

# 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼吸道分泌物菌群分布及耐药性

李庆鑫<sup>1</sup>, 郝莹莹<sup>2</sup>, 尹卿<sup>1</sup>

1. 山东省聊城市中医医院医学检验科, 山东 聊城 252000; 2. 山东省立医院微生物科, 山东 济南 250021

**摘要:** **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者呼吸道分泌物细菌培养情况及其耐药性。**方法** 选取2015年11月至2018年11月收治的AECOPD患者221例,采集呼吸道分泌物进行细菌培养及耐药性分析。统计分析主要菌群(革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌、真菌)分布情况,并分析主要革兰阳性球菌及革兰阴性菌耐药情况。**结果** (1)细菌培养:本组AECOPD患者221例共培养出289株病原菌,其中革兰阴性杆菌195株、占67.47%(195/289),革兰阳性球菌共78株、占26.99%(78/289),真菌16株、占5.54%(16/289)。(2)主要革兰阳性球菌耐药性:金黄色葡萄球菌对红霉素、苯唑西林、青霉素G、克林霉素耐药率均为100.00%,而对万古霉素、奎奴普丁/达福普丁、替加环素耐药率均为0;肺炎链球菌对复方新诺明、四环素、克林霉素、红霉素耐药率较高,均在75.00%以上,而对万古霉素耐药率为0。(3)主要革兰阴性菌耐药性:鲍曼不动杆菌对复方新诺明、环丙沙星、妥布霉素、庆大霉素等耐药率均在80.00%以上,对左旋氧氟沙星、头孢哌酮/舒巴坦耐药率均在50.00%以下;大肠埃希菌对复方新诺明、环丙沙星、头孢唑啉等耐药率均在80.00%以上,对妥布霉素、氨基糖苷类、头孢吡肟等耐药率均在50.00%以下,而对阿米卡星、美罗培南、亚胺培南耐药率均为0;肺炎克雷伯菌对环丙沙星、氨苄西林耐药率均在80.00%以上,对妥布霉素、美罗培南、亚胺培南等耐药率均在50.00%以下,对阿米卡星耐药率为0;铜绿假单胞菌对抗生素药物耐药率均较低,均在15.00%以下。**结论** AECOPD致病菌主要为革兰阴性杆菌及革兰阳性球菌,包括金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、鲍曼不动杆菌及大肠埃希菌等,且对抗菌药物耐药性较高,临床可根据呼吸道分泌物细菌培养和药敏试验结果调整抗菌药物治疗方案,以保证治疗的有效性及安全性。

**关键词:** 呼吸道分泌物; 细菌培养; 耐药性; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 抗菌药物; 革兰阳性球菌; 革兰阴性杆菌

中图分类号: R 563 R 446.5 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2020)03-0312-04

## Bacterial distribution and drug resistance of respiratory secretion in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

LI Qing-xin\*, HAO Ying-ying, YIN Qing

\* Department of Medical Laboratory, Liaocheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liaocheng, Shandong 252000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the bacterial distribution and drug resistance of respiratory secretions in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 221 patients with AECOPD from November 2015 to November 2018 were enrolled, in whom respiratory secretions were collected for bacterial culture and drug resistance analysis. The statistical analysis was made of the distribution of the main flora (Gram-positive cocci, Gram-negative bacilli, fungi) and their drug resistance. **Results** Out of 289 strains of pathogenic bacteria cultured in 221 patients, there were 195 (67.47%) Gram-negative bacilli, 78 (26.99%) Gram-positive cocci, 16 (5.54%) fungi. The resistance rates of *Staphylococcus aureus* to erythromycin, oxacillin, penicillin G and clindamycin were 100.00%, while to vancomycin, quinupristin/dalfopristin and tegacyclin was 0. The resistance rates of *Streptococcus pneumoniae* to compound sulfamethoxazole, tetracycline, clindamycin and erythromycin were over 75%, while to vancomycin was 0. The resistance rates of *acinetobacter baumannii* to compound sulfamethoxazole, ciprofloxacin, tobramycin and gentamicin were more than 80.00%, and to levofloxacin and cefoperazone/sulbactam were less than 50.00%. The resistance rates of *Escherichia coli* to compound sulfamethoxazole, ciprofloxacin and cefazolin were more than 80.00%, to tobramycin, aztreonam and cefepime were less than 50.00%, but to amikacin, meropenem and imipenem were 0. The resistance rates of *Klebsiella*

*pneumoniae* to ciprofloxacin and ampicillin were above 80.00%, and to tobramycin, meropenem, and imipenem were all below 50.00%, but to amikacin was 0. The drug resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics were all below 15.00%. **Conclusion** The pathogens in AECOPD are mainly Gram-negative bacilli and Gram-positive cocci (including *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Escherichia coli*), and they are highly resistant to antibiotics. In clinical practice, the antibiotic treatment can be adjusted according to the results of bacterial culture and drug sensitivity test of respiratory secretion.

