

• 临床检验研究论著 •

# 恶性肿瘤患者非发酵菌下呼吸道感染的细菌耐药性分析

廖学峰, 李 洵

(湖南省湘潭市湘钢医院检验科, 湖南湘潭 411101)

**摘要:**目的 了解恶性肿瘤患者继发非发酵菌下呼吸道感染的耐药性,为临床合理使用抗菌药物提供依据。方法 收集恶性肿瘤患者下呼吸道标本,经全自动微生物鉴定仪鉴定,采用 K-B 法进行药敏试验,按 CLSI 2012 标准判定药敏结果,用 WHO-NET 5.6 软件分析数据。结果 从恶性肿瘤患者下呼吸道标本中共分离非发酵菌 172 株,其中铜绿假单胞菌最多,占 45.9%,其次为鲍曼不动杆菌和嗜麦芽寡养单胞菌,分别占 36.0% 和 10.5%。药敏试验表明,5 种非发酵菌对多种抗菌药物均表现为高度耐药或多重耐药。结论 非发酵菌多重耐药现象严重,临床应重视非发酵菌感染和耐药性监测,并依据药敏试验结果合理选用抗菌药物,以减少耐药菌株的产生。

**关键词:**恶性肿瘤; 非发酵菌; 下呼吸道感染; 耐药性

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.20.027

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2014)20-2781-03

## Lower respiratory tract in patients with malignant tumor of fermentation bacteria infection of bacterial drug resistance analysis

Liao Xuefeng, Li Mi

(Department of Laboratory, Xianggang Hospital, Xiangtan, Hunan 411101, China)

**Abstract:** **Objective** To understand the drug resistance in cancer patients with secondary non-fermenting bacterial lower respiratory tract infection in order to provide a basis for clinical rational use of antibacterial drugs. **Methods** The lower respiratory tract specimens were collected from the patients with malignant tumor and identified by the fully automated microbial identification system, the drug susceptibility test was performed by using K-B method and the drug susceptibility test results were judged according to CLSI 2012 standard. The data were analyzed by the WHONET 5.6 software. **Results** 172 strains of non-fermenting bacteria were isolated from the lower respiratory tract specimens in the patients with malignant tumors, in which *Pseudomonas aeruginosa* was maximum, accounted for 45.9%, followed by *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*, accounted for 36.0% and 10.5% respectively. The drug susceptibility test showed that five kinds of non-fermenter demonstrated the high resistance or multi-resistance to multiple antibacterial drugs. **Conclusion** Non-fermenting bacterial multi-drug resistant phenomenon is serious, clinic should pay attention to non-fermenting bacterial infection and drug resistance monitoring, antibacterial drugs should be rationally used according to the drug susceptibility test results in order to reduce the generation of drug-resistant strains.

**Key words:** malignant tumors; non-fermenting bacteria; lower respiratory tract infections; drug resistance

非发酵革兰阴性( $G^-$ )杆菌是指一大群不发酵糖类、专性需氧、无芽孢的 $G^-$ 杆菌,多数为条件致病菌,当人体免疫力下降时常可引起各种感染。肿瘤患者由于手术、化疗、放疗及激素等治疗,加上自身免疫力下降,较易引起医院获得性感染<sup>[1]</sup>。因而对这一特殊人群进行医院感染病原菌耐药性监测非常必要。本研究通过测定本院 2012 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日收治的恶性肿瘤患者下呼吸道中分离出的非发酵菌对常用抗菌药物的耐药特征,以期为临床治疗提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2012 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日收治的确诊为恶性肿瘤且继发下呼吸道感染的患者为研究对象,依据中华人民共和国卫生部试行的医院感染诊断标准<sup>[2]</sup>,以无菌操作采集患者下呼吸道标本,包括痰液(晨起漱口后第一口痰,且 WBC/上皮细胞大于等于 25)、纤支镜、咽拭子和肺泡灌洗液,取合格标本初种于血平板,有菌痰标本菌落数大于等于  $10^6$ /mL 或半定量大于等于++者,无菌肺泡灌洗液

或纤支镜标本菌落数大于等于  $10^4$ /mL 者,视为致病菌感染者,并且连续 3 次分离到同种细菌且为优势菌者,判断为下呼吸道感染菌。

**1.2 仪器与试剂** 西门子 MicroScan walkAway-40 全自动细菌鉴定仪、非发酵菌鉴定板购自德国西门子公司。血平板、巧克力平板、MH 平板均购自郑州安图生物工程股份有限公司。药敏纸片由英国 Oxoid 公司提供。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922,铜绿假单胞菌 ATCC27853,均购自国家卫计委临床检验中心。

