

慢性阻塞性肺疾病伴医院获得性肺炎患者革兰阴性菌分布及耐药性分析

梁大华, 韦彩周, 刘航, 秦志强, 农生洲

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院呼吸内科(梁大华, 韦彩周, 刘航, 秦志强), 检验科(农生洲)

作者简介: 梁大华(1962-), 男, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 呼吸系统疾病及睡眠呼吸疾病的诊治。E-mail: liang86260@sina.com

[摘要] 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)伴医院获得性肺炎(HAP)患者的革兰阴性菌分布及耐药情况, 为临床诊疗提供依据。方法 回顾性调查 2009-01~2014-09 住院的 68 例 COPD 合并 HAP 患者呼吸道标本的细菌分离和药敏试验资料, 分析革兰阴性菌种类分布及耐药率。结果 68 例患者中分离出革兰阴性菌 147 株, 其中鲍曼不动杆菌 92 株(62.6%), 铜绿假单胞菌 32 株(21.8%), 肺炎克雷伯杆菌 10 株(6.8%), 其他革兰阴性菌 13 株(8.8%)。鲍曼不动杆菌对常用抗生素的耐药率明显增高, 分别为头孢呋辛 96.7%、头孢他啶 94.6%、庆大霉素 92.4%、环丙沙星 92.4% 等。肺炎克雷伯杆菌对哌拉西林、头孢呋辛、环丙沙星的耐药率较高, 分别为 50.0%、60.0%、90.0%。铜绿假单胞菌耐药率较低。结论 COPD 合并 HAP 的常见革兰阴性菌为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯杆菌。鲍曼不动杆菌为多重耐药菌, 对抗生素耐药率高。临床医师应重视对患者鲍曼不动杆菌感染的预防和控制, 合理应用抗生素。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 医院获得性肺炎; 革兰阴性菌; 鲍曼不动杆菌

[中图分类号] R 563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)12-1139-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.12.09

Analysis of the distribution and drug resistance of Gram-negative Bacilli in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with hospital-acquired pneumonia LIANG Da-hua, WEI Cai-zhou, LIU Hang, et al. Department of Respiratory Disease, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To study the distribution and drug resistance of Gram-negative bacilli in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) complicated with hospital-acquired pneumonia(HAP), and to provide the evidences for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The bacteria were isolated from the specimens in the respiratory tract in 68 patients with COPD complicated with HAP from January 2009 to September 2014, and their drug susceptibilities were tested. The distribution and drug resistance of Gram-negative bacilli in the isolated specimens were retrospective analysed. **Results** One hundred and forty-seven strains of gram-negative bacilli were isolated from 68 patients, including 92 strains of *Acinetobacter baumannii* (62.6%), 32 strains of *Pseudomonas aeruginosa* (21.8%), 10 strains of *Klebsiella pneumoniae* (6.8%), and 13 strains of other gram-negative bacilli(8.8%). The drug resistance rates of *Acinetobacter baumannii* to levofloxacin, ceftazidime, cefepime, imipenem, piperacillin/tazobactam and cefoperazone/sulbactam were 73.9%, 94.6%, 81.5%, 65.2%, 62.0% and 55.4%, respectively. The resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to piperacillin, cefuroxime and ciprofloxacin were 50.0%, 60.0% and 90.0% respectively. The resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to the above common antibiotics were lower. **Conclusion** The common Gram-negative bacilli isolated from the patients with COPD complicated with HAP are *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* in which *Acinetobacter baumannii* is a multidrug-resistant pathogen. Clinicians should pay more attention to the prevention and treatment of infection caused by *Acinetobacter baumannii* in patients and use antibiotics properly.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease(COPD); Hospital-acquired pneumonia(HAP); Gram-negative bacilli; *Acinetobacter baumannii*

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见慢性呼吸道疾病,患者常因急性加重住院,比较容易出现医院内感染,尤其是较易合并发生医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP),甚至导致重症肺炎,危及生命。由于大量抗生素的应用导致的耐药菌的产生,成为临床医师们关注的重点。为此,本文对我科 2009-01 ~ 2014-09 收治的 COPD 合并 HAP 患者的革兰阴性菌分布及耐药性进行分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源 回顾调查 2009-01 ~ 2014-09 我科住院的 COPD 合并 HAP 患者共 68 例,其中男 45 例,女 23 例,年龄 53 ~ 89 岁。COPD 诊断标准符合 2007 年中华医学会制定的《COPD 诊治指南》^[1], HAP 诊断标准符合 1999 年中华医学会制定的《HAP 诊断和治疗指南》^[2]。

