

• 论 著 •

肺癌患者并发非发酵菌肺部感染的病原菌分布与耐药性分析

陈灿锋, 梁有卓[△], 周 伟, 冯维波, 郑少宝, 李灵光
(广东省深圳市宝安区中心医院检验科, 广东深圳 518102)

摘 要:目的 分析肺癌患者并发非发酵菌肺部感染的病原菌分布及耐药特征, 为临床医师预防感染, 合理选用抗菌药物提供依据。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月至 2015 年 7 月该院肺癌患者临床送检的呼吸道标本, 检出的病原菌采用法国生物梅里埃公司 Vitek2-Compact 鉴定仪进行鉴定, 药敏试验用纸片扩散(K-B)法, 按美国临床和实验室标准化协会(CLSI)标准判定药敏试验结果, 采用 Whonet 5.6 软件进行数据统计分析。**结果** 176 株非发酵菌主要来自痰液, 占 80.1%, 以铜绿假单胞菌检出率最高, 占 48.2%, 其次是鲍氏不动杆菌和嗜麦芽寡养单胞菌, 分别为 32.4%、16.5%; 药敏试验表明非发酵菌对抗菌药物具有不同程度耐药甚至多重耐药, 其中铜绿假单胞菌对阿米卡星、妥布霉素及头孢哌酮/舒巴坦, 鲍氏不动杆菌对阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦, 嗜麦芽寡养单胞菌对米诺环素、复方磺胺甲噁唑和头孢哌酮/舒巴坦, 耐药率均小于 30.0%, 对其余抗菌药物的耐药率大于 30.0%。**结论** 非发酵菌是医院感染常见病原菌, 从该院肺癌并发肺部感染患者中分离出的非发酵菌对常用抗菌药物耐药情况严重, 临床应加强病原菌及耐药性监测, 治疗该类细菌感染首选头孢哌酮/舒巴坦。

关键词: 肺癌; 肺部感染; 非发酵菌; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.24.030

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)24-3578-03

Analysis of pathogen distribution and drug resistance in patients with lung cancer complicating non-fermentative bacteria lung infection

Chen Canfeng, Liang Youzhuo[△], Zhou Wei, Feng Weibo, Zheng Shaobao, Li Lingguang

(Department of Clinical Laboratory, Baoan District Central Hospital, Shenzhen, Guangdong 518102, China)

Abstract: **Objective** To analyze the pathogen distribution and drug-resistance characteristics in the patients with lung cancer complicating non-fermentative bacteria lung infection to provide the basis for clinicians to prevent infection and rationally use anti-bacterial drugs. **Methods** The clinically submitted respiratory tract specimens in the patients with lung cancer in our hospital from January 2009 to July 2015 were retrospectively analyzed. The isolated pathogenic bacteria were identified by adopting the France Bio-plum-Egyptian company Vitek2-Compact identification instrument, the drug sensitivity test was conducted by using the K-B disk diffusion method. The statistical analysis of data was performed by adopting the WHONET 5.6 software. **Results** 176 strains of non-fermentative bacteria mainly came from sputum, accounting for 80.1%, the detection rate of *Pseudomonas aeruginosa* was highest, accounting for 48.2%, followed by *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*, accounting for 32.4% and 16.5% respectively; the drug susceptibility test results showed that non-fermentative bacteria had different degrees of resistance to antibacterial drugs or even multiple drug resistance, in which the resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to amikacin, tobramycin and cefoperazone/sulbactam, the resistance of *Acinetobacter baumannii* to amikacin, cefoperazone/sulbactam and the resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* to minocycline, cotrimoxazole and cefoperazone/sulbactam were less than 30.0%, which to other anti-bacterial drugs were more than 30.0%. **Conclusion** Non-fermentative bacteria are common pathogenic bacteria in hospital infection, non-fermentative bacteria isolated from the patients with lung cancer complicating pulmonary infection have serious resistance to commonly used antibacterial drugs, therefore clinic should strengthen the monitoring of pathogenic bacteria and drug resistance. Cefoperazone/sulbactam is the first choice for treating these bacterial infections.

