

ICU 继发性肺结核患者 下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析*

林丽云¹, 刘爱胜^{2a}, 魏玉娥^{2a}, 魏灵芝^{2b}, 王艳梅^{3a}, 施俊柱^{3b}, 刘小君^{4a}, 文 艳^{4b}

- (1. 深圳市龙岗区第二人民医院检验科, 广东深圳 518129;
2. 深圳市龙华新区人民医院 a. 检验科; b. ICU, 广东深圳 518109;
3. 深圳市龙华新区中心医院 a. ICU; b. 检验科, 广东深圳 518110;
4. 深圳市光明新区人民医院 a. 检验科; b. ICU, 广东深圳 518106)

摘要:目的 了解深圳、龙岗、光明和龙华新区四家三级区属医院 ICU 继发性肺结核患者并发下呼吸道感染的病原菌分布特征及其耐药性现状, 为临床诊断和合理选用抗生素治疗提供参考依据。方法 对随机选取 2013 年 2 月~2015 年 10 月在三家区属医院 ICU 确诊为继发性肺结核并发下呼吸道感染患者 593 例的痰标本病原菌培养和药敏结果进行回顾性分析。结果 593 例 ICU 继发性肺结核并发下呼吸道感染患者中共分离出 617 株病原菌, 其中真菌占 49.6% (306/617), 革兰阴性杆菌占 40.4% (249/617), 革兰阳性球菌占 10.0% (62/617); 真菌感染主要病原体为白色假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌, 分别占 44.2% (273/617) 和 4.5% (28/617), 革兰阴性杆菌主要为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌及流感嗜血杆菌, 分别占 16.7% (103/617), 12.0% (74/617) 及 7.3% (45/617), 革兰阳性球菌主要为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌及溶血葡萄球菌, 分别占 4.5% (28/617), 3.2% (20/617) 及 0.9% (5/617); 分离出的病原菌为多药耐药菌, 对常用抗菌药物呈现不同程度的耐药性。结论 ICU 继发性肺结核患者并发下呼吸道感染的病原菌以真菌和革兰阴性杆菌多见, 最常见为白色假丝酵母菌、肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌, 且对常用抗菌药物产生不同程度的耐药性。

关键词: ICU; 继发性肺结核; 下呼吸道; 病原菌; 分布; 耐药性

中图分类号: R521.5; R446.5 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2016)03-138-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.03.039

ICU Patients with Secondary Pulmonary Tuberculosis Merger Lower Respiratory Infection of Pathogenic Bacteria Distribution and Drug Resistance Analysis

LIN Li-Yun¹, LIU Ai-sheng^{2a}, WEI Yu-er^{2a},

WEI Ling-zhi^{2b}, WANG Yan-mei^{3a}, SHI Jun-zhu^{3b}, LIU Xiao-jun^{4a}, WEN Yan^{4b}

- (1. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Shenzhen Longgang District, Guangdong Shenzhen 518129, China; 2 a. Department of Clinical Laboratory; 2b. ICU, Shenzhen Longhua New District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518109, China; 3a. ICU; 3b. Clinical Laboratory, Shenzhen Longhua New District Central Hospital, Guangdong Shenzhen 518110, China; 4a. Department of Clinical Laboratory; 4b. ICU, Shenzhen Guangming New District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518106, China)

Abstract: **Objective** To understand Shenzhen Longgang, Guangming and Longhua new district four district hospital ICU patients with secondary pulmonary tuberculosis merger lower respiratory infection of pathogenic bacteria distribution and drug resistance status of provide a reference for clinical diagnosis and rational use of antibiotics therapy. **Methods** Random selection from February 2013 to October 2015 in the three district hospital ICU diagnosis of secondary pulmonary tuberculosis patients with lower respiratory infection in 593 cases of sputum specimen pathogenic bacteria culture and drug susceptibility results were retrospectively analyzed. **Results** 593 cases of ICU secondary pulmonary tuberculosis patients with respiratory tract infection of the communist party of China isolated 617 strains of pathogenic bacteria, fungi accounted for 49.6% (306/617), gram negative bacilli accounted for 40.4% (249/617), gram positive cocci accounted for 10.0% (62/617). Fungal infection main pathogens for white smooth candida yeast and candida yeast, respectively accounted for 44.2% (273/617) and