### 1.3 方法

**1.3.1 菌株分离** 按操作规程<sup>[3]</sup>,直接划种血平板、巧克力平板,35℃培养 18~24 h,分离单个菌落。

**1.3.2 菌种鉴定** 将纯培养后的菌株用非发酵菌鉴定板,采用全自动细菌鉴定仪进行细菌鉴定。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922,铜绿假单胞菌 ATCC27853。

**1.3.3 药敏试验** 采用药物纸片扩散法(K-B法)进行抗菌药

物敏感试验。

**1.3.4 试验标准** 药敏试验参照 2012 版美国临床和实验室标准化协会(CLSI)标准进行结果判断<sup>[4]</sup>。

**1.4 统计学处理** 用 WHONET 5.6 软件进行结果分析。

## 2 结果

**2.1 标本来源分布** 172 例阳性标本主要来自痰液[占 80.8%(139/172)];其次来自纤支镜[占 8.7%(15/172)]、咽拭子

[占 7.0%(12/172)]和肺泡灌洗液[占 3.5%(6/172)]。

**2.2 菌种分布** 分离出的 172 株非发酵菌主要为铜绿假单胞菌(79 株,45.9%)、鲍曼不动杆菌(62 株,36.0%)和嗜麦芽寡养单胞菌(18 株,10.5%),其次为洋葱伯克霍尔德菌(9 株,5.2%)、脑膜炎败血黄杆菌(4 株,2.4%)。

**2.3 药敏结果** 药敏试验表明,5 种非发酵菌对 16 种抗菌药物表现出不同程度的高度耐药或多重耐药,见表 1。

表 1 5 种非发酵菌对常用抗菌药物的耐药性分析[n(%)]

抗菌药物	铜绿假单胞菌 (n=79)	鲍曼不动杆菌 (n=62)	嗜麦芽寡养单胞菌 (n=18)	洋葱伯克霍尔德菌 (n=9)	脑膜炎败血黄杆菌 (n=4)
亚胺培南	33(41.8)	42(67.7)	18(100.0)	8(88.9)	4(100.0)
美罗培南	29(36.7)	44(71.0)	16(88.9)	3(33.3)	4(100.0)
头孢哌酮/舒巴坦	17(21.5)	19(30.6)	3(16.7)	3(33.3)	1(25.0)
哌拉西林/他唑巴坦	26(32.9)	43(69.4)	8(44.4)	5(55.6)	1(25.0)
哌拉西林	39(49.4)	58(93.5)	16(88.9)	8(88.9)	4(100.0)
头孢他啶	27(34.2)	41(66.1)	8(44.4)	3(33.3)	4(100.0)
头孢吡肟	26(32.9)	44(71.0)	9(50.0)	3(33.3)	4(100.0)
氨曲南	37(46.8)	57(91.9)	15(83.3)	6(66.7)	4(100.0)
环丙沙星	27(34.2)	45(72.6)	6(33.3)	5(55.6)	3(75.0)
左氧氟沙星	30(38.0)	38(61.3)	5(27.8)	5(55.6)	3(75.0)
阿米卡星	12(15.2)	29(46.8)	17(94.4)	9(100.0)	4(100.0)
妥布霉素	17(21.5)	34(54.8)	17(94.4)	8(88.9)	4(100.0)
米诺环素	55(69.6)	26(41.9)	1(5.6)	2(22.2)	4(100.0)
复方磺胺甲噁唑	66(83.5)	45(72.6)	5(27.8)	3(33.3)	4(100.0)
庆大霉素	29(36.7)	37(59.7)	17(94.4)	9(100.0)	4(100.0)
替卡西林/克拉维酸	39(49.4)	44(71.0)	10(55.6)	8(88.9)	1(25.0)

## 3 讨论

非发酵菌多为条件致病菌,广泛分布于自然界中,是医院内感染的重要病原菌,多发生在免疫功能低下的恶性肿瘤、慢性疾病、接受激素及长期抗菌药物治疗的患者中,施行各种侵入性检查和治疗的患者是感染的高危人群<sup>[5]</sup>。恶性肿瘤患者由于放疗、化疗、皮质激素治疗使机体免疫功能减退,肿瘤组织破坏皮肤黏膜,晚期患者褥疮形成,不少抗肿瘤药物对宿主皮肤和黏膜的正常屏障作用有严重影响,各种穿刺术和插管操作也会破坏屏障的完整性。放疗、化疗引起的粒细胞缺乏,WBC < 1.5 × 10<sup>9</sup>/L,患者抗感染能力下降。肿瘤本身引起的水肿、溃疡、糜烂、坏死、压迫和梗阻均有利于感染的发生<sup>[6]</sup>。由于这些外源性和内源性环境的改变,可引起非发酵菌等条件致病菌的定植与感染。

