AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者气道分泌物常见革兰氏阴性杆菌分布及耐药性分析

刘鸿翔[1] 马爽[1] 南勇[1] 陈飞[1] 季镇星[1] 杨婉花[1]

［摘要］ **目的**：探讨慢性阻塞性肺病急性加重(AECOPD)合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的气道分泌物中常见革兰阴性杆菌分布与耐药性。**方法**：回顾性分析 2012-01－2013-09 我院重症监护室接受机械通气治疗的 AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者气道分泌物中病原菌鉴定和药敏监测的结果。**结果**：69 例患者共分离出病原菌 104 株，其中革兰阴性杆菌为主要致病菌，占 78%。鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌为优势菌群，分别占 41.9%、28.4%、12.4%。非发酵菌属细菌对常用抗菌药物的耐药较为普遍，肠杆菌属细菌也逐渐呈现耐药率增高的趋势。**结论**：AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的气道分泌物中的病原菌以革兰阴性杆菌的非发酵菌和肠杆菌科为主，在未取得药敏结果之前的初始治疗时采用针对性抗菌治疗较为合理。

［关键词］ 慢性阻塞性肺病急性加重；Ⅱ型呼吸衰竭；革兰阴性杆菌；耐药性
doi：10.13201/j.issn.1009-5918.2015.04.015
［中图分类号］ R563 ［文献标志码］ A

Analysis of the distribution and antibiotic resistance of gram-negative bacilli in sputum of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated by type Ⅱ respiratory failure

LIU Hongxiang MA Shuang NAN Yong CHEN Fei JI Zhenxing YANG Wanhua
(Emergency Critical Care Division, Central Hospital of Songjiang District of Shanghai; Songjiang Branch of First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201699, China)
Corresponding author: LIU Hongxiang, E-mail: snakerjnyy@163.com

Abstract **Objective**: To analyze the distribution and antibiotic resistance of common gram-negative bacilli in sputum of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated by type Ⅱ respiratory failure. **Method**: A retrospective analysis was done to investigate the sputum pathogens identification and medicine sensitivity in patients with AECOPD complicated by type Ⅱ respiratory failure who receiving mechanical ventilation from January 2012 to September 2013. **Result**: Total 104 pathogens were isolated from 69 patients, in which Gram-negative bacilli was accounted for 78%. Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa and Klebsiella pneumoniae were the dominant flora, accounted for 41.9%, 28.4%, 12.4% respectively. Nonfermenter was generally resistant to common used antibiotics and a gradually increasing tendency of drug-resistance for enteric bacilli was also observed. **Conclusion**: The non-fermentative bacteria and Enterobacteriaceae are the most common sputum gram-negative bacilli in patients with AECOPD complicated by type Ⅱ respiratory failure. It is more reasonable for target antimicrobial therapy in the initial treatment before getting results of drug sensitivity.

Key words AECOPD; type Ⅱ respiratory failure; gram-negative bacilli; antibiotic resistance

Ⅱ型呼吸衰竭是慢性阻塞性肺病急性加重期(AECOPD)的常见严重并发症，病死率极高。细菌感染在 COPD 急性加重中的作用早已确认，目前认为至少 50%的呼吸道细菌感染仍是 AECOPD 的主要诱因和加重因素[1]，因为在患者的远端呼吸道内可分离出 40%～60%的病原菌[2]。随着机械通气技术的广泛开展，呼吸衰竭患者可得到最大程度的呼吸支持，为 AECOPD 患者的综合治疗奠定了基础，其中抗感染治疗仍是重中之重。研究显示革兰阴性杆菌是 AECOPD 的主要致病菌，近年来随着抗菌药物的普遍应用，呼吸道的革兰阴性杆菌构成也发生了相应的变化[3-4]，因此及时掌握 AECOPD 合并呼吸衰竭患者的常见致病菌种对于临床医师在未取得药敏结果之前较为合理使用抗菌药物具有很大的指导价值。本文对我院 2012-01－2013-09 重症监护室内 AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的气道分泌物标本中分离出的革兰阴性杆菌分类和耐药性进行回顾性分析，现报告如下。

