

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.026>

125例糖尿病足感染患者病原菌分布及耐药性分析

陈燕, 陈卫红, 何亮军

(安徽省马鞍山市人民医院内分泌科, 安徽 马鞍山 243000)

[摘要] 目的: 分析糖尿病足部感染临床分离病原菌的分布及其抗菌药物敏感性特点, 为临床医务工作者合理应用抗菌药物提供理论依据。方法: 选取2011年1月至2014年9月, 来本院治疗的糖尿病足合并感染患者125例, 采集糖尿病足部溃疡分泌物, 并保存培养分离出的病原菌, 采用琼脂倍比稀释法进行药物敏感试验, 药敏结果依据美国临床实验室标准化委员会2013年推荐的标准进行判读。结果: 125例糖尿病足感染患者溃疡分泌物共培养分离出病原菌132株, 其中, 革兰阳性菌62株(47.0%), 革兰阴性菌55株(41.7%), 真菌15株(11.4%)。革兰阴性菌对碳青霉烯类抗菌药物和含 β -内酰胺酶抑制剂的药物敏感性相对较高; 革兰阳性菌对糖肽类抗菌药物、碳青霉烯类抗菌药物、氨基糖苷类药物的敏感性相对较高; 真菌则对两性霉素B和卡泊芬净敏感度最高。结论: 感染是糖尿病足患者病情加重的一个重要因素, 对于糖尿病足部感染患者要尽早并多次进行分泌物的病原菌分离和药敏试验, 以指导临床工作者筛选敏感的抗菌药物进行针对性治疗, 减少耐药菌的产生。

[关键词] 糖尿病足; 多重耐药菌; 感染; 耐药监测

Distribution and resistance surveillance of pathogens causing diabetic foot infections in 125 cases

CHEN Yan, CHEN Weihong, HE Liangjun

(Department of Endocrinology, Ma'anshan People's Hospital, Ma'anshan Anhui 243000, China)

Abstract **Objective:** To analyze the clinical distribution and antimicrobial resistance of pathogens causing diabetic foot infections in order to provide the basis for clinical rational choice of antibiotics. **Methods:** A total of 125 cases of diabetic foot infection were chosen from January 2011 to September 2014. The clinical data were retrospective analysed. The antimicrobial susceptibility test to isolated pathogens was performed by agar dilution method. The results were judged according to the criteria recommended by Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2013. **Results:** Of 125 cases of diabetic foot infection, 132 strains were isolated, in which 62 were Gram-positive bacteria (47.0%), 55 Gram-negative bacteria (41.7%), and 15 fungi (11.4%). The results of antimicrobial susceptibility test showed that Gram-negative bacteria were highly susceptible to the carbapenem and β -lactamase

收稿日期 (Date of reception): 2015-04-24

通信作者 (Corresponding author): 何亮军, Email: helj1022@163.com

基金项目 (Foundation item): 马鞍山市卫生局项目 (2012-M-Z-05)。This work was supported by Municipal Health Bureau Project of Maanshan (2012-M-Z-05), P. R. China.

inhibitor; Gram-positive bacteria were highly susceptible to the glycopeptide, carbapenem and aminoglycoside; fungus was susceptible to amphotericin B and caspofungin. **Conclusion:** For patients with diabetic foot infections, repeated detection of pathogens in secretions is very important. The surveillance of antimicrobial resistance should be strengthened for purpose of preventing the transmission of multidrug resistant strains.

Keywords diabetic foot; multidrug-resistant bacteria; infection; resistance surveillance

糖尿病患者由于合并神经病变及各种不同程度末梢血管病变而导致下肢感染、溃疡形成和(或)深部组织破坏,而形成糖尿病足。国外研究^[1]指出,其年发病率大约为2%~3%,已经严重威胁了糖尿病患者的生命健康。然而糖尿病足患者中又约有40%~80%的溃疡合并感染,糖尿病足感染(diabetic foot infection, DFI)能够导致糖尿病足不断恶化,也是糖尿病足部患者截肢的常见原因之一^[2]。国外研究报道^[3]称通常是混合菌或者耐药菌导致DFI,病原菌种类较为复杂,这给糖尿病足的临床治疗带来了一定的困难。本研究对DFI患者的病原菌分布及耐药性进行分析以为临床工作中预防和治疗提供理论参考依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2011年1月至2014年9月期间,共收集125例在本院治疗的糖尿病足合并感染患者,其中男性60例,女性65例,年龄为45~89岁,平均(60.21±8.91)岁;病程为3~32年,平均(15.56±5.83)年。在所有患者中,7位患有1型糖尿病,118位患有2型糖尿病,患者糖尿病足病程为25天~3年。在入院前1周之内,所有患者未经系统抗菌药物治疗并且抗菌药物未曾使用于感染创面。以上所有病例均符合美国感染病学学会关于糖尿病足的诊断标准。

