

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.32.012

· 临床研究 ·

老年非小细胞肺癌患者肺部感染病原学分布与耐药性分析*

王 鹏¹ 张 东¹ 郭学光¹ 孙宝君² 方向群² 郭英华² 曲歌平² 刘长庭^{2Δ}

(1 中国人民解放军总医院南楼临床部肿瘤内科 北京 100853; 2 中国人民解放军总医院南楼临床部呼吸内科 北京 100853)

摘要 目的:探讨老年非小细胞肺癌患者并发肺部感染的病原菌种类及药敏情况。方法:对2010年1月至2015年12月在我院老年病房收治的82例不可手术非小细胞肺癌(NSCLC)并发肺部感染患者及101例院内获得性肺炎(HAP)患者的痰培养阳性结果进行统计分析,包括病原菌分布及耐药特征分析。结果:NSCLC组共分离菌株187株,HAP组分离313株,其中革兰氏阴性菌分别为99株(52.9%)和198株(63.3%),分离真菌分别为53株(28.3%)和63株(20.1%),两组对比均有统计学显著性差异($p=0.023$, $p=0.035$)。NSCLC组白色念珠菌分离率显著高于HAP组(15.4% vs. 6.4%, $p<0.001$)。两组分离革兰氏阳性菌分别是35株(18.8%)和52株(16.6%),分离率无统计学差异。对NSCLC组病原菌的耐药谱分析表明,革兰阴性菌多表现为多重耐药,革兰氏阳性菌和真菌对常用抗菌药敏感性高。结论:老年不可手术NSCLC合并肺部感染主要以革兰阴性菌为主,且耐药率较高,NSCLC组患者真菌分离率高于HAP患者,根据药敏结果合理应用抗生素是治疗的关键。

关键词:老年人;非小细胞肺癌;痰培养;病原菌;耐药性

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)32-6260-07

Analysis of Distribution and Drug Resistance Profile of Pathogens isolated from Sputum Samples of Elderly Non-small Cell Lung Cancer Patients Accompanied with Pneumonia*

WANG Peng¹, ZHANG Dong¹, GUO Xue-guang¹, SUN Bao-jun²,FANG Xiang-qun², GUO Ying-hua², QU Ge-ping², LIU Chang-ting^{2Δ}

(1 Department of Nanlou Medical Oncology, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing, 100853, China;

2 Department of Nanlou Respiratory Diseases, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing, 100853, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the pathogenic bacteria and drug sensitivity in elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) complicated with pulmonary infection. **Methods:** Positive results of sputum culture in 82 patients with unresectable non-small cell lung cancer complicated with pulmonary infection and 101 patients with hospital acquired pneumonia (HAP) were analyzed retrospectively from Jan.2010 to Dec. 2015 in our geriatric ward. Statistical analysis included the distribution and drug resistance of pathogens. **Results:** There were 187 and 313 strains were isolated respectively from NSCLC and HAP patients' sputum. Among them, 99 strains (52.9%) and 198 strains (63.3%) were gram negative bacteria, 53 (28.3%) and 63(20.1%) strains were identified as fungi, respectively. The two groups were statistically significant difference ($p=0.023$, $p=0.035$, respectively). The isolation rate of *Candida albicans* in NSCLC group was significantly higher than that in HAP group (15.4% vs. 6.4%, $p<0.001$). There were 35 (18.8%) and 52 (16.6%) strains Gram-positive bacteria were isolated from two groups respectively and no significant difference in the isolation rate. Detailed analyze of the resistance profile in NSCLC group patients revealed that multi-drug resistance were commonly seen among gram-negative bacteria. Most gram-positive bacteria and fungi detected were susceptible to common antibiotics and anti-fungi agents. **Conclusion:** Gram-negative bacteria are the main pathogens in elderly NSCLC complicated with pulmonary infection patients and the drug resistance rate was high. The isolation rate of fungi was significant higher within NSCLC group than HAP patients. The key to its treatment is the rational use of antibiotics according to their drug sensitivity test.

