

下呼吸道感染患者分离的革兰阴性菌 8 年资料分析

裴文军, 王天立, 杨泽刚

(常德市第一人民医院, 湖南 常德 415003)

[摘要] **目的** 了解某院下呼吸道感染革兰阴性(G⁻)菌感染者的病原菌分布及其耐药情况,为临床抗感染治疗提供依据。**方法** 回顾性分析 2002 年 1 月—2009 年 12 月 8 年间该院住院的下呼吸道感染患者痰液及支气管吸出物、胸腔积液标本细菌培养及药敏试验结果。**结果** 8 年共分离病原菌 9 884 株,其中 G⁻ 菌 6 358 株(64.33%)。构成比居前列的 G⁻ 菌为铜绿假单胞菌(33.41%)、不动杆菌属(20.51%)、克雷伯菌属(19.11%)、大肠埃希菌(12.65%)等。2008—2009 年主要肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物美罗培南、亚胺培南耐药率低(<3%),耐药率相对较低的抗菌药物有阿米卡星(17.37%~19.58%)、头孢哌酮/舒巴坦(10.67%~23.62%)、哌拉西林/他唑巴坦(13.58%~25.11%)等;铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率已高达 38.54%,耐药率相对较低的抗生素有阿米卡星(31.50%)及米诺环素(32.00%);不动杆菌属耐药率相对较低的抗菌药物有碳青霉烯类(10.47%)、左氧氟沙星(24.64%)、阿莫西林/克拉维酸(24.33%)、头孢哌酮/舒巴坦(27.00%)及米诺环素(10.27%)。**结论** G⁻ 菌为该地区下呼吸道感染的主要病原菌,分离率居前列的 G⁻ 菌对大多数抗菌药物的耐药性不断升高,应加强监测。

[关键词] 下呼吸道感染;革兰阴性菌;抗药性;微生物;抗菌药物;病原菌

[中图分类号] R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2011)02-0105-04

Gram-negative bacteria isolated from patients with lower respiratory tract infection: a 8-year data analysis

PEI Wen-jun, WANG Tian-li, YANG Ze-gang (The First People's Hospital of Changde, Changde 415003, China)

[Abstract] **Objective** To understand the distribution and drug-resistance of gram-negative bacteria isolated from lower respiratory tract in a hospital, so as to provide reference for anti-infection treatment in clinic. **Methods** Bacteria were isolated from sputum, bronchial aspiration, and pleural effusion of patients admitted in a hospital from January 2002 to December 2009, distribution and drug susceptibility test of bacteria were analysed retrospectively. **Results** A total of 9 884 isolates of bacteria were isolated during 8 years, 6 358 (64.33%) of which were gram-negative bacteria. The main isolated bacteria were *Pseudomonas aeruginosa* (33.41%), *Acinetobacter spp.* (20.51%), *Klebsiella spp.* (19.11%), and *Escherichia coli* (12.65%). The main bacteria of Enterobacteriaceae had low resistance to carbapenems, such as meropenem and imipenem (<3%), and had relative lower resistance to amikacin (17.37% - 19.58%), cefoperazone/sulbactam (10.67% - 23.62%), and piperacillin/tazobactam (13.58% - 25.11%). The resistant rate of *Pseudomonas aeruginosa* to carbapenems was up to 38.54%, and had relatively lower resistance to amikacin(31.50%) and minocycline(32.00%); *Acinetobacter spp.* had relatively lower resistance to carbapenems(10.47%), levofloxacin (24.64%), amoxicillin/clavulanic acid (24.33%), cefoperazone/sulbactam (27.00%), and minocycline(10.27%). **Conclusion** Gram-negative bacteria are the major pathogens in lower respiratory tract infection in this area, the main isolated bacteria have a rising resistance to most antimicrobial agents.

[Key words] lower respiratory tract infection; gram-negative bacteria; drug-resistance, microbial; antimicrobial agents; pathogen

[Chin Infect Control, 2011, 10(2): 105 - 108]

[收稿日期] 2010-09-27

[作者简介] 裴文军(1973-),男(汉族),山西省临汾市人,副主任医师,主要从事呼吸病学研究。

[通讯作者] 王天立 E-mail: wtl195@sina.com

下呼吸道感染是住院患者常见的疾病和并发症,革兰阴性(G⁻)菌是其重要的致病菌。尽管新的抗菌药物不断开发并应用于临床,但呼吸道感染菌群的变迁及区域性耐药差异仍给临床治疗带来极大困难。及时了解本地区下呼吸道 G⁻ 菌感染的病原学分布及耐药情况,对该疾病的预防及治疗具有重要的指导意义。笔者对本院 2002 年 1 月—2009 年 12 月 8 年间住院患者下呼吸道 G⁻ 菌感染的病原菌分离情况及其耐药性进行回顾性分析,结果报告如下。

