·临床研究·

老年肺纤维化合并肺气肿患者急性加重期病原学调查

胡凤英[1]，涂 静[2]，黄 勇[1,2*]，周向东[1]

（[1]重庆医科大学附属第二医院呼吸危重症医学科，重庆 400010；[2]重庆市中山医院呼吸中心，重庆 400013）

【摘 要】目的 了解老年肺纤维化合并肺气肿（CPFE）患者急性加重时下呼吸道病原体分布及其耐药谱。**方法** 入选2013年1月至2014年1月因急性加重在重庆医科大学附属第二医院和重庆市中山医院呼吸科住院的CPFE患者76例，分析痰培养与药敏试验结果。**结果** 76例老年住院患者中，痰培养出88株病原体的患者68例，以革兰阴性菌及真菌为主，检出率位于前6位的病原体分别为鲍氏不动杆菌24株（27.3%）、白假丝酵母18株（20.5%）、肺炎克雷伯菌10株（11.4%）、铜绿假单胞菌8株（9.1%）、嗜麦芽寡养单胞菌6株（6.8%）、阴沟肠杆菌6株（6.8%）。合并两种以上病原体感染的患者26例，对测试抗感染药物存在多药耐药。**结论** 老年CPFE患者急性加重时，机会感染率高且耐药严重，应区分病因、予以合理的抗感染及糖皮质激素等治疗。

【关键词】肺纤维化；肺气肿；急性加重期；病原体；药物耐受性

【中图分类号】 R563.9; R563.3 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.02.028

Pathogens in elderly patients with acute exacerbation of combined pulmonary fibrosis emphysema

HU Feng-Ying[1], TU Jing[2], HUANG Yong[1,2*], ZHOU Xiang-Dong[1]

([1]Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; [2]Respiratory Center, Chongqing Zhongshan Hospital, Chongqing 400013, China)

【Abstract】 Objective To investigate the distribution and resistance of pathogens isolated from the lower respiratory tract of the elderly patients with acute exacerbation of combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE). **Methods** Clinical data of 76 elderly patients with acute exacerbation of CPFE hospitalized in the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of the Second Hospital Affiliated to Chongqing Medical University and the Respiratory Center of Chongqing Zhongshan Hospital from January 2013 to January 2014 were collected and analyzed in the study. The results of bacterial culture and antimicrobial susceptibility testing were analyzed. **Results** There were totally 88 strains of pathogens collected from the 76 cases, which were mainly Gram-negative bacteria and fungi. The top 6 pathogens were *Acinetobacter baumannii* (24 strains, 27.3%), *Candida albicans* (18 strains, 20.5%), *Klebsiella pneumoniae* (10 strains, 11.4%), *Pseudomonas aeruginosa* (8 strains, 9.1%), *Stenotrophomonas maltophilia* (6 strains, 6.8%), and *Enterobacter cloacae* (6 strains, 6.8%). There were 26 cases identified with mixed infection. Most of the obtained pathogens were multiple drug resistant to testing antibiotics. **Conclusion** For the elderly patients with acute exacerbation of CPFE, they are more prone to getting infections. So, we should distinguish the pathogens, and then give rational use of antibiotics and even glucocorticoid treatment if necessary.

【Key words】 pulmonary fibrosis; pulmonary emphysema; acute exacerbation; pathogen; drug tolerance

This work was supported by the Project of Chongqing Health and Family Planning Commission (2011-2-372).

Corresponding author: HUANG Yong, E-mail: yonhuang@163.com

肺纤维化合并肺气肿（combined pulmonary fibrosis and emphysema，CPFE）指同一患者影像学上同时有肺气肿、肺纤维化改变（图1）。此类患者有不同于单一肺纤维化和肺气肿的临床特点：干咳、劳力性气促、杵状指、肺底爆裂音、混合性通气功能障碍、与肺容积改变不协调的低氧血症[1-3]。该病的双重病变重叠使肺功能损害加重，糖皮质激素是常用药物，且使用剂量偏大、时间长，可能导致机会感染率增加，尤其是多药耐药菌的感染，但目前尚无CPFE急性加重期相关病原体的文献报道。本文旨在调查此类患者急性加重时病原体分布及其耐药情况，以助临床合理选用抗生素。

收稿日期：2014-10-08；**修回日期：**2014-12-01

基金项目：重庆市卫计委科研课题（2011-2-372）

通信作者：黄 勇，E-mail: yonhuang@163.com

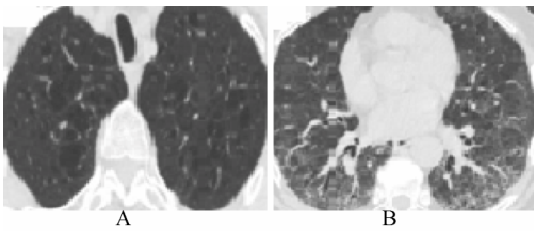


图1 典型CPFE表现
Figure 1 Typical images of CPFE
CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema. A shows emphysema in the upper lungs. B shows reticular and ground grass opacities in the lower lungs

