

• 论 著 •

中晚期肺癌患者肺部真菌感染的临床特点及耐药性分析

朱彦华, 王秀梅, 杨 杰, 刘明国

(山东省郓城诚信医院肿瘤内科 274700)

摘要:目的 研究中晚期肺癌患者肺部真菌感染的相关因素及检出菌株的药敏试验结果。方法 选取 2012 年 1 月至 2016 年 4 月该院收治的 84 例中晚期肺癌患者作为研究对象,分析肺癌患者真菌感染的危险因素,记录患者的病原菌株及检出菌株的药敏试验结果。结果 84 例患者中真菌感染 17 例(20.24%),年龄大于 75 岁($OR=1.879$)、住院时间超过 2 周($OR=2.095$)、侵入性操作($OR=2.885$)、高血压($OR=1.983$)、糖尿病($OR=2.217$)及贫血($OR=2.190$)是中晚期肺癌患者肺部真菌感染的危险因素($P<0.05$)。17 例感染者检出 17 株真菌,检出真菌以假丝酵母菌属为主,占 88.24%。检出的白色假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌属对氟康唑、伊曲康唑及伏立康唑耐药率较高,其中白色假丝酵母菌耐药率分别为 20.00%、20.00% 及 30.00%,克柔假丝酵母菌耐药率分别为 50.00%、50.00% 及 50.00%,热带假丝酵母菌对伏立康唑的耐药率为 100.00%。结论 临床上应重视高危肺癌患者的感染预防工作,并慎重选择敏感的抗真菌药物。

关键词:中晚期肺癌; 真菌感染; 耐药菌株

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.16.021 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)16-2390-03

The clinical characteristics and drug resistance of fungal infection in patients with advanced lung cancer

ZHU Yanhua, WANG Xiumei, YANG Jie, LIU Mingguo

(Department of Medical Oncology, Yuncheng Chengxin Hospital, Yuncheng, Shandong 274700, China)

Abstract: **Objective** To analyze the relating factors of fungal infection in patients with advanced lung cancer, as well to study the drug resistance of detected strains. **Methods** From January 2012 to April 2016, 84 cases of advanced lung cancer patients were chosen as study objects. The relating factors of fungal infection were analyzed. The results of pathogen examination and drug resistance were recorded. **Results** In 84 patients, 17 patients (20.24%) were diagnosed with fungal infection, >75 years old ($OR=1.879$), length of stay >2 weeks ($OR=2.095$), invasive operation ($OR=2.885$), hypertension ($OR=1.983$), anemia ($OR=2.190$) and diabetes mellitus ($OR=2.217$) were risk factors of pulmonary fungal infections in patients with advanced lung cancer ($P<0.05$). 17 strains were detected in 17 cases of infection, the main strains were *Candida* spp., accounting for 88.24%. The drug-resistant rates of *Candida albicans* to fluconazole, itraconazole and voriconazole were respectively 20.00%, 20.00% and 30.00%; drug-resistant rates of *Candida krusei* to fluconazole, itraconazole and voriconazole were respectively 50.00%, 50.00% and 50.00%; drug-resistant rates of *Candida tropicalis* to voriconazole were 100.00%. **Conclusion** Clinical attention should be paid to the prevention of infection in patients with high-risk lung cancer, and careful selection of sensitive antifungal agents.

Key words: advanced lung cancer; fungal infection; drug resistant strain

肺癌是目前临床上发病率及病死率最高、对人类健康及生命威胁最大的恶性肿瘤之一^[1]。随着肿瘤学的发展及各种诊疗手段在临床上的应用,肺癌患者 5 年生存率逐渐提高^[2]。随着各种侵入性操作的发展,患者住院期间真菌感染发生率也呈逐年升高的趋势,严重影响患者的预后^[3-4]。本研究对 84 例中晚期肺癌患者的临床资料进行回顾性分析,研究中晚期肺癌患者肺部真菌感染的相关因素及检出菌株的药敏试验结果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2016 年 4 月来本院接受诊疗的 84 例中晚期肺癌患者作为研究对象,其中男 55 例,女 29 例;年龄 52~84 岁,平均(69.9±11.2)岁;患者 TNM 分期:Ⅲ期 48 例,Ⅳ期 36 例。患者肺癌诊断及分期标准符合《内科学》诊断标准^[5]。排除病历资料不全的患者。患者均自愿参与本研究,符合医学伦理学原则。

