

- lumbar spine fusion[J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 23:76-80.
- [12] GLASSMAN S, CARREON L Y, ANDERSEN M, et al. Predictors of hospital readmission and surgical site infection in the United States, Denmark, and Japan: Is risk stratification a Universal language?[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2017, 42(17):1311-1315.
- [13] 张志平, 郭昭庆, 齐强, 等. 胸腰椎后路术后深部手术切口感染的危险因素分析[J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(5): 345-348.
- [14] WATHEN C, KSHETTRY V R, KRISHNANEY A, et al. The association between operating room personnel and turn-over with surgical site infection in more than 12000 neuro-surgical cases[J]. *Neurosurgery*, 2016, 79(6):889-894.
- [15] OHYA J, CHIKUDA H, OICHI T, et al. Seasonal variations in the risk of reoperation for surgical site infection following elective spinal fusion surgery: A retrospective study using the Japanese diagnosis procedure combination database[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2017, 42(14):1068-1079.
- [16] GRUSKAY J, KEPLER C, SMITH J, et al. Is surgical case order associated with increased infection rate after spine surgery?[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37(13): 1170-1174.

慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者病原菌分布及耐药性分析

冼美兰, 黄奕荣, 邱潮锋, 郑少端 (广东省汕头市潮阳区大峰医院呼吸内科, 广东汕头 515154)

摘要: 目的 分析慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)住院患者病原菌分布及耐药性。方法 282例AECOPD患者入院后24 h内痰液标本进行细菌培养和药敏试验, 比较2014-2016年与2017-2019年病原菌分布和耐药情况。结果 282例患者中共培养出病原菌325株, 其中43株为双重感染。主要病原菌为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌。肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物敏感, 无耐药性菌株。铜绿假单胞菌对头孢唑林钠和氨苄西林耐药, 对碳青霉烯类药物最敏感, 其次是喹诺酮类药物。鲍曼不动杆菌除对碳青霉烯类敏感外, 对于氨苄西林、舒巴坦的耐药性较低。与2014-2016年相比, 2017-2019年革兰阴性菌构成比降低, 革兰阳性菌构成比升高, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 革兰阴性菌是AECOPD住院患者的主要病原菌, 应针对性地使用抗生素以减少耐药菌的产生。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 病原菌; 耐药

中图分类号: R 56

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)05-0578-05

Analysis of pathogenic bacteria and drug resistance in inpatients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

XIAN Mei-lan, HUANG Yi-rong, QIU Chao-feng, ZHENG Shao-duan (Department of Respiratory Medicine, Dafeng Hospital, Chaoyang District, Shantou 515154, China)

Abstract: Objective To analyze the pathogenic bacteria and drug resistance in inpatients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). Methods The sputum culture and drug sensitivity test in 282 AECOPD inpatients were performed during 24 h. Pathogen distribution and drug resistance were compared between 2014-2016 and 2017-2019. Results A total of 325 pathogenic bacteria were isolated from 282 cases, with 43 strains of double infection. The main pathogens were *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Klebsiella pneumoniae* was sensitive to carbapenems without drug-resistant strains. *Pseudomonas aeruginosa* was resistant to cefazolin sodium and ampicillin, but most sensitive to carbapenems and quinolones. *Acinetobacter baumannii* was susceptible to carbapenems and less resistant to ampicillin sulbactam. Compared with 2014-2016, the proportion of Gram-negative bacteria was mildly decreased, and Gram-positive bacteria increased during 2017-2019, with no statistical significance ($P>0.05$). Conclusion Gram-negative bacteria are the main pathogens in inpatients with AECOPD. Antibiotics should be targeted to reduce the occurrence of resistant bacteria.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; pathogen; drug resistance

