

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.13.023

恶性肿瘤患者肺部感染细菌分布及耐药分析*

张达容¹, 袁 龙², 吕自兰^{1△}

(1. 重庆大学附属肿瘤医院·重庆市肿瘤研究所·重庆市肿瘤医院, 重庆 400030; 2. 重庆医科大学, 重庆 400010)

摘要:目的 分析医院恶性肿瘤并发肺部感染患者的细菌分布及耐药情况,为临床合理使用抗菌药物提供依据。方法 统计、分析医院2016年恶性肿瘤伴肺部感染患者病原菌分布特点及耐药性。结果 共分离出病原菌617株,其中革兰阴性杆菌496株(占80.39%),革兰阳性球菌109株(占17.67%),真菌12株(占1.94%);分离出的前5位病原菌,分别是肺炎克雷伯菌(20.26%)、铜绿假单胞菌(19.77%)、流感嗜血杆菌(19.61%)、金黄色葡萄球菌(9.89%)、肺炎链球菌(6.32%)。肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素敏感;铜绿假单胞菌对氨曲南的耐药率为32.80%,对碳青霉烯类抗生素和头孢他啶等抗生素的敏感性都在85.00%以上;流感嗜血杆菌对除了氨苄西林和复方新诺明外的临床常用抗菌药物都比较敏感。未发现耐万古霉素、替加环素、奎奴普丁/达福普汀、利奈唑胺、利福平的金黄色葡萄球菌菌株和耐万古霉素、利奈唑胺的肺炎链球菌菌株,肺炎链球菌对青霉素的耐药率为5.13%。结论 做好医院耐药性监测,有助于指导临床医生合理选择抗菌药物,可有效减少医院耐药菌株的产生。

关键词:肺部感染;细菌分布;耐药分析;恶性肿瘤

中图分类号:R969.3;R378

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)13-0072-04

Analysis on Bacterial Distribution and Drug Resistance in Patients with Malignant Tumors Complicated with Pulmonary Infection

Zhang Darong¹, Yuan Long², Lü Zilan¹

(1. Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing Cancer Institute, Chongqing Cancer Hospital, Chongqing, China 400030;

2. Chongqing Medical University, Chongqing, China 400010)

Abstract: Objective To analyze the bacterial distribution and drug resistance of patients with malignant tumors complicated with pulmonary infection, and to provide the basis for the rational use of antimicrobial agents. **Methods** The distribution characteristics and drug resistance of pathogens in patients with malignant tumors complicated with pulmonary infection in 2016 were statistically analyzed. **Results** A total of 617 strains of pathogenic bacteria were isolated, including 496 strains (80.39%) of gram-negative bacilli, 109 strains (17.67%) of Gram-positive cocci, 12 strains of fungi (1.94%). The top 5 pathogens were as follows: *Klebsiella pneumoniae* (20.26%), *Pseudomonas aeruginosa* (19.77%), *Haemophilus influenzae* (19.61%), *Staphylococcus aureus* (9.89%), *Streptococcus pneumoniae* (6.32%). *Klebsiella pneumoniae* was sensitive to carbapenem antibiotics. The resistant rate of *Pseudomonas aeruginosa* to aztreonam was 32.80%, the sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to carbapenem antibiotics and ceftazidime and other antibiotics was more than 85.00%. *Haemophilus influenzae* was sensitive to clinically common antimicrobial agents other than amoxicillin and cotrimoxazole. *Staphylococcus aureus* strains resistant to vancomycin, tigecycline, quinupristin/dalfopristin, linezolid, rifampicin and *Streptococcus pneumoniae* resistant strains of vancomycin and linezolid were not found, the resistant rate of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin was 5.13%. **Conclusion** Monitoring of drug resistance might help to guide clinicians to choose antibiotics rationally and effectively reduce the emergence of hospital-resistant strains.

