



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.015

· 论著摘要 ·

85 例气道瘘患者肺部感染的病原菌分布及耐药性分析

霍小森 刘瑞芬 安鹏 董延妍 邹珩 刘言 班承钧 程森 王洪武

[关键词] 气道瘘; 病原菌; 耐药性

[中图分类号] R562 [文献标识码] A

气道瘘包括食管气管瘘(ERF)、支气管胸膜瘘(BPF)和气管纵隔瘘(TMF),瘘口位于气管或支气管,可通向食管、胃、纵隔或胸腔等,临床治疗较为棘手^[1-2]。关于气道瘘患者肺部感染的病原菌分布和耐药性分析少有报道,本研究通过回顾性分析我中心收治的 85 例合并肺部感染的气道瘘患者的病例资料,旨在为制定气道瘘的肺部感染预防和治疗策略提供参考。

对象与方法

1. 对象:纳入 2020 年 6 月~2022 年 5 月我中心收治的合并肺部感染的气道瘘患者 85 例,其中男 65 例,女 20 例,年龄 27~83 岁,平均年龄(59.4±10.4)岁。根据瘘的位置将患者分为 A 组(支气管胸膜瘘)42 例和 B 组(食管气管瘘)43 例, A 组均为肺部手术后形成气道瘘,其中肺癌 35 例,畸胎瘤侵袭 1 例,肺部良性病变 6 例; B 组分别为恶性肿瘤进展(食管癌 32 例和

肺癌 1 例)、医源性损伤(9 例)及食管憩室感染(1 例)导致气道瘘。本研究已通过我院伦理委员会审核批准,所有患者家属均签署知情同意书。

2. 方法:于气管镜下采集患者肺泡灌洗液进行分离培养,剔除重复送检标本,按照《全国临床检验操作规程》^[3]进行菌种分离培养。应用 MicroScan WalkAway 96 plus 全自动微生物鉴定及药敏分析系统(西门子)进行菌株鉴定和药敏试验。G⁻和 G⁺菌鉴定及药敏板购自贝克曼库尔特(美国)股份有限公司,应用 K-B 法对肺炎链球菌进行药敏试验,药敏试验的操作步骤及结果判断均根据美国《临床实验室标准化委员会 2021 年版》推荐的药敏试验方案及判断标准。控制菌株为美国标准生物制品收藏中心(ATCC)3 个标准菌株:大肠埃希菌(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)、金黄色葡萄球菌(ATCC25923)均由国家卫生健康委员会药品生物制品检定所提供。

3. 统计学处理:应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例数和百分比表示,两组间比较

作者单位:101121 北京,北京中医药大学东直门医院呼吸病中心

通讯作者:王洪武, E-mail: wanghongwu2015@126.com

参 考 文 献

- Wang DD, Zhang GY, Chen X, et al. Sitagliptin ameliorates diabetic nephropathy by blocking TGF- β 1/Smad signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(5):2784-2792.
- Terrell EM, Morrison DK. Ras-Mediated activation of the Raf family kinases[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2019, 9(1):a033746.
- Peleli M, Zampas P, Papapetropoulos A. Hydrogen sulfide and the kidney: physiological roles, contribution to pathophysiology, and therapeutic potential[J]. Antioxid Redox Signal, 2022, 36(4-6):220-243.
- Luippold G, Klein T, Mark M, et al. Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin-induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(7):601-607.
- 陈艳霞, 涂卫平, 房向东, 等. 益肾化湿颗粒通过 RhoA/ROCK1 信号通路对糖尿病肾病炎症的影响[J]. 重庆医学, 2022, 51(18):3074-3078.
- Katafuchi R, Kiyoshi Y, Oh Y, et al. Glomerular score as a prognosticator in IgA nephropathy: its usefulness and limitation[J]. Clin Nephrol, 1998, 49(1):1-8.
- Hu C, Sun L, Xiao L, et al. Insights into the mechanisms involved in the expression and regulation of extracellular matrix proteins in diabetic nephropathy[J]. Curr Med Chem, 2015, 22(24):2858-2870.
- Zheng C, Huang L, Luo W, et al. Inhibition of STAT3 in tubular epithelial cells prevents kidney fibrosis and nephropathy in STZ-induced diabetic mice[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11):848.
- 程闰夏, 杨琳琳, 林云, 等. p38MAPK 信号通路参与肾小球疾病关系的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(14):98-101.
- 郝祥俊, 王鹏, 乔志燕, 等. 糖尿病肾病 ERK 信号通路激活机制的研究进展[J]. 承德医学院学报, 2013, 30(2):161-164.
- 张羽. MAPK/Erk 通路对尼罗罗非鱼 T 细胞免疫的调控机制[D]. 上海:华东师范大学, 2021.
- Nicholas SB, Aguiniga E, Ren YL, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency retards diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2005, 67(4):1297-307.
- Zhang LW, Zhang JH, Liu XN, et al. Tribbles 3 regulates the fibrosis cytokine TGF- β 1 through ERK1/2-MAPK signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. J Immunol Res, 2014, 2014:240396.
- Akool ES, Gauer S, Bashier O, et al. Cyclosporin A and tacrolimus induce renal Erk1/2 pathway via ROS-induced and metalloproteinase-dependent EGF-receptor signaling[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(2):286-295.
- Hussain Lodhi A, Ahmad FU, Furwa K, et al. Role of Oxidative Stress and Reduced Endogenous Hydrogen Sulfide in Diabetic Nephropathy[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15:1031-1043.
- Ding T, Chen W, Li J, et al. High glucose induces mouse mesangial cell overproliferation via inhibition of hydrogen sulfide synthesis in a TLR4-dependent manner[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(3):1035-1043.
- Elbassuoni EA, Aziz NM, Habeeb WN. The role of activation of KATP channels on hydrogen sulfide induced renoprotective effect on diabetic nephropathy[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(6):5223-5228.
- 张雨薇, 郑红光. 2 型糖尿病合并大量蛋白尿患者临床病理分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(1):28-30.
- Di Vincenzo A, Bettini S, Russo L, et al. Renal structure in type 2 diabetes: facts and misconceptions[J]. J Nephrol, 2020, 33(5):901-907.
- Gilbert RE. Proximal tubulopathy: prime mover and key therapeutic target in diabetic kidney disease[J]. Diabetes, 2017, 66(4):791-800.
- Zeni L, Norden AGW, Cancarini G, et al. A more tubulocentric view of diabetic kidney disease[J]. J Nephrol, 2017, 30(6):707-717.
- Long YS, Zheng S, Kralik PM, et al. Impaired albumin uptake and processing promote albuminuria in OVE26 diabetic mice[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016:8749417.