1.2 观察指标 (1)记录患者的病程、住院时间及治疗经过(包括是否有侵入性操作、采取何种治疗方案)等,记录患者有无基础疾病,包括高血压、贫血及糖尿病等。(2)病原学检查及

药敏试验,采用一次性无菌吸痰器或纤维支气管镜采集下呼吸道分泌物标本,采集后置于无菌容器中,并于 2 h 内送细菌培养与药敏试验。病原菌鉴定采用 VITEK-2 微生物鉴定系统(法国梅里埃生物公司);药敏试验采用 Kirby-Bauer(K-B)纸片扩散法。肺部真菌感染诊断标准参照《侵袭性真菌感染的诊断标准及治疗原则(草案)》^[6]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行分析,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,肺部真菌感染的危险因素分析采用 Logistic 多元回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。患者病原学检查及药敏试验结果录入 Excel 表格。

2 结果

2.1 患者真菌感染的相关因素分析 84 例患者中真菌感染 17 例(20.24%),不同性别、TNM 分期、病理类型、治疗措施患者的感染率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。不同年龄及不同住院时间患者感染率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。进行过侵入性操作患者感染率高于未进行患者,合并高血压、贫血、糖尿病患者的感染率高于未合并者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对真菌感染的相关因素进行 Logistic 分析显

示,年龄大于 75 岁、住院时间超过 2 周、侵入性操作、高血压、糖尿病及贫血是中晚期肺癌患者肺部真菌感染的危险因素($P<0.05$)。见表 1、2。

表 1 患者各项观察指标比较($n=84$)					
项目		n	感染[$n(\%)$]	χ^2	P
性别	男	55	11(20.00)	0.010	0.940
	女	29	6(20.69)		
年龄(岁)	≤ 60	26	1(3.85)	15.161	0.001
	$>60\sim 75$	31	4(12.90)		
	>75	27	12(44.44)		
TNM 分期	Ⅲ	48	8(16.67)	0.880	0.347
	Ⅳ	36	9(25.00)		
病理分型	鳞癌	39	8(20.51)	1.184	0.276
	腺癌	19	5(26.32)		
	小细胞肺癌	15	2(13.33)		
	其他	11	2(18.18)		
住院时间(周)	≤ 2	16	1(6.25)	6.081	0.014
	>2	68	16(23.53)		
治疗方式	手术	19	4(21.05)	1.964	0.161
	放疗	41	10(24.39)		
	化疗	21	2(9.52)		
	全身治疗	3	1(33.33)		
侵入性操作	有	41	13(31.71)	6.533	0.010
	无	43	4(9.30)		
高血压	有	32	10(31.25)	3.881	0.049
	无	52	7(13.46)		
贫血	有	19	11(57.89)	21.577	0.000
	无	65	6(9.23)		
糖尿病	有	24	9(37.50)	6.220	0.013
	无	60	8(13.33)		

表 2 患者肺部感染的危险因素分析				
因素	β	χ^2	P	OR(95%CI)
性别(男)	-1.102	0.872	0.108	0.982(0.710~1.125)
年龄(>75 岁)	4.129	0.411	0.041	1.879(1.384~2.901)
TNM 分期(Ⅳ期)	1.821	1.124	0.087	1.108(0.884~1.341)
病理分型(腺癌)	1.417	0.198	0.129	1.110(0.917~1.454)
住院时间(>2 周)	3.921	0.981	0.031	2.095(1.674~3.318)
治疗方式(放疗)	1.008	0.725	0.221	1.085(0.889~1.189)
有侵入性操作	5.128	1.093	0.004	2.885(2.207~4.114)
合并高血压	4.113	1.107	0.035	1.983(1.297~2.764)
合并贫血	2.548	0.812	0.019	2.190(1.887~3.715)
合并糖尿病	3.987	0.874	0.007	2.217(1.975~3.818)

