

2013—2017年黄石市中心医院中老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病原菌的分布及耐药性分析

刘佳栋¹, 雷文佳^{2*}, 汪宏良¹, 朱杰稳¹, 刘红兵³, 毛锦娟³

1. 鄂东医疗集团 黄石市中心医院 普爱院区 (湖北理工学院附属医院) 医学检验科, 湖北 黄石 435001

2. 鄂东医疗集团 黄石市中心医院 普爱院区 (湖北理工学院附属医院) 护理部, 湖北 黄石 435001

3. 鄂东医疗集团 黄石市中心医院 普爱院区 (湖北理工学院附属医院) 呼吸内科, 湖北 黄石 435001

摘要: 目的 了解黄石市中心医院不同年龄段慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)住院患者感染病原菌分布情况及耐药性特点。方法 分析黄石市中心医院2013年1月—2017年10月痰培养检出病原菌的554例AECOPD患者的病原菌分布和耐药性。结果 40~65岁和≥65岁患者均以革兰阴性菌为主, 40~65岁患者排名前3位的病原菌分别为流感嗜血杆菌(18.54%)、铜绿假单胞菌(15.89%)和大肠埃希菌(13.58%); ≥65岁患者排名前3位的病原菌分别为铜绿假单胞菌(22.51%)、鲍曼不动杆菌(15.43%)和大肠埃希菌(14.15%)。≥65岁患者铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌的分离率显著大于40~65岁, 流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯杆菌和肺炎链球菌的分离率显著小于40~65岁, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。≥65岁患者铜绿假单胞菌和大肠埃希菌的耐药率普遍大于40~65岁患者, 其中铜绿假单胞菌对头孢他啶、左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率和大肠埃希菌对哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率差异性均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 黄石市中心医院AECOPD患者病原菌均以革兰阴性菌为主, 但不同年龄段病原菌的构成和耐药性并不完全相同。依据不同年龄段患者病原菌分布及耐药性监测结果指导抗菌药物合理用药, 是治疗AECOPD的关键。

关键词: AECOPD; 病原菌; 抗菌药物; 耐药性; 不同年龄

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)07-1838-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.061

Analysis on distribution and drug resistance of pathogens for patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease in Huangshi City TCM Hospital from 2013 to 2017

LIU Jia-dong¹, LEI Wen-jia², WANG Hong-liang¹, ZHU Jie-wen¹, LIU Hong-bin³, MAO Jin-juan³

1. Department of Laboratory, Puai Campus of Huangshi Central Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Edong Healthcare, Huangshi 435001, China

2. Department of Nursing, Puai Campus of Huangshi Central Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Edong Healthcare, Huangshi 435001, China

3. Department of Respiratory, Puai Campus of Huangshi Central Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Edong Healthcare, Huangshi 435001, China

Abstract: Objective To understand the distribution and drug resistance of the pathogens for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) in different age groups in Huangshi City TCM Hospital. **Methods** The distribution and drug resistance of pathogens detected by sputum culture of 554 cases of patients with AECOPD in Huangshi City TCM Hospital from January 2013 to October 2017. **Results** The main pathogens isolated from AECOPD patients with 40 — 65 years old and over 65 years old were Gram negative bacilli. The top of three pathogens of AECOPD patients with 40 — 65 years old were *Haemophilus influenzae* (18.54%), *Pseudomonas aeruginosa* (15.89%), and *Escherichia coli* (13.58%), and *P. aeruginosa* (22.51%), *Bauman Acinetobacter* (15.43%), and *E. coli* (14.15%) of AECOPD patients over 65 years old. The isolation rates of *P. aeruginosa*, *B.*

