

长期住院老年患者下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析

黄洪琳, 易斌

中南大学湘雅医院检验科, 湖南 长沙 410008

摘要: 目的 分析长期住院老年患者下呼吸道感染的病原菌分布以及耐药特点, 为临床诊断及合理用药提供依据。

方法 回顾性分析 2014 年 7 月-2015 年 6 月期间湘雅医院长期住院老年患者的 910 份下呼吸道标本的细菌培养及药敏结果。 **结果** 910 份标本中共分离出病原菌 1 315 株, 其中革兰阴性杆菌 1 073 株 (81.60%), 以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌为主。革兰阳性球菌 61 株 (4.64%), 以金黄色葡萄球菌为主。真菌 177 株 (13.46%), 以白色念珠菌为主。其它 4 株 (0.30%)。其中 396 (43.52%) 份标本为两种以上病原菌混合感染。铜绿假单胞菌对多数抗菌药物的耐药率均在 30.00% 以上, 对美罗培南的耐药率为 38.70%。鲍曼不动杆菌对各种抗菌药物的耐药率均较高, 对美罗培南的耐药率达到 76.50%。肺炎克雷伯菌对美罗培南的耐药率为 19.42%。金黄色葡萄球菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌占 60.00%, 万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁对金黄色葡萄球菌有较好的抗菌活性, 未发现耐药株。

结论 长期住院老年患者下呼吸道感染的病原菌以革兰阴性杆菌为主, 细菌耐药情况严重, 应根据药敏试验合理选择抗菌药物。

关键词: 长期住院老年患者; 下呼吸道感染; 病原菌分布; 耐药性分析

中图分类号: R378 文献标识码: B 文章编号: 1006-3110(2017)04-0454-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.04.021

Pathogen distribution and drug resistance of long-term hospitalized senile patients with lower respiratory tract infection

HUANG Hong-lin, YI Bin

Department of Clinical Laboratory, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: YI Bin, E-mail: 171193131@qq.com

Abstract: **Objective** To analyze the pathogen distribution and drug resistance characteristics in long-term hospitalized senile patients with lower respiratory tract infection so as to provide evidence for clinical diagnosis and rational use of antibiotics. **Methods** We retrospectively analyzed the results of bacteria culture and drug sensitivity test of 910 lower respiratory tract specimens from long-term hospitalized senile patients in Xiangya Hospital from July 2014 to June 2015. **Results** A total of 1,315 strains of bacteria were isolated from the 910 specimens, of which 1,073 (81.60%) strains were gram-negative bacilli and most of them were *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Escherichia coli*. There were 61 (4.64%) strains of gram-positive cocci and most of them were *Staphylococcus aureus*. 177 (13.46%) strains of fungi were isolated, and the isolation rate of *Candida albicans* was predominant. The others accounted for 0.30% (4/1,315). 396 (43.52%) specimens were infected with more than 2 kinds of pathogens. The resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to most antibiotics were above 30.00%, with the resistance rate to meropenem being 38.70%. *Acinetobacter baumannii* showed high resistance rates to all kinds of antibiotics, and its resistance rate to meropenem reached 76.50%. The resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* to meropenem was 19.42%. Among the isolated gram-positive cocci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* accounted for 60.00%. Vancomycin, linezolid and teicoplanin had good antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, and no resistant strains were found. **Conclusions** Gram-negative bacilli are the major pathogens isolated from long-term hospitalized senile patients with lower respiratory tract infection and their drug resistance is serious, so it is significant to select appropriate antibiotics according to the results of drug sensitivity tests.