1.2 糖尿病足感染严重程度的评估

针对糖尿病足的感染严重程度,我国目前采用美国感染学会分类系统^[4],分级标准为:轻度:具备以下两种或两种以上感染症状或体征,患者出现化脓、疼痛、红肿、皮温升高、感觉过敏、

结节;皮肤或皮下浅表组织感染;溃疡周围蜂窝组织炎或红肿≤2 cm;无其他局部或全身并发症。中度:患者一般情况良好且代谢系统功能正常,并同时具备以下一个或以上症状或体征:有淋巴管炎;蜂窝织炎>2 cm;广泛的浅筋膜下或深部组织(如肌肉、肌腱、关节或骨组织等)出现脓肿、坏疽。重度:有全身感染中毒症状或代谢功能紊乱,如发热、寒战、白细胞增多、心动过速、低血压、意识模糊、氮质血症等等。

1.3 标本采集

患者入院后,在使用抗菌药物治疗之前,用灭菌的棉拭子蘸伤口,于伤口深部取出分泌物并置于无菌试管中,送检时间控制于1 h内。

1.4 菌株分离鉴定

所收集的临床标本按照《全国临床检验操作规程》进行分离培养^[5],分离所得菌株采用MicroScan WalkAway-40进行鉴定。

1.5 药物敏感试验

细菌的最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)测定采用琼脂稀释法,其结果按照2013年美国临床实验室标准化委员会(clinical and laboratory standards institute, CLSI)推荐的标准判定^[6]。本实验所用质控菌株为大肠埃希菌ATCC 25922、大肠埃希菌ATCC 35218和金黄色葡萄球菌ATCC 29213。所有实验需重复三遍。

1.6 统计学处理

实验结果采用SPSS13.0软件进行分析,不同感染程度组之间的数据运用 χ^2 检验, $P<0.05$ 代表差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 125例糖尿病足患者合并的基础疾病分析

在125例糖尿病足合并感染的患者中, 绝大多数为老年患者, 该类人群表现为长期血糖控制不良且基础疾病繁多, 其中动脉硬化、闭塞及微血管功能障碍较为多见, 此类患者亦常合并其他系统疾病(见表1)。

2.2 糖尿病足感染严重程度与病原菌之间的关系

根据美国感染学会分级标准, 125例感染患者分类为: 轻度40例、中度42例、重度43例。感染病原菌差异具有统计学意义($P<0.05$), 具体为随着感染严重程度加重, 病原菌分布由革兰阳性菌感染为主逐渐转变为革兰阴性菌感染为主(见表2)。

表2 不同糖尿病足感染程度的病原菌检出构成比

Table 2 Constituent ratios of the pathogens causing different infection

严重程度	例数	革兰阳性菌($n=62$)		革兰阴性菌($n=55$)		真菌($n=15$)	
		株数	构成比/%	株数	构成比/%	株数	构成比/%
轻	40	26	41.9	10	18.2	0	0
中	42	22	35.5	17	30.9	6	40.0
重	43	14	22.6	28	50.9	9	60.0

注: 轻度感染患者的病原菌主要为革兰阳性菌, 而为重度感染患者为革兰阴性菌, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 病原菌分布

所有感染患者的溃疡分泌物共培养分离出病原菌132株, 包括革兰阳性菌62株(47.0%), 革兰阴性菌55株(41.7%), 真菌15株(11.4%)(见表3)。其中有8例培养未见病原菌生长, 5例出现多种病原菌混杂生长。