Key words: lung cancer; lung infections; non-fermentative bacteria; drug resistance

非发酵菌为革兰阴性菌, 广泛存在于自然界中, 为条件致病菌, 当人体免疫力下降时常可引起各种感染, 如肺部感染^[1]。肺癌是临床常见的恶性肿瘤, 由于机体免疫力低下, 加上手术中需要呼吸机、气管插管等辅助呼吸, 术后还需要放疗、化疗进行补充治疗, 是条件致病菌感染的高危人群, 较易引起肺部感染, 患者大多痰液引流受阻, 并发肺部阻塞, 又将进一步引发肺部的感染, 加速病情的恶化, 这一恶性循环是肺癌患者死亡的独立高危因素^[2]。本研究回顾性分析了 2009 年 1 月至 2015 年 7 月本院肺癌患者并发非发酵菌肺部感染的病原菌分布及耐药特征, 为临床合理选用抗菌药物、有效控制医院感染提供参考依据, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2009 年 1 月至 2015 年 7 月本院住院疑似肺

部感染肺癌患者送检呼吸道标本, 以无菌操作采集患者呼吸道标本中分离的 176 株非发酵菌, 剔除同一患者同一部位分离的相同菌株。所有患者均为临床确诊的肺癌患者, 参照中华人民共和国原卫生部试行的医院感染诊断标准诊断^[3]。

1.2 仪器与试剂 采用法国生物梅里埃 Vitek2-Compact 微生物鉴定仪和 35℃ 恒温培养箱。5% 绵羊血琼脂培养基、水解酪蛋白(M-H)培养基均由郑州安图生物工程股份有限公司提供, 药敏纸片由英国 Oxoid 公司提供。

1.3 细菌鉴定及药敏试验 菌株的分离培养和鉴定严格按《全国临床检验操作规程》进行^[4]。取合格的标本[痰液培养前均进行涂片, 镜检显示每低倍镜(10×10)视野白细胞/上皮细胞大于 25 为合格痰]接种于血平板、巧克力平板, 置 35℃ 培养箱培养 18~24 h 后分离出病原菌, 细菌培养分纯后分别进行

细菌革兰染色、氧化酶试验、O/F 试验、动力试验,然后用 Vitek2-Compact 细菌鉴定仪和 ATB 32GN 鉴定条进行鉴定,鉴定符合率均 90.0%以上,药敏试验采用纸片扩散(K-B)法,严格按照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)^[5]规则和标准进行结果判断。

1.4 质控菌株 大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和铜绿假单胞菌 ATCC27853 购自国家卫生与计划生育委员会临检中心。

1.5 统计学处理 采用世界卫生组织耐药性监测组提供的细菌耐药性软件 Whonet5.6 软件进行药敏试验结果分析。

2 结 果

2.1 标本来源 2009 年 1 月至 2015 年 7 月本院肺癌并发肺部感染患者送检的呼吸道标本中共检出 176 株非发酵菌,检出率最高为痰液标本,占 80.1%;其次为咽拭子和纤支镜,分别占 10.8%和 5.1%。见表 1。

表 1 176 例标本来源构成比

标本类型	例数(n)	构成比(%)
痰液	141	80.1
咽拭子	19	10.8
纤支镜	9	5.1
肺泡灌洗液	7	4.0
合计	176	100.0

2.2 非发酵菌构成比例 176 株非发酵菌以铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽寡养单胞菌为主,分别占 48.2%、32.4%和 16.5%。见表 2。

表 2 176 株非发酵菌细菌类型

细菌类型	菌株数(n)	构成比(%)
铜绿假单胞菌	85	48.2
鲍曼不动杆菌	57	32.4
嗜麦芽寡养单胞	29	16.5
其他非发酵菌	5	2.9
合计	176	100.0