2.2 患者肺部真菌感染分布 84 例患者共分离出真菌 17 株,假丝酵母菌属 15 株(88.24%),其中白色假丝酵母菌 10 株(58.82%),光滑假丝酵母菌 2 株(11.76%),克柔假丝酵母菌 2 株(11.76%),热带假丝酵母菌 1 株(5.88%);曲霉菌属 1 株(5.88%);毛霉菌属 1 株(5.88%)。

2.3 5 种抗菌药物药敏试验结果 见表 3。光滑假丝酵母菌对研究所用的抗真菌药物的耐药率均为 0.00%。白色假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑及伏立康唑的耐药率较高,其中白色假丝酵母菌分别为 20.00%、20.00% 及 30.00%,克柔假丝酵母菌分别为 50.00%、50.00% 及 50.00%,热带假丝酵母菌对伏立康唑的耐药率为 100.00%。

表 3 5 种抗菌药物的耐药情况 $[n(\%)]$				
抗菌药物	白色假丝酵母菌 ($n=10$)	光滑假丝酵母菌 ($n=2$)	克柔假丝酵母菌 ($n=2$)	热带假丝酵母菌 ($n=1$)
氟胞嘧啶	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
两性霉素 B	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
氟康唑	2(20.00)	0(0.00)	1(50.00)	0(0.00)
伊曲康唑	2(20.00)	0(0.00)	1(50.00)	0(0.00)
伏立康唑	3(30.00)	0(0.00)	1(50.00)	1(100.00)

3 讨 论

据相关研究报道,2000 年肺癌伴真菌感染的发生率高达 24.42%,并呈逐年上升趋势,中晚期肺癌患者合并真菌感染的发生率高于早期肺癌^[6-7]。本研究对 84 例患者的临床资料进行回顾性分析显示,其中 17 例患者出现肺部真菌感染,感染率为 20.24%,与既往研究相近^[8]。

对真菌感染的相关因素进行分析,男、女性感染率无明显差异,性别不是患者出现肺部真菌感染的危险因素。随着年龄的增高,肺癌患者真菌感染发生率逐渐上升,其中 75 岁以上老年人真菌感染发生率高达 44.44%。按照世界卫生组织对老年人的划分,60~75 岁人群为年轻老年人,75 岁以上称为老年人,上述人群常常合并有多重慢性基础疾病,加之肺动脉硬化、肺弹性回缩力下降,肺黏膜上皮纤维化,造成咳嗽咳痰无力,容易造成感染^[9]。Ⅳ期肺癌患者感染率高于Ⅲ期,肿瘤属于消耗性疾病,Ⅳ期肺癌患者较Ⅲ期患者全身状况差,更容易出现贫血、营养不良等;Ⅳ期肺癌患者治疗强度更大,患者治疗后呼吸黏膜分泌功能下降,局部炎症反应受到抑制,容易发生感染^[10]。侵入性操作及住院时间长增加患者接触病原体的机会,导致感染率上升。高血压、贫血及糖尿病均是真菌感染的危险因素,既往研究发现,高血压患者常存在免疫功能紊乱,患者容易发生感染^[11]。贫血患者存在血红蛋白降低,免疫力下降,容易出现感染^[12]。糖尿病患者对病原菌的抵抗能力减弱,细菌在高糖环境中更容易繁殖^[13]。对于存在上述危险因素的患者,临床上应予以重视,及时处理并纠正并发症,必要时采取隔离措施。