收稿日期: 2017-12-12

作者简介: 刘佳栋, 男, 本科, 主管技师, 研究方向为微生物临床感染。E-mail: liujiadongtta@sina.com

*通信作者 雷文佳, 女, 本科, 主管护士, 研究方向为临床医院感染。E-mail: 20668449@qq.com

Acinetobacter, and *Stenotrophomonas maltophilia* of AECOPD patients with over 65 years old were significantly greater than those of patients with 40 — 65 years old ($P < 0.05$). The isolation rate of *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, and *S. pneumoniae* of AECOPD patients over 65 years old were significantly less than 40 — 65 years old. The resistance rate of major Gram negative bacteria of AECOPD patients over 65 years old was greater than those of 40 — 65 years old, and there were significant difference in resistance rate of *P. aeruginosa* for ceftazidime, levofloxacin, ciprofloxacin, and *E. coli* for piperacillin, tazobactam, ceftazidime, levofloxacin, and ciprofloxacin between two age groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Gram-negative bacilli are the most common pathogens in the AECOPD patients in Huangshi City TCM Hospital, however, the composition and resistance of pathogenic bacteria in different age groups are not exactly the same. According to the distribution of pathogenic bacteria and drug resistance monitoring results of different age groups to guide rational use of antibiotics is the key to the treatment of AECOPD. **Key words:** AECOPD; pathogenic bacteria; antibacterial drugs; drug resistance; different ages

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是好发于中老年的呼吸系统慢性疾病之一, 据流行病学调查显示, 我国 40 岁以上人群中 COPD 患病率高达 8.2%^[1]。目前尚无 COPD 根治之法, 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 是 COPD 患者重要的临床病程, 急性加重引起 COPD 患者肺功能恶化, 是 COPD 患者住院和死亡的主要原因。呼吸道感染是 COPD 发病和急性加重的主要因素之一, 有研究提示, 70%~80%AECOPD 是由感染引起, 而下呼吸道的细菌感染是 AECOPD 患者最常见原因, 65 岁以上 AECOPD 患者合并细菌感染概率更高^[2]。随着糖皮质激素和抗菌药物广泛用于治疗 AECOPD, 使患者感染的病原菌种类日益增多且越来越复杂, 不同地区、不同时间及不同人群 AECOPD 患者感染的病原菌、耐药性等均有所不同。赵丹等^[3]研究发现, COPD 和 AECOPD 的病原菌构成及耐药性存在一定差异; 齐红松^[4]研究发现, AECOPD 的病原菌构成及耐药性与患者肺功能级别存在相关性。黄石市中心医院是鄂东地区最大的三级甲等综合医院, 呼吸内科是省级重点扶持学科, 每年收治的 AECOPD 患者约占总入院患者的 20%, 由于绝大部分细菌培养为阴性, 因此抗感染治疗仍以经验性为主, 由于不同年龄段 AECOPD 患者感染的病原菌、耐药性存在一定差异, 给临床治疗带来一定困难。因此, 本文选取黄石市中心医院 2013 年 1 月—2017 年 10 月痰培养阳性的 AECOPD 患者为研究对象, 分析不同年龄段患者病原菌的构成及耐药性, 以期为临床预防和治疗 AECOPD 提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择黄石市中心医院 2013 年 1 月—2017 年 10 月痰培养检出病原菌的 554 例 AECOPD 患者为研究对象, 并排除合并其他部位感染, 其诊断均符合

AECOPD 诊治中国专家共识 (2014 年修订版)^[5], 其中男 380 例, 女 174 例, 40~65 岁者 287 例, ≥65 岁者 267 例, 平均年龄 (61.7±27.4) 岁。

1.2 痰液标本采集

严格按照痰培养细菌送检标准, 要求患者清晨痰标本采集前用清水漱口 3 次以上, 尽量除去口腔内定植菌, 嘱咐患者用力咳出气管深部痰液至无菌的痰标本盒内, 并立即送检, 对年龄偏大、自咳能力较差的患者采用支气管镜肺泡灌洗吸取深部痰液。所有标本先涂片进行初筛, 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, 不合格标本需重新留取合格标本。