Key words: long-term hospitalized senile patient; lower respiratory tract infection; pathogen distribution; drug resistance

作者简介: 黄洪琳 (1984-), 女, 在读硕士, 主管检验师, 主要从事临床微生物学工作。

通信作者: 易斌, E-mail: 171193131@qq.com。

呼吸道是老年患者感染的最常见部位, 呼吸道感染易诱发和加重脏器功能衰竭, 增加死亡率。老年患者由于自身生理功能衰退, 机体免疫力低下, 长期住院

的老年患者往往伴发较多基础疾病,常伴有多器官慢性病变,抗菌药物的反复使用非常普遍。因此,长期住院老年患者下呼吸道感染的病原菌分布及耐药性有其明显的特点,对病原菌分布及耐药性进行监测分析可以为临床诊断及合理用药提供依据,也是控制老年患者下呼吸道感染的重要环节之一。

1 对象与方法

- 1.1 对象 2014 年 7 月-2015 年 6 月期间,在中南大学湘雅医院住院时间 2 个月以上或反复出入院的老年患者(年龄 60 岁以上),临床均诊断为下呼吸道感染。患者主要的基础性疾病有慢性阻塞性肺病、脑血管疾病、心脏病、高血压、糖尿病、肾功能不全、恶性肿瘤等。
- 1.2 标本采集 清晨清水漱口三次后,用力咳出深部第一口痰,采集至无菌痰盒,于 2 h 内送检,连续送检 2~3 次。不能主动咳痰的患者采集支气管抽吸物和肺泡灌洗液等标本。按照《全国临床检验操作规程》进行操作,确定为同种病原菌且优势生长为阳性。共收集 910 例下呼吸道阳性标本。
- 1.3 方法 按照美国 CLSI 推荐的纸片法进行药敏试验。培养基由凯林贸易有限公司提供,药敏纸片由 OXIOD 公司提供,API20E、API20NE、APIStaph、APIStrep、APIC-AUX 等由梅里埃公司提供。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922,金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和铜绿假单胞菌 ATCC27853。超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum beta lactamase,ESBLs)株检测采用 CLSI 推荐的双纸片确证法。
- 1.4 统计学处理 计数资料进行统计描述分析,相对数用率和构成比来表示。

2 结果

- 2.1 病原菌构成 910 例下呼吸道标本共分离得到 1 315 株病原菌(排除污染和连续送检分离到的同种病原菌)。病原菌以革兰阴性杆菌为主,共分离革兰阴性杆菌 1 073 株(81.60%),革兰阳性球菌 61 株(4.64%),真菌 177 株(13.46%),其它 4 株(0.30%)。按分离率的高低,革兰阴性杆菌中居前列的为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌。革兰阳性球菌以金黄色葡萄球菌为主。酵母样真菌以白色念珠菌为主。各种病原菌的种类及构成比见表 1。本次统计共 910 例下呼吸道标本,其中两种以上病原菌混合感染有 396 例,占 43.52%,见表 2。
- 2.2 细菌的体外药敏试验分析 分离出的革兰阴性杆菌,59 株大肠埃希菌中 18 株产 ESBLs,占 30.51%,

242 株肺炎克雷伯菌中 119 株产 ESBLs,占 49.17%。肺炎克雷伯菌耐药性严重,对美罗培南的耐药率为 19.42%。铜绿假单胞菌对阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素等氨基糖苷类抗菌药物的耐药率相对较低,对其他抗菌药物的耐药率均在 30.00%以上,对美罗培南的耐药率为 38.70%。鲍曼不动杆菌对各种抗菌药物的耐药率均较高,对美罗培南的耐药率达到 76.50%。55 株金黄色葡萄球菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 33 株,占 60.00%。万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁对金黄色葡萄球菌均有较好的抗菌活性,未发现耐药株。177 株真菌中白色念珠菌和热带念珠菌对氟康唑、酮康唑、伊曲康唑、两性霉素 B 和制霉菌素五种抗真菌药物的耐药率均较低,均<25.00%;克柔念珠菌的耐药性较强。分离的主要病原菌对抗菌药物的药敏结果见表 3。

