

• 论 著 •

肺癌患者化疗后肺部感染病原菌分布与耐药性分析

诸 君¹, 赵丹妹¹, 陈建国², 吴白平²

(1. 江苏省南京市高淳人民医院检验科 211300; 2. 湖南省肿瘤医院检验科, 长沙 410013)

摘要:目的 探讨肺癌患者化疗后肺部感染病原菌的分布与耐药情况。方法 采用回顾性分析, 对 2012 年 9 月至 2015 年 8 月江苏省南京市高淳人民医院 324 例肺癌化疗后合并肺部感染患者分离的 396 株病原菌分布及耐药性进行分析。结果 革兰阴性杆菌的检出率为 70.70%, 以肺炎克雷伯菌为主, 其次是铜绿假单胞菌。革兰阳性球菌的检出率为 15.10%, 以金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌为主。真菌的检出率为 14.10%, 以白色念珠菌为主。药敏结果显示, 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对头孢菌素类、氨苄西林的耐药性较高, 对碳青霉烯类和哌拉西林/他唑巴坦的耐药性较低。铜绿假单胞菌除对碳青霉烯类和哌拉西林/他唑巴坦的耐药性较低外, 对其他抗菌药物耐药性较高。鲍曼不动杆菌对多种抗菌药物耐药。革兰阳性球菌对红霉素、克林霉素等耐药性较高, 未发现耐万古霉素和利奈唑胺的细菌。真菌对抗真菌药敏感度高。结论 肺癌患者化疗后肺部感染的病原菌耐药性较高, 临床应加强抗菌药物的合理使用, 尽早根据药敏结果选择抗菌药物。

关键词:肺癌; 化疗; 感染; 病原菌; 耐药性**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.21.014 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)21-3170-03

Pathogenic bacteria distribution and drug resistance of pulmonary infection after chemotherapy of patients with lung cancer

ZHU Jun¹, ZHAO Danmei¹, CHEN Jianguo², WU Baiping²

(1. Department of Clinical Laboratory, Gaochun People's Hospital, Nanjing, Jiangsu 430100, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Hunan Tumor Hospital, Changsha, Hunan 410013, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the pathogenic bacteria distribution and resistance to antibiotics of lung infection after chemotherapy in patients with lung cancer. **Methods** From September 2012 to August 2015, a total of 396 strains of pathogenic bacteria were separated from 324 cases of pulmonary infection after chemotherapy in patients with lung cancer. Pathogenic bacteria distribution and resistance to antibiotics were detected through retrospective review. **Results** Gram negative bacteria detection rate was 70.70%, mainly by *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. Gram positive cocci detection rate was 15.10%, mainly by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. Fungi detection rate was 14.10%, mainly by *Candida*. Among Gram negative bacteria, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* were both highly resistant to ampicillin and cephalosporin but highly sensitive to meropenem, imipenem and piperacillin/sulbactam. *Pseudomonas aeruginosa* was highly sensitive to meropenem, followed by imipenem and piperacillin/sulbactam but highly resistant to other antibiotic. *Acinetobacter baumannii* was resistant to many antibiotics. Gram positive cocci was highly resistant to erythromycin and clindamycin. The susceptibility of Gram positive cocci to Vancomycin and linezolid were 100.00%. Fungi were almost sensitive to the antifungal agents. **Conclusion** Pulmonary infection after chemotherapy in patients with lung cancer have high drug resistance for pathogenic bacteria. Clinical rational use of antibiotics should be strengthened as soon as possible according to the choice of antibiotic susceptibility of antibiotic use.

Key words: lung cancer; chemotherapy; infection; pathogenic; bacteria resistance

为了解肺癌患者化疗后肺部感染病原菌的分布特点、耐药现状及其趋势, 为临床有效控制感染、合理使用抗菌药物提供治疗依据, 本研究选取 2012 年 9 月至 2015 年 8 月江苏省南京市高淳人民医院肺癌化疗后肺部感染的 324 例患者进行统计, 并对其病原菌分布特点和耐药性进行回顾性分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集江苏省南京市高淳人民医院 2012 年 9 月至 2015 年 8 月住院治疗的肺癌化疗后患者 324 例, 均经病理学或细胞学诊断为肺癌, 按美国癌症联合委员会 (AJCC) 第 7 版的标准 TNM 临床分期为ⅢB 期及Ⅳ期^[1]。根据中华医学会呼吸病学分会有关诊断标准诊断为肺部感染。324 例患者中男 196 例, 女 128 例; 年龄 36~85 岁, 平均 (56.2±9.4) 岁。