对 17 例真菌感染患者进行病原学分析,15 例患者感染病原菌为假丝酵母菌属。假丝酵母菌属属于机会性病原体,正常情况下不会引起感染,但肺癌患者存在免疫功能下降,故可能发生感染,其中白色假丝酵母菌仍是感染的主要病原体,但光滑假丝酵母菌、克柔假丝酵母菌及热带假丝酵母菌的感染率也高于国内文献^[14]的报道。其原因可能与本研究病例数较少、或与本地区人群口腔携带假丝酵母菌的菌群分布有关,具体原因有待进一步研究。

随着真菌感染的增加及抗真菌药物的应用日益增多,耐药菌株报道增多^[15]。目前临床上常用的抗真菌药物有多烯类及唑类。两性霉素 B 属于多烯类抗真菌药物,其主要作用机制是结合菌株的甾醇,从而促进细胞膜的通透性,破坏细胞代谢并抑制细胞生长^[16-17]。两性霉素 B 抗菌谱广且效果较好,适合深部真菌感染的治疗。氟胞嘧啶通过真菌渗透酶系统进入细胞中阻止 DNA 及蛋白质正常合成,发挥抗真菌效果。本研究中 15 株假丝酵母菌菌株对两性霉素 B 及氟胞嘧啶反应性较好。氟康唑、伊曲康唑及伏立康唑等唑类药物则通过抑制细胞膜麦角甾醇的合成而影响细胞膜稳定性,造成病原体破裂死亡^[18-19]。本研究中唑类药物耐药情况较为严重,其原因可能

是这类药物在临床上的应用更广泛,且同类药物之间存在交叉耐药现象,故耐药菌株更多^[20]。曲霉菌属及毛霉菌属感染需要特殊治疗,没有进行以上 5 种药物的药敏试验检查。

综上所述,临床上应重视高危肺癌患者感染的预防工作,并慎重选择敏感的抗真菌药物。

参考文献

[1] 杨勋,赵苏,陈贝贝,等.肺癌患者真菌感染的临床调查分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(17):3963-3964.

[2] 梁俊生,曾仲刚,朱刚明,等.肺真菌感染的 CT 表现及鉴别诊断[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2015,13(7):28-32.

[3] 郭兴来,梁万霞,钱和生,等.中晚期肺癌伴肺真菌感染临床分析及肿瘤标志物表达水平观察[J].实用临床医药杂志,2012,16(7):102-103.

[4] Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR, et al. The outcome of pulmonary resection for invasive fungal infection complicating haematological malignancy[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 45(2):e1-5.

[5] 黄江,邹俊,吕琴.肺癌患者合并真菌感染的临床分析(附 49 例报告)[J].肿瘤预防与治疗,2010,23(3):225.

[6] 马建忠,汪建英,高天巍.伏立康唑联合康艾注射液治疗肺癌患者肺部真菌感染的临床观察[J].中华医院感染学杂志,2014,24(4):866-868.

[7] Chen J, Pan QS, Hong WD, et al. Use of an artificial neural network to predict risk factors of nosocomial infection in lung cancer patients [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(13):5349-5353.

[8] 庄开赞,孙金辉,缪千状,等.中晚期肺癌患者肺部真菌感染的临床特点与抗真菌药物治疗分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(24):5546-5547.

[9] 周凤举,姜丽真,卢海燕.老年肺癌患者化疗期间并发感染的高危因素[J].中国老年学杂志,2015,35(19):5540-5541.

[10] Kim YI, Kang HC, Lee HS, et al. Invasive pulmonary mucormycosis with concomitant lung cancer presented with mas-

sive hemoptysis by huge pseudoaneurysm of pulmonary artery[J]. Ann Thorac Surg, 2014, 98(5):1832-1835.

[11] 项燕凌,兰青,陈嘉利,等.肺炎支原体感染与高血压患者的血清流行病学关系研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(20):4636-4638.