[1] 上海市松江区中心医院(上海交通大学附属第一人民医院松江分院)急诊危重病科(上海，201699)
通信作者：刘鸿翔，E-mail：snakerjnyy@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012-01－2013-09 我院 COPD 急性加重期合并Ⅱ型呼吸衰竭患者共 125 例进行回顾性分析。AECOPD 诊断标准参照中华医学会呼吸病学会分会制定的慢性阻塞性肺病诊治指南[5]（2007 年修订版），Ⅱ型呼吸衰竭依据血气分析结果确定。由于入组患者均表现出明显的严重呼吸性酸中毒以及不同程度的意识模糊、呼吸困难和咳痰不畅，因此所有患者均收入重症监护室并接受机械通气治疗。痰培养阳性组与阴性组之间在年龄、性别组成，慢阻肺评估及血气分析方面差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性（见表 1）。

表 1 AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者一般情况 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	性别 男/女	年龄/岁	慢阻肺评估/例		pH	PaO_2/mmHg	$PaCO_2$/mmHg
				C 组	D 组			
痰培养阳性组	69	60/9	78±5.9	9	60	7.24±0.06	57.9±4.9	89.6±4.5
痰培养阴性组	56	50/6	77±4.3	6	50	7.24±0.05	58.2±5.3	89.9±4.2

注：1 mmHg＝0.133 kPa。

1.2 方法

1.2.1 痰标本采集与培养　患者于入院后在应用抗生素前即刻使用一次性无菌吸痰管接 U 型管直接从患者气管插管内抽吸气管内分泌物，送细菌室常规做痰病原学培养。以痰涂片光镜检查每低倍视野鳞状上皮细胞＜10 个，白细胞＞25 个，或鳞状上皮细胞：白细胞＜1∶2.5 者为合格痰标本。每例连续 2 次以上培养出同一种病原菌或同一培养皿培养出 2 种以上病原菌且属优势生长认作阳性结果，该病原菌株被认定为致病菌。

1.2.2 菌株鉴定及药敏试验　采用 ATB 全自动细菌分析仪对阳性致病菌进行菌株鉴定，药敏测定采用国际标准 Kirby-Baver 纸片扩散法，结果判定参照美国 2007 临床实验室标准化委员会（NCCLS）标准。

2 结果

2.1 病原菌分布情况

69 例患者共分离出病原菌 104 株，革兰阴性杆菌 81 株，占 78%。在革兰阴性杆菌分布及构成见表 2。

表 2 81 株革兰阴性杆菌分布及构成

革兰阴性杆菌	株数	构成比/%
非发酵菌	61	75.3
鲍曼不动杆菌	34	41.9
铜绿假单胞菌	23	28.4
嗜麦芽窄食单胞菌	4	5.0
肠杆菌	20	24.7
肺炎克雷伯菌	10	12.4
大肠埃希菌	5	6.2
产气肠杆菌	3	3.7
黏质沙雷菌	2	2.4

2.2 主要革兰阴性杆菌的耐药性

分离出的 3 种主要革兰阴性杆菌对临床常用抗菌药物的耐药率呈现出较高的现象，其中尤以非发酵菌属更为明显。药敏结果显示：鲍曼不动杆菌除对阿米卡星保持较高的敏感性外，对其他临床常用抗菌药物的耐药率均＞50%，尤其值得一提的是对亚胺培南的耐药率接近 70%，对头孢一、二、三代的耐药率甚至达到 100%。铜绿假单胞菌对头孢他啶、氨基糖苷类、喹诺酮类及碳青霉烯类保持了较高的敏感性，对氨苄西林、头孢一、二代的耐药率几乎为 100%。肠杆菌属的肺炎克雷伯菌对氨基糖苷类、喹诺酮类及碳青霉烯类抗生素显示出较好的敏感性，但对氨苄西林及头孢一代的耐药率较高。肺炎克雷伯菌产超广谱 β-内酰胺酶（ESBLs）率为 40%，鲍曼不动杆菌的广泛耐药率（XDR）为 11.09%。具体药敏结果详见表 3。