1.2 方法 痰标本采集: 患者清晨生理盐水漱口, 咳深部痰留取在无菌痰盒 1 h 内送检。菌种鉴定: 采用全自动微生物鉴定

仪进行细菌检测, 质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC25923、金黄色葡萄球菌 ATCC29213、腐生葡萄球菌 ATCCBA750、铜绿假单胞菌 ATCC27853、白色念珠菌 ATCC10231、肺炎克雷伯菌 ATCC700324。药敏试验: 采用纸片扩散法, 按美国临床实验室标准化委员会 (CLSI) 标准进行药敏判定。

1.3 统计学处理 采用世界卫生组织 WHONET5.6 软件进行数据的统计与分析。

2 结 果

2.1 化疗后肺部感染病原菌分布 324 例患者痰液标本共分离出 396 株病原菌, 其中革兰阴性杆菌 280 株 (70.71%), 革兰阳性球菌 60 株 (15.15%), 真菌 56 株 (14.14%)。分离出的革兰阴性杆菌中, 以肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌所占比例较高。革兰阳性球菌以金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌为主。真菌主要包括白色念珠菌和热带念珠菌。全部患者

中有 72 例为混合感染,其中革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌混合感染 54 例,另外 18 例为细菌感染混合真菌感染。396 株病原菌分布及构成比情况,见表 1。

表 1 化疗后肺部感染病原菌分布

病原菌	株数(<i>n</i>)	构成比(%)
革兰阴性杆菌	280	70.71
肺炎克雷伯菌	138	34.85
铜绿假单胞菌	52	13.13
大肠埃希菌	30	7.58
鲍曼不动杆菌	20	5.08
流感嗜血杆菌	18	4.54
其他	22	5.56
革兰阳性球菌	60	15.15
金黄色葡萄球菌	42	10.61
肺炎链球菌	18	4.54
真菌	56	14.14
白色念珠菌	32	8.08
热带念珠菌	12	3.03
光滑念珠菌	10	2.52
其他念珠菌	2	0.05
合计	396	100.00

2.2 病原菌的耐药性分析

2.2.1 主要革兰阴性杆菌耐药性分析 药敏结果表明,主要革兰阴性杆菌耐药现象普遍存在,肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对头孢菌素类、氨苄西林的耐药率较高,对第 2 代头孢和大多数第 3 代头孢耐药率较高,均大于 50.0%,而对碳青霉烯类和哌拉西林/他唑巴坦的耐药率较低。铜绿假单胞菌除对碳青霉烯类、哌拉西林/他唑巴坦和阿米卡星的耐药率较低外,对其他抗菌药物耐药率均较高。鲍曼不动杆菌对多种抗菌药物耐药。耐药率均大于 50.0%以上。见表 2。

表 2 主要革兰阴性杆菌耐药性分析(%)

抗菌药物	肺炎克雷伯菌	铜绿假单胞菌	大肠埃希菌	鲍曼不动杆菌
氨苄西林	100.0	—	86.7	—
头孢唑啉	62.3	—	90.0	—
头孢呋辛	62.3	—	86.7	—
头孢曲松	57.9	—	66.7	—
头孢替坦	39.8	—	16.7	—
头孢他啶	56.5	51.9	53.3	65.0
头孢吡肟	52.1	50.0	30.0	60.0
氨曲南	52.9	53.8	46.7	—
亚胺培南	14.5	17.3	16.7	55.0
美罗培南	14.5	17.3	16.7	55.0
阿米卡星	7.2	15.4	10.0	60.0
环丙沙星	56.5	55.8	56.7	80.0
左氧氟沙星	53.6	53.8	50.0	80.0
哌拉西林/他唑巴坦	21.0	23.1	16.7	60.0

注:—表示无数据

2.2.2 主要革兰阳性球菌耐药性分析 药敏结果显示,革兰阳性球菌中的金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌对红霉素和克林霉素的耐药率均大于 50.0%。在分离的革兰阳性球菌中,未发现耐万古霉素、利奈唑胺的菌株。见表 3。

表 3 主要革兰阳性球菌耐药性分析(%)

