

## 下呼吸道感染病原体流行和耐药现状分析

王文晶, 黄 茂, 赵旺胜<sup>1</sup>, 殷凯生

(南京医科大学第一附属医院呼吸科, <sup>1</sup> 检验科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: 了解下呼吸道感染病原体的流行情况、主要流行病原体的耐药现状以及一些特殊病原体[如耐甲氧西林的葡萄球菌(MRS)、超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)菌株等]的流行和耐药现状, 为临床合理应用抗菌药物提供依据。方法: 用 WHONET 5 软件统计分析 2004 年南京医科大学第一附属医院住院患者 3 863 份痰液标本培养及药敏结果。结果: 下呼吸道感染病原体中, 革兰阴性菌居首位, 占所有阳性标本的 50%; 其次为真菌占 33%。所有致病菌中, 白色念珠菌位居第一(14%), 铜绿假单胞菌位居其次(11%), 不动杆菌属(8%)、肺炎克雷伯菌(8%)、热带念珠菌(7%)亦较为常见, 耐药菌株比例较高。产 ESBLs 菌株检出率为 12%, 对三、四代头孢菌素及氟喹诺酮类耐药比例较高。MRS 占有所有葡萄球菌的 65%, 以表皮葡萄球菌为主, 对大环内酯类、氟喹诺酮类及头孢菌素类呈现高度耐药。结论: 目前下呼吸道感染病原体中条件致病菌比例在逐年上升, 多药耐药菌比例增加。针对产 ESBLs 菌株建议选用碳青霉烯类、哌拉西林/他唑巴坦, 对 MRS 推荐用万古霉素, 其他药物耐药率均较高。

[关键词] 下呼吸道; 感染; 病原菌; 耐药; 超广谱 β-内酰胺酶; 耐甲氧西林的葡萄球菌

[中图分类号] R446.19

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2006)01-0029-04

## Analysis of pathogens in low respiratory tract infection and their drug resistance

WANG Wen-jing, HUANG Mao, ZHAO Wang-sheng<sup>1</sup>, YIN Kai-sheng

(Department of Respiration, <sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] Objective: To investigate the status of common and special pathogens in low respiratory tract infection, such as MRS and ESBLs producing strains, and their drug resistance in order to provide evidence for clinical therapy. Methods: The cultured results of 3 863 sputum specimens isolated from inpatients during the whole year 2004 and the drug susceptibility of pathogens were analyzed by the software WHONET5. Results: During all pathogens, Gram-negative bacteria accounted for 50% while fungi accounted for 33%. *Candida albicans* accounted for 14%, *Pseudomonas aeruginosa* 11%, *Klebsiella pneumoniae* 8%, *Acinetobacter* sp 8% and *Candida tropicalis* 7%. Bacteria producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLs) accounted for 12% which had high resistance to third and fourth generation cephalosporins and fluoroquinolones. Methicillin-resistant staphylococcus (MRS) accounted for 65% of all staphylococcus, resisting significantly to macrolides, cephalosporins and fluoroquinolones. Conclusion: At present, The percentage of opportunistic pathogens and multidrug resistant pathogens in low respiratory tract infection increases with time. Carbapenems and piperacillin/ tazobactam were recommended for ESBLs-producing pathogens and Vancomycin for MRS.

[Key words] low respiratory; infection; pathogenic bacteria; drug resistance; ESBLs; MRS

[Acta Univ Med Nanjing, 2006, 26(1): 029-032]

下呼吸道感染一直是临床的常见病,也是主要病死原因之一。随着感染病原体构成谱的不断变迁以及病原体耐药性的快速发展,抗菌药物如何更准确的选择,对临床医生提出了新的高难度的挑战。由于临床抗菌药物的滥用以及有创检查和治疗技术越来越广泛的开展,耐药菌群的规模日益扩大,一些新的病原体也逐渐崭露头角。病原体的流行情况及耐药现状是临床医生合理使用抗菌药物的重要依据。本文对南京医科大学第一附属医院 2004 年全

年住院患者 3 863 份痰标本培养和药敏结果进行统计,总结下呼吸道感染病原体的流行状况及药敏情况,并对一些特殊病原体[如产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)菌株、耐甲氧西林的葡萄球菌(MRS)等]进行流行病学及耐药情况统计分析,旨在为临床合理应用抗菌药物提供依据。