**Key words:** Respiratory secretions; Bacterial culture; Drug resistance; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Antibacterial drugs; Gram-positive cocci; Gram-negative bacilli

**Fund program:** Shandong Medical and Health Science and Technology Development Plan Project (2016WSB24511)

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 在中老年群体中具有较高发病率<sup>[1-3]</sup>。统计资料显示,世界范围内每年约 100 万 COPD 患者病死,而疾病处于急性加重期 (AECOPD) 为患者住院率和病死率居高不下的主要原因<sup>[4-5]</sup>。目前, AECOPD 治疗目标在于防止病情急性加重及预防相关并发症、改善患者生存质量、增强患者活动耐受能力、缓解临床症状、抑制病情进展,以降低病死率<sup>[6-7]</sup>。当前临床多采取广谱抗菌药物治疗 AECOPD,可取得一定效果,但随临床抗菌药物种类及应用频次增多, AECOPD 耐药率持续增高,且致病菌趋向复杂,增加了疾病诊疗难度<sup>[8-9]</sup>。因此,明确 AECOPD 呼吸道分泌物菌群分布情况及耐药性具有重要意义。本研究探讨 221 例 AECOPD 患者呼吸道分泌物菌群分布情况及耐药性。报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 11 月至 2018 年 11 月收治的 AECOPD 患者 221 例,男 129 例,女 92 例;年龄 43~68 (56.23±4.24) 岁;吸烟及饮酒状况:吸烟 86 例,饮酒 91 例;病程 0.6~6.4 (3.46±1.02) 年。本研究经本院伦理协会审批通过。

1.2 纳入标准 (1)符合 COPD 诊断标准<sup>[10]</sup>; (2)知晓本研究,签署同意书;(3)伴有不同程度肺体征、喘息、呼吸困难、咳嗽等;(4)纳入研究前 3 d 内未采取支气管扩张剂;(5)疾病处于急性加重期。

1.3 排除标准 (1)合并不稳定型心绞痛、心肌梗死及急性肺栓塞者;(2)纳入研究前 3 个月内发生急性心肌梗死者;(3)合并快速房性或室性心律失常者;(4)合并充血性心力衰竭、主动脉狭窄者;(5)纳入研究前 1 个月内应用糖皮质激素药物者;(6)过敏体质及对研究药物具有过敏史者;(7)合并其他全身性感染性病者;(8)合并代谢系统疾病者;(9)合并血液系统、内分泌系统疾病者。

1.4 标本采集 经护士或医师指导,刷牙、清水漱口,用力咳出深处痰液,置于无菌容器立即送检;插管或气管切开者采取纤维支气管镜连接一次性封闭式

无菌吸痰管获取下呼吸道分泌物实施细菌培养;于 2 h 内送检,若需延迟送检则将其置于 4℃ 环境中储存;痰标本涂片检查,各低倍镜下见多核白细胞 >25 个、鳞状上皮细胞 <10 个,或两者比例 <1:2.5 则属合格标本,可实施细菌培养。

1.5 菌株鉴定与药敏试验 参照《全国临床检验操作过程》实施细菌分离培养,菌株鉴定采用 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪(法国生物梅里埃公司);采用 GP 和 GN 细菌鉴定卡,经微量液体稀释法通过 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪上机实施药敏实验。

1.6 质控菌株 金黄色葡萄球菌 ATCC 25923,肺炎克雷伯菌 ATCC 700603,铜绿假单胞菌 ATCC 27853,大肠埃希菌 ATCC 25922。

1.7 观察指标 (1)统计分析本组主要菌群分布情况。(2)统计分析主要革兰阳性球菌及革兰阴性菌耐药情况。

1.8 统计学方法 通过 SPSS 25.0 对数据进行分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$ 、计数资料采用例 (%) 表示进行描述性统计。

