

药理与临床

不同病程COPD并发下呼吸道感染病原菌分离及耐药情况分析

习静¹ 脱鸣富² 魏育芳³ 戴红因³ 仇海龙³ 李宏科^{1,*}

(1 甘肃医学院附属医院检验科, 平凉 744000; 2 甘肃医学院附属医院药剂科, 平凉 744000;

3 甘肃医学院附属医院呼吸内科, 平凉 744000)

摘要: **目的** 分析不同病程慢性阻塞性肺疾病(COPD)并发下呼吸道感染病原菌分布及其耐药性。**方法** 收集甘肃医学院附属医院2015年1月—2019年3月检出病原菌的COPD患者623例, 根据COPD病程长短分为长病程组(>10年)和短病程组(≤10年), 比较两组病原菌分布及耐药性情况。**结果** 长病程组和短病程组分别纳入281例和342例患者, 各病程组病原菌均以革兰阴性菌为主。长病程组的革兰阴性菌和真菌分离率高于短病程组($P<0.05$)。长病程组鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、产ESBLs菌株和CRE菌株的分离率均高于短病程组($P<0.05$)。长病程组的病原菌对常见抗菌药物耐药率均高于短病程组。长病程组中, 肺炎克雷伯菌对美罗培南耐药率最小(32.79%), 鲍曼不动杆菌对所有抗菌药物耐药率均大于50%, 金黄色葡萄球菌对美罗培南和替加环素的耐药率小于30%; 短病程组中, 肺炎克雷伯菌对美罗培南、亚胺培南和莫西沙星的耐药率小于30%, 鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南的耐药率为30%左右; 金黄色葡萄球菌对亚胺培南、美罗培南和替加环素的耐药率小于30%。两组均未分离出对万古霉素、利奈唑胺耐药的金黄色葡萄球菌。两组的白念珠菌对氟康唑耐药率较高, 对伏立康唑和两性霉素B耐药率较小。**结论** 慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)的病原菌以革兰阴性菌为主, 病原菌构成及耐药性与COPD病程存在相关性, 长病程组多重耐药菌株和真菌检出率高, 耐药形式严峻。

关键词: 慢性阻塞性肺病急性加重期; COPD病程; 病原菌; 耐药性

中图分类号: R978.1, R378 **文献标志码:** A

Analysis of pathogen isolation and drug resistance in different course of COPD patients with lower respiratory tract infection

Xi Jing¹, Tuo Ming-fu², Wei Yu-fang³, Dai Hong-yin³, Chou Hai-long³ and Li Hong-ke¹

(1 Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Gansu Medical College, Pingliang 744000; 2 Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Gansu Medical College, Pingliang 744000; 3 Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Gansu Medical College, Pingliang 744000)

Abstract Objective To observe the distribution and drug resistance in different course of COPD patients with lower respiratory tract infections. **Methods** A total of 623 COPD patients with lower respiratory tract infections who were detected the pathogens from Jan. 2015 to Mar. 2019 in Affiliated Hospital of Gansu Medical College were divided into the long-term disease group (>10 years) and the short-term disease group (≤10 years) by COPD course, and the distribution and drug resistance of the two groups of pathogens were compared. **Results** 281 patients were in the long-term disease group and 342 patients were in the short-term disease group, respectively. Gram-negative bacteria were the main pathogens in both groups, but the isolation rates of Gram-negative bacteria and fungi

收稿日期: 2019-07-17

基金项目: 2019年甘肃省高等学校创新能力提升项目(No. 2019B-198)

