DOI:10.16016/j.1000-5404.201605010

555 例慢性化脓性中耳炎的病原学及药物敏感性分析

刘佳丽[1],王 维[2,3],王子萌[2],金春芳[2],范芳梅[2],马毓蓉[2],何於娟[2],余 林[1] (400016 重庆,重庆医科大学:附属第一医院耳鼻咽喉科[1],检验医学院,临床检验诊断学教育部重点实验室[2];400080 重庆,重庆市第六人民医院检验科[3])

[摘要] **目的** 了解慢性化脓性中耳炎耳分泌物病原微生物类型及致病菌的药物敏感性,指导临床合理用药。**方法** 收集 2013 年 1 月至 2015 年 3 月慢性化脓性中耳炎住院患者(纳入患者 555 例,共计 571 耳,其中男性 272 耳,女性 299 耳)耳分泌物,经细菌培养和药敏试验,进行病原微生物分离率的排序,检测致病菌的药物敏感度。**结果** 571 耳中培养有微生物生长 379 耳(占 66.37%),其中细菌 334 耳(占 88.13%)、真菌 47 耳(占 12.40%)。细菌检出率依次为凝固酶阴性葡萄球菌 191 耳(占 57.19%)、金黄色葡萄球菌 58 耳(占 17.37%)、铜绿假单胞菌 31 耳(占 9.28%)。药物敏感性因菌种而异。**结论** 慢性化脓性中耳炎活动期患者耳分泌物以凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌为主。药敏试验对临床用药有指导作用。

[关键词] 慢性化脓性中耳炎;细菌培养;药敏试验
[中图法分类号] R372;R764.21;R915 [文献标志码] A

Pathogen analysis and antibiotic susceptibility of chronic suppurative otitis media: report of 555 cases

Liu Jiali[1], Wang Wei[2,3], Wang Zimeng[2], Jin Chunfang[2], Fan Fangmei[2], Ma Yurong[2], He Yujuan[2], Yu Lin[1] ([1]Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]College of Laboratory Medicine, Key Laboratory of Medical Diagnostics of Ministry of Education, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [3]Department of Clinical Laboratory, the Sixth People's Hospital of Chongqing, Chongqing, 400080, China)

[**Abstract**] Objective To analyze the pathogenic distribution and antibiotic susceptibility of chronic suppurative otitis media (CSOM) in order to guide rational drug application. Methods Middle ear pus samples were collected from 555 hospitalized patients (571 ears) with chronic suppurative otitis media in our department from January 2013 to March 2015 and cultured for bacteria and antibiotic susceptibility test. Results There were 379 strains (66.37%) of microbes isolated from 571 ears, including 334 ears of bacteria (88.13%) and 47 ears (12.40%) of fungi. The most frequently isolated pathogens were Coagulase-negative *Staphylococcus* (191 ears, 42.51%), *Staphylococcus aureus* (58 ears, 17.37%), and *Pseudomonas aeruginosa* (31 ears, 9.28%). The antibiotic sensitivity was variable among the isolated bacterial strains. Conclusion Coagulase-negative *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* are the main pathogenic bacteria in chronic suppurative otitis media. The susceptibility test are beneficial for choosing appropriate antibiotics.

[**Key words**] chronic suppurative otitis media; bacterial culture; antibiotic susceptibility test

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81373151), the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2012jjA10014), the Project of Scientific and Technology Research of Chongqing Municipal Education Committee (KJ130313) and the National Clinical Key-discipline Construction Program of China (2012-649). Corresponding author: Yu Lin, E-mail: 3153932767@qq.com

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81373151);重庆市自然科学基金一般项目(CSTC2012jjA10014);重庆市教委科学技术研究项目(KJ130313);国家临床重点专科建设项目(卫办医政函[2012]649 号)

[通信作者] 余 林,E-mail:3153932767@qq.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160831.1411.010.html(2016-08-31)

