

• 调查报告 •

分离自肺部感染患者呼吸道标本的致病菌分布及其耐药谱分析

杨立涛

(河南省胸科医院检验科, 郑州 450008)

摘要:**目的** 了解肺部感染患者病原菌的分布及耐药性。**方法** 对临床分离致病菌 1020 株, 进行鉴定和药敏试验, 对其结果进行分析。**结果** 1 020 株病原菌中, 革兰阳性球菌 248 株(24.3%), 以葡萄球菌为主; 革兰阴性杆菌 588 株, 以铜绿假单胞菌(12.0%), 克雷伯菌(11.0%), 大肠埃希菌(7.8%), 不动杆菌(7.1%) 为主。革兰阳性球菌对青霉素和氨苄西林高度耐药; 革兰阴性杆菌对亚胺培南耐药率最低, 其次是哌拉西林/他唑巴坦, 但对部分抗菌药物产生多重耐药。**结论** 引起肺部感染病原菌以革兰阴性杆菌为主, 在治疗肺部感染时应根据病原菌进行分离检测, 并根据药敏试验结果合理选用抗菌药物, 减少耐药菌株产生。

关键词: 肺部感染; 病原菌; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.05.015 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2012)05-0543-02

Distribution and drug resistance spectrum analysis of pathogenic bacteria isolated from respiratory tract specimen of patients with lung infection

Yang Litao

(Clinical Laboratory, He'nan Chest Hospital, Zhengzhou 450008, China)

Abstract:**Objective** To understand the distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in patients with lung infection.**Methods** 1 020 strains of clinically isolated pathogenic bacteria were identified and tested for drug resistance, and all results were analyzed.**Results** Among 1 020 strains of pathogenic bacteria, 248 strains(24.3%) were gram positive coccus, most of which were staphylococci, 588 strains were gram negative bacilli, in which Pseudomonas aeruginosa, klebsiella, Escherichia coli and Acinetobacter occupied 12.0%, 11.0%, 7.8% and 7.1%. Gram positive cocci were highly resistant to penicillin and ampicillin. Gram negative bacilli were resistant most sensitive to Imipenem, followed by piperacillin-Tazubatan, but were with multi-drug resistance to part of antimicrobials.**Conclusion** Gram negative bacilli were the most common pathogenic bacteria, causing lung infection. For treatment of lung infection, pathogenic bacterial should be isolated and detected for drug resistance, and the results of susceptibility test should be referred for rational usage of antimicrobials to avoid the formation of drug resistance strains. .

Key words: pulmonary infection; pathogen; drug resistance

肺部感染多由细菌引起, 最常用且有效的手段是使用抗菌药物^[1]。但随着抗菌药物广泛使用, 病原菌的耐药性越来越明显。病原菌的耐药性具有广泛性, 也有地域差别。为了实现合理使用抗菌药物, 准确的病原菌耐药性监测极为重要。现就本院近几年分离自肺部感染患者的病原菌种类和耐药性进行分析, 以此指导临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 1 月至 2011 年 1 月本院收治的肺部感染患者 1 715 例, 男性 933 例、女性 782 例, 年龄 15~85 岁, 住院时间 3~55 d, 均根据临床表现及实验室检查确诊。

1.2 仪器与试剂 质控菌株金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853 购于河南省临床检验中心。血平板培养基、麦康凯培养基、巧克力平板培养基、Mueller-Hinton(M-H) 琼脂平板培养基均为郑州博赛生物科技股份有限公司产品。抗菌药物纸片为杭州微生物制剂有限公司产品。

1.3 方法

1.3.1 痰标本采集 患者于晨起后用清水漱口, 深吸一口气, 咳出 1~2 口痰至无菌容器内, 送检。先进行直接涂片镜检, 低倍镜下每个视野白细胞超过 25 个, 上皮细胞少于 10 个为合格, 不合格者重新留取。

