

慢性阻塞性肺疾病急性加重与细菌感染的 相关性研究

周宇麒 谢灿茂 陈冬梅 陈炼

【摘要】 目的 观察慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期(AECOPD)患者气道细菌感染情况。方法 前瞻性研究门诊、急诊和住院 AECOPD 患者 130 例,根据症状和肺功能情况分组,进行痰培养,研究不同型、不同严重程度的 AECOPD 之间细菌阳性率的差异。结果 50 例患者细菌培养阳性(38.5%),共鉴定出致病菌 60 株,主要为副流感嗜血杆菌(20/60)、流感嗜血杆菌(10/60)和肺炎链球菌(5/60),1 型 AECOPD 患者痰菌阳性率(55.0%)比 2 型(38.3%)、3 型(18.5%)患者高($P=0.01$),随着 AECOPD 肺功能下降程度增加,痰菌阳性率上升($P<0.02$)。结论 1 型 AECOPD 患者痰菌阳性率最高,副流感嗜血杆菌是导致 AECOPD 的重要病原菌之一,痰菌阳性率与 COPD 严重程度相关。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;细菌感染;急性加重

Study on the relationship between airway bacterial infections and acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease ZHOU Yu-qi*, XIE Can-mao, CHEN Dong-mei, CHEN Lian. *Department of Respiratory Disease, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: XIE Can-mao, Email: xiecanmao@163.com

【Abstract】 Objective The purpose of this study was to observe the bacterial infections of respiratory tract in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** 130 patients with AECOPD in outpatient department, emergency room or in wards were studied prospectively. Patients were divided into different groups according to both Anthonisen's classification and their lung function status. Sputum were cultured together with bacteria positive rate and types of AECOPD as well as the damage degree of lung function were analyzed. **Results** Of 130 sputum samples, 50 showed positive through culture (38.5%) and 60 strains of pathogens were isolated. Predominant pathogens isolated would include *Haemophilus parainfluenzae* (20/60), *Streptococcus pneumoniae* (5/60) and *Haemophilus influenzae* (10/60). Positive rate of bacterial culture in type 1 AECOPD was 55.0%, higher than those of type 2(38.3%) and type 3(18.5%) ($P=0.01$) and was increasing with the decrease of lung function of patients with AECOPD ($P<0.02$). **Conclusion** Positive rate of bacterial culture in patients of type 1 AECOPD was the highest one. *Haemophilus parainfluenzae* was one of the most important pathogens in AECOPD. There seemed a correlation between positive result of bacterial culture and the severity of COPD.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Bacterial infection; Acute exacerbation

慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者经常出现急性加重,称为 COPD 急性加重(acute exacerbations of COPD, AECOPD),尤其有明显肺功能损害者。有关 AECOPD 发病机制有学者提出,80% 的 AECOPD 由下呼吸道感染引起。引起下呼吸道感

染的病原体中,40%~50% 为细菌,30%~40% 为病毒,5%~10% 为非典型病原体^[1]。国内有关 AECOPD 痰细菌学的调查还很少,我国 AECOPD 的相关细菌与其他国家报道是否一样仍不清楚,认识这一组患者的细菌学特征对选择抗菌药物治疗有重要的应用价值。本研究的目的是通过常用的痰细菌学培养方法观察中山大学附属第一医院门诊、急诊和住院 AECOPD 患者的细菌学的情况,通过检测急性加重时患者的肺功能情况,了解肺功能损伤程

基金项目:广东省卫生厅科研基金资助项目(B2005046)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院呼吸科(周宇麒、谢灿茂),检验科(陈冬梅);广东省人民医院呼吸科(陈炼)

通讯作者:谢灿茂, Email: xiecanmao@163.com

度和细菌之间的相关性。

对象与方法

1. 病例选择: 共收集中山大学附属第一医院 2006 年 1—11 月门诊、急诊及住院的 AECOPD 患者 130 例, 均符合 2002 年中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制订的 COPD 的诊断标准^[2], 排除支气管哮喘和支气管扩张。患者均未用免疫抑制剂且无其他威胁生命的疾病, 取样前已用抗菌药物超过 48 h 者除外。男 108 例, 女 22 例, 年龄 43~94 (平均 72.4 ± 10.2) 岁, 平均病程 (11.2 ± 6.3) 年, 有吸烟史者 98 例, 无吸烟史者 32 例。