本研究表明,目前本院恶性肿瘤患者继发非发酵菌下呼吸道感染标本类型主要为痰液,占 80.8%。本研究检出的非发酵菌中,铜绿假单胞菌的检出率居第一位,其次为鲍曼不动杆菌、嗜麦芽寡养单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌和脑膜炎败血黄杆菌。有关文献报道<sup>[7]</sup>,引起条件致病菌感染的危险因素主要为:(1)基础性疾病的存在;(2)机体免疫功能低下;(3)不合理的广谱抗菌药物使用;(4)侵入性的临床治疗;(5)住院时间

较长。

非发酵菌耐药现象严重,给临床治疗带来一定困难,本研究药敏结果说明,本组病例 5 种非发酵菌对多种抗菌药物均表现为高度耐药或多重耐药,对喹诺酮类、氨基糖苷类和头孢类等多种抗菌药物的耐药率高于相关研究<sup>[8]</sup>。研究表明:(1)铜绿假单胞菌对阿米卡星、妥布霉素和头孢哌酮/舒巴坦的耐药率较低,分别为 15.2%、21.5%和 21.5%,对米诺环素和复方甲噁唑的耐药率最高,分别为 69.6%和 83.5%。临床宜选用碳青霉烯类或头孢他啶联合氨基糖苷类或喹诺酮类药物作为临床一线用药<sup>[9]</sup>。(2)鲍曼不动杆菌引起医院获得性感染已越来越严重,本组病例鲍曼不动杆菌占非发酵菌的 36.0%。本实验表明鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率最低为 30.6%,对氨曲南、哌拉西林的耐药率最高。 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物,尤其是碳青霉烯类抗菌药物具有抗菌谱广、杀菌活力强等特点,一直被认为是控制鲍曼不动杆菌最有效的抗菌药物。临床建议使用头孢哌酮/舒巴坦为一线用药,联合使用  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物抑制剂比单独使用某种抗菌药物更有效<sup>[10]</sup>;(3)嗜麦芽寡养单胞菌是严重的医院获得性感染菌,有多重耐药性,药敏试验表明其对米诺环素、头孢哌酮/舒巴坦和复方甲噁唑的耐药率较低,分别为 5.6%、16.7%和 27.8%。

嗜麦芽寡养单胞菌产生的各种酶能破坏目前所有的 β-内酰胺类抗菌药物,对碳青霉烯类抗菌药物达到 100.0% 耐药,并且不能被任何可利用的抑制剂灭活<sup>[11]</sup>。临床应根据药敏试验结果选用抗菌药物;(4)洋葱伯克霍尔德菌是一群天然的多重耐药菌,本组药敏试验证明其对阿米卡星、庆大霉素 100.0% 耐药。它可产生金属 β-内酰胺酶,可水解包括碳青霉烯类在内的一大类 β-内酰胺酶类抗菌药物,对阿米卡星和庆大霉素等氨基糖苷类药物天然耐药<sup>[12]</sup>; (5)脑膜炎败血黄杆菌可产生金属 β-内酰胺酶和超广谱 β-内酰胺酶,有多重耐药性<sup>[13]</sup>,药敏试验表明,除对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/克拉维酸的耐药率较低外,其余抗菌药物的耐药率均超过 75.0%。相关研究指出,治疗时可首选哌拉西林/他唑巴坦<sup>[14]</sup>。

由于非发酵菌高度耐药性给临床治疗带来了很大的困难,尤其对机体免疫功能低下的恶性肿瘤患者,该类细菌耐药性强,抗菌药物选择范围窄,治疗困难,临床应重视非发酵菌下呼吸道感染和耐药性监测,根据药敏试验结果并结合临床使用抗菌药物。