Key words: Elderly; Non-small cell lung cancer; Sputum culture; Pathogen; Drug resistance

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)32-6260-07

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划资助(973 计划)(2014CB744400)

作者简介:王鹏(1982-),博士,主治医师,研究方向:肺癌的内科综合治疗及相关基础研究,

电话:13811502989, E-mail: chinawang_wp@163.com

Δ 通讯作者:刘长庭,硕士,教授,博士生导师,主任医师,电话:010-66876272, E-mail: changting_liu301@aliyun.com

(收稿日期:2017-03-30 接受日期:2017-04-23)

前言

肺癌是临床常见的肿瘤类型,已成为全球范围内发病率和死亡率最高的癌种。2015 年我国统计显示,在 75 岁以上男性和 60 岁以上女性中,肺癌是最常见肿瘤^[1],因此肺癌属于老年性疾病。晚期肺癌患者由于接受放疗、化疗、导管侵袭性介入治疗,自身免疫力下降等多种因素,发生肺部感染的机会显著增多,进而可导致死亡率增加。有研究显示,在肺癌合并肺部感染的患者中,因肺部感染导致的死亡率高达 36%,并且与年龄有显著相关性,多因素分析显示年龄>70 岁为影响生存预后的负性独立预测因子^[2]。我国也有研究显示,将肺癌合并肺部感染患者按年龄分组,死亡率由≤49 岁的 0.2%,骤升至 80~89 岁的 10.4%和≥90 岁的 15.8%,进一步分析提示死亡率的上升与年龄的增长呈线性相关^[3]。

深入探索并分析当地医院老年肺癌合并肺部感染患者的病原学分布、药敏特点,可为临床工作起到重要指导作用。尤其是在经验性用药,抗生素选择方面,可为当地临床医生提供参考依据。国内和国外的研究报道有不一致的结果,Avcı 等^[4]通过分析当地两家医院收治肺癌合并肺部感染患者的病原学分布特点,其中痰培养检出率最高的病原菌为烟曲霉菌,流感嗜血杆菌和铜绿假单胞菌,而国内报道检出率最高的多为革兰氏阴性菌,如铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌,其次是金黄色葡萄球菌,而真菌检出率相对较低^[5]。

本课题组为了解并总结我院老年非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者肺部感染的病原学分布特点,我们对解放军总医院老年病房近 5 年肺癌病例中分离致病菌谱及药物敏感性进行分析,以期能为临床抗菌药物合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 1 月至 2015 年 12 月在解放军总医院老年病房呼吸内科和肿瘤内科收治的 82 例 NSCLC 伴肺部感染患者为研究对象,入组标准:①经细胞学或组织学确诊为 NSCLC;②年龄在 60 岁以上;③肺部 CT 或胸部 X 片检查为新发渗出影,伴白细胞(WBC)计数 $>10 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞百分比 $>70\%$,放射影像学医师与临床医生一致确认为新发肺炎;④痰标本留取合格(标本立即送检涂片,以镜检白细胞/上皮细胞大于 2.5 为合格痰液)。排除标准:①伴有严重心、肝、肾及血液系统疾病;②伴有间质性肺炎,放射性肺炎或其他免疫系统性疾病,需长期口服激素治疗;③入院时即已发生院外感染者。

与此同时,本研究纳入在同一时期明确诊断为院内获得性肺炎(HAP)的非恶性肿瘤患者 101 例,其诊断标准包括:①患者入院 ≥ 48 小时;以下 3 条标准符合 2 条以上,②发热 $\geq 38^\circ\text{C}$;③WBC 计数 $>10 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞百分比 $>70\%$;④伴有脓性气道分泌物。排除标准:①伴有严重心、肝、肾及血液系统疾病;②伴有间质性肺炎,放射性肺炎或其他免疫系统性疾病,需长期口服激素治疗;③伴随非呼吸系统感染性疾病;④呼吸机辅助治疗 ≥ 2 个月。

1.2 标本采集

晨起后患者用清水或淡盐水漱口,深咳后取第一口痰入无菌培养皿中,送入实验室进行检测。部分危重患者,无自主咳痰能力者,需经床旁纤维支气管镜引导下吸痰或生理盐水肺泡灌洗,负压接口直接入无菌痰培养皿中送检。

1.3 细菌培养与药敏试验

将合格标本分别接种于血平板和中国蓝平板,采用 VITEK-32 全自动微生物鉴定仪进行菌种鉴定。革兰阳性菌药敏检测采用 MIC 法,革兰阴性菌药敏检测采用标准纸片扩散法,按照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)颁布的细菌药敏试验参考标准进行判定。标准菌株为大肠埃希 ATCC35218、ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC25913、铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.4 统计学分析方法