1.3 细菌分离鉴定及药敏结果

细菌分离鉴定采用 VYTEK-32 微生物全自动分析仪 (法国生物梅里埃公司生产), 痰液涂片出现大量孢子与菌丝, 予以真菌培养。体外药敏试验采用 Kirby-Bauer 纸片琼脂扩散法, 敏感度判断根据美国临床实验室标准化协会 (CLSI) 2010 年文件判定^[6], 同一患者多次分离到的同一菌株不重复计入, 耐药性分析根据首次药敏结果计入。质控细菌为金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922 和铜绿假单胞菌 ATCC27853, 均购自北京生物制品研究所。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 用构成比分析细菌耐药性的相对构成, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 病原菌分布特点

554 例患者共分离出病原菌 613 株, 革兰阴性菌 483 株, 占 78.79%, 革兰阳性菌 90 株, 占 14.68%, 真菌 40 株, 占 6.53%。40~65 岁患者分离出 302 株, ≥65 岁患者分离出 311 株。两种年龄段 AECOPD 患者病原菌均以革兰阴性菌为主, 年龄 ≥65 岁患者

的革兰阴性菌分离率显著大于 40~65 岁患者 ($P < 0.05$)。40~65 岁患者分离菌株前 3 位分别为流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌；≥65 岁患者分别为铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌。年龄 ≥65 岁患者大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、真菌大于 40~65 岁患者，但差异无统计学意义，铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌分离率显

著大于 40~65 岁，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。年龄 ≥65 岁患者金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌及凝固酶阴性葡萄球菌等分离率小于 40~65 岁患者，但差异无统计学意义，流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯杆菌和肺炎链球菌分离率显著小于 40~65 岁，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同年龄段患者病原菌分布及构成比见表 1。

表 1 不同年龄段患者病原菌分布及构成比

Table 1 Distribution and constituent ratio of pathogenic bacteria in different age groups

菌株类别	40~65 岁		≥65 岁	
	株数	构成比/%	株数	构成比/%
革兰阴性菌	227	75.17	256	82.32*
流感嗜血杆菌	56	18.54	35	11.25*
铜绿假单胞菌	49	15.89	70	22.51*
大肠埃希菌	40	13.58	44	14.15
肺炎克雷伯杆菌	32	10.60	17	5.47*
鲍曼不动杆菌	24	7.95	48	15.43*
嗜麦芽窄食单胞菌	10	3.31	23	7.40*
阴沟肠杆菌	6	1.99	9	2.89
其他	10	3.31	10	3.22
革兰阳性菌	60	19.78	30	9.65*
金黄色葡萄球菌	21	6.95	13	4.18
肺炎链球菌	15	4.97	7	2.25*
链球菌属	11	3.64	5	1.61
溶血链球菌	5	1.65	2	0.64
凝固酶阴性葡萄球菌	4	1.32	1	0.32
其他	4	1.32	2	0.64
真菌	15	4.97	25	8.04
合计	302	100.00	311	100.00

与 40 — 65 岁组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs 40 — 65 years old group

2.2 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药性

≥65 岁的 AECOPD 患者铜绿假单胞菌和大肠埃希菌对 13 种常用抗菌药物的耐药率大于 40~65 岁患者，其中铜绿假单胞菌对头孢他啶、左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，其余均无统计学意义；大肠埃希菌对哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，其余均无统计学意义。主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药性见表 2。

2.3 主要革兰阳性菌对常用抗菌药物耐药性

≥65 岁的 AECOPD 患者金黄色葡萄球菌对 14

种常用抗菌药物耐药率大于 40~65 岁患者，但差异均无统计学意义。两组年龄段的患者中均未发现耐万古霉素和利奈唑胺的金黄色葡萄球菌。主要革兰阳性菌对常用抗菌药物耐药性见表 3。