2. AECOPD 诊断: 根据 2002 年我国《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》定义 AECOPD 是指在疾病过程中, 患者短期内咳嗽、咳痰、气短或(和)喘息加重, 痰量增多, 呈脓性或黏液脓性, 可伴发热等炎症明显加重的表现^[2]。根据 2001 年美国内科医师学院-美国内科学会/美国胸科医师学院 (ACP-ASIM/ACCP) 指南对 AECOPD 进行分型。该分型是以患者出现气促增加、痰量增加、痰变脓性三个症状的多寡来判断的。如果三个症状全部出现, 称为 1 型; 三个症状出现二个, 称为 2 型; 三个症状出现一个, 伴有下列之一者称为 3 型: 过去 5 d 有上呼吸道感染; 发热没有其他明确的原因; 喘息增加; 咳嗽增加; 呼吸频率或心率比基线值增加 20% 以上^[3]。根据 2004 年美国胸科学会/欧洲呼吸学会 (ATS/ERS) AECOPD 的分类将其分为 FEV₁ ≥ 50% 正常预计值和 FEV₁ < 50% 正常预计值两组^[4]。但出现肺炎、上呼吸道感染、充血性心力衰竭等情况, 则不认为是急性加重。

3. 痰收集及处理:

(1) 痰收集: 标本是中山大学附属第一医院门诊、急诊和住院 AECOPD 患者的新鲜痰液, 于就诊时或床旁用无菌生理盐水漱口 3 次后将患者咳出的第一口痰弃去, 取患者用力咳出的第二口痰, 盛于无菌培养皿内立即送检。

(2) 痰处理: 所得痰标本与等量 Sputsol (英国 OXOID 公司) 在 37℃ 孵育 15 min, 间歇振荡使其均质化, 行痰涂片, 结晶紫染色, 选择镜检鳞状上皮细胞 < 10 个/LP, 或白细胞 > 25 个/LP 的痰标本分别接种于血平板、巧克力平板、麦康凯平板等不同的培养基上, 置 5% CO₂, 37℃ 孵育 18—24 h 进行细菌学培养, 检测气道分泌物的细菌种类。菌种根据菌落形态、涂片镜检和相关生化反应进行鉴定。

4. 肺功能测定: 本项研究采用英国迈科公司 Micro Plus 型便携式肺功能仪做肺功能测定。患者在测定前 30 min 禁止剧烈活动, 休息 15 min 后于坐位测量。患者将咬口纸管置于上下齿之间, 确保嘴唇完全封闭而舌头不能堵塞气道, 用手阻塞鼻孔, 让患者从功能残气量位快速完全吸气, 之后爆发性将肺内气体呼出, 应鼓励他/她完全呼气, 患者尽力呼气的应 ≥ 6 s。在操作过程中要取得患者的配合。至少要取得 3 次满意的测定结果, 报告出最大的测定值^[5]。

5. 细菌药敏试验: 采用 K-B 法。将待测菌在生理盐水中调整成 0.5 McFarland 管浓度, 均匀涂布于 MH 琼脂培养板上, 流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌涂布于 HTM 培养基上, 贴药敏纸片, 置 5% CO₂, 37℃ 孵育 18—24 h, 观察结果, 精确测量抑菌圈的直径。药敏标准参考 2004 年美国临床检验委员会标准 (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS) 判断折点^[6], 质控菌株为流感嗜血杆菌 ATCC49766, 肺炎链球菌 ATCC49619。抗菌药物包括青霉素 (PEN)、苯唑西林 (OX)、氨苄青霉素 (AMP)、阿奇霉素 (AZM)、莫西沙星 (MXF)、头孢西丁 (FOX)、氯霉素 (CHL)、头孢丙烯 (CPR)、头孢泊肟 (CPD)、头孢克洛 (CEC)、头孢呋辛 (CFM)、万古霉素 (VAN)、红霉素 (ERY)、阿莫西林/克拉维酸 (AMC)、头孢噻肟 (CTX)、复方新诺明 (SXT)、头孢曲松 (CRO), 均由英国 OXOID 公司提供。

6. 统计学分析: 应用 SPSS 12.0 软件进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

结 果

1. 菌株鉴定: 痰培养阳性者共 50 例 (阳性率 38.5%), 其中 10 例有 2 种致病菌, 因此共鉴定出致病菌 60 株, 其中副流感嗜血杆菌 20 株 (33.3%)、流感嗜血杆菌 10 株 (16.7%)、肺炎链球菌 5 株 (8.3%)、白色念珠菌 8 株 (13.3%)、鲍曼不动杆菌 4 株 (6.7%)、卡他莫拉菌 3 株 (5.0%) 及其他菌 10 株 (16.7%), 见表 1。