采用世界卫生组织(WHO)耐药性监测组提供的细菌耐药性软件 Whonet 5.6 版本软件进行药敏试验结果分析。同一患者的相同菌种标本,视为同一菌株,不作重复计数。采用 SPSS 22.0 版本软件进行统计分析,计数资料和率的比较采用 χ^2 检验,均数资料的比较采用 t 检验,以 $p<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

自 2010 年 1 月至 2015 年 12 月在解放军总医院老年病房呼吸内科和肿瘤内科收治的 162 例不可手术 NSCLC 中有 82 例伴有肺部感染,年龄均在 60 岁以上,感染率为 50.6%。同一时期收治的 HAP 患者 101 例,患者基线情况如表 1 所示,两组患者均为高龄,75 岁以上者分别占 68.3%与 69.3%。以男性患者为主,ECOG PS 评分提示 NSCLC 组一般状况较差,有吸烟史的患者更多,从反应炎症程度的化验指标来看,NSCLC 组血清 C-反应蛋白(CRP)平均水平显著高于非肺癌组。两组患者最常见的合并疾病包括心脑血管疾病,高血压,慢性阻塞性肺病(COPD),2 型糖尿病,慢性肾病,除了脑血管病疾病在 NSCLC 组发病率更高以外,其余无差异。

2.2 病原菌分布特征

NSCLC 患者的送检标本中共分离出阳性病原菌 187 株, HAP 患者的送检标本共分离出 313 株病原菌,两组患者革兰氏阴性菌(G-菌)检出率最高,分别是 99 株(52.9%)和 198 株(63.3%),HAP 组检出率更高,且有显著性差异($p=0.023$),两组的构成比略有不同,其中 NSCLC 患者以铜绿假单胞菌,鲍曼氏不动杆菌和肺炎克雷伯杆菌检出率最高,而 HAP 患者肺炎克雷伯杆菌检出率比鲍曼不动杆菌稍高,两组间无差异。与革兰氏阴性菌不同的是,两组分别检出 53 株(28.2%)和 63 株(20.1%)真菌,而 NSCLC 患者真菌检出率明显高于 HAP 组($p=0.035$)。两组均以白色念珠菌,光滑念珠菌和热带念珠菌检出率最高,但需要注意的是,NSCLC 组白色念珠菌检出率明显高于 HAP 患者($p<0.0001$)。革兰氏阳性菌(G+菌)检出率最低,两组分别检出 35 株(18.8%)和 52 株(16.6%),NSCLC 最常见的包括金黄色葡萄球菌,溶血葡萄球菌和屎肠球菌,而 HAP 组最常见的是金黄色葡萄球菌,屎肠球菌和凝固酶阴性葡萄球菌。

2.3 NSCLC 合并肺炎患者主要病原菌耐药情况

针对革兰氏阴性菌中的铜绿假单胞菌,鲍曼氏不动杆菌,

表 1 肺部感染患者一般特征

Table 1 The General Characteristics of Pneumonia patients

		NSCLC	non-NSCLC	p
Characteristics		n=82(%)	n=101(%)	
Age	≥ 75 years	56(68.3)	70(69.3)	0.451
	60~75 years	26(31.7)	41(40.6)	
Gender	Male	74(90.2)	93(92.1)	0.662
	Female	8(9.8)	8(7.9)	
ECOG PS	0-1	34(41.5)	79(78.2)	<0.001
	≥ 2	48(58.5)	22(21.8)	
Smoking history	Yes	59(72.0)	32(31.7)	<0.001
	No	23(28.0)	69(68.3)	
Histology type	Adenocarcinoma	49(59.8)		
	squamous carcinoma	29(35.4)		
	Others	4(4.8)		
TNM Stage	I ~IIIa	47(57.3)		
	IIIb~IV	35(42.7)		
BMI		21.19± 3.9	22.21± 4.3	0.098
CRP		19.75± 4.2	17.43± 5.4	0.002
D2 dimeer		1.1± 1.5	0.9± 1.4	0.353
	Comorbidity Cardiovascular disease	42(51.2)	56(55.4)	0.569
	Hypertension	38(46.3)	55(54.5)	0.275
	COPD	35(42.7)	40(39.6)	0.674
	Diabetes mellitus type 2	35(42.7)	33(32.7)	0.163
	Cerebrovascular disease	21(25.6)	12(11.9)	0.016
	Chronic renal disease	10(12.2)	10(9.9)	0.621