## 2 结果

2.1 细菌培养结果 AECOPD 患者 221 例共培养出 289 株病原菌,其中革兰阴性杆菌 195 株,占 67.47%;革兰阳性球菌共 78 株,占 26.99%;真菌 16 株,占 5.54%。见表 1。

2.2 主要革兰阳性球菌耐药性分析 金黄色葡萄球菌对红霉素、苯唑西林、青霉素 G、克林霉素耐药性均为 100.00%,而对万古霉素、奎奴普丁/达福普丁、替加环素耐药率均为 0;肺炎链球菌对复方新诺明、四环素、克林霉素、红霉素耐药性较高,均在 75.00% 以上,而对万古霉素耐药率为 0。见表 2。

2.3 主要革兰阴性菌耐药性分析 鲍曼不动杆菌对复方新诺明、环丙沙星、妥布霉素、庆大霉素、美罗培南、亚胺培南、头孢替坦、头孢曲松、头孢他啶、头孢唑啉、哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林耐药性较高,均在

80.00% 以上;对左旋氧氟沙星、头孢哌酮/舒巴坦耐药性较低,均在 50.00% 以下。大肠埃希菌对复方新诺明、环丙沙星、头孢唑啉、氨苄西林耐药性较高,均在 80.00% 以上;而对阿米卡星、美罗培南、亚胺培南耐药性均为 0;对妥布霉素、氨曲南、头孢吡肟、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦耐药性均在 50.00% 以下。肺炎克雷伯菌对环丙沙星、氨苄西林耐药性较高,均在 80.00% 以上;对阿米卡星耐药性为 0;对妥布霉素、美罗培南、亚胺培南、氨曲南、头孢吡肟、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦耐药性均在 50.00% 以下。铜绿假单胞菌对抗菌药物耐药性均较低,均在 15.00% 以下。见表 3。

表 1 细菌培养结果 (n=289)

细菌类型	株数	构成比(%)
革兰阳性球菌		
金黄色葡萄球菌	35	12.11
肺炎链球菌	33	11.42
肠球菌	10	3.46
革兰阴性杆菌		
鲍曼不动杆菌	60	20.76
大肠埃希菌	41	14.19
肺炎克雷伯菌	34	11.76
铜绿假单胞菌	33	11.42
阴沟肠杆菌	18	6.23
嗜麦芽窄食单胞菌	9	3.11
真菌		
白念珠菌	9	3.11
热带念珠菌	4	1.38
近平滑念珠菌	3	1.04
总计	289	100.00

表 2 主要革兰阳性球菌耐药性分析 例(%)

抗菌药物类型	金黄色葡萄球菌 (n=35)	肺炎链球菌 (n=33)
万古霉素	0	0
利奈唑胺	4(11.43)	6(18.18)
奎奴普丁/达福普丁	0	10(30.30)
复方新诺明	6(17.14)	25(75.76)
莫西沙星	6(17.14)	6(18.18)
环丙沙星	19(54.29)	9(27.27)
左旋氧氟沙星	18(51.43)	4(12.12)
头孢曲松	10(28.57)	4(12.12)
替加环素	0	6(18.18)
四环素	18(51.43)	27(81.82)
庆大霉素	19(54.29)	5(15.15)
克林霉素	35(100.00)	25(75.76)
红霉素	35(100.00)	26(78.79)
阿莫西林/克拉维酸	4(11.43)	3(9.09)
苯唑西林	35(100.00)	6(18.18)
青霉素 G	35(100.00)	10(30.30)

表 3 主要革兰阴性菌耐药性分析 例(%)

