

本文引用: 李明瑛, 王和林, 席秀娥, 等. 复治肺结核继发肺部感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31 (4): 301-303.

【临床研究】

复治肺结核继发肺部感染病原菌分布及耐药性分析

李明瑛¹, 王和林², 席秀娥¹, 崔俊伟³, 王霞¹

(1. 新乡医学院第一附属医院结核内四科, 河南 卫辉 453100; 2. 新乡医学院第一附属医院结核内二科, 河南 卫辉 453100; 3. 新乡医学院第一附属医院结核内一科, 河南 卫辉 453100)

摘要: **目的** 了解复治肺结核患者继发肺部感染的病原菌分布及耐药情况, 为抗菌药物的选择提供依据。**方法** 对 83 例复治肺结核继发肺部感染患者的痰液行痰培养及药物敏感性试验, 分析病原菌的分布情况及耐药情况。**结果** 共培养出病原菌 161 株, 其中细菌 124 株, 真菌 37 株; 革兰阳性球菌 51 株, 对阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、青霉素 G、苯唑西林、四环素的耐药率均高于 85.50%, 对利奈唑胺、替考拉宁的耐药率低于 15.00%, 对亚胺培南、万古霉素的耐药率为 0.00%; 革兰阴性杆菌 73 株, 对头孢唑林、氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、头孢噻肟、环丙沙星、左氧氟沙星、氨曲南的耐药率均高于 81.50%, 除鲍曼不动杆菌外, 对多黏菌素、美洛培南、亚胺培南的耐药率均低于 18.00%; 37 株真菌均为念珠菌, 对两性霉素 B 的耐药率为 0.00%。**结论** 革兰阴性杆菌是肺结核患者继发肺部感染时的主要病原菌, 革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌对常用抗生素的耐药性均较高。

关键词: 肺结核; 复治; 肺部感染; 耐药; 抗生素; 痰培养; 药物敏感

中图分类号: R521 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239 (2014) 04-0301-03

Analysis of pathogen distribution characteristics and drug resistance of pulmonary infection in re-treatment pulmonary tuberculosis patients

LI Ming-ying¹, WANG He-lin², XI Xiu-e¹, CUI Jun-wei³, WANG Xia¹

(1. The Fourth Department of Tuberculosis, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China; 2. The Second Department of Tuberculosis, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China; 3. The First Department of Tuberculosis, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To understand the pathogens distribution and drug resistance of pulmonary infection in retreatment pulmonary tuberculosis patients, and provide the basis for correct choice of antibiotic therapy. **Methods** Eighty-three retreatment pulmonary tuberculosis patients with pulmonary infection were selected, the sputum was sent to culture and the drug sensitivity test was taken to analyze the distribution characteristics and the drug resistance of the pathogen. **Results** A total of 161 pathogens were detected including 124 bacteria and 37 fungi. The resistance rate of 51 gram positive coccus to amikacin, gentamicin, tobramycin, penicillin G, oxacillin, tetracycline were all more than 85.50%, the resistance rate of gram positive coccus to linezolid and teicoplanin was less than 15.00%, the resistance rate of gram positive coccus to imipenem and vancomycin was 0.00%. The resistance rate of 73 gram negative bacilli to cefazolin, ampicillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid, cefotaxime, ciprofloxacin, levofloxacin, aztreonam were all more than 81.50%. The resistance rate of them except *acinetobacter baumannii* were less than 18.00% to polymyxin, meropenem and imipenem. Thirty-seven fungi were all *candida*, the resistance rate of them to amphotericin B were 0.00%. **Conclusion** Gram negative bacilli is the main pathogen of retreatment pulmonary tuberculosis patients with pulmonary infection. The resistance rate of gram negative bacilli and gram positive coccus is higher.