作者简介: 习静, 女, 生于1985年, 硕士, 主管检验师, 研究方向为临床微生物学, E-mail: xijing.850920@163.com

*通讯作者, E-mail: 1553600097@qq.com

in the long-term disease group were higher than those in the short-course group ($P<0.05$). The isolation rates of *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, ESBLs strains, and CRE strains in the long course group were higher than those in the short course group ($P<0.05$). The resistance rates of various pathogens to common antibiotics in long-term disease group were higher than those of short-term disease group. In the long-term group, the resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* to meropenem was the lowest (32.79%), that of *Acinetobacter baumannii* to all antibiotics was more than 50%, those of *Staphylococcus aureus* to meropenem and tegacyclin was less than 30%. In the short course group, the resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to meropenem, imipenem, and moxifloxacin were less than 30%, those of *Acinetobacter baumannii* to cefoperazone/sulbactam, imipenem, and meropenem were about 30%; those of *Staphylococcus aureus* to imipenem, meropenem, and tegacyclin were less than 30%. No *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin and linezolid was isolated from the two groups. The resistance rate of *Candida albicans* to fluconazole was higher, and those to voriconazole and amphotericin B were lower in both group. **Conclusion** The pathogens of AECOPD patients with lower respiratory tract infections were mainly Gram-negative bacteria. The composition and drug resistance of pathogens were related to the course of COPD. The long-term disease group had a high detection rate of multi-drug resistant strains and fungi, and the drug resistance was severe.

Key words Chronic obstructive pulmonary disease; COPD course; Pathogen; Drug resistance

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见多发的呈进行性发展的呼吸系统疾病,呼吸道感染致使气道内细菌负荷增加是慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)和恶化的主要原因,抗菌药物治疗已成为AECOPD的主要治疗方式^[1]。目前,COPD尚无根治之法,临床治疗以控制临床体征、减少急性加重次数和提高生活质量为主旨,由于糖皮质激素和抗菌药物的多次使用,使COPD并发下呼吸道感染的病原菌谱和细菌耐药率发生了很大变化。张勇等^[2]和刘家栋等^[3]均报道,不同年龄段病原菌的构成和耐药性并不完全相同,年龄较高患者病原菌的检出率高,病原菌感染种类多,耐药性高。流行病学调查显示,我国在1990和2010年间,患COPD病例数增加了66.73%,其中30~64岁年龄组的人群增加最明显,1990年小于20岁年龄组COPD患病率为0.49%(95%CI: 0.29%~0.85%),在80岁及以上年龄组患病率为20.95%(95%CI: 14.04%~27.04%; 2010年在小于20岁年龄组为0.55%(95%CI: 0.37%~1.04%),在80岁及以上年龄组患病率为22.89%(95%CI: 18.13%~28.96%)^[4]。在临床诊疗中经常遇到年龄小、而病程较长和年龄大、而病程较短的AECOPD患者,单纯了解不同年龄段COPD患者病原菌分布特点在临床实践中存在一定局限性。本研究收集我院623例COPD患者资料,对不同病程患者病原菌分布及其耐药性进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年1月—2019年3月甘肃医学院附属医

院COPD并发下呼吸道感染623例,其中男性380例,女性243例,平均年龄(72.3 ± 16.8)岁。所有患者均符合中国专家共识(2014年修订版)^[5]的关于AECOPD的诊断标准,有明确的肺部感染症状,且近期急性加重,表现为咳嗽、喘息、咳脓痰或黏液性脓痰等。根据入选患者COPD病程长短分为长病程组(>10 年)和短病程组(≤ 10 年),记录两组患者性别、年龄、基础病、严重程度分级、病原菌分布及耐药性情况。

1.2 菌株鉴定及药敏试验

患者入院后24h内由专业医务人员负责采集痰标本,要求患者在晨起用清水连续漱口3次,用力咳嗽,弃去第一口痰,取第二口痰于灭菌容器内及时送检。对年龄偏大、自咳能力较差的患者采用支气管镜肺泡灌洗吸取深部痰液,对不合格标本(以痰涂片革兰染色后低倍视野白细胞多于25个,且上皮细胞少于10个为合格标本,否则为不合格痰样本)需重新留取直到合格标本。细菌分离纯化后菌落,经采用VITEK-32微生物全自动分析仪(法国Bio-Mérieux公司生产)鉴定到细菌具体种类。痰液涂片出现大量孢子与菌丝,予以真菌培养。体外药敏试验采用Kirby-Bauer纸片琼脂扩散法,药敏结果判读参考美国临床和实验室标准化委员会(CLSI)抗菌药物敏感性试验执行标准M100.S26(CLSI M100-S261)^[6]。同一患者多次分离到的同一菌株不重复计入。质控细菌为金黄色葡萄球菌ATCC25923、大肠埃希菌ATCC25922、铜绿假单胞菌ATCC27853,白念珠菌ATCC6258和克柔念珠菌ATCC14053均购自北京生物制品研究所。