### 1 材料和方法

#### 1.1 材料

收集本院 2004 年全年住院患者的所有痰标本, 共 3 863 份。

### 1.2 培养、分离及鉴定

培养所用营养琼脂为哥伦比亚琼脂, 沙氏培养基为生物-梅里埃公司产品。每份标本均接种于 3 种平板: 羊血平板、巧克力平板和沙氏培养基, 分别进行普通细菌、苛养菌和真菌的培养。菌种鉴定采用 API 鉴定系统。

### 1.3 药敏试验

采用纸片扩散法, 各种抗菌药物纸片购自英国 Oxoid 公司, 药敏结果严格按照 NCCLS 推荐的标准判断。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922, 金黄色葡萄球菌 ATCC25923, 铜绿假单胞菌 ATCC27853。

### 1.4 统计学方法

采用世界卫生组织推荐的 WHONET 5 微生物实验室数据管理软件进行统计分析。率的比较用  $\chi^2$  检验。

## 2 结 果

### 2.1 痰培养结果

2004 年本院全年住院患者痰标本共 3 863 份, 阳性标本共 2 266 份, 培养阳性率为 58.7%, 除去同一患者培养出同一病原体引起的重复, 非重复阳性标本共 1 367 份 (下文分析结果均针对非重复阳性标本), 病原体共 58 种。革兰阴性菌 684 株, 占有病原体的 50%, 居首位; 其次为真菌 454 株, 占 33%; 革兰阳性菌 228 株, 占 17%。革兰阴性菌中以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、不动杆菌属及大肠埃希菌较常见, 分别占有革兰阴性菌的 22%、16%、15%和 12%。真菌中以白色念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌和其他念珠菌较常见, 分别占全部念珠菌的 43%、20%、20%、13%。革兰阳性菌中较常见的有表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和粪肠球菌, 依次占总革兰阳性菌的 42%、27%、10%。全年病原体数量及比例分布详见表 1。

### 2.2 病原菌在不同科室分布情况

阳性痰标本数量以老年医学科、呼吸科、外科 ICU、急诊观察室、脑外科、血液科和肿瘤科为多。不同科室主要病原体有所不同。老年医学科以白色念珠菌以及铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和不动杆菌属等革兰阴性菌为主, 呼吸科中白色念珠菌、热带念珠菌和光滑念珠菌的比例较高 (与全院比较进行  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$ , 差异有显著性), 呼吸 ICU 和外科 ICU 中铜绿假单胞菌以较高比例跃居首位, 呼吸

ICU、外科 ICU 分别与全院比较,  $\chi^2$  检验  $P < 0.05$ , 差异均有显著性。

### 2.3 特殊菌种检出结果及耐药现状

#### 2.3.1 产 ESBLs 菌株的检出结果及耐药现状

2004 年全年共检出产 ESBLs 菌株 168 株, 占有菌株的 12%, 占革兰阴性菌株的 25%。所有产 ESBLs 菌株中, 以肺炎克雷伯菌比例最高, 大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和阴沟肠杆菌亦占较高比例。不同种类的革兰阴性菌 ESBLs 的检出率差异较大 ( $\chi^2$  检验,  $P < 0.01$ , 差异有显著性, 表 2)。

表 1 2004 年全年痰分离病原体数量及比例 (位居前 10 位者)

序列	细菌	数量(株)	比例(%)
1	白色念珠菌	193	14
2	铜绿假单胞菌	152	11
3	肺炎克雷伯菌	107	8
4	不动杆菌属	106	8
5	表皮葡萄球菌	96	7
6	光滑念珠菌	89	7
7	热带念珠菌	89	7
8	大肠埃希菌	85	6
9	金黄色葡萄球菌	62	5
10	其他念珠菌	60	4

表 2 常见革兰阴性菌产 ESBLs 检出结果

细 菌	总数(株)	ESBLs(株)	ESBLs(%)
阴沟肠杆菌	32	19	59
大肠埃希菌	85	38	45
产气肠杆菌	18	7	39
肺炎克雷伯菌	107	41	38
嗜麦芽窄食单胞菌	28	10	36
弗氏柠檬酸杆菌	26	9	35
产酸克雷伯菌	25	6	24
洋葱假单胞菌	17	4	24
差异柠檬酸杆菌	10	2	20
铜绿假单胞菌	152	20	13
不动杆菌属	106	8	8

产 ESBLs 菌株对不加 内酰胺酶抑制剂的半合成青霉素类及三、四代头孢菌素耐药率较高, 对亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦的敏感性尚可, 而对左氧氟沙星、阿米卡星的耐药率亦较高 (表 3)。

