

肺癌伴肺部感染患者痰培养病原菌分布及耐药特征分析

林小华¹, 袁 敏², 徐 伟¹, 王西凡¹, 胡培娟¹, 陈火明^{1△} (1. 中国人民解放军第二炮兵总医院
肿瘤科, 北京 100088; 2. 中国疾病预防控制中心传染病研究所细菌耐药室, 北京 102206)

【摘要】 目的 探讨肺癌并发肺部感染患者痰培养分离的病原菌分布特征及耐药性特征, 为临床抗感染治疗提供依据。**方法** 对 2011 年 1 月至 2013 年 12 月肺癌并发肺部感染住院患者的痰培养阳性结果进行统计分析, 包括病原菌分布及耐药特征分析。**结果** 痰培养共分离出病原菌 564 株, 其中革兰阴性菌 266 株, 占 47.16%; 革兰阳性菌 50 株, 占 8.87%; 真菌 248 株, 占 43.97%; 病原菌检出前五位分别为白色念珠菌(占 31.04%), 铜绿假单胞菌(12.23%), 肺炎克雷伯菌(10.28%), 大肠埃希菌(10.11%), 鲍曼不动杆菌(4.96%)。革兰阴性菌、革兰阳性菌及真菌中检出率最高的分别为铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌。对所有这些病原菌的耐药谱分析表明, 革兰阴性菌和革兰阳性菌大多表现为多重耐药, 真菌对常用抗真菌药敏感性高。**结论** 第二炮兵总医院近 3 年收治肺癌并发肺部感染患者的痰标本分离的病原菌以革兰阴性菌为主, 多重耐药情况普遍存在, 应密切结合临床, 合理用药, 有效应对感染, 同时避免耐药菌播散。第二炮兵总医院真菌检出率明显高于国内其他医院, 应引起重视。

【关键词】 肺癌; 痰培养; 病原菌; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.08.024 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)08-1089-04

Analysis of distribution and resistance profile of organisms isolated from sputum samples of lung cancer patients accompanied with pneumonia LIN Xiao-hua¹, YUAN Min², XU Wei¹, WANG Xi-fan¹, HU Pei-juan¹, CHEN Huo-ming^{1△} (1. Department of Oncology, the Second Artillery General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100088, China; 2. Department of Bacteria Resistance, National Institute for Communication Disease Control and Provention, Chinese Center for Disease Control and Provention, Beijing 102206, China)

【Abstract】 Objective To analysis of distribution and resistance profile of organisms isolated from sputum samples of lung cancer patients accompanied with pneumonia and provide rationale for clinical anti-infection treatment. **Methods** Statistical analysis of organism distribution and their resistance profile of positive results generated from sputum samples collected from in-hospital lung cancer patients accompanied with pneumonia during January in 2011 and December in 2013. **Results** 564 isolates were collected from sputum samples in total. The isolation rate for gram-negative bacteria, gram-positive bacteria and fungi were 47.16%, 8.87%, 43.97% respectively. The five most commonly detected pathogens were Candida albicans(31.04%), Pseudomonas aeruginosa(12.23%), Klebsiella pneumoniae(10.28%), Escherichia coli (10.11%), Acinetobacter baumannii(4.96%). Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus and Candida albicans were respectively the most detected species among gram-negative, gram-positive bacteria and fungi. Detailed analyze of the resistance profile revealed that multi-drug resistance were commonly seen among gram-negative and positive bacteria. Most fungi detected were susceptible to common anti-fungi agents. **Conclusion** Gram-negative bacteria were the dominate species recovered from sputum samples isolated in lung cancer patients accompanied with pneumonia in recent three years in our department. Multi-drug resistance isolates were ubiquitous. These results should be intently combined with clinical practice in order to promote rationale usage of antibiotics, effectively fight against infection and at the same time avoid widely spread of resistant organisms. The detection rate of fungi in our department was higher than that reported by other hospitals which needs attention.