3 讨论

3.1 病原菌分布

大量文献报道显示，我国 AECOPD 患者感染病原菌以革兰阴性菌为主，但病原菌分布均不相同。佟玉峰等^[2]报道 AECOPD 感染病原菌中革兰阴性菌占 57.43%，以流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌常见；聂蔚等^[7]报道 AECOPD 感染病原菌中革兰阴性菌占 68.7%，以肺

表2 不同年龄段患者铜绿假单胞菌、大肠埃希菌的耐药率

Table 2 Analysis of the resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* in different age groups

抗菌药物	铜绿假单胞菌				大肠埃希菌			
	40~65岁		≥65岁		40~65岁		≥65岁	
	菌株数	耐药率/%	菌株数	耐药率/%	菌株数	耐药率/%	菌株数	耐药率/%
哌拉西林他唑巴坦	18	32.14	32	45.71	13	31.71	25	56.82*
头孢他啶	19	33.93	41	58.57*	15	36.59	27	61.36*
头孢哌酮钠舒巴坦	17	30.36	31	44.29	12	29.27	19	43.81
头孢吡肟	22	39.29	33	47.14	13	31.71	18	40.91
头孢曲松	46	82.14	61	87.14	14	34.15	24	54.55
氨基曲南	21	37.50	29	41.43	23	56.10	30	68.18
亚胺培南	8	14.29	19	27.14	9	21.95	15	34.09
美罗培南	6	10.71	15	21.43	7	17.07	12	27.27
阿米卡星	18	32.14	23	32.86	15	36.59	21	47.73
妥布霉素	27	48.21	30	42.86	20	48.78	28	63.64
左氧氟沙星	31	55.36	53	75.71*	21	51.22	32	72.73*
环丙沙星	19	33.93	42	60.00*	19	46.34	32	72.73*
复方磺胺甲噁唑	43	76.79	59	84.29	14	34.15	19	43.18

与40—65岁组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs 40—65 years old group

表3 不同年龄段患者金黄色葡萄球菌的耐药率

Table 3 Resistance rate of *Staphylococcus aureus* in different age groups

抗菌药物	金黄色葡萄球菌			
	40~65岁		≥65岁	
	株数	构成比/%	株数	构成比/%
阿莫西林克拉维酸钾	10	47.62	9	69.23
氨苄西林舒巴坦	14	65.67	11	84.62
头孢唑林钠	15	71.43	12	92.31
头孢曲松	11	52.38	9	69.23
头孢吡肟	7	33.33	6	46.15
亚胺培南	4	19.05	4	30.77
美罗培南	5	23.81	4	30.77
左氧氟沙星	8	38.10	10	76.92*
阿奇霉素	15	71.43	12	92.31
克林霉素	16	76.19	11	84.62
复方磺胺甲噁唑	8	38.10	6	46.15
利福平	6	28.57	5	38.46
万古霉素	0	0.00	0	0.00
利奈唑胺	0	0.00	0	0.00

与40—65岁组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs 40—65 years old group

炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌常见;路俊波^[8]报道 AECOPD 感染病原菌中革兰阴性菌占 55.59%,以铜绿假单胞菌和大肠埃希菌常

