

尘肺病合并下呼吸道感染患者的病原菌及菌株耐药情况的分析^{*}

陈艳英, 陈戟坤, 陈敏智, 杜 平 (广东省韶关市职业病防治院检验科 512026)

【摘要】 目的 探讨尘肺病合并下呼吸道感染患者的病原菌及菌株耐药情况, 为指导临床合理用药提供参考。**方法** 选择 2013 年 1 月至 2014 年 12 月该院收治的合并下呼吸道感染的尘肺病患者 122 例, 采取口痰培养法收集相关标本后对其进行相关鉴定, 采用 K-B 纸片扩散法进行药敏分析。**结果** 122 例标本培养出病原菌 82 株, 检出率 67.21% (82/122), 主要以革兰阴性杆菌为主, 占 70.7%, 其中前 3 位依次为肺炎克雷伯菌 (18.3%)、大肠埃希菌 (15.9%) 及铜绿假单胞菌 (9.8%); 革兰阳性球菌检出率为 19.5%, 其中肺炎链球菌 (11.0%)、金黄色葡萄球菌 (6.1%) 及肠球菌 (2.4%); 真菌 (白色念珠菌) 检出率占 9.8%; 革兰阴性杆菌中对第二及第三代头孢菌素类药物有着较高的耐药性, 其中以铜绿假单胞菌的耐药性最高, 但对此类药物的复方制剂有着较高的敏感性, 尤其对第四代头孢类药物及碳青霉烯类的敏感性较高; 革兰阳性球菌对第三及第四代头孢菌素类药物具有较高的耐药性, 对替考拉宁、万古霉素具有较低的耐药性。**结论** 尘肺病合并下呼吸道感染患者的主要病原菌为革兰阴性杆菌, 且病原菌的耐药现象较为严重, 临床给予持续耐药监测对于指导合理应用抗菌药物, 提高治疗效果以及减缓耐药菌株的出现至关重要。

【关键词】 尘肺病; 下呼吸道感染; 病原菌; 耐药性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.13.006 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)13-1832-02

Analysis on pathogens and drug resistant strains in patients with pneumoconiosis complicating lower respiratory tract infection^{*} CHEN Yan-ying, CHEN Ji-kun, CHEN Min-zhi, DU Ping (Department of Clinical Laboratory, Shaoguan Municipal Occupational Disease Prevention and Control Hospital, Shaoguan, Guangdong 512026, China)

【Abstract】 Objective To investigate the pathogens and drug resistant strains in the patients with pneumoconiosis complicating lower respiratory tract infection to provide reference for guiding clinical rational drug use. **Methods** 122 cases of pneumoconiosis complicating lower respiratory tract infection admitted into our hospital from January 2013 to December 2014 were selected. The sputum culture method was adopted to collected the related samples and conducted the related identification. Then the K-B paper diffusion method was taken for drug sensitivity analysis. **Results** Among 122 samples, 82 strains of pathogenic bacteria were cultured with the detection rate of 67.21% (82/122), which were dominated by Gram-negative bacilli, accounting for 70.7%, the top three in the order were Klebsiella pneumoniae (18.3%), E. coli (15.9%) and Pseudomonas aeruginosa (9.8%); the detection rate of Gram-positive coccus was 19.5%, including Streptococcus pneumoniae (11.0%), Staphylococcus aureus (6.1%) and Enterococcus (2.4%); the detection rate of Fungus (Candida albicans) was 9.8%; Gram-negative bacilli had higher resistance to the second and the third generation of cephalosporin drugs, in which the drug-resistance of Pseudomonas aeruginosa was the highest, however, Gram-negative bacilli had high sensitivity to compound preparations, especially for the fourth generation cephalosporin and carbapenem drugs; Gram-positive cocci had higher drug-resistance to the third and fourth generation cephalosporin drugs and lower resistance to vancomycin and teicoplanin. **Conclusion** The main pathogenic bacteria were Gram-negative bacilli in the patients with pneumoconiosis complicating lower respiratory infection, and drug-resistance was relatively serious, the continuous clinical drug resistance monitoring in clinic is of crucial importance in guiding rational use of antibiotics, improving the treatment effect and reducing the emergence of resistant strains.