1 材料与方 法

1.1 菌株来源 标本采自 2002 年 1 月—2009 年 12 月间在本院住院的下呼吸道感染患者,包括痰标本及支气管吸取物、胸腔积液。同一患者多次分离到的菌株不重复计入。

1.2 细菌培养及鉴定 将标本分别接种于血琼脂平板,经 35℃ 24 h 培养,分离纯菌,TDR-200B 自动微生物分析仪鉴定到种。

1.3 药敏试验 采用纸片扩散法(Kirby-Bauer),按照《全国临床检验操作规程》进行。所用抗菌药物纸片购于北京天坛药品生物技术开发公司。TDR-200B 自动微生物分析仪判定药敏试验结果。质控菌株大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853,由卫生部临床检验中心提供。

1.4 统计学处理 应用 WHONET 4.0、ACCESS 2007 等软件对资料进行分析。

2 结果

2.1 下呼吸道感染病原菌分布 共分离病原菌 9 884 株,其中 G⁻ 菌 6 358 株(64.33%)。2002—2005 年分离病原菌 1 383 株,其中 G⁻ 菌 722 株(52.21%);2006—2007 年分离病原菌 2 618 株,其中 G⁻ 菌 1 507 株(57.56%);2008—2009 年分离病原菌 5 883 株,其中 G⁻ 菌 4 129 株(70.19%)。G⁻ 菌在下呼吸道感染病原菌中所占比例有明显增加趋势($\chi^2 = 228.73, P < 0.01$),见表 1。

表 1 下呼吸道感染 G⁻ 菌菌群分布(株,%)

Table 1 Distribution of gram-negative bacteria in lower respiratory tract infection (strain,%)

G ⁻ 菌	2002—2005 年	2006—2007 年	2008—2009 年	χ^2	P
铜绿假单胞菌	214(29.64)	488(32.38)	1 422(34.44)	7.30	<0.05
大肠埃希菌	114(15.79)	216(14.33)	474(11.48)	15.43	<0.01
不动杆菌属	112(15.51)	218(14.47)	974(23.59)	68.84	<0.01
克雷伯菌属	101(13.99)	289(19.18)	825(19.98)	14.28	<0.01
肠杆菌科	36(4.99)	47(3.12)	152(3.68)	4.79	>0.05
其他假单胞菌	36(4.99)	30(1.99)	5(0.12)	145.39	<0.01
弗氏柠檬酸杆菌	34(4.71)	69(4.58)	105(2.54)	19.78	<0.01
沙雷菌属	18(2.49)	66(4.38)	40(0.97)	68.42	<0.01
产碱菌属	16(2.22)	8(0.53)	2(0.05)	71.62	<0.01
栖冷克吕沃尔氏菌	7(0.97)	2(0.13)	9(0.22)	13.88	<0.01
人苍白杆菌	7(0.97)	3(0.20)	3(0.07)	24.23	<0.01
蜂房哈夫尼菌	4(0.55)	13(0.86)	7(0.17)	14.78	<0.01
嗜血杆菌属	3(0.41)	5(0.33)	14(0.34)	0.12	>0.05
黄杆菌属	3(0.41)	4(0.27)	7(0.17)	1.88	>0.05
洋葱伯克霍尔德菌	2(0.28)	33(2.19)	64(1.55)	11.65	<0.01
变形杆菌属	2(0.28)	4(0.27)	21(0.51)	1.96	>0.05
嗜麦芽窄食单胞菌	2(0.28)	5(0.33)	2(0.05)	7.33	<0.05
其他 G ⁻ 菌	11(1.52)	7(0.46)	3(0.07)	51.48	<0.01
合计	722(100.00)	1 507(100.00)	4 129(100.00)		

2.2 下呼吸道感染常见 G⁻ 菌的耐药性

2.2.1 常见肠杆菌科 G⁻ 菌的耐药性 肠杆菌科 G⁻ 菌对碳青霉烯类药物(美罗培南、亚胺培南)耐药率最低(<3%)。本组克雷伯菌属对阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星及加

替沙星的耐药率较低;大肠埃希菌对阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、磷霉素的耐药率较低。本组细菌对常用青霉素类、第一~四代头孢菌素及氨基糖苷类、复方磺胺甲噁唑等的耐药性均较严重,见表 2。

