

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者下呼吸道多重耐药菌感染的分布及耐药性分析

周炜 邵雪华 齐激扬 彭敏飞

[摘要] **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者下呼吸道多重耐药菌感染的病原菌分布及其对常用抗菌药物的耐药性。**方法** 收集浙江省台州医院2015年6月至2017年5月收治的1 213例AECOPD合并下呼吸道感染患者合格的痰液样本,用Vitek2 Compact系统联合K-B纸片扩散法对菌株进行鉴定和药敏试验。**结果** 共分离出多重耐药菌366株,其中非发酵菌185株(50.55%),肠杆菌科细菌84株(22.95%),多重耐药革兰阳性球菌97株(26.50%)。耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌分别检出83株和14株,对大部分常用抗菌药物均高度耐药;耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌检出18株,对 β -内酰胺类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类(阿米卡星除外)和米诺环素耐药率均 $\geq 70\%$ 。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)分别检出45株和52株,对青霉素类、氟喹诺酮类、红霉素、四环素、克林霉素、庆大霉素均高度耐药,对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺均无耐药。**结论** AECOPD下呼吸道多重耐药菌感染以非发酵菌、肠杆菌科细菌和耐甲氧西林葡萄球菌为主,其中耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌、耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染多重耐药现象尤为严重;未发现对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺耐药的MRSA和MRCNS。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 多重耐药菌; 抗药性

Distribution and drug resistance analysis of multidrug-resistant organism causing lower respiratory tract infections in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease ZHOU Wei, SHAO Xuehua, QI Jiyang, et al. Department of General Practice, the Affiliated Taizhou Hospital of Zhejiang Province of Wenzhou Medical University, Linhai 317000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the pathogen distribution and drug resistance of multidrug-resistant organism causing lower respiratory tract infections in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** The qualified sputum samples from 1213 patients with AECOPD complicated with lower respiratory tract infections were collected in Taizhou hospital of Zhejiang province from June 2015 to May 2017. Vitek 2 Compact system combined with Kirby-Bauer (K-B) disk diffusion method were used for strain identification and drug susceptibility test. **Results** A total of 366 strains of multiresistance were isolated, in which 185 strains were nonfermentative bacteria (50.55%), 84 strains were enterobacteriaceae (22.95%), and 97 strains were multiresistant gram positive coccus (26.50%). There were 83 strains of carbapenem-resistant acinetobacter baumannii and 14 strains of pseudomonas aeruginosa, which were highly resistant to most commonly used antibiotics. 18 strains of carbapenem-resistant enterobacteriaceae were detected, and their resistant rates to β -lactams, fluoroquinolones, aminoglycosides (except amikacin) and minocycline were all higher than 70%. Among methicillin-resistant staphylococcus aureus, 45 strains were methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) and 52 strains were methicillin-resistant coagulase negative staphylococcus (MRCNS). MRSA and MRCNS were highly resistant to penicillins, fluoroquinolones, erythromycin, tetracycline, clindamycin and

gentamycin, and no strains were found resistant to vancomycin, teicoplanin and linezolid. **Conclusion** Nonfermentative bacteria, enterobacteriaceae and methicillin-resistant staphylococcus were the most prevalent

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.06.007

基金项目: 浙江省台州市医学会科学研究基金 (TZSYXH15-48)

作者单位: 317000 浙江临海, 温州医科大学附属浙江省台州医院全科医学科

multiresistant bacterial pathogens in lower respiratory tract infections in patients with AECOPD. The multi-drug resistance of carbapenem-resistant acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa and carbapenem-resistant enterobacteriaceae were especially serious. No strains of MRSA and MRCNS resistant to vancomycin, teicoplanin and linezolid.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; multidrug-resistant organism; drug resistance

慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是慢阻肺自然病程中的重要事件, 急性加重频繁发作不仅导致患者肺功能进行性下降, 同时也是病残率升高和病死率增加的主要因素。引起 AECOPD 最常见的原因是呼吸道感染^[1]。对有抗菌指征的 AECOPD 患者进行积极、有效的抗菌药物治疗, 可以较快改善临床症状, 提高感染治愈率和降低病死率^[2]。然而, 近年来由于临床上频繁使用抗生素、糖皮质激素以及机械通气等治疗, 使得 AECOPD 患者下呼吸道感染病原菌的耐药性逐年上升, 多重耐药菌感染的比例逐年增多, 从而导致了住院周期延长, 医疗费用增加, 死亡率上升。本次研究对 AECOPD 合并下呼吸道多重耐药菌感染患者的临床资料、痰细菌培养及药敏结果进行系统分析, 旨在为临床防治 AECOPD 多重耐药菌感染提供参考依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 6 月至 2017 年 5 月在浙江省台州医院住院治疗的 AECOPD 患者 1 213 例, 其中男性 697 例、女性 516 例; 年龄 52~91 岁, 平均 (69.21±6.10) 岁。纳入标准: ①符合中华医学会呼吸分会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》的诊断标准^[3]; ②合并下呼吸道感染, 且符合《医院感染诊断标准 (试行)》^[4]中下呼吸道感染诊断标准; ③2 次以上痰培养细菌均为阳性, 并为同一菌株。排除肺结核、支气管哮喘、支气管扩张症、弥漫性泛细支气管炎、尘肺、肺间质纤维化、肺癌等其他结构性肺疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 包括性别、年龄、吸烟史、气管插管、COPD 严重程度、年急性加重入院次数、急性加重持续时间、抗菌药物持续时间、糖皮质激素使用时间等相关因素。

1.2.2 样本采集与培养 患者入院后第 1 天晨起清水漱口, 用力深咳, 弃去第 1 口痰, 取第 2 口痰留入无菌瓶中, 及时送检样本。行有创机械通气的患者

经气管插管或气管切开吸取深部痰样本, 使用一次性痰液收集瓶。检测时先采用革兰染色处理样本涂片, 并在显微镜下观察, 每低倍镜视野鳞状上皮细胞 < 10 个、白细胞 > 25 个或两者比例 < 1:2.5 为合格样本。按照《全国临床检验操作规程》第 3 版^[5]中的操作规程, 将合格的样本同时接种到血平板、麦康凯琼脂平板和巧克力平板培养, 细菌呈优势生长或纯培养为培养阳性。病原菌确定标准: ①连续 2 次痰培养为同一优势菌 (菌落计数 $\geq 10^5$ cfu/ml); ②一次痰样本中菌落计数 $\geq 10^7$ cfu/ml^[6]。剔除同一患者的重复分离菌株。

1.2.3 菌株鉴定及药敏试验 采用 Vitek2 Compact 全自动微生物鉴定仪鉴定菌株 (由法国生物梅里埃公司生产), K-B 纸片扩散法进行药敏试验, 结果判定根据美国临床实验室标准委员会 2013 年版要求判定^[7]。超广谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum beta lactamases, ESBLs) 表型确诊试验按 CLSI 推荐的采用双纸片扩散法。碳青霉烯酶表型检测参照 CLSI 推荐方案, 用改良 Hodge 试验检测碳青霉烯酶。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant staphylococcus, MRSA) 和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (methicillin-resistant coagulase negative staphylococcus, MRCNS) 检测采用头孢西丁纸片扩散法检测。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、肺炎克雷伯菌 ATCC700603 和金黄色葡萄球菌 ATCC25923。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计处理。计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 WHONET 5.6 软件对药敏结果进行统计。

2 结果

2.1 AECOPD 下呼吸道多重耐药菌感染患者的临床特征分析 根据多重耐药菌感染的诊断标准^[5], 将纳入患者分为多重耐药菌阳性组 450 例和多重耐药菌阴性组 763 例。AECOPD 下呼吸道多重耐药菌感染患者的临床特征分析见表 1。

表1 AECOPD下呼吸道多重耐药菌感染患者临床特征分析例(%)

