

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01511

247例社区获得性肺炎的病原学分析

Etiological analysis of 247 cases community-acquired pneumonia

黄海*, 修清玉, 方正, 颜泽敏

第二军医大学长征医院呼吸内科, 上海 200003

[摘要] **目的:**分析第二军医大学长征医院社区获得性肺炎(CAP)的病原学分布及常见细菌的耐药性,为CAP的经验治疗提供依据。**方法:**收集2003年9月至2006年12月间我院收治的247例社区获得性肺炎患者,采集痰、支气管吸出物和血标本,进行细菌学和非典型病原体的检测。**结果:**247例患者中,共有128例患者病原学检测阳性,混合感染20例(15.6%)。居前3位的病原体分别为肺炎支原体39例(26.4%),流感嗜血杆菌23例(15.5%),肺炎链球菌17例(11.5%),肺炎衣原体17例(11.5%)。同时应用PCR和血清学两种方法对本标本进行非典型病原体的检测,肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌的诊断符合率分别为84.6%(33/39)、23.5%(4/17)和14.3%(1/7)。就诊前有无使用抗菌药物对于苛养菌检出率的影响显著。**结论:**流感嗜血杆菌和肺炎链球菌仍是CAP最常见的致病细菌,但非典型病原体尤其是肺炎支原体感染在CAP中已占据重要地位。应用血清学检测方法联合PCR方法或尿抗原检测,可以增加非典型病原体检测的敏感性和特异性。

[关键词] 社区获得性肺炎;病原学;临床分析

[中图分类号] R 563.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2008)12-1511-04

社区获得性肺炎(CAP)是常见病,欧洲和北美报道成人年发病率达每万人5~12例。CAP病原学调查对制定治疗方案,尤其是经验性治疗方案具有重要的参考价值。为提高对CAP的诊疗水平,20世纪90年代以来欧美各国分别制定有关CAP的诊断和治疗指南,以后并不断加以修订和再版。

美国胸病协会(ATS)、美国感染学会(IDSA)和欧洲呼吸病学会(ERS)等的社区获得性肺炎诊断治疗指南,集中反映了CAP的诊治进展信息,规范了临床治疗行为^[1-3]。中华医学会呼吸病学分会亦曾制定“CAP诊断和治疗指示(草案)”。目前我国的CAP致病原流行病学研究已经开始进行,并积累了一些资料。本研究以我院收治的CAP患者为研究对象,收集门诊、急诊或住院的CAP患者,进行病原学和体外药物敏感性研究。

1 材料和方法

1.1 研究设计及病例选择 采用前瞻性研究。收集我院符合条件的成人CAP新发病例,入选病例必须符合中华医学会呼吸病学分会1998年制定的《社区获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)》的诊断标准,包括年龄 ≥ 18 岁;胸部X线检查必须有新出现的浸润阴影或实变;同时必须有下例症状体征中的至少3项:(1)咳嗽或咳嗽加重;(2)痰性状的突然改变;(3)体温(口腔) $> 38^{\circ}\text{C}$ 或 $< 36.1^{\circ}\text{C}$ 或在近24h内有明确的发热或体温过低;(4)肺部听诊有啰音,或其他肺实变的证据;(5)外周血白细胞计数 $> 10 \times 10^9/\text{L}$ 或杆状核细胞 $> 15\%$;(6)全身不适、肌肉酸痛或胃肠道症状。

1.2 病原学检测

1.2.1 细菌学检测 采集患者合格呼吸道分泌物标本(痰、咽拭子或鼻咽部吸取物)及时接种于血平板、巧克力平板和麦康凯平板,35 $^{\circ}\text{C}$ 培养16~24h,应用常规方法进行细菌分离鉴定,应用K-B法对分离培养出的细菌测定体外药敏活性,应用稀释法测定MIC值,参考NCCLS 2001标准,对不同的分离细菌的MIC值判断为敏感(S)、中敏(I)和耐药(R)。

1.2.2 非典型病原体检测 (1)采集患者合格呼吸道分泌物标本(痰、咽拭子或鼻咽部吸取物),制备DNA模板,扩增针对肺炎支原体敏感性较强的P1黏附蛋白基因。相类似的,将采集的呼吸道分泌物标本进行肺炎衣原体16S rRNA基因的PCR检测。(2)采用酶联免疫测定法(EIA)进行尿标本的嗜肺军团菌尿抗原测定,试剂盒系Biotest公司产品。(3)采集患者急性期和恢复期(2~4周后)的双份血清标本,采用颗粒凝集法(PA)检测双份血清肺炎支原体抗体,试剂盒系日本Fujirebio公司产品;采用微量免疫荧光法(MIF)检测双份血清肺炎衣原体IgM抗体,试剂盒系美国Focus公司产品;采用间接荧光免疫法(IFA)检测双份血清抗嗜肺军团菌抗体IgG,试剂盒系Mardx公司产品。

