

老年 AECOPD 患者呼吸道菌群分布及耐药性分析

闫雪波

摘要 目的 了解反复多次住院的老年慢性阻塞性肺病急性加重期(AECOPD)患者呼吸道细菌的临床分布特点及耐药性情况。方法 分析399例住院次数 ≥ 2 次的老年AECOPD患者痰标本普通培养及药物敏感实验。结果 共分离出172菌株,革兰阴性杆菌占86.05%;排前3位的是鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌。与2013年比较,2014年鲍曼不动杆菌广泛耐药(XDR)率下降,铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌XDR率上升,但差异无统计学意义。鲍曼不动杆菌对氨苄西林、头孢唑啉和头孢噻肟全部耐药。铜绿假单胞菌对多种药物耐药严重,在2014年对美罗培南耐药性明显增加。2014年肺炎克雷伯菌对多种药物敏感性降低。结论 多次住院的AECOPD患者呼吸道菌群以革兰阴性杆菌为主,细菌耐药严重;了解常见细菌的分布及耐药情况,有助于药物敏感实验结果前合理指导临床使用抗生素。关键词 慢性阻塞性肺病;急性加重期;细菌;抗生素;耐药性

中图分类号 R 563.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)08-1161-04

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一类特征为慢性气流受阻的阻塞性肺部疾病;病情会随着时间的推移恶化。全世界COPD患者占全球人口数的5%,COPD已经被列为死亡的第3大原因^[1]。COPD给社会也带来了沉重的经济负担,而且大部分花在急性加重期^[2]。突然症状恶化称为急性加重期,感染引起的急性发作占75%,细菌感染约占25%,混合细菌和病毒感染约占25%;细菌感染在急性加重期中占1/2~1/3^[1-2]。COPD主要影响40岁以上的人群,在35岁以前非常少见,并随着年龄增加而多见;60岁以上COPD患者症状更重,急性发作更频繁^[1-2]。因此了解年龄大于60岁的老年COPD反复急性加重发作患者呼吸道细菌分类、药物耐药性和敏感性变化,对COPD急性加重期抗生素的临床应用有着重要的指导作用。

2015-05-14 接收

基金项目:2014年安徽省高等教育振兴计划人才项目

作者单位:安徽医科大学第一附属医院老年呼吸内科,合肥 230022

作者简介:闫雪波,女,主治医师,责任作者,E-mail: yanxb@mail.ustc.edu.cn

1 材料与方法

1.1 材料 收集2013年1月~2014年11月在安徽医科大学第一附属医院老年呼吸内科第一诊断为COPD急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)的年龄 > 60 岁的住院次数 ≥ 2 次的住院患者痰液。病例均符合《慢性阻塞性肺病全球策略》(2011年修订版)的诊断标准。399例患者共分离出菌株172株。

1.2 方法

1.2.1 呼吸道标本采集方法 在医师或护士指导下,患者刷牙、清水漱口后用力咳出深部痰液于无菌容器立即送检。气管切开或插管者采用纤维支气管镜接一次性封闭式无菌吸痰管采集下呼吸道分泌物进行细菌培养。尽快送检,不得超过2 h。延迟送检或待处理标本应置于4℃保存,保存的标本应在24 h内处理。痰标本涂片检查,每低倍镜下见鳞状上皮细胞 < 10 个,多核白细胞 > 25 个,或两者比例 $< 1:2.5$ 为合格标本,可进行细菌培养。

1.2.2 菌株鉴定及药敏实验 分离鉴定按《全国临床检验操作规程》(第3版)进行细菌分离培养。采用美国Dade Behring公司提供的Microscan Walk-Away-40全自动微生物分析仪NC31反应板进行菌株鉴定。药敏试验采用微量液体稀释法,使用PC12阳性反应鉴定板、NC21阴性反应鉴定板,经Microscan Walk-Away-40全自动微生物分析仪上机完成。结果按照2009年美国临床实验室标准协会(CLSI)规定的标准进行判定。

