

## • 调查报告 •

## 肺结核患者合并肺部感染的病原菌分布及耐药性分析

杨丽梅, 勾秀丽, 郭艳玲, 时广利

(首都医科大学附属北京胸科医院 101149)

**摘要:**目的 探讨肺结核患者合并肺部感染的病原菌分布特点及耐药性,为临床合理用药和控制医院内感染提供依据。方法 对 2009 年 1 月至 2011 年 12 月该院肺结核患者合并肺部感染时下呼吸道标本中分离出的阳性标本进行病原菌及耐药性分析。结果 分离病原菌 510 株,其中革兰阴性杆菌占 65.88%,真菌占 19.02%,革兰阳性球菌占 15.10%。感染前 5 位病原菌为铜绿假单胞菌(18.04%)、肺炎克雷伯菌(11.96%)、鲍曼不动杆菌(11.18%)、金黄色葡萄球菌(10.39%)和白假丝酵母菌(10.00%)。革兰阴性杆菌对氨苄西林、头孢唑啉耐药率大于 97.00%。铜绿假单胞菌对亚胺培南耐药率(15.22%)最低,鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦耐药率(21.05%)最低,肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌对亚胺培南全部敏感(100.00%),革兰阳性球菌对万古霉素敏感率为 100.00%。结论 革兰阴性杆菌、真菌是该院肺结核患者合并肺部感染的常见病原菌,多药耐药性较高,临床医生应根据药敏试验结果选择合理的抗菌药物。

**关键词:**结核,肺; 呼吸道感染; 抗菌药; 抗药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.10.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)10-1201-03

### Distribution and drug resistance analysis of pathogenic bacteria in pulmonary tuberculosis patients complicated with pulmonary infection

Yang Limei, Gou Xiuli, Guo Yangling, Shi Gangli

(Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China)

**Abstract: Objective** To investigate the distribution and drug resistance of pathogenic bacterial isolated from pulmonary tuberculosis patients complicated with pulmonary infection, and to guide rational usage of antibiotics and control nosocomial infection.

**Methods** Samples of lower respiratory tract, collected from pulmonary tuberculosis patients complicated with pulmonary infection in this hospital during Jan. 2009 and Dec. 2011, were analyzed to investigate distribution and drug resistance of pathogenic bacteria.

**Results** 510 strains of pathogens were isolated, among which 65.88% were Gram negative bacilli, 10.00% were fungi and 15.09% were Gram positive cocci. The most five common pathogenic bacteria were *Pseudomonas aeruginosa*(18.11%), *Klebsiella pneumoniae*(13.39%), *Acinetobacter baumannii* (11.18%), *Staphylococcus aureus*(10.39%) and *Candida albicans* (10.00%). The resistance rate of Gram negative bacilli to Ampicillin and Cefazolin was more than 97.30%, that of *Pseudomonas aeruginosa* to Imipenem and Meraopenem was lowest (15.22%), that of *Acinetobacter baumannii* to Cefoperazone/Sulbactam was lowest (21.05%). All strains of *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* and *Escherichia coli* were sensitive to Imipenem (100.00%), and all strains of Gram positive cocci were sensitive to Vancomycin(100.00%). **Conclusion** Gram negative bacilli and fungi might be the common pathogens causing pulmonary tuberculosis complicated with pulmonary infection in this hospital, which might be with multi-drug resistance. Antibiotics should be rationally prescribed according to the results of drug susceptibility tests.

**Key words:** tuberculosis, pulmonary; respiratory tract infections; anti-bacterial agents; drug resistance

肺结核患者营养状况差,细胞免疫功能低,易继发各种感染,尤其是肺部感染。而且随着大量广谱抗菌药物及免疫抑制剂的应用,肺结核合并肺部感染发病率随之上升<sup>[1]</sup>。为了解肺结核患者合并肺部感染病原菌分布特点及耐药性,为临床合理用药和控制医院内感染提供依据。本文回顾性分析 2009 年 1 月至 2011 年 12 月本院肺结核患者合并肺部感染下呼吸道标本中分离病原菌的分布特点和耐药性,现报道如下。

#### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2009 年 1 月至 2011 年 12 月本院结核科住院肺结核患者合并肺部感染下呼吸道标本。肺部感染诊断标准:患者有发热、咳嗽、咳痰、气促、紫绀、呼吸衰竭等症状,白细胞增高,胸片示肺部急性炎症浸润。

**1.2 方法** 嘱患者早晨漱口后咳深部痰或取支气管灌洗液。挑取标本中黏稠部分接种于血平板、麦康凯平板和巧克力平板,并涂片。涂片经革兰染色镜检,若上皮细胞小于 25 个/低倍镜、白细胞大于 10 个/低倍镜则为合格标本。经 35℃、18~