1.2.3 判断标准 确定病原学检测阳性的判断标准:(1)合格痰标本培养出一株或多株细菌并呈中度以上生长(半定量细菌浓度 $\geq \text{III}$);(2)血培养检测出病原菌;(3)间隔2~4周采集的2份血清学标本抗体滴度呈4倍或4倍以上增高或减低。

1.3 统计学处理 所有数据均输入Excel表格并作分析,

[收稿日期] 2008-08-22 **[接受日期]** 2008-09-19

[作者简介] 黄海,博士,讲师。

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-63610109-73232, E-mail: drhuanghai@hotmail.com

用校正 χ^2 方检验、Fisher's 精确概率法等非参数统计方法检验, $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共收集 CAP 病例 247 例, 其中男性 142 例, 女性 105 例, 年龄 18~85 岁, 平均年龄 (52±18) 岁。

2.2 CAP 患者的致病原构成 共有 128 例病原学检测阳性, 阳性率 51.8%, 混合感染 20 例 (15.6%)。居前 3 位的病原分别为肺炎支原体 39 例 (26.4%), 流感嗜血杆菌 23 例 (15.5%), 肺炎链球菌 17 例 (11.5%), 肺炎衣原体 17 例 (11.5%)。具体数据见表 1。

表 1 CAP 病原体构成

分类	病原体名称	数量	构成比 (%)
非典型病原体	肺炎支原体	39	26.4
	肺炎衣原体	17	11.5
	嗜肺军团菌	7	4.7
细菌	流感嗜血杆菌	23	15.5
	肺炎链球菌	17	11.5
	副流感嗜血杆菌	13	8.8
	卡他莫拉菌	3	2.0
	肺炎克雷伯杆菌	9	6.1
	金黄色葡萄球菌	8	5.4
	大肠杆菌	5	3.4
	铜绿假单胞菌	3	2.0
	其他	4	2.7

2.3 CAP 混合感染 128 例病原体阳性的病例中, 发现混合感染 20 例 (15.6%), 混合感染的病原至少有一种为非典型病原体。其中, 肺炎支原体合并细菌感染 9 例, 合并肺炎衣原体感染 5 例 (表 2)。

表 2 CAP 混合感染构成

病原体名称	肺炎支原体感染		肺炎衣原体感染	
	数量	比例 (%)	数量	比例 (%)
肺炎链球菌	3	17.65	1	12.5
流感嗜血杆菌	5	29.41	2	25
副流感嗜血杆菌	2	11.76	0	0
肺炎克雷伯杆菌	1	5.88	0	0
肺炎支原体	-	-	5	62.5
肺炎衣原体	5	29.41	-	-
嗜肺军团杆菌	1	5.88	0	0

2.4 药敏试验结果 在分离培养出的阳性菌株中, 青霉素耐药的肺炎链球菌株 (PRSP) 为 23.5%, 全部为中介耐药株, 未发现高耐药菌株; 肺炎链球菌对阿莫西林/克拉维酸、左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星的敏感率为 88.4%~100%, 对环丙沙星的耐药率为 35.3%, 对阿奇霉素和克林霉素的耐药率则高达 70.6%~76.5%。流感嗜血杆菌对氨苄青霉素、阿莫西林/克拉维酸、头孢克罗、头孢丙烯、阿奇霉素、克林霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星等 10 种抗菌药物的敏感率为 83.9%~100% (表 3、表 4)。

表 3 17 株肺炎链球菌的药敏结果

抗菌药物	%S(株)	%I(株)	%R(株)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 范围
青霉素	76.5(13)	23.5(4)	0	0.016	0.5	0.008~1
阿莫西林/克拉维酸	100(17)	0	0	0.032	0.5	0.032~1
头孢克罗	70.5(12)	11.8(2)	17.7(3)	0.25	16	0.125~32
头孢丙烯	88.4(15)	5.8(1)	5.8(1)	0.032	2	0.032~8
头孢曲松	100(17)	0	0	0.032	0.25	0.032~0.5
阿齐霉素	23.5(4)	0	76.5(13)	128	>256	0.064~512
克林霉素	29.4(5)	0	70.6(12)	>256	>256	0.032~512
环丙沙星	64.7(11)	23.5(4)	11.8(2)	1	4	0.5~64
左氧氟沙星	88.4(15)	0	11.6(2)	1	2	0.5~32
加替沙星	88.4(15)	0	11.6(2)	0.25	0.5	0.125~8
莫西沙星	94.2(16)	5.8(1)	0	0.125	0.25	0.064~2