中耳炎是临床常见的感染性疾病,按病程分为急性中耳炎和慢性中耳炎。急性中耳炎病程短、有自愈性、抗生素治疗效果好[1-2]。慢性中耳炎分为非化脓性和化脓性中耳炎,其中慢性化脓性中耳炎是中耳的慢性化脓性炎症,以耳内流脓、鼓膜穿孔、听力下降为主要临床表现,其病程长,治疗效果差,预后不好。慢性化脓性中耳炎迁延不愈可致中耳听力传导装置的瘢痕形成或波及内耳听力神经,使患者遭受长期的传导性或永久的神经性听力损失[3]。长期以来,中耳炎的抗生素治疗一直以经验用药为主[4]。然而,抗生素的广泛应用,导致病原菌对抗生素的敏感性发生变化,给临床治疗带来相当的难度,也增加了社会和个人的经济负担。因此,了解中耳炎致病病原微生物类型及致病菌的药物敏感性,为指导临床合理用药,减少耐药菌株的出现具有重要的临床意义。迄今,关于慢性化脓性中耳炎的病原微生物的研究鲜有报道。本研究收集2013年1月至2015年3月,在重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科住院治疗的慢性化脓性中耳炎患者的耳分泌物进行微生物学分析,探讨常见的病原微生物类型,检测致病菌的药物敏感性,旨在为临床合理的抗生素治疗方案提供科学依据,以期减少耐药菌的产生,提高疗效。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2013年1月至2015年3月,重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科收治来自重庆38个区县的慢性化脓性中耳炎患者555例,共计571耳,其中男性272耳,女性299耳,中位年龄43(6~86)岁。病程1个月至70年,平均>18年。纳入患者均有中耳炎发病史,取样前停用抗菌药物48 h,排除分泌型中耳炎、急性中耳炎、外耳道炎患者。555例慢性中耳炎患者的临床分型:非胆脂瘤型346例、胆脂瘤型209例。

1.2 方法

在普通照明和额镜下,以75%酒精清洁外耳道皮肤,用灭菌耳科棉签沾湿生理盐水后,取鼓室内脓液,按无菌操作规范置入培养试管,30 min内送检标本,将标本接种于血平板、巧克力平板及麦康凯平板进行细菌培养。菌株鉴定及药敏试验:根据美国国家临床实验室委员会标准,采用梅里埃VITEK-2COMPACT(法国梅里埃公司)鉴定系统和药敏卡进行检测。药物敏感的程度以药物敏感率为标准界定,敏感率>80%认为细菌对药物有较高敏感性,80%≥敏感率>50%认为细菌对药物中度敏感,敏感率≤50%认为细菌对药物有较高耐药性。

2 结果

2.1 微生物种类及所感染耳数

571耳中培养有微生物生长379耳,检出率为66.37%,其中细菌334耳(占88.13%)、真菌47耳(占12.40%)。混合感染14耳(占3.69%),其中10耳(占2.64%)为双重细菌混合感染,2耳(占0.53%)为细菌和真菌混合感染,2耳(占0.53%)为双重真菌混合感染。细菌检出率依次为凝固酶阴性葡萄球菌191耳(占57.19%)、金黄色葡萄球菌58耳(占17.37%)、铜绿假单胞菌31耳(占9.28%)。少数为革兰阳性杆菌、A群乙型溶血链球菌、奇异变形杆菌、鲍曼不动杆菌复合群、鸟肠球菌(D群)、奥斯陆莫拉菌、产碱菌属、产气肠杆菌、产酸克雷伯菌、弗氏柠檬酸杆菌、干燥棒杆菌等23种细菌和曲霉属、酵母菌属、西弗射盾子囊霉等真菌(占11.87%)。在凝固酶阴性葡萄球菌中,表皮葡萄球菌23耳,科氏葡萄球菌5耳,头状葡萄球菌2耳,沃氏葡萄球菌2耳,巴斯德葡萄球菌、路邓葡萄球菌、溶血葡萄球菌和耳葡萄球菌各1耳,其余155耳未被鉴别出具体菌种。

2.2 药物敏感试验

进行敏感试验的药物包括头孢菌素类、喹诺酮类、青霉素类、氨基糖苷类、大环内酯类等。选择金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、奇异变形杆菌三种细菌的药敏性进行统计分析。金黄色葡萄球菌对呋喃妥因、利奈唑胺、喹努普汀/达福普汀、利福平、替加环素、万古霉素、莫西沙星、庆大霉素、苯唑西林、甲氧苄啶/磺胺甲恶唑均有较高的敏感性,对左旋氧氟沙星、四环素、环丙沙星中度敏感,对氯洁霉素、红霉素、青霉素G有较高的耐药性(表1);铜绿假单胞菌对丁胺卡那霉素、头孢吡肟、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦、妥布霉素、庆大霉素、左旋氧氟沙星、美洛培南、哌拉西林、环丙沙星有较高的敏感性,对亚胺培南中度敏感,对头孢替坦、头孢曲松、头孢唑林、呋喃妥因、头孢呋辛、头孢呋辛酯、甲氧苄啶/磺胺甲恶唑、氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦有较高的耐药性(表2);奇异变形杆菌对头孢菌素类、青霉素类、喹诺酮类均有较高敏感性,出现耐药性的概率较低(表3)。

表1 金黄色葡萄球菌对抗生素的敏感性(%)