肺炎克雷伯菌,大肠埃希菌和嗜麦芽窄食单胞菌,革兰氏阳性菌中的金黄色葡萄球菌的药敏情况做一分析。如表 3 所示,本组 NSCLC 患者对铜绿假单胞菌耐药性较高,较广泛,耐药率较低的有头孢他啶 (22.5%), 美罗培南 (30.0%) 和亚胺培南 (35.0%)。鲍曼不动杆菌对常用抗生素的耐药性均在 70%以上,在临床中常常以联合用药为主。肺炎克雷伯氏菌和大肠埃希菌均可产超广谱 β 内酰胺酶,在耐药性上有一定相似性,对碳青霉烯类抗生素最敏感(0%),其次是哌拉西林 / 他唑巴坦(7.1%和 9.1%),也比较敏感,三代头孢,如头孢他啶(14.3%)和头孢吡肟(21.4%)对肺炎克雷伯耐药率较低,但对大肠埃希菌耐药性却有所提高(36.4%和 36.4%)。

本组肺癌患者分离出的金黄色葡萄球菌对利奈唑胺,万古霉素和替加环素 100%敏感,为临床中首选用药。喹诺酮是临床中常用抗生素类型,但本组患者对喹诺酮的耐药性较高,莫西沙星更是高达 64.3%。见表 4。

本组肺癌患者分离出的白色念珠菌及光滑念珠菌均为敏感菌株,对氟康唑,伏立康唑,伊曲康唑,两性霉素 B 和五氟胞嘧啶均 100%敏感。

3 讨论

虽然近些年,以表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)为代表的小分子靶向药物延长了部分肺癌患者的无进展生存时间(PFS),提高了患者生活质量^[6-10],并成为肺癌治疗中重要的一类药物,但不可否认的是,晚期 NSCLC 的治疗仍离不开化疗,即便是老年患者,在谨慎选择用药方案和剂量后,仍然对患者的生存是获益的^[11-14],但化疗引起的骨髓抑制,自身免疫功能下降及呼吸功能受损等多因素,使肺癌患者容易并发肺部感染^[15,16],这在老年 NSCLC 中更常见。肺部感染,呼吸衰竭等并发症往往成为老年 NSCLC 的主要死亡原因^[17],严重影响远期预后。本调查从 162 例肺癌患者中筛选出 82 例合并肺部感染的病例,感染率为 50.6%,比既往报告值高出近 1 倍^[18],说明老年 NSCLC 患者更容易并发肺部感染。有诸多研究显示革兰氏阴性杆菌是肺部恶性肿瘤下呼吸道感染的主要病原菌^[19],本研究同样显示不可手术 NSCLC 患者肺部感染的主要致病菌以革兰氏阴性杆菌为主(占 52.9%),其中以铜绿假单胞菌为首,与既往研究一致^[19-21]。

表 2 痰培养检出病原菌分布情况

Table 2 Distribution of pathogenic bacteria isolated from cultured sputum

Pathogen	NSCLC		non-NSCLC		p
	Strain (n=187)	Constituent ratio (%)	Strain (n=313)	Constituent ratio (%)	
G- bacteria	99	52.9	198	63.3	0.023
<i>Aeruginosa</i>	40	21.4	78	24.9	0.368
<i>Bauman's Acinetobacter</i>	19	10.3	30	9.6	0.834
<i>Cray, Bacillus pneumonia</i>	14	7.6	34	10.9	0.215
<i>Escherichia coli</i>	11	6	18	5.8	0.951
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10	5.1	29	9.3	0.114
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	1.7	5	1.6	0.995
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	0.9	4	1.3	0.836
Fungus	53	28.3	63	20.1	0.035
<i>Candida albicans</i>	29	15.4	20	6.4	<0.0001
<i>Candida glabrata</i>	8	4.2	12	3.8	0.806
<i>Candida tropicalis</i>	6	3.4	17	5.4	0.251
<i>Candida parapsilosis</i>	3	1.7	9	2.9	0.369
<i>Candida krusei</i>	3	1.7	2	0.6	0.294
<i>Aspergillus</i>	2	0.9	1	0.3	0.293
<i>cryptococcus</i>	2	0.9	2	0.6	0.601
G+ bacteria	35	18.8	52	16.6	0.548
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	7.6	18	5.8	0.433
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6	3.4	5	1.6	0.235
<i>Enterococcus faecium</i>	5	2.6	12	3.8	0.489
<i>Coagulase negative Staphylococcus</i>	5	2.6	8	2.6	0.936
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	1.7	5	1.6	0.764
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	0.9	4	1.3	0.836