1.2 标本采集 清晨嘱患者清洁口腔后咳出深部脓痰或用无菌吸痰管、支气管镜吸取气管分泌物等标本接种于细菌培养基,分别置放于 5% ~ 10% CO₂ 和兼性厌氧环境 35℃ 进行呼吸道细菌培养。

1.3 仪器和试剂 法国梅里埃公司产的 Vitek-2 微生物鉴定与药敏分析仪,试剂为配套的革兰阴性菌鉴定卡(GN 卡)及药敏卡(GNS-120 卡)。

1.4 检测方法 按《全国临床检验操作规程》第三版常规方法进行细菌培养、分离与鉴定,采用肉汤稀释法检测其最低抑菌浓度(MIC)。按 2011 年美国临床实验室标准化委员会(NCCLS/CLSI)的标准进行药物敏感性试验的检测,结果判读耐药为 R,中介为 I,敏感为 S。质控菌株为全国临床检验中心提供的大肠埃希菌 ATCC25922,肺炎克雷伯菌 ATCC70-0603,铜绿假单胞菌 ATCC27853。

2 结果

2.1 革兰阴性菌种类分布 68 例患者中分离出革兰阴性菌 147 株,前三位分别为鲍曼不动杆菌 92 株(62.6%),铜绿假单胞菌 32 株(21.8%),肺炎克雷伯菌 10 株(6.8%),其他革兰阴性菌 13 株(8.8%)。见表 1。

表 1 147 株革兰阴性菌种类分布

种 类	株数	构成比(%)
鲍曼不动杆菌	92	62.6
铜绿假单胞菌	32	21.8
肺炎克雷伯菌	10	6.8
大肠埃希菌	5	3.4
产碱假单胞菌	5	3.4
嗜麦芽窄食单胞菌	3	2.0

2.2 革兰阴性菌耐药率分析 鲍曼不动杆菌对常用抗生素的耐药率明显增高,分别为头孢唑辛 96.7%、头孢他啶 94.6%、庆大霉素 92.4%、环丙沙星 92.4%等。肺炎克雷伯菌对哌拉西林、头孢唑辛、环丙沙星的耐药率较高,分别为 50.0%、60.0%、90.0%。铜绿假单胞菌耐药率较低。见表 2。

表 2 主要革兰阴性菌耐药菌株数及耐药率[n(%)]

抗菌药物	鲍曼不动杆菌 (92 株)	铜绿假单胞菌 (32 株)	肺炎克雷伯菌 (10 株)
头孢哌酮舒巴坦	51(55.4)	1(3.1)	1(10.0)
哌拉西林	83(90.2)	7(21.9)	5(50.0)
哌拉西林他唑巴坦	57(62.0)	2(6.3)	1(10.0)
亚胺培南	60(65.2)	1(3.1)	0(0.0)
头孢唑辛	89(96.7)	-	6(60.0)
头孢他啶	87(94.6)	4(12.5)	4(40.0)
头孢吡肟	75(81.5)	5(15.6)	2(20.0)
氨曲南	79(85.9)	8(25.0)	2(20.0)
庆大霉素	85(92.4)	5(15.6)	4(40.0)
阿米卡星	63(68.5)	3(9.4)	2(20.0)
环丙沙星	85(92.4)	4(12.5)	9(90.0)
左氧氟沙星	68(73.9)	4(12.5)	4(40.0)

3 讨论

3.1 COPD 患者 由于长期患病,全身情况差,免疫功能低下,正常呼吸道屏障功能极易受到破坏,容易合并 HAP。HAP 是常见的医院内感染,有较高的发病率和病死率,感染 HAP 可使患者的住院时间延长,医疗费用增多,特别是 HAP 极易合并 COPD,发生的比例可高达 39%^[3]。根据报道 HAP 常见的致病菌主要为需氧革兰阴性菌,包括铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及不动杆菌属^[3]。革兰阴性菌是医院获得性感染的重要病原菌,根据 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测网数据显示,我国 10 省市 14 家教学医院革兰阴性菌检出率为 73%,前 3 位分别为大肠埃希菌(19.86%)、肺炎克雷伯菌(14.33%)和鲍曼不动杆菌(11.97%)^[4]。刘又宁等^[3]对中国 9 城市成人 HAP 的调查发现 610 例 HAP 患者中检测病原体首位是鲍曼不动杆菌,占 30.0% (183/610),其次为铜绿假单胞菌(22.0%, 134/610)。本组检出革兰阴性菌 147 株,其中最多为鲍曼不动杆菌共 92 株,占 62.6%。本文与刘又宁的研究结果均显示鲍曼不动杆菌检出率高于 CHINET,而且我们的检出率高于刘又宁的报道。以上研究表明鲍曼