2.4 病原菌耐药性分析

在所有分离出的病原菌中, 金黄色葡萄球菌对万古霉素和替考拉宁100%敏感, 未发现耐药菌株, 对以亚胺培南和美罗培南为代表的碳青霉烯类、氨基糖苷类药物的敏感率较高, 达70%; 而肠球菌对万古霉素和替考拉宁的敏感性却只有66.7%(见表4)。革兰阴性菌中大肠埃希菌对亚胺培南和美罗培南的敏感率达100%, 未发现耐药菌株, 对含 β -内酰胺酶抑制剂的药物敏感率也较高, 达65%; 其次为磷霉素(65.4%), 阿米卡星(61.5%)。铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的敏感率分别为43.8%和50.0%; 敏感率最高的是哌拉西林-他唑巴坦, 但也只达到62.5%(见表5)。15株真菌的耐药性分析结果见表6。

表1 糖尿病足感染患者基础疾病特征

Table 1 Characteristic of underlying diseases of patients with diabetic foot

合并症	例数	比例/%
高血压	102	81.6
动脉硬化	89	71.2
糖尿病肾病	57	45.6
泌尿系统感染	23	18.4
肺部感染	21	16.8
视网膜病变	19	15.2
肢端坏疽	18	14.4
冠心病	18	14.4
脑梗塞	16	12.8
心功能不全	9	7.2

表3 病原菌分布及构成比

Table 3 The distribution and constituent ratios of the pathogens

病原菌	例数	构成比/%
革兰阳性菌	62	47.0
金黄色葡萄球菌	42	31.8
粪肠球菌	12	9.1
表皮葡萄球菌	5	3.8
溶血葡萄球菌	3	2.3
革兰阴性菌	55	41.7
大肠埃希菌	26	19.7
铜绿假单胞菌	16	12.1
肺炎克雷伯菌	8	6.1
阴沟肠杆菌	3	2.3
奇异变形杆菌	2	1.5
真菌	15	11.4
白假丝酵母菌	10	7.6
光滑假丝酵母菌	3	2.3
热带假丝酵母菌	2	1.5
合计	132	100

表4 主要革兰阳性菌对抗菌药物的敏感率

Table 4 Susceptibility rates of the gram-positive bacteria to the commonly used antimicrobials

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(42株)		粪肠球菌(12株)	
	株数	敏感率/%	株数	敏感率/%
青霉素G	6	14.3	0	0
苯唑西林	12	28.6	-	-
氨苄西林	3	7.1	2	16.7
哌拉西林-他唑巴坦	13	31.0	4	33.3
头孢他啶	3	7.1	4	33.3
头孢噻肟	21	50.0	5	41.7
头孢唑肟	21	50.0	5	41.7
头孢曲松	22	52.4	4	33.3
头孢吡肟	22	52.4	7	58.3
亚胺培南	32	76.2	7	58.3
头孢哌酮	22	52.4	5	41.7
美罗培南	33	78.6	8	66.7
氯霉素	21	50.0	-	-
庆大霉素	19	45.2	-	-
阿米卡星	31	73.8	-	-
红霉素	7	16.7	2	16.7
阿奇霉素	9	21.4	3	25.0
克林霉素	13	31.0	3	25.0
环丙沙星	14	33.3	6	50.0
加替沙星	17	40.5	6	50.0
左氧氟沙星	19	45.2	5	41.7
万古霉素	42	100.0	8	66.7
替考拉宁	42	100.0	8	66.7
利福平	20	47.6	3	25.0

表5 主要革兰阴性菌对抗菌药物的敏感率

Table 5 Susceptibility rates of the gram-negative bacteria to the commonly used antimicrobials

抗菌药物	大肠埃希菌(26株)		铜绿假单胞菌(16株)		肺炎克雷伯菌(8株)	
	株数	敏感率/%	株数	敏感率/%	株数	敏感率/%
头孢哌酮-舒巴坦	17	65.4	8	50.0	5	62.5
哌拉西林-他唑巴坦	18	69.2	10	62.5	5	62.5
头孢吡肟	8	30.8	9	56.3	4	50.0
头孢噻肟	6	23.1	4	25.0	4	50.0
头孢曲松	5	19.2	5	31.3	4	50.0
头孢西丁	12	46.2	4	25.0	3	37.5
头孢他啶	11	42.3	7	43.8	3	37.5
头孢哌酮	6	23.1	7	43.8	3	37.5
头孢唑肟	6	23.1	3	18.8	6	75.0
亚胺培南	26	100.0	7	43.8	7	87.5
美罗培南	26	100.0	8	50.0	7	87.5
氨曲南	7	26.9	8	50.0	6	75.0
庆大霉素	7	26.9	7	43.8	6	75.0
阿米卡星	16	61.5	7	43.8	6	75.0
环丙沙星	3	11.5	8	50.0	6	75.0
左氧氟沙星	4	15.4	9	56.3	6	75.0
加替沙星	4	15.4	9	56.3	6	75.0
氯霉素	10	38.5	-	-	4	50.0
磷霉素	17	65.4	-	-	-	-

