

糖尿病足溃疡面细菌培养及药敏特点分析

刘剑烽¹, 冉建民^{2*}, 刘薇², 熊晓清², 谢彬², 郭坚², 张扬², 劳干诚²

(暨南大学医学院第四附属医院/广州市红十字会医院¹ 急诊科, ² 内分泌科, 广东 广州 510220)

【摘要】 目的 探讨我院住院糖尿病足患者溃疡面病原菌种类及抗菌药物敏感变化情况。方法 对 2003 年至 2010 年我院收治的 69 例糖尿病足合并溃疡患者创面分泌物进行细菌培养和药敏特点分析。结果 ①2003 ~ 2010 年糖尿病足感染呈逐年上升趋势; 共分离出病原菌 87 株, 其中革兰氏阳性球菌 55 株、革兰氏阴性杆菌 27 株、真菌 5 株。②糖尿病足溃疡感染病原菌以金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、变形杆菌、链球菌属为主。药敏试验显示革兰氏阳性菌未对万古霉素耐药; 阿米卡星对革兰氏阴性菌抗菌活性最高; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)、耐甲氧西林葡萄球菌 (MRS)、凝固酶阴性葡萄球菌 (CNS) 均未对万古霉素耐药。结论 糖尿病足溃疡感染病原菌以革兰氏阳性菌为主, 细菌对药物耐药率较高, 应及早进行病原菌培养及药敏试验, 为糖尿病足溃疡感染合理选择抗菌素提供依据。

【关键词】 糖尿病足; 病原菌; 抗菌药物; 药物敏感试验

中图分类号: R587.2; R372

文献标识码: A

doi:10.3969/j.issn.1674-4659.2012.01.0032

Analysis on Germiculture and Characteristics of Drug Susceptibility of the Patients with Diabetic Foot Ulcer Surface

LIU Jianfeng¹, RAN Jianmin^{2*}, LIU Wei², XIONG Xiaoqing², XIE Bin², GUO Jian², ZHANG Yang², LAO Gancheng²

(¹Department of Emergency, ²Department of Endocrinology, Guangzhou Red Cross Hospital / The Fourth Hospital Affiliated to Medical College of Jinan University, Guangzhou 510220, China; *Corresponding author: RAN Jianmin)

【Abstract】 Objective To explore the pathogenic bacteria species of inpatients with diabetic foot ulcer surface and their sensitivities to antibiotics. **Methods** A retrospective study was carried out on the 87 strains of pathogens isolated from the wound surface secretion of 69 inpatients with diabetic foot ulcer and the changing trend of drug sensitive from 2003 to 2010. **Results** ①The infections in diabetic foot were increasing from 2003 to 2010. In 87 strains, 63.2% were Gram positive (G⁺) bacteria, 31.1% were Gram negative (G⁻) bacteria, and 5.7% were fungi. ②Staphylococcus aureus, enterococcus faecalis, proteus and streptococcus were main pathogenic bacteria in diabetic foot ulcer infections. The G⁺ bacteria were all sensitive to vancomycin. The sensitivity of G⁻ bacteria to amikacin was the highest. MRSA, MRCNS, MRS and CNS were all sensitive to vancomycin. **Conclusion** The G⁺ bacteria are predominant in diabetic foot ulcer infections. The drug resistance rates of bacteria are very high. We should pay attention to germiculture of diabetic foot ulcer and drug sensitive test as soon as possible to provide a guideline in choosing antibiotics reasonably for diabetic foot infections.

【Key words】 Diabetic foot; Pathogenic bacteria; Antibiotics; Drug sensitive test

糖尿病足是指与下肢远端神经异常和不同程度的周围血管病变相关的足部感染、溃疡和 (或) 深层组织破坏^[1]。糖尿病足是糖尿病的严重并发症之一, 在糖尿病相关的低位远端截肢中, 85% 发生在足部溃疡后。感染是糖尿病足溃疡加重以至肢端坏死的关键因素^[2], 治疗糖尿病足和避免截肢的关键是控制感染及早期的合理抗感染治疗。近年来病原菌及其耐药性发生了较大变化, 尤其是多重耐药菌的出现, 使糖尿病足溃疡患者的预后明显变差。为了解糖尿病足感染病原菌及其耐药性的动态变化规律, 我们回顾分析了 2003 年 1 月至 2010 年 12 月我院收治的 69 例糖尿病足合并溃疡患者创面分泌物培养的病原菌菌谱及药敏试验结果, 以期对糖尿病足患者合理选择抗菌药物提供依据。