参考文献

[1] 陈建飞,杨军礼. 恶性肿瘤合并非发酵菌医院获得性感染临床特征及耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(12): 3014-3016.  
 [2] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 现代实用医学, 2003, 81(7): 460-465.  
 [3] 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: 827-836.  
 [4] Clinical Laboratory Standard Institute. M07-A8 methods for dilu-

tion antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2012.  
 [5] 刘媛,孙明月,王本祥,等. 临床非发酵革兰阴性杆菌感染的分布及耐药性分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(2): 112-114.  
 [6] 许斌,吴开进,高英,等. 恶性肿瘤患者医院内感染的分析[J]. 右江民族医学院学报, 2008, 30(1): 49-50.  
 [7] 吴庆,陆红,刘媚娜,等. 脑膜炎败血黄杆菌的临床分布及耐药性分析[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(10): 1815-1816.  
 [8] 蒋雁,林奇龙,沈忠海,等. 下呼吸道非发酵菌感染的菌种分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(6): 1249-1251.  
 [9] 陈民钧,王辉. 中国医院内病原菌耐药监测网. 中国重症监护病房革兰阴性菌耐药性连续 7 年监测研究[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(5): 375-381.  
 [10] Ying CM, Ling TK, Lee CC, et al. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Shanghai and Hong Kong[J]. J Med Microbiol, 2006, 55(6): 799-802.  
 [11] 彭青,李文芳,卓越,等. 嗜麦芽寡养单胞菌所产 L1 型金属 β 内酰胺酶的序列分析及原核表达[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2005, 5(3): 156-159.  
 [12] 马静霞,黄志刚. 洋葱伯克霍尔德菌感染现状及耐药分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(6): 1473-1475.  
 [13] 张金锋. 脑膜炎败血黄杆菌感染的危险因素及耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(9): 2218-2219.  
 [14] 石青峰,高玲. ICU 脑膜炎败血黄杆菌所致医院获得性感染的临床特征及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(1): 27-28.

(收稿日期: 2014-06-18)

(上接第 2780 页)

7 d 是颅内感染的高发时间,手术本身使血脑屏障受到破坏,加上医源性因素使颅内感染的发生率明显升高。诊断金标准为脑脊液培养或涂片检出致病菌,但由于多数致病菌有自溶作用,且大多数患者在发生颅内感染前已预防使用了抗菌药物,致使细菌涂片与培养结果往往呈现阴性,国内统计数据显示阳性检出率不足 10%。临床诊断只能依靠临床表现、细胞计数、生化指标来判断<sup>[10]</sup>。动态监测手术后游离 DNA 变化,非感染组随患者逐渐恢复,脑脊液中游离 DNA 逐渐代谢至正常,而感染组患者感染发生时脑脊液游离 DNA 水平显著升高,随感染控制后,游离 DNA 水平显著降低。

总之,脑脊液是能够直接反映中枢神经系统病理变化的标本,动态监测脑脊液游离 DNA 水平变化,有助于了解神经细胞病理损伤情况,联合其他检测指标,可能成为特异性强、敏感度高的监测组合。

参考文献

[1] Kadam SK, Farmen M, Brandt JT. Quantitative measurement of cell-free plasma DNA and applications for detecting tumor genetic variation and promoter methylation in a clinical setting[J]. J Mol Diagn. 2012, 14(4): 346-356.  
 [2] Hall AL, Drendel HM, Verbrugge JL, et al. Positive cell-free fetal

DNA testing for trisomy 13 reveals confined placental mosaicism [J]. Genet Med. 2013, 15(9): 729-732.  
 [3] 彭亮,娄晓丽,侯彦强. 循环 DNA 的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(18): 2424-2426.  
 [4] 王宏,潘世扬,徐建,等. 子宫颈疾病患者血浆循环 DNA 含量的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(7): 501-504.  
 [5] 王小亚,刘建新,杨喜民,等. 高血压脑出血患者血清和脑脊液胱抑素 C 动态监测的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(16): 1895-1896.  
 [6] 付锐,项和平,杨刚琦,等. 降钙素、C 反应蛋白、肿瘤坏死因子、游离 DNA 对多发性患者发生多器官功能障碍综合征的预测价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(8): 850-853.  
 [7] 李清明,王家泗,舒仁明,等. 脑脊液 Glu、Lac 及 Cystatin C 联合检测在脑血管疾病中的临床价值探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(5): 531-534.  
 [8] Nyquist P. Management of acute intracranial and intraventricular hemorrhage[J]. Crit Care Med. 2010, 38(3): 946-953.  
 [9] 吴雪海,胡锦涛,高亮,等. 重症神经外科患者的颅内压监测指征与规范化治疗[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(12): 1321-1323.  
 [10] 崔向丽,林松,隋大立,等. 神经外科术后颅内感染的诊疗进展[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(3): 312-314.

(收稿日期: 2014-03-15)