1.2.3 质控参考菌株 大肠埃希菌 ATCC 25922,铜绿假单胞菌 ATCC 27853,肺炎克雷伯菌 ATCC 700603,金葡菌 ATCC 25923。

1.3 统计学处理 采用SPSS 16.0软件进行分析,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2013~2014年AECOPD患者细菌总体检出情况 患者共分离出菌株172株,阳性率43.1%;革兰阴性杆菌148株,占86.05%,排前3位的是鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌;革兰阳

性菌 8 株,占 4.65%,主要以葡萄球菌为主;真菌 16 株,占 9.30%,主要以白色念珠菌为主。2013 年 AECOPD 住院老年患者为 137 人,共分离菌株 56 株,阳性率 40.9%;革兰阴性杆菌 48 株,占 85.71%;2014 年 AECOPD 住院老年患者为 262 人,共分离菌株 116 株,阳性率 44.3%;革兰阴性杆菌 100 株,占 86.2%;2013 年与 2014 年检出细菌阳性率($\chi^2 = 0.424$, $P = 0.515$)和革兰阴性菌率($\chi^2 = 0.08$, $P = 0.93$)差异无统计学意义。见表 1。

表 1 2013、2014 年 AECOPD 老年患者呼吸道监测菌种分布 [n(%)]

菌种	2013 年菌株数	2014 年菌株数	总计菌株数
鲍曼不动杆菌	21(37.5)	45(38.8)	66(38.4)
铜绿假单胞菌	9(17.6)	18(15.5)	27(15.7)
肺炎克雷伯菌	10(19.6)	14(12.1)	24(14.0)
肠杆菌属	2(3.9)	8(6.9)	10(5.8)
白色念珠菌	5(9.8)	5(4.3)	10(5.8)
嗜麦芽窄食单胞菌	1(2.0)	8(6.9)	9(5.2)
假丝酵母	2(3.9)	4(3.4)	6(3.5)
葡萄球菌属	0(0.0)	7(6.0)	7(4.1)
大肠杆菌	2(3.9)	3(2.6)	5(2.9)
恶臭假单胞菌	3(5.9)	0(0.0)	3(1.7)
其他*	1(2.0)	4(3.4)	5(2.9)
总计	56(100.0)	116(100.0)	172(100.0)

* 包括肺炎链球菌、鲁非不动杆菌和食酸代尔夫特菌

2.2 XDR 革兰阴性杆菌 革兰阴性杆菌中全部测试菌的抗菌药物(除多黏菌素和替加环素外)均耐药的菌株主要存在于鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌(表 2)。鲍曼不动杆菌广泛耐药(extensively drug resistant, XDR)率 2014 年较 2013 年下降,但两者差异无统计学意义($\chi^2 = 1.939$, $P = 0.164$)。肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌 XDR 率 2014 年较 2013 年上升。肺炎克雷伯菌 XDR 率 2013 年和 2014 年比较差异无统计学意义($\chi^2 = 2.606$, $P = 0.106$);2013 年和 2014 年绿假单胞菌 XDR 率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.068$, $P = 0.795$)。见表 2。

表 2 2013、2014 年 XDR 革兰阴性杆菌的检出率

年份	鲍曼不动杆菌		肺炎克雷伯菌		铜绿假单胞菌	
	XDR/总	%	XDR/总	%	XDR/总	%
2013	15/21	71.4	0/10	0	0/9	0
2014	24/45	53.3	5/14	35.7	2/18	11.1

2.3 不发酵糖革兰阴性杆菌对抗菌药物的敏感性和耐药性 2013 年和 2014 年鲍曼不动杆菌对氨苄西林、头孢唑啉和头孢噻肟全部耐药。2013 年鲍曼

不动杆菌对米诺环素、替加环素的耐药率最低是 71.4%,对其他测试药物的耐药率多在 90% 以上。2014 年鲍曼不动杆菌对复方新诺明的敏感率最高为 33.3%,对阿米卡星和米诺环素的敏感率也较 2013 年升高,均为 28.9%;对米诺环素耐药率最低为 53.3%。铜绿假单胞菌对氨苄西林、氨苄西林舒巴坦、头孢唑啉、头孢替坦、头孢噻肟、呋喃妥因、复方新诺明、替加环素和米诺环素耐药严重,同时敏感率均为 0%;对阿米卡星、环丙沙星、左氧氟沙星、妥布霉素敏感性较好;而且与 2013 年比较(22.2%),对美罗培南耐药率明显增加(63.6%)。见表 3。