收稿日期: 2011-08-25 修回日期: 2011-11-29

作者简介: 刘剑烽 (1982-), 男, 广东广州人, 医师, 在读硕士研究生, 研究方向: 内分泌与代谢疾病。

*通讯作者: 冉建民, E-mail: ranjm@msn.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 本文收集了 2003 年至 2010 年期间本院住院的糖尿病足感染患者 69 例, 符合 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断标准。糖尿病足溃疡严重程度按 Wagner 分级^[3]。患者基线资料见表 1。

1.2 方法 患者入院后评估分级, 生理盐水冲洗创面后床边取样。病变表浅溃疡采用无菌棉拭子擦拭取样, 深部的脓腔采用探针或清创时使用无菌针筒进行取样, 送检细菌室, 进行细菌培养和药敏试验。标本接种于血琼脂平板置 35 °C 培养 24 小时, 细菌鉴定采用 MICROSCAN AS-4 自动微生物鉴定以及药敏分析仪, 手工鉴定参照《全国临床检验操作规程》(第 3 版)^[4]。采用纸片扩散法 (Kirby-Bauer 法) 进行药敏试验。药敏纸片购自英国 OXOID 公司。质控用金黄色葡萄球菌 (ATCC 25923)、大肠埃希菌 (ATCC 25922)、铜绿假单胞菌 (ATCC 27853)。

1.3 统计学方法 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以百分数和构成比表示。

表 1 患者基线资料

一般观察指标	结果
男：女（例）	33：36
年龄（岁）	70.84±10.58
糖尿病病程（年）	8.11±6.33
高血压病程（年）	3.80±5.85
糖化血红蛋白（%）	9.59±3.06
空腹血糖（mmol/L）	8.80±5.63
餐后 2 小时血糖（mmol/L）	16.39±6.95
甘油三酯（mmol/L）	1.48±0.87
总胆固醇（mmol/L）	4.36±1.11
低密度脂蛋白（mmol/L）	2.72±0.86
高密度脂蛋白（mmol/L）	1.04±0.33
极低密度脂蛋白（mmol/L）	0.60±0.31
糖尿病足溃疡严重程度	
Wagner 分级	
1 级（例）	7
2 级（例）	41
3 级（例）	9
4 级（例）	12

2 结果

2.1 糖尿病足感染趋势 如图 1 所示，糖尿病足感染呈逐年上升趋势，其中 2008 年住院病人人数明显减少，故病例数最少。

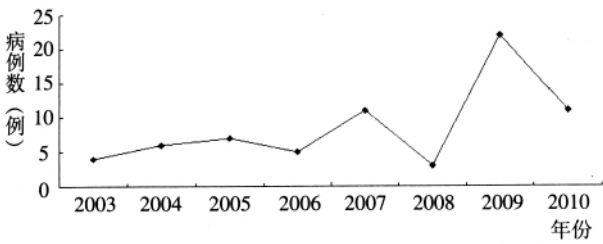


图 1 2003 ~ 2010 年我院住院糖尿病足患者感染趋势

2.2 细菌谱 如表 2 所示，本组 69 例糖尿病足感染患者，从溃疡创面分泌物中共培养出 87 株病原菌，其中革兰氏阳性球菌 55 株、革兰氏阴性杆菌 27 株、真菌 5 株。