收稿日期: 2020-07-23; 修订日期: 2020-12-19

作者简介: 冼美兰(1981-), 女, 硕士, 副主任医师

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气流受限为特点的呼吸系统疾病,其发病率和病死率较高^[1-2]。COPD急性加重(AECOPD)不仅损害患者的健康,而且给患者带来沉重的经济负担。研究发现,细菌感染和不恰当的抗菌药物治疗是导致AECOPD的危险因素^[3-4]。因此,研究本地区AECOPD患者的病原菌分布变化及耐药趋势,对指导AECOPD患者的临床用药,改善患者预后具有重要意义。本文选取282例AECOPD患者为研究对象,对其痰液中病原菌的分布变化及耐药性的特性进行分析,旨在为临床抗生素的使用提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取2014年1月—2019年12月在我院住院治疗的282例AECOPD患者为研究对象。纳入标准:(1)所有患者均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》的AECOPD诊断标准^[5];(2)肺功能下降,FEV1<预计值的50%;(3)年龄≥18岁;(4)住院期间痰培养结果为阳性。排除合并肺肿瘤、活动性肺结核、肺栓塞患者。282例患者中,男172例,女110例,年龄46~88岁,平均(68.3±10.3)岁;病程8~46 a,平均(24.5±9.3) a。合并症为:慢性肺源性心脏病81例,高血压78例,糖尿病46例,冠心病41例,陈旧性肺结核38例,痛风22例,脑梗死后遗症10例。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有患者在入院24 h内收集痰液。嘱患者用力咳出气管深部痰液至无菌的痰标本盒内,并在2 h内送检。痰液合格标准为:(1)低倍镜视野下白细胞>25个;(2)低倍镜视野下鳞状上皮细胞<10个,若患者痰液不合格,则重新留取痰液送检。

1.2.2 耐药性分析^[6] 将痰液标本接种于培养皿并放入培养箱37℃培养18~24 h。用BD PHOENIX™-100全自动细菌鉴定药敏检测系统(Oxoid Limited公司)进行体外药敏试验。根据美国临床实验室标准协会标准进行结果判读,药敏结果分为敏感(S)、中介(I)、耐药(R)。

1.2.3 质控菌株 肺炎克雷伯杆菌 ATCC 700603,金黄色葡萄球菌 ATCC 25923、铜绿假单胞菌 ATCC 27853 和大肠埃希杆菌 ATCC 25922。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行分析。计数资料以频数表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌的分布变化

282例患者中共培养出病原菌325株,其中43株为双重感染。2014—2016年的127例患者共分离出菌株150株,最多为肺炎克雷伯菌,占比26.7%;其次为铜绿假单胞菌,占比17.3%;鲍曼不动杆菌占10.7%。其中革兰阴性菌114株,革兰阳性菌24株,真菌12株。2017—2019年的155例患者共分离出菌株175株,最多为铜绿假单胞菌,占比19.4%;其次为肺炎克雷伯菌,占比15.4%;鲍曼不动杆菌占11.4%。其中革兰阴性菌113株,革兰阳性菌43株,真菌19株。与2014—2016年相比,2017—2019年的革兰阴性菌感染比例有所下降,由76.0%降为64.6%;而革兰阳性菌比例由2014—2016年的16.0%升高至2017—2019年的24.6%。见表1。

2.2 病原菌耐药分析

检出率最高的病原菌为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌。其中铜绿假单胞菌最易耐药,其对头孢唑林钠和氨苄西林完全耐药,对碳青霉烯类药物最敏感,其次是喹诺酮类药物。与2014—2016年相比,2017—2019年的铜绿假单胞菌菌株对阿米卡星的耐药性更高,见表2。

肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物均完全敏感,无耐药性菌株出现。与2014—2016年相比,2017—2019年的肺炎克雷伯菌菌株对头孢唑林钠、阿米卡星的耐药性更高,见表3。

鲍曼不动杆菌除对碳青霉烯类敏感外,对于氨苄西林、舒巴坦的耐药性也较低。与2014—2016年相比,2017—2019年的鲍曼不动杆菌菌株对左氧氟沙星、复方磺胺甲恶唑的耐药性更高,见表4。

3 讨论

COPD是种呼吸内科常见疾病,尤其是在急性期容易发生肺部感染,而一旦发生肺部感染,对于患者的预后会产生不良影响^[6]。目前,应用抗菌药物抗感染是治疗AECOPD的主要方法。已经有大量研究证实抗菌药物可显著改善AECOPD患者的临床结局^[7-9]。目前临床上存在抗生素过度使用的情况,这导致部分菌株存在不同程度的变异,耐药菌增多,致使临床上抗生素治疗效果不佳。这不仅增加了患者的痛苦,也增加了临床治疗的难度,甚至可能导致患者死亡^[10]。有研究显示感染性疾病的病原菌分布受地域和气候的影响^[11]。因此,研究AECOPD住院患者病原菌分布变化及耐药性对于减少抗生素滥用、有效控

表1 病原菌的分布变化

病原菌	2014—2016年 (n=150)		2017—2019年 (n=175)	
	株数	构成比/%	株数	构成比/%
革兰阴性菌	114	76.0	113	64.6
肺炎克雷伯菌	40	26.7	27	15.4
铜绿假单胞菌	26	17.3	34	19.4
鲍曼不动杆菌	16	10.7	20	11.4
大肠埃希菌	14	9.3	18	10.3
流感嗜血杆菌	8	5.3	6	3.4
嗜麦芽窄食单胞菌	3	2.0	2	1.1
阴沟肠杆菌	3	2.0	3	1.7
副流感嗜血杆菌	4	2.7	3	1.7
革兰阳性菌	24	16.0	43	24.6
金黄色葡萄球菌	8	5.3	15	8.6
溶血葡萄球菌	3	2.0	13	7.4
粪肠球菌	7	4.7	7	4.0
溶血链球菌	2	1.3	4	2.3
凝固酶阴性葡萄球菌	1	0.7	1	0.6
肺炎链球菌	3	2.0	3	1.7
真菌	12	8.0	19	10.9