表 1 各种病原菌构成比

病原菌	株数	构成比(%)
革兰阴性杆菌		
铜绿假单胞菌	478	36.35
肺炎克雷伯菌	242	18.40
鲍曼不动杆菌	200	15.21
大肠埃希菌	59	4.49
嗜麦芽寡养单胞菌	52	3.95
奇异变形杆菌	16	1.22
粘质沙雷菌	12	0.91
阴沟肠杆菌	5	0.38
摩氏摩根菌	3	0.23
其它	6	0.46
革兰阳性球菌		
金黄色葡萄球菌	55	4.18
屎肠球菌	3	0.23
肺炎链球菌	2	0.15
粪肠球菌	1	0.08
真菌		
白色念珠菌	97	7.38
热带念珠菌	40	3.04
光滑念珠菌	30	2.28
近平滑念珠菌	5	0.38
克柔念珠菌	2	0.15
烟曲霉	2	0.15
黄曲霉	1	0.08
其它	4	0.30

表 2 910 例下呼吸道标本感染构成

病原菌感染种类	例数	构成比(%)
一种病原菌感染	514	56.48
两种病原菌混合感染	387	42.53
三种病原菌混合感染	9	0.99

表 3 四种主要病原菌对抗菌药物的药敏结果(%)

抗生素	铜绿假单胞菌		肺炎克雷伯菌		鲍曼不动杆菌		大肠埃希菌	
	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药
氨苄西林	-	-	-	-	-	-	8.47	91.53
哌拉西林	43.93	44.56	14.88	80.58	17.50	79.00	3.39	91.53
氨苄西林/舒巴坦	-	-	25.21	64.05	27.00	50.50	3.39	86.44
哌拉西林/他唑巴坦	49.58	34.94	50.41	45.04	21.00	73.50	54.24	39.00
头孢唑林	-	-	27.69	72.31	-	-	5.08	94.92
头孢呋辛	-	-	34.30	63.22	-	-	23.73	69.49
头孢曲松	-	-	38.84	61.16	16.50	78.00	30.51	67.80
头孢他啶	59.21	31.45	50.41	46.28	20.50	73.00	59.32	28.81
头孢吡肟	57.53	33.05	40.91	55.37	22.73	60.33	38.98	57.63
氨曲南	44.35	31.80	40.50	58.26	-	-	32.20	59.32
美罗培南	54.81	38.70	69.01	19.42	13.00	76.50	77.97	10.17
阿米卡星	86.40	9.20	76.86	18.18	40.00	54.50	91.53	6.78
庆大霉素	71.55	20.71	45.04	48.76	28.00	71.00	28.81	69.49
妥布霉素	74.48	23.64	54.13	34.71	28.00	69.50	42.37	44.07
环丙沙星	58.58	35.98	45.04	43.80	20.50	79.00	10.17	89.83
氧氟沙星	37.45	46.86	-	-	19.00	76.50	-	-
复方新诺明	-	-	58.26	40.50	32.00	68.00	47.46	52.54
米诺环素	-	-	-	-	84.00	8.00	-	-
粘菌素	100.00	0.00	-	-	100.00	0.00	-	-

注:-表示未检测或者存在天然耐药。

3 讨 论

本组资料显示:长期住院老年患者下呼吸道感染以革兰阴性杆菌为主,占 81.60%,其次为真菌,占 13.46%,第三位是革兰阳性球菌,占 4.64%。病原菌中前五位的分别是铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、白色念珠菌和大肠埃希菌,与国内的报道基本一致^[1]。

铜绿假单胞菌是最常见的引起下呼吸道感染的革兰阴性杆菌,对许多抗生素具有天然耐药性。本组资料中铜绿假单胞菌感染居于首位。表 3 显示,铜绿假单胞菌除对阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素等氨基糖苷类抗菌药物耐药率相对较低外,对其他抗菌药物的耐药率均在 30.00% 以上。长期住院的老年患者多伴有多种基础疾病,由于氨基糖苷类抗菌药物的肾毒性、耳毒性等副作用,临床往往较少使用此类药物,所以耐药率相对较低。碳青霉烯类抗菌药物是目前治疗铜绿假单胞菌感染的主要药物,也是老年患者使用率较高的抗菌药物。碳青霉烯类药物的大量广泛使用,导致其耐药性逐渐升高,铜绿假单胞菌对美罗培南的耐药率达到 38.70%。耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌主要耐药机制有外膜通透性降低(外膜蛋白 OprD2 突变或丢失)、主动外排机制和产生金属酶(metallo-β-lactamas-