本研究同时纳入 101 例 HAP 的患者,与 NSCLC 患者进行对比,我们发现两组患者病原菌分离类型基本相似,但 HAP 组在革兰氏阴性杆菌分离率更高,显著高于 NSCLC 患者 (52.9 vs. 63.3%, $p=0.032$),反之,NSCLC 患者的真菌分离率显著高于 HAP 患者 (28.3% vs. 20.1%, $p=0.035$),尤其是白色念珠菌在肺癌患者中更常见,有文献报道,白色念珠菌是临床真菌感染中最常见的分离真菌,国内报道的分离率达 55%以上^[22,23]。分析表明,癌症患者在放化疗后多会并发粒细胞缺乏,机体免疫功能受损,假丝酵母菌的感染机率增大,同时,广谱抗生素的应用使人体正常菌群受到抑制,机会致病性真菌得以大量繁殖,最终诱发真菌二重感染。

本组 NSCLC 患者检出革兰氏阴性菌中最常见的致病菌为铜绿假单胞菌和鲍曼氏不动杆菌,同属非发酵菌,该类菌是一组条件致病菌,近年已成为引起院内交叉感染的重要致病菌。两种细菌对多数抗生素具有较高的耐药率,尤其对临床常用的抗生素类型,诸如第三代头孢菌素,喹诺酮类,碳青霉烯类。药

敏显示两种非发酵菌对氨基糖苷类抗生素的耐药率最低,这与阿米卡星、妥布霉素等在临床中很少使用有关。研究提示单独应用上述抗生素疗效欠佳,建议合理的联合用药,或可起到具有协同作用的抗菌效果。有研究显示含有舒巴坦的复合制剂可对多重耐药的不动杆菌有一定疗效,舒巴坦是一种半合成的 β 内酰胺抑制剂,它能不可逆地结合不动杆菌中的青霉素结合蛋白,而且可对含有 D 型 β 内酰胺酶类型的碳青霉烯酶有一定的抑制作用,在一定程度上减少对碳青霉烯类抗生素的破坏。夏静静等报道显示接受头孢哌酮/舒巴坦治疗的患者,30d 有效率显著高于未接受头孢哌酮/舒巴坦治疗者 (94.4% vs 70.37%, $P=0.0251$)^[24]。本研究显示头孢哌酮/舒巴坦的耐药性低于头孢哌酮 (57.9% vs 94.7%),同样比其他抗生素的耐药性低,提示头孢哌酮/舒巴坦具有良好的活性,在临床中,可考虑作为鲍曼不动杆菌感染的首选用药^[25]。目前国内外一些抗菌药物联合药敏及动物实验的结果提示某些抗菌药物具有一定的协同作用,但有关的临床研究较少。