【Key words】 pneumoconiosis; lower respiratory tract infection; pathogenic bacteria; drug resistance

目前, 尘肺病是我国危害最广泛且最严重的职业病, 该病不仅给患者带来了持续的病痛导致患者劳动能力的降低及生活质量的下降, 严重者可导致死亡, 同时也严重影响了社会人力资源的可持续发展及企业生产^[1]。尘肺病患者最常见的并发症是呼吸系统感染, 主要表现为下呼吸道感染, 严重的难以控制的肺部感染是患者死亡的主要原因之一。过多的不合理使

用抗菌药物以及预防用药使住院尘肺病患者呼吸道感染的病原菌不断发生变迁, 其耐药性也在增加, 为临床治疗带来极大困难^[2]。本研究通过探讨尘肺病合并下呼吸道感染患者的病原菌及菌株耐药情况, 旨在为指导临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2014 年 12 月本院收治

^{*} 基金项目: 广东省韶关市卫生局科研项目(Y15099)。

作者简介: 陈艳英, 女, 本科, 主管检验师, 主要从事尘肺病患者吸痰培养分析研究。

的尘肺病合并下呼吸道感染患者 122 例,年龄 32~88 岁,全部为男性,接尘时间 7~38 年。其中电焊工 31 例、矽肺 56 例、炭黑尘肺 10 例、铸工尘肺 25 例、其他尘肺 10 例。所有病例诊断均参照《GBZ79-2009 尘肺病诊断标准》由韶关市职业病尘肺病诊断小组诊断,其中Ⅰ期 55 例,Ⅱ期 38 例,Ⅲ期 29 例。

1.2 细菌培养 采用口痰培养法收集标本(有义齿的先取出义齿)。患者清晨先刷牙,然后依次采用生理盐水(100 mL)、过氧化氢(20 mL)、生理盐水(100 mL)漱口,第一口痰咳出弃去,第二口深部痰咳出及时送检。微生物室对所有痰液标本先进行涂片检查,多核白细胞数大于 25/低倍视野,鳞状上皮细胞数小于 10/低倍视野视为合格标本。

1.3 菌株鉴定及药敏试验 细菌鉴定应用法国梅里埃 API 半自动细菌分析仪检测,药敏试验采用 K-B 法进行,以美国国家临床实验室标准化委员会(NCCLS)的选药、质控及结果判读标准进行。标准菌株:大肠埃希菌 ACTT25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC25923 均为采购于卫生部生物制品所。

1.4 统计学处理 应用 Excel 软件的自动筛选、求和等功能进行痰培养及药敏结果分析,计算不同分期尘肺病患者致病菌的分布,主要病原菌的构成比及其耐药率。

2 结 果

2.1 尘肺病合并下呼吸道感染患者病原菌分布 122 例送检标本中培养出病原菌 82 株,检出率 67.21%(82/122),主要以革兰阴性杆菌为主,占 70.7%,其中前 3 位依次为肺炎克雷伯菌(18.3%)、大肠埃希菌(15.9%)及铜绿假单胞菌(9.8%);革兰阳性球菌检出率为 19.5%,其中肺炎链球菌(11.0%)、金黄色葡萄球菌(6.1%)及肠球菌(2.4%);真菌(白色念珠菌)检出率占 9.8%。见表 1。

2.2 革兰阴性杆菌的耐药性检测 革兰阴性杆菌中对第二及第三代头孢菌素类药物有着较高的耐药性,其中以铜绿假单胞菌的耐药性最高,但对此类药物的复方制剂有着较高的敏感性,尤其对四代头孢类药物及碳青霉烯类的敏感性较高,其中对亚胺培南及美罗培南敏感性最强,氨基糖苷类以阿米卡星对革兰阴性杆菌为最强。见表 2。

2.3 革兰阳性球菌耐药性检测 革兰阳性球菌对第三及第四代头孢菌素类药物具有较高的耐药性,对替考拉宁、万古霉素具有较低的耐药性。

表 1 尘肺病合并下呼吸道感染患者病原菌分布	
病原菌	构成比[n(%)]
革兰阴性杆菌	58(70.7)
肺炎克雷伯菌	15(18.3)
大肠埃希菌	13(15.9)
铜绿假单胞菌	8(9.8)
不动杆菌	5(6.1)
其他	17(29.3)
革兰阳性菌	16(19.5)
金黄色葡萄球菌	5(6.1)
肺炎链球菌	9(11.0)
肠球菌属	2(2.4)
真菌	8(9.8)
白色念珠菌	8(9.8)
总计	92(100.0)

表 2 主要的革兰阴性杆菌对常用抗菌药物的耐药性[n(%)]			
抗菌药物	肺炎克雷伯菌(n=15)	铜绿假单胞菌(n=8)	大肠埃希菌(n=13)
氨苄西林	14(93.3)	7(87.5)	12(92.3)
头孢唑林	13(86.6)	7(87.5)	11(84.6)
头孢噻肟	7(46.7)	6(75.0)	8(61.5)
头孢吡肟	3(20.0)	4(50.0)	4(30.8)
头孢他啶	6(40.0)	5(62.3)	7(53.8)
头孢哌酮/舒巴坦	3(20.0)	3(37.5)	3(23.1)
阿莫西林/克拉维酸	5(33.3)	6(75.0)	2(15.4)
哌拉西林/他唑巴坦	3(20.0)	2(25.0)	3(23.1)
亚胺培南	0(0)	1(12.5)	0(0)
美罗培南	0(0)	0(0)	0(0)
氨基曲南	3(20.0)	3(37.5)	3(23.1)
阿米卡星	2(13.3)	1(12.5)	2(15.4)
复方磺胺甲噁唑/甲氧苄啶	7(46.7)	7(87.5)	11(84.6)
庆大霉素	4(26.7)	4(50.0)	4(30.8)
环丙沙星	5(33.3)	4(50.0)	5(38.5)
左氧氟沙星	4(26.7)	5(62.3)	6(46.2)

