

## 95 例糖尿病足部感染患者病原菌分布及耐药性分析

姚 兰 ,安民民

( 芜湖市第二人民医院 内分泌科 ,安徽 芜湖 241000)

**【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 ,为临床合理应用抗菌药物提供理论依据。方法: 选取 2012 年 1 月 ~ 2014 年 12 月期间 ,在本院住院治疗的糖尿病足合并感染的患者 95 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: 95 例糖尿病足部感染患者的溃疡分泌物中 ,共培养分离出病原菌 105 株 ,其中 ,革兰阳性菌 55 株( 52.4% ) ,革兰阴性菌 35 株( 33.3% ) ,真菌 15 株( 14.3% ) 。药敏试验表明 ,革兰阴性菌对以亚胺培南和美罗培南为代表的碳青霉烯类抗菌药物、含 β-内酰胺酶抑制剂和阿米卡星的药物敏感性相对较高; 革兰阳性菌对以万古霉素和替考拉宁为代表的糖肽类抗菌药物、碳青霉烯类和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 ,多重耐药菌的分离率较高 ,且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。

**【关键词】**糖尿病; 糖尿病足; 多重耐药菌; 感染; 细菌耐药监测

**【中图分类号】**R 587.2      **【文献标识码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2015.05.018

## Distribution and resistance surveillance of pathogens in 95 cases of diabetic foot infections

YAO Lan ,AN Minmin

The Endocrinology Department of Wuhu NO.2 People's Hospital ,Wuhu 241000 ,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:** 95 cases of diabetic foot infection were chosen from January 2012 to December 2014. 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 95 cases of diabetic foot infection , 105 strains were isolated , in which 55 were Gram-positive bacteria ( 52.4% ) , 35 Gram-negative bacteria ( 33.3% ) , and 15 fungi ( 14.3% ) . The results of antimicrobial susceptibility test showed that Gram-negative bacteria were highly susceptible to the carbapenem and β-lactamase inhibitor; Gram-positive bacteria were highly susceptible to the glycopeptide , carbapenem and aminoglycoside; fungus were susceptible to amphotericin B and caspofungin. **Conclusion:** Infection is an important factor in diabetic foot patients , and the rate of multi-drug resistance is high. With the increase in the severity of diabetic foot infections , the leading pathogens transitioned from Gram-positive bacteria to Gram-negative bacteria.

**【Key words】**Diabetes mellitus; 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。国内外研究报道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 ,以期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 2012 年 1 月 ~ 2014 年 12 月期间 ,共收集 95 例在本院治疗的糖尿病足合并感染患者

收稿日期: 2015-01-09

作者简介: 姚 兰( 1968- ) ,女 ,主治医师 ( 电话) 18055316950 ( 电子信箱) 66328573@ qq. com.

的临床资料,其中男性 55 例,女性 40 例,年龄为 42~89 岁,平均(60.21 ± 8.91)岁;病程为 2~35 年,平均(15.56 ± 5.83)年。在所有患者中,10 位患有 I 型糖尿病,85 位患有 II 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<sup>[3]</sup>,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 小时内。患者及其家属对标本的采集均签署知情同意书,本研究资料的获得医院医学伦理委员会批准。

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<sup>[4]</sup>,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<sup>[5]</sup>。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 3 遍。

1.6 统计分析 实验结果采用 SPSS 13.0 软件进行分析,不同感染程度组之间的数据运用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  代表差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 95 例糖尿病足患者临床特征分析 在 95 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)。

表 1 糖尿病足部感染患者临床特征

合并症	例数(n=95)	比例(%)
高血压	80	84.2
动脉硬化	75	78.9
糖尿病肾病	45	47.4
泌尿系统感染	13	13.7
肺部感染	19	20.0
视网膜病变	19	20.0
肢端坏疽	18	18.9
冠心病	25	26.3
脑梗死	27	28.4
心功能不全	10	10.5