(收稿日期:2022-11-23)

(本文编辑:余晓曼)

采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 85 例患者气道痰病原菌分布:85 例患者中,54 例检出病原菌 105 株,其中检出 1 种、2 种、3 种、5 种及 6 种病原菌的患者分别为 24 例、18 例、8 例、3 例、1 例。A 组 42 例患者检出病原菌 40 株,B 组 43 例患者检出病原菌 65 株。85 例患者及 A 组、B 组患者气道痰病原菌具体分布情况见表 1。

2. A 组和 B 组患者气道痰病原菌分布情况比较:B 组患者检出病原菌总株数比例(61.9%,65/105)高于 A 组(38.1%,40/105)。B 组检出病原菌患者比例及检出病原菌为 G^- 菌株数比例均高于 A 组($P < 0.05$),而两组患者检出病原菌为 G^+ 菌及真菌株数比例比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 A 组和 B 组患者气道痰病原菌分布情况比较[例,(%)]

组别	患者总例数	检出病原菌总株数	检出病原菌患者	G^- 菌	G^+ 菌	真菌
A 组	42	40	20(47.6)	27(67.5)	5(12.5)	8(20.0)
B 组	43	65	34(79.1)	51(78.5)	1(1.5)	13(20.0)
χ^2 值		-2.249	-2.994	-2.931	-1.412	-0.972
P 值		0.024	0.003	0.003	0.158	0.331

3. 85 例患者气道痰病原菌耐药情况:6 株 G^+ 菌对利福平、利奈唑胺、万古霉素敏感,对青霉素耐药率最高(100.0%),对

克林霉素、左氧氟沙星和庆大霉素耐药率次之(83.3%),对莫西沙星最低(50.0%)。21 株真菌未发现耐药现象,均对 5-氟胞嘧啶、伏立康唑、氟康唑、两性霉素 B 和伊曲康唑敏感。主要 G^- 菌耐药情况见表 3。

讨论

气道痰是呼吸系统疾病中严重的罕见并发症,因肺部感染而致死率较高^[4-5],尤其是随着抗菌药物的频繁使用,肺部感染的病原菌种类及耐药性也在不断变化,而致治疗极为棘手。

本研究通过支气管肺泡灌洗液分离培养检出的病原菌中, G^- 菌(74.3%)是主要的病原菌,真菌(20.0%)次之,而 G^+ 菌(5.7%)最少,与高永平等^[6]的研究结果一致。由于气道痰多继发于食管和肺部恶性肿瘤进展或其手术、放疗及化疗等相关治疗^[4,7],所以患者具有治疗时间长、免疫力低下、反复使用抗生素和侵入性操作的增加等临床特点,易引发 G^- 菌为主的肺部感染^[8]。本研究中,B 组检出病原菌患者比例及检出病原菌为 G^- 菌株数比例均高于 A 组。既往研究报道,食管气道痰患者因无法经口进食及感染导致应激和炎症反应,常出现严重的营养不良^[9]。同时结合本研究中 B 组 33 例(76.7%)患者为恶性肿瘤进展等临床特点,因此可见 B 组更易引发肺部感染。尽管消化道与呼吸道形成异常的病理性交通,但我们发现 A 组和 B 组患者的铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、鲍曼不动杆菌及肺炎克雷伯菌总和占比分别为 37.5%、61.5%,均为呼吸系统