【Key words】 lung cancer; sputum culture; pathogen; drug resistance

肺癌为目前临床发病率和病死率最高的恶性肿瘤, 其中肺部感染是导致肺癌患者死亡的主要原因^[1]。支气管堵塞、肿瘤出血、放化疗及全身免疫力降低等易导致肺部感染, 且以细菌感染为主, 可合并混合感染, 从而影响抗肿瘤治疗效果, 缩短患者生存期^[2-3]。为分析肺癌并发肺部感染的临床特征及指导临

床抗感染治疗, 对第二炮兵总医院肿瘤科近 3 年 1 070 例肺癌病例中分离的 564 株致病菌谱及药物敏感性进行分析, 以期能为临床抗菌药物合理应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 标本来源 2011 年 1 月至 2013 年 12 月于第二炮兵总医

作者简介: 林小华, 男, 主治医师, 在读硕士研究生, 主要从事临床肿瘤综合治疗工作。

△ 通讯作者, E-mail: 22398930@qq.com。

院住院的肺癌伴肺部感染患者合格痰标本分离培养得到细菌 316 株,真菌 248 株。其中 2011 年分离培养细菌 96 株,真菌 56 株;2012 年分离培养细菌 99 株,真菌 98 株;2013 年分离培养细菌 121 株,真菌 94 株。

1.2 标本采集 晨起生理盐水漱口,深咳留下呼吸道痰液于无菌集痰器,其中包括部分重症患者标本为经纤维支气管镜肺泡灌洗留取。

1.3 细菌培养及药敏试验 标本立即送检涂片,以镜检白细胞/上皮细胞大于 2.5 为合格痰液判断标准,合格痰液接种至普通及特殊培养基进行细菌培养,培养阳性的优势菌进行分离及生化鉴定。菌株鉴定及药敏试验采用法国生物梅里埃公司 VITEK-2 微生物鉴定及药敏测试系统进行全自动分析。药敏试验结果分析参照美国临床和实验室标准化委员会(NCCLS)2013 年药敏折点。大肠埃希菌(ATCC25922)、肺炎克雷伯菌(ATCC700603)作为菌株鉴定及药敏试验的质控菌株。

2 结 果

2.1 病原菌分布特征 564 株阳性标本中,革兰阴性菌检出率最高,其次为真菌,革兰阳性菌检出率最低。各类目下检出的各种不同的细菌或真菌的构成比见表 1。

表 1 痰培养检出病原菌分布情况

病原菌	<i>n</i>	%
革兰阴性菌	266	47.16
铜绿假单胞菌	69	12.23
肺炎克雷伯菌	58	10.28
大肠埃希菌	57	10.11
鲍曼不动杆菌	28	4.96
阴沟肠杆菌	21	3.72
嗜麦芽假单胞菌	15	2.66
其他革兰阴性菌	18	3.19
革兰阳性菌	50	8.87
金黄色葡萄球菌	22	3.90
溶血葡萄球菌	9	1.60
屎肠球菌(D 群)	7	1.24
头状葡萄球菌	4	0.71
表皮葡萄球菌	3	0.53
粪肠球菌(D 群)	3	0.53
人葡萄球菌	2	0.35
真菌	248	43.97
白色念珠菌	175	31.04
热带念珠菌	25	4.43
光滑念珠菌	24	4.26
近平滑念珠菌	17	3.01
克柔念珠菌	7	1.24
合计	564	100.00

注:其他菌株包括黏质沙雷菌 4 株,普通变形菌 4 株,植生拉瓦尔菌 2 株,食酸丛毛单胞菌 1 株,木糖氧化产碱杆菌 1 株,克氏柠檬酸菌 2 株,弗氏柠檬酸杆菌 1 株,抗坏血酸克吕沃菌 1 株,产酸克雷伯菌 1 株,戴氏西地西菌 1 株。