1.3.2 支气管肺泡灌洗液标本采集 于局部麻醉后将纤维支气管镜插入右肺中叶或左肺舌段的支气管, 将其顶端契入支气管分支开口, 经支气管活检孔缓缓注入灭菌生理盐水 30~50

mL, 再用负压吸出, 收集于无菌容器中送检。

1.3.3 标本检测 无菌条件下将标本接种于血平板、麦康凯培养基和巧克力平板中, 血平板和麦康凯培养基放普通培养箱, 巧克力平板放入 5%CO₂ 培养箱, 37℃ 孵育 18~24 h, 如有细菌生长则进行细菌分离纯化、鉴定和药敏试验。细菌分离、鉴定严格《全国临床检验操作规程》^[2] 进行; 药敏试验采用 Kirby-Bauer(K-B) 纸片扩散法, 严格按照美国临床和实验室标准化协会颁布的相关标准进行。

表 1 1 020 株病原菌分布

病原菌	株数	构成比	病原菌	株数	构成比
	(n)	(%)		(n)	(%)
G ⁻ 杆菌	588	57.6	G ⁺ 球菌	248	24.3
铜绿假单胞菌	122	12.0	溶血葡萄球菌	24	2.4
沙雷菌属	14	1.4	金黄色葡萄球菌	50	4.9
大肠埃希菌	80	7.8	表皮葡萄球菌	114	11.2
克雷伯菌属	112	11.0	肠球菌属	36	3.5
阴沟肠杆菌	42	4.1	链球菌属	24	2.4
不动杆菌	72	7.1	真菌	184	18.0
变形杆菌	22	2.2	白色念珠菌	102	10.0
其他肠杆菌科细菌	82	8.0	光滑念珠菌	30	2.9
其他非发酵菌	42	4.1	其他念珠菌	32	3.1
—	—	—	曲霉菌	20	2.0

—: 无数据。

2 结 果

1 715 例标本(痰标本 1 369 例, 支气管肺泡灌洗液标本

346 例)分离出 1 020 株病原菌,检出率 59.5%。1 020 株病原菌具体分布见表 1。主要革兰阴性(G⁻)杆菌和革兰阳性(G⁺)

球菌耐药率检测结果见表 2~3。

表 2 主要 G⁻ 杆菌耐药率(%)

抗菌药物	含量(μg)	大肠埃希菌	克雷伯菌属	阴沟肠杆菌	铜绿假单胞菌	不动杆菌
氨苄西林	10	83.9	99.0	99.5	99.2	99.3
氨苄西林/舒巴坦	10/10	69.6	53.8	90.4	91.2	75.0
哌拉西林/他唑巴坦	100/10	7.1	7.7	14.2	5.0	12.5
哌拉西林	100	80.4	88.5	90.4	22.5	81.2
环丙沙星	5	67.9	23.1	62.5	15.0	62.5
复方新诺明	23.75/1.25	73.2	42.3	85.7	95.0	81.2
头孢噻肟	30	67.9	53.8	66.6	27.5	75.0
头孢曲松	30	67.9	53.8	66.6	27.5	81.2
头孢他啶	30	62.5	42.3	42.8	20.0	68.7
庆大霉素	10	62.5	42.3	76.1	22.5	81.2
阿米卡星	30	14.3	23.1	6.2	17.5	56.2
亚胺培南	10	1.2	1.6	2.1	3.0	1.8
头孢西丁	30	1.8	3.8	38.1	—	—

—:无数据。

表 3 主要 G⁺ 球菌耐药率(%)

抗菌药物	含量(μg)	金黄色葡萄球菌	溶血葡萄球菌	表皮葡萄球菌	肠球菌属
青霉素	10	95.1	96.1	97.2	60.3
氨苄西林	10	96.0	97.6	98.3	27.7
苯唑西林	1	16.0	89.6	90.1	—
头孢唑林	30	16.0	90.6	94.1	—
环丙沙星	5	20.0	87.5	64.7	44.4
庆大霉素	10	12.0	85.7	47.0	33.3
复方新诺明	23.75/1.25	8.0	71.8	64.7	100.0
红霉素	15	48.0	93.7	82.3	61.1
万古霉素	30	0.0	0.0	0.0	0.0
利福平	5	0.0	12.5	0.0	27.7