2. AECOPD 分型与痰培养: 1 型 AECOPD 患者的细菌培养阳性率最高, 2 型次之, 3 型最少, 三者之间的差异有统计学意义 (表 2)。

3. AECOPD 患者肺功能下降程度与痰培养: 对肺功能 (FEV₁) 损害程度与痰培养结果分析发现, AECOPD 患者 FEV₁ 下降程度不同其痰培养阳性

率也存在不同,且差异存在统计学意义(表 3)。

表1 AECOPD 不同型之间痰培养结果

细 菌	AECOPD		
	1 型	2 型	3 型
副流感嗜血杆菌	8	8	4
肺炎链球菌	1	4	-
流感嗜血杆菌	6	4	-
白色念珠菌	4	3	1
鲍曼不动杆菌	2	2	-
卡他莫拉菌	3	-	-
大肠埃希菌	1	-	-
凝固酶阴性葡萄球菌	1	-	-
热带念珠菌	1	-	-
金黄色葡萄球菌	1	-	-
阴沟肠杆菌	-	1	-
弗氏枸橼酸杆菌	-	1	-
肺炎克雷伯菌	-	-	1
铜绿假单胞菌	3	-	-

表2 130 例 AECOPD 不同型的痰培养阳性率比较

AECOPD	痰培养		细菌 阳性率(%)
	阳性	阴性	
1 型(n=40)	22	18	55.0
2 型(n=63)	23	40	38.3
3 型(n=27)	5	22	18.5

注:1 型与 2、3 型相比,差异有统计学意义, $\chi^2 = 9.261, P = 0.01$; 1 型与 2 型相比,差异无统计学意义, $\chi^2 = 3.401, P > 0.05$

表3 130 例 AECOPD 患者 FEV₁ 下降程度的痰培养阳性率比较

FEV ₁ (%, 预计值)	痰培养		细菌 阳性率(%)
	阳性	阴性	
≥50(n=39)	10	29	25.6
<50(n=91)	40	51	43.9

注:AECOPD 患者 FEV₁ 下降程度不同其痰培养阳性率也存在不同,且差异有统计学意义, $\chi^2 = 4.01, P < 0.05$

从痰培养结果的细菌种类来看,FEV₁ ≥ 50% 正常预计值患者以常见细菌,如副流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌为主;FEV₁ < 50% 正常预计值患者除了以上细菌外,出现了鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌甚至真菌感染,且出现死亡病例。

4. 药物敏感性测定:20 株副流感嗜血杆菌对 MFX、AMP、PEN、AZM 耐药率分别为 5%、25%、30%、10%。10 株流感嗜血杆菌对 AMP、CPR、CEC、AZM 敏感。5 株肺炎链球菌对 CTX、CHL、VAN、CRO、MFX 敏感。

讨 论

本文结果显示,AECOPD 患者存在气道感染,1

型 AECOPD 患者痰培养细菌生长的阳性率明显高于 2、3 型 AECOPD;FEV₁ 下降程度越大,痰培养阳性率也越高。肺功能差的患者除了常见病病原体感染之外,还易患鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和真菌的感染。大多数细菌对常用抗菌药物敏感,但部分副流感嗜血杆菌出现耐药。

近 10 多年的研究支持感染是 AECOPD 的主要因素,其中细菌感染占 75% ~ 80%^[1],主要是流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和肺炎链球菌,近年来副流感嗜血杆菌、肺炎支原体和肺炎衣原体感染也有增多趋势^[7],但国内有关研究甚少。1998 年顾国忠等^[8]采用保护性标本毛刷(PSB)技术检查 30 例门诊 AECOPD 患者,细菌培养结果依次为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、卡他莫拉菌,除铜绿假单胞菌外,其他细菌与国外报道相似。本组 AECOPD 患者痰培养结果主要为副流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌,与 2005 年钱建美等^[9]报道结果相近。

研究发现,AECOPD 时下气道细菌负荷多于稳定期,而且细菌负荷的增加可能导致急性加重时的气道炎症加重^[10],且随着气道细菌负荷增加 FEV₁ 呈下降趋势^[11]。另外,气道阻塞的严重程度与下气道感染的细菌种类相关。FEV₁ < 50% 正常预计值的 COPD 患者感染毒力强的革兰阴性菌如铜绿假单胞菌和肠杆菌科细菌的危险性是 FEV₁ ≥ 50% 正常预计值的 COPD 患者的 6 倍^[12]。本研究发现,1 型 AECOPD 或 FEV₁ 下降明显者,痰培养阳性率高,结果具有统计学意义,而且 FEV₁ < 50% 正常预计值的患者中出现了革兰阴性菌和真菌的感染,与国外的研究一致,同时支持气道感染作为 AECOPD 的主要原因。

副流感嗜血杆菌是否为致病菌仍有不同看法,虽然副流感嗜血杆菌是咽部正常菌群的常见菌之一,但在缓解期和 AECOPD 患者痰中常可分离到,目前倾向于其可引起 AECOPD。有多项临床研究发现副流感嗜血杆菌占 AECOPD 患者分离出来的细菌的主要部分,国外学者对 AECB 患者行痰细菌培养,结果显示副流感嗜血杆菌分别占 15% 和 27%,仅次于流感嗜血杆菌排第二位。另有 3 项研究显示副流感嗜血杆菌已经成为 AECOPD 患者最主要的致病菌(阳性率分别为 28%、68%、66%)^[13-15]。Mitchell 和 Hill^[16]研究 3 例慢性支气