2.2 痰培养细菌及真菌耐药特征分析 痰培养分离的革兰阴性细菌中,前五位分别为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、阴沟肠杆菌。这些菌对常用抗菌药物的耐药性均不容乐观。铜绿假单胞菌对阿米卡星、左氧氟沙星及哌拉西林/他唑巴坦、环丙沙星的耐药率均较低(4.35%~13.04%),提示这些药物对于铜绿假单胞菌感染仍为可选药物。对于其他常见 15 种药物耐药率均在 20.00%以上,尤其值得指出的是检出的铜绿假单胞菌对于青霉素类药物、头孢菌素类药物(除头孢他啶和头孢曲松)及磺胺类药物的耐药率均高达 70.00%以上(79.71%~92.75%),表明这类药物单独应用对于治疗铜绿假单胞菌感染效果差。

肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌由于均属于肠杆菌科细菌,在耐药谱上有相似性。这三种菌对碳青霉烯类抗菌药物亚胺培南、美罗培南的耐药率为 0.00%,提示碳青霉烯类抗菌药物对这三种菌治疗效果好。阴沟肠杆菌对喹诺酮类药物环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率为 0.00%,提示其治疗效果好。肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌对头霉素类抗菌药物头孢替坦、哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星耐药率较低(1.72%~15.52%),提示这些药物对于肺炎克雷伯菌的治疗效果可能较好。该菌对青霉素类抗菌药物氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林耐药率均较高(51.72%~96.55%),提示单独使用效果不佳,但值得指出的是哌拉西林加酶抑制剂他唑巴坦能有效控制耐药菌,使其对哌拉西林耐药率从 89.66%降至 3.45%,鉴于他唑巴坦是不可逆性竞争性 β-内酰胺酶抑制剂,提示医院流行的肺炎克雷伯菌对哌拉西林的耐药可能因为产某种 β-内酰胺酶,需要做进一步的耐药酶基因水平的检测。

非发酵菌鲍曼不动杆菌对药物的耐药有其自身的特点,对于氨苄西林、呋喃妥因、头孢唑林(一代头孢菌素)和头孢替坦(头霉素类)的耐药率为 100.00%,对于头孢呋辛(二代头孢菌素)的耐药率为 96.43%。舒巴坦与氨苄西林联合使用使鲍曼不动杆菌对氨苄西林的耐药率从 100.00%下降到 28.57%,提示舒巴坦可能对于鲍曼不动杆菌产生的耐药酶活性有抑制作用。他唑巴坦与哌拉西林联合使用对于哌拉西林的耐药率没有明显变化,提示他唑巴坦对于鲍曼不动杆菌产的耐药酶没有明显抑制作用。除此之外,鲍曼不动杆菌对于头孢曲松/头孢他啶(三代头孢菌素)、头孢匹肟(四代头孢菌素)、碳青霉烯类、氨基糖苷类抗菌药物、喹诺酮类及磺胺类抗菌药物的耐药率分布在 17.85%~28.57%,见表 2。提示这些种类的抗菌药物对于鲍曼不动杆菌感染仍有一定程度的治疗效果。

与革兰阴性菌相比,革兰阳性菌的分离率不高,仅占 8.87%,见表 3。从表 3 的整体情况分析,利奈唑胺、替加环素对于各种阳性菌效果好,没有耐药株出现。除此之外,仅 1 株屎肠球菌对万古霉素耐药,喹诺普丁/达福普丁对于粪肠球菌以外的阳性菌效果好,未分离到耐药株。呋喃妥因对于屎肠球菌以外的阳性菌效果好。上述药物可能在阳性菌感染治疗方面存在优势。除此之外,分离到有三种或三种以上菌种对于环丙沙星、红霉素、左氧氟沙星、苯唑西林、青霉素耐药率为 100.00%,提示这些药物在治疗阳性菌感染方面效果不佳。