表 3 主要革兰阴性杆菌对常用抗菌药物的耐药率 %

抗生素	鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌	肺炎克雷伯菌
氨苄西林	100.00	99.40	100.00
哌拉西林/他唑巴坦	79.14	15.40	26.00
氨曲南	94.14	43.00	43.75
头孢唑啉	100.00	99.40	51.75
头孢替坦	100.00	99.40	23.25
头孢他啶	84.14	28.40	34.25
头孢曲松	100.00	99.40	47.25
头孢吡肟	83.00	18.00	30.00
庆大霉素	78.71	9.60	23.50
阿米卡星	40.57	0.60	15.00
妥布霉素	75.29	2.00	21.75
左氧氟沙星	78.57	18.40	42.25
环丙沙星	82.00	24.20	41.00
复方新诺明	80.00	99.40	33.00
亚胺培南	67.57	40.40	18.00
呋喃妥因	100.00	99.40	74.00

3 讨论

通气功能障碍是 COPD 的主要病理生理特征，由于 COPD 患者的气道长期处于慢性炎症状态，气道解剖结构遭到破坏，导致呼吸道防御功能下降，支气管清除能力减弱，在合并细菌感染的情况下容易诱发 CO_2 严重潴留，导致Ⅱ型呼吸衰竭。在本次回顾性分析研究中，笔者发现有 55％的 AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的痰培养中可以分离出相关致病菌，而革兰阴性杆菌的感染仍占据主导地位，与国内外的相关报道类似[6-8]。

近年来 AECOPD 的致病菌谱发生了明显的变化，有研究显示非传统革兰阴性杆菌的比例随 COPD 病情加重而增高[9]。本次研究显示 AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的痰中常见致病革兰氏阴性杆菌依次为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌，三者之和在所有分离革兰氏阴性菌中占比达到 83％。分析具体原因可能为：①患者普遍年老体衰，生理机能紊乱和免疫力低下；②近年来广谱抗生素的不合理应用改变了致病菌谱；③C、D 类 COPD 患者有反复住院经历，院内获得性感染和细菌长期定植[3]；④气管插管破坏了呼吸道的正常防御机能，支气管的纤毛运动减弱，影响排痰，诱发条件致病菌感染。丁国正等[10]发现慢性阻塞性肺病患者急性加重期痰培养阳性率及多重耐药菌阳性率随年龄增长而升高，尤其在 75～85 岁组，菌种排名依次为铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌。而本次研究同样发现罹患前 3 位菌种感染的患者平均年龄＞77 岁，虽然目前无足够证据说明年龄是预测 AECOPD 时痰培养阳性的显著因子，但至少提示我们随着我国社会老龄化的进展，关注高龄患者的致病菌种构成和耐药菌感染增多现象是相当必要的。