抗菌药物类型	鲍曼不动杆菌 (n=60)	大肠埃希菌 (n=41)	肺炎克雷伯菌 (n=34)	铜绿假单胞菌 (n=33)
复方新诺明	50(83.33)	34(82.93)	26(76.47)	2(6.06)
环丙沙星	50(83.33)	34(82.93)	29(85.29)	4(12.12)
左旋氧氟沙星	25(41.67)	29(70.73)	26(76.47)	3(9.09)
妥布霉素	54(90.00)	10(24.39)	16(47.06)	4(12.12)
阿米卡星	31(51.67)	0	0	2(6.06)
庆大霉素	54(90.00)	31(75.61)	26(76.47)	3(9.09)
美罗培南	49(81.67)	0	2(5.88)	2(6.06)
亚胺培南	50(83.33)	0	2(5.88)	4(12.12)
氨曲南	45(75.00)	8(19.51)	16(47.06)	3(9.09)
头孢吡肟	45(75.00)	8(19.51)	16(47.06)	3(9.09)
头孢替坦	57(95.00)	31(75.61)	25(73.53)	2(6.06)
头孢曲松	57(95.00)	31(75.61)	25(73.53)	2(6.06)
头孢他啶	50(83.33)	11(26.83)	16(47.06)	4(12.12)
头孢唑啉	60(100.00)	41(100.00)	26(76.47)	2(6.06)
头孢哌酮/舒巴坦	23(38.33)	5(12.20)	4(11.76)	2(6.06)
哌拉西林/他唑巴坦	50(83.33)	10(24.39)	16(47.06)	1(3.03)
氨苄西林	60(100.00)	41(100.00)	34(100.00)	2(6.06)

### 3 讨论

COPD 为呼吸系统常见疾病,而 AECOPD 病情更加严重,好发于中老年、多合并糖尿病、高血压、冠心病等的患者,常存在营养不良、抵抗力较差、长期用广谱抗菌药物、糖皮质激素等治疗,致使 AECOPD 病原菌增多及致病菌发生改变,导致临床有效选取最佳抗菌药物治疗方案难度较大<sup>[11-13]</sup>。因此,明确 AECOPD 患者呼吸道分泌物细菌培养情况及其耐药性对指导临床合理应用抗菌药物具有重要意义。

AECOPD 患者多伴有呼吸困难、痰量增多、咳嗽等,实验室检查可见白细胞增高,中性粒细胞核左移,故临床多采取痰培养形式检测 AECOPD 致病菌<sup>[14-15]</sup>。痰培养操作简单、无创、易被患者接受<sup>[16-17]</sup>。经呼吸道分泌物细菌培养,221 例 AECOPD 患者共培养出 289 株病原菌,革兰阴性杆菌占 67.47%,其中鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌占比较高;革兰阳性球菌占 26.99%,其中金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌占比较高,提示下呼吸道感染为 AECOPD 的重要诱因之一<sup>[18]</sup>。

药敏试验是指导临床合理用药的重要方式<sup>[19-20]</sup>。不同医院、地区临床经验用药存在明显差异,但常规治疗 AECOPD 的药物主要包括红霉素、苯唑西林、青霉素 G、克林霉素等,而本研究结果显示,革兰阳性球菌中金黄色葡萄球菌对红霉素、苯唑西林等耐药性高达 100.00%,而对万古霉素、奎奴普丁/达福普丁、替加环素耐药率均为 0;肺炎链球菌对复方新诺明、四环素、克林霉素等药物耐药性均在

75.00% 以上,而对万古霉素耐药率为 0,因此实际工作中可根据上述药敏试验结果指导临床调整抗菌药物治疗方案。革兰阴性菌中鲍曼不动杆菌对复方新诺明、环丙沙星等耐药性均在 80.00% 以上,对左旋氧氟沙星、头孢哌酮/舒巴坦耐药性较低;大肠埃希菌对复方新诺明、环丙沙星等耐药性均在 80.00% 以上,而对阿米卡星、美罗培南、亚胺培南耐药性均为 0;肺炎克雷伯菌对环丙沙星、氨苄西林耐药性均在 80.00% 以上,对阿米卡星耐药性为 0;铜绿假单胞菌对抗菌药物耐药性均较低,均在 15.00% 以下,因此,临床对于革兰阴性菌所致感染者,可根据具体致病菌选取左旋氧氟沙星、头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星、美罗培南、环丙沙星等药物进行治疗。治疗 AECOPD 时,应对患者呼吸道分泌物细菌培养和耐药性试验结果给予高度重视,参照研究结果选取高度敏感药物予以治疗,避免出现耐药菌株,而针对携带致病菌但未出现临床表现者,禁止过度治疗,避免损害内部微生态平衡,导致病情加剧,增加疾病的治疗风险与良好转归的难度等<sup>[21-22]</sup>。此外,AECOPD 呼吸道分泌物致病菌较多及耐药严重与患者病程长及长期反复住院、长时间不合理应用广谱抗菌药物等具有密切关系,严重者可出现泛耐药及多重耐药,故临床应严格依据药敏试验结果合理应用抗菌药物治疗,并评估细菌耐药动态与发展趋势,有计划性分批分期交替应用抗菌药物,最大程度保证治疗的有效性与合理性。