## 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,95 例感染患者分类为:轻度感 25 例、中度 45 例、重度 25 例。感染病原菌差异具有统计学意义( $\chi^2_{趋势} = 21.689, P < 0.01$ ),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 不同糖尿病足部感染程度的病原菌检出构成比

严重程度	革兰阳性菌 n=55		革兰阴性菌 n=35		真菌 n=15		$\chi^2$ 趋势	P 值
	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)		
轻(25)	30	54.5	8	22.9	0	0		
中(45)	16	29.1	10	28.6	6	40.0	21.689	<0.01
重(25)	9	16.4	17	48.6	9	60.0		

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 105 株,包括革兰阳性菌 55 株(52.4%),革兰阴性菌 35 株(33.3%),真菌 15 株(14.3%),见表 3。其中有 5 例培养未见病原菌生

长,10 例出现多种病原菌混杂生长。

2.4 病原菌耐药性分析 在分离出的病原菌中,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,而相比之下,肠球菌对万古霉素和

替考拉宁的敏感率较低,仅有 70.0%。此外,金黄色葡萄球菌对碳青霉烯类和氨基糖苷类药物的敏感率也高达 60.0%(见表 4)。

表 3 病原菌分布及构成比

病原菌	株数	构成比(%)	病原菌	株数	构成比(%)
革兰阳性菌	55	52.4	肺炎克雷伯菌	7	6.7
金黄色葡萄球菌	35	33.3	阴沟肠杆菌	3	2.9
粪肠球菌	10	9.5	奇异变形杆菌	2	1.9
表皮葡萄球菌	7	6.7	真菌	15	14.3
溶血葡萄球菌	3	2.9	白假丝酵母菌	10	9.5
革兰阴性菌	35	33.3	光滑假丝酵母菌	3	2.9
大肠埃希菌	15	14.3	热带假丝酵母菌	2	1.9
铜绿假单胞菌	8	7.6	合计	105	100.0

表 4 主要革兰阳性菌对抗菌药物的敏感率

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(35 株)		粪肠球菌(10 株)	
	株数	敏感率(%)	株数	敏感率(%)
青霉素 G	5	14.3	0	0
苯唑西林	10	28.6	-	-
氨苄西林	3	8.6	2	20.0
哌拉西林-他唑巴坦	8	22.9	3	30.0
头孢他啶	2	5.7	3	30.0
头孢噻肟	15	42.9	5	50.0
头孢唑肟	15	42.9	5	50.0
头孢曲松	15	42.9	4	40.0
头孢吡肟	16	45.7	6	60.0
亚胺培南	22	62.9	6	60.0
头孢哌酮	20	57.1	4	40.0
美罗培南	25	71.4	7	70.0
氯霉素	17	48.6	-	-
庆大霉素	15	42.9	-	-
阿米卡星	25	71.4	-	-
红霉素	5	14.3	2	20.0
阿奇霉素	6	17.1	3	30.0
克林霉素	9	25.7	3	30.0
环丙沙星	10	28.6	4	40.0
加替沙星	9	25.7	4	40.0
左氧氟沙星	11	31.4	4	40.0
万古霉素	35	100.0	7	70.0
替考拉宁	35	100.0	7	70.0
利福平	13	37.1	3	30.0

在革兰阴性菌中,铜绿假单胞菌对亚胺培南、美罗培南及哌拉西林-他唑巴坦的敏感率最高,为 62.5%;而对第二代、三代头孢菌素类敏感性最低,仅为 25.0%。大肠埃希菌对亚胺培南和美罗培南的敏感率高达 100%,未发现耐药菌株,其对含 β-内