不动杆菌感染是医院感染的主要致病菌之一,是 COPD 合并 HAP 时最主要和最重要的致病菌。

3.2 鲍曼不动杆菌是常见的一种非发酵革兰阴性菌,为条件致病菌,常引起院内危重患者的各种感染,可引起 HAP、血流感染、腹腔感染、中枢神经系统感染、泌尿系统感染、皮肤软组织感染等^[5]。鲍曼不动杆菌感染危险因素包括长时间住院、入住监护室、接受机械通气、侵入性操作、抗菌药物暴露以及严重基础疾病等^[6]。在过去的 30 年,鲍曼不动杆菌已经成为全世界医院感染的非常重要的病原体^[6]。近年来广泛报道了由耐药鲍曼不动杆菌引起的各种医院感染流行或暴发情况,鲍曼不动杆菌容易对常用抗菌药物耐药,其耐药机制极为复杂,给临床治疗带来很大的困难^[7]。刘又宁等^[3]的研究发现医院内感染的鲍曼不动杆菌对临床常用抗生素都具有较高的耐药率,分别为头孢他啶 71.8%、头孢吡肟 80.3%、哌拉西林他唑巴坦 80.3%、左氧氟沙星 66.2%、美罗培南 76.8% 和亚胺培南 78.9%。我们检测也发现鲍曼不动杆菌对抗生素具有较高的耐药率,分别为头孢呋辛 96.7%、头孢他啶 94.6%、庆大霉素 92.4%、环丙沙星 92.4%,结果与刘又宁的报道类似。以上研究显示医院内感染的鲍曼不动杆菌多重耐药严重,特别是对碳青霉烯类抗生素的耐药率逐年增高。对超过 300 家美国医院的调查显示,鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率从 1995 年的 9% 升高到 2004 年的 40%^[6],表明碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌的感染流行已成为全球关注的公共卫生问题。本组患者出现多耐药鲍曼不动杆菌的主要原因考虑是由于患者多数病情严重,长期应用广谱抗生素治疗,曾经或者正在进行气管插管和机械通气等因素有关。研究表明鲍曼不动杆菌致 HAP 的发生率高,与医院内感染控制不利和交叉感染严重密切相关^[3]。研究发现鲍曼不动杆菌感染患者的 30 d 全因病死率明显增高,提示医院鲍曼不动杆菌感染可增加病死率^[8]。因此,针对鲍曼不动杆菌多重耐药性感染,应加强对鲍曼不动杆菌耐药性的监测,合理使用抗菌药物,严格掌握使用碳青霉烯类药物的适应证,减少抗生素选择性压力,同时重视落实预防和控制医院感染的各项措施,防止耐药鲍曼不动杆菌流行暴发^[7]。

3.3 本研究发现革兰阴性菌中铜绿假单胞菌居次位,占 21.8%,与文献报道该菌在 HAP 感染占 22% 类似,均高于 2013 年 CHINET 报道的检出率(9.76%)^[4],提示在 HAP 及 COPD 合并 HAP 时铜绿假单胞菌感

染明显增加。铜绿假单胞菌是临床常见的条件致病菌,广泛分布于皮肤、呼吸道、医疗器械等,容易定植,在患者免疫力低下或侵入性操作时容易引起患者感染,研究发现年龄、基础疾病、贫血、低蛋白血症、侵入性操作及应用广谱抗生素是铜绿假单胞菌感染的主要危险因素^[9]。虽然有文献报道 HAP 的铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素具有较高的耐药率(碳青霉烯类药物耐药率为 48.8% ~ 70.7%)^[3],但是本研究显示本菌对常用抗生素以及碳青霉烯类抗生素都具有较好的敏感性。文献报道 2012 年本地区铜绿假单胞菌对碳青霉烯类药物耐药率为 10.5% ~ 12.8%^[10],表明本地区患者感染铜绿假单胞菌耐药率较低,临床上可以选择多种针对铜绿假单胞菌抗生素治疗。

3.4 我们研究发现患者革兰阴性菌感染的第三位是肺炎克雷伯菌,占 6.8%,低于 2013 年 CHINET 报道的 14.33%^[4]、崔畅^[11]报道的 13.3%、刘又宁^[3]报道的 9.7%。肺炎克雷伯菌是临床上常见的条件致病菌,在正常人群中的带菌率为 5%,但在住院患者中的带菌率可高达 20%,是 COPD 患者感染的危险因素,可引起严重的肺部感染,目前肺炎克雷伯菌已成为大多数医院感染的重要病原菌之一^[11]。近年来,随着抗菌药物的大量及广泛使用,尤其是第三、四代头孢菌素的应用,肺炎克雷伯菌耐药性也在逐渐增高。研究发现某医院 2010 ~ 2013 年肺炎克雷伯菌对第一至四代头孢菌素的耐药率波动在 30.9% ~ 51.1%^[11]。本研究发现虽然其对哌拉西林、头孢呋辛、环丙沙星的耐药率较高,分别为 50.0%、60.0%、90.0%。但是对头孢吡肟、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南均有较好的敏感性。因此对肺炎克雷伯菌感染应根据其药敏结果来选择抗菌药物。