表6 真菌对抗菌药物的敏感率

Table 6 Susceptibility rates of the fungi to the commonly used antimicrobials

抗菌药物	白假丝酵母菌(10株)		光滑假丝酵母菌(3株)		热带假丝酵母菌(2株)	
	株数	敏感率/%	株数	敏感率/%	株数	敏感率/%
氟康唑	3	30.0	1	33.3	0	0.0
伏立康唑	5	50.0	1	33.3	1	50.0
伊曲康唑	7	70.0	2	66.7	0	0.0
两性霉素B	10	100.0	3	100.0	2	100.0
卡泊芬净	10	100.0	3	100.0	2	100.0

3 讨论

因糖尿病患者的自身免疫系统防御机制功能较正常人有所减弱,故糖尿病患者容易并发感染,有研究^[7]表明住院患者的感染发生率在9.68%~11.25%之间。感染已被公认是造成糖尿病人群病死率明显上升的重要原因之一,同时感染又可导致患者糖尿病病情加重,从而形成恶性循环。由此可见,糖尿病病人的感染既是病因,也是病情加重、难于控制的诱因,严重的可导致酮症酸中毒、高渗性昏迷等急危重症^[8]。因此在治疗中积极预防和控制糖尿病足患者中感染的发生对缓解病情至关重要。然而,随着近些年来抗菌药物的滥用和误用,细菌耐药性越来越严重,尤其是多重耐药菌导致的糖尿病足部感染问题尤为突出,正确合理应用抗菌药物是提高糖尿病足部感染疗效、降低不良反应发生率以及减少细菌耐药性发生的关键。

本研究中纳入125例糖尿病足部感染患者,收集的溃疡分泌物中共培养分离出病原菌132株,其中,革兰阳性菌62株,占47.0%;革兰阴性菌55株,占41.7%;真菌15株,占11.4%。研究^[9]发现,随着糖尿病足部感染严重程度的增加,主导病原菌由革兰阳性菌向革兰阴性菌转变,这一变化趋势与刘亚军等^[9]报道的结果一致,我们认为这一特点可能是由于免疫力低下的患者中,糖尿病足的严重程度增加,导致毒力相对较低的革兰阴性菌感染的几率变大,从而变为主导菌群。本研究分离出的132株病原菌中,金黄色葡萄球菌的株数最多,达42株,占31.8%,与刘亚军等^[9]报道的金黄色葡萄球菌占比最大,达53.15%较为接近。国内也有文献^[10-11]报道,糖尿病足感染主要以革兰阴性菌为主,与本研究结果相反,可能是由于不同的地域导致的差异。

在分离的病原菌耐药性分析方面,本研究中金黄色葡萄球菌对青霉素、氨苄西林、阿奇霉

素、红霉素及克林霉素敏感性很低,这表明这几种抗菌药物已不适宜用于金黄色葡萄球菌导致的感染的经验性一线治疗;对庆大霉素、环丙沙星、左氧氟沙星及加替沙星的耐药率较高,表明本院临床选用这些药物进行抗金黄色葡萄球菌感染的糖尿病足治疗时,应当结合微生物室的抗菌药物敏感试验结果进行治疗。值得庆幸的是,本研究中没有发现对万古霉素和替考拉宁耐药的金黄色葡萄球菌,可见万古霉素及替考拉宁仍然是可用于金黄色葡萄球菌导致的糖尿病足感染的首选治疗方案。