* 基金项目: 深圳市科技局项目(项目编号: JCYJ20150325103202291)。

作者简介: 林丽云(1983-), 女, 本科, 主管技师, 主要从事临床检验和微生物工作, E-mail: linliyun13@163.com。

4.5% (28/617), gram negative bacillus mainly *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *H. influenzae*, respectively accounted for 16.7% (103/617), 12.0% (74/617) and 7.3% (45/617), gram-positive cocci mainly for *Saphylococcus aureus* and *Epidermis staphylococcus* and *Hemolytic staphylococci*, respectively accounted for 4.5% (28/617), 3.2% (20/617) and 0.9% (5/617). *Pathogenic bacteria* isolated from the multiple drug resistant bacteria, present different levels of resistance to commonly used antimicrobial agents. **Conclusion** ICU patients with secondary pulmonary tuberculosis merger of lower respiratory tract infection pathogens to fungi and gram-negative bacilli, the most common *White candida*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*, and different levels of resistance to commonly used antimicrobial agents.

Keywords: ICU; secondary pulmonary tuberculosis; the lower respiratory tract; pathogenic bacteria; distribution; drug resistance

近年来,继发性肺结核感染率和耐药率均呈上升趋势。继发性肺结核患者因治疗时间长,营养状况差,免疫抵抗力低,且长期使用抗结核药,易破坏患者体内的正常菌群,使体内的微生态失去平衡而易导致病原菌定殖与感染^[1],并且ICU患者同时并发其它一些严重的基础性疾病,进一步加重患者免疫功能下降,更易引起病原菌感染。了解ICU继发性结核患者合并下呼吸道感染病原菌分布特征和耐药现状,对ICU继发性结核并发下呼吸道感染患者的治疗及院内感染传播的控制有重要意义。本研究对深圳光明和龙华新区三家三级区属医院ICU确诊为继发性肺结核并发下呼吸道感染患者分离的617株病原菌及药敏结果进行了分析,现将报告如下。

1 材料与方法

1.1 标本来源 参照继发性肺结核诊断标准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^[2]和下呼吸道感染诊断标准《临床诊疗指南呼吸病学分册》^[3],选取2013年2月~2015年10月在四家区属医院确诊为继发性肺结核并发下呼吸感染患者593例,且病情严重或伴有其它严重的基础性疾病需要动态监护的ICU患者,其中男性391例,女性202例,年龄23~69岁,平均年龄40.2±16.4岁。

1.2 标本采集 使用一次性痰液收集器,将连接在痰液收集器上的一次性无菌吸痰管伸入气管插管内,吸取呼吸道分泌物后,直接送检。

1.3 方法

1.3.1 病原菌分离鉴定与药敏试验:参照《全国临床检验操作规程》第3版^[4]进行:标本合格性检查:涂片镜检白细胞>25个/LP,上皮细胞<10个/LP为合格标本,否则退回重取。分离培养:不含或含很少黏液的合格痰标本,可直接接种培养;对含有大量黏液的合格痰标本接种前应加入等量pH为7.6的10 g/L胰酶液于35℃下等完全液化处理后进行,分别接种于血平板、巧克力平板、麦康凯平板和沙保弱氏平板内,置于35℃温箱或CO₂培养箱内孵育24~48 h后,使用ATB和VITE-K₂ Com-