管炎副流感嗜血杆菌定植患者免疫反应,发现这些患者血清和痰中对副流感嗜血杆菌抗体滴度高于健康对照者,认为该菌可能在 COPD 中有致病作用。Sethi 等^[17]报道副流感嗜血杆菌感染 AECB 患者痰中的中性粒细胞弹性蛋白酶活性显著高于无该菌感染 AECB,说明副流感嗜血杆菌与 AECOPD 相关。本文发现在 AECOPD 患者分离的病原菌中,副流感嗜血杆菌感染占 33.3%。在病情较重、肺功能较差的患者中分离率均较高,支持其作为 AECOPD 的病原体的观点。而且,通过细菌耐药性检测发现,副流感嗜血杆菌除了对 PEN、AMP 等耐药外,对新氟喹诺酮类的 MFX 也有耐药,应引起重视。国内曾有学者报道副流感嗜血杆菌中 β_2 -内酰胺酶检出率为 17.5%^[18]。由于副流感嗜血杆菌耐药机制包括产 β -内酰胺酶、青霉素结合蛋白(PBPs)改变和细胞壁通透性下降等,比流感嗜血杆菌更为复杂,给临床治疗带来一定困难。副流感嗜血杆菌对新氟喹诺酮类出现耐药估计与近年来该类药物的广泛使用有关,其具体机制尚不清楚,有待进一步研究。

本研究结果支持细菌感染在 AECOPD 的发病机制中占重要地位,副流感嗜血杆菌可能是引起 AECOPD 的重要致病菌。但是,目前对门诊、急诊和住院 AECOPD 患者都给予抗菌药物治疗显然是不够合理的,由于经济等方面的原因,对每位 AECOPD 患者做痰培养亦不可能,故治疗上要按照指南的原则,根据患者症状加以分型或根据其肺功能加以分类,再根据当地细菌学情况和药物敏感情况选择适当的抗菌药物进行经验性治疗。结合本文结果,我们认为,对于 1 型 AECOPD 患者,使用抗生素是必需的,2 型患者如有脓性痰或痰量增加亦应使用抗生素,3 型患者则不应该使用抗生素。

参 考 文 献

[1] Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*, 2000, 117(5 Suppl 2): 380S-385S.
 [2] 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. *中华结核呼吸杂志*, 2002, 25(8): 453-460.
 [3] Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C, et al. The evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 2001, 134(7): 595-599.
 [4] Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment

of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*, 2004, 23(6): 932-946.

[5] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*, 2005, 26(5): 948-968.
 [6] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fourteenth Informational Supplement. M100-S14. NCCLS, Villanova, Pa, 2004.
 [7] Sethi S. Pathogenesis and treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med*, 2005, 26(2): 192-203.
 [8] 顾国忠, 赵鸣武, 许伟, 等. 慢性阻塞性肺疾病气道细菌感染特征. *北京医科大学学报*, 1998, 30(2): 190-192.
 [9] 钱建美, 修清玉, 王桂芳, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期细菌感染与痰颜色的关系. *现代诊断与治疗*, 2005, 16(5): 261-263.
 [10] Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest*, 2006, 129(2): 317-324.
 [11] Wilkinson TMA, Patel IS, Wilks M, et al. Airway bacterial load and FEV₁ decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(8): 1090-1095.
 [12] Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest*, 1999, 116(1): 40-46.
 [13] Fogarty CM, Bettis RB, Griffin TJ, et al. Comparison of a 5 day regimen of cefdinir with a 10 day regimen of cefprozil for treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 45(6): 851-858.
 [14] Henry DC, Poling TL, Bettis RB, et al. A double-blind, randomized study of cefditoren vs cefuroxime for AECB. *J Respir Dis*, 2001, 22(8 Suppl): S69-74.
 [15] Ramirez JA, Tucker RM, Bettis RB, et al. Treating acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Respir Dis*, 2001, 22(8 Suppl): S75-80.
 [16] Mitchell JL, Hill SL. Immune response to haemophilus parainfluenzae in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2000, 7(1): 25-30.
 [17] Sethi S, Muscarella K, Evans N, et al. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*, 2000, 118(6): 1557-1565.
 [18] 方晓霞, 陈维媚, 王文天, 等. 我院嗜血杆菌分离率和耐药性监测. *中华医院感染学杂志*, 2002, 12(11): 892-894.

(收稿日期: 2006-12-28)

(本文编辑: 张林东)