本研究中,分离的革兰阴性菌药敏试验结果显示,未发现对碳青霉烯类药物耐药的大肠埃希菌株,亚胺培南和美罗培南的敏感率达100%;大肠埃希菌对含 β -内酰胺酶抑制剂的药物敏感率也较高,所以我们建议在大肠埃希菌导致的糖尿病足部感染治疗中首选碳青霉烯类抗菌药物。铜绿假单胞菌的耐药状况较为严重,多重耐药菌的分离率较高,其中对亚胺培南和美罗培南的耐药率超过50%,敏感率最高的是哌拉西林-他唑巴坦,但也只达到62.5%。目前推荐以联合用药作为经验性治疗的抗菌药物治疗铜绿假单胞菌的感染,可考虑选用一种抗假单胞菌的头孢菌素或含 β -内酰胺酶抑制剂或碳青霉烯类联合氨基糖苷类或喹诺酮类药物。本研究中,我们发现真菌对伏立康唑和氟康唑等较为敏感,提示临床医务工作者在糖尿病足感染的治疗过程当中,应根据药敏试验结果及时调整抗菌药物,以促进糖尿病足部溃疡的早期愈合。

综上所述,导致糖尿病患者病情加重的一个非常重要的因素是糖尿病足部感染。而近些年来,抗菌药物的滥用和误用使得病原菌的耐药性日益加重,一些条件致病菌也因此转变为重要病原菌,这些都是导致糖尿病足部感染的耐药菌株不断增多的重要原因,糖尿病足部感染的治疗也因此困难重重。所以,对于感染患者,尤其是对于免疫力低下的糖尿病足部患者,若想有效控制感

染, 合理使用抗菌药物, 就需先了解本地区医院环境中常见病原菌的分布及耐药变迁。

参考文献

1. LoGerfo FW, Coffman JD. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care[J]. N Engl J Med, 1984, 311(25): 1615-1619.
2. Younes NA, Bakri FG. Diabetic foot infection[J]. Saudi Med J, 2006, 27(5): 596-603.
3. Murali TS, Kavitha S, Spoorthi J, et al. Characteristics of microbial drug resistance and its correlates in chronic diabetic foot ulcer infections[J]. J Med Microbiol, 2014, 63(Pt 10): 1377-1385.
4. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(7): 885-910.
5. 叶应妩, 王毓三. 全国临床检验操作规程(第二版)[M]. 南京: 东南大学出版社, 1997, 454-471.
YE Yingwu, WANG Yusan. National guide to clinical laboratory procedures (Second edition)[M]. Nanjing: Southeast University Press, 1997, 454-471.
6. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-third informational supplement, M100-S23[S]. Wayne, Pennsylvania, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
7. 姚君厘, 杨永年. 糖尿病并发感染及其危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 1998, 8(4): 216-218.
YAO Junli, YANG Yongnian. Diabetes complicated with infection and its risk factors[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 1998, 8(4): 216-218.
8. 张喜英, 王涤非. 2型糖尿病患者糖尿病足危险因素研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(5): 1629-1631.
ZHANG Xiyang, WANG Difei. Risk factors for diabetic foot in patients with type 2 diabetes[J]. Chinese General Practice, 2011, 14(5): 1629-1631.
9. 刘亚军, 侯建红, 袁明远. 糖尿病足感染病原菌分布特点研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(4): 833-840.
LIU Yajun, HOU Jianhong, YUAN Mingyuan. Distribution of pathogenic bacteria causing diabetic foot infections[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2014, 24(4): 833-840.
10. 陈雄威, 郑柳娟, 李唯佳, 等. 糖尿病足感染病原菌特点分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(1): 76-77.
CHEN Xiongwei, ZHEN Liujuan, LI Weijia, et al. Pathogenic bacteria causing infections in diabetic foot patients[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2014, 24(1): 76-77.
11. 吴镛, 吴晨, 张虎, 等. 糖尿病足患者创面分泌物的病原菌变迁及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(20): 5022-5024.
WU Di, WU Chen, ZHANG Hu, et al. Analysis on changes and drug resistance of pathogens in wound secretions in patients with diabetic foot[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2014, 24(20): 5022-5024.

本文引用: 陈燕, 陈卫红, 何亮军. 125 例糖尿病足感染患者病原菌分布及耐药性分析 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(6): 1004-1009. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.026

Cite this article as: CHEN Yan, CHEN Weihong, HE Liangjun. Distribution and resistance surveillance of pathogens causing diabetic foot infections in 125 cases[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(6): 1004-1009. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.026