临床特征	MDRO 阳性组 (n=450)	MDRO 阴性组 (n=763)
性别(男)	317 (70.44)	525 (68.81)
年龄≥65岁	225 (50.00)	344 (45.09)
吸烟史	173 (38.44)	314 (41.15)
气管插管	64 (14.22)	84 (11.01)
COPD严重程度(Ⅲ级、Ⅳ级)	269 (59.78)*	192 (25.16)
年急性加重入院次数(≥2次)	185 (41.11)*	173 (22.67)
急性加重持续时间(≥15d)	116 (25.78)	160 (20.97)
抗菌药物持续时间(≥7d)	256 (56.89)*	145 (19.00)
糖皮质激素使用时间(≥7d)	135 (30.00)*	130 (17.04)

注: *:与MDRO阴性组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,MDRO阳性组中,COPD严重程度(Ⅲ级、Ⅳ级)、年急性加重入院次数(≥2次)、抗菌药物持续时间(≥7d)、糖皮质激素使用时间(≥7d)的比例明显高于MDRO阴性组,差异有统计学意义(χ^2 分别=143.94、46.25、183.58、27.85, P 均 < 0.05)。

2.2 AECOPD下呼吸道多重耐药菌感染的病原菌分布见表2

由表2可见,1 213例患者的痰液样本中共分离出多重耐药菌366株。多重耐药革兰阴性杆菌269株(73.50%),其中非发酵菌185株(50.55%)、肠杆菌科细菌84株(22.95%);多重耐药革兰阳性球菌97株(26.50%),其中MRSA 45株(12.29%)、MRCNS 52株(14.21%)。

表2 AECOPD下呼吸道多重耐药菌感染的病原菌分布及其构成比

病原菌	株数	构成比/%
革兰阴性杆菌	269	73.50
多重耐药鲍曼不动杆菌	95	25.96
多重耐药铜绿假单胞菌	43	11.75
产ESBLs肺炎克雷伯菌	40	10.93
产ESBLs大肠埃希菌	26	7.10
嗜麦芽窄食单胞菌	24	6.56
洋葱伯克霍尔德菌	16	4.37
阴沟肠杆菌	14	3.83
产ESBLs产酸克雷伯菌	4	1.09
恶臭假单胞菌	4	1.09
脑膜败血性黄杆菌	1	0.27
木糖氧化产碱菌	1	0.27
溶血不动杆菌	1	0.27
革兰阳性球菌	97	26.50
MRSA	45	12.29
MRCNS	52	14.21
耐甲氧西林凝固酶阴性溶血葡萄球菌	34	9.29
耐甲氧西林凝固酶阴性表皮葡萄球菌	18	4.92

2.3 多重耐药革兰阴性杆菌对常用抗菌药物耐药性分析

2.3.1 四种主要革兰阴性非发酵菌对常用抗菌药物耐药性分析见表3

表3 四种主要多重耐药的革兰阴性非发酵菌对常用抗菌药物的耐药性/株(%)

抗菌药物	鲍曼不动杆菌 (n=95)	铜绿假单胞菌 (n=43)	嗜麦芽窄食单胞菌 (n=24)	洋葱伯克霍尔德菌 (n=16)
氨苄西林	95 (100)	42 (97.67)	24 (100)	16 (100)
氨苄西林/舒巴坦	91 (95.79)	42 (97.67)	21 (87.50)	16 (100)
哌拉西林/他唑巴坦	87 (91.58)	16 (37.21)	5 (20.83)	4 (25.00)
头孢唑林	95 (100)	43 (100)	24 (100)	16 (100)
头孢曲松	93 (97.89)	43 (100)	24 (100)	14 (87.50)
头孢替坦	94 (98.95)	42 (97.67)	20 (83.33)	16 (100)
头孢吡肟	89 (93.68)	16 (37.21)	17 (70.83)	9 (56.25)
头孢他啶	92 (96.84)	15 (34.88)	12 (50.00)	5 (31.25)
头孢哌酮/舒巴坦	42 (44.21)	15 (34.88)	4 (16.67)	9 (56.25)
庆大霉素	73 (76.84)	12 (27.91)	23 (95.83)	16 (100)
妥布霉素	62 (65.26)	12 (27.91)	23 (95.83)	15 (93.75)