表 3 2013 和 2014 年不发酵糖革兰阴性杆菌对抗菌药物的耐药率(R)和敏感率(S)(%)

抗生素	鲍曼不动杆菌				铜绿假单胞菌			
	2013 年		2014 年		2013 年		2014 年	
	R	S	R	S	R	S	R	S
氨苄西林	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	77.8	0.0
氨苄西林舒巴坦	100.0	0.0	84.4	13.3	100.0	0.0	72.2	0.0
哌拉西林	100.0	0.0	93.3	4.4	60.0	20.0	30.0	60.0
哌拉西林他唑巴坦	95.2	4.8	84.4	13.3	37.5	37.5	20.0	60.0
头孢唑啉	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0
头孢替坦	95.2	4.8	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0
头孢他啶	95.2	4.8	86.7	13.3	62.5	37.5	40.0	40.0
头孢曲松	95.2	4.8	84.4	4.4	88.9	0.0	100.0	0.0
头孢吡肟	95.2	4.8	86.7	13.3	44.4	44.4	26.7	46.7
氨基糖	95.2	4.8	91.1	0.0	80.0	0.0	46.7	20.0
亚胺培南	95.2	4.8	86.7	13.3	33.3	55.6	56.2	43.8
阿米卡星	90.5	9.5	68.9	28.9	0.0	100.0	0.0	100.0
庆大霉素	90.5	4.8	84.4	15.6	44.4	44.4	0.0	92.9
妥布霉素	95.2	4.8	82.2	15.6	0.0	100.0	0.0	100.0
环丙沙星	95.2	4.8	91.1	8.9	0.0	88.9	12.5	75.0
左氧氟沙星	81.0	4.8	66.7	17.8	0.0	88.9	6.3	87.5
呋喃妥因	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0
复方新诺明	95.2	4.8	66.7	33.3	100.0	0.0	100.0	0.0
头孢噻肟	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0
替加环素	71.4	0.0	62.2	26.7	100.0	0.0	100.0	0.0
米诺环素	71.4	9.5	53.3	28.9	100.0	0.0	100.0	0.0
头孢哌酮舒巴坦	76.2	4.8	60.0	8.9	33.3	33.3	33.3	46.7
美罗培南	95.2	0.0	95.6	4.4	22.2	33.3	63.6	36.4

2.4 肺炎克雷伯菌对抗菌药物的敏感性和耐药性

2013 年肺炎克雷伯菌对哌拉西林他唑巴坦、头孢替坦、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、喹诺酮类抗菌素、头孢噻肟、头孢哌酮舒巴坦、美罗培南敏感性较好,但在 2014 年敏感率均降低。2014 年肺炎克雷伯菌对阿米卡星敏感率最高,为 87.5%;其次为替加环素,为 77.8%;对氨苄西林、氨苄西林舒巴坦、哌拉西林、头孢噻肟耐药率高,均在 90% 以上。见表 4。

表4 肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药率(R)和敏感率(S)(%)