1.3 特殊菌株的鉴别

采用CLSI推荐的纸片法筛选和酶抑制剂增

强确认试验,用头孢西丁检测耐甲氧西林葡萄球菌(MRSA或MRCNS),质控细菌为金黄色葡萄球菌ATCC25923,产ESBLs菌株的表型验证试验参照CLSIM100-S26,质控细菌为大肠埃希菌ATCC25922;耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)为对亚胺培南和美罗培南中任一药物耐药者。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,用构成比分析细菌耐药性的相对构成,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为具有统计学差异。

2 结果

2.1 患者一般情况

623例COPD并发下呼吸道感染患者中长病程组281例,男性173例、女性108例,平均年龄(74.1 ± 21.4)岁,合并糖尿病41例、心脑血管病57例、呼吸衰竭27例,COPD分级III~IV级32例;短病程组342例,男性207例、女性135,平均年龄(72.8 ± 14.3)岁,合并糖尿病53例、心脑血管病62例、呼吸衰竭31例,COPD分级III~IV级36例。两组患者年龄、性别、基础疾病及COPD分级比较均无显著性差异($P>0.05$)。

2.2 病原菌分布比较

623例患者共分离出病原菌702株,其中长病程组分离出310株、短病程组分离出392株。长病程组和短病程组的病原菌分布均以革兰阴性菌为主,其中长病程组的阴性菌分离率(75.44%)和真菌分离率(5.34%)高于短病程组(61.23%)和(1.79%),革兰阳性菌分离率(29.54%)低于短病程组(36.99%),长病程组的鲍曼不动杆菌分离率(18.51%)、铜绿假单胞菌的分离率(15.66%)高于短病程组(8.67%)和(7.56%),差异均具有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.3 特殊菌株分离率比较

产ESBLs菌株以肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌为主,CRE菌株以鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌为主。长病程组的耐甲氧西林葡萄球菌株(MRSA或MRCNS)分离率(7.42%)与短病程组(10.46%)比较无统计学差异($P>0.05$),但产ESBLs菌株分离率(16.77%)和CRE菌株分离率(15.16%)均高于短病程组(9.69%)和(7.91%),差异均具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.4 主要革兰阴性菌的抗菌药物敏感性试验结果

长病程组肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌对常见抗菌药物的耐药率均高于短病程组,但差异性均无

表1 两组患者病原菌分布级构成比比较

Tab. 1 Comparison of the distribution ratio of pathogens between two groups

病原菌	长病程组(310株)		短病程组(392株)	
	株数/ n	构成比/%	株数/ n	构成比/%
革兰阴性菌	212	75.44	239	60.97 [#]
肺炎克雷伯菌	61	21.71	84	21.43
鲍曼不动杆菌	52	18.51	34	8.67 [#]
铜绿假单胞菌	44	15.66	30	7.65 [#]
流感嗜血菌	23	8.19	46	11.73
大肠埃希菌	17	6.05	31	7.91
嗜麦芽假单胞菌	7	2.49	6	1.53
阴沟肠杆菌	5	1.78	4	1.02
其他	3	1.07	4	1.02
革兰阳性菌	58	20.64	124	31.63 [#]
金黄色葡萄球菌	35	12.46	63	16.07
肺炎链球菌	12	4.27	27	6.89
表皮葡萄球菌	7	2.49	26	6.63
其他	4	1.42	8	2.04
真菌	40	14.23	28	7.14 [#]
白念珠菌	23	8.19	18	4.59
其他念珠菌	14	4.98	10	2.55
曲霉菌	3	1.07	0	0

注:与长病程组比较, #: $P<0.05$

表2 两组特殊菌株分离率比较

Tab. 2 Comparison of separation rates of special strains between two groups

病原菌	长病程组(310株)		短病程组(392株)	
	株数/ n	分离率/%	株数/ n	分离率/%
耐甲氧西林葡萄球菌株	18	5.81	27	6.89
产ESBLs菌株	52	16.77	38	9.69 [#]
CRE菌株	47	15.16	31	7.91 [#]

