

# 肺移植受者主要革兰阴性菌分布与耐药性分析

张秀红, 陆一, 严正

南京医科大学附属无锡市人民医院 江苏 无锡 214023

**摘要:** 目的 探讨肺移植受者主要革兰阴性菌的分布及耐药性特点, 为临床经验性抗感染治疗提供用药参考。方法 对 2010 年 1 月 - 2014 年 12 月肺移植受者送检的标本, 采用法国生物梅里埃公司 VITEK - 2 全自动细菌鉴定及药敏分析仪进行细菌鉴定及药敏分析, 使用 WHONET 5.4 进行统计分析。结果 1 412 份标本中共分离出病原菌 636 株, 检出率为 45.04%; 其中革兰阴性菌 525 株, 排名前 4 位病原菌依次为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌, 分别占 38.10%、17.33%、16.76% 和 8.57%。标本主要来源为痰液(73.27%) 和支气管灌洗液(22.33%)。鲍曼不动杆菌仅对头孢哌酮/舒巴坦耐药率 <60.00%。铜绿假单胞菌对阿米卡星、庆大霉素、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、头孢他啶、亚胺培南、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦、环丙沙星、左氧氟沙星、妥布霉素耐药性 <30.00%。肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南敏感性高, 耐药率分别为 7.69% 和 0.00%; 对阿米卡星、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦也较敏感, 耐药率为 23.08% ~ 27.47%。大肠埃希菌对头孢唑啉、头孢呋辛耐药率为 100.00%, 耐药率 <30.00% 的有头孢哌酮/舒巴坦、头孢西丁、哌拉西林/他唑巴坦、呋喃妥因和妥布霉素, 未发现耐亚胺培南和美罗培南菌株。结论 肺移植受者分离的革兰阴性菌以鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯杆菌等为主, 不同种类菌株药敏结果差异较大, 需继续加强细菌耐药性监测和预警工作。

**关键词:** 肺移植; 革兰阴性菌; 分布; 耐药性

中图分类号: R117 文献标志码: A 文章编号: 1003 - 8507(2016)13 - 2493 - 04

## Distribution and drug resistance of main gram - negative pathogens in lung transplantation patients

ZHANG Xiu - hong\*, LU Yi, YAN Zheng

\* Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214023, China

**Abstract: Objective** To explore the distribution and drug resistance of the main gram - negative bacteria derived from lung transplantation patients in our hospital, and to provide guidance for empiric antimicrobial therapy. **Methods** Clinical specimens from Jan. 2010 to Dec. 2014 were collected from lung transplantation patients. The bacterial identification was carried out by using VITEK - 2 automatic bacterial identification system of BioMerieux, France, and the drug susceptibility testing was performed with the use of drug susceptibility analyzer. Statistical analysis was performed with WHONET 5.4. **Results** A total of 636 strains of pathogens were isolated from 1412 specimens and the detection rate was 45.04%. Among them 525 strains were gram - negative bacteria, the acinetobacter baumannii, klebsiella pneumoniae, pseudomonas aeruginosa and escherichia coli ranked the top four species, accounting for 38.10%, 17.33%, 16.76% and 8.57% respectively. The main source of the specimen was sputum(73.27%) and bronchoalveolar lavage(22.33%). The resistance rate of acinetobacter baumannii to all of the antimicrobial agents was more than 60.00% except cefoperazone - sulbactam. The resistant rate of pseudomonas aeruginosa to amikacin, gentamicin, cefoperazone - sulbactam, cefepime, ceftazidime, imipenem, meropenem, piperacillin - tazobactam, ciprofloxacin, levofloxacin and tobramycin was less than 30.00% respectively. The resistant rate of klebsiella pneumoniae to imipenem and meropenem was 7.69% and 0.00% respectively. They were also sensitive to amikacin, ceftazidime and piperacillin - tazobactam with the resistance rate of 23.08% ~ 27.47%. The resistance rate of escherichia coli to cefazolin, cefuroxime, ampicillin was 100.00%; The resistance rate of escherichia coli to cefoperazone - sulbactam, cefoxitin, piperacillin - tazobactam, nitrofurantoin and tobramycin were less than 30.00%. No strain of escherichia coli was found to be resistant to imipenem and meropenem. **Conclusion** The acinetobacter baumannii and klebsiella pneumoniae are the main gram - negative bacteria isolated from lung transplantation patients, which vary significantly in the drug susceptibility. Monitoring and early warning of bacterial resistance should be strengthened.