—:无数据。

3 讨 论

本研究显示,分离自肺部感染患者呼吸道标本的主要致病菌以 G⁻ 杆菌为主,铜绿假单胞菌的检出率居首位,与田正阳和张绍蕊^[3]的报道相似。随着抗菌药物的广泛应用,铜绿假单胞菌的耐药率不断提高,以重症监护室(ICU)及呼吸内科为铜绿假单胞菌感染高发区。铜绿假单胞菌作为导致 ICU 患者感染的重要致病菌,其耐药机制主要是在细菌表面形成物理屏障,降低抗菌药物的渗透性以及产生 β-内酰胺酶。各种耐药机制可以单独作用或协同作用,使细菌对抗菌药物产生交叉耐药和多药耐药^[4]。铜绿假单胞菌对大多数 β-内酰胺类及磺胺类抗菌药物、四环素和氯霉素具有天然耐药性,但对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南较为敏感。肺炎克雷伯菌也是肺部感染最重要的致病菌,感染率也逐年升高,尤其是产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)菌株逐步增多,其对 β-内酰胺类抗菌药物的耐药机制是产生 β-内酰胺酶。肺炎克雷伯菌对氨苄西林,二、三代头孢菌素耐药率较高。不动杆菌属主要感染长期卧床或长期使用

抗菌药物的患者,且多为混合感染,致死率可达 30%^[5]。近年来,不动杆菌属对抗菌药物的耐药性不断增强,呈多药耐药趋势,对绝大部分抗菌药物耐药,但对亚胺培南(1.8%)、哌拉西林/他唑巴坦(12.5%)耐药率低。所有 G⁻ 杆菌对氨苄西林的耐药率较高,均在 83%以上,略低于相关文献报道^[6]。临床治疗 G⁻ 杆菌感染应尽量使用窄谱类抗菌药物。G⁻ 杆菌对一、二代头孢类的耐药率较高,对三代头孢类的耐药率也呈逐年上升趋势,且产 ESBLs 肠杆菌也逐步呈高耐药性。

在 G⁺ 阳性球菌中,凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)占55.6%,略低于龚雅利等^[7]报道;未发现耐万古霉素葡萄球菌株。CNS 比金黄色葡萄球菌耐药率高。葡萄球菌属中最主要的问题是耐苯唑西林葡萄球菌,由于其耐药性高、致病力强,易导致免疫力低下患者的死亡,是临床抗感染治疗的难点。耐苯唑西林葡萄球菌所致严重感染宜选用糖肽类抗菌药物,其中甲氧西林耐药葡萄球菌(MRS)对万古霉素对敏感性较高,但万古霉素不良反应较大,应慎重用药;利福平会迅速产(下转第 547 页)

期处于卧床状态和接受侵入性治疗较多有关。COPD 存在诱发 MDRAB 感染的可能,是潜在的危险因素,可能与慢性肺疾病可增加气道细菌定植和诱发肺炎的风险性有关,尤其是需要气管插管时^[8]。此外,慢性肺疾病患者通常在接受插管治疗的同时也预防性接受抗菌药物治疗,也增加了细菌耐药的风险性。机械通气和 ICU 住院时间超过 15 d 均为 MDRAB 感染危险因素。因为随着住院时间的延长,患者接触耐药菌和发生院内感染的可能性越高,病原菌耐药情况也越严重;各种侵入性操作使得 MDR 革兰阴性菌更易入侵,也可导致正常细菌的异位定植,进而诱发内源性感染;混合感染除了使病情更加难以控制外,也增加了相互传播耐药基因的可能性^[9-10]。笔者认为,多个解剖位点分离出 MDRAB 可能提示细菌感染而不是定植,其 MDR 现象也更加严重。

对 AB 感染患者的预后研究发现,MDRAB 感染或定植的致死率明显高于敏感株($P<0.01$)。在死亡的 21 例患者中,20 例为 MDRAB 感染,其中 PDRAB 感染占 90%(18/20),相关原因有待进一步研究。本研究可能存在一定局限性,例如因缺乏有效的区分指标,未能对细菌感染和定植进行鉴别研究。

总之,分离自 ICU 患者标本的 AB 中,MDRAB 的流行较为严重,且耐药性强,感染或定植致死率高。MDRAB 感染具有多个独立危险因素,加强对这些独立危险因素的控制可有效预防 MDRAB 感染的扩散。

参考文献

[1] Won SC, Su HK. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care units and successful outbreak control program[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(11): 999-1004.