注:与长病程组比较, #: $P<0.05$

统计学意义($P>0.05$)。长病程组中,肺炎克雷伯菌对头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、莫西沙星、阿米卡星的耐药率小于50%,其中对美罗培南耐药率最小(32.79%);短病程组中,肺炎克雷伯菌对帕拉西林/舒巴坦、头孢噻肟钠、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、莫西沙星、阿米卡星、庆大霉素和复方磺胺甲噁唑的耐药率小于50%,其中对美罗培南、亚胺培南和莫西沙星的耐药率小于30%。长病程组中,鲍曼不动杆菌对常见抗菌药物耐药率均大于50%,其中对美罗培南和头孢哌酮舒巴坦耐药率较小(均为53.85%);短病程组中,鲍曼不动杆菌对帕拉西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、亚胺培南、

美罗培南、莫西沙星、阿米卡星、复方磺胺甲噁唑的耐药率小于50%，其中美罗培南的耐药率小于30%(表3)。

2.5 主要革兰阳性菌的抗菌药物敏感性试验结果
长病程组金黄色葡萄球菌对常见抗菌药物的耐药率均高于短病程组，但差异性均无统计学意义

表 3 两组肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌的耐药率比较
Tab. 3 Comparison of resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in two groups

抗菌药物	肺炎克雷伯菌				鲍曼不动杆菌			
	长病程组		短病程组		长病程组		短病程组	
	菌株数/ <i>n</i>	耐药率/%	菌株数/ <i>n</i>	耐药率/%	菌株数/ <i>n</i>	耐药率/%	菌株数/ <i>n</i>	耐药率/%
氨苄西林/舒巴坦	39	63.93	47	55.95	37	71.15	21	61.76
帕拉西林/舒巴坦	33	54.10	35	41.67	34	65.38	16	47.06
头孢噻肟	36	59.02	41	48.81	37	71.15	24	70.59
头孢他啶	33	54.10	34	40.48	36	69.23	19	55.88
头孢哌酮/舒巴坦	28	45.90	31	36.90	28	53.85	12	35.29
头孢吡肟	30	49.18	34	40.48	34	65.38	16	47.06
氨曲南	38	62.30	43	51.19	35	67.31	15	44.12
亚胺培南	24	39.34	19	22.62	30	57.69	12	35.29
美罗培南	20	32.79	15	17.86	28	53.85	10	29.41
左氧氟沙星	40	65.57	43	51.19	40	76.92	23	67.65
莫西沙星	29	47.54	25	29.76	32	61.54	15	44.12
阿米卡星	30	49.18	35	41.67	28	53.85	14	41.18
庆大霉素	32	52.46	37	44.05	34	65.38	18	52.94
复方磺胺甲噁唑	31	50.82	40	47.62	31	59.62	15	44.12

($P>0.05$)。长病程组中，金黄色葡萄球菌对头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、莫西沙星、复方磺胺甲噁唑和替加环素的耐药率小于50%，其中美罗培南和替加环素的耐药率小于30%；短病程组中，金黄色葡萄球菌对阿莫西林克拉维酸钾、头孢曲松、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、莫西沙星、复方磺胺甲噁唑和替加环素的耐药率小于50%，其中亚胺培南、美罗培南和替加环素的耐药率小于30%。两组均未分离出对万古霉素、利奈唑胺耐药的金黄色葡萄球菌(表4)。

2.6 常见真菌耐药性分析

白念珠菌对氟康唑耐药率较高，对伏立康唑、两性霉素B的耐药率较小。长病程组白念珠菌对常见抗真菌药物的耐药率均大于短病程组，但差异性均无统计学意义($P>0.05$)(表5)。

3 讨论

本研究纳入有病原学依据的长病程和短病程COPD并发下呼吸道感染患者281例和342例，两组患者年龄、性别、基础疾病及COPD分级比较均无显著性差异，分别对两组患者菌株、标本、药敏等数据进行分析。长病程组和短病程组的原菌分布均以革兰阴性菌为主，提示COPD并发下呼吸道感染经验性