3 讨 论

尘肺病患者由于自身肺组织存在广泛的纤维化,常导致肺功能损伤,加之尘肺病患者合并有局部或者全身性的免疫功能降低,容易引发呼吸道感染,尤其是下呼吸道感染是尘肺病患者感染的高发部位^[3]。近些年虽然抗菌药物的有效使用使得此类感染的治愈率得到极大的提高,但还存在着诸多不合理用药之处,造成了病原菌耐药情况的不断出现。尤其是近些年尘肺病患者种革兰阴性杆菌耐药菌株的检出率不断增高,给临床治疗带来了极大的困难^[3]。本研究显示,尘肺病合并下呼吸道感染的病原菌主要以革兰阴性杆菌为主,占 70.7%,其中以肺炎克雷伯菌(18.3%)位居首位,其次是大肠埃希菌、铜绿假单胞菌,这与国内杨玉霞等^[4]、蔡柏嵩^[5]报道的基本一致,出现这种分布的原因可能与临床大剂量使用头孢菌素类药物有关^[6]。病原菌中革兰阳性球菌检出率为 19.5%;真菌检出率占 9.8%;上述 3 类病原菌通常是临床医生对尘肺病患者进行经验治疗时所假设的主要病原菌。

本研究显示,尘肺病合并下呼吸道感染患者中革兰阴性杆菌对常见抗菌药物的耐药较严重,尤其对第二及第三代头孢菌素类药物有着较高的耐药性,其中以铜绿假单胞菌的耐药性最高,但对四代头孢类药物及碳青霉烯类的敏感性较高,其中对亚胺培南及美罗培南敏感性最强,氨基糖苷类以阿米卡星对革兰阴性杆菌为最强。肺炎克雷伯菌通常是人类呼吸道及肠道的常住菌群,当患者免疫力下降后可引起呼吸道、消化道等各部位的感染^[7]。本研究中肺炎克雷伯菌对氨苄西林及头孢唑林表现出较高的耐药性,对复合制剂如头孢哌酮/舒巴坦及哌拉西林/他唑巴坦、四代头孢头孢吡肟、氨基糖苷类阿米卡星敏感性较好,对于碳青霉烯类亚胺培南及美罗培南除了铜绿假单胞菌外,均未发现耐药现象,因此这些耐药性规律对于指导临床尘肺病合并下呼吸道感染的治疗具有重要(下转第 1836 页)

白酶(MMP)的表达受抑制有关^[10]。还有研究认为丙泊酚对细胞毒性脑水肿的缓解作用主要是在锌离子帮助下专属性抑制 AQP4 的结果^[11]。

目前,对于咪达唑仑减轻脑水肿的效果尚缺乏实验研究。本研究通过与丙泊酚对照观察咪达唑仑对局灶脑缺血再灌注后脑水肿的影响,发现咪达唑仑与丙泊酚减轻脑水肿的作用无明显差别,提示咪达唑仑同样能够抑制缺血再灌注后脑水肿,且这种作用也是通过 AQP4 的表达下调实现的。咪达唑仑脑保护的机制认为一方面它通过作用于 GABAA 受体减轻谷氨酸堆积所致的神经中毒;另一方面它还能通过降低脑代谢率来改善脑的氧供需失衡^[3]。而咪达唑仑通过什么途径调节 AQP4 的表达尚不清楚,其机制尚需进一步研究。

参考文献

[1] 陈莲华,贡沁燕,俞彰,等. 丙泊酚、咪达唑仑和硫喷妥钠对大鼠局灶脑缺血再灌注的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2001,20(2):81-86.

[2] 孙永海,岳云,王云. 异丙酚和咪唑安定预处理对大鼠全脑缺血损伤的保护及递质机制[J]. 中风与神经疾病杂志,2005,22(4):344-347.

[3] Harman F, Hasturk AE, Yaman M, et al. Neuroprotective effects of propofol, thiopental, etomidate, and midazolam in fetal rat brain in ischemia-reperfusion model[J]. Childs Nerv Syst, 2012, 28(7):1055-1062.