2.3 细菌药敏及耐药情况

2.3.1 G⁺菌药敏及耐药情况 如表 3 所示，金黄色葡萄球菌、粪肠球菌及链球菌属均对万古霉素敏感性最高，金黄色葡萄球菌对青霉素耐药率最高，金黄色葡萄球菌、粪肠球菌及链球菌属对克林霉素、利福平、四环素和红霉素也不同程度耐药。

2.3.2 G⁻菌药敏及耐药情况 如表 4 所示，变形杆菌、大肠埃希氏菌、阴沟肠杆菌及铜绿假单胞菌均对阿米卡星、亚胺培南保持较高敏感率，变形杆菌、大肠埃希氏菌、阴沟肠杆菌对头孢他啶、环丙沙星和左氧氟沙星也不同程度耐药。其中，阴沟肠杆菌对头孢他啶 100% 耐药，对环丙沙星和左氧氟沙星耐药率达 66.7%。

2.3.3 三种耐甲氧西林葡萄球菌属药敏及耐药情况 如表 5 所示，MRSA、MRS、MRCNS 均对万古霉素 100% 敏感，对青霉素、苯唑西林完全耐药。

表 2 69 例糖尿病足患者分泌物标本细菌类别、株数及构成比情况

细菌类别	株数	构成比（%）
G ⁺ 菌	55	63.2
金黄色葡萄球菌	17	19.5
粪肠球菌	9	10.4
无乳链球菌	8	9.2
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）	4	4.7
耐甲氧西林葡萄球菌（MRS）	3	3.4
松鼠葡萄球菌	2	2.4
溶血葡萄球菌	2	2.4
耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌（MRCNS）	2	2.4
凝固酶阴性葡萄球菌（CNS）	1	1.1
耐甲氧西林表皮葡萄球菌	1	1.1
华纳葡萄球菌	1	1.1
腐生葡萄球菌	1	1.1
路邓葡萄球菌	1	1.1
草绿色链球菌	1	1.1
牛链球菌	1	1.1
表皮葡萄球菌	1	1.1
G ⁻ 菌	27	31.1
大肠埃希氏菌	5	5.7
普通变形杆菌	4	4.7
奇异变形杆菌	4	4.7
阴沟肠杆菌	3	3.4
铜绿假单胞菌	3	3.4
粘质沙雷氏菌	2	2.4
弗劳地氏枸橼酸杆菌	2	2.4
洛菲氏不动杆菌	1	1.1
摩根摩根菌	1	1.1
肺炎克雷伯杆菌	1	1.1
潘纳里氏变形杆菌	1	1.1
真菌	5	5.7

3 讨论

3.1 糖尿病足感染趋势 邓家德等^[5]对广州地区糖尿病足溃疡处常见病原菌分布及耐药情况进行的研究提示，1999 年至 2003 年糖尿病足溃疡感染呈逐年上升趋势；周丽杰等^[6]的研究结果显示，2003 年 1 月至 2007 年 12 月糖尿病足感染呈逐年上升趋势。由此可见，无论在我国的南北方，糖尿病足感染趋势都是逐年上升的。以上结果与本研究结果有相同之处。

3.2 糖尿病足溃疡面细菌培养菌谱的变化 谢志勇等^[7]对 2002 至 2006 年期间 135 例糖尿病足感染患者进行细菌培养和药敏试验，结果显示糖尿病足感染病原菌排位依次是革兰氏阴性菌占 53.7%、革兰氏阳性球菌占 44.4%，真菌占 1.9%。Shankar 等^[8]对印度南部 77 例糖尿病足感染患者溃疡处分离出的 118 株病原菌进行分析，结果是革兰氏阴性杆菌占 57.6%，革兰氏阳性球菌占 42.3%。越来越多的研究结果显示，糖尿病足感染主要病原菌是革兰氏阳性球菌，其次才是革兰氏阴性

表 3 三种主要革兰氏阳性球菌对常见抗菌药物的
敏感率及耐药率 (%)