表 3 主要革兰氏阴性菌对常用抗菌药物的耐药率

Table 3 Resistance rate of gram negative bacteria to commonly used antibiotics

Antibiotics	Aeruginosa n=40		Bauman's Acinetobacter n=19		Cray, Bacillus pneumonia n=14		Escherichia coli n=11	
	Strain	Resistance %	Strain	Resistance %	Strain	Resistance %	Strain	Resistance %
Piperacillin/tazobactam	27	67.5	17	89.5	1	7.1	1	9.1
Ceftazidime	9	22.5	17	89.5	2	14.3	4	36.4
Cotrimoxazole	-	-	16	84.2	5	35.7	8	72.7
Piperacillin	26	65.0	18	94.7	-	-	-	-
Cefoperazone	31	77.5	18	94.7	-	-	-	-
Polymyxin B	5	12.5	4	21.1	-	-	-	-
Minocycline	-	-	16	84.2	-	-	-	-
Meropenem	12	30.0	14	73.7	0	0	0	0
Levofloxacin	18	45.0	17	89.5	2	14.3	5	45.5
Imipenem	14	35.0	15	78.9	0	0	0	0
Gentamycin	2	5.0	2	10.5	2	14.3	1	9.1
Cefepime	15	37.5	16	84.2	3	21.4	4	36.4
Ciprofloxacin	20	50.0	17	89.5	3	21.4	6	54.5
Cefoperazone/sulbactam	29	72.5	11	57.9	-	-	-	-
Aztreonam	17	42.5	13	68.4	3	21.4	4	36.4
Amikacin	2	5.0	1	5.3	0	0	0	0
Ceftriaxone					3	21.4	6	54.5
Cefotetan					4	28.6	2	18.2
Cefazolin					6	42.9	8	72.7
Ampicillin					12	85.7	8	72.7
Nitrofurantoin					7	50.0	5	45.5
Ampicillin/sulbactam					4	28.6	6	54.5

由于肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌同属于肠杆菌科细菌,在耐药谱上有相似性。近年来,由于广谱抗生素在临床上的广泛应用,肠杆菌科细菌的耐药问题日益严重,其中 β 内酰胺酶如AmpC酶及ESBLs介导的肠杆菌科耐药问题日益受到重视。AmpC酶能有效水解青霉素受酶抑制剂所抑制,而且产AmpC酶的肠杆菌科菌株往往同时产ESBLs或携带氨基糖苷类、氯霉素、四环素等药物的耐药基因,造成多重耐药。但一般来说,肠杆菌科产AmpC酶菌株对碳青霉烯类抗生素敏感^[26]。本研究的结果显示这两种菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率为0.00%,这或许提示在临床中可以使用碳青霉烯类抗菌药物治疗,能取的较好的疗效。含 β 内酰胺酶抑制剂的哌拉西林/他唑巴坦对这两种细菌各有1例耐药,耐药率较低,也可以考虑使用。同样有文献报道AmpC酶阳性株对 β 内酰胺类抗生素和 β 内酰胺类抗生素/酶抑制剂的耐药率均超过50%,部分甚至高达97%^[27],提示在临床中除了经验用药以外,还要根据药敏结果选取敏感抗生素治疗,甚至需要进一步做耐药酶基因水平的检测。

本组患者真菌检出率为28.2%,其中以白色念珠菌,光滑念珠菌为主。据2004年美国CDC发表的一份资料显示,白色念珠菌所致疾病呈下降趋势,仅占45%,而非白色念珠菌,其中光滑念珠菌占24%,近平滑念珠菌占13%,热带念珠菌占12%。因为治疗真菌感染,在临床中可选择的药物相对较少,且对一种抗真菌药物耐药后,极有可能对其他抗真菌药物产生交叉耐药,从而加大治疗难度。本研究中检出率最高的白色念珠菌和光滑念珠菌对临床中常用的三唑类药物、多烯类药物耐药率为0.00%。这提示在临床实践中,上述抗真菌药物均能达到较好的疗效。按照中华医学会呼吸分会2007年《肺真菌病诊断和治疗专家共识》的方案^[28],光滑念珠菌还可用棘白菌素抗真菌药物,这在我们的临床实践中,效果也是不错的。

金黄色葡萄球菌是检出率最高的革兰氏阳性球菌,对利奈唑胺,万古霉素,呋喃妥因,喹奴普汀/达福普汀,替加环素的耐药率均为0.00%,治疗效果较好。而对庆大霉素,克林霉素,红霉素,喹诺酮及呋喃西林有较高的耐药性,与国内诸多学者的研究结果一致^[29,30]。宗自卫等利用PCR法扩增临床分离金黄

表 4 主要革兰氏阳性菌对常用抗菌药物的耐药率

Table 4 Resistance rate of gram positive bacteria to commonly used antibiotics

Antibiotics	<i>Staphylococcus aureus</i> n=14	
	Strain	Resistance %
Linezolid	0	0
Vancomycin	0	0
Nitrofurantoin	0	0
Quinupristin/Dalfopristin	0	0
Tigecycline	0	0
Cotrimoxazole	2	14.3
Gentamicin	9	64.3
Clindamycin	8	57.1
Erythromycin	7	50.0
Rifampicin	1	7.1
Moxifloxacin	9	64.3
Levofloxacin	5	35.7
Ciprofloxacin	7	50.0
Benzyl penicillin	6	42.9
Penicillin G	1	7.1