Key words: tuberculosis; retreatment; pathogen infection; resistant; antibiotics; sputum culture; drug sensitivity

近些年由于肺结核耐药率逐渐增加, 且肺结核患者因为经济、依从性、营养状况及合并其他慢性疾

病等因素均影响预后^[1], 故复治肺结核患者逐年增加。由于结核病的慢性消耗, 导致患者体质差、免疫力低下, 肺部感染是其常见并发症之一^[2]。为了给临床抗菌治疗提供可靠的依据, 作者对 83 例复治肺结核继发肺部感染患者的痰液培养及药物敏感性试验结果进行分析, 了解其病原菌分布及耐药状况。

DOI: 10.7683/xyxyxb.2014.04.019

收稿日期: 2013-12-27

作者简介: 李明瑛 (1982-), 女, 辽宁沈阳人, 学士, 主治医师, 主要从事临床结核病的诊治工作。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1~9 月新乡医学院第一附属医院结核内科收治并确诊为复治肺结核继发肺部感染患者 83 例,男 57 例,女 26 例,年龄 15~83 岁,平均 (57.55 ± 18.64) 岁。复治肺结核的诊断标准参照 2001 年中华医学会结核病学分会制定的肺结核诊断和治疗指南^[3]。其中社区获得性感染 62 例,外院院内感染 21 例;合并慢性肺部疾病 22 例(26.51%),包括慢性阻塞性肺疾病 14 例(16.87%),支气管扩张症 6 例(7.23%),支气管哮喘 2 例(2.41%)。排除合并糖尿病、恶性肿瘤、人类免疫缺陷病毒感染及需要长期应用激素治疗的患者。

1.2 痰液标本采集 未经抗结核类抗菌药物治疗或停用抗菌药物治疗 3 d 后留取痰液标本。在医护人员指导下,晨起刷牙后用生理盐水漱口 3 次,咳出深部痰液,第 1 次痰弃掉,留取约 10 mL 置于无菌盒内,1 h 内进行痰培养及药物敏感试验。在光学显微镜下检查提示白细胞数 >25 个/低倍视野($\times 100$)、上皮细胞数 <10 个/低倍视野($\times 100$)为合格痰标本,标本不合格则重新留取。应用革兰染色法进行致病菌种类初步认定。连续应用上述方法送检 3 d,培养出同一菌种,并与革兰染色法所检测得到的菌种一致者确定为致病菌。

1.3 痰液细菌培养鉴定及药物敏感性试验方法 细菌培养及鉴定依照《全国临床检验操作规程(第 3 版)》进行操作^[4]。药物敏感性试验方法依照临床和实验室标准协会纸片扩散法抗菌药物敏感性试验执行标准第 17 版进行操作和判断结果^[5]。应用标准菌株肺炎克雷伯杆菌 ATCC700603、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC25923(上海复祥生物科技有限公司)进行菌株质量控制。应用美国 BD 公司生产的 PHOENIX-100 型全自动微生物分析仪进行鉴定。

2 结果

2.1 病原菌分布情况 结果见表 1。共培养出病原菌 161 株,其中革兰阳性球菌 51 株(31.68%),革兰阴性杆菌 73 株(45.34%),真菌 37 株(22.98%)。革兰阳性球菌以肺炎球菌最多(13 株,8.07%);革兰阴性杆菌以阴沟肠杆菌最多(25 株,15.53%);真菌以白色念珠菌最多(17 例,10.56%)。

2.2 革兰阳性球菌耐药情况 结果见表 2。革兰阳性球菌对阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、青霉素 G、苯唑西林、四环素的耐药率均高于 85.50%,对利

奈唑胺、替考拉宁的耐药率低于 15.00%,对亚胺培南、万古霉素的耐药率为 0.00%。

表 1 病原菌分布构成比

Tab.1 Constituent ratio of pathogenic bacteria

病原菌	株数	构成比/%
革兰阳性球菌	51	31.68
肺炎球菌	13	8.07
金黄色葡萄球菌	12	7.45
溶血性链球菌	10	6.21
肠球菌	7	4.35
其他	9	5.59
革兰阴性杆菌	73	45.34
阴沟肠杆菌	25	15.53
铜绿假单胞菌	18	11.18
大肠埃希菌	11	6.83
鲍曼不动杆菌	9	5.59
其他	10	6.21
真菌	37	22.98
白色念珠菌	17	10.56
热带念珠菌	14	8.70
克柔念珠菌	6	3.73

表 2 革兰阳性球菌对 15 种抗菌药物的耐药率

Tab.2 Resistance rates of fifteen kinds of antimicrobial to gram positive coccus 株(%)