**Keywords:** Lung transplantation; Gram - negative bacteria; Distribution; Drug resistance

与恢复。了解接受肺移植手术的患者(肺移植受者)病原菌的分布及其耐药性特点,对于提高经验性抗感染治疗的有效性具有重要意义。笔者所在单位为江苏省肺移植诊疗中心,全国肺移植数据注册管理单位,本文回顾性分析我院 2010~2014 年肺移植受者主要革兰阴性菌的分布及耐药性,结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2010 年 1 月 1 日~2014 年 12 月 31 日肺移植受者住院期间送检标本中分离出的病原菌。

1.2 细菌鉴定与药敏试验 各种临床标本按照《全国临床检验操作规程》进行分离培养,采用法国生物梅里埃公司 VITEK-2 全自动细菌鉴定及药敏分析仪进行细菌鉴定及药敏分析,按照 2013 年版 CLSI 标准判断结果。

1.3 药敏质控菌株 大肠埃希菌(ATCC 25922)、铜绿假单胞菌(ATCC 27853),均购自国家卫计委临床检验中心。

1.4 统计分析 采用 WHONET 5.4 对药敏结果进行统计处理。并进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 标本来源及病原菌分布 肺移植受者送检标本

的主要来源为痰液(73.27%)和支气管灌洗液(22.33%),其次是血液(1.26%)、尿液(0.78%)、胸水(0.63%)、分泌物(0.47%)等。共分离出病原菌 636 株,其中革兰阴性菌 525 株,排名前 5 位病原菌依次为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和嗜麦芽窄食单胞菌,分别占 38.10%、17.33%、16.76%、8.57%和 5.52%,见表 1。

2.2 病原菌耐药性 肺移植受者主要革兰阴性菌对抗菌药物的耐药率见表 2。

表 1 革兰阴性菌种类及构成情况

病原菌	株数	构成比(%)
鲍曼不动杆菌	200	38.10
肺炎克雷伯菌	91	17.33
铜绿假单胞菌	88	16.76
大肠埃希菌	45	8.57
嗜麦芽窄食单胞菌	29	5.52
阴沟肠杆菌	20	3.81
产气肠杆菌	14	2.67
荧光假单胞菌	11	2.10
粘质沙雷菌	6	1.14
洛菲不动杆菌	6	1.14
其他	15	2.86
合计	525	100.00

表 2 主要革兰阴性菌对抗菌药物的耐药情况

抗菌药物	鲍曼不动杆菌( <i>n</i> = 200)		肺炎克雷伯菌( <i>n</i> = 91)		铜绿假单胞菌( <i>n</i> = 88)		大肠埃希菌( <i>n</i> = 45)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
阿米卡星	164	82.00	22	24.18	15	17.05	2	4.44
氨苄西林	185	92.50	90	98.90	87	98.86	45	100.00
头孢唑啉	199	99.50	79	86.81	86	97.73	45	100.00
头孢吡肟	164	82.00	42	46.15	26	29.55	28	62.22
头孢哌酮/舒巴坦	112	56.00	29	31.87	31	35.23	0	0.00
头孢噻肟	150	75.00	39	42.86	59	67.05	30	66.67
头孢西丁	200	100.00	57	62.64	88	100.00	0	0.00
头孢他啶	153	76.50	25	27.47	24	27.27	17	37.78
头孢呋辛钠	196	98.00	72	79.12	88	100.00	45	100.00
庆大霉素	152	76.00	64	70.33	19	21.59	33	73.33
亚胺培南	131	65.50	7	7.69	25	28.41	0	0.00
左氧氟沙星	135	67.50	48	52.75	17	19.32	41	91.11
美罗培南	158	79.00	0	0.00	26	29.55	0	0.00
哌拉西林/他唑巴坦	127	63.50	21	23.08	24	27.27	5	11.11
氨苄西林/舒巴坦	145	72.50	81	89.01	86	97.73	45	100.00
呋喃妥因	199	99.50	60	65.93	84	95.45	2	4.44
复方新诺明	171	85.50	72	79.12	68	77.27	30	66.67