24 h 分离培养后挑选可疑菌落,进行触酶、氧化酶试验后采用 VITEK32 微生物分析系统进行细菌鉴定和药敏试验。怀疑真菌感染时接种沙氏培养基,经 30℃ 分离培养数天后挑选可疑菌落接种念珠菌变色培养基或用 VITEK32 微生物分析系统酵母菌鉴定(YBC)卡鉴定。

**1.3 质控菌株** 金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、白色念珠菌 ATCC90028 等。

**1.4 数据处理** 应用 WHONET 软件对资料进行分析,多次培养阳性者仅录入首次资料。

#### 2 结果

**2.1 一般情况** 所有患者中病原菌培养阳性 510 例,其中男 328 例(64%),女 182 例(36%);年龄 19~88 岁,平均 58 岁。单一菌株感染 408 例(80%),两种以上感染 102 例(20%)。

**2.2 病原体分布** 见表 1。

**2.3 药敏试验结果** 见表 2、3。

表 1 510 株病原菌分布及构成比

细菌名称	株	构成比(%)
革兰阴性杆菌	336	65.88
铜绿假单胞菌	92	18.04
肺炎克雷伯菌	61	11.96
鲍曼不动杆菌	57	11.18
阴沟肠杆菌	41	8.04
大肠埃希菌	37	7.25
嗜麦芽窄食单胞菌	10	1.96
粘质沙雷菌	10	1.96
弗劳地柠檬酸杆菌	7	1.37
产气肠杆菌	7	1.37
摩根摩根菌	5	0.98
奇异变形杆菌	5	0.98
产吡啶金黄杆菌	4	0.78
革兰阳性球菌	77	15.10
金黄色葡萄球菌	53	10.39
溶血葡萄球菌	20	3.92
肺炎链球菌	4	0.78
真菌	97	19.02
白假丝酵母菌	51	10.00
热带念珠菌	15	2.94
光滑念珠菌	13	2.55
克柔念珠菌	10	1.96
曲霉菌	5	0.98
隐球菌	3	0.59
合计	510	100.00

续表 3 革兰阳性球菌对常见抗菌药物耐药率(%)

药物名称	金黄色葡萄球菌	溶血葡萄球菌
苯唑西林	77.35	75.00
环丙沙星	58.49	55.00
红霉素	84.90	85.00
复方新诺明	26.42	25.00
青霉素 G	100.00	100.00
庆大霉素	67.92	65.00
四环素	60.38	65.00
万古霉素	0.00	0.00
左氧氟沙星	54.72	50.00
利福平	66.03	60.00

3 讨 论

肺结核合并肺部感染在临床中是一个常见和棘手问题,也是当前住院患者发病率和病死率增加的主要原因之一<sup>[2]</sup>。本研究结果显示,本院住院肺结核患者合并肺部感染以革兰阴性杆菌为主(65.88%),其次为真菌(19.02)和革兰阳性球菌(15.10%)。分离的 21 种病原体中排在前 5 位者依次为铜绿假单胞菌(18.04%)、肺炎克雷伯菌(11.96%)、鲍曼不动杆菌(11.18%)、金黄色葡萄球菌(10.39)和白假丝酵母菌(10.00)。与李红艳等<sup>[3]</sup>报道的结核病医院肺部感染的病原菌分布及药敏试验结果接近。

从表 2 可见,革兰阴性杆菌对氨苄西林、头孢唑啉耐药率大于 97.00%。阿米卡星等氨基糖苷类抗生素具有比头孢菌素类抗生素更好的敏感性,与临床对此类抗生素应用较少、耐药发生情况相对少有关,提示应掌握好适应证,合理应用。如表 2 所示,铜绿假单胞菌对亚胺培南(15.22%)和美罗培南(15.22%)耐药率最低,表明碳青霉烯类抗菌药物适用于铜绿假单胞菌感染的治疗<sup>[4]</sup>。对头孢哌酮/舒巴坦耐药率(23.91%)较低,对第 3 代头孢菌素不同程度耐药,与第 3 代头孢菌广泛使用有关,应高度重视<sup>[5]</sup>。对头孢唑啉、氨苄西林、复方新诺明耐药率为 100.00%。