es, MBLs) 等^[2]。

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的 ESBLs 阳性率分别为 30.51% 和 49.17%。肺炎克雷伯菌的耐药情况严重,对多数抗菌药物的耐药率都在 40.00% 以上,对美罗培南的耐药率达到了 19.42%,明显高于国内报道^[3]。长期住院的老年患者,由于长时间使用抗生素治疗,三四代头孢菌素的大量广泛使用致使细菌耐药情况日益严重,对碳青霉烯类的耐药率也逐渐增高。碳青霉烯类耐药机制复杂,有报道指出产 AmpC 酶合并膜孔蛋白缺失或变异可导致菌株对碳青霉烯类耐药^[4]。耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的耐药机制主要为产 KPC-2 酶合并外膜孔道蛋白的缺失或者表达降低^[5-6],作者也将在后期研究中对其具体机制做进一步的研究。CRKP 往往毒力较强,病人死亡率高。本次统计中发现,多重耐药甚至泛耐药的肺炎克雷伯菌比例逐渐增多,应引起临床的足够重视。

近年来,鲍曼不动杆菌的检出率逐步升高,本次统计中居于第三位,占 15.21%。鲍曼不动杆菌对各种抗菌药物的耐药率均较高,对美罗培南的耐药率达到了 76.50%。米诺环素耐药率尚较低(8.00%),未发现黏菌素耐药。有报道称,鲍曼不动杆菌耐药性与第三代头孢菌素类药物的用量具有一定的相关性^[7]。鲍曼

不动杆菌耐药机制非常复杂,主要通过产生 β -内酰胺酶,菌膜通透性降低,青霉素结合蛋白的缺失和亲和力下降等机制对多种抗菌药物耐药,其中,产 β -内酰胺酶是介导耐药的主要机制。其产 β -内酰胺酶基因型别已报道的有 TEM、SHV、PER、OXA、DHA 等,以 TEM-1 型为主^[8]。鲍曼不动杆菌耐药机制复杂,耐药率高,给临床治疗带来极大挑战,增加了感染患者住院成本,延长了住院时间,也增加了病死率。有研究报道显示联合使用有效药物如以头孢哌酮/舒巴坦为基础的联合方案、黏菌素为基础联合 β -内酰胺类等治疗方案可供耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)感染选择,提高患者的生存率,减缓单药使用引起的耐药率升高的现象^[9]。

湖南省细菌耐药监测网 2014 年度监测报告显示长沙地区痰标本分离细菌前四位的肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌对美罗培南的耐药率分别为 3.26%、65.76%、23.21% 和 1.25%^[10]。本次统计长期住院的老年患者相应的耐药率分别为 19.42%、76.50%、38.70% 和 10.17%。较之可见,长期住院的老年患者病原菌对碳青霉烯类的耐药率明显高于本地区的平均水平。

革兰阳性球菌以金黄色葡萄球菌为主,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌占 60.00%。万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁对金黄色葡萄球菌均有较好的抗菌活性,未发现耐药株。

真菌感染主要与广谱抗生素的滥用以及激素的广泛运用有关,长期住院的老年患者由于长时间使用抗生素更容易导致菌群失调,引起二重感染。本次统计,177 株真菌中白色念珠菌 97 株,占 54.80%,其次为热带念珠菌 40 株和光滑念珠菌 30 株,分别占 22.60% 和 16.95%。共分离到 3 株曲霉。白色念珠菌和热带念珠菌对氟康唑、酮康唑、伊曲康唑、两性霉素 B 和制霉菌素五种抗真菌药物的耐药率均较低,均 <25.00%,与相关报道基本相符^[11],光滑念珠菌对伊曲康唑的耐药率为 63.33%,低于相关报道^[11],克柔念珠菌的耐药性较强。各种真菌对酮康唑保持较高的敏感性,敏感率均大于 90.00%,可能与酮康唑因严重的肝毒性现在较少应用于临床有关。