(续表)

抗菌药物	鲍曼不动杆菌( n = 200)		肺炎克雷伯菌( n = 91)		铜绿假单胞菌( n = 88)		大肠埃希菌( n = 45)	
	株数	耐药率( %)	株数	耐药率( %)	株数	耐药率( %)	株数	耐药率( %)
头孢曲松	160	80. 00	59	64. 84	46	52. 27	33	73. 33
环丙沙星	176	88. 00	54	59. 34	16	18. 18	37	82. 22
妥布霉素	154	77. 00	33	36. 26	11	12. 50	13	28. 89
氨曲南	168	84. 00	44	48. 35	57	64. 77	28	62. 22

### 3 讨 论

本研究结果显示 ,痰液和支气管灌洗液是肺移植受者的主要标本来源 ,提示主要感染部位是呼吸道 ;可能原因与患者移植前基础疾病病主要是呼吸道疾病、移植肺血供改变及去神经化导致纤毛运动清理和咳嗽反射弱化等有关。另外 ,有文献报道由于肺脏暴露于外界 ,持续受上呼吸道定植微生物的影响 ,与其他实体器官移植相比 ,术后移植肺易发生感染<sup>[2-3]</sup>。

表 1 显示 2010 - 2014 年全院肺移植受者分离出的革兰阴性菌以非发酵菌和肠杆菌属为主 ,排名前 4 位的依次是鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌 ,与肝移植、肾移植受者感染的病原菌种类相似 ,但是排序不同<sup>[4-6]</sup>。分析原因可能与各种实体器官移植术后均要接受免疫抑制剂的治疗 ,多需在 ICU 环境进行较长时间监护 ,围术期广谱抗菌药物的应用等导致革兰阴性院内机会致病菌的感染机会增加 ,但不同器官移植受者原发病不同、不同地区流行病学及用药习惯等存在差异相关。

表 2 显示 ,鲍曼不动杆菌除对头孢哌酮/舒巴坦耐药率为 56. 00% 外 ,对其他抗菌药的耐药率在 60. 00% ~ 100. 00% ,其原因可能是舒巴坦不但可以抑制  $\beta$  - 内酰胺酶 ,还可作用于青霉素结合蛋白 ( PBP) ,有直接的杀菌活性<sup>[7]</sup>。因此 ,该药可作为经验治疗鲍曼不动杆菌感染的首选药物。鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 65. 50% 和 79. 00% ,明显高于同期江苏省人民医院肝移植术后患者报道的 25. 06%<sup>[5]</sup> ,但与云南省昆明市第一人民医院肝移植术后患者报道的 82. 05% 相近<sup>[6]</sup> ,差异产生的原因与不同移植受者感染的主要部位、发生时间、医院环境、抗菌药物选择品种及使用强度、样本量大小不同等有关 ,具体原因有待进一步的研究。替加环素可用于广泛耐药 ( extensively drug resistant ,XDR) 鲍曼不动杆菌所致的呼吸道、皮肤软组织及腹腔等感染 ,常与头孢哌酮/舒巴坦、碳青霉烯类联用。替加环素的临床疗效与最低抑菌浓度 ( MIC) 值相关<sup>[8-9]</sup> ,对于 MIC 值  $\geq 1\text{mg/L}$  的不动杆菌感染可采用加量 ( 首剂 200mg ,以后每 12 小时 100mg) 或者联合治疗 ,联