抗生素	2013 年		2014 年	
	R	S	R	S
氨苄西林	100.0	0.0	100.0	0.0
氨苄西林舒巴坦	87.5	0.0	92.9	7.1
哌拉西林	57.1	14.2	90.9	0.0
哌拉西林他唑巴坦	0.0	87.5	43.8	50.0
头孢唑啉	100.0	0.0	81.3	12.5
头孢替坦	12.5	87.5	50.0	50.0
头孢他啶	50.0	37.5	64.3	28.6
头孢曲松	62.5	37.5	80.0	20.0
头孢吡肟	62.5	37.5	75.0	25.0
氨曲南	50.0	37.5	75.0	25.0
亚胺培南	87.5	12.5	46.7	53.3
阿米卡星	0.0	100.0	12.5	87.5
庆大霉素	0.0	87.5	56.3	43.8
妥布霉素	0.0	87.5	25.0	43.8
环丙沙星	12.5	75.0	62.5	37.5
左氧氟沙星	12.5	75.0	37.5	43.8
呋喃妥因	75.0	12.5	64.3	7.1
头孢噻肟	50.0	50.0	91.3	8.7
替加环素	50.0	50.0	22.2	77.8
米诺环素	71.4	14.2	45.5	36.4
头孢哌酮舒巴坦	16.7	83.3	81.8	9.1
美罗培南	0.0	100.0	46.2	46.2

3 讨论

尽管 COPD 是一种进展性疾病,但是其被分为稳定期和急性加重期。急性加重期的定义是呼吸困难、咳嗽、咳痰比平时日常变化的情况加重,常规用药需要变化。一直以来对 AECOPD 中细菌感染的作用存在争议,近来纤支镜检查显示至少 50% 的 AECOPD 患者下呼吸道有很高浓度的细菌^[3]。一部分患者在稳定期时下呼吸道也有细菌定植,但是在急性加重期细菌负荷增加,新增细菌产生^[4]。2013 年和 2014 年在安徽医科大学第一附属医院老年呼吸内科诊断为 AECOPD 的多次住院的老年患者痰细菌学的检出率约 40%,这与文献^[5]报道细菌感染在急性加重期中总计约占 1/2 ~ 1/3 是相符的。2013 年和 2014 年检出革兰阴性杆菌 148 株,占 86.05%,排前 3 位的是鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌;其中 2013 年革兰阴性杆菌 48 株,占 85.71%;2014 年革兰阴性杆菌 100 株,占 86.2%;与研究老年病房 AECOPD 患者中检出的前 3 位细菌是相同的^[6],但是排列顺序有所不同;鲍曼不动杆菌的广泛耐药较为严重,肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌的 XDR 有所增加。这可能与老年患者、免疫力低下、多次住院、广谱抗生素的应用等因素密

切相关。因为我院为三甲医院,患者均为多次住院,已经多次应用过抗生素、糖皮质激素等,致使细菌分布发生变化。

鲍曼不动杆菌感染已成为医院感染和机会感染的主要病原菌,以下呼吸道感染最为常见。在老年 AECOPD 患者中已经成为感染的首位细菌。2012 年中国 CHINET 不动杆菌属细菌耐药性监测显示鲍曼不动杆菌对多种药物具有天然耐药性,有较强的生存能力及产生和传播其耐药性的能力,加之临床上大量使用广谱抗菌药物,为细菌耐药性的产生和发展创造了有利的环境;而且不同医院分离的鲍曼不动杆菌对抗菌药物的耐药性差别较大^[7]。我院老年呼吸内科 AECOPD 多次住院的老年患者呼吸道杆菌中 2013 年和 2014 年鲍曼不动杆菌对氨苄西林、头孢唑啉和头孢噻肟全部耐药;对大多数测试药物的耐药率多在 90% 以上;相对其他药物,鲍曼不动杆菌对阿米卡星和米诺环素敏感性相对较好。鲍曼不动杆菌对 β -内酰胺类抗生素耐药机制主要包括:产生灭活酶(如 β -内酰胺酶)、改变靶位蛋白(如降低 PBPs 的亲合力)、改变外膜通透性、减少抗生素进入、主动外排增强、增加抗生素外流等^[8]。因为常有多重耐药和泛耐药菌株存在,使临床无药可用,患者死亡率高。

铜绿假单胞菌为条件致病菌,在老年 AECOPD 患者呼吸道感染中耐药严重;其中对氨苄西林、氨苄西林舒巴坦、头孢唑啉、头孢替坦、头孢噻肟、呋喃妥因、复方新诺明、替加环素和米诺环素耐药严重,同时敏感率均为 0;而且与 2013 年比较(22.2%),对美罗培南耐药率明显增加(63.6%)。铜绿假单胞菌的耐药性包括产生多种灭活酶或抗生素修饰酶、改变抗菌药物作用靶位、生物膜形成、外膜的通透性降低以及主动外排泵机制等^[9]。对阿米卡星、环丙沙星片、左氧氟沙星、妥布霉素敏感性较好,故治疗上可选择以上药物。