表2 铜绿假单胞菌耐药性分析 (例)

抗菌药物	2014—2016年 (n=26)			2017—2019年 (n=34)		
	R	I	S	R	I	S
氨苄西林	26	0	0	34	0	0
氨苄西林/舒巴坦	13	0	13	19	0	15
头孢唑林钠	26	0	0	34	0	0
头孢他啶	4	0	22	10	0	24
头孢吡肟	5	0	21	11	0	23
哌拉西林	8	0	18	16	3	15
哌拉西林/他唑巴坦	3	0	23	9	0	25
左氧氟沙星	6	0	20	8	0	26
环丙沙星	5	2	19	9	0	25
亚胺培南	1	0	25	3	0	31
美罗培南	1	0	25	3	0	31
阿米卡星	3	0	23	8	0	26
庆大霉素	6	2	18	11	0	23
复方磺胺甲恶唑	18	3	5	28	1	5

制症状具有一定的意义。

本研究结果显示,2014年1月—2019年12月接受治疗的AECOPD患者的主要病原菌为革兰阴性菌,这与胡冬梅等^[12-13]的报道结果一致。笔者分析认为,出现上述结果可能是由于患者病情容易反复、免疫力低下,且经常使用糖皮质激素和广谱抗生素导致;此外,患者因为长期的呼吸系统疾病导致呼吸道结构发生变化,痰液聚集,导致条件致病菌尤其是革兰阴性菌感染。因此本地区的AECOPD患者在初始经验性用药时,应该多考虑革兰阴性杆菌感染。与

表3 肺炎克雷伯菌耐药性 (例)

抗菌药物	2014-2016年(n=40)			2017-2019年(n=27)		
	R	I	S	R	I	S
氨苄西林	38	0	2	25	2	0
氨苄西林/舒巴坦	12	4	24	10	1	16
头孢唑林钠	22	6	12	18	0	9
头孢他啶	8	3	29	6	0	21
头孢吡肟	4	6	30	4	4	19
哌拉西林	16	0	24	13	0	14
哌拉西林/他唑巴坦	6	4	30	5	0	22
左氧氟沙星	7	0	33	6	0	21
环丙沙星	5	2	33	4	2	21
亚胺培南	0	0	40	0	0	27
美罗培南	0	0	40	0	0	27
阿米卡星	5	0	35	7	0	20
庆大霉素	10	1	29	8	1	18
复方磺胺甲恶唑	17	1	22	11	0.0	16

表4 鲍曼不动杆菌耐药性 (例)

抗菌药物	2014-2016年(n=16)			2017-2019年(n=20)		
	R	I	S	R	I	S
氨苄西林	9	1	6	13	1	6
氨苄西林/舒巴坦	2	0	14	4	1	15
头孢唑林钠	15	1	0	20	0	0
头孢他啶	6	0	10	7	2	11
头孢吡肟	4	0	12	7	0	13
哌拉西林	9	2	5	11	2	7
哌拉西林/他唑巴坦	6	0	10	9	0	11
左氧氟沙星	4	2	10	9	1	10
环丙沙星	6	1	9	9	0	11
亚胺培南	0	0	16	1	0	19
美罗培南	0	0	16	1	0	19
阿米卡星	5	0	11	7	0	13
庆大霉素	6	0	10	8	1	11
复方磺胺甲恶唑	7	1	8	12	1	7

2014—2016年相比,2017—2019年的革兰阴性菌感染比例有所下降,由76.0%的占比降为64.6%;而革兰阳性菌比例由2014—2016年的16.0%升高至2017—2019年的24.6%,提示本地区的AECOPD住院患者病原菌分布随时间的发展有变化的趋势。笔者分析认为,出现这一趋势的原因可能是由于第3代头孢菌素和碳青霉烯类抗生素的广泛使用。这类抗生素的抗菌谱主要覆盖革兰阴性菌,使革兰阴性菌的比例减

少,革兰阳性菌和真菌的比例增加^[14]。因此,在初始经验性用药同时,应开展痰培养和药敏试验,明确病原菌和敏感抗菌药,这是迅速缓解患者病情、改善预后的关键,同时也说明了在本地区内开展感染性疾病病原菌调查的必要性。