表2 下呼吸道感染主要肠杆菌科细菌的耐药率(%，试验株数)

Table 2 Drug-resistant rates of gram-negative bacteria of Enterobacteriaceae in lower respiratory tract infection (%，tested strain)

抗菌药物	克雷伯菌属					大肠埃希菌				
	2002—2005年	2006—2007年	2008—2009年	χ^2	P	2002—2005年	2006—2007年	2008—2009年	χ^2	P
阿米卡星	26.73(101)	17.30(289)	19.58(822)	4.22	>0.05	28.83(111)	17.59(216)	17.37(472)	8.06	<0.05
庆大霉素	46.00(100)	42.91(289)	46.30(825)	1.00	>0.05	80.18(111)	68.52(216)	74.42(473)	5.51	>0.05
氨苄西林	78.00(100)	93.08(289)	96.48(825)	56.07	<0.01	91.96(112)	96.30(216)	97.89(474)	9.89	<0.01
美洛西林	57.00(100)	69.20(289)	65.21(825)	4.98	>0.05	77.87(113)	87.50(216)	-	5.17	<0.05
头孢噻吩	83.83(99)	97.58(289)	94.91(825)	27.86	<0.01	97.14(105)	98.61(216)	98.31(474)	0.92	>0.05
头孢呋辛	63.00(100)	76.47(289)	62.62(824)	18.70	<0.01	89.18(111)	89.81(216)	89.87(474)	0.05	>0.05
头孢曲松	49.00(100)	44.41(286)	44.71(823)	0.71	>0.05	69.09(110)	75.93(216)	76.79(474)	2.91	>0.05
头孢噻肟	51.48(101)	44.64(289)	60.92(824)	24.07	<0.01	74.77(111)	76.85(216)	-	0.17	>0.05
头孢哌酮	48.51(101)	57.44(289)	60.92(824)	6.14	<0.05	84.68(111)	81.48(216)	-	0.52	>0.05
头孢他啶	40.81(98)	40.83(289)	42.18(825)	0.20	>0.05	45.53(112)	71.76(216)	76.32(473)	41.64	<0.01
头孢吡肟	29.90(97)	32.53(289)	37.82(825)	4.27	>0.05	51.85(108)	72.69(216)	76.11(473)	25.70	<0.01
氨基南	49.00(100)	57.79(289)	47.09(824)	9.83	<0.01	54.05(111)	79.16(216)	75.90(473)	26.64	<0.01
美罗培南	0.00(101)	0.35(289)	2.06(825)	5.94	>0.05	0.00(114)	1.85(216)	2.55(471)	3.08	>0.05
亚胺培南	0.00(101)	0.35(289)	2.06(825)	5.94	>0.05	0.00(114)	1.85(216)	2.55(471)	3.08	>0.05
氨苄西林/舒巴坦	41.24(97)	32.53(289)	26.91(825)	10.38	<0.01	64.54(110)	66.20(216)	51.05(474)	16.86	<0.01
哌拉西林/他唑巴坦	6.93(101)	18.34(289)	13.58(825)	8.73	<0.05	8.77(114)	31.48(216)	25.11(474)	21.03	<0.01
头孢哌酮/舒巴坦	-	-	10.67(825)	-	-	-	-	23.62(474)	-	-
左氧氟沙星	22.92(96)	20.42(289)	15.03(825)	7.07	<0.05	54.81(104)	54.16(216)	45.56(474)	18.89	<0.01
加替沙星	-	-	11.76(825)	-	-	-	-	30.66(473)	-	-
呋喃妥因	53.00(100)	51.90(289)	40.85(825)	13.78	<0.01	24.32(111)	24.07(216)	35.52(473)	11.69	<0.01
复方磺胺甲噁唑	45.00(100)	50.52(289)	47.09(824)	1.34	>0.05	81.08(111)	78.24(216)	77.64(474)	0.63	>0.05
磷霉素	24.18(91)	28.37(289)	41.21(825)	21.95	<0.01	13.51(111)	13.43(216)	28.60(472)	25.49	<0.01
四环素	-	-	45.21(825)	-	-	-	-	77.33(472)	-	-

2.2.2 常见非发酵菌的耐药性 本组非发酵菌对常用抗菌药物的耐药性远高于肠杆菌科细菌,且耐药率呈不断上升趋势。铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素(亚胺培南、美罗培南)的耐药率目前已高达38.54%;

其他耐药率相对较低的抗生素有阿米卡星及米诺环素。不动杆菌属对碳青霉烯类抗生素的耐药率低,其他耐药率较低的抗生素有左氧氟沙星、阿莫西林/克拉维酸、头孢哌酮/舒巴坦及米诺环素,见表3。