pact分析仪进行病原菌分离鉴定及药敏试验,操作严格按照仪器使用说明书进行,药敏按照美国临床实验室标准化委员会标准(CLSI2010)进行判读,其中真菌检测与药敏试验按病原性真菌检验规程进行分离培养与菌型鉴定,药敏试验采用法国生物梅里埃公司(bioMérieux)生产的ATB Fungus真菌药敏试剂盒,测定两性霉素B、5-氟胞嘧啶、伊曲康唑、益康唑、酮康唑的敏感性,同时采用丹麦ROSCO公司生产的氟康唑药敏纸片测定氟康唑敏感性,试剂盒附有相应参考标准品,操作方法见试剂盒说明书;流感嗜血杆菌用X因子、V因子和V+X因子做因子试验进行初筛,APINH鉴定板条进行鉴定,K-B法或ATB Haemo药敏板条进行药敏试验。

1.3.2 仪器与试剂:ATB和VITE-K₂ Compact分析系统其配套的鉴定和药敏条均由法国生物梅里埃公司提供;血平板、巧克力平板、麦康凯平板、沙保弱氏平板及M.H琼脂平板由广州迪景微生物科技公司提供。

1.3.3 质控菌株:大肠埃希菌ATCC25922,铜绿假单胞菌ATCC27859,金黄色葡萄球菌ATCC25933均由卫生部生物制品鉴定所提供,室内质控结果均在NCCLS规定范围内。

1.4 统计学分析 采用微生物的WHONET5.4软件对抗生素耐药率进行统计分析。

2 结果

2.1 病原菌分布 见表1。593例ICU继发性肺结核并发下呼吸道感染患者中共分离出617株病原菌,其中真菌占49.6% (306/617),革兰阴性菌占40.4% (249/617),革兰阳性菌占10.0% (62/617);真菌主要为白色假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌,分别占44.2% (273/617)和4.5% (28/617),革兰阴性杆菌主要为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌及流感嗜血杆菌,分别占16.7% (103/617), 12.0% (74/617)及7.3% (45/617),革兰阳性球菌主要为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌及溶血葡萄球菌,分别占4.5% (28/617), 3.2% (20/617)及0.9% (5/617)。

表 1 肺结核合并下呼吸道感染的病原菌 617 株分布构成比

病原菌	株数(n)	构成比(%)
真菌	306	49.6
白色假丝酵母菌	273	44.2
光滑假丝酵母菌	28	4.5
其它真菌	5	0.9
革兰阴性杆菌	249	40.4
肺炎克雷伯菌	103	16.7
铜绿假单胞菌	74	12.0
流感嗜血杆菌	45	7.3
其他革兰阴性杆菌	27	4.4
革兰阳性球菌	62	10.0
金黄色葡萄球菌	28	4.5
表皮葡萄球菌	20	3.2
溶血葡萄球菌	5	0.9
其他革兰阳性球菌	9	1.4

2.2 耐药率 见表 2,3 和表 4。593 例 ICU 继发

性肺结核并发下呼吸道感染患者中共分离出 617 株病原菌,其中主要的革兰阴性杆菌对氨基苄西林/舒巴坦、阿米卡星、环丙沙星、美罗培南、亚胺培南及氨曲南等药物有较高的敏感性;主要的革兰阳性球菌对利奈唑安、万古霉素、替考拉宁敏感性很高,达到 82.1%以上;主要真菌对两性霉素 B、5-氟胞嘧啶、和氟康唑敏感性最高,可达 90.8%以上。

表 2 主要真菌对常用抗真菌药的耐药率

抗真菌药	白色假丝酵母菌(273 株)		光滑假丝酵母菌(28 株)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
两性霉素 B	6	2.2	0	0
5-氟胞嘧啶	11	4.0	0	0
氟康唑	25	9.2	2	7.1
伊曲康唑	63	23.1	5	17.9
益康唑	89	32.6	8	28.6
酮康唑	77	28.2	9	32.1