表 4 23 株流感嗜血杆菌的药敏结果

抗菌药物	%S(株)	%I(株)	%R(株)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 范围
氨苄西林	87.0(20)	0	13.0(3)	0.25	128	0.032~128
阿莫西林/克拉维酸	100(23)	0	0	0.5	0.5	0.25~2
头孢克罗	95.7(22)	0	4.3(1)	2	4	1~32
头孢丙烯	95.7(22)	4.3(1)	0	2	4	1~16
头孢曲松	100(23)	0	0	0.032	0.032	0.032~0.032
阿齐霉素	91.3(21)	0	8.7(2)	1	2	0.032~8
环丙沙星	82.6(19)	0	17.4(4)	0.032	1	0.008~2
左氧氟沙星	100(23)	0	0	0.008	1	0.008~2
加替沙星	91.3(21)	0	8.7(2)	0.016	1	0.004~2
莫西沙星	95.7(22)	0	4.3(1)	0.25	128	0.004~2

2.5 苛养菌的分布情况 观察就诊前有无使用抗菌药物对 CAP 致病原的影响,发现未使用抗菌药物患者留取痰进行培养时,苛养菌(肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌)的阳性率为 32.5%(23/71),使用过抗菌药物患者的痰培养苛养菌阳性率为 11.4%(20/176),有统计学差异($P < 0.05$)。结果提示应用抗菌药物可以导致苛养菌的检出率明显下降(表 5)。

表 5 就诊前抗菌药物的应用与苛养菌的分布情况

病原体	有抗生素使用 (N=176,%)	无抗生素使用 (N=71,%)	合计
流感嗜血杆菌	8(4.55)	15(21.13)*	23
肺炎链球菌	9(5.11)	8(11.27)	17
卡他莫拉菌	2(1.14)	1(1.41)	3
合计	19(10.80)	24(33.81)*	43

* $P < 0.05$ 与有抗生素使用组比较

3 讨 论

长期以来,国内外学者对引起 CAP 的病原体作了大量研究,认为细菌是主要病原体,其中尤以肺炎链球菌和流感嗜血杆菌为常见。但近年来随着对非典型病原体的认识及检测方法的改进,非典型病原体在 CAP 中的作用逐渐受到重视,成为引起 CAP 的重要病原体。在 CAP 中,由不典型病原体所致者大约占 3%~40%。大多数研究显示肺炎支原体感染在非典型病原体所致的 CAP 中占首位,在成人 CAP 患者中占 2%~30%;军团菌属作为 CAP 散发感染的病原体,从欧洲与北美洲各国研究显示其发病率在 2%~15%,而肺炎衣原体约占 CAP 的 6%~22%。根据公认的非典型病原体急性感染的急性期及恢复期血清抗体存在 4 倍动态变化的诊断标准,本研究 247 例患者中共有 63 例患者诊断为非典型病原体感染,占 25.5%。在诊断为非典型病原体感染的患者中肺炎支原体感染为 39 例,占非典型病原体的 61.9%,占调查总人数的 15.8%,其感染率已超过流感嗜血杆菌和肺炎链球菌。虽然应用了血清学、细菌培养、PCR 和尿抗原检测等多种检测手段,247 例患者中仍有一半左右的患者未找到病原体,与国外报道相似,大多数入选患者就诊前应用过抗生素治疗可能是原因之一^[1-9]。

混合感染也是近年受到重视的一个方面。一般常见于细菌合并非典型病原体,其发生率 10%~40%,其中又以肺炎链球菌合并肺炎支原体和肺炎链球菌合并肺炎衣原体感染多见。在我们的研究中,247 例 CAP 患者中有 20 例存在混合感染(8.1%),其中肺炎支原体合并细菌感染 9 例,肺炎支原体合并肺炎衣原体感染 5 例。非典型病原体和细菌的混合感染现象为 CAP 经验性治疗方案中推荐 β 内酰胺类抗生素与大环内酯类抗菌药物联合应用提供了依据^[2,4,10-13]。

本研究结果显示,247 例 CAP 患者,病原体检出率为 51.8%,细菌阳性率为 34.4%,其中流感嗜血杆菌和肺炎链球菌分别占首位(9.7%)和第 2 位(6.9%)。体外药敏试验显示,对于流感嗜血杆菌,氨苄青霉素、阿莫西林/克拉维酸、

头孢克洛、阿奇霉素、克林霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星等 10 种抗生素的敏感性为 83.9%~100%,保持了较高的敏感性。对于肺炎链球菌,青霉素耐药株(PRSP)为 23.5%,全部为中介耐药株,阿莫西林/克拉维酸、左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星的敏感率为 88.4%~100%,环丙沙星的耐药率为 35.3%,而阿奇霉素和克林霉素的耐药率高达 70.6%~76.5%。