2.3 非发酵菌的耐药率 药敏试验表明 3 种非发酵菌均为多重耐药菌,铜绿假单胞菌对阿米卡星、妥布霉素及头孢哌酮/舒巴坦耐药率最低,分别为 4.7%、21.2%和 22.4%,对其他抗菌药物均有不同程度的耐药;鲍曼不动杆菌对阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦有较低的耐药性,分别为 5.3%、28.1%,对其他抗菌药物的耐药率大于 40%;嗜麦芽寡养单胞对米诺环素、复方磺胺甲噁唑和头孢哌酮/舒巴坦的耐药率最低,分别为 6.9%、13.8%和 20.7%,对亚胺培南的耐药率达 100.0%。见表 3(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

3 讨 论

非发酵菌是一组条件致病菌,广泛存在于水、土壤及医院和环境中,且其营养要求不高,成为引起医院感染的重要条件致病菌。肺部非发酵菌感染是医院常见感染,多发生于免疫功能低下且有严重基础疾病的患者。导致非发酵菌感染的高危因素包括:(1)各种侵入式检查与诊疗;(2)长期、大量、不合理应用广谱抗菌药物,尤其是第三代头孢菌素的应用;(3)免疫抑制剂、糖皮质激素及化疗药物的使用导致机体免疫力下降等^[6]。以上原因使得非发酵菌感染逐年上升,成为医院感染的

主要病原菌。

肺癌患者并发肺部感染比较常见,而非发酵菌感染占有相当大的比例。主要原因可能有:(1)肺癌患者手术前大量使用抗菌药物,特别是三代头孢菌素的应用,破坏了机体内的微生态平衡,免疫抑制剂、抗癌药物、细胞毒药物能迅速抑制骨髓造血功能,使血中白细胞数下降,同时也削弱了机体单核吞噬系统的防御功能,导致菌群失调,发生内源性感染;(2)肺癌患者手术中创伤较大,术中容易对肺叶造成挤压,刺激肺门及支气管,导致患者自主呼吸功能降低,极易引发术后感染;(3)手术后肺部通气量减少,支气管分泌物清除能力减弱,伤口疼痛限制咳嗽咳痰运动及误吸是导致肺部感染的主要原因,术后放、化疗更加重了感染的发生;(4)肺癌患者抗炎因子减少,呼吸道分泌物功能减退,纤毛运动减弱,不能及时排痰等,均增大了感染的概率,免疫功能减低,给非发酵菌入侵提供了机会;(5)听诊器、呼吸机集水瓶及医务人员的手等污染都可能导致交叉感染的发生;(6)医疗器械的污染,肺癌手术患者需要气管插管,其容易损伤口腔黏膜,扰乱口腔内菌群之间的相互平衡,且长时间的纯氧吸入亦可能损伤正常的肺组织,增加肺部感染的机会,发生外源性感染^[7-9]。

本研究结果表明,目前本院肺癌患者并发肺部非发酵菌感染的标本类型主要为痰液,占 80.1%,这可能有以下几方面的因素:(1)非发酵主要定植于口咽部;(2)痰液易于采集,送检方便;(3)肺癌患者呼吸道结构往往伴有一定程度的破坏,进而产生误吸、排痰无力、免疫力低下等症状,气管结构的自净能力明显下降,为非发酵菌等条件致病菌的定植和继发感染提供了条件^[10]。因此,医护人员在对肺癌患者的治疗过程中要做好口腔护理,及时引流排痰,预防口腔细菌的滋生,保持呼吸道通畅。病房要加强卫生管理,经常通风换气并严格执行紫外线消毒。已有感染者用氯己定或 2.5%碳酸氢钠做口腔护理,可有效防止细菌滋生避免下呼吸道感染。