表 3 主要革兰阴性杆菌对常用抗生素的耐药率

抗生素	肺炎克雷伯菌(103 株)		铜绿假单胞菌(74 株)		流感嗜血杆菌(45 株)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
阿莫西林/克拉维酸	42	40.8	25	33.8	16	35.6
氨基苄西林	103	100.0	71	95.9	43	95.6
氨基苄西林/舒巴坦	18	17.5	20	27.0	10	22.2
亚胺培南	28	27.2	21	28.4	13	28.9
美罗培南	15	14.6	9	12.2	8	17.8
哌拉西林/他唑巴林	54	52.4	32	43.2	23	51.1
头孢他啶	63	61.2	48	64.9	31	68.9
头孢唑林	76	73.8	59	79.7	39	86.7
头孢吡肟	27	26.2	19	25.7	14	31.1
头孢曲松	61	59.2	49	66.2	34	75.6
氨曲南	31	30.1	22	29.7	11	24.4
阿米卡星	23	22.3	15	20.3	12	26.7
庆大霉素	29	28.2	18	24.3	15	33.3
妥布霉素	20	19.4	13	17.6	11	24.4
环丙沙星	16	15.5	13	17.6	9	20.0

表 4 主要革兰阳性球菌对常用抗生素的耐药率

抗生素	金黄色葡萄球菌(28 株)		表皮葡萄球菌(20 株)		溶血葡萄球菌(5 株)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
万古霉素	3	10.7	3	15.0	0	0.0
替考拉丁	5	17.9	1	5.0	0	0.0
克林霉素	16	57.1	12	60.0	3	60.0
红霉素	20	71.4	15	75.0	4	80.0
庆大霉素	13	46.4	7	35.0	3	60.0
环丙沙星	11	39.3	6	30.0	2	40.0
利奈唑胺	2	7.1	0	0.0	0	0.0
青霉素	27	96.4	20	100.0	5	100.0
四环素	14	50.0	11	55.0	4	80.0
磺胺甲唑/甲氧苄啶	15	53.6	11	55.0	2	40.0

3 讨论 ICU继发性肺结核患者因肺部感染结核杆菌,肺部渗出、增殖、纤维化及空洞等组织结构变化易导致痰液引流不畅,且结核病患者体内免疫功能因结核分枝杆菌抑制而下降、营养不良、长期使用抗生素及ICU患者本身患有一些严重基础性疾病等诸多因素影响,易发生下呼吸道医院感染^[5]。

近年来,继发性肺结核并发下呼吸道感染发病率呈逐年上长趋势,这可能与长期使用抗结核药物,导致体内正常菌群失调,条件致病菌得以繁殖而继发二重感染有关。本研究结果显示,593例ICU继发性肺结核并发下呼吸道感染患者痰标本共分离出617株致病菌,其中真菌感染率最高占49.6%,高于同地区2012年陈建波等^[6]报道的44.1%,这可能与患者来源不同病房有关,与ICU患者病情严重、机体低抗力低及长期使用免疫抑制剂而易引起真菌感染有关;而明显高于国内其它地区^[7~8],位居第二位的是革兰阴性杆菌,占40.4%,明显低于相关文献^[7~8]报道,这除了与来源于非ICU患者因素外,还可能与不同地区医院医生在疾病预防、诊断、治疗及抗生素应用等方面存在很大差异有关。

本研究结果显示,249株革兰阴性杆菌中以肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌及流感嗜血杆菌感染率最高,其对氨苄西林几乎100%耐药,其次对头孢类抗菌药物耐药率也较高,而对氨苄西林/舒巴坦、阿米卡星、环丙沙星、美罗培南、亚胺培南及氨曲南等药物有较高的敏感性,但对美罗培南、亚胺培南及氨曲南出现了不同程度的耐药性,这可能与ICU患者因病情严重、免疫力低、易患双重感染等因素有关,值得临床注意。