[12] 孙文早,王亮,张高生.2 型糖尿病患者社区获得性下呼吸道感染调查及危险因素分析[J].中国全科医学,2012,15(11):1201-1204.

[13] 张颖,杨磊,钱小毛.糖尿病患者下呼吸道医院感染的临床特点[J].中华医院感染学杂志,2012,22(11):2277-2278.

[14] 李婕,刘杰,杨明.老年肺癌患者肺部真菌感染的病原学分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(14):3156-3157.

[15] 郎梅春,李秋华,桑鹰,等.肺癌患者放化疗后合并肺部真菌感染分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(9):1815-1817.

[16] Kinoshita H, Yoshioka M, Ihara F, et al. Cryptic antifungal compounds active by synergism with polyene antibiotics[J]. J Biosci Bioeng, 2016, 121(4):394-398.

[17] Segura T, Puga AM, Burillo G, et al. Materials with fungi-bioinspired surface for efficient binding and fungi-sensitive release of antifungal agents[J]. Biomacromolecules, 2014, 15(5):1860-1870.

[18] 张玉敏,李玉柱,陈晖,等.肺癌患者假丝酵母菌临床分离株的基因分型及药物敏感性分析[J].热带医学杂志,2015,15(9):1174-1177.

[19] Backes L, Jursic S, Neumann M. Potent antimicrobial agents against azole-resistant fungi based on pyridino-hydrazide and hydrazomethylpyridine structural motifs [J]. Bioorg Med Chem, 2015, 23(13):3397-3407.

[20] Zavrel M, White C. Medically important fungi respond to azole drugs: an update[J]. Future Microbiol, 2015, 10(8):1355-1373.

(收稿日期:2017-01-29 修回日期:2017-04-06)

(上接第 2389 页)

参考文献

[1] 胡颖恺,徐红.浆细胞性乳腺炎的研究进展[J].中华灾害救援医学,2016,4(5):274-277.

[2] 胡亚娟,杨宝华.浆细胞性乳腺炎 25 例超声表现[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(15):2368-2370.

[3] 钱吉芳,杨晓萍,何毅刚,等.MRI 动态增强减影扫描在浆细胞性乳腺炎中的诊断价值[J].医疗卫生装备,2016,37(10):69-71.

[4] 李亮,修俊青.浆细胞性乳腺炎的彩色多普勒超声诊断及分型[J].中国医药导报,2016,13(24):178-180.

[5] 马骥,王嵩,王夕富,等.浆细胞性乳腺炎的比较影像学分析[J].实用放射学杂志,2012,28(1):57-60.

[6] 杨朋来,孙国栋.浆细胞性乳腺炎的发病机制及中西医结合治疗进展[J].中国继续医学教育,2016,8(4):186-188.

[7] 沈宏雯,许盈,吴兴荣.高频彩超检查在浆细胞性乳腺炎诊断中的应用价值[J].浙江临床医学,2016,18(4):641-

642.

[8] Houssami N, Cuzick J, Dixon JM. The prevention, detection, and management of breast cancer[J]. Med J Aust, 2006, 184(5):230-234.

[9] 陆梦莹,黄学菁,詹松华,等.浆细胞性乳腺炎的 MRI 征象分析[J].放射学实践,2010,25(6):638-641.

[10] 栗翠英,林红军,胡建群,等.乳腺导管扩张症(浆细胞性乳腺炎)的超声图像及临床特征分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2012,32(8):1136-1139.

[11] 栾云,吴意赞,殷立平.浆细胞性乳腺炎的超声、磁共振表现及对比研究[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2014,8(23):31-33.

[12] 王永灵,赵秋枫,李琼,等.浆细胞性乳腺炎 MRI 部位分型与手术方案选择的临床研究[J].中国中西医结合影像学杂志,2015,13(6):598-600.

(收稿日期:2017-02-01 修回日期:2017-04-08)