本组资料显示,长期住院的老年患者下呼吸道感染中 43.52% 为两种以上病原菌引起的混合感染。因其患者主要来自 ICU、脑血管疾病康复病区、肿瘤内科、老年呼吸科等,多数伴有较重的基础疾病,免疫功能低下,长期使用抗生素治疗,长期卧床、雾化、气管插管等削弱了呼吸道的正常排菌功能,抗生素治疗往往

只能抑制病原菌的生长,缓解下呼吸道感染症状,并不能彻底清除病原菌。病原菌容易定植于患者呼吸道,由于住院时间长,病原菌在不同病人之间传播,患者往往有两种以上的病原菌定植。当患者抵抗力下降或是菌群失调时,定植菌便会大量繁殖成为病原菌引起下呼吸道感染症状。统计中发现,患者几种定植菌往往呈现交替感染,此起彼伏,形成反复感染的顽固性下呼吸道感染。可能由于细菌的耐药基因通过质粒结合、转导等方式在不同细菌之间传播,混合感染的病原菌普遍耐药性较强,多重耐药率较高。

长期住院老年患者下呼吸道感染的特点有其独特性,耐药性亦较强,呈现多重耐药及多重感染等特点。多重耐药菌及泛耐药菌已经成为临床治疗中非常棘手的问题。及时规范地进行病原菌检测,了解病原菌的耐药情况,有助于临床有针对性、合理地使用抗生素尽早及时地进行抗菌治疗,延缓病原菌耐药性的产生,这对改善下呼吸道感染的预后、降低老年患者病死率有着重要意义。对于长期住院的老年患者,预防和治疗下呼吸道感染是一个综合治理的过程,合理使用抗菌药物积极治疗原发病,加强营养与支持疗法,提高免疫力,尽量合理地减少住院时间,加强消毒、隔离和洗手等院感控制措施减少医院感染等都尤为重要。

参考文献

- [1] 陈龙,李晓霞,卓祥德,等. 老年患者下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(18):4436-4438.
- [2] 邱秀珍,王睿. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌耐药机制的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(8):669-672.
- [3] 崔畅,朱卫民,唐小红,等. 2010-2013 年我院肺炎克雷伯菌感染的临床与耐药分析[J]. 中国抗生素杂志,2015,40(5):372-376.
- [4] Shi W, Li K, Ji Y, et al. Carbapenem and ceftazidime resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains associated with porin OmpK36 loss and DHA-1 β -lactamase production[J]. Braz J Microbiol, 2013, 44(2):435-442.
- [5] 赵晓杰,康海全,姜飞,等. KPC-2 基因和外膜蛋白介导的肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物耐药机制分析[J]. 中国病原生物学杂志,2015,10(3):211-214.
- [6] 刘婧嫻,俞静,李媛睿,等. 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药机制研究[J]. 上海交通大学学报(医学版),2016,36(1):93-95.
- [7] 梁健,韦伟. 第三代头孢菌素类的使用量与鲍曼不动杆菌对其耐药率的相关性研究[J]. 实用预防医学,2014,21(10):1173-1176.
- [8] 严辉,王磊,覃艳玲,等. 多重耐药鲍曼不动杆菌 DNA 同源性与耐药基因研究[J]. 实用预防医学,2013,20(8):921-924.
- [9] Rihani DS, Wallace MR, Sieger BE, et al. Over-treatment of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. Scand J Infect Dis, 2012, 44(5):325-329.
- [10] 付陈超,文细毛,任南,等. 湖南省细菌耐药监测网 2014 年度监测报告[R]. 长沙:湖南省细菌耐药监测网办公室,2015.
- [11] 刘向欣,尹素凤,刘运秋,等. 下呼吸道感染真菌感染菌群分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(8):1792-1794.

收稿日期:2016-09-30