综上所述,AECOPD 致病菌主要为革兰阴性杆菌及革兰阳性球菌,包括金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、鲍曼不动杆菌及大肠埃希菌等,且对抗菌药物耐药性较高,临床可根据呼吸道分泌物细菌培养和药敏试验结果调整抗菌药物治疗方案,以保证治疗的有效性及安全性。

## 参考文献

[1] 周炜,王月平,邵雪华,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者下呼吸道感染的革兰阴性菌分布及耐药性分析[J].中华临床感染病杂志,2016,9(1):37-44.

[2] 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):4384-4387.

[3] Ma XQ,Cui JC,Wang J,et al. Multicentre investigation of pathogenic Bacteria and antibiotic resistance genes in Chinese patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Int Med Res,2015,43(5):699-710.

[4] 张勇,付传发,寇英华,等.不同年龄人群慢性阻塞性肺疾病急性加重期病原菌分布及耐药性研究[J].临床肺科杂志,2017,22(10):1847-1850.

[5] Simpson JL,Baines KJ,Horvat JC,et al. COPD is characterized by

increased detection of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and a deficiency of *Bacillus* species[J]. *Respirology*,2016,21(4):697-704.

[6] 季乐财,马雪,刘春龙.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者痰培养革兰阴性杆菌分布及耐药性分析[J].实用医药杂志,2017,34(4):297-300.

[7] 周炜,邵雪华,彭鹏飞,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期下呼吸道产超广谱β-内酰胺酶肠杆菌科细菌感染的耐药性分析[J].中国医师杂志,2016,18(7):1041-1044.

[8] Tufvesson E,Markstad H,Bozovic G,et al. Inflammation and chronic colonization of *Haemophilus influenzae* in sputum in COPD patients related to the degree of emphysema and bronchiectasis in high-resolution computed tomography[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*,2017,12:3211-3219.

[9] 房建珍,白雪冬,毕丽岩.老年 COPD 急性加重期的病原学特点及耐药性分析[J].医学与哲学(B),2015,36(9):51-55.

[10] 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(2007年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17.

[11] Larsen JM,Musavian HS,Butt TM,et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-associated Proteobacteria, but not commensal *Prevotella* spp., promote Toll-like receptor 2-independent lung inflammation and pathology[J]. *Immunology*,2015,144(2):333-342.

[12] 王淑玲,刘向群,桑纯利,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期细菌分布及耐药性分析[J].西部医学,2014,26(2):175-177,181.

[13] 黄慧贤,王琨,戴秀菊.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].中华全科医学,2015,13(4):632-633.

[14] 王晶,方秋红,于松松,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者感染病原菌及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(15):3658-3660.

[15] Garcia-Núñez M,Millares L,Pomares X,et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Clin Microbiol*,2014,52(12):4217-4223.

[16] 滕鸿,李岱,钱小毛,等.慢性阻塞性肺疾病患者痰培养革兰阴性菌的分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(23):5758-5760.

[17] 鲁晟,谢艳萍,王萍.我院呼吸内科 AECOPD 患者病原菌分布及抗菌药物使用分析[J].中国药房,2016,27(17):2336-2338.

[18] 徐轶,章白苓,尚姝.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者病原菌及耐药性分析[J].重庆医学,2015,44(32):4507-4509.

[19] 赵学琴,杨卫,赵红霞. AECOPD 患者下呼吸道感染病原菌及药敏分析[J].医学研究与教育,2014,31(4):12-15.

[20] 刘晓立,高维.老年慢性阻塞性肺病急性加重期患者呼吸道致病菌分布及耐药性分析[J].临床肺科杂志,2016,21(10):1865-1868.

[21] 姚志红,易凯,刘文广. AECOPD 患者病原菌分布与抗菌药物应用分析[J].中国现代医生,2016,54(30):68-71.

[22] 姬晓青,卫卫东,李新玲,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病原菌分布及耐药性分析[J].国际呼吸杂志,2014,34(15):1155-1159.