表 4 两组金黄色葡萄球菌的耐药率比较
Tab. 4 Comparison of drug resistance rates of *Staphylococcus aureus* between two groups

抗菌药物	长病程组		短病程组	
	菌株数/ <i>n</i>	耐药率/%	菌株数/ <i>n</i>	耐药率/%
苯唑西林	31	88.57	51	80.95
阿莫西林/克拉维酸钾	19	54.29	29	46.03
头孢噻肟	23	65.71	36	57.14
头孢曲松	18	51.43	26	41.27
头孢吡肟	16	45.71	25	39.68
亚胺培南	12	34.29	16	25.40
美罗培南	10	28.57	15	23.81
克林霉素	32	91.43	55	87.30
红霉素	30	85.71	54	85.71
左氧氟沙星	20	57.14	32	50.79
莫西沙星	13	37.14	22	34.92
复方磺胺甲噁唑	16	45.71	26	41.27
替加环素	8	22.86	7	11.11
万古霉素	0	0	0	0
利奈唑胺	0	0	0	0

治疗仍以抗革兰阴性菌为主。但是长病程组的革兰阴性菌和真菌分离率高于短病程组，主要与长病程患者多重入院使机体免疫力下降，易出现肠道内革

表5 两组白念珠菌的耐药率比较

Tab. 5 Comparison of drug resistance rates of *Candida albicans* between two groups

抗真菌药物	长病程组		短病程组	
	菌株数/n	耐药率/%	菌株数/n	耐药率/%
氟康唑	7	30.43	5	27.78
伊曲康唑	3	13.04	2	11.11
伏立康唑	2	8.70	1	5.56
氟胞嘧啶	4	17.39	2	11.11
两性霉素B	1	4.35	0	0

兰阴性菌过度增殖并发生肺部转移,同时广谱抗菌药物和糖皮质激素的大量使用,革兰阴性菌对呼吸道黏膜上皮黏附性较强,易定植于下呼吸道,容易在长期住院、吸痰、激素使用以及ICU病房应用呼吸机、静脉置管等侵入性操作诱因下引起感染^[7]。医院真菌感染的危险因素多分为两方面:一为宿主因素,如年龄、性别、种类、免疫功能及基础疾病等;另一为医源性因素,如医疗操作、住院天数、治疗方法及抗生素和免疫抑制剂使用等,其中长期使用广谱抗菌药物和糖皮质激素是诱发医院内真菌感染的最重要原因^[8-9],因此长病程组COPD患者肺部真菌感染率高于短病程组患者。长病程组的鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌的分离率高于短病程组,提示长病程组COPD患者应重点关注鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌可能引起的感染。

多重耐药菌感染是近年来COPD下呼吸道感染患者抗感染治疗的重点和难点,相较于非耐药菌感染,合并多重耐药菌感染病情更为严重,不仅延长患者住院时间、增加经济负担,甚至导致死亡增加^[10]。本研究分别对两组患者产耐甲氧西林葡萄球菌株(MRSA、MRSCN)、产ESBLs菌株和产CRE菌株进行对比分析,结果显示,长病程组的产耐甲氧西林葡萄球菌株分离率与短病程组相当,但产ESBLs菌株和产CRE菌株分离率显著高于短病程组,提示长病程COPD患者更应关注多重耐药菌感染。研究表明^[11],COPD患者呼吸道细菌分离出的多重耐药菌中,多重耐药的鲍曼不动杆菌占的比重最大(40%),多重耐药的铜绿假单胞菌占(24%)。本研究中,多重耐药的鲍曼不动杆菌在被分离出的多重耐药菌中占的比重为47.35%,多重耐药的铜绿假单胞菌占24.34%,与上述研究结果相近。高榕茂等^[12]报道,COPD病程、长期使用糖皮质激素、碳青霉烯类抗菌药物和氟喹诺酮类抗菌药物,联合使用抗菌药物、使用抗菌药物种类 ≥ 3 种,有创机