续表

表3 四种主要多重耐药的革兰阴性非发酵菌对常用抗菌药物的耐药性/株(%)

抗菌药物	鲍曼不动杆菌 (n=95)	铜绿假单胞菌 (n=43)	嗜麦芽窄食单胞菌 (n=24)	洋葱伯克霍尔德菌 (n=16)
阿米卡星	16 (16.84)	6 (13.95)	23 (95.83)	15 (93.75)
环丙沙星	93 (97.89)	20 (46.51)	19 (79.17)	16 (100)
左氧氟沙星	92 (96.84)	23 (53.49)	4 (16.67)	5 (31.25)
亚胺培南	83 (87.37)	18 (41.86)	24 (100)	16 (100)
美罗培南	83 (87.37)	23 (53.49)	21 (87.50)	7 (43.75)
呋喃妥因	94 (98.95)	43 (100)	24 (100)	16 (100)
氨基曲南	92 (96.84)	35 (81.40)	21 (87.50)	15 (93.75)
复方磺胺甲噁唑	92 (96.84)	42 (97.67)	6 (25.00)	4 (25.00)
米诺环素	57(60.00)	30 (69.77)	3 (12.50)	0

由表3可见,四种主要多重耐药非发酵菌对大部分常用抗菌药物均高度耐药。多重耐药鲍曼不动杆菌仅对阿米卡星耐药率低;多重耐药铜绿假单胞菌对头孢吡肟、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦和氨基糖苷类耐药率低;嗜麦芽窄食

单胞菌和洋葱伯克霍尔德菌均对哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑和米诺环素耐药率低。

2.3.2 三种主要革兰阴性肠杆菌科细菌对常用抗菌药物耐药性分析见表4

表4 三种主要革兰阴性肠杆菌科细菌对常用抗菌药物的耐药性/株(%)

抗菌药物	产ESBLs肺炎克雷伯菌(n=40)	产ESBLs大肠埃希菌(n=26)	阴沟肠杆菌(n=14)
氨苄西林	40 (100)	26 (100)	14 (100)
氨苄西林/舒巴坦	40 (100)	24 (92.31)	14 (100)
哌拉西林/他唑巴坦	14 (35.00)	5 (19.23)	3 (21.43)
头孢唑林	40 (100)	26 (100)	14 (100)
头孢曲松	29 (72.50)	26 (100)	13 (92.86)
头孢替坦	15 (37.50)	6 (23.08)	14 (100)
头孢吡肟	27 (67.50)	17 (65.38)	9 (64.29)
头孢他啶	39 (97.50)	23 (88.46)	12 (85.71)
头孢哌酮/舒巴坦	14 (35.00)	4 (15.38)	0
庆大霉素	26 (65.00)	17 (65.38)	7 (50.00)
妥布霉素	26 (65.00)	14 (53.85)	7 (50.00)
阿米卡星	12 (30.00)	6 (23.08)	2 (14.29)
环丙沙星	36 (90.00)	26 (100)	8 (57.14)
左氧氟沙星	35 (87.50)	26 (100)	8 (57.14)
亚胺培南	13 (32.50)	5 (19.23)	1 (7.14)
美罗培南	13 (32.50)	5 (19.23)	1 (7.14)
呋喃妥因	26 (65.00)	7 (26.92)	2 (14.29)
氨基曲南	39 (97.50)	24 (92.31)	12 (85.71)
复方磺胺甲噁唑	20 (50.00)	14 (53.85)	8 (57.14)
米诺环素	22 (55.00)	14 (53.85)	11 (78.57)

由表4可见,三种主要革兰阴性肠杆菌科细菌

对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢霉素类、庆大霉

素、妥布霉素、喹诺酮类、氨基糖苷类、复方磺胺甲噁唑和米诺环素均呈中、高度耐药,耐药率均 $\geq 50\%$;对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星和