见。本研究结果显示, AECOPD 感染病原菌中革兰阴性菌占 78.79%,但不同年龄段革兰阴性菌分离率和分布不完全相同,年龄≥65岁患者的革兰阴性菌分离率

显著大于 40~65 岁患者 ($P < 0.05$), 提示由革兰阴性菌引起的院内感染在年龄 ≥ 65 岁的 AECOPD 患者中所占比例更大。40~65 岁患者分离菌株前 3 位分别为流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌, 提示不同年龄段 AECOPD 患者感染的病原菌种类不完全相同, 对于 40~65 岁患者经验性抗感染治疗应重点兼顾流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌, 而对于 ≥ 65 岁患者则应重点兼顾铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌, ≥ 65 岁患者分别为铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌。同时在两组不同年龄段 AECOPD 患者中, 铜绿假单胞菌和大肠埃希菌分离率均位居前 3 位, 进一步说明铜绿假单胞菌和大肠埃希菌是 AECOPD 患者感染的主要病原菌^[9]。统计学检验提示, ≥ 65 岁患者铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌分离率显著大于 40~65 岁, 年龄 ≥ 65 岁患者铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌分离率显著大于 40~65 岁, 流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯杆菌和肺炎链球菌分离率显著小于 40~65 岁, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌是寄生于人体体内或医院环境中的条件致病菌, 感染多继发于合并免疫功能低下的肺部慢性疾病患者。年龄 ≥ 65 岁患者多半 COPD 病程较长, 且长期使用糖皮质激素和抗菌药物, 严重影响患者免疫功能, 因此 ≥ 65 岁 AECOPD 患者铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌分离率显著大于 40~65 岁。

3.2 主要病原菌耐药性

常见细菌耐药性结果显示, ≥ 65 岁的 AECOPD 患者病原菌对常见抗菌药物的耐药性大于 40~65 岁患者, 提示 40~65 岁 AECOPD 患者经验性治疗可选择哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、环丙沙星等, ≥ 65 岁患者经验性治疗宜选择亚胺培南、美罗培南等碳青霉烯类药物。这是因为入住本院 ≥ 65 岁的 AECOPD 患者大部分在基层医院或个体诊所治疗多年, 长期予以广谱抗菌药物经验性治疗, 使铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌等条件致病菌细菌产生超广谱 β -内酰胺酶等, 对常见抗菌药物的抗菌活性降低。李婷婷等^[10]报道, 头孢他啶用药频度与铜绿假单胞菌耐药率呈正相关, 头孢他啶、异帕米星、亚胺培南、左氧氟沙星对铜绿假单胞菌交叉耐药率影响较大, 这几种药物使用量增加时, 铜绿假单胞菌对

其同类药物的耐药率呈上升趋势, 文献报道, 患者年龄 (> 60 岁) 和 COPD 病程时间是大肠埃希菌产超广谱 β -内酰胺酶的独立危险因素^[11-12]。

AECOPD 病原菌构成和耐药性不仅因不同地域、不同时间、不同人群而存在差异, 也存在因患者年龄不同出现差异, 依据不同年龄段患者病原菌分布及耐药性监测结果指导抗菌药物合理用药, 是治疗 AECOPD 的关键。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-265.
- [2] 佟玉峰, 刘文曲, 周青青. 160 例慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病原菌分布及耐药分析 [J]. 重庆医学, 2016, 45(17): 2400-2402.
- [3] 赵丹, 刘敏雪, 肖玉玲, 等. COPD 和 AECOPD 住院患者病原菌分离情况和耐药分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(12): 954-958.
- [4] 齐红松. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期病原菌特点及其与肺功能的关系 [D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- [5] 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.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing* [S]. 2010: M100-S18.
- [7] 聂蔚, 官振标, 陈吉泉, 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]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(11): 804-808.
- [8] 路俊波. 2015-2016 年襄阳市中医医院慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼吸道病原菌分布及耐药性分析 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(8): 1589-1592.
- [9] 胡君, 朱浩, 徐晓建. 慢性阻塞性肺疾病患者呼吸道细菌感染的临床特点研究 [J]. 中国医院感染学杂志, 2014, 24(4): 889-891.
- [10] 李婷婷, 韩冠英. 某院铜绿假单胞菌耐药性与抗菌药物使用量的相关性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(19): 1689-1693.
- [11] 冯慧芬, 赵秋民, 段广才, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性及其危险因素分析 [J]. 现代预防医学, 2015, 42(7): 1325-1327.
- [12] 张昭勇, 吕军, 张吉才. 临床分离大肠埃希菌耐药性及产超广谱 β -内酰胺酶株危险因素分析 [J]. 现代预防医学, 2013, 45(13): 2561-2563.