[2] 俞汝佳,吕晓菊. 鲍曼不动杆菌对米诺环素等抗菌药物的耐药性研究[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(4): 70-73.

[3] 杨丽梅,蔡红. 肺部疾病患者鲍曼不动杆菌的分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 161-162.

[4] Jamulitrat S, Arunpan P, Phainuphong P. Attributable mortality of imipenem-resistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection[J]. J Med Assoc Thai, 2009, 92(3): 413-419.

[5] Lee HY, Chen CL, Wang SB, et al. Imipenem heteroresistance induced by imipenem in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanism and clinical implications[J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 37(4): 302-308.

[6] Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in the hospital: multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Nat Rev Microbiol, 2007, 5(7): 939-951.

[7] Baran G, Erbay A, Bodur H, et al. Risk factors for nosocomial imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* infections[J]. Int J Infect Dis, 2008, 12(1): 16-21.

[8] Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, et al. Multiple-drug resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, risk factors, and outcome [J]. Crit Care Med, 2006, 34(12): 2959-2966.

[9] 蔡兴东,胡成平,钟有清,等. 院内下呼吸道非发酵菌感染的调查及多重耐药非发酵菌下呼吸道感染危险因素分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(1): 28-32.

[10] 周运恒,马红霞,石晓星. ICU 患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(7): 748-749, 752.

(收稿日期: 2011-11-09)

(上接第 544 页)

生耐药性,故不应单独使用;对于金黄色葡萄球菌引起的大面积感染应采用万古霉素和利福平联合治疗。肠球菌已成为医院内重要的条件致病菌,不仅对许多抗菌药物天然耐药,而且可通过变异或质粒介导等获得对多种抗菌药物的耐药性。至今未检出耐万古霉素菌株,但就流行趋势而言,临床科室一定要慎重使用万古霉素,以延缓耐药菌株的产生。

随着糖皮质激素、免疫抑制剂和高效、广谱抗菌药物的广泛使用以及各种介入性治疗的深入开展,患者在基础病、原发病得到治疗的同时,其机体免疫力可能下降,微生态可能失调,外源性真菌侵袭或内源性真菌大量繁殖易引发真菌感染。呼吸内科是真菌性医院感染的主要科室之一^[8]。真菌感染无特异性临床特征,有近 50% 病例在早期不能获得实验室的阳性报告,常常致使患者病情延误、治疗失败。因此,提高真菌诊断水平已成为临床工作者共同关心的热点^[9]。

总之,近年来耐药菌株逐年增多,菌株耐药率也逐年增高。肺部感染患者病程长,使用广谱抗菌药物效果不佳时,常继发院内感染^[10]。所以,检验工作者要加强对临床用药的监测,及时掌握细菌耐药性的变化趋势,定期向临床公布致病菌谱及耐药性变化规律,注意对临床人员抗菌药物应用知识的更新,充分发挥细菌学在医学诊断和治疗中的重要作用^[10]。

参考文献

[1] 杨立涛,张莉,李爱华,等. 肺部感染患者细菌 L 型变异检测报告

[J]. 中国公共卫生, 2001, 17(4): 329-329.

[2] 叶应妩,王毓三. 全国临床检验操作规程[M]. 2 版. 南京:东南大学出版社, 1997: 553-556.

[3] 田正阳,张绍蕊. 某院 2005~2007 年临床常见病原菌的分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(6): 582-583.

[4] 邱家祥,瞿秋明. 铜绿假单胞菌临床分离株医院感染分布及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(1): 91-93.

[5] 李新,王金良. 鲍曼不动杆菌耐药机制的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(11): 1021-1022.

[6] 韦光海,梁彩花. 老年患者下呼吸道感染病原菌谱及耐药性监测[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(4): 334-336.

[7] 龚雅利,刘春江,汤荣睿,等. 血液感染病原菌的分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(2): 107-108.

[8] 张延芳,刘磊,郑秀峰. 本院呼吸内科真菌性医院感染的调查与耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(5): 407-411.

[9] 张秀珍,胡云建,陶凤蓉,等. 临床细菌室必须重视真菌检测[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(9): 888.

[10] 刘彦. 呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(11): 1104-1105.

(收稿日期: 2011-12-05)