类型	金黄色葡萄球菌 (%)		粪肠球菌 (%)		链球菌属 (%)	
	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率
万古霉素	100	—	100	—	90.9	—
苯唑西林	100	—	—	—	—	—
庆大霉素	94.1	—	37.5	33.3	—	—
复方磺胺	94.1	5.9	—	—	—	—
克林霉素	88.2	5.9	—	—	25.0	30.0
利福平	88.2	5.9	22.2	44.4	—	10.0
阿莫西林/ 克拉维酸	82.4	5.9	—	—	—	—
环丙沙星	82.4	—	88.9	—	—	—
四环素	82.4	17.6	25.0	66.7	12.5	50.0
红霉素	82.4	11.8	25.0	55.6	50.0	40.0
利奈唑胺	64.7	—	37.5	—	30.0	—
替考拉宁	58.8	—	62.5	—	—	—
氨苄西林	—	52.9	88.9	—	50.0	—
青霉素	—	64.7	—	—	—	—
链霉素	—	—	—	22.2	—	—
氧氟沙星	—	—	—	—	—	20.0

注：“—”表示未测定

菌，真菌感染呈上升趋势。邓家德等^[5]对 405 株糖尿病足部溃疡感染的病原菌进行回顾性分析中，病原菌中革兰氏阳性球菌占 57.8%，革兰氏阴性杆菌占 37.8%，真菌占 4.3%。肖正华等^[9]回顾性分析从 468 例糖尿病足感染患者的溃疡中培养出的 564 株病原菌，其中革兰氏阳性菌占 51.7%，革兰氏阴性杆菌占 42.6%，白色念珠菌占 5.7%。Citron DM 等^[10]的研究显示革兰氏阳性菌占 45.2%，革兰氏阴性杆菌占 35%。这些与本研究结果有相似之处。

本研究中，真菌的检出率仅为 5.7%，与 Chincholikar DA 等^[11]报道的真菌检出率 20.8%相差较远，可能与取样方法及本研究样本量小有关。

3.3 细菌药物敏感性变化 在我们的研究中，未发现对万古霉素耐药的革兰氏阳性球菌，在培养出的革兰氏阳性球菌中，金黄色葡萄球菌占大多数，与胡琛亮等^[12]的研究结果相似。在本研究中，金黄色葡萄球菌对苯唑西林、庆大霉素、复方磺胺、克林霉素、利福平、阿莫西林/克拉维酸、环丙沙星、四环素、红霉素等抗菌药物敏感率均在 80%以上。这些提示我们，临床上针对革兰氏阳性球菌感染，经验性用药可先选用半合成青霉素加 β -内酰胺酶抑制剂或喹诺酮类药物。

越来越多研究^[13-15]表明，糖尿病足感染病原菌中 MRSA 分离率呈上升趋势。本研究分离出 4 例 MRSA，药敏试验显示未对万古霉素耐药，万古霉素仍然是治疗 MRSA 感染的首选抗菌素。叶高峰等^[16]采用 4 倍万古霉素 (VNC) MIC 和去甲万古霉素 (NVNC) MIC 分别对 MRSA 进行体外耐药诱导；以琼脂双倍稀释法测定诱导前、后细菌药敏。结果发现 20 株 MRSA 分别经 4 倍 VNC MIC 和 NVNC MIC 非连续性诱导培养 20

表 4 四种主要革兰氏阴性杆菌对常见抗菌药物的
敏感率及耐药率 (%)

类型	变形杆菌		大肠埃希氏菌		阴沟肠杆菌		铜绿假单胞菌	
	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率
阿米卡星	100	—	100	—	100	—	100	—
哌拉西林	100	—	40.0	—	33.3	—	100	—
亚胺培南	88.9	—	100	—	100	—	100	—
头孢吡肟	77.8	—	60.0	—	66.7	—	100	—
头孢噻肟	77.8	—	60.0	—	33.3	—	—	—
头孢他啶	77.8	11.1	60.0	40.0	—	100	100	—
哌拉西林/ 他唑巴坦	77.8	—	100	—	66.7	—	100	—
复方磺胺	77.8	22.2	—	80.0	33.3	66.7	—	33.3
氮曲南	66.7	11.1	60.0	40.0	33.3	66.7	100	—
庆大霉素	66.7	22.2	20.0	60.0	33.3	66.7	100	—
环丙沙星	55.6	33.3	40.0	60.0	33.3	66.7	—	—
阿莫西林/ 克拉维酸	55.6	—	20.0	—	—	—	—	—
左氧氟沙星	44.5	22.2	40.0	20.0	—	66.7	100	—
氨苄西林	—	55.6	—	80.0	—	100	—	—
四环素	—	44.4	—	40.0	—	33.3	—	—
头孢唑林	—	33.3	—	—	—	33.3	—	—
头孢呋辛	—	33.3	—	—	—	33.3	—	33.3
头孢噻吩	—	11.1	—	20.0	—	33.3	—	—
呋喃妥因	—	11.1	—	—	—	—	—	—
头孢拉定	—	11.1	—	—	—	—	—	—