#### 2.3.2 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)的检出结果及耐药现状

MRS 共检出 117 株, 占有菌株的 9%, 占葡萄球菌的 65%。MRS 中 MRSA45 株, 占 38%; MRCNS72

表 3 2004 年产 ESBLs 菌的耐药情况

抗菌药物	总数(株)	敏感数(株)	敏感率(%)
亚胺培南	164	110	84.1
哌拉西林/他唑巴坦	165	110	78.2
阿米卡星	157	101	53.5
头孢哌酮/舒巴坦	160	106	50.6
左旋氧氟沙星	158	105	37.3
头孢他啶	166	108	26.5
头孢吡肟	161	106	16.1
氨基曲南	158	105	10.8
哌拉西林	107	68	2.8

株含耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)68株,占62%,所有金黄色葡萄球菌中MRSA占73%,所有凝固酶阴性的葡萄球菌(CNS)中MRCNS占62%。未发

表 4 2004 年 MRS 的耐药情况

抗菌药物	总数(株)	敏感率(%)
万古霉素	116	100
复方新诺明	111	15.3
克林霉素	114	13.2
左旋氧氟沙星	108	6.5
头孢唑啉	105	2.9
红霉素	116	0.9
苯唑西林	105	0
青霉素 P	115	0

现对万古霉素的耐药菌株。MRS 药敏结果见表 4。

#### 2.4 常见细菌药敏结果

革兰阳性菌中,葡萄球菌对青霉素耐药率超过95%,未发现耐万古霉素葡萄球菌。粪肠球菌共检出23株,发现1例耐万古霉素肠球菌(VRE)。(表5)

革兰阴性菌中,除铜绿假单胞菌对亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦的敏感率稍低外,肺炎克雷伯菌、不动杆菌和大肠埃希菌对其敏感率尚可。常见革兰阴性菌对三、四代头孢菌素(包括加酶抑制剂)、氨基糖甙类、氨基曲南及左氧氟沙星等耐药率都很高。(表6)

表 5 常见革兰阳性球菌对主要抗菌药物药敏情况

抗菌药物	表皮葡萄球菌	金黄色葡萄球菌
万古霉素	100	100
阿米卡星	61.5	43.3
头孢西丁	33.3	30
复方新诺明	20	33.3
克林霉素	17.2	18.6
头孢唑啉	17.1	24.5
苯唑西林	13.4	21.1
头孢吡肟	13.1	22.2
左旋氧氟沙星	11.8	24.1
红霉素	4.2	6.6
青霉素 P	2.2	1.6

表 6 常见革兰阴性杆菌对主要抗菌药物药敏情况

抗菌药物	铜绿假单胞菌	肺炎克雷伯菌	不动杆菌属	大肠埃希菌
哌拉西林/他唑巴坦	70.1	82.9	82.4	84.3
亚胺培南	53.4	96.2	96.2	92.9
阿米卡星	52.3	64	57.3	66.2
头孢他啶	48.7	57.5	52.4	54.9
头孢哌酮/舒巴坦	45	66.7	76.9	53.1
环丙沙星	4.3	-*	-	-
左氧氟沙星	35.2	49.5	48.5	23.2
头孢吡肟	33.6	49.5	44.7	34.9
妥布霉素	32.6	-	-	-
哌拉西林	31.5	21.7	21.7	6.9
氨基曲南	27.1	14.3	14.3	31.2
替卡西林/克拉维酸	23.6	-	-	-
头孢噻肟	2.9	-	-	-
阿莫西林/克拉维酸	2.7	30.7	30.7	35.8

\*:“-”为未做该药的药敏或菌株数量少。

### 3 讨论

病原学统计结果显示,目前住院患者下呼吸道

感染以革兰阴性菌为主,对照本院1997年1月~2002年7月的统计结果<sup>[1]</sup>,念珠菌感染比例有明显

上升趋势,革兰阴性菌比例变化不大,革兰阳性菌比

例有所下降。条件致病菌(如白色念珠菌)比例在逐渐上升,这与长期应用抗菌药物造成的菌群失调有关。虽然铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌等大多数革兰阴性菌比例无明显变化,甚至铜绿假单胞菌的比例有逐年下降趋势,但其产 ESBLs 菌株比例显著上升,欧美等国家有此趋势<sup>[2]</sup>,这应引起充分重视。这种情况主要源于抗生素的选择压力<sup>[3]</sup>,虽然抗生素一定程度上抑制了严重致病菌繁殖,另一方面也诱导细菌突变,同时耐药菌株大量繁殖。肺炎链球菌的检出率较低,可能与临床标本的收集及筛选有一定关系。不同病原体在不同科室分布比例有所区别,呼吸科铜绿假单胞菌的比例较低,白色念珠菌、热带念珠菌和光滑念珠菌的比例较高,在抗生素的选择和疗程方面需要予以关注。铜绿假单胞菌在呼吸 ICU 和外科 ICU 的出现率明显高于其他科室,其传播主要以医疗人员的手和医疗器械为媒介,这要求在抗院内感染方面还需采取更强有力的措施。