随着广谱抗菌药物在临床的普遍应用，病原菌的耐药率逐年增加，这将成为今后患者治疗过程中十分棘手的问题。从本次研究的 3 大革兰阴性杆菌的耐药结果中，我们不难发现非发酵菌属的细菌对于临床常用抗菌药物的耐药率保持了较高的水平，特别是鲍曼不动杆菌，除对阿米卡星保持较高的敏感性外，对其他抗菌药物的耐药率均超过 50％，对头孢一、二、三代的耐药率甚至达到 100％。Mohnarin 监测显示 2008～2011 年间鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率逐年增加，从 58.7％升至 79.5％[11]。本研究也获得了同样的结果，鲍曼不动杆菌对亚胺培南的敏感率仅为 33％，由此强烈提示碳青霉烯类抗生素已逐渐失去了对鲍曼不动杆菌的优势控制，因此在治疗上建议采取联合方案，如亚胺培南等碳青霉烯类抗生素与阿米卡星或舒巴坦等联合[12-13]。同样作为条件致病菌的铜绿假单胞菌，通过外膜蛋白 D2 缺失，外膜通透性障碍，主动外排机制及生物被膜保护作用等多重耐药机制，也逐渐的呈现出耐药率升高的趋势。在此次调查中，铜绿假单胞菌对抗菌药物敏感率高于 70％的主要有阿米卡星、妥布霉素、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶，与李耘等[14]报道相似，然而对于头孢一、二代甚至三代的头孢曲松却达到了接近 100％的耐药。由于氨基糖苷类药物的肾毒性作用，限制其在临床的应用，因此对抗铜绿假单胞菌的抗生素谱也逐渐呈现窄缩趋势。值得注意的是本研究中铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率高达 40％，分析原因除了与铜绿假单胞菌自身的产金属 β-内酰胺酶、主动外排系统 MexABOprM 高表达等的耐药机制外[15]，还与 ICU 内大剂量、长时间应用广谱抗生素密不可分。因此及时地采取降阶梯抗生素使用与规律性地交替使用抗菌药物是降低铜绿假单胞菌耐药率的有效方法。相比较于非发酵菌属，肠杆菌属的肺炎克雷伯菌所表现出的耐药率尚在可控范围之内。结果显示对碳青霉烯类、哌拉西林/他唑巴坦均有较好的敏感性，可作为临床治疗的首选用药。值得注意的是此次检测结果显示肺炎克雷伯菌产 ESBLs 率为 40％，由于产 ESBLs 菌株能水解三代内酰胺环使其失活，并对喹诺酮类交叉耐药，因此对 AECOPD 患者应避免长期大量使用第三代及以上头孢菌素，同时需加强对 ESBLs 的连续检测。另外，18％的亚胺培南耐药率也应引起警惕，虽低于 23.6％的文献报道[4]，但由于产 KPC 酶是导致肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素耐药的主要机制[16]，并往往同时携带多种耐药基因，易发生多重耐药甚至泛耐药。因此限制性使用碳青霉烯类抗生素对 AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的治疗是相当必须的。

综上所述，AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的痰细菌学分析显示病原菌以革兰阴性杆菌为主，其中鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌为 3 大优势菌群。在临床治疗过程中伴随着大量抗菌药物的使用，不可避免地存在一些不适宜、不合理应用的现象，使得病原菌耐药的形势十分严峻。在针对 AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的初始抗感染治疗时要以抗革兰阴性杆菌为主，采用头孢哌酮/舒巴坦＋阿米卡星的联合应用更为合理，随后根据痰培养及药敏结果进行及时调整。总之，加强致病菌的分布和药敏监测，根据患者临床情况合理应用抗菌药物，必要时联合用药以减少耐药菌株的产生。

参考文献

[1] Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis[J]. Chest，2000，117：S380－385.

[2] Sethi S，Murphy T F. Bacterial infection in chronic ob-

（下转第 298 页）

意纠正低血压等。原发性甲状腺功能减退做到早期诊断和治疗,就可避免呼吸衰竭的发生。5 例患者来院前均未得到原发性甲状腺功能减退的诊断,未予治疗,使病情加重导致呼吸衰竭。5 例患者既往原发性甲状腺功能减退未能及时诊断原因主要有以下方面:①甲状腺功能减退症的临床表现不典型。常被某一系统临床表现所掩盖;②广大非内分泌专业的临床医师不熟悉甲状腺功能减退的临床特点,对其复杂性及多变性认识不清,因此对该病警惕性不够;③临床医师在接诊时,问病史不够仔细,查体不系统不彻底,仅仅满足于常见病、多发病的诊断,而未进一步行鉴别诊断。甲状腺功能非常规急诊检查项目,这也是导致误诊的常见原因[6]。本组 5 例病例提醒广大临床医师,如果患者在临床中,伴有下列情况者应想到原发性甲状腺功能减退的可能,应尽早做到早检查,早诊断及早治疗。如:①长期存在乏力,对周围事物不感兴趣、怕冷、纳差、腹胀、进食少、便秘而体重未减等非特异性症状;②不明原因的全身性水肿、胸腔、心包或腹腔积液者;③不明原因的神经、精神异常;④反复胸闷,心悸疑似冠心病,但少有心绞痛发生,用冠心病二级预防药物治疗不佳者;⑤不明原因的长期贫血、低钠血症、肝功能异常等。总之,针对原发性甲状腺功能减退合并呼吸衰竭的特点,要做到充分认识本病的特殊性,对可疑的患者及早作甲状腺功能检查,及早正确诊断,综合治疗。