62例革兰阳性球菌中以金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌及溶血葡萄球菌感染率最高,对青霉素、红霉素、克林霉素、四环素等均有很高的耐药性(50%~100.0%),与胡静等^[9]报道相一致,而对利奈唑安、万古霉素、替考拉宁虽然敏感性很高,达到82.1%以上,但明显低于王良平等^[10]报道,表明已有少量耐药菌出现,这可能与ICU患者住院治疗时间长、免疫力低下易引起多重感染及临床上大量联合使用抗生素有关,临床应加强耐药性监测,并采取有效措施预防与控制这类耐药菌株产生。

本研究结果显示,真菌在ICU继发性肺结核患者并发下呼吸道感染中以白色假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌为主,其对益康唑和酮康唑的耐药率最高,达到26.7%以上,与陈建飞等^[11]的报道相近,而对两性霉素B、5-氟胞嘧啶和氟康唑敏感性最高,可达90.8%以上,这与其可通过有效抑制真

菌胆固醇的合成,使细胞膜的通透性改变而达到杀菌作用有关。

综上所述,ICU继发性肺结核患者并发下呼吸道感染病原菌感染中以真菌感染为主,其次为革兰阴性杆菌中的肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌及流感嗜血杆菌。对抗生素耐药情况比较严重,对美罗培南、亚胺培南、氨曲南及利奈唑安、万古霉素、替考拉宁等抗生素出现了不同程度的耐药性。因此,医院应加强ICU致病病原菌感染调查和耐药性监测,加强抗菌药物使用管理,参照药敏结果合理使用抗菌药物,避免耐药菌株的不断产生,提高临床治愈率,更好地为ICU继发性肺结核并发下呼吸道感染患者的治疗提供帮助。

参考文献:

- [1] 陶波山. 肺结核并发其他病原菌感染的病原菌分布特点及耐药结果分析[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(2): 137-139.
Tao BS. Analysis of the pathogen distribution characteristics of tuberculosis and other pathogenic infections and drug resistance results[J]. J Mod Lab Med, 2012, 27(2): 137-139.
- [2] 张培元. 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.
Zhang PY. Tuberculosis diagnosis and treatment guidelines[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2001, 24(2): 70-74.
- [3] 中华医学会. 临床诊疗指南呼吸病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 45-61.
The Chinese medical association. The clinical diagnosis and guide the archies of breathing epidemiology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 45-61.
- [4] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[S]. 3版. 南京: 东南大学出版社, 2006.
Ye YW, Wang YS, Shen ZY. National guide clinical laboratory procedures[S]. 3th Ed. Nanjing: Southeast University Press, 2006.
- [5] 宋 斌, 叶燕青. 肺结核患者下呼吸道医院感染病原菌的分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(8): 1728-1729.
Song B, Ye YQ. Distribution and antimicrobial resistance of pathogenic bacteria causing lower respiratory tract infections in pulmonary tuberculosis patients [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2012, 22(8): 1728-1729.
- [6] 陈建波, 麦艳媚, 陈郁筠, 等. 肺结核合并下呼吸道感染的病原菌谱分析[J]. 热带医学杂志, 2012, 12(2): 187-189.
Chen JB, Mai YM, Chen YJ, et al. Pathogenic analysis of the lower respiratory of the pulmonary tuberculosis