1 对象与方法

1.1 研究对象

2013年1月至2014年1月因急性加重在重庆医科大学附属第二医院和重庆市中山医院呼吸科住院的CPFE患者76例次，CPFE诊断标准参照国际通用标准[4,5]。以新近发生的咳嗽加重、痰量增加或出现脓性痰、呼吸困难加重等症状中出现≥1项作为急性加重的标准，排除肺栓塞、肺炎、急性左心衰竭、气胸、急性呼吸窘迫综合征等，同时判断入组患者是否存在不可逆的气流受限[6]。

1.2 方法

（1）收集患者住院病历资料，包括一般资料、胸部高分辨率电子计算机断层扫描（high resolution computer tomography，HRCT）、痰培养结果及药敏试验结果。（2）按照标准流程行痰培养及药敏试验[7]。（3）按HRCT上是否有与原肺纤维化病灶相关的新增磨玻璃影或实变影[8,9]及有无病原学感染证据（主要指痰培养结果）。A组，有新增病灶，有病原体；B组，有新增病灶，无病原体；C组，无新增病灶，有病原体；D组，无新增病灶，无病原体。

1.3 统计学处理

应用SPSS19.0统计软件进行统计分析，数值型变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结 果

2.1 一般资料

入选的76例次患者中，男性70例，女性6例，年龄61～82岁，1年内加重（1.67±1.19）次，单次住院（21.67±11.91）d，79.0%患者有肺气肿体征，81.6%患者有肺底爆裂音，42.1%患者有杵状指。按HRCT及病原学证据分组后：A组58例次，占76.3%；B组3例次，占4.0%；C组10例次，占13.2%；D组5例次，占6.6%。A、C组为有病原学证据，共68例次，占89.5%，是本研究讨论重点。B、D组为无病原学证据，占10.5%。经综合治疗后，好转出院65例次，无好转出院10例次，死亡1例次。典型病例如图2～图5。

2.2 病原体分布

68例次有病原学证据患者共培养出88株病原体，其中革兰阴性菌占72.8%，白假丝酵母占20.5%。而金黄色葡萄球菌（*staphylococcus aureus*）、肺炎链球菌（*streptococcus pneumoniae*）株检出率低，未发现耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）。混合感染者26例次，占38.2%，其中以合并鲍氏不动杆菌（*Acinetobacter baumannii*）、肺炎克雷伯菌（*klebsiella pneumoniae*）、铜绿假单胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*）、白假丝酵母（*Candida albicans*）多见。详见表1。

2.3 耐药率

金黄色葡萄球菌对万古霉素（vancomycin）、替考拉宁（teicoplanin）、利奈唑胺（linezolide）均敏感，对其他测试抗感染药物均耐药。肺炎链球菌除对红霉素（erythromycin）和克林霉素（clindamycin）耐药率高外，对其他测试抗菌药物尚保持高度敏感性。屎肠球菌（Enterococcus faecium）对磷霉素（fosfomycin）、氨苄西林（ampicillin）、万古霉

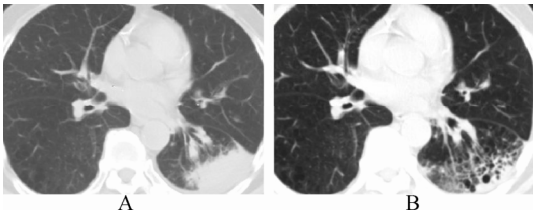


图2 A组75岁男性患者HRCT图
Figure 2 HRCT for a 75-year old male patient in group A
HRCT: high resolution computer tomography. A: an old man with cough and yellow sputum. HRCT shows consolidation opacities in the left lower lung, and *P. aeruginosa* isolated from sputum culture, therapy with cefoperazone/sulbactam sodium. B: at ten days after antibiotics treatment, the consolidation opacities disappears, while the formal reticular opacities reproduces at the same place