抗菌药物	肺炎链球菌	金黄色葡萄球菌
青霉素	27.7	97.6
红霉素	83.3	66.7
克林霉素	55.5	61.9
环丙沙星	—	35.7
四环素	44.4	26.2
复方新诺明	44.4	19.0
利奈唑胺	0.0	0.0
米诺环素	—	0.0
苯唑西林	—	21.4
头孢西丁	—	21.4
万古霉素	0.0	0.0

注:—表示无数据

2.2.3 主要真菌耐药性分析 真菌对抗真菌药物的耐药率均较低,耐药率均低于 10.0%,未发现对 5-氟胞嘧啶和两性霉素 B 耐药的真菌。见表 4。

表 4 主要真菌耐药性分析(%)

抗菌药物	白色念珠菌	热带念珠菌	光滑念珠菌
5-氟胞嘧啶	0.0	0.0	0.0
伊曲康唑	3.3	8.3	10.0
氟康唑	6.7	8.3	10.0
两性霉素 B	0.0	0.0	0.0
伏立康唑	3.3	8.3	10.0

3 讨 论

肺癌是目前较常见的恶性肿瘤之一,以老年人较常见,大多数有多年吸烟史或合并中重度慢性阻塞性肺疾病等,上述感染危险因素均可导致组织器官发生不同程度的功能性病变,使机体免疫力下降。而放化疗药物在抑制癌细胞扩散的同时,也具有一定的骨髓抑制作用,导致白细胞和中性粒细胞总数下降,使患者变成易感人群,易发生医院感染,甚至危及生命^[2-5]。肿瘤的主要治疗手段是手术切除联合放化疗,因此,研究肺癌患者化疗后肺部感染病原菌分布与耐药性特点十分必要,有助于指导临床合理使用各种抗菌药物,有效控制感染,降低患者病死率。

本研究中,324 例肺癌化疗后肺部感染患者共分离出 396 株病原菌,其中主要为病原菌为革兰阴性杆菌 280 株(70.71%),真菌 56 株(14.14%),革兰阳性球菌 60 株(15.15%),与林建阳等^[6]、都瑾等^[7]报道的数据比较,真菌的检出率更高,而革兰阳性球菌的检出率更低。其原因可能是:(1)手术等侵入性操作过程、放化疗等导致患者粒细胞下降及重度贫血,机体免疫力下降,使患者处于真菌感染的危险状态中;(2)肿瘤患者并发肺部感染时,临床上立即采取广谱、高效抗菌药物,其不规范使用引起菌群移位、失调,极大增加了真菌感染的可能性^[8]。有学者报道,肺癌患者的真菌感染呈明显上升趋势。真菌感染是免疫功能低下患者死亡的原因之一,临床上治疗真菌感染时可供选择的药物不多,抗真菌药物易产生交叉耐药,使治疗难度增加。肺癌患者真菌感染应及时诊断,迅

速使用抗真菌药物,这对减少并发症具有重要意义。

本研究中,肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌 4 种细菌占据了革兰阴性杆菌的绝大部分,其对氨基苄西林类药物和头孢菌素类药物都有较高的耐药性。产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)是革兰阴性杆菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制^[9],产 ESBLs 菌株可通过整合子携带氨基糖苷类耐药基因和喹诺酮类耐药基因,在不同菌株间传播。产 ESBLs 菌株对喹诺酮类和氨基糖苷类抗菌药物耐药率均高于非产 ESBLs 菌株,使产 ESBLs 菌株表现为多重耐药。肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌及大肠埃希菌对亚胺培南、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦和阿米卡星的耐药性均较低,提示上述 4 种抗菌药物可作为治疗的首选药物,但阿米卡星具有氨基糖苷类抗菌药物的耳、肾毒性,临床应慎用此类抗菌药物。鲍曼不动杆菌是医院感染的重要病原菌,该菌对临床常用抗菌药物的耐药率高、耐药机制复杂且存在多种耐药机制。本研究中鲍曼不动杆菌对多种抗菌药物耐药率均在 50.0% 以上,表明鲍曼不动杆菌耐药情况较严重,临床医师应根据药敏结果合理使用抗菌药物。