- patients[J]. J Trop Med, 2012, 12(2): 187-189.
- [7] 雷鸿斌, 范文, 黄娥, 等. ICU下呼吸道感染的革兰阴性杆菌耐药性调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(4): 806-807.
- Lei HB, Fan W, Huang E, et al. Drug resistance of gram-negative bacilli causing lower respiratory tract infection in ICU[J]. Chin J Nosocomiol, 2011, 21(4): 806-807.
- [8] 陈谷霖, 吴红丽, 何耀琴, 等. 重症监护病房呼吸机相关性肺炎病原菌分布及耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(6): 1244-1246.
- Chen GL, Wu HL, He YQ, et al. Distribution ventilator-associated pneumonia pathogens in intensive care unit and drug resistance surveillance [J]. Chinese Journal of Nosocomiol, 2011, 21(6): 1244-1246.
- [9] 胡静, 熊邦泽, 朱金梅, 等. 下呼吸道感染病原菌分布及药敏分析[J]. 重庆医学, 2009, 38(4): 436-437.
- Hu J, Xiong BZ, Zhu JM, et al. Pathogens distribution and drug resistance in lower respiratory tract infection[J]. Chongqing Medical Journal, 2009, 38(4): 436-437.
- [10] 王良平. 肺结核患者下呼吸道病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(19): 4407-4409.
- Wang LP. Distribution and drug resistance of pathogens causing lower respiratory tract infections in tuberculosis[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2012, 22(19): 4407-4409.
- [11] 陈建飞, 钟志宏. 肺结核合并下呼吸道真菌感染病原菌的分布及药敏分析[J]. 北京医学, 2012, 34(9): 791, 795.
- Chen JF, Zhong ZH. Pulmonary tuberculosis of lower respiratory tract fungal infection pathogenic bacteria distribution and drug susceptibility analysis [J]. Journal of Beijing Medicine, 2012, 34(9): 791, 795.

收稿日期: 2015-12-15

修回日期: 2016-02-07

(上接 137 页)

- Wei NK, Du YY. To reduce misdiagnosis and missed diagnosis of the blood diseases by peripheral blood cell morphological examination[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2013, 10(9): 1166-1167.
- [3] 寿爽, 谭焕腾, 成军, 等. 巨核细胞数量及形态学改变在四种类型 MPN 中的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(1): 79-82.
- Shou S, Tan HT, Cheng J, et al. Diagnostic value of quantity and morphology change of megakaryocytes in four types of MPN[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(1): 79-82.
- [4] CNAS-CL43: 2012. 医学实验室质量和能力认可准则在临床血液学检验领域的应用说明[S]. 中国合格评定国家认可委员会, 2012.
- CNAS-CL43: 2012. Guidance on the Application of Accreditation Criteria for the Medical Laboratory Quality and Competence in the Field of Clinical Hematology[S]. CNAS-CL43: 2012.
- [5] Simson E, Gascon-Lema MG, Brown DL. Performance of automated slidemakers and stainers in a working laboratory environment-routine operation and quality control[J]. International Journal of Laboratory Hematology, 2010, 32(1p1): 64-76.
- [6] Yu H, Ok CY, Hesse A, et al. Evaluation of an automated digital imaging system, Nextslide Digital Review Network, for examination of peripheral blood smears[J]. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136(6): 660-667.
- [7] 丛玉隆. Sysmex XE-2100 自动血细胞分析和白细胞分类的复检规则探讨[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(7): 752-757.
- Cong YL. Review criteria for automated complete blood count and WBC differential analysis by Sysmex XE-2100 hematology analyzer [J]. Chin J Lab Med, 2008, 31(7): 752-757.
- [8] Clinical and Laboratory Standards Institute H20-A2. Reference leukocyte (WBC) differential count (proportional) and evaluation of instrumental methods. approved standard-second edition [S]. Wayne: PA Clinical and Laboratory Standards Institute, H20-2A, 2007.
- [9] 王伟鑫, 林佩娜, 李忠信, 等. Sysmex XE-2100 血细胞分析仪自建检测系统的建立及应用研究[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(6): 87-89, 92.
- Wang WX, Lin PN, Li ZX, et al. Establishment of the Sysmex XE-2100 hematology analyzer self-built detection system and its application[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2013, 28(6): 87-89, 92.
- [10] Yamamoto T, Tabe Y, Ishii K, et al. Performance evaluation of the CellaVision DM96 system in WBC differentials[J]. Rinsho Byori the Japanese Journal of Clinical Pathology, 2010, 58(9): 884-890.

收稿日期: 2015-03-05

修回日期: 2016-03-07