械通气等是COPD患者感染非发酵多重耐药菌的独立危险因素,因此长病程组COPD患者产ESBLs菌株和产CRE菌株高于短病程组。

对于病原菌耐药性分析,长病程组病原菌对常见抗菌药物的耐药率均高于短病程组。长病程组中,肺炎克雷伯菌仅对头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、莫西沙星和阿米卡星的耐药率30%~50%,其中美罗培南耐药率最小(32.79%);鲍曼不动杆菌对所有抗菌药物耐药率均大于50%,其中美罗培南、头孢哌酮舒巴坦和阿米卡星的耐药率较小(均为53.85%);金黄色葡萄球菌对头孢吡肟、亚胺培南、莫西沙星和复方磺胺甲噁唑的耐药率为30%~50%,其中美罗培南和替加环素的耐药率小于30%。短病程组中,肺炎克雷伯菌对帕拉西林/舒巴坦、头孢噻肟钠、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、阿米卡星、庆大霉素和复方磺胺甲噁唑的耐药率为30%~50%,美罗培南、亚胺培南和莫西沙星的耐药率小于30%。鲍曼不动杆菌对帕拉西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、亚胺培南、莫西沙星、阿米卡星和复方磺胺甲噁唑的耐药率为30%~50%,美罗培南的耐药率小于30%。金黄色葡萄球菌对阿莫西林克拉维酸钾、头孢曲松、头孢吡肟、莫西沙星和复方磺胺甲噁唑的耐药率为30%~50%,亚胺培南、美罗培南和替加环素的耐药率小于30%。两组均未分离出对万古霉素、利奈唑胺耐药的金黄色葡萄球菌。白念珠菌对氟康唑耐药率较高,对伏立康唑和两性霉素B的耐药率较小。提示长病程患者经验性治疗应考虑抗调整药物剂量或菌药物联用以提高临床疗效。两组均未分离出对万古霉素和利奈唑胺耐药的金黄色葡萄球菌,提示对于疑似耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染时可予以万古霉素或替考拉宁。

综上所述,本研究中COPD并发下呼吸道感染的病原菌以革兰阴性菌为主,且耐药性较为严重。不同病程组患者病原菌构成及耐药性均存在差异,长病程组患者多重耐药菌株检出率高,耐药形势严峻。当未获得病原学和药物敏感性结果时,对于短病程组患者,可选用 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂经验性感染进行治疗,对于长病程组患者,可选用碳青霉烯类或 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂联用氟喹诺酮类或氨基糖苷类,对于有真菌感染高危因素的患者可针对念珠菌株予以抗真菌治疗。

参考文献

- [1] 赵丹, 刘敏雪, 肖玉, 等. COPD和AECOPD住院患者病原菌分离情况和耐药分析[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(12): 954-958.
- [2] 张勇, 付传发, 寇英华, 等. 不同年龄人群慢性阻塞性肺疾病急性加重期病原菌分布及耐药性研究[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(10): 1847-1850.
- [3] 刘佳栋, 雷文佳, 汪宏良, 等. 2013—2017年黄石市中心医院中老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病原菌的分布及耐药性分析[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(7): 1838-1841.
- [4] Chan K Y, Li X, Chen W, *et al.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in China in 1990 and 2010[J]. *J Glob Health*, 2017, 7(2): 204-207.
- [5] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(1): 1-11.
- [6] Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Nineteenth Informational Supplement, M100-S24. CLSI, 2014.
- [7] 冯燕, 叶金艳, 吴晓燕, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期下呼吸道病原菌及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(10): 1243-1246.
- [8] 江苏安, 严建平, 陈方方. COPD继发肺部真菌感染的临床特征及发病相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(1): 105-108.
- [9] 史燕, 方英, 李云娜, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺部真菌感染的危险因素分析及护理对策[J]. 中华全科医学, 2018, 16(2): 309-312.
- [10] 刘延一, 杨俊华, 叶丹. 慢性阻塞性肺病急性加重患者呼吸道多重耐药菌感染危险因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(4): 661-664.
- [11] Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, *et al.* Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(12): 2959-2966.
- [12] 高榕茂. 慢性阻塞性肺疾病非发酵革兰阴性菌感染及耐药的危险因素分析[D]. 泸州: 西南医科大学, 2016.