合治疗宜根据体外药敏选用 MIC 值较低的药物。对于 XDR 鲍曼不动杆菌亦可结合抗菌药物 PK/PD 理论 ,通过增加给药剂量、缩短给药间隔、延长滴注时间等方法来提高疗效。

铜绿假单胞菌对多数抗菌药物保持较高的敏感性 ,对阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、头孢他啶、庆大霉素、亚胺培南、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦、环丙沙星、左氧氟沙星、妥布霉素耐药率均 < 30. 00% ,但对氨苄西林、头孢唑林、头孢呋辛、头孢西丁及呋喃妥因高度耐药 ,耐药率 > 95. 00%。由于肺移植受者感染的部位主要在呼吸道 ,而铜绿假单胞菌在呼吸道的定植很常见 ,因此对分离到的铜绿假单胞菌首先应结合其感染的危险因素和临床表现判断是定植菌还是感染菌 ,以防治疗过度。

肠杆菌科细菌中肺炎克雷伯菌对碳青酶烯类高度敏感 ,其对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为 7. 69% 和 0. 00% ;对阿米卡星、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦有较高的敏感性 ,耐药率 < 30. 00%。但对氨苄西林、头孢唑林、头孢呋辛、头孢西丁和头孢吡肟的耐药率均 > 70. 00%。肺移植术后由肺炎克雷伯菌引起的重症感染首选亚胺培南及美罗培南 ,其次可选用哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶及阿米卡星。大肠埃希菌对头孢唑林、头孢呋辛耐药率为 100. 00% ,耐药率 < 30. 00% 的有头孢哌酮/舒巴坦、头孢西丁、哌拉西林/他唑巴坦、呋喃妥因和妥布霉素 ,未发现耐亚胺培南和美罗培南菌株。

综上所述 ,肺移植受者分离的的革兰阴性菌以鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯杆菌等为主 ,不同菌株药敏结果差异较大 ;其中鲍曼不动杆菌耐药性高且呈多药耐药 ,但铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌耐药性相对较低 ,需继续加强细菌耐药性监测和预警工作。肺移植受者在移植术后建议经验性选用抗菌药物的抗菌谱对上述主要革兰阴性菌应采取适当覆盖 ,同时结合病原菌耐药率、患者的感染部位、严重程度等情况 ,并根据临床疗效和药敏结果适时评估是否需要调整抗菌药物 ;同时要加强病灶处理 ( 如痰液引流) 和支持疗法 ,做好院感防控措施。

## 参考文献

- [1] 刘跃进,郭璐. 肺移植国内外研究近况与展望[J]. 实用医院临床杂志 2013 ,10(4):33-37.
- [2] San Juan R ,Aguado JM ,Lumbreras C ,et al. Incidence ,clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group [J]. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2007 7(4):964-971.
- [3] Sims KD ,Blumberg EA. Common infections in the lung transplant recipient[J]. Clinics in Chest Medicine 2011 32(2):327-341.
- [4] 程艳爽,吕少诚,万涛,等. 肝移植患者术后感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志 2013 23(9):2221-2223.
- [5] 吴金道,母小新,韩国勇,等. 2012-2015 年 1380 株肝移植术后感染病原菌的分布及耐药性分析[J]. 现代药物与临床 2015 ,30

(12):1546-1549.

- [6] 杨焕芝,宋沧桑,田静,等. 肝移植患者感染病原学和抗菌药物使用情况分析[J]. 中国药业 2015 24(13):40-41 42.
- [7] 杜红丽,张梅,刘娜,等. ICU 病人呼吸道感染常见病原菌的耐药性分析[J]. 现代预防医学 2015 42(12):2293-2295.
- [8] Chuang YC ,Cheng CY ,Sheng WH ,et al. Effectiveness of tigecycline - based versus colistin - based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug - resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis [J]. BMC Infectious Diseases , 2014 ,14:102.
- [9] Anthony KB ,Fishman NO ,Linkin DR ,et al. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug - resistant gram - negative organisms treated with tigecycline [J]. Clinical Infectious Diseases 2008 46(4):567-570.

