicans* (12.8%), *Staphylococcus aureus* (9.9%), *Acinetobacter baumannii/hemolytic* (8.1%), *Klebsiella pneumonia* (7.9%), *Escherichia coli* (6.9%), *Stenotrophomonas maltophilia* (6.9%). The ratio of producing extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* were 71.4% and 34.4%, respectively, and both of them had different resistance to many kinds of antibiotics. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii/hemolytic*, *Stenotrophomonas maltophilia*

**〔收稿日期〕**2016-11-30

**〔基金项目〕**珠海市卫生局医学科研项目(2013054)。

**〔作者简介〕**邹莹,女,在读硕士研究生,主要从事呼吸内科方向研究。

**〔通讯作者〕**\*李少杰,男,主任医师,E-mail:13926922736@139.com。

showed high resistance to many kinds of antibiotics. **Conclusion** Gram-negative bacteria was the main pathogenic bacteria for infection in AECOPD patients with high frequency of drug resistance, considering the local distribution and drug resistance of pathogens to select antibiotic was particularly important.

[**Keywords**] chronic obstructive pulmonary disease; exacerbation; pathogenic bacteria; drug resistance

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种表现为持续性气流受限并进行性加重的慢性气道炎症性疾病<sup>[1]</sup>, 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 会导致肺功能急剧下降, 增加该病的致残率及病死率, 下呼吸道感染特别是细菌感染是 AECOPD 的主要诱因<sup>[2]</sup>, 因此抗生素的合理选用在 AECOPD 治疗上起着举足轻重的作用。此次将对本院 AECOPD 患者的病原菌分布及耐药现状进行报道总结, 为更好的选用抗菌药物提供临床借鉴。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2014 年 8 月至 2016 年 7 月本院呼吸内科住院行痰培养的 AECOPD 患者共 613 人, 其中男 466 例, 女 147 例, 年龄 45~103 岁, 平均年龄  $(74.7 \pm 9.2)$  岁。纳入标准: 患者均符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)<sup>[1]</sup> 中关于 COPD 的诊断标准, 且伴有咳嗽、咳痰、喘息等呼吸道症状加重并超过日常变异范围, 同时需要改变药物治疗方案。部分患者合并高血压、冠心病、糖尿病、陈旧性脑梗塞等疾病。排除标准: 合并有哮喘、支气管扩张、气胸、肺脓肿、肺癌、活动性肺结核患者。

### 1.2 方法

1.2.1 标本采集及培养 患者入院后第 2 天清晨用生理盐水漱口 3 次, 鼓励患者用力深咳, 弃去第 1 口痰并留置第 2 口痰于无菌痰杯中立即送检, 体弱或卧床无法自行咳痰的患者采用无菌吸痰管收集痰液。培养前进行革兰染色涂片检查, 以涂片光镜检查每低倍视野白细胞  $>25$  个, 鳞状上皮细胞  $<10$  个或两者比例  $<1:2.5$  为合格痰标本, 不达标者另取, 将合格标本按《全国临床检验操作规程》<sup>[3]</sup> 第 3 版的规定进行接种和培养。

1.2.2 菌种的鉴定及药敏试验 应用德国西门子 WalkAway 96 plus 微生物全自动细菌鉴定及药敏分析系统和 ATB 半自动鉴定及药敏系统鉴定病原菌种类, 结果按美国临床实验室标准化委员会 (CLSI) 2010 年版要求判定<sup>[4]</sup>。

1.2.3 质控菌株 铜绿假单胞菌 ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC25923、肺炎克雷伯杆菌 ATC700603、大肠埃希菌 ATCC25922、白假丝酵母菌 ATCC1023。

### 1.3 数据统计分析

应用 Excel 软件对所有患者临床资料进行统计及数据汇总, 采用 SPSS 13.0 统计学软件对数据进行分析, 计量资料以 " $\bar{x} \pm s$ " 表示, 计数资料以构成比 (%) 表示。

## 2 结果

### 2.1 病原菌分布及构成比

613 例行痰培养患者共分离出病原菌 406 株, 其中革兰阴性菌共 247 株 (60.8%), 以铜绿假单胞菌 (17.0%)、鲍氏/溶血不动杆菌 (8.1%)、肺炎克雷伯菌 (7.9%) 占据前三, 其次为大肠埃希菌 (6.9%) 和嗜麦芽窄食单胞菌 (6.9%); 真菌 103 株 (25.4%), 以白假丝酵母菌 (12.8%)、光滑假丝酵母菌 (5.4%) 多见; 革兰氏阳性菌 56 株 (13.8%), 以金黄色葡萄球菌 (9.9%) 及凝固酶阴性葡萄球菌 (2.7%) 多见, 详见表 1。