Key words: pulmonary infection; bacterial distribution; drug resistance analysis; malignant tumor

在国外,肿瘤患者引起呼吸道感染的病原微生物主要是肺炎克雷伯菌、 β -溶血链球菌和凝固酶阴性葡萄球菌,而我国主要是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌、念珠菌等^[1-2]。临床应保持对感染的高度怀疑,及时、准确地确定病原微生物并进行药物敏感性试验(简称药敏试验),并根据试验结果合理用药。但临床很多时候并不能及时合理地制订用药方案,为了提高抗感染疗效,往往会选择最新研发、具有超广谱抗菌的药物^[3]。但在病原菌迅速产生

耐药菌株后,后续的治疗也会因此变得更加困难^[4-5]。因此,本研究中通过分析肿瘤医院肺部感染病原菌的细菌分布及耐药情况,总结本院的流行病学资料,对分离出的病原菌的分布及耐药情况进行回顾性分析,为临床合理用药和控制医院感染提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 菌株来源

病原菌均来自肿瘤医院2016年住院肿瘤患者肺部感染送检合格痰标本,剔除同一患者短时间内重复

*基金项目:广西代谢性疾病研究重点实验室开放基金课题项目[2016-181h-03]。

第一作者:张达容,女,主管技师,研究方向为临床微生物学,(电子信箱)zhangdarong1972@126.com。

△通信作者:吕自兰,女,博士研究生,副主任技师,研究方向为分子生物,(电子信箱)lvzilan1985@126.com。

送检分离的重复菌株;患者年龄 16~93 岁,平均 (65±9.1)岁。选择 A 级痰标本(上皮细胞<10 个/LP,白细胞>25 个/LP)进行培养,获得的病原菌结合了细菌与白细胞的相关性(即细菌是否被白细胞吞噬、包裹及伴行)确定。

1.2 试剂

血平板、巧克力平板、麦康凯平板均购自郑州安图生物工程股份有限公司;鉴定和药敏试剂均购自法国生物梅里埃公司;质控菌株包括肺炎克雷伯菌 ATCC700603,铜绿假单胞菌 ATCC27853,流感嗜血菌 ATCC49247,大肠埃希菌 ATCC25922,金黄色葡萄球菌 ATCC25923 及肺炎链球菌 ATCC49619。

1.3 菌株鉴定及药敏试验

应用 VITEK2 compact 全自动微生物鉴定/药敏分析系统(法国生物梅里埃公司)鉴定到种,药敏试验采用微量琼脂稀释法测定微生物对药物的最低抑菌浓度(MIC);对各种耐药表型如中低度耐药株,延迟表达耐药的菌株及多重耐药的菌株作 E-test 复核。试验方法、判读标准和质控要求均遵循 CLSI-2017 年版本规定。

1.4 统计学处理

使用 WHONET 5.5 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 病原菌分布

共分离出病原菌 617 株,其中革兰阴性杆菌 496 株,占 80.39%;革兰阳性球菌 109 株,占 17.67%,真菌 12 株,占 1.94%。详见表 1。我院以革兰阴性菌感染为主;真菌感染较少,主要是白色念珠菌和热带念珠菌。

2.2 耐药情况

对前 5 位病原菌作耐药分析,详见表 2 和表 3。超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)阳性菌 36 株,其中肺炎克雷伯菌 20 株,检出率为 16.00%(20/125);大肠杆菌 16 株,检出率为 48.48%(16/33)。可见,产 ESBLs 的大肠杆菌比肺炎克雷伯菌比例高,因此临床如果对此类患者使用第 3 代头孢类抗生素时需及时检测细菌药物敏感性是否产生变化,以便及时调整抗生素。我院真菌感染主要是白色念珠菌和热带念珠菌,由于样本数量太少,未对真菌作耐药分析。

2.3 流感嗜血杆菌在各科室分布情况

本院流感嗜血杆菌检出率最高的是肿瘤放疗科,达 52.89%(见表 4),表明本院应加强放疗科患者的护理,减少患者的流动性,从而减少流感嗜血杆菌的感染率。

3 讨论

本研究结果显示,恶性肿瘤患者肺部感染革兰阴性杆菌占比为 80.39%,高于文献[6-8]报道的 64.6%,72.2% 和 60.76%,表明患者生活的地域、习惯或医院