收稿日期:2015-12-30

(上接第 2461 页)

份,其中 9 月份病例达高峰,尤其是 2010 年 9 月占全市的 64.36%,究其原因,一是,开展入托入学查验接种证工作,全市漏种儿童集中补种,AEFI 发生率随之上升,特别是 6 岁组较多在此时间集中接种 A+C 流脑和白破疫苗,而白破疫苗 AEFI 发生率较高也提示该种可能;二是,2010 年为全国 AEFI 监测方案正式实施,各级监测敏感性提高,AEFI 报告率上升;三是,2010 年全市开展麻疹强化活动,接种麻疹后引起的 AEFI 病例增多。

AEFI 报告发生数最多的是百白破(无细胞)疫苗、占 32.15%,其次为麻风疫苗,占 9.73%,与全国<sup>[4]</sup>和吉安市<sup>[9]</sup>构成类似。发生反应时间间隔均以 0~1 天为主,占 86.43%提示接种人员在告知时,应着重提醒家长关注儿童接种疫苗 1 天内的健康状况,以便及时发现并采取措施,保护儿童健康。全市各苗不良反应发生率中,DTap-Hib 联合疫苗异常反应发生率高达 89.05/10 万剂次,这可能是与全市该苗接种数量较少有关。全市异常反应中以过敏性皮疹、卡介苗淋巴结炎为主,与全省监测结果一致<sup>[7]</sup>。

2009 年以来,全市报告 AEFI 病例逐年上升,相关主要监测指标均达到方案要求,特别是《全国疑似预防接种异常反应监测方案》实施以来,乡报告覆盖率呈逐年上升趋势,至 2014 年达 100%,说明全市 AEFI 监测敏感性整体较好,监测系统运转逐步完善。但各县报告病例数有差距,监测工作不均衡,AEFI 报告特别是一般反应报告敏感性有待提高,建议各级在加强学习监测方案的同时,着重加强对基层相关人员进行培训,并强化指导,进一步提高全市 AEFI 监测工作质

量。

## 参考文献

- [1] 高志华,王万鹏,杨永胜,等. 2008-2010 年沧州市疑似预防接种异常反应监测系统运转情况及监测结果[J]. 职业与健康 2013 ,29(10):1234-1236.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 全国疑似预防接种异常反应监测方案 [EB/OL]. (2010-06-14). <http://www.moh.gov.cn/jkj/s3581/201402/5dd5633d93174a7c8e93d8af7579a613.shtml>.
- [3] Zhang LP ,Yu F ,Jin BF ,et al. Surveillance of adverse events following immunization in Minhang district of Shanghai from 2007 to 2010 [J]. Zhonghua er ke za zhi 2012 50(11):859-864.
- [4] 叶家楷,李克莉,许涤沙,等. 中国 2013 年疑似预防接种异常反应信息管理系统数据分析[J]. 中国疫苗和免疫 2015 21(2):121-131 200.
- [5] 张英洁,许青,李震,等. 2012 年山东省疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 现代预防医学 2015 42(1):147-150.
- [6] Immunization Focus ,World Health Organization ,Regional Office for the Western Pacific. Immunization safety surveillance: guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization [M]. Geneva: World Health Organization ,1999.
- [7] 郑敏,涂秋凤,郭世成,等. 江西省 2005-2010 年疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 现代预防医学 2012 39(21):5689-5692.
- [8] 吴晓燕,何文林,刘霞. 2008-2013 年四川省泸州市疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 现代预防医学 2015 42(4):721-724.
- [9] 黄光明,刘晓东,吴珺. 2011-2013 年吉安市疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 现代预防医学 2015 42(11):2065-2068 ,2071.

收稿日期:2016-02-07