抗生素	敏感率	中介值	耐药率
氯洁霉素	44.8	0.0	55.2
环丙沙星	74.1	5.2	20.7
红霉素	41.4	0.0	58.6
呋喃妥因	100.0	0.0	0.0
庆大霉素	87.9	5.2	6.9
左旋氧氟沙星	79.3	15.5	5.2
利奈唑胺	100.0	0.0	0.0
莫西沙星	96.6	3.4	0.0
苯唑西林	86.2	0.0	13.8
青霉素G	1.7	0.0	98.3
喹努普汀/达福普汀	100.0	0.0	0.0
利福平	100.0	0.0	0.0
甲氧苄啶/磺胺甲恶唑	84.5	0.0	15.5
四环素	77.6	0.0	22.4
替加环素	100.0	0.0	0.0
万古霉素	100.0	0.0	0.0

表2 铜绿假单胞菌对抗生素的敏感性(%)

抗生素	敏感率	中介值	耐药率
丁胺卡那霉素	96.7	3.3	0.0
环丙沙星	83.3	3.3	13.3
头孢替坦	0.0	0.0	100.0
头孢曲松	0.0	0.0	100.0
头孢唑啉	0.0	0.0	100.0
头孢吡肟	96.7	0.0	3.3
呋喃妥因	0.0	0.0	100.0
庆大霉素	90.0	3.3	6.7
亚胺培南	80.0	13.3	6.7
左旋氧氟沙星	90.0	3.3	6.7
美洛培南	90.0	6.7	3.3
哌拉西林	86.7	10.0	3.3
头孢呋辛	0.0	0.0	100.0
头孢呋辛酯	0.0	0.0	100.0
甲氧苄啶/磺胺甲恶唑	0.0	0.0	100.0
头孢他啶	96.7	0.0	3.3
妥布霉素	93.3	0.0	6.7
哌拉西林/他唑巴坦	96.7	0.0	3.3
氨苄西林	0.0	0.0	100.0
氨苄西林/舒巴坦	0.0	0.0	100.0

表3 奇异变形杆菌对抗生素的敏感性(%)

抗生素	敏感率	中介值	耐药率
抗生素	敏感率	中介值	耐药率
氨苄西林	83.3	0.0	16.7
氨苄西林/舒巴坦	83.3	0.0	16.7
丁胺卡那霉素	100.0	0.0	0.0
氨曲南	100.0	0.0	0.0
环丙沙星	83.3	0.0	16.7
头孢替坦	100.0	0.0	0.0
头孢曲松	100.0	0.0	0.0
头孢唑啉	83.3	0.0	16.7
厄它培南	100.0	0.0	0.0
头孢吡肟	100.0	0.0	0.0
呋喃妥因	0.0	0.0	100.0
庆大霉素	100.0	0.0	0.0
亚胺培南	100.0	0.0	0.0
左旋氧氟沙星	83.3	0.0	16.7
甲氧苄啶/磺胺甲恶唑	83.3	0.0	16.7
头孢他啶	100.0	0.0	0.0
妥布霉素	100.0	0.0	0.0
哌拉西林/他唑巴坦	100.0	0.0	0.0

3 讨论

慢性化脓性中耳炎是耳科的常见疾病。近年抗生素的广泛应用,使得其耐药菌株不断增加[5-6],因此对慢性化脓性中耳炎耳分泌物的细菌学分析可以指导临床医师选择有效的抗生素,对正确的临床用药意义重大。

迄今,有关慢性化脓性中耳炎细菌学分析的报道并不多。已有研究调查表明,安哥拉罗安达地区致病菌主要为变形杆菌和铜绿假单胞菌[7],肯尼亚加里萨地区致病菌主要为变形杆菌、肠球菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌[8]。在我国,广东地区致病菌依次为凝固酶阴性葡萄球菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌[9],安徽地区主要为金黄色葡萄球菌、变形杆菌和铜绿假单胞菌[10],而新疆地区致病菌依次为金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、凝固酶阴性葡萄球菌和变形杆菌[11]。本研究显示,重庆地区致病菌主要为凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌。可见,慢性中耳炎的致病菌存在一定的国家和地域差异。

分析各地区致病菌,不难发现金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌仍然是主要的致病菌。值得注意的是,研究发现凝固酶阴性葡萄球菌的感染率呈增高趋势,已发展成为多个地区的主要致病菌,重庆地区也是如此。已有文献报道凝固酶阴性葡萄球菌致病性虽低于金黄色葡萄球菌,但其耐药性很高[12],这可能与抗生素尤其是头孢类抗生素的广泛使用有关。但临床研究中未对凝固酶阴性葡萄球菌做药物敏感试验,无法进行药敏统计分析。在今后的工作中应该高度关注凝固酶阴性葡萄球菌的药物敏感性。