### 2.2 病原菌的耐药情况

大多数革兰阴性菌 (肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌) 对氨基糖苷类、 $\beta$ -内酰胺酶类抑制剂复方制剂、头孢哌酮/舒巴坦、碳青霉烯类、替加环素较敏感, 肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌对氨苄西林耐药率达 92.6%~96.9%, 二者产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶 (extended spectrum beta-lactamases, ESBLs) 阳性率分别为 34.4% 和 71.4%, 铜绿假单胞菌对头孢曲松、头孢噻肟的耐药率均超过 85%。鲍氏/溶血不动杆菌耐药情况突出, 仅对少数抗生素 (头孢哌酮/舒巴坦、左氧氟沙星、替加环素) 较敏感, 其耐碳

表1 AECOPD患者感染病原菌的构成比 (%)

病原菌	株数	构成比(%)
革兰阴性菌	247	60.8
铜绿假单胞菌	69	17.0
鲍氏/溶血不动杆菌	33	8.1
肺炎克雷伯菌	32	7.9
大肠埃希氏菌	28	6.9
嗜麦芽窄食单胞菌	28	6.9
阴沟肠杆菌	13	3.2
流感嗜血杆菌	8	2.0
洋葱伯克霍尔德菌	6	1.5
奇异变形杆菌	5	1.2
产气肠杆菌	5	1.2
洛菲不动杆菌	5	1.2
其他	15	3.7
革兰阳性菌	56	13.8
金黄色葡萄球菌	40	9.9
凝固酶阴性葡萄球菌	11	2.7
肺炎链球菌	5	1.2
真菌	103	25.4
白假丝酵母菌	52	12.8
光滑假丝酵母	22	5.4
曲霉菌	10	2.5
热带念珠菌	9	2.2
其他	10	2.5
合计	406	100.0

青霉烯类菌株阳性率为36.4%。主要革兰阳性菌对林可霉素类、大环内脂类、青霉素及头孢类、喹诺酮类、氨基糖苷类等药物表现出不同的耐药性,主要真菌中对常见抗真菌药物均较敏感,详见表2-3。

### 3 讨论

目前大多数观点认为呼吸道感染是AECOPD最常见诱因,其中下呼吸道细菌感染占40%~60%<sup>[5]</sup>。本研究中G-菌占所分离病原菌的60.8%,位居首位,主要致病菌包括铜绿假单胞菌、鲍曼/溶血不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌、嗜麦芽假单胞菌,与国内最近的文献报道类似<sup>[6-7]</sup>,说明目前G-菌已变成AECOPD患者痰培养的首要菌群,但不同研究中不同G-菌的检出情况存在一定差异。耐药性上肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌对临床常用大部分抗生素有不同程度耐药,对氨苄西林耐药率达92.6%~96.9%,大肠杆菌耐药尤为严重,对大部分抗生素耐药率 $\geq 50\%$ ,二者对阿米卡星、头孢西丁、 $\beta$ -内酰胺酶类抑制剂复方制剂、头孢哌酮/舒巴坦较敏感,未发现对碳青霉烯类及替加环素耐药菌株。肠杆菌科细

表2 主要G+菌对常用抗菌药物的耐药率 (%)

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(n=40)			凝固酶阴性葡萄球菌(n=11)		
	检测株数	耐药株数	耐药率	检测株数	耐药株数	耐药率
氨苄西林	40	40	100.0	11	11	100.0
氨苄西林/舒巴坦	40	16	40.0	11	11	100.0
头孢曲松	40	17	42.5	11	11	100.0
环丙沙星	40	13	32.5	11	6	54.5
克林霉素	40	19	47.5	11	8	72.7
红霉素	40	19	47.5	11	11	100.0
庆大霉素	40	13	32.5	11	6	54.5
呋喃妥因	32	0	0.0	11	0	0.0
青霉素	40	33	82.5	11	11	100.0
四环素	40	25	62.5	11	3	27.3
万古霉素	40	0	0.0	11	0	0.0
苯唑青霉素	40	16	40.0	11	11	100.0
达托霉素	40	0	0.0	11	0	0.0
利奈唑胺	40	0	0.0	11	0	0.0
莫西沙星	40	10	25.0	11	0	0.0
复方新诺明	40	0	0.0	11	0	0.0
利福平	40	13	32.5	11	0	0.0
喹奴普汀-达福普汀	40	0	0.0	11	0	0.0
阿莫西林/克拉维酸钾	40	17	42.5	11	11	100.0
左氧氟沙星	40	14	35.0	11	5	45.5