铜绿假单胞菌耐药机制极为复杂,主要包括产内酰胺酶、药物作用靶位改变及外膜蛋白通透性降低和主动泵出等<sup>[6]</sup>。耐碳青霉烯类抗菌药物治疗铜绿假单胞菌感染有较大优势;但随着在临床的广泛应用其耐药率也逐年上升。耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌大多为多药耐药菌株(MDRP),对临床常用抗菌药物如第 3、4 代头孢菌素,酶抑制剂复方制剂,喹诺酮类和氨基糖苷类等药物耐药(多粘菌素除外)。本研究结果显示,肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌对亚胺培南全部敏感。肠杆菌科细菌对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦耐药率均较低,对第 3 代头孢菌素、喹诺酮类药物不同程度耐药。本研究中肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌产超广谱 β-内酰胺酶的发生率分别为 34.43%(21/61)和 54.05%(20/37),与蒋冬香<sup>[7]</sup>等报道一致。鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦耐药率(21.05%)最低,对阿米卡星(24.56%)、哌拉西林/他唑巴坦(28.07%)、亚胺培南(26.32%)和美罗培南(26.32%)耐药率较低。如表 3 所示,葡萄球菌耐药情况很严重,对青霉素 G 全部耐药,与大量头孢菌素进入临床并滥用有关。金黄色葡萄球菌和溶血葡萄球菌对万古霉素敏感性最高(100.00%),对复方新诺明耐药率分别为 26.42%、25.00%,对喹诺酮类、大环内

表 2 革兰阴性杆菌对常见抗菌药物耐药率(%)

药物名称	铜绿	肺炎	鲍曼	阴沟	大肠
	假单胞菌	克雷伯菌	不动杆菌	肠杆菌	埃希菌
阿米卡星	32.61	14.75	24.56	12.20	16.22
庆大霉素	34.78	19.67	33.33	14.63	21.62
环丙沙星	39.13	55.74	47.37	60.97	54.05
左氧氟沙星	41.30	47.54	59.65	56.10	43.24
复方新诺明	100.00	80.32	70.17	75.61	72.97
头孢噻肟	56.52	40.98	52.63	36.59	56.75
头孢他啶	42.39	34.42	47.37	31.71	51.35
头孢吡肟	35.87	21.31	40.35	24.39	18.92
头孢唑啉	100.00	100.00	100.00	100.00	97.30
亚胺培南	15.22	0.00	26.32	0.00	0.00
美罗培南	15.22	0.00	26.32	0.00	0.00
哌拉西林/他唑巴坦	29.34	11.48	28.07	9.76	5.41
氨苄西林	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
头孢哌酮/舒巴坦	23.91	6.56	21.05	7.32	5.41

表 3 革兰阳性球菌对常见抗菌药物耐药率(%)

药物名称	金黄色葡萄球菌	溶血葡萄球菌
阿莫西林/克拉维酸	66.03	55.00
氨苄西林/舒巴坦	64.15	60.00

酯类等药物耐药率均大于 50.00%。本研究分离的金黄色葡萄球菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)发生率为 52.83%(28/53)。与郭素芳等<sup>[8]</sup>报道一致。本研究结果显示,肺结核患者合并肺部感染病原菌分布及耐药性有以下特点:(1)真菌感染率较高(19.02%),主要为白假丝酵母菌(10.00%)。肺结核患者合并真菌感染有增多趋势<sup>[9]</sup>,与本院是肺结核专科医院、肺结核患者中老年人多、重症肺结核多、患者长期应用激素以及侵入性操作有关。(2)病原菌以革兰阴性菌为主,铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌居感染前 3 位,耐药情况较严重。耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌所致感染治疗困难。(3)革兰阳性菌主要为金黄色葡萄球菌,其中 MRSA 占 52.83%,已发展成为医院内感染的主要病原菌之一<sup>[10]</sup>。但未发现耐万古霉素菌金黄色葡萄球菌。其主要耐药机制是细菌染色体 *macA* 基因编码产生低亲和力青霉素结合蛋白 2a(PBP2a),导致对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物耐药。(4)易感染多种病原菌,感染两种以上病原菌者 102 例(20%)。多以革兰阴性菌和真菌为主,给临床治疗带来较大困难,甚至加速患者死亡<sup>[11-12]</sup>。

肺结核患者合并肺部感染治疗失败的重要原因之一是病原菌不明确,其次是耐药菌不断增加。因此,有效的抗菌治疗非常重要。肺结核患者合并肺部感染病原菌以革兰阴性杆菌和真菌为主,细菌耐药性增强。因此,临床医生应根据细菌培养及药敏试验结果选择有效抗菌药物,减少耐药菌株的产生。

### 参考文献

[1] 蔡宝云,李琦,梁清涛.继发性肺结核合并肺部感染病原体分析

[J].实用心脑血管病杂志,2010,12(2):120-121.