对于真菌而言,分离到的五种真菌对于常见的五种抗真菌药物的敏感性均高,克柔念珠菌对抗真菌药物表现得更为耐

药。7 株克柔念珠菌中有 1 株对氟胞嘧啶耐药,2 株对伊曲康唑耐药,1 株对伏立康唑耐药。除此之外,其他菌株对于其他抗真菌药物均敏感。值得指出的是,24 株光滑念珠菌中有 20 株对于氟康唑和伊曲康唑中介,中介率 83. 33%,提示菌株在

抗真菌药物的选择压力下有发展为对这两种药耐药的趋势。白色念珠菌在真菌分离中的比例仍占主导地位,乐观的是,其对抗真菌药物的敏感性仍然是很好的,没有检出耐药株。

表 2 痰培养分离的主要革兰阴性菌对 19 种常见抗菌药物的耐药情况[n(%)]

抗菌药物	铜绿假单胞菌 (n=69)	肺炎克雷伯菌 (n=58)	大肠埃希菌 (n=57)	鲍曼不动杆菌 (n=28)	阴沟肠杆菌 (n=21)
氨苄西林	58(84. 06)	56(96. 55)	49(85. 96)	28(100. 00)	17(80. 95)
氨苄西林/舒巴坦	57(82. 61)	30(51. 72)	39(68. 42)	8(28. 57)	17(80. 95)
哌拉西林	15(21. 74)	52(89. 66)	38(66. 67)	7(25. 00)	3(14. 28)
哌拉西林/他唑巴坦	8(11. 59)	2(3. 45)	0(0. 00)	7(25. 00)	0(0. 00)
头孢唑啉	55(79. 71)	31(53. 45)	45(78. 95)	28(100. 00)	17(80. 95)
头孢替坦	55(79. 71)	1(1. 72)	2(3. 51)	28(100. 00)	17(80. 95)
头孢呋辛	59(85. 51)	26(44. 83)	44(77. 19)	27(96. 43)	11(52. 38)
头孢曲松	64(92. 75)	30(51. 72)	44(77. 19)	7(25. 00)	5(23. 81)
头孢他啶	17(24. 64)	22(37. 93)	33(57. 89)	7(25. 00)	1(4. 76)
头孢匹肟	15(21. 74)	19(32. 76)	33(57. 89)	7(25. 00)	1(4. 76)
呋喃妥因	55(79. 71)	19(32. 76)	2(3. 51)	28(100. 00)	5(23. 81)
亚胺培南	15(21. 74)	0(0. 00)	0(0. 00)	7(25. 00)	0(0. 00)
美罗培南	20(28. 99)	0(0. 00)	0(0. 00)	7(25. 00)	0(0. 00)
庆大霉素	21(30. 43)	22(37. 93)	37(64. 91)	7(25. 00)	5(23. 81)
阿米卡星	3(4. 35)	13(22. 41)	0(0. 00)	5(17. 86)	2(9. 52)
妥布霉素	17(24. 64)	17(29. 31)	19(33. 33)	7(25. 00)	4(19. 05)
环丙沙星	9(13. 04)	14(24. 14)	47(82. 46)	7(25. 00)	0(0. 00)
左氧氟沙星	6(8. 70)	9(15. 52)	37(64. 91)	7(25. 00)	0(0. 00)
复方磺胺甲噁唑	61(88. 41)	22(37. 93)	31(54. 38)	8(28. 57)	5(23. 84)

表 3 痰培养分离的主要革兰阳性菌对 16 种常见抗菌药物的耐药情况[n(%)]