表 3 主要 G-菌对常用抗菌药物的耐药率

(% )

抗菌药物	铜绿假单胞菌 (n=69)			鲍氏/溶血不动杆菌 (n=33)			肺炎克雷伯菌 (n=32)			大肠埃希氏菌 (n=28)			嗜麦芽窄食单胞菌 (n=28)		
	检测	耐药	耐药	检测	耐药	耐药	检测	耐药	耐药	检测	耐药	耐药	检测	耐药	耐药
	株数	株数	率	株数	株数	率	株数	株数	率	株数	株数	率	株数	株数	率
阿米卡星	69	5	7.2	33	11	33.3	32	1	3.1	28	1	3.6	-	-	-
氨基西林	-	-	-	-	-	-	32	31	96.9	27	25	92.6	-	-	-
氨基南	55	9	16.4	-	-	-	32	12	37.5	27	21	77.8	-	-	-
头孢唑林	-	-	-	-	-	-	32	13	40.6	27	22	81.5	-	-	-
头孢西丁	-	-	-	-	-	-	32	5	15.6	28	3	10.7	-	-	-
头孢他啶	69	6	8.7	33	12	36.4	32	12	37.5	28	20	71.4	28	15	53.6
头孢曲松	55	47	85.5	24	9	37.5	32	13	40.6	27	21	77.8	-	-	-
头孢噻肟	55	48	87.3	24	12	50.0	32	13	40.6	28	20	71.4	-	-	-
头孢呋辛	-	-	-	-	-	-	32	13	40.6	28	23	82.1	-	-	-
头孢吡肟	69	7	10.1	33	13	39.4	32	13	40.6	28	20	71.4	-	-	-
环丙沙星	69	8	11.6	33	12	36.4	32	8	25.0	28	17	60.7	-	-	-
庆大霉素	69	8	11.6	33	12	36.4	32	9	28.1	28	14	50.0	-	-	-
亚胺培南	69	9	13.0	30	11	36.7	32	0	0.0	28	0	0.0	-	-	-
美诺培南	69	4	5.8	33	12	36.4	32	0	0.0	28	0	0.0	-	-	-
妥布霉素	69	8	11.6	33	12	36.4	32	9	28.1	28	6	21.4	-	-	-
复方新诺明	-	-	-	33	12	36.4	32	17	53.1	28	14	50.0	28	0	0.0
阿莫西林/克拉维酸钾	-	-	-	-	-	-	32	4	12.5	28	2	7.1	-	-	-
替卡西林/克拉维酸钾	69	8	11.6	33	14	42.4	32	7	21.9	28	2	7.1	28	9	32.1
头孢哌酮/舒巴坦	64	2	3.1	31	5	16.1	31	3	9.7	25	1	4.0	27	3	11.1
哌拉西林	69	9	13.0	33	10	30.3	32	13	40.6	28	24	85.7	-	-	-
哌拉西林/他唑巴坦	69	5	7.2	29	10	34.5	32	2	6.3	28	1	3.6	-	-	-
左氧氟沙星	55	7	12.7	24	6	25.0	32	6	18.8	27	17	63.0	14	0	0.0
替加环素	-	-	-	22	0	0.0	23	0	0.0	27	0	0.0	-	-	-

菌出现耐药的机制主要与生成各种  $\beta$ -内酰胺酶、氨基糖苷钝化酶、靶位的改变、细菌的膜通透性改变有关<sup>[8]</sup>,而产生 ESBLs 是最为重要的耐药机制,本数据中产 ESBLs 的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌各占 34.4%和 71.4%。铜绿假单胞菌作为 AECOPD 患者致病菌中的常见菌,在本次数据中占居首位,其除对头孢曲松、头孢噻肟的敏感性低于 15%外,对大多数其他抗菌药敏感性均在 85%以上,与 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测<sup>[9]</sup>结果相似。虽然目前铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素仍保持较高的敏感性,但也出现了耐药的菌株,可能与近年来医院三代头孢及碳青霉烯类药物使用增多细菌由此产生选择性压力耐药有关,应引起临床医生关注。鲍氏/溶血不动杆菌耐药严重,耐碳青霉烯类药物菌株(CR-AB)占 36.4%,对常用抗生素耐药率大于 30%,对头孢哌酮/舒巴坦、左氧氟沙星较敏感,对替加环素无耐药,国内滕鸿<sup>[10]</sup>等研究中鲍曼不动杆菌耐药性更高,