近年来革兰阴性菌对大多数临床常用抗生素表现为多重耐药性,特别是鲍曼不动杆菌在医院内感染起了重要作用,对其进行全面、规范、连续的耐药监测对临床合理选择抗生素具有重要的指导意义。因此,应加强对抗菌药物的管理,按照临床指南和药敏试验结果规范使用抗菌药物,减少或减缓耐药菌的产生,以减少医院内感染的发生,降低病死率,提高患者生存率。

参考文献

- 1 中华医学会呼吸病学分会.慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治指南(2007 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17.

- 2 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(4): 201-203.
- 3 刘又宁, 曹彬, 王辉, 等. 中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(10): 739-746.
- 4 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2013年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 365-374.
- 5 Chopra S, Ramkissoon K, Anderson DC. A systematic quantitative proteomic examination of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* [J]. J Proteomics, 2013, 84(12): 17-39.
- 6 Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection[J]. N Engl J Med, 2008, 358(12): 1271-1281.
- 7 陈洁语, 龚智峰. 耐药鲍曼不动杆菌感染的防治进展[J]. 中国临床新医学, 2011, 4(7): 690-693.
- 8 Robenshtok E, Paul M, Leibovici L, et al. The significance of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia compared with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: risk factors and outcomes[J]. J Hosp Infect, 2006, 63(3): 282-287.
- 9 陈列彬, 郭雪君, 陈峰. 医院获得性肺炎铜绿假单胞菌感染危险因素与耐药性分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(11): 1082-1083.
- 10 农生洲, 梁亮, 周莹. 2012年广西地区细菌的临床分离情况与耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(5): 327-331.
- 11 崔畅, 朱卫民, 唐小红. 2010-2013年我院肺炎克雷伯菌感染的临床及耐药分析[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(5): 372-381.

[收稿日期 2015-08-17][本文编辑 刘京虹]

博硕论坛·论著

CDC2 和 PFTK1 在食管鳞癌中的表达及其临床意义

孙江涛, 楚旭, 陈建民, 肖中岳, 宋开放, 范俊利, 王喜

作者单位: 471003 洛阳, 河南科技大学第一附属医院肿瘤科

作者简介: 孙江涛(1971-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 肺癌和消化道肿瘤的基础与临床研究。E-mail: sunjtdoctor@126.com

[摘要] 目的 探讨 CDC2 和 PFTK1 在食管鳞癌中的表达情况, 并分析其与临床分期、病理分级和侵袭转移等恶性生物学特性的关系及临床意义。方法 采用免疫组织化学 SP 法检测 CDC2 及 PFTK1 蛋白在 60 例食管鳞癌组织及相应的癌旁组织中的表达情况。结果 CDC2 在食管鳞癌组织及相应癌旁组织的阳性率分别为 80.00%、50.00%, 差异具有统计学意义($P < 0.01$); PFTK1 在食管鳞癌组织及相应癌旁组织的阳性率分别为 53.33%、30.00%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。CDC2 及 PFTK1 表达均与 TNM 分期、浸润深度、淋巴结转移有关($P < 0.05$)。CDC2 与 PFTK1 在食管鳞癌组织中的表达呈正相关($r = 0.367, P = 0.004$)。结论 CDC2 及 PFTK1 可能共同参与食管鳞癌的发生、发展。

[关键词] CDC2; PFTK1; 食管鳞癌

[中图分类号] R 735.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)12-1142-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.12.10

Expressions of CDC2 and PFTK1 in esophageal squamous cell carcinoma and their clinical significances

SUN Jiang-tao, CHU Xu, CHEN Jian-min, et al. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

[Abstract] **Objective** To investigate the expressions of CDC2 and PFTK1 in esophageal squamous cell carcinoma and to analyze their relationship with biological characteristics of malignant, clinical stage, pathological grade and invasion and metastasis of ESCC and clinical significances. **Methods** The expressions of CDC2 and PFTK1 in esophageal squamous cell carcinoma tissues and their para-cancerous tissues were detected by immunohistochemical SP method. **Results** The positive rates of CDC2 in esophageal squamous cell carcinoma, para-cancerous tissues were