表 1 85 例患者及 A 组、B 组患者气道痰病原菌具体分布情况

病原菌类别	85 例患者(105 株)		A 组患者(40 株)		B 组患者(65 株)	
	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)
G^- 菌	78	74.3	27	67.5	51	78.5
铜绿假单胞菌	30	28.6	9	22.5	21	32.3
嗜麦芽窄食单胞菌	13	12.4	4	10.0	9	13.8
鲍曼不动菌	6	5.7	0	0	6	9.2
大肠埃希菌	5	4.8	0	0	5	7.7
肺炎克雷伯菌	6	5.8	2	5.0	4	6.2
木糖氧化产碱菌木糖氧化亚种	3	2.9	2	5.0	1	1.5
弗劳地柠檬酸杆菌	2	1.9	0	0	2	3.1
恶臭假单胞菌	3	2.9	1	2.5	2	3.1
产气肠杆菌	1	1.0	0	0	1	1.5
腐败/海藻希瓦菌	2	1.9	2	5.0	0	0
溶血嗜血菌	1	1.0	1	2.5	0	0
斯氏假单胞菌	1	1.0	1	2.5	0	0
阴沟肠杆菌	1	1.0	1	2.5	0	0
皮氏拉斯通氏菌	1	1.0	1	2.5	0	0
摩根氏摩根菌	1	1.0	1	2.5	0	0
粘质沙雷菌	1	1.0	1	2.5	0	0
奇异变形杆菌	1	1.0	1	2.5	0	0
G^+ 菌	6	5.7	5	12.5	1	1.5
金黄色葡萄球菌	3	2.9	2	5.0	1	1.5
溶血葡萄球菌	2	1.9	2	5.0	0	0
屎肠球菌	1	1.0	1	2.5	0	0
真菌	21	20.0	8	20.0	13	20.0
白念珠菌	11	10.5	3	7.5	8	12.3
光滑念珠菌	4	3.8	1	2.5	3	4.6
曲霉菌	3	2.9	3	7.5	0	0
近平滑假丝酵母菌	1	1.0	1	2.5	0	0
热带念珠菌	2	1.9	0	0	2	3.1

表 3 主要 G⁻ 菌耐药情况

抗菌药物	铜绿假单胞菌		嗜麦芽窄食单胞菌		鲍曼不动菌		肺炎克雷伯菌		大肠埃希菌	
	耐药株数	耐药率 (%)	耐药株数	耐药率 (%)	耐药株数	耐药率 (%)	耐药株数	耐药率 (%)	耐药株数	耐药率 (%)
头孢他啶	4	13.3	9	69.2	2	33.3	1	16.7	3	60.0
头孢吡肟	6	20.0	-	-	1	16.7	1	16.7	2	40.0
哌拉西林/他唑巴坦	4	13.3	-	-	2	33.3	1	16.7	1	20.0
美罗培南	3	10.0	-	-	1	16.7	1	16.7	1	20.0
亚胺培南	4	13.3	-	-	1	16.7	0	0	1	20.0
庆大霉素	13	43.3	-	-	2	33.3	1	16.7	1	20.0
阿米卡星	2	6.7	-	-	1	16.7	0	0	1	20.0
左氧氟沙星	11	36.7	2	15.4	2	33.3	1	16.7	5	100.0
环丙沙星	8	26.7	-	-	4	66.7	3	50.0	5	100.0
氨曲南	13	43.3	-	-	-	-	2	33.3	5	100.0
复方新诺明	-	-	1	7.7	2	33.3	3	50.0	3	60.0
氯霉素	-	-	3	23.1	-	-	2	33.3	3	60.0

注: - 表示不宜选用

中常见的条件致病菌;尤其是铜绿假单胞菌,分别占 22.5%、32.3%,表明当患者免疫力下降时,定植在人体呼吸道、皮肤或医疗设备上的条件致病菌就成为致病菌,也是导致医院内感染的主要致病菌之一^[10]。此外,本研究结果显示,B 组大肠埃希菌、弗劳地柠檬酸杆菌、产气肠杆菌和阴沟肠杆菌等肠道菌株(8.5%)多于 A 组(2.5%),不排除肠道菌群移位也增加了食管气管患者感染的机会^[6]。随着老年人的免疫力下降,其肺部真菌感染率不断增加。刘金花等^[11]报道老年人呼吸道感染中真菌检出率为 15.41%,而本研究中老年人居多,且真菌检出率为 20.0%,其原因可能也与上述气道瘘临床特点密切相关。