碳青霉烯类耐药率较低,均 $\leq 35\%$ 。

2.3.3 四种主要耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌对常用抗菌药物耐药性分析见表5

表5 四种主要耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌对常用抗菌药物的耐药性/株(%)

抗菌药物	鲍曼不动杆菌(n=83)	铜绿假单胞菌(n=14)	产ESBLs肺炎克雷伯菌(n=13)	产ESBLs大肠埃希菌(n=5)
氨苄西林	83 (100)	14 (100)	13 (100)	5 (100)
氨苄西林/舒巴坦	81 (97.59)	14 (100)	13 (100)	5 (100)
哌拉西林/他唑巴坦	80 (96.39)	12 (85.71)	13 (100)	4 (80.00)
头孢唑林	83 (100)	14 (100)	13 (100)	5 (100)
头孢曲松	83 (100)	14 (100)	13 (100)	5 (100)
头孢替坦	82 (98.80)	13 (92.86)	13 (100)	4 (80.00)
头孢吡肟	81 (97.59)	9 (64.29)	10 (76.92)	5 (100)
头孢他啶	82 (98.80)	9 (64.29)	13 (100)	5 (100)
头孢哌酮/舒巴坦	40 (48.19)	10 (71.43)	12 (92.31)	4 (80.00)
庆大霉素	69 (83.13)	5 (35.71)	11 (84.62)	4 (80.00)
妥布霉素	60 (72.29)	5 (35.71)	11 (84.62)	3 (60.00)
阿米卡星	15 (18.07)	3 (21.43)	5 (38.46)	1 (20.00)
环丙沙星	82 (98.80)	10 (71.43)	11 (84.62)	5 (100)
左氧氟沙星	80 (96.39)	9 (64.29)	11 (84.62)	5 (100)
亚胺培南	83 (100)	14 (100)	13 (100)	5 (100)
美罗培南	83 (100)	14 (100)	13 (100)	5 (100)
呋喃妥因	82 (98.80)	14 (100)	12 (92.31)	2 (40.00)
氨基糖苷类	81 (97.59)	14 (100)	13 (100)	5 (100)
复方磺胺甲噁唑	82 (98.80)	14 (100)	6 (46.15)	2 (40.00)
米诺环素	57 (68.67)	13 (92.86)	10 (76.92)	5 (100)

由表5可见,耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌对 β -内酰胺类、喹诺酮类、呋喃妥因、复方磺胺甲噁唑和米诺环素均高度耐药。耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌仅对阿米卡星耐药率较低,耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌仅对氨基糖苷类耐药率较低,耐碳青霉烯类产ESBLs肺炎克雷伯菌和大肠埃

希菌对 β -内酰胺类、喹诺酮类、氨基糖苷类(阿米卡星除外)和米诺环素等耐药率较高,均高于70%,仅对阿米卡星和复方磺胺甲噁唑的耐药率低于50%。

2.4 多重耐药的革兰阳性球菌对常用抗菌药物的耐药性分析见表6

表6 三种主要革兰阳性球菌对常用抗菌药物的耐药性/株(%)

抗菌药物	MRSA(n=45)	耐甲氧西林凝固酶阴性溶血葡萄球菌(n=34)	耐甲氧西林凝固酶阴性表皮葡萄球菌(n=18)
青霉素	45 (100)	34 (100)	18 (100)
苯唑西林	45 (100)	34 (100)	18 (100)
环丙沙星	45 (100)	34 (100)	18 (100)
左氧氟沙星	35 (77.78)	33 (97.06)	15 (83.33)
莫西沙星	29 (64.44)	19 (55.88)	10 (55.56)
红霉素	39 (86.67)	33 (97.06)	17 (94.44)

续表

表6 三种主要革兰阳性球菌对常用抗菌药物的耐药性/株(%)