抗菌药物	肺炎球菌 (n=13)	金黄色葡萄球菌 (n=12)	溶血性链球菌 (n=10)	肠球菌 (n=7)
阿米卡星	13(100.00)	12(100.00)	10(100.00)	7(100.00)
庆大霉素	13(100.00)	11(91.67)	10(100.00)	7(100.00)
妥布霉素	13(100.00)	10(83.33)	10(100.00)	7(100.00)
氨基西林	12(92.31)	11(91.67)	10(100.00)	7(100.00)
青霉素 G	13(100.00)	12(100.00)	9(90.00)	6(85.71)
苯唑西林	12(92.31)	11(91.67)	10(100.00)	6(85.71)
阿莫西林/克拉维酸	11(84.62)	10(83.33)	10(100.00)	5(71.43)
替考拉宁	0(0.00)	1(8.33)	1(10.00)	0(0.00)
万古霉素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
利奈唑胺	0(0.00)	1(8.33)	0(0.00)	1(14.29)
呋喃妥因	13(100.00)	12(100.00)	10(100.00)	5(71.43)
环丙沙星	4(30.77)	5(41.67)	3(30.00)	2(28.57)
四环素	12(92.31)	12(100.00)	10(100.00)	7(100.00)
美洛培南	3(23.08)	2(16.67)	3(30.00)	2(28.57)
亚胺培南	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

2.3 革兰阴性杆菌耐药情况 结果见表 3。革兰阴性杆菌对头孢唑林、氨基西林、氨基西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、头孢噻肟、环丙沙星、左氧氟沙星、氨曲南的耐药率均高于 81.50%,除鲍曼不动杆菌外,对多黏菌素、美洛培南、亚胺培南的耐药率均低于 18.00%。

2.4 真菌耐药情况 结果见表 4。37 株真菌均为念珠菌,对酮康唑、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑有不同程度的耐药,且对酮康唑及氟康唑的耐药率高于 83.00%,对两性霉素 B 的耐药率为 0.00%。

表 3 革兰阴性杆菌对 15 种抗菌药物的耐药率

Tab.3 Resistance rates of fifteen kinds of antimicrobial to gram negative bacilli 株(%)

抗菌药物	阴沟肠杆菌 (n=25)	铜绿假单 胞菌(n=18)	大肠埃希菌 (n=11)	鲍曼不动 杆菌(n=9)
阿米卡星	3(12.00)	4(22.22)	4(36.36)	8(88.89)
庆大霉素	22(88.00)	2(11.11)	3(27.27)	9(100.00)
美洛培南	1(4.00)	1(5.56)	2(18.18)	7(77.78)
亚胺培南	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	6(66.67)
头孢唑林	25(100.00)	18(100.00)	11(100.00)	9(100.00)
头孢噻肟	23(92.00)	18(100.00)	10(90.91)	9(100.00)
氨基糖	22(88.00)	16(88.89)	9(81.82)	9(100.00)
氨基西林	25(100.00)	18(100.00)	11(100.00)	9(100.00)
氨基西林/舒巴坦	25(100.00)	18(100.00)	11(100.00)	9(100.00)
阿莫西林/克拉维酸	25(100.00)	18(100.00)	11(100.00)	9(100.00)
多黏菌素	1(4.00)	1(5.56)	2(18.18)	3(33.33)
氯霉素	24(96.00)	16(88.89)	8(72.73)	8(88.89)
环丙沙星	23(92.00)	17(94.44)	9(81.82)	9(100.00)
左氧氟沙星	22(88.00)	15(83.33)	9(81.82)	9(100.00)
四环素	20(80.00)	17(94.44)	7(63.64)	8(88.89)

表 4 真菌对 5 种抗菌药物的耐药率

Tab.4 Resistance rates of five kinds of antimicrobial to fungi 株(%)

抗菌药物	白色念珠菌 (n=17)	热带念珠菌 (n=14)	克柔念珠菌 (n=6)
酮康唑	16(94.11)	14(100.00)	6(100.00)
氟康唑	17(100.00)	14(100.00)	5(83.33)
伊曲康唑	11(64.71)	9(64.29)	2(33.33)
伏立康唑	9(52.94)	4(28.57)	2(33.33)
两性霉素 B	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