注：“—”表示未测定

代，无耐 VNC 或 NVNC MRSA 变异株产生；但经 10 次以上诱导培养后，VNC 和 NVNC 分别对 MRSA 的抗生素后效作用消失，他们的研究结论是 VNC 或 NVNC 诱导产生耐 VNC MRSA 或耐 NVNC MRSA 相当困难，但随着培养诱导次数增多，MRSA 对 VNC、NVNC 或 NVNC 能产生一定耐受性改变，提示随着 VNC 临床实用价值增高、范围扩大及次数增多，诱导产生耐 VNC 或 NVNC MRSA 可能性会越来越大，故强调尽量减少临床 VNC 或 NVNC 使用尤为必要。Ambrosch A 等^[17]报道，新一代抗 MRSA 药物包括广谱四环素如替加环素、第一、二代环脂肽类，抗 MRSA 的 β -内酰胺类包括 ceftobiprole 和抗 MRSA 抗体，目前仍在研发阶段，或许将来可作为治疗 MRSA 感染的新药。

革兰氏阴性杆菌的感染率逐年上升，尤其是院内感染^[18]。目前临床上广泛用的头孢二、三代药物及喹诺酮类耐药明显，周丽杰等^[6]报道的研究结果显示糖尿病足溃疡创面肠杆菌对三代头孢耐药率达 31.4% ~ 42.8%，对喹诺酮类耐药率超过 51%，铜绿假单胞菌对三代头孢耐药率达 27.3% ~ 45.5%，对喹诺酮类耐药率超过 45%，这与本研究结果有相似之处。本研究分离出铜绿假单胞菌 3 例，对三代头孢、喹诺酮类、氨基糖苷类、亚胺培南及氮曲南的敏感性均达 100%，对复方磺胺和头孢呋辛耐药率为 33.3%，药敏结果与周丽杰等报道的有不同，原因可能与本研究分离出的铜绿假单胞菌菌株及耐药菌株数量

表 5 三种耐甲氧西林葡萄球菌属对常见抗菌药物的
敏感率及耐药率 (%)

类型	MRSA		MRS		MRCNS	
	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率
万古霉素	100	—	100	—	100	—
利福平	75.0	—	100	—	100	—
复方磺胺	75.0	—	66.7	—	50.0	—
替考拉宁	75.0	—	66.7	—	—	—
利奈唑胺	50.0	—	100	—	50.0	—
呋喃妥因	50.0	—	100	—	50.0	—
喹诺普汀	50.0	—	100	—	50.0	—
氯霉素	25.0	—	—	—	—	—
四环素	25.0	75.0	33.3	66.7	—	100
甲氧苄胺嘧啶	25.0	—	—	—	—	—
莫匹罗星	25.0	—	—	—	—	—
阿米卡星	—	50.0	66.7	—	—	—
环丙沙星	—	100	66.7	—	—	50.0
克林霉素	—	100	—	33.3	—	—
青霉素	—	100	—	100	—	100
红霉素	—	100	—	66.7	—	100
庆大霉素	—	100	—	66.7	—	—
苯唑西林	—	100	—	100	—	100
氨苄西林	—	75.0	—	66.7	—	50.0
阿莫西林/ 克拉维酸	—	75.0	—	66.7	—	—
头孢西丁	—	75.0	—	66.7	—	—
妥布霉素	—	50.0	—	33.3	—	—
头孢唑林	—	50.0	—	—	—	—