ESBLs 一直是全球关注的问题,不同国家由于耐药菌酶谱的差异,其对同一抗生素的耐药性也不同。在美国,产 ESBLs 菌对头孢吡肟尚为敏感,而在我国对其耐药已经很严重<sup>[4-8]</sup>。目前,针对产 ESBLs 菌株选用碳青霉烯类、哌拉西林/他唑巴坦尚为良策,但加酶抑制剂的三、四代头孢菌素、氨基糖甙类及氟喹诺酮类耐药率较高。此次耐药分析组合结果显示,并不是多种耐药菌株的比例低于单一耐药菌株。因此,虽然理论上认为,由于产 ESBLs 菌对不同种类的抗菌药耐药机制不同,可通过多种抗菌药物联合治疗能更有效控制感染,但是,单从实验室药敏结果考虑,联合用药并不一定能更有效的控制 ESBLs 感染,还可能会大大降低临床治疗的效价比,这还有待临床的进一步证实。

此次对 MRSA、MRCNS 的统计结果与美国临床实验室标准委员会(NCCLS)公布的结果是一致的,耐甲氧西林的葡萄球菌(MRS)对青霉素类、大环内酯类、头孢菌素类等已高度耐药,其产生和快速繁殖与抗菌药物的应用存在正相关性<sup>[9]</sup>。目前,随着疾病谱的变迁和新一代抗菌药物的推广,感染病原体构成谱也在随之不断变化,多种抗生素耐药基因(MAR)<sup>[10-12]</sup>逐渐为人们所关注,尤其在分子生物学领域的研究,及时监测病原体流行状况及耐药情况,仍然是目前临床上有效合理抗感染治疗的主要手段。

[参考文献]

[1] 吴 艳,黄 茂,赵旺胜.下呼吸道感染的病原菌变迁及产 ESBLs 菌株的耐药状况分析[J].南京医科大学学报,2003,23(4):390-392

[2] Giamarellou H. Multidrug resistance in gram-negative bacteria that produce extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) [J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(Suppl4): 1-16

[3] Blahova J, Kralikova K, Krcmery V Sr, et al. Host range variability in the transfer of antibiotic resistance determinants from pseudomonas aeruginosa strains [J]. J Chemother, 2000, 12(3): 199-203

[4] 杜廷义,施 莉,周 兵,等.头孢吡肟对阴沟肠杆菌的体外活性调查[J].上海医学检验杂志,2001,5:277-278

[5] 杜廷义,施 莉,周 兵,等.头孢吡肟对院内感染主要病原菌的体外抗菌活性比较 [J].云南医药,2001(4):265-266

[6] Wang H, Yu Y, Xie X, et al. B. Bedenic. In-vitro antibacterial activities of cefpiramide and other broad-spectrum antibiotics against 440 clinical isolates in china [J]. Journal of Infection and Chemotherapy, 2000, 6(12): 81-85

[7] Glupczynski Y, Delmee M, Goossens H, et al. Distribution and prevalence of antimicrobial resistance among gram-negative isolates in intensive care units(ICU) in Belgian hospitals between 1996 and 1999[J]. Acta Clin-Belg, 2001, 56(5): 297-306

[8] Barlow M, Hall BG. Experimental prediction of the natural evolution of antibiotic resistance[J]. Genetics, 2003, 163(4): 1237-1247

[9] Wilcox MH. Antibiotic presenbing as a risk factor for MRSA[J].Hosp Med, 2005, 66(3): 180-184

[10] Viridi JS, Sinha I, Rajendran P, et al. Arsenite-induced multiple antibiotic resistance phenotype in environmental isolates of Yersinia enterocolitica [J].Current Microbiology, 2001, 43(2): 144-146

[11] Tamargo I, Fuentes K, Llop A, et al. High levels of multiple antibiotic resistance among 938 haemophilus influenzae type b meningitis isolates from Cuba (1990-2002) [J]. J-Antimicrob-Chemother, 2003, 52(4): 695-698

[12] Randall L P, Ridley AM, Coles SW, et al. Prevalence of multiple antibiotic resistance in 443 campylobacter spp. Isolated from humans and animals [J]. J-Antimicrob-Chemother, 2003, 52(3): 507-510

[收稿日期] 2005-05-19