对包括碳青霉烯类在内的临床常用抗生素耐药性大于 40%,仅对头孢哌酮/舒巴坦较敏感。嗜麦芽窄食单胞菌对大部分常用抗生素固有耐药,本研究显示其对左氧氟沙星、头孢哌酮/舒巴坦、复方新诺明敏感性高,与周炜等<sup>[8]</sup>研究结果相似。

此研究分离的 G+菌以金葡菌及凝固酶阴性葡萄球菌多见,其中耐甲氧西林葡萄球菌(MRSA)及耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)所占比例分别为 27.5%和 100.0%,二者对大部分抗菌药物有不同程度耐药,未发现对呋喃妥因、复方新诺明、达托霉素、万古霉素、利奈唑胺、喹奴普汀-达福普汀耐药的菌株。对于葡萄球菌感染的控制临床多选用万古霉素、利奈唑胺,但需酌情对二者限制使用,以防抗药菌的再产生。

本研究真菌培养阳性率超过革兰阳性菌位居第二,以白假丝酵母及光滑假丝酵母菌为主,与陈自瑜等<sup>[11]</sup>、刘刚等<sup>[12]</sup>研究相似,而本研究真菌感染率更高达

25.4%，一部分原因不排除气道定植菌及部分痰标本污染可能，另一部分重要原因考虑 AECOPD 患者常合并糖尿病等基础疾病，高龄、低蛋白血症、糖皮质激素及广谱抗生素的滥用易造成患者菌群失调及二重感染。研究显示两种主要真菌对常见抗真菌药物敏感性均较高，未见对两性霉素 B 耐药菌株。临床上真菌感染的症状体征及影像学检查上均较难发现，因此对于反复住院治疗效果欠佳的 AECOPD 患者需警惕真菌感染可能，及时根据药敏给予抗真菌药物可提高疗效，缩短住院时间。

综上，本院呼吸科 AECOPD 患者痰培养病原菌以 G-杆菌为首，且总体抗药性较高，不同地区各类病原菌分布及耐药性存在一定差异，因此临床需结合病原学分布及药敏结果制定抗菌方案，同时还应规范皮质类固醇激素的使用，减少不必要的侵袭性操作，必要时考虑中西医结合治疗<sup>[13]</sup>，缩短患者住院天数，注重病原学检查，以便及时针对性调整抗生素，减少死亡率；医疗机构应定期对本地区及单位的病原菌分布及耐药性进行监测，了解病原菌分布及耐药性动向，规范抗生素治疗。

#### 参考文献：

- [1] 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.
- [2] Ko FW, Chzn KP, HUI D-s, et al. Acute exacerbation of COPD [J]. *Respirology*, 2016, 21(7): 1152-1165.
- [3] 中华人民共和国卫生部医政司.全国临床检验操作规程[S].3版.南京:东南大学出版社,2006.
- [4] Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). M100-S20 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth informational supplement[S]. Wayne, PA: CLSI, 2010.
- [5] Sethl S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2001, 14(2): 336-363.
- [6] 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.
- [7] 蒋雁,林奇龙,沈忠海,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(7):1444-1446.
- [8] 周炜,王月平,邵雪华,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者下呼吸道感染的革兰阴性菌分布及耐药性分析[J].中华临床感染病杂志,2016,9(1):37-44.
- [9] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2014年CHINET中国细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2015(5):401-410.
- [10] 滕鸿.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):5758-5760.
- [11] 陈自瑜,郑利先,陈云辉,等.慢性阻塞性肺疾病患者急性发作期痰病原学分布特点与耐药性研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(19):4384-4387.
- [12] 刘刚,武俊平,张立,等.慢性阻塞性肺疾病患者下呼吸道感染病原菌分布与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(14):3158-3160.
- [13] 李霞,张鸿雁.加减血逐瘀汤对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者生活质量的影响[J].湖南中医药大学学报,2017,37(3):332-335.

(本文编辑 李杰)