肺癌患者并发肺部感染分离非发酵菌以铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽寡养单胞菌为主,其中铜绿假单胞菌居第一位。药敏结果显示本研究中病例非发酵菌耐药率普遍较高,对喹诺酮类、碳青霉烯类、氨基糖苷类和头孢类等多种抗菌药物具有不同程度的耐药:(1)铜绿假单胞菌对阿米卡星、妥布霉素及头孢哌酮/舒巴坦耐药率最低,分别为 4.7%、21.2%和 22.4%,与阿米卡星、妥布霉素在医院内已停止使用有关,与文献^[1]报道相一致,但由于临床单独应用效果欠佳,建议与头孢菌素类或其他加酶抑制剂的 β-内酰胺类药物联合应用。对其余抗菌药物的耐药率大于 30.0%,其中对复方磺胺甲噁唑、头孢西丁的耐药率最高,达 85.9%,建议临床尽量避免使用该类药物。铜绿假单胞菌的耐药机制主要是获得 β-内酰胺酶,调节增强的泵出及青霉素结合蛋白的改变、膜孔蛋白丢失、脂多糖(LPS)的改变,存在多种外排系统,主动外排泵机制,生物膜的形成等,可减少药物在菌体内的有效浓度,从而产生耐药,造成该菌多重耐药性^[11]。(2)鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物呈普遍高度耐药及多重耐药,对多种抗菌药物天然耐药,其耐药机制主要有外膜蛋白的减少、缺失或突变,耐药酶的产生,药物作用靶位的改变,药物外排泵的形成,整合子等耐药基因转移单元的参与等^[12]。鲍曼不动杆菌对阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦有较低的耐药性,分别为 5.3%、28.1%,因舒巴坦对鲍曼不动杆菌有天然的抗菌活性,头孢哌酮的抗菌活性可被舒巴坦增强,因此头孢哌酮/舒巴坦具有良好的活性,可作为鲍曼不动杆菌感染的首选用药^[13]。对其他抗菌药物的耐药率大于 40%。(3)嗜麦芽寡养单胞除对碳青霉烯类抗菌药物呈天然耐药外,

对氨基糖苷类、头孢菌素类表现出较高的耐药性,但对米诺环素、复方磺胺甲噁唑和头孢哌酮/舒巴坦的耐药率较低,分别为 6.9%、13.8%和 20.7%,与相关文献[6]报道较为一致,可作治疗嗜麦芽寡食单胞菌感染的首选用药。对亚胺培南的耐药率达 100.0%。由于该菌可产生头孢菌素酶、青霉素酶、含锌离子金属 β -内酰胺酶,造成对多种抗菌药物包括亚胺培南天然耐药^[14]。

综上所述,非发酵菌已成为医院内肺部感染的重要病原菌,由于其高度耐药性,临床治疗相当棘手,尤其对于免疫力低下肺癌患者。所以临床上应在患者围手术期采取积极有效的预防措施,对患者进行胸式呼吸训练,术中严格无菌操作,术后采用针对性的护理,严格掌握抗菌药物的使用指征。积极治疗基础疾病,缩短病程,控制侵入性操作指征,提高机体免疫力,不滥用抗菌药物,同时做好院内感染的监测,加强医务人员的手、病区空气及医疗器械的消毒,杜绝病原菌的传播扩散。一旦发生非发酵菌感染,及时采集并送检标本,根据细菌培养鉴定结果和药敏试验结果合理选用抗菌药物治疗。

参考文献

[1] 张文芳,张青,郑珊,等. 肿瘤患者感染非发酵菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(22):5508-5510.
[2] 陈秀花,祝进,陆军. 肺炎克雷伯菌致肺癌患者术后肺部感染的病因与耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志,2015,27(4):467-470.
[3] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志,2001,81(5):314-316.
[4] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[S]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2015:717-734.

(上接第 3577 页)

本研究通过大样本分析发现维生素 D 与 HGB 在儿童 0~<2、4~<6 岁年龄段存在正相关(r 值分别为 0.152、0.203, $P<0.05$),这提示在这两个年龄段儿童维生素 D 缺乏可能影响体内 HGB 生成,导致儿童体内 HGB 水平降低,从而增加儿童贫血的风险,影响生长发育。0~<2 岁年龄段是属于维生素 D 正常组,其与 HGB 的正相关性应该是生理性增多的表现;而 4~<6 岁年龄段为学龄前期,儿童在此阶段生长速度较慢,该年龄段的饮食也是以一般膳食为主,维生素 D 的摄取足够参与的机体发育,其与 HGB 的水平也趋于平衡,所以呈现出正相关的结果;7~<10 岁年龄段为学龄期儿童,尽管研究结果显示该年龄段的维生素 D 水平整体处于相对不足,但与 HGB 水平无相关性,这可能是该年龄段儿童处于体格发育稳步增长期所致,处于学龄期的该组儿童可通过调节饮食和生活习惯、适当地增加户外活动时间及季节性补充维生素 D 来预防儿童贫血的发生,无需采取更多的干预手段。以上研究结果未能就维生素 D 在儿童某些年龄段影响 HGB 水平的具体机制进行深入探讨,但这为中国儿童营养针对性改善提供了新的线索。