抗菌药物	金黄色葡萄球菌 (n=22)	溶血葡萄球菌 (n=9)	尿肠球菌 (n=7)	头状葡萄球菌 (n=4)	表皮葡萄球菌 (n=3)	粪肠球菌 (n=3)	人葡萄球菌 (n=2)
环丙沙星	11(50. 00)	9(100. 00)	7(100. 00)	4(100. 00)	3(100. 00)	2(66. 67)	2(100. 00)
克林霉素	14(63. 64)	1(11. 11)	0(0. 00)	4(100. 00)	1(33. 33)	0(0. 00)	0(0. 00)
红霉素	15(68. 18)	9(100. 00)	7(100. 00)	4(100. 00)	1(33. 33)	2(66. 67)	2(100. 00)
呋喃妥因	0(0. 00)	0(0. 00)	2(28. 57)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)
庆大霉素	10(45. 45)	9(100. 00)	7(100. 00)	1(25. 00)	2(66. 67)	0(0. 00)	0(0. 00)
左氧氟沙星	7(31. 82)	9(100. 00)	7(100. 00)	2(50. 00)	2(66. 67)	2(66. 67)	2(100. 00)
利奈唑胺	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)
莫西沙星	4(18. 18)	8(88. 89)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	2(100. 00)
苯唑西林	7(31. 82)	9(100. 00)	0(0. 00)	4(100. 00)	3(100. 00)	0(0. 00)	2(100. 00)
青霉素	17(77. 27)	9(100. 00)	7(100. 00)	4(100. 00)	3(100. 00)	2(66. 67)	2(100. 00)
利福平	1(4. 55)	1(11. 11)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	2(100. 00)
四环素	6(27. 27)	0(0. 00)	3(42. 86)	0(0. 00)	1(33. 33)	2(66. 67)	0(0. 00)
替加环素	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)
复方磺胺甲噁唑	2(9. 09)	2(22. 22)	0(0. 00)	0(0. 00)	3(100. 00)	0(0. 00)	2(100. 00)
喹诺普丁/达福普丁	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	3(100. 00)	0(0. 00)
万古霉素	0(0. 00)	0(0. 00)	1(14. 29)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)

表 4 痰培养真菌对常见药物的耐药情况[n(%)]

抗真菌药物	白色念珠菌(n=175)		热带念珠菌(n=25)		光滑念珠菌(n=24)		近平滑念珠菌(n=17)		克柔念珠菌(n=7)	
	耐药(n)	耐药(%)	耐药(n)	耐药(%)	耐药(n)	耐药(%)	耐药(n)	耐药(%)	耐药(n)	耐药(%)
氟胞嘧啶	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1(5*)	14.29(71.42*)
氟康唑	0	0.00	0	0.00	0(20*)	0(83.33*)	0	0.00	6	85.71
伊曲康唑	0	0.00	0(2*)	0.00(8*)	0(20*)	0(83.33*)	0	0.00	2(5*)	28.57(71.42*)
两性霉素 B	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
伏立康唑	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	14.29

注：* 表示耐药水平处于中介的耐药株数或者耐药率。

3 讨 论

肺癌患者 1 070 例中,痰培养阳性患者 564 例,阳性率 52.71%,说明肺癌容易伴发感染。而耐药菌的感染极大地增加了感染的治疗难度,使患者生活质量下降,病程延长,影响患者预后,成为临床医生棘手的问题。从痰培养病原菌检出构成比分析,本院肿瘤科与国内其他地区医院不同科室报道的数据相比较,革兰阴性菌的检出率最高是共同点,不同点在于真菌的检出率(43.97%)明显高于其他医院,而革兰阳性菌的检出率(8.87%)相对较低。莆田地区某医院重症监护病房(ICU)2012 年分离的痰标本革兰阴性菌占 70.44%,阳性菌占 16.52%,真菌占 13.14%^[4]。上海某医院统计的肺癌伴肺炎患者的相关数据为革兰阴性菌 64.5%,阳性菌 26.3%,真菌 9.2%^[5]。但就革兰阴性菌构成比分析,本院铜绿假单胞菌在阴性菌中检出率最高(12.23%),与莆田地区某医院一致,湖北地区某医院阴性菌中大肠埃希菌检出率最高,另有肺炎克雷伯菌检出率最高的报道^[6]。革兰阳性菌和真菌中金黄色葡萄球菌和白色念珠菌分别是检出率最高的菌属,与国内其他地方文献报道一致^[7-9]。