随着广谱抗生素的广泛应用,病原菌的耐药率也随之增加。本地区2014—2016年AECOPD住院患者病原菌最多为肺炎克雷伯菌,而2017—2019年最多

为铜绿假单胞菌。肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌是6年间感染比例最高的前3位病原菌,说明近年本地区的AECOPD住院患者病原菌以这3种为主。

我们对分布前3位的病原菌进行了抗生素耐药分析,发现铜绿假单胞菌对第3代头孢菌素和碳青霉烯类药物的耐药率逐渐增高。笔者认为,其耐药性可能是由于上述抗菌药物的使用增加,引发细菌耐药机制,药物靶点结构发生了改变,因此在临床工作中要合理使用抗生素,推荐进行抗生素联合治疗。肺炎克雷伯菌2017—2019年头孢唑林钠的耐药性高于2014—2016年,笔者认为这是由于肺炎克雷伯菌在体内容易产生广谱 β -内酰胺酶,这导致其对于第3代头孢菌素的体外敏感性增加,但在体内应用的抗菌效果不佳^[15]。因此,对肺炎克雷伯菌感染的慢性阻塞性肺疾病患者,碳青霉烯类药物仍是最有效的抗生素。鲍曼不动杆菌对大部分 β -内酰胺类、喹诺酮类及氨基糖苷类药物的耐药性逐渐增高。目前鲍曼不动杆菌对氨苄西林/舒巴坦仍比较敏感,而碳青霉烯类是治疗鲍曼不动杆菌最有效的抗生素。我们对前3位病原菌的抗生素耐药分析的结果认为,对于病原菌不明的AECOPD肺部感染重症患者,推荐碳青霉烯类药物作为初始治疗。

综上所述,目前对于AECOPD住院患者而言,革兰阴性菌仍是主要病原菌,但是由于第3代头孢菌素和碳青霉烯类抗生素的广泛应用,革兰阳性菌的比例有所上升,主要病原菌的耐药性也有所上升,因此对于该类患者应尽早明确病原菌和药敏结果,针对性使用抗生素,减少耐药菌的产生。

参考文献:

- [1] 温琼娜,陈俊先,许志成,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者近期预后的影响因素分析[J].广东医科大学学报,2019,37(4):424-427.
- [2] 叶伟杰,高炎超,曾伟棠.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者下呼吸道感染鲍曼不动杆菌的耐药性分析[J].广东医科大学学报,2017,35(6):673-676.
- [3] BAFADHEL M, MCKENNA S, TERRY S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Identification of biologic clusters and their biomarkers [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(6):662-671.
- [4] SETHI S, MURPHY T F. Acute exacerbations of chronic bronchitis: New developments concerning microbiology and pathophysiology--impact on approaches to risk stratification and therapy [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2004, 18(4): 861-882.
- [5] 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.
- [6] WATTANASATESIRI T, PUNTU W, VITHITSUVANAKUL N. Influencing factors of pneumothorax and parenchymal haemorrhage after CT-guided transthoracic needle biopsy: Single-institution experience [J]. *Pol J Radiol*, 2018, 83:e379-e388.
- [7] ROTHBERG M B, PEKOW P S, LAHTI M, et al. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Jama*, 2010, 303(20): 2035-2042.
- [8] DANIELS J M, SNIJDERS D, DE GRAAFF C S, et al. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(2): 150-157.
- [9] VOLLENWEIDER D J, JARRETT H, STEURER-STEY C A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10(10):CD010257.
- [10] FINCH S, KEIR H R, DICKER A J, et al. The past decade in bench research into pulmonary infectious diseases: What do clinicians need to know? [J]. *Respirology*, 2017, 22(6): 1062-1072.
- [11] LV Y, LV Q, LV Q, et al. Pulmonary infection control window as a switching point for sequential ventilation in the treatment of COPD patients: a meta-analysis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12:1255-1267.
- [12] 胡冬梅,王青梅,徐清芳.慢阻肺急性加重期患者呼吸道感染的病原菌分布及耐药性分析[J].实验与检验医学,2020,38(2):189-191.
- [13] 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):4384-4386.
- [14] 汪瑞忠,方琴,房华,等.医院获得性肺炎病原菌细菌耐药性分析[J].中国感染与化疗杂志,2011,11(1): 54-56.
- [15] PURIGHALLA S, ESAKIMUTHU S, REDDY M, et al. Discriminatory power of three typing techniques in determining relatedness of nosocomial *Klebsiella pneumoniae* isolates from a tertiary hospital in India [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2017, 35(3):361-368.