色葡萄球菌相关耐药基因发现,MRSA *mecA* 基因, *acc(6')*/aph (2") 和 *ermA* 基因的携带率均在 70%以上^[29],是导致 MRSA 耐药的主要原因。

老年 NSCLC 患者常并发肺部感染,革兰氏阴性杆菌是最常见病原菌,与非肺癌院内获得性肺炎患者相比,真菌感染几率更大,在取的确切的痰培养结果之前,可以经验性应用针对普通革兰阴性杆菌的药物,然后根据培养的结果、药敏及临床效果选择药物。化疗、放疗等使患者免疫水平下降,长时间应用广谱抗生素,需警惕真菌滋生的可能。

参考文献(References)

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132
- [2] Fujimoto D, Kato R, Morimoto T, et al. Characteristics and Prognostic Impact of Pneumonitis during Systemic Anti-Cancer Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. PLOS ONE, 2016, 11(12): e0168465
- [3] Shen Y, Tian Z, Lu D, et al. Impact of pneumonia and lung cancer on mortality of women with hypertension[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 20
- [4] Avcı N, Hartavi M, Kaçan T, et al. Retrospective analysis of the microbiological spectrum of pneumonia in Turkish patients with lung cancer[J]. Contemporary Oncology, 2016, 20(1): 63-66
- [5] 陆珊珊, 陈晨, 孙路, 等. 老年非小细胞肺癌患者化疗后感染病原菌耐药性与易感因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(23): 5329-5331
- [6] Zhou C, Wu Y L, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. The Lancet Oncology, 2011, 12(8): 735-742
- [7] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2380-2388
- [8] Wu Y L, Zhou C, Hu C P, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2): 213-222
- [9] Mok T S, Wu Y L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma[J]. New England Journal of Medicine, 2009, 361(10): 947-957
- [10] Shaw A T, Kim D W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. N Engl J Med, 2013, 368(25): 2385-2394
- [11] Quoix E, Westeel V, Zalcman G, et al. Chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2011, 74(3): 364-368
- [12] Santos F N, Cruz M R, Riera R. Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients [J]. JAMA Oncol, 2016, 2(12): 1645-1646
- [13] Fiteni F, Anota A, Bonnetain F, et al. Health-related quality of life in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer comparing carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy with monotherapy[J]. Eur Respir J, 2016, 48(3): 861-872

Lu Shan-shan, Chen Chen, Sun Lu, et al. Drug resistance of pathogenic bacteria and risk factors of the infections after chemotherapy in elderly patients with non small cell lung cancer[J]. Chin J Nosocomio, 2015, 25(23): 5329-5331