表3 下呼吸道感染的主要非发酵菌耐药率(%，试验株数)

Table 3 Drug-resistant rates of non-fermentative bacteria in lower respiratory tract infection (%，tested strain)

抗菌药物	铜绿假单胞菌					不动杆菌属				
	2002—2005年	2006—2007年	2008—2009年	χ^2	P	2002—2005年	2006—2007年	2008—2009年	χ^2	P
阿米卡星	39.91(213)	34.43(488)	31.50(1 422)	6.48	<0.05	36.11(108)	29.82(218)	35.01(974)	2.32	>0.05
庆大霉素	71.56(211)	74.59(488)	84.81(1 422)	38.84	<0.01	66.67(111)	66.51(218)	77.72(974)	16.28	<0.01
奈替米星	-	-	72.78(1 422)	-	-	-	-	51.47(974)	-	-
氨苄西林	92.99(214)	-	-	-	-	85.71(112)	98.34(181)	98.25(974)	58.29	<0.01
美洛西林	61.97(213)	94.06(488)	93.46(1 422)	222.00	<0.01	50.96(104)	74.31(218)	89.73(974)	123.68	<0.01
哌拉西林	45.71(210)	75.20(488)	89.17(1 422)	248.21	<0.01	54.46(112)	56.88(218)	77.82(974)	58.53	<0.01
头孢呋辛	90.65(214)	-	-	-	-	95.24(105)	95.63(206)	97.94(974)	5.53	>0.05
头孢曲松	56.33(213)	82.17(488)	92.41(1 422)	215.34	<0.01	58.92(112)	64.22(218)	76.49(974)	24.41	<0.01
头孢噻肟	53.00(200)	83.61(488)	89.10(1 422)	173.93	<0.01	58.33(108)	64.22(218)	75.87(974)	23.90	<0.01
头孢哌酮	39.44(213)	72.95(488)	77.71(1 422)	136.95	<0.01	46.23(106)	66.51(218)	89.73(974)	168.78	<0.01
头孢他啶	34.58(214)	54.71(488)	55.91(1 422)	34.39	<0.01	39.81(108)	61.93(218)	63.96(974)	23.98	<0.01
头孢吡肟	15.31(209)	60.04(488)	61.11(1 422)	158.91	<0.01	21.90(105)	49.53(216)	59.03(974)	55.20	<0.01
氨苄西林/舒巴坦	90.34(207)	92.42(488)	93.53(1 422)	3.10	>0.05	48.48(99)	59.17(218)	58.00(974)	3.83	>0.05
阿莫西林/克拉维酸	-	-	58.93(1 422)	-	-	-	-	24.33(974)	-	-
哌拉西林/他唑巴坦	-	-	70.46(1 422)	-	-	7.41(108)	45.37(216)	48.36(974)	66.11	<0.01
头孢哌酮/舒巴坦	-	-	48.03(1422)	-	-	-	-	27.00(974)	-	-
氨基南	43.81(210)	57.99(488)	71.10(1 422)	75.47	<0.01	48.14(108)	66.05(218)	69.82(974)	20.98	<0.01

续表 3

抗菌药物	铜绿假单胞菌					不动杆菌属				
	2002—2005 年	2006—2007 年	2008—2009 年	χ^2	<i>P</i>	2002—2005 年	2006—2007 年	2008—2009 年	χ^2	<i>P</i>
美罗培南	6.67(210)	26.84(488)	38.54(1 422)	94.31	<0.01	6.48(108)	5.96(218)	10.47(974)	5.43	>0.05
亚胺培南	6.67(210)	26.84(488)	38.54(1 422)	94.31	<0.01	6.48(108)	5.96(218)	10.47(974)	5.43	>0.05
环丙沙星	40.37(213)	41.8(488)	50.98(1 422)	17.52	<0.01	47.22(108)	37.79(217)	34.60(974)	13.98	<0.01
左氧氟沙星	25.47(212)	47.13(488)	47.11(1 422)	36.14	<0.01	16.67(108)	24.31(218)	24.64(974)	3.42	>0.05
洛美沙星	-	-	71.31(1 422)	-	-	-	-	44.14(974)	-	-
氯霉素	45.54(213)	82.17(488)	84.11(1 422)	173.12	<0.01	73.27(101)	75.69(218)	56.78(974)	33.51	<0.01
妥布霉素	66.35(211)	70.49(488)	81.43(1 422)	41.29	<0.01	50.89(112)	48.62(218)	64.17(974)	22.66	<0.01
复方磺胺甲噁唑	55.29(208)	76.02(488)	80.31(1 422)	64.13	<0.01	47.27(110)	62.38(218)	64.07(974)	11.88	<0.01
米诺环素	-	-	32.00(1 422)	-	-	-	-	10.27(974)	-	-