抗菌药物	MRSA(n=45)	耐甲氧西林凝固酶阴性溶血葡萄球菌(n=34)	耐甲氧西林凝固酶阴性表皮葡萄球菌(n=18)
四环素	35 (77.78)	20 (58.82)	12 (66.67)
克林霉素	38 (84.44)	26 (76.47)	17 (94.44)
庆大霉素	28 (62.22)	30 (88.24)	11 (61.11)
利福平	29 (64.44)	2 (5.88)	3 (16.67)
复方磺胺甲噁唑	5 (11.11)	22 (64.71)	14 (77.78)
呋喃妥因	7 (15.56)	5 (14.71)	5 (27.78)
万古霉素	0	0	0
替考拉宁	0	0	0
利奈唑胺	0	0	0
喹奴普汀/达福普汀	0	3 (8.82)	0

由表6可见,耐甲氧西林葡萄球菌对青霉素类、喹诺酮类、红霉素、四环素、克林霉素和庆大霉素耐药率均较高,其中MRSA对利福平耐药率也偏高,对复方磺胺甲噁唑和呋喃妥因耐药率偏低,对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺和喹奴普汀/达福普汀均无耐药;MRCNS对复方磺胺甲噁唑耐药率也偏高,对利福平、呋喃妥因和喹奴普汀/达福普汀耐药率偏低,对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺均无耐药。

3 讨论

近年来随着广谱抗菌药物的大量和不规范使用,AECOPD患者下呼吸道感染的病原菌谱不断发生变化,细菌耐药性不断增强,出现多重耐药现象。而多重耐药菌感染导致了临床抗感染疗效下降和病死率增高,给医院感染防控和患者治疗都带来极大的挑战。因此,了解AECOPD合并下呼吸道多重耐药菌感染患者的临床特征、病原菌分布和耐药性特点,对急性加重期呼吸道感染的防控具有重要意义。本次研究结果显示MDRO阳性组中COPD严重程度(Ⅲ级、Ⅳ级)、年急性加重入院次数(≥ 2 次)、抗菌药物持续时间(≥ 7 d)、糖皮质激素使用时间(≥ 7 d)的比例明显高于MDRO阴性组(P 均 < 0.05),说明有上述4种临床特征的COPD患者可能更容易发生多重耐药菌感染。

多重耐药菌是指对通常敏感的常用的3类或3类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌,多重耐药也包括泛耐药和全耐药^[9]。本次研究结果显示分离出的366株多重耐药菌中,多重耐药革兰阴性杆菌269株占73.50%,以非发酵菌和肠杆菌科细菌为主,

分离前四位分别是多重耐药鲍曼不动杆菌、多重耐药铜绿假单胞菌、产ESBLs肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌。多重耐药革兰阳性球菌97株占26.50%,以MRSA和MRCNS为主。

在多重耐药非发酵菌感染中,鲍曼不动杆菌在所有分离的多重耐药菌中占第1位,占25.96%,和赵丹等^[9]报道AECOPD患者鲍曼不动杆菌的分离率为第1位一致。本次研究结果显示鲍曼不动杆菌对大部分常用抗菌药物均高度耐药,对头孢哌酮/舒巴坦中度耐药,耐药率为44.21%;仅对阿米卡星耐药率偏低,为16.84%。而耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌有83株,仅对阿米卡星耐药率偏低,为18.07%,提示耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的多重耐药问题尤为严重,部分AECOPD患者几乎到了无药可用的地步。多重耐药铜绿假单胞菌对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林、头孢曲松、头孢替坦、呋喃妥因、氨曲南、复方磺胺甲噁唑和米诺环素高度耐药,对喹诺酮类和碳青霉烯类中度耐药,对头孢吡肟、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦和氨基糖苷类耐药率偏低。而本次研究结果显示耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌有14株,耐药现象更为严重,其耐药菌株仅对氨基糖苷类耐药率偏低,而对铜绿假单胞菌敏感的头孢吡肟、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等具有抗假单胞菌活性抗菌药物,对碳青霉烯类耐药菌株的耐药率明显偏高。

非发酵菌中嗜麦芽窄食单胞菌和洋葱伯克霍尔德菌均为多重耐药菌。本次研究结果显示两者

对大部分常用抗菌药物均高度耐药,对哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑和米诺环素耐药率均偏低;另前者对头孢哌酮/舒巴坦耐药率偏低,后者对头孢他啶耐药率偏低。嗜麦芽窄食单胞菌外膜具有低渗透性,是造成多种抗菌药物天然耐药的原因之一;多重外排泵系统是导致对嗜麦芽窄食单胞菌天然或获得性多重耐药的重要原因^[10]。