- [14] Davidoff A J, Tang M, Seal B, et al. Chemotherapy and Survival Benefit in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(13): 2191-2197
- [15] Akinosoglou K S, Karkoulas K, Marangos M. Infectious complications in patients with lung cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(1): 8-18
- [16] Peretz A, Ben Shlomo I, Nitzan O, et al. Clostridium difficile infection: Associations with chemotherapy, radiation therapy, and targeting therapy treatments [J]. Curr Med Chem, 2016 (in press), Epub 2016 Oct 28
- [17] 要国华, 彭玉娜, 谭获. 晚期肺癌合并肺部感染的临床研究 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(5): 798-800
Yao Guo-hua, Peng Yu-na, Tan Huo. Clinical study of advanced lung cancer patients complicated with lung infection [J]. J Clin Pulm Med, 2013, 18(5): 798-800
- [18] 骆松梅, 纪建松, 朱超, 等. 肺癌患者肺部感染病原菌分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(5): 987-989
Luo Song-mei, Ji Jian-song, Zhu Chao, et al. Distribution and drug resistance of pathogens causing pulmonary infections in lung cancer patients[J]. Chin J Nosocomiol, 2015, 25(5): 987-989
- [19] 林小华, 敏袁, 伟徐, 等. 肺癌伴肺部感染患者痰培养病原菌分布及耐药特征分析[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(8): 1089-1092
Lin Xiao-hua, Yuan Min, Xu Wei, et al. Analysis of distribution and resistance profile of organisms isolated from sputum samples of lung cancer patients accompanied with pneumonia[J]. Lab Med Clin, 2015, 12(8): 1089-1092
- [20] 于海容, 张丽娜, 薛庆亮, 等. 晚期肺癌患者并发肺部感染的病原菌及药敏分析[J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(8): 842-844
Yu Hai-rong, Zhang Li-na, Xue Qing-liang, et al. Pathogenic bacteria and their drug sensitivity in patients with advanced lung cancer accompanying lung infection [J]. J Chinese PLA Postgrad Med Sch, 2012, 33(8): 842-844
- [21] 陈灿锋, 梁有卓, 周伟, 等. 肺癌患者并发非发酵菌肺部感染的病原菌分布与耐药性分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(24): 3578-3580
Chen Can-feng, Liang You-zhuo, Zhou Wei, et al. Analysis of pathogen distribution and drug resistance in patients with lung cancer complicating non-fermentative bacteria lung infection [J]. Int Lab Med, 2015, 36(24): 3578-3580
- [22] 金华, 吴晓燕. 肿瘤化疗患者假丝酵母菌感染的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(11): 2325-2327
Jin Hua, Wu Xiao-yan. Candida nosocomial infections in Tumor chemotherapy patient[J]. Modern Oncology, 2011, 19(11): 2325-2327
- [23] 刘荣华, 关丽, 张亚庆, 等. 恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染危险因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(22): 3344-3346
Liu Rong-hua, Guan Li, Zhang Ya-qing, et al. Risk factors of invasive fungal infections in malignant tumor patients [J]. Modern Oncology, 2015, 23(22): 3344-3346
- [24] 夏静静, 方向群. 耐碳青霉烯类鲍氏不动杆菌所致老年患者医院获得性肺炎分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(21): 4589-4591
Xia Jing-jing, Fang Xiang-qun. Analysis of hospital-acquired pneumonia caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in elderly patients[J]. Chin J Nosocomiol, 2011, 21(21): 4589-4591
- [25] 温国辉. 从 ICU 继发感染者不同标本中分离鲍曼不动杆菌耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(14): 2049-2053
Wen Guo-hui. Isolated from ICU secondary infections in different samples of Acinetobacter baumannii resistance analysis [J]. Int J Lab Med, 2015, 36(1): 2049-2053
- [26] 方向群, 刘长庭. 呼吸系统感染治疗对策 [M]. 北京: 科学出版社, 2010: 21
Fang Xiang-qun, Liu Chang-ting. Hu xi xi tong gan ran zhi liao dui ce [M]. Bei Jing: Science Press, 2010: 21
- [27] 陈月燕, 席云, 谭泳泉. 肠杆菌科细菌产 AmpC 酶和 ESBLs 的状况及对 β -内酰胺类药物药敏检测分析[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(27): 3736-3737
Chen Yue-yan, Xi Yun, Tan Yong-quan. Analysis of the status of AmpC and ESBLs in Enterobacteriaceae and detection of drug sensitivity to beta lactam[J]. J Prac Med Tech, 2007, 14(27): 3736-3737
- [28] 医学会呼吸病学分会感染学组. 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(11): 821-934
Chinese Society of Respiratory Disease, The editorial board of Chinese Journal of tuberculosis and respiratory diseases. Expert consensus on diagnosis and treatment of pulmonary mycosis [J]. Chinese J of tuberculosis and respiratory diseases, 2007, 30 (11): 821-934
- [29] 宗自卫, 梁树才, 朱宝安, 等. 金黄色葡萄球菌的耐药性与耐药基因检测[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(2): 268-271
Zong Zi-wei, Liang Shu-cai, Zhu Bao-an, et al. Drug resistance Of Staphylococcus aureus and detection of drug resistance genes[J]. Chin J Nosocomio, 2016, 26(2): 268-271
- [30] 王琴, 杨丽美, 骆方军, 等. 金黄色葡萄球菌耐药性及 mecA、qacA_B 和 pvl 基因检测 [J]. 中华临床感染病杂志, 2009, 2(2): 102-105
Wang Qin, Yang Li-mei, Luo Fang-jun, et al. Antimicrobial resistance and detection of mecA, qacA/B and pvl genes in Staphylococcus aureus[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2009, 2(2): 102-105