目前,青霉素耐药的肺炎链球菌(PRSP)和其他呼吸道耐药菌已成为世界各国面临的严峻问题。耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)的相关报道始自 20 世纪 50 年代,以后逐渐增加。美国 1987 年为 5%,1992 年为 8%,1995 年为 25%;加拿大 1994 年为 21%,1996 年为 48%。我国周边国家如新加坡(53%)、韩国(89%)则属高发地区^[1-3,14-15]。国内的研究资料仍较缺乏,王辉等^[16]报道的 PRSP 为 13.8%。本研究结果显示 PRSP 为 23.5%,低于许多以往报道,但较国内 4 年前的报道略高,提示我国的 PRSP 发生率可能存在增高的趋势。本研究所分离的肺炎链球菌对头孢菌素类抗生素仍保持较高敏感性,但对大环内酯类抗菌药物的耐药性则达到 70%以上,提示大环内酯类单独用于 CAP 经验性治疗时存在较大风险,应使用头孢菌素联合大环内酯类或单用新喹诺酮类药物^[16]。

对于一个地区来说,掌握 CAP 的病原学构成情况对于经验性治疗有一定的指导意义;同时,定期对本地区 CAP 的病原学资料进行总结也是一项有意义的工作。

[参 考 文 献]

- [1] Song J H, Oh W S, Kang C I, Chung D R, Peck K R, Ko K S, et al. Epidemiology and clinical outcomes of community-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 31:107-114.
- [2] Charles P G, Whitby M, Fuller A J, Stirling R, Wright A A, Korman T M, et al. The etiology of community-acquired pneumonia in Australia: why penicillin plus doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46:1513-1521.
- [3] Ishida T, Maniwa K, Kagioka H, Hirabayashi M, Onaru K, Tomioka H, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult patients with community-acquired pneumonia in Japan[J]. Respirology, 2008, 13:240-246.
- [4] Mutlu G M, Wunderink R G. Severe pseudomonal infections[J]. Curr Opin Crit Care, 2006, 12:458-463.
- [5] Apisarnthanarak A, Mundy L M. Etiology of community-acquired pneumonia[J]. Clin Chest Med, 2005, 26:47-55.
- [6] Mandell L A. Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia [J]. Infect Dis Clin North Am, 2004, 18:761-776, VII.
- [7] Kais M, Spindler C, Kalin M, Ortvist A, Giske C G. Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in lower respiratory tract samples by real-time PCR[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2006, 55:169-178.

- [8] Andreo F, Domínguez J, Ruiz J, Blanco S, Arellano E, Prat C, et al. Impact of rapid urine antigen tests to determine the etiology of community-acquired pneumonia in adults[J]. *Respir Med*, 2006, 100: 884-891.
- [9] Genn D, Siegrist H H, Lienhard R. Enhancing the etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in adults using the urinary antigen assay (Binax NOW)[J]. *Int J Infect Dis*, 2006, 10: 124-128.
- [10] Liu F C, Chen P Y, Huang F, Tsai C R, Lee C Y, Wang L C. Rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children by polymerase chain reaction[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2007, 40: 507-512.
- [11] Gouriet F, Drancourt M, Raoult D. Multiplexed serology in atypical bacterial pneumonia[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1078: 530-540.
- [12] McDonough E A, Barrozo C P, Russell K L, Metzgar D. A multiplex PCR for detection of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, and *Bordetella pertussis* in clinical specimens[J]. *Mol Cell Probes*, 2005, 19: 314-322.
- [13] Ngeow Y F, Suwanjutha S, Chantarojanasriri T, Wang F, Saniel M, Alejandria M, et al. An Asian study on the prevalence of atypical respiratory pathogens in community-acquired pneumonia[J]. *Int J Infect Dis*, 2005, 9: 144-153.
- [14] Mandell L A, Marrie T J, Grossman R F, Chow A W, Hyland R H. The Canadian CAP Working Group. Summary of Canadian Guidelines for the Initial Management of Community-acquired Pneumonia; an evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society[J]. *Can J Infect Dis*, 2000, 11: 237-248.
- [15] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1999, 22: 199-201.
- [16] 王 辉, 朱家馨, 刘 勇, 陈文昭, 谢秀丽, 徐英春, 等. 1999-2000年中国4所医院肺炎链球菌、流感嗜血杆菌及卡他莫拉菌的耐药现状[J]. *中国抗感染化疗杂志*, 2001, 1: 142-146.

[本文编辑] 贾泽军