肠杆菌科细菌最重要的耐药机制是产ESBLs。而碳青霉烯类抗生素是治疗多重耐药肠杆菌科细菌引起感染的最有效的药物^[11],本次研究显示上述三种多重耐药肠杆菌科细菌对碳青霉烯类耐药率在7.14%~32.50%。然而近年来,由于碳青霉烯类药物的大量使用,对碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE)逐渐出现。而CRE菌株往往呈广泛耐药或全耐药的耐药特征,导致感染患者陷入无药可用的困境^[12]。本次研究结果显示三种肠杆菌科细菌中均存在CRE菌株,以克雷伯菌属为最多,和胡付品等^[13]文献报道一致。其中耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌分别有13株和5株,其CRE菌株对大多数常用抗菌药物均高度耐药,对 β -内酰胺类、喹诺酮类、氨基糖苷类(阿米卡星除外)和米诺环素等抗菌药物的耐药率均在70%~100%,和胡付品等^[14]报道基本一致。

在多重耐药革兰阳性球菌感染中,主要分离菌株为耐甲氧西林葡萄球菌,以MRSA和MRCNS为主,多重耐药严重。药敏显示两者对青霉素类、喹诺酮类、红霉素、四环素、克林霉素、庆大霉素均高度耐药,对喹奴普汀/达福普汀耐药率为0~8.82%,对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺无耐药。

综上所述,COPD患者中存在年急性加重入院次数 ≥ 2 次,抗菌药物持续时间 ≥ 7 d,糖皮质激素使用时间 ≥ 7 d或COPD严重程度达到Ⅲ级/Ⅳ级等因素,则更容易发生多重耐药菌感染。AECOPD下呼吸道多重耐药菌感染以非发酵菌、肠杆菌科细菌和耐甲氧西林葡萄球菌为主。其中革兰阴性杆菌感染前四位分别是多重耐药鲍曼不动杆菌、多重耐药铜绿假单胞菌、产ESBLs肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌,多重耐药现象严重;而耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌、耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的多重耐药感染问题尤为严峻。耐甲氧西林葡萄球菌以MRSA和MRCNS为主,多

重耐药严重,但未发现对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺耐药菌株。

参考文献

- 1 王雪,韦会红,黄婕,等.流感疫苗和肺炎疫苗预防COPD急性加重的作用[J].国际呼吸杂志,2017,31(27):1646-1649.
- 2 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗菌治疗论坛专家组.“慢性阻塞性肺疾病诊治指南”中急性加重抗菌治疗的地位[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(9):712-714.
- 3 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)[S].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- 4 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001,81(5):314-320.
- 5 中华人民共和国卫生部医政司.全国临床检验操作规程[M].第3版.南京:东南大学出版社,2006.
- 6 张洋洋,张庆,杨林瀛,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期住院患者的痰培养结果及耐药性研究[J].中国全科医学,2017,20(31):3952-3956.
- 7 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. CLSI,2013,28(1):M100-S18.
- 8 黄勋,邓子德,倪语星,等.多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J].中国感染控制杂志,2015,14(1):1-9.
- 9 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.
- 10 任兴华,白云,轩海华.78株嗜麦芽窄食单胞菌的临床分布及耐药性分析[J].中国实用医药杂志,2014,9(17):159-160.
- 11 Hu F, Chen S, Xu X, et al. Emergence of carbapenem-resistant clinical enterobacteriaceae isolates from a teaching hospital in Shanghai, China[J]. J Med Microbiol, 2012, 61(Pt 1):132-136.
- 12 Van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 75(2):115-120.
- 13 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,2015,15(5):401-410.
- 14 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2012年中国CHINET碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的分布特点和耐药性分析[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(5):382-386.

(收稿日期 2018-01-16)

(本文编辑 蔡华波)