既往研究证实,G⁻/G⁺ 菌对常用抗菌药物的耐药率较高,治疗效果不理想^[12-13]。因此,本研究对 G⁻/G⁺ 菌中主要病原菌的耐药性进行探讨,结果显示,主要 G⁻ 菌对美罗培南、亚胺培南和阿米卡星耐药率较低 (<20%),但阿米卡星具有肾毒性,在肾功能不全患者中应慎用;而主要 G⁻ 菌对左氧氟沙星、环丙沙星和氨曲南耐药率较高 (>20%),不建议临床选用。此外,不同菌株对不同药物的耐药率也有差异:铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌对头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦和头孢吡肟耐药率低 (<20%),而嗜麦芽窄食单胞菌、鲍曼不动菌和大肠埃希菌却对头孢他啶耐药率高 (>30%),同时嗜麦芽窄食单胞菌对左氧氟沙星(15.4%)、鲍曼不动菌对头孢吡肟(16.7%)、大肠埃希菌对哌拉西林/他唑巴坦和庆大霉素(20.0%)均有各自耐药率低的特点。因此,临床治疗中应优先选用非限制使用级和限制使用级抗菌药物,根据病情逐渐升级使用亚胺培南和美罗培南等碳青霉烯类抗生素。虽然本研究中仅检出以金黄色葡萄球菌为主的 G⁺ 菌 6 株,但 G⁺ 菌对利福平、利奈唑胺和万古霉素以外的抗菌药物均有较高的耐药率 (>50%),表明气道瘘感染的 G⁺ 菌耐药严重,万古霉素仍是目前临床治疗的首选药物。真菌中以白念珠菌(10.5%)为主,其次为光滑念珠菌(3.8%),且未发现耐药现象。因此,氟康唑仍是临床经验性治疗的首选药物。

综上所述,我中心诊治的气道瘘患者肺部感染病原菌以 G⁻ 菌为主,主要 G⁻ 菌对美罗培南、亚胺培南和阿米卡星敏感,主要 G⁺ 菌对利福平、利奈唑胺和万古霉素敏感,真菌未发现耐药现象。因此,加强监测病原菌分布并进行耐药性分析,有助

于药物合理使用,从而减少耐药菌产生,提高诊疗疗效。

参 考 文 献

- [1] 王洪武,李冬妹,张楠,等.被膜金属支架在气道瘘治疗中的应用研究[J].中国肺癌杂志,2011,14(8):679-684.
- [2] 霍小森,邹瑜,安鹏,等.继发性消化道-呼吸道瘘的临床特征及气道支架植入治疗效果的回顾性研究[J].临床内科杂志,2022,39(10):702-703.
- [3] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程(第3版)[M].南京:东南大学出版社,2006:754-869.
- [4] 孟涵,王洪武.继发性消化道-呼吸道瘘介入诊治专家共识(第二版)解读[J].临床内科杂志,2021,38(11):788-790.
- [5] Bertolaccini L, Prisciandaro E, Guarize J, et al. A proposal for a postoperative protocol for the early diagnosis of bronchopleural fistula after lung resection surgery[J]. J Thorac Dis, 2021, 13(11):6495-6498.
- [6] 高永平,王洪武,周云芝,等.食管气管瘘合并下呼吸道感染病原学特点[J].国际呼吸杂志,2017,37(3):171-172.
- [7] Choi MK, Park YH, Hong JY, et al. Clinical implications of esophagorespiratory fistulae in patients with esophageal squamous cell carcinoma (SCCA) [J]. Med Oncol, 2010, 27(4):1234-1238.
- [8] Lee YL, Lu MC, Shao PL, et al. Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among clinically important Gram-negative bacteria, with an emphasis on carbapenems and colistin: Results from the Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART) in 2018 [J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 54(3):318-328.
- [9] 中国抗癌协会肿瘤放疗动力治疗专业委员会.继发性消化道-呼吸道瘘介入诊治专家共识(第二版)[J].临床内科杂志,2021,38(8):573-576.
- [10] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5):e61-e111.
- [11] 刘金花,徐志云,徐晓蓉.呼吸科院内老年人感染病原菌分布及耐药性[J].中国老年学杂志,2022,42(7):1697-1699.
- [12] Guo W, Sun FJ, Liu F, et al. Antimicrobial resistance surveillance and prediction of Gram-negative bacteria based on antimicrobial consumption in a hospital setting: A 15-year retrospective study [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(37):e17157.
- [13] 吴光远,郭瑞娟,刘大宁.食管癌术后化疗患者肺部感染的病原菌分析及耐药性分析[J].实用癌症杂志,2021,36(3):443-451.

(收稿日期:2022-10-30)

(本文编辑:周三凤)