酰胺酶抑制剂和阿米卡星的药物敏感率也较高,达到 53.3%;对磷霉素的敏感性则低于前者,仅有 46.7%(见表 5)。

15 株真菌的耐药性分析结果(见表 6)。

表 5 主要革兰阴性菌对抗菌药物的敏感率

抗菌药物	大肠埃希菌(15株)		铜绿假单胞菌(8株)		肺炎克雷伯菌(7株)	
	株数	敏感率(%)	株数	敏感率(%)	株数	敏感率(%)
头孢哌酮-舒巴坦	8	53.3	4	50.0	4	57.1
哌拉西林-他唑巴坦	8	53.3	5	62.5	4	57.1
头孢吡肟	5	33.3	5	62.5	3	42.9
头孢噻肟	3	20.0	3	37.5	3	42.9
头孢曲松	3	20.0	2	25.0	3	42.9
头孢西丁	6	40.0	2	25.0	2	28.6
头孢他啶	6	40.0	3	37.5	2	28.6
头孢哌酮	5	33.3	3	37.5	2	28.6
头孢唑肟	5	33.3	3	37.5	4	57.1
亚胺培南	15	100.0	5	62.5	5	62.5
美罗培南	15	100.0	5	62.5	5	62.5
氨曲南	4	26.7	5	62.5	4	57.1
庆大霉素	4	26.7	4	50.0	4	57.1
阿米卡星	8	53.3	4	50.0	4	57.1
环丙沙星	2	13.3	4	50.0	4	57.1
左氧氟沙星	2	13.3	5	62.5	4	57.1
加替沙星	2	13.3	5	62.5	3	42.9
氯霉素	6	40.0	-	-	3	42.9
磷霉素	7	46.7	-	-	-	-

表 6 真菌对抗菌药物的敏感率

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	66.7	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,有研究表明住院患者的感染发生率在 9.68% ~ 11.25% 之间<sup>[6]</sup>。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、高渗性昏迷等危象<sup>[7]</sup>。因此在治疗中积极预防和控制糖尿病足患者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 95 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 105 株,其中,革兰阳性菌 55 株,占 52.4%;革兰阴性菌 35 株,占 33.3%;真菌 15 株,占 14.3%。研究发现,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人报道的结果一致<sup>[8]</sup>,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。本次研究分离出的 105 株病原菌中,金黄色葡萄球菌的株数最多,达 35 株,占 33.3%,与刘亚军等报道的金黄色葡萄球菌占比最

大,达 53.15% 较为接近<sup>[8]</sup>。国内也有其他文献报道,糖尿病足部感染主要以革兰阴性菌为主<sup>[9-10]</sup>,与本研究结果相反,可能是由于不同地域和不同时期导致的菌群分布差异。

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氨苄西林、头孢他啶、红霉素及喹诺酮类药物的敏感性很低,表明这几种抗菌药物已不适宜用于金黄色葡萄球菌导致感染的经验性一线治疗;对苯唑西林、哌拉西林-他唑巴坦、庆大霉素、第三代头孢菌素及第四代头孢菌素头孢吡肟的耐药率一般,表明本院临床选用这些药物进行抗金葡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。革兰阳性菌对药物的敏感性方面的结果与陈雄威等人的报道基本一致<sup>[9]</sup>,他们报道革兰阳性菌对糖肽类抗菌药物、碳青霉烯类抗菌药物和莫西沙星敏感性相对较高。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 40%,敏感率最高的是哌拉西林-他唑巴坦,但也只达到 62.5%。与吴镛等<sup>[10]</sup>报道的铜绿假单胞菌对亚胺培南和头孢哌酮/舒巴坦的耐药率最低为 66.7% 和 65.4%,对其他抗菌药物的耐药率均 75.0% 的结果也基本一致。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,与陈雄威等<sup>[9]</sup>报道的真菌对

两性霉素和卡泊芬净敏感度最高不同,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] Lipsky BA ,Berendt AR ,Deery HG ,et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections [J]. Clin Infect Dis ,2004 ,39( 7) :885 - 910.

[4] 叶应妩,王毓三. 全国临床检验操作规程 [M]. 2 版. 南京: 东南大学出版社 ,1997 :454 - 471.

[5] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-third informational supplement , M100-S23 [S]. Wayne ,Pennsylvania ,USA: Clinical and Laboratory Standards Institute ,2013.

[6] 姚君厘,杨永年,付华,等. 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 ,4: 216 - 218.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 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 - 80.

[10] 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.