[4] Zhu SM, Xiong XX, Zheng YY, et al. Propofol inhibits aquaporin 4 expression through a protein kinase C-de-

pendent pathway in an astrocyte model of cerebral ischemia/reoxygenation [J]. Anesth Analg, 2009, 109 (5): 1493-1499.

[5] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1):84-91.

[6] 丰浩荣,许鹏程,徐进步,等. 利多卡因预处理对大鼠脑缺血再灌注时水通道蛋白 4 表达的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(13):1045-1049.

[7] 中华医学会神经病学分会. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南(2010) [J]. 中国临床医生, 2011, 39(11):68-74.

[8] Nag S, Manias JL, Stewart DJ. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema[J]. Acta Neuropathol, 2009, 118(2):197-217.

[9] 李敏,陈少军,陈学群,等. 脑水肿的 AQP4 调节机制研究进展[J]. 浙江大学学报:医学版, 2013, 42(1):114-122.

[10] Lee JH, Cui HS, Shin SK, et al. Effect of propofol post-treatment on blood-brain barrier integrity and cerebral edema after transient cerebral ischemia in rats[J]. Neurochemical Res, 2013, 38(11):2276-2286.

[11] Kato J, Hayashi MK, Aizu S, et al. A general anaesthetic propofol inhibits aquaporin-4 in the presence of Zn[J]. Biochem J, 2013, 454(2):275-282.

(收稿日期:2015-01-20 修回日期:2015-02-25)

(上接第 1833 页)

意义,在病原菌未明确的情况下,结合患者症状体征、病理类型既往用药史、在患者感染早期给予抗革兰阴性杆菌相关药物治疗^[8],选用哌拉西林/他唑巴坦及阿米卡星,尤其是亚胺培南、美罗培南作为治疗尘肺重症感染患者的首选用药^[9],但同时要认识到随着此类药物在临床的普遍应用,相继出现了关于革兰阴性杆菌对此类药物耐药的一些报道,王婧雯等^[10]调查显示,对于一些下呼吸道感染的患者中,肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌对于亚胺培南的耐药率可高达 72.8%和 100.0%,若出现此类情况,可选择阿米替星(如在本调查中主要的 3 种革兰阴性杆菌对阿米卡星耐药性较低)等作为亚胺培南及美罗培南的备选。本调查结果亦显示,铜绿假单胞菌是医院感染中最为常见细菌之一,且通常表现出多重耐药现象,在临床治疗中常发生突发性耐药情况,这也是导致其感染率居高不下的主要原因之一^[11],本研究中铜绿假单胞菌对碳青霉烯类亚胺培南及美罗培南、阿米卡星最敏感,其次氨基曲南及哌拉西林/他唑巴坦。革兰阳性球菌对第三及第四代头孢菌素类药物具有较高的耐药性,对替考拉宁、万古霉素具有较低的耐药性,其中金黄色葡萄球菌对替考拉宁、万古霉素未发现耐药菌株。

综上所述,尘肺病合并下呼吸道感染患者的主要病原菌为革兰阴性杆菌,且病原菌的耐药现象较为严重,临床给予持续耐药监测对于指导合理应用抗菌药物,提高治疗效果以及减缓耐药菌株的出现至关重要。

参考文献

[1] 张敏,王丹,郑迎东,等. 中国 1997 至 2009 年报告尘肺病发病特征和变化趋势[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,

2013,31(5):321-334.

[2] 文细毛,任南,吴安华,等. 全国医院感染监控网医院感染病原菌分布及变化趋势[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(2):350-355.

[3] 张庆年,钟茂耀,吴木生,等. 湛江市尘肺病死亡危险因素的研究分析[J]. 中国热带医学, 2012, 12(5):582-584, 587.

[4] 杨玉霞,栾斌,马丽娜. 2000~2010 年下呼吸道感染病原菌构成变迁及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(16):3509-3511.

[5] 蔡柏蔷. 呼吸内科诊疗常规[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:222-224.

[6] 陈本渊. 100 例下呼吸道感染患者的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(16):3515-3516.

[7] 傅杰武,王蕊,牟逸晴. 下呼吸道感染患者病原菌分布及耐药性变迁[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(6):1017-1019.

[8] 李佳峰. 760 例下呼吸道病原菌分布及耐药性分析[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(6):1026-1027.

[9] 王峰,陈延军. 下呼吸道感染病原菌类型及耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2013, 11(6):561-563.

[10] 王婧雯,王磊,刘渝,等. 我院下呼吸道感染患者细菌分布及耐药性分析[J]. 中国药房, 2011, 10(10):896-898.

[11] 刘向欣,刘运秋,尹素凤. 呼吸内科下呼吸道感染患者病原菌构成及耐药性分析[J]. 现代预防医学, 2012, 39(14):3645-3648.

(收稿日期:2015-01-25 修回日期:2015-03-17)