氨苄西林、环丙沙星、丁胺卡那霉素、头孢呋辛、头孢曲松、头孢吡肟、红霉素、青霉素G是临床常用抗生素,往往是临床医师经验用药的首选药物。但已有文献报道,部分慢性中耳炎致病菌对这些抗生素耐药[9-11]。本研究也发现,如金黄色葡萄球菌对红霉素、青霉素G有较高的耐药性,铜绿假单胞菌对头孢曲松、头孢唑林、头孢呋辛、头孢呋辛酯、氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦等有较高的耐药性。可见,应该高度重视慢性中耳炎的病原学及药物敏感性分析,以更好地指导临床用药,减少抗生素耐药性。本研究还发现,庆大霉素、左旋氧氟沙星对以上几种致病菌均较敏感。庆大霉素虽然敏感性较好,但因其耳毒性应避免使用。在没有药敏试验的情况下,左旋氧氟沙星可作为推荐抗生素。

近年慢性化脓性中耳炎中耳病原微生物中真菌检出率有上升趋势[13-14],本研究中真菌感染有47耳(占12.40%),此种情况不可忽视。当抗生素久治不愈时,应考虑有真菌感染。这可能是长期经验用药,加之慢性中耳炎时鼓室、鼓窦、乳突气房黏膜肿胀引流不畅,局部环境pH降低利于真菌生长,可分离培养明确诊断后采用抗真菌治疗。

综上所述,慢性化脓性中耳炎的微生物学及药物敏感性信息对于指导临床治疗具有比较重要的意义。但大多情况下缺乏及时准确的微生物学资料,只能先进行经验治疗,或者针对性治疗被迫延后。因此,基于临床治疗需要,大样本的慢性化脓性中耳炎的微生物学及药物敏感性研究具有重要临床价值。对慢性化脓性中耳炎患者采用耳分泌物作病原微生物培养和药敏实验,合理选用抗生素,减少经验性用药是很有必要的,这既能正确的指导临床用药,也能减少耐药性的发生。

参考文献:

[1] Ding Y, Geng Q, Tao Y, *et al*. Etiology and Epidemiology of Children With Acute Otitis Media and Spontaneous Otorrhea in Suzhou, China[J]. The Pediatric infectious disease journal, 2015, 34(5): e102 - e106. DOI: 10.1097/INF.0000000000000617

[2] Sierra A, Lopez P, Zapata M A, *et al*. Non-typeable Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae as primary causes of acute otitis media in colombian children: a prospective study[J]. BMC infectious diseases, 2011, 11(1): 4. DOI: 10.1186/1471-2334-11-4

[3] Li M G, Hotez P J, Vrabec J T, *et al*. Is Chronic Suppurative Otitis Media a Neglected Tropical Disease? [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(3): e0003485. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003485

[4] Chirwa M, Mulwafu W, Aswani J M, *et al*. Microbiology of chronic suppurative otitis media at Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi: A cross-sectional descriptive study[J]. Malawi Medical Journal, 2015, 27(4): 120 - 124.

[5] 陈代杰. 从靶标到网络——抗菌药物作用机制与细菌耐药机制的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(1): 84 - 90. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2015.01.028

[6] 肖永红, 沈萍, 魏泽庆,等. Mohnarin2011 年度全国细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(22): 4946 - 4952.

[7] Taipale A, Pelkonen T, Taipale M, *et al*. Chronic suppurative otitis media in children of Luanda, Angola[J]. Acta Paediatrica, 2011, 100(8): e84 - e88. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02192

[8] Aduda D S, Macharia I M, Mugwe P, *et al*. Bacteriology of chronic suppurative otitis media (CSOM) in children in Garissa district, Kenya: A point prevalence study[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2013, 77(7): 1107 - 1111. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.04.011

[9] 熊观霞, 白晶, 吴旋, 等. 慢性化脓性中耳炎的细菌学监测和药物敏感性动态分析[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2012, 33(2): 228 - 234. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2012.0048

[10] 乔宇光. 慢性化脓性中耳炎患者的病原菌菌群分析与药敏试验的研究[D]. 安徽医科大学, 2011.

[11] 顾兴智, 牛良军, 张华. 新疆地区慢性化脓性中耳炎及中耳胆脂瘤病原菌及药敏分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2014, 22(5): 489 - 493.

[12] 费明明, 刘宝. 凝固酶阴性葡萄球菌耐药机制的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(1): 120 - 122.

[13] 黄忠强. 慢性化脓性中耳炎真菌培养及药敏分析[J]. 淮海医药, 2011, 29(1): 51 - 51. DOI: 10.14126/j.cnki.1008 - 7044.2011.01.053

[14] 付鸿鹰. 慢性化脓性中耳炎并发真菌感染的临床研究[J]. 河北中医, 2014, 36(11): 1750 - 1752.

(**收稿**: 2016-05-03;**修回**: 2016-07-08)

(编辑 邓强庭)