3 讨论

G⁻ 菌为本院下呼吸道感染患者分离的主要病原菌,且在下呼吸道感染病原菌中所占比例有明显增加趋势。构成比居前列的为铜绿假单胞菌(29.64%~34.44%)、不动杆菌属(14.47%~23.59%)、克雷伯菌属(13.99%~19.98%)、大肠埃希菌(11.48%~15.79%),嗜麦芽窄食单胞菌检出较少(0.05%~0.33%)。细菌构成比与叶枫等^[1]的报道不尽一致,提示存在地区差异。

铜绿假单胞菌广泛分布于自然界,是临床最常见的医院感染病原菌,尤其在老年、慢性危重病及免疫力受损患者群中更为突出^[2]。本组分离铜绿假单胞菌 2 124 株,占下呼吸道分离 G⁻ 菌总菌株数的 33.41%,与任林等^[3]报道的结果类似。药敏结果显示,该菌对 2008—2009 年中所监测的抗菌药物的耐药率均>30%,而且对曾经较敏感的头孢他啶、头孢吡肟及左氧氟沙星的耐药率大幅上升(均 *P*<0.01),考虑与临床广泛使用这些药物有关。铜绿假单胞菌的固有性是对抗生素有相对抵抗性,表现为天然耐药或获得性耐药;其耐药机制包括产生 β-内酰胺酶,胞质膜通透性改变,主动外排机制,产生诱导修饰酶,抗生素靶位改变,耐药基因传播,以及生物被膜形成等^[4]。本组铜绿假单胞菌对碳青霉烯类药物亚胺培南、美罗培南及氨基糖苷类药物阿米卡星、四环素类药物米诺环素的耐药率相对较低,上述药物可考虑作为临床用药选择。另外,铜绿假单胞菌感染为接触性传播,故采用洗手、消毒、隔离等手段阻断耐药的产生与传播具有重要意义。

本组分离率较高的不动杆菌属、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌均有较严重的耐药性,且呈多重耐药,对第一~三代头孢菌素耐药率多在 50%以上,不动杆菌属及大肠埃希菌对第四代头孢菌素头孢吡肟的耐

药率亦有显著上升(均 *P*<0.01)。不动杆菌属携带多种耐药基因,可将耐药性传递给其他细菌,且能接受其他细菌的耐药基因。此外,由于其生命力极强而易造成暴发流行^[5],值得临床医生重视。肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌是产超广谱 β-内酰胺酶(ES-*BLs*)的代表菌。ES*BLs* 由质粒介导或通过其他形式使耐药基因在细菌间扩散,能水解头孢噻肟、头孢他啶等第三代头孢菌素和氨基曲南,使细菌对这些药物产生耐药性^[6]。碳青霉烯类抗生素对 ES*BLs* 稳定,为治疗产 ES*BLs* 菌株感染的最后一道防线。

本研究结果显示, G⁻ 菌为本地区下呼吸道感染的主要病原菌,且其分离率有升高趋势。以铜绿假单胞菌等为首的 4 种主要细菌对大多数抗菌药物耐药性不断升高,可能导致临床抗菌治疗困难甚至失败。故动态监测本地区病原菌分离率,掌握细菌对抗菌药物的耐药状况,有助于制订合理的抗感染方案,减少耐药菌株产生,有效控制下呼吸道感染。

[参考文献]

- [1] 叶枫, 钟淑卿, 袁锦屏, 等. 呼吸病区下呼吸道革兰阴性杆菌连续 5 年耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(2): 129-133.
- [2] National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004 [J]. Am J Infect Control, 2004, 32(8): 470-485.
- [3] 任林, 陈超群, 张秋桂, 等. 湖南衡阳地区呼吸道感染革兰阴性杆菌的菌群分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(12): 759-763.
- [4] 徐小勇, 施毅. 铜绿假单胞菌的常见耐药机制[J]. 医学研究生学报, 2009, 22(11): 1220-1224.
- [5] 张樱, 陈亚岗, 杨青. 不动杆菌感染及耐药机制的研究进展[J]. 国外医学·流行病学传染病学分册, 2005, 32(2): 109-112.
- [6] 卓超, 苏丹虹, 朱德妹, 等. 2007 年 CHINET 大肠埃希菌和克雷伯菌属耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(3): 185-191.