表 1 病原菌分布及构成比

病原菌	株数	构成比(%)
革兰阴性杆菌	496	80.39
肺炎克雷伯菌	125	20.26
铜绿假单胞菌	122	19.77
流感嗜血杆菌	121	19.61
大肠埃希菌	33	5.35
鲍曼不动杆菌	31	5.02
卡他莫拉菌	25	4.05
嗜麦芽窄食单胞菌	21	3.40
阴沟肠杆菌	18	2.92
革兰阳性球菌	109	17.67
金黄色葡萄球菌	61	9.89
肺炎链球菌	39	6.32
其他	9	1.46
真菌	12	1.94
白色念珠菌	9	1.46
热带念珠菌	3	0.48
合计	617	100.00

表 2 主要革兰阴性杆菌对常用抗菌药物的耐药率

抗菌药物	肺炎克雷伯菌 (n=125)		铜绿假单胞菌 (n=122)		流感嗜血杆菌 (n=121)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
氨苄西林	-	-	-	-	43	35.54
氨苄西林舒巴坦	33	26.40	-	-	21	17.36
哌拉西林他唑巴坦	6	4.80	7	5.74	-	-
头孢唑林	125	100.00	-	-	-	-
头孢他啶	12	9.60	18	14.75	0	0
头孢曲松	25	20.00	-	-	-	-
头孢吡肟	3	2.40	12	9.84	-	-
头孢替坦	4	3.20	-	-	-	-
氨曲南	10	8.00	40	32.80	0	0
美洛培南	-	-	0	0	0	0
厄他培南	0	0	-	-	-	-
亚胺培南	0	0	10	8.20	-	-
阿奇霉素	-	-	-	-	0	0
庆大霉素	13	10.40	7	5.74	-	-
妥布霉素	5	4.00	4	3.28	-	-
阿米卡星	0	0	2	1.64	-	-
环丙沙星	11	8.80	5	4.10	2	1.65
左氧氟沙星	10	8.00	4	3.28	3	2.48
复方新诺明	18	14.40	-	-	55	45.45

注:“-”表示天然耐药或者未对该菌开展该药物的药敏试验。

环境差异都会导致病原菌的分布不同。本院流感嗜血杆菌的检出率较高,取代了杨妮珍等^[9]报道的湖北地区肿瘤患者肺部感染鲍曼不动杆菌的位置。本院流感嗜血杆菌标本来源主要是肿瘤放射治疗科的患者,占比为 52.89%。分析原因可能是,肿瘤放疗科的患者相较于其

表3 主要革兰阳性球菌对常用抗菌药物的耐药率

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(n=61)		肺炎链球菌(n=39)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
青霉素	57	93.44	2	5.13
四环素	16	26.23	32	82.05
克林霉素	30	49.18	39	100.00
红霉素	32	52.46	39	100.00
万古霉素	0	0	0	0
替加环素	0	0	-	-
庆大霉素	7	11.47	-	-
苯唑西林	11	18.03	-	-
环丙沙星	9	14.75	-	-
左旋氧氟沙星	9	14.75	-	-
莫西沙星	8	13.11	-	-
奎奴普丁达福普汀	0	0	-	-
复方新诺明	18	29.51	29	74.36
利奈唑胺	0	0	0	0
利福平	0	0	3	7.69
头孢呋辛	-	-	21	53.85
头孢曲松	-	-	8	20.51
美洛培南	-	-	8	20.51
阿莫西林	-	-	6	15.38

注:“-”表示未对该菌开展该药物的药敏试验。

表4 流感嗜血杆菌各科室病原菌分布情况

科室	株数	比例(%)
肿瘤放疗科	64	52.89
肿瘤内科	27	22.31
中医肿瘤科	16	13.22
血液肿瘤科	11	9.09
胸外科	3	2.48

他科室的患者具有较高程度的流动性,部分患者未住院进行放疗。患者此时由于刚接受化疗,服用化疗药物和接收物理射线照射,免疫系统遭到破坏,特别容易受到细菌的侵袭感染。本院真菌感染较少,主要是白色念珠菌和热带念珠菌,与杨爱平等^[10]报道的一致。