2013 年肺炎克雷伯菌对哌拉西林他唑巴坦、头孢替坦、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、喹诺酮类抗菌素、头孢噻肟、头孢哌酮舒巴坦、美罗培南敏感性较好,但在 2014 年敏感率均降低。2014 年肺炎克雷伯菌对阿米卡星敏感率最高,为 87.5%;其次为替加环素,为 77.8%;对氨苄西林、氨苄西林舒巴坦、哌拉西林、头孢噻肟耐药率高,均在 90% 以上。这与 2012 年中国 CHINET 克雷伯菌属细菌耐药性监测结果是一致的^[10];即肺炎克雷伯菌是临床上常见引起医院感染的重要感染菌,仍然以呼吸道标本

为主要来源; 而且对碳青霉烯类抗生素耐药率呈上升趋势; 对大部分抗菌药物呈较高的耐药率, 但对替加环素和阿米卡星的耐药率低^[7]。

综上所述, 我院老年呼吸内科 AECOPD 多次住院的老年患者呼吸道细菌以革兰阴性杆菌为主; 排名前 3 位的是鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌, 细菌耐药严重。临床上对不同科室及患病人群加强细菌的耐药性监测, 对指导临床合理应用抗菌药物, 遏制病原菌耐药性的增长有着非常重要的意义。

参考文献

- [1] The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2011 [J]. World Health Organization, 2014.
- [2] Cukic V. The most common detected bacteria in sputum of patients with the acute exacerbation of COPD [J]. *Mater Sociomed*, 2013, 25 (4): 226–9.
- [3] 陈英, 杨军, 李莺, 等. 老年病房病原菌分布及耐药性分析 [J]. *现代实用医学*, 2014, 26 (10): 1310–1.
- [4] 张辉, 张小江, 徐英春, 等. 2012 年中国 CHINET 不动杆菌属细菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2014, 14 (5): 392–7.
- [5] 王春新, 耿先龙, 许亚丰, 等. 泛耐药鲍曼不动杆菌 β -内酰胺类耐药机制研究 [J]. *中国抗生素杂志*, 2012, 37 (5): 329–34.
- [6] 贤永嫦. 铜绿假单胞菌耐药机制的分析 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11 (16): 652–3.
- [7] 管婧, 卓超, 苏丹虹, 等. 2012 年中国 CHINET 克雷伯菌属细菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2014, 14 (5): 398–404.

Analysis of infection and drug resistance of bacteria in respiratory tract of senile patients with AECOPD

Yan Xuebo

(Dept of Geriatric Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To understand infection and drug resistance of bacteria in respiratory tract of senile inpatients with multiple acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** An analysis of the common culture of sputum specimens and drug sensitive experiment in 399 senile inpatients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) who were hospitalized more than or equal to two times. **Results** 172 strains of bacteria were isolated, and gram negative bacilli accounted for 86.05% and the top three were *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*. Drug sensitive experiment showed that extensively drug-resistant (XDR) rate of *A. baumannii* decreased and XDR rate of *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae* increased in 2014 compared with that in 2013, but no significant difference was detected. *A. baumannii* was all resistant to ampicillin, cefazolin and cefotaxime. *P. aeruginosa* was seriously resistant to more than one drug, and the resistance to meropenem increased significantly in 2014. The sensitivity of *K. pneumoniae* to more than one drug decreased markedly in 2014. **Conclusion** Gram negative bacilli are the main bacteria in respiratory tract of senile patients with AECOPD, hospitalized more than or equal to two times, and antibiotic resistance is serious. Understanding the distribution and drug resistance of common bacteria may be helpful to guide the rational use of antibiotics before the drug sensitivity test.

Key words chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; bacteria; antibiotic; drug resistance