本研究中,真菌的检出率高于国内其他医院提供的数据,其原因可能是:(1)肿瘤患者大多数都有手术、放化疗等医疗干预史,导致粒细胞缺乏、重度贫血等,使机体免疫力降低,易于感染真菌。(2)肿瘤患者一旦发生感染,往往使用广谱抗菌药物,其长时间使用容易引起菌群失调,促进真菌繁殖,易于发生真菌感染^[10]。国内有文献报道,真菌感染在院内感染中比例呈上升趋势,应引起足够重视,因为治疗真菌感染可选择药物较少,且对一种抗真菌药物耐药极有可能对其他抗真菌药物产生交叉耐药,从而加大治疗难度^[11]。

本文对于近 3 年本科肺癌伴发感染的患者的病原菌谱及耐药特征分析仍可为感染患者的治疗用药选择方面提供参考。分离的革兰阴性菌对于碳青霉烯类药物亚胺培南、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星等药物的耐药率总体偏低,提示这些药物治疗效果好。选择其他药物需谨慎,可能单用效果不好或者需要联合用药以加强疗效。革兰阳性菌对于利奈唑胺、替加环素、万古霉素耐药,喹诺普丁/达福普丁、呋喃妥因的耐药率总体偏低,提示这些药物对于阳性菌效果相对好。对于真菌感染,鉴于分离的耐药株较少,目前常用的药物均效果好。除了考虑菌株的耐药性外,抗菌药物的选择还需要密切临床实际,如对药物不良反应严重的患者脏器功能,抗菌药物的代谢

分布及感染发生的部位。

肺癌伴肺部感染的发病率高,如何有效应对感染,同时减少耐药病原菌在院内的播散,需要临床、检验、防染等科室加强协作。临床医生需要密切关注患者病情,注意有无合并感染危险因素,严格遵守无菌操作和消毒隔离制度,及时取样送检标本,根据药敏结果及时调整抗菌药物。同时,防染科应该定期对一段时间内的微生物检验结果汇总,并对耐药趋势作出预测反馈给临床医生。

参考文献

[1] 要国华,彭玉娜,谭获,等.晚期肺癌合并肺部感染的临床研究[J].临床肺科杂志,2013,18(5):798-800.

[2] Kohno S,Koga H,Oka M,et al.The pattern of respiratory infection in patients with lung cancer[J].Tohoku J Exp Med,1994,173(4):405-411.

[3] 陈吉泉,修清玉,沈策,等.肺癌患者伴下呼吸道感染时细菌学与临床研究[J].第二军医大学学报,2000,21(8):774-777.

[4] 林建阳,陈春莺,杨晓敏,等.我院 ICU 痰培养病原菌分布及耐药性分析[J].泰山医学院学报,2014,35(1):45-47.

[5] 艾华,唐洁,张云娇,等.肺癌患者伴肺炎的病原学与临床研究[J].中华医院感染学杂志,2008,18(1):124-126.

[6] 郑曦.肿瘤患者痰培养分离的革兰阴性杆菌临床分布及耐药性分析[J].临床血液学杂志,2014,27(2):112-114.

[7] 杨茁,孙莉,任小平,等.肺癌下呼吸道感染痰培养与药敏结果分析[J].陕西肿瘤医学,2002,10(4):284-285.

[8] 柳市英,陈艳宁,孙冬梅.肺癌合并肺感染致病菌耐药分析[J].实用肿瘤学杂志,2000,14(3):229-230.

[9] 冉启志,吴绍勇,殷文容.肺癌并发医院内深部真菌感染临床分析[J].四川省卫生管理干部学院学报,2001,20(4):263-264.

[10] 林之光,陈波斌,许小平,等.院内真菌感染的临床特征及相关因素的研究[J].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(2):439-444.

[11] 王彦,黄海,李健峰,等.真菌耐药的研究进展[J].药学服务与研究,2009,9(3):166-169.