在本院肠杆菌科细菌引起的感染中,肺炎克雷伯菌检出率最高。本院该菌对第3代头孢菌素的耐药率均低于20%,低于文献[6-8]报道的青岛地区肿瘤患者感染肺炎克雷伯菌对第3代头孢菌素的耐药率;肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物如厄他培南、亚胺培南表现敏感,未分离出其耐药菌株,同时阿米卡星对肺炎克雷伯菌也显示了良好的活性。在非发酵菌引起的感染中以铜绿假单胞菌为主,与王怡云等^[11]报道一致。在统计的药敏试验结果中,耐碳青霉烯的铜绿假单胞菌为8.20%,对头孢他啶的敏感性也较高。除肠杆菌科和非发酵菌外的革兰阴性菌以流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌

为主,头孢曲松、左旋氧氟沙星、环丙沙星、氨曲南、阿奇霉素对流感嗜血杆菌都具有良好的抗菌活性,在药敏试验中未发现其耐药菌株。

革兰阳性球菌引起的感染中以金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌为主,葡萄球菌中耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌检出率为18.03%,远低于叶彩玲等^[12]报道的肿瘤患者中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率(60%)。从药敏试验结果看,很多对金黄色葡萄球菌具有良好抗菌活性的药物都对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌表现不佳。本院的统计结果中未发现耐万古霉素、替加环素的金黄色葡萄球菌菌株,与文献[13-14]报道一致。肺炎链球菌对青霉素的敏感性较好,对克林霉素、红霉素、四环素和复方新诺明的耐药率都超过70%,甚至红霉素和克林霉素的耐药率都达到了100%。肺炎链球菌对红霉素和克林霉素耐药率处于较高水平,这一情况应引起临床的高度重视,治疗过程中要按照微生物室的药敏试验结果及时调整抗菌药物,避免因抗菌药物的滥用而产生耐药菌株。我院特殊耐药病原菌如亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌的检出率为20.00%,亚胺培南耐药肺炎克雷伯菌为0,说明本院在特殊病原菌抗菌药物应用监测方面取得了一定成效。

抗菌药物的滥用和误用导致临床耐药水平的提高,根据常见病原体的数据,据估计,如果没有适当行动计划,到2050年,高度或完全耐药菌感染的死亡人数可能每年增加1000万人,累计成本为全球经济产值100万亿美元^[15]。在全球化的时代,抗菌药物耐药性是一个复杂的国际问题,需要多部门的共同努力。微生物室检验师、临床医生和医院感染管理科在工作中要更重视这一问题。临床医生除了要了解临床常见感染细菌的临床症状和耐药情况,熟悉各个病房内感染细菌分布情况外,还要明白肿瘤患者由于免疫力低下等特点,应根据感染患者被检菌药敏试验结果选择治疗药物,在未获得药敏试验结果前,可根据经验选择药物,但药敏试验结果与经验用药不符应尽早更改;另外,尽量选择对病原菌有效的窄谱抗菌素,广谱药不可长期使用,也不可多种药物同时使用,以免杀灭体内正常菌导致菌群失调,诱发二重感染。微生物室检验人员也要提高自己的工作素养水平,提高了工作能力,才能作出正确的报告,给临床提供用药依据。微生物室更应优化细菌鉴定和报告流程,重视检验标本涂片等前处理过程;通过抗感染早期就准确地用药,抗感染过程中联合交替用药,做好多重耐药性检测和抗菌药物检测等工作,避免新的耐药菌株的产生。

参考文献:

- [1] Ashour HM, El-Sharif A. Species distribution and antimicrobial susceptibility of gram-negative aerobic bacteria in hospitalized cancer patients[J]. Journal of Translational Medicine, 2009, 7(1):