注：“—”表示未测定

少有关，周丽杰等的研究中分离出铜绿假单胞菌有 11 株，我们的研究仅分离出 3 株。有研究建议，临床上应限制使用亚胺培南治疗革兰氏阴性杆菌感染。冯霞等^[19]认为，铜绿假单胞菌外膜通透性极低，表现出对多种抗生素的天然耐药，而且其能通过产生 β -内酰胺酶和钝化酶、药物作用靶位点的改变及主动外排系统等多种机制对抗生素产生耐药。亚胺培南的使用可诱导铜绿假单胞菌体内主动外排系统的高表达，使其排出增多，在体内达不到有效药物浓度而失去抗菌活性。基于以上研究结果，我们建议临床上针对革兰氏阴性杆菌感染，经验性用药可选用阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦或氨曲南，关键要避免滥用三代头孢及不严格按照药敏试验结果用药，避免诱导产生超广谱 β -内酰胺酶（ESBLs）菌株。

在治疗糖尿病足感染时，应尽早进行病原学检查，以早期诊断和进行针对性的治疗，缩短病程，改善疾病预后，减轻患者经济负担。

参考文献

[1] Boulton AJ. The diabetic foot: a global view [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000, 16 (Suppl 1): S2-5.

[2] Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, *et al.* Validation of the infectious diseases society of America's diabetic foot infection classification system [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 (4): 562-565.

[3] Boulton AJM. Foot problems in patients with diabetes mellitus [M] // Pickup J, Williams G. *Textbook of Diabetes*. London: Blackwell, 1997: 1-20.

[4] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程 (第 3 版) [M]. 南京: 东南大学出版社, 2006: 754-869.

[5] 邓家德, 李红玉, 陈惠玲, 等. 糖尿病足溃疡处常见病原菌分布与耐药性分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2005, 15 (8): 955-957.

[6] 周丽杰, 张静萍, 张静. 糖尿病足深部感染的病原菌分布与耐药性变迁 [J]. *中国医科大学学报*, 2009, 38 (2): 121-123.

[7] 谢志勇, 李国铀, 林华. 135 例糖尿病患者足感染细菌培养和药敏试验 [J]. *检验医学*, 2007, 22 (6): 751-752.

[8] Shankar EM, Mohan V, Premalatha G, *et al.* Bacterial etiology of diabetic foot infections in South India [J]. *Eur J Intern Med*, 2005, 16 (8): 567-570.

[9] 肖正华, 周倩, 陈定宇, 等. 细菌感染对糖尿病足治疗及预后的影响 [J]. *实用全科医学*, 2006, 4 (1): 37-38.

[10] Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, *et al.* Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents [J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45 (9): 2819-2828.

[11] Chincholikar DA, Pal RB. Study of fungal and bacterial infections of the diabetic foot [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2002, 45 (1): 15-22.

[12] 胡琛亮, 吴乐霞. 糖尿病足感染的细菌培养特征及预后分析 [J]. *中华全科医学*, 2011, 9 (6): 872-873.

[13] Bader MS. Diabetic foot infection [J]. *American Family Physician*, 2008, 78 (1): 71-79.

[14] Eleftheriadou I, Tentolouris N, Argiana V, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections [J]. *Drugs*, 2010, 70 (14): 1785-1797.

[15] Ramakant P, Verma AK, Misra R, *et al.* Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose [J]. *Diabetologia*, 2011, 54 (1): 58-64.

[16] 叶高峰, 马兰, 魏华, 等. MRSA 对万古霉素和去甲万古霉素体外诱导耐药性研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 1999, 9 (4): 196-198.

[17] Ambrosch A, Haefner S, Jude E, *et al.* Diabetic foot infections: microbiological aspects, current and future antibiotic therapy focusing on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Int Wound J*, 2011, 23 (10): 1742-1748.

[18] Asghar AH. Frequency and antibiotic susceptibility of gram-positive bacteria in Makkah hospitals [J]. *Ann Saudi Med*, 2011, 31 (5): 462-468.

[19] 冯霞, 林红燕, 杨俊何, 等. 铜绿假单胞菌耐药性与广谱抗菌药物消耗量相关性研究 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2006, 6 (3): 159-162.

(责任编辑: 常海庆)