参考文献

[1] 褚晓秋,刘超.甲状腺功能减退症患病因素思考[J].中国实用内科杂志,2014,34(4):313－316.

[2] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组.甲状腺疾病诊断指南——甲状腺功能减退症[J].中华内科杂志,2007,469(11):967－969.

[3] 陆再英,钟南山.内科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2007:141－148,722－725.

[4] 朱丽,依光彪.甲状腺功能减退症合并呼吸衰竭的临床分析[J].疑难病杂志,2010,9(3):231－232.

[5] 陈愉生,张艺伟,李鸿茹,等.甲状腺功能减退相关性呼吸衰竭临床分析(附 2 例报告)[J].创伤与急诊电子杂志,2014,12(1):29－33.

[6] 张海霞,刘光辉,吴先正.甲状腺功能减退症误诊 1 例[J].实用医学杂志,2013,29(16):2715－2715.

(收稿日期:2014-12-05)

(上接第 295 页)

structive pulmonary disease in 2000:a state-of-the-art review[J]. Clin Microbiol Rev,2001,14:336－363.

[3] 蒋旭宏,王原,华军益,等.急诊科 C、D 类慢性阻塞性肺疾病急性发作患者细菌分布及耐药性分析[J].中华急诊医学杂志,2013,22(6):626－629.

[4] 杨青,俞云松,孙自镛,等.2011 年中国 CHINET 呼吸道病原菌分布和耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2013,13(5):357－364.

[5] 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.

[6] 王进军,金迪,熊维宁.Ⅱ型呼吸衰竭患者下呼吸道感染病原菌的分布与耐药性[J].医药导报,2009,28(9):1220－1222.

[7] 向繁,印季.成人呼吸衰竭并下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J].中国实用医药,2011,6(9):140－141.

[8] Boixeda R,Rabella N,Sauca G,et al. Microbiological study of patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AE-COPD) and the usefulness of analytical and clinical parameters in its identification (VIRAE study) [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2012,7:327－335.

[9] Lin S H,Kuo P H,Hsueh P R,et al. Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa[J]. Respirology,2007,12:81－87.

[10] 丁国正,熊伟.不同年龄组慢性阻塞性肺病患者急性加重期痰培养结果比较[J].临床肺科杂志,2011,16(9):1384－1385.

[11] 朱任媛,张小江,杨启文,等.卫生部全国细菌耐药监测网 2011 年 ICU 来源细菌耐药监测[J].中国临床药理学杂志,2012,28(12):905－909.

[12] Bassetti M,Righi E,Esposito S,et al. Drug treatment for multidrug-resisitant Acinetobacter baumannii infections[J]. Future Microbiol,2008,3:649－660.

[13] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等.中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J].中华医学杂志,2012,92(2):76－85.

[14] 李耘,吕媛,郑波.卫生部全国细菌耐药监测网 2011 年度非发酵革兰阴性杆菌耐药监测[J].中国临床药理学杂志,2012,28(12):883－887.

[15] 衣美英,王鹏远,黄汉菊,等.外排泵高表达和外膜蛋白缺乏在铜绿假单胞菌对碳青霉烯类耐药中的作用[J].中华医学杂志,2006,86(7):457－462.

[16] Shen P,Wei Z,Jiang Y,et al. Novel genetic environment of the carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2 among Enterobacteriaceae in China[J]. Antimicrob Agents Chemother,2009,53:4333－4338.

(收稿日期:2014-12-11)