- [2] 贾建军,刘蓬蓬.院内感染常见细菌分布及其药敏试验分析[J].青岛大学医学院学报,2008,44(1):61-63.
- [3] 李红艳,邹盛华,张丽水,等.肺结核合并肺部感染的病原菌分布及药敏分析[J].临床肺科杂志,2011,16(11):1717-1720.
- [4] 杨葵,杨萍.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.
- [5] 文细毛,任南,关安华,等.864 例次耐亚胺培南铜绿假单胞菌医院感染特征分析[J].中华医院感染学杂志,2010,20(16):2416-2418.
- [6] 金晨慈,蒋欢欢,蒋龙翔.2004~2008 年下呼吸道医院感染病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2010,20(7):1028-1030.
- [7] 蒋冬香,陈刚,王玉春,等.下呼吸道感染病原菌临床分布特点及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2009,19(11):1431-1434.
- [8] 郭素芳,张勇,孟竣.365 株金黄色葡萄球菌的耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(2):269.
- [9] 简子娟,刘广恩,张运丽,等.140 株深部假丝酵母菌属感染的临床特点及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2010,20(5):744-747.
- [10] 刘德华,胡大春,马婷.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 6 年发生率及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2010,31(11):1253-1255.
- [11] 陈品儒,肖芃,李昕洁.肺结核并肺部真菌感染 56 例临床分析[J].临床肺科杂志,2009,14(1):112-113.
- [12] 张瑞霞,姜婷叶,杨义明.肺结核继发肺部感染的病原体种类及药敏分析[J].国际检验医学杂志,2007,28(10):894-896.

(收稿日期:2012-01-09)

(上接第 1200 页)

### 3 讨论

结核病是由结核分枝杆菌(*mycobacterium tuberculosis*)引起的慢性人畜共患病。2009 年 WHO 发布报告 2008 年中国结核病发病 100 万至 160 万人,仅次于印度,居世界第 2 位。所以结核病的预防和控制在我国尤为重要<sup>[1]</sup>。凝血功能异常是肝脏疾病,尤其是重症肝病患者常见临床表现,其严重程度与肝细胞损害程度呈正相关<sup>[2]</sup>。有关肺结核患者的凝血功能的研究报道较少,本研究基于肺结核患者治疗前、后凝血功能的监测,更加有利于监测疾病的治疗效果,对疾病的诊断和防治起到一定的辅助作用,结果显示,肺结核患者治疗前 Fg、TT、D-二聚体、Plt 与对照组比较,差异均有统计学意义,而 PT、APTT 则无统计学意义。可能因为结核分枝杆菌感染机体后内毒素、结核菌代谢产物及分解产物激活补体,使炎症细胞聚集并释放出酶和过氧化物而损害毛细血管或直接作用于毛细血管释放组胺、前列腺素等而损伤毛细血管,引起血管内皮细胞损伤严重<sup>[3]</sup>。Fg、D-二聚体增高证实机体呈高凝状态,D-二聚体是由纤维蛋白单体形成的交联纤维蛋白经纤溶酶水解所产生的降解物之一,具有较强抗原性,其生成或增高反映纤溶系统的激活,是监测纤溶酶活性的重要指标之一<sup>[4]</sup>。D-二聚体水平增加说明机体可能处于高凝状态或存在较强的继发性纤溶活性<sup>[5]</sup>。Plt 升高表明功能亢进,可能与机体感染结核分枝杆菌有关,参与机体凝血和血栓的形成,介导细胞黏附,导致组织病理损伤<sup>[6]</sup>。肺结核患者经常规治疗后凝血功能与 Plt、D-二聚体均趋于正常,这可能是随着治疗的进行,炎

症细胞被吸收,血管内皮细胞损伤修复,凝血功能趋于正常。而本研究结果显示,APTT、PT 与对照组比较无明显差异,这可能与疾病的严重程度呈正相关,凝血功能严重异常者才导致 APTT、PT 异常,具体原因有待进一步分析,需要通过进一步的实验来验证。本研究结果能初步反映出肺结核患者凝血功能随疾病的好转而趋于正常,有助于防止出血和血栓的发生,有助于肺结核患者治疗效果的观察和疾病的监测。

### 参考文献:

- [1] Murray CJ, Salomon JA. Modeling the impact of global tuberculosis control strategies[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(23): 13881-13886.
- [2] 熊斌,姜红星.120 例肝病患者凝血功能检测分析[J].检验医学与临床,2011,8(2):198-199.
- [3] 邱珊,李娜,颜晓霞,等.结核病患者凝血功能的变化及意义[J].兰州大学学报:医学版,2009,35(1):98-100.
- [4] Nijkeuter M, Ginsberg JS. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review[J]. J Thromb Haemost, 2006, (4): 496-500.
- [5] 周小建,钱镜秋,姜荣,等.新生儿缺氧缺血性脑病血浆 GMP-140 和 D-二聚体的变化及临床意义[J].中华围产医学杂志,2000,3(3):162-165.
- [6] 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):314-320.

(收稿日期:2011-11-08)