参考文献

[1] Lee JA, Hwang JS, Hwang IT, et al. Low vitamin D levels are associated with both iron deficiency and anemia in children and adolescents[J]. Ped hem onc. 2015, 32 (1):99-108.
[2] Yoon JW, Kim SW, Yoo EG, et al. Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in children with iron deficiency anemia[J]. Korean journal of pediatrics, 2012, 55 (2):206-211.
[3] Jackson TC, Krauss MJ, Debaun MR, et al. Vitamin D deficiency

[5] Clinical and Laboratory Standard Institute. M100-S21 Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-eighth edition [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2012.
[6] 冯海翔. 下呼吸道感染非发酵菌的临床分布及耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(4):155-158.
[7] 叶建明, 方兴, 谭海栋. 肺癌患者肺部感染的易感因素与病原菌分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(7):1675-1677.
[8] 唐子平, 陈建飞. 非发酵菌致肺癌患者肺部感染的病原学构成与耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(7):824-827.
[9] 常涛, 张铸. 肺癌患者术后院内肺部感染的相关因素分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2013, 20(2):176-180.
[10] 杨志刚, 马希涛, 雷小莉. 多药耐药非发酵菌的临床分布特点及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(1):25-27.
[11] 刘周, 管世鹤, 惠锦林, 等. 重症监护病房非发酵菌感染分布特点及耐药情况分析[J]. 安徽医学, 2013, 34(6):807-810.
[12] 张秀慧, 胡英华. 肺结核继发非发酵菌感染的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国医师杂志, 2014, 16(4):529-530.
[13] 温国辉. 从 ICU 继发感染者不同标本中分离鲍曼不动杆菌耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(14):2049-2051.
[14] 陈敏纯, 贾艳艳. 非发酵菌感染的耐药机制及抗菌药治疗策略[J]. 中国药师, 2013, 16(8):1248-1250.

(收稿日期:2015-08-08)



and comorbidities in children with sickle cell anemia[J]. Ped hem onc. 2012, 29 (2):261-266.

[4] Ozsoylu S, Aytekin MN. Vitamin D deficiency and anemia[J]. Annals of hematology, 2011, 90 (5):737.
[5] 林涛, 陈焕辉, 陈翔, 等. 2012 年广州地区 25295 名儿童维生素 D 营养状况分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(8):836-839.
[6] 曹雨娜, 张虹. 维生素 D 抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 12(2):129-132.
[7] Scott MG, Gronowski AM, Reid IR, et al. Vitamin D: the more we know, the less we know[J]. Clin chem, 2015, 61 (2):462-465.
[8] Baeke F, Gysemans C, Korf H, et al. Vitamin D insufficiency: implications for the immune system[J]. Pediatric nephrology, 2010, 25 (3):1597-1606.
[9] 张霞娟. 舟山海岛城区 813 例儿童血清 25-羟维生素 D 水平调查分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 7(2):332-333, 335.
[10] 郑樱, 郑明慈. 儿童维生素 D 缺乏的研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(7):546-547.
[11] Sanchez-Hernandez RM, Garcia-Canton C, Lorenzo DL, et al. The specific relationship between vitamin D deficiency and diabetic nephropathy among patients with advanced chronic kidney disease: a cross-sectional study in Gran Canaria[J]. Clin nephrol. 2015, 83 (5):218-224.

(收稿日期:2015-08-22)