3 讨论

肺结核继发肺部感染的病原体可以是细菌、真菌、衣原体、支原体、病毒、寄生虫,其中以细菌最为常见。本研究共培养出病原菌 161 株,其中革兰阴性杆菌的比例最高,与文献报道一致^[6]。其次为革兰阳性球菌,以肺炎球菌和金黄色葡萄球菌为主,仍是社区获得性感染的主要致病菌。另外,本研究表明,真菌感染比例也较高,占有致病菌的 22.98%,这与多个文献报道的结果一致^[6-7],且以白色念珠菌最多。本研究中,合并真菌感染的患者多为老年、合并慢性肺部疾病或营养不良的患者,此类患者免疫力低下,气管及支气管黏膜表面的免疫球蛋白减少,黏膜纤毛对病原体的清除能力及巨噬细胞的吞噬作用均明显减弱,肺的防御能力下降,故真菌感染较多见。

本研究表明,培养出的 51 株革兰阳性球菌对阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、青霉素 G、苯唑西林、四环素的耐药率均较高,但对利奈唑胺、替考拉宁的耐药率较低,对亚胺培南、万古霉素的耐药率为 0.00%,具有高度的敏感性,相关研究也证实此结果^[6]。革兰阴性杆菌耐药情况严重,对常用的头孢唑林、氨基西林、氨基西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、头孢噻肟、环丙沙星、左氧氟沙星、氨基糖等耐药率均较高,对多黏菌素、美洛培南、亚胺培南等敏

感性较高;鲍曼不动杆菌耐药情况最为严重,对大部分抗菌药物耐药率均较高,临床治疗鲍曼不动杆菌感染较为困难。合并铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌感染的患者日渐增多,尤其是重症复治肺结核患者,这 2 种病菌的外膜通透性强,并可产生碳青霉烯水解酶及 Ampc 酶等多种对大多数抗生素耐药性高的 β-内酰胺酶,这也导致临床应用青霉素及第 1 代头孢菌素类抗生素治疗复治肺结核继发肺部感染时疗效不佳的主要原因。碳青霉烯类抗生素治疗铜绿假单胞菌的感染较为适用^[8],本研究亦表明,铜绿假单胞菌对多黏菌素、美洛培南及亚胺培南的敏感性较高。本研究表明,培养出的真菌均为念珠菌,分别为白色念珠菌、热带念珠菌及光滑念珠菌,对常用的抗真菌药物的耐药率很高,以酮康唑及氟康唑最高,但是对两性霉素 B 的耐药率为 0.00%,与相关报道一致^[9]。

复治肺结核继发肺部感染的症状及体征并无特异性,易被肺结核的症状及体征所掩盖,增加了诊断的难度。所以,在治疗复治肺结核的同时,不能忽视其他病原菌的监测。医院应加强对临床抗菌药物使用的监测及分析,制订相关抗菌药物的使用管理办法,同时监测抗菌药物的消耗量和病原菌的耐药情况,尽早发现耐药菌株,并同时提高临床医师对病原菌培养和药物敏感检测重要性的认识,以更好地服务于临床。

参考文献:

[1] Gler M T, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (23): 2151-2160.

[2] Jones-Lopez E C, Ayakaka I, Levin J, et al. Effectiveness of the standard WHO recommended retreatment regimen (category II) for tuberculosis in Kampala, Uganda: a prospective cohort study [J]. *PLoS Med*, 2011, 8 (3): e1000427.

[3] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24 (2): 70-74.

[4] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 247-250.

[5] 临床和实验室标准协会. 抗菌药物敏感性试验执行标准 [S]. Wayne: CLSI, 2007.

[6] 刘冠, 赵雁林. 肺结核患者呼吸道菌群研究简述 [J]. 中国防痨杂志, 2010, 32 (5): 293-297.

[7] 杨丽梅, 勾秀丽, 郭艳玲, 等. 肺结核患者合并肺部感染的病原菌分布及耐药性分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33 (10): 1201-1203.

[8] 杨葵, 杨洋. 铜绿假单胞菌感染临床分布情况及耐药监测 [J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31 (5): 492-494.

[9] 何炳福, 金法祥, 杨越明. 肺结核患者下呼吸道医院感染病原菌及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19 (7): 843-845.

(本文编辑: 杨 博 英文编辑: 杨 博)