本研究中,金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌的检出率低于相关报道^[10],其原因可能与不同地区病原菌种类分布、痰标本是否合格及抗菌药物使用种类等因素有关。在分离的革兰阳性球菌中,未发现对利奈唑胺和万古霉素耐药的菌株,提示上述 2 种抗菌药物对于革兰阳性球菌抗菌效果好,可用于对多重耐药的金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌的治疗。

目前,肺癌患者真菌感染呈上升趋势,真菌检出率为 14.10%,以白色念珠菌为主,但非白色念珠菌感染呈逐年增高趋势,可能与肺癌患者化疗后免疫力降低、广谱抗菌药物的广泛使用和放化疗医疗侵入性操作等因素有关。分离的真菌对伊曲康唑、氟康唑和伏立康唑的耐药率均低于 10.0%,未发现对两性霉素 B 和 5-氟胞嘧啶耐药的菌株,提示唑类抗真菌药物可作为酵母样真菌治疗的首选药物。虽然未发现对两性霉素 B 耐药的菌株,但由于两性霉素 B 不良反应大,目前临床趋向于将两性霉素 B 与 5-氟胞嘧啶联合用于真菌感染的治疗^[11-12]。

综上所述,江苏省南京市高淳人民医院肺癌患者化疗后肺部感染的病原菌主要以革兰阴性杆菌为主,真菌的检出率接近革兰阳性球菌的检出率,且大多数细菌呈不同程度的耐药性;检出率为前 5 位的细菌均具有明显多重耐药性,其耐药机制复杂,临床治疗较为困难。在肺癌化疗后,应做好感染预防工作,对可疑感染患者及时做痰培养与药敏试验,根据结果合理应用

抗菌药物,减少耐药株的产生。

参考文献

- [1] Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(7): 1721-1724.
- [2] 杨爱平, 雷和月, 刘军, 等. 恶性肿瘤患者侵袭真菌感染菌种分布及耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(1): 79-81.
- [3] 韦焕瑛, 陈春燕, 杨玲, 等. 肺癌患者化疗期间院内感染的临床特点及危险因素[J]. 医学综述, 2013, 19(9): 3600-3602.
- [4] 李继荣. 肿瘤患者医院感染的病原菌分布及危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(22): 5141-5143.
- [5] 郑微唯, 王加强, 王丹, 等. 恶性肿瘤患者下呼吸道感染主要病原菌分布及危险因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗杂志, 2015, 28(3): 131-134.
- [6] 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): 124-126.
- [7] 都瑾, 程相树, 张祎捷. 肺癌住院患者医院感染病原菌类型及耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2015, 10(9): 837-840.
- [8] 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/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(2): 439-444.
- [9] Giriyaapur RS, Nandihal NW, Krishna BV, et al. Comparison of disc diffusion methods for the detection of extended-spectrum beta lactamase-producing enterobacteriaceae[J]. J Lab Physicians, 2011, 3(1): 33-36.
- [10] 李崇阳, 段忠玉, 杨榆青, 等. 晚期肺癌化疗后肺部感染的病原学分析[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(5): 64-67.
- [11] 孙健莲, 江先海, 肖斌龙, 等. 呼吸系统真菌感染的分布及其耐药性[J]. 现代预防医学杂志, 2014, 41(16): 3047-3048.
- [12] 徐根平. 临床侵袭性真菌分布与耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(8): 1067-1068.

(收稿日期: 2017-05-14 修回日期: 2017-07-25)

(上接第 3169 页)

哈尔滨医药, 2013, 33(4): 271-273.

- [10] 张韵. VEGF、hs-CRP 及 TNF- α 在鉴别肺结核及肺癌胸腔积液的应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(7): 1279-1280.
- [11] Hasibuan FM, Shiratori B, Senoputra MA, et al. Evaluation of matrix-lular proteins in systemic and local immune response to mycobacterium tuberculosis infection[J]. Microbiol Immunol, 2015, 59(10): 623-632.

- [12] Siddiqi UR, Chagan-Yasutan H, Nakajima CA, et al. Distinct clinical features in nontuberculous mycobacterial disease with or without latent tuberculosis infection[J]. Tohoku J Exp Med, 2012, 226(4): 313-319.
- [13] 姜成刚, 韩景景. IL-18 和 IFN- γ 在结核性和恶性胸腔积液鉴别中的临床价值[M]. 吉林医学, 2012, 33(36): 7878-7879.

(收稿日期: 2017-04-22 修回日期: 2017-07-18)