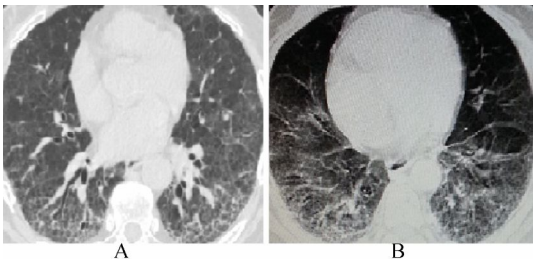


图3 B组62岁男性患者HRCT图
Figure 3 HRCT for a 62-year old male patient in group B
HRCT: high resolution computer tomography. A: a middle aged man with dyspnea. HRCT shows reticular opacities in the lower lungs. B: three months later, exacerbats dyspnea, HRCT shows ground grass and reticular opacities in the lower lungs. There is no pathogens isolated from the sputum culture. The symptom is relieved after fourteen days' treatment with glucocorticoid

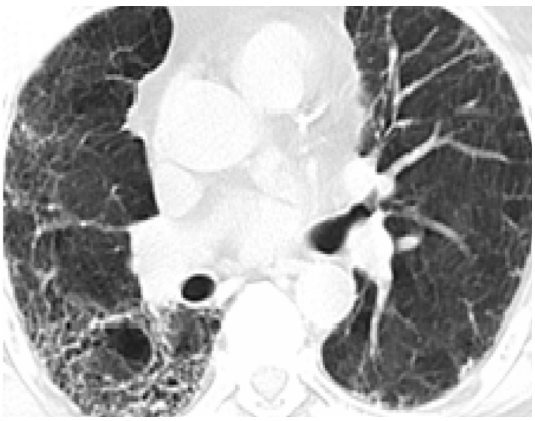


图4 C组72岁男性患者HRCT图

Figure 4 HRCT for a 72-year old male patient in group C

HRCT: high resolution computer tomography. HRCT shows ground grass opacities in the lower lungs, and *C. albicans* culturs in the sputum. Cough with dyspnea. The symptom is relieved after fourteen days' treatment with fluconazole

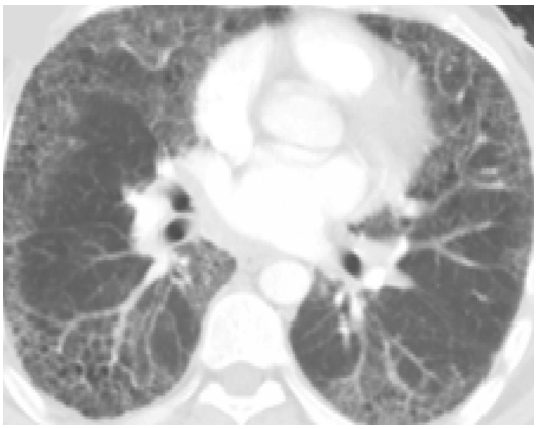


图5 D组65岁男性患者HRCT图

Figure 5 HRCT for a 65-year old male patient in group D

HRCT: high resolution computer tomography. HRCT shows reticular opacities in the lower lungs. Dyspnea. The symptom is relieved after treatment with inspired oxygen, oral glucocorticoid, and acetylcysteine

素、替考拉宁、利奈唑胺敏感。白假丝酵母、热带假丝酵母(*C.tropicalis*)对两性霉素B(amphotericin B)、伊曲康唑(itraconazole)、伏立康唑(voriconazole)、氟康唑(fluconazole)等常用抗真菌药物均敏感。革兰阴性菌多耐药，且存在多药耐药，主要革兰阴性菌耐药情况见表2。

表1 病原体分布表

Table 1 Distribution of pathogens

Pathogen	Group A (strain)	Group C (strain)	Total(%)
Gram-positive cocci			
Str. pneumoniae	1	1	2.3
S. aureus	1	0	1.1
Enterococcus faecium	1	0	1.1
Gram-negative bacilli			
A. baumannii	21	3	27.3
K. pneumoniae	8	2	11.4
P. aeruginosa	6	2	9.1
Stenotrophomonas. maltophilia	4	2	6.8
Enterobacter. cloacae	5	1	6.8
Enterobacter aerogenes	2	0	2.3
Chryseobacterium indologenes	2	0	2.3
Escherichia coli	1	1	2.3
Serratia liquefaciens	2	0	2.3
Enterobacter cancerogenus	1	0	1.1
K. oxytoca	1	0	1.1
Fungi			
C. albicans	12	6	20.5
C. tropicalis	2	0	2.3

*Now named proteamaculans subsp. proteamacnlans

表2 主要革兰阴性菌常用抗生素耐药比例

Table 2 Resistance rates of major Gram-negative organisms to frequently used antibiotics (%)

Antibiotic	*A.baumannii* (*n* = 24)	*K.pneumoniae* (*n* = 10)	*P.aeruginosa* (*n* = 8)	*Stenotrophomonas maltophilia* (*n* = 6)	*Enterobacter cloacae* (*n* = 6)
Ampicillin	79.2	90.0	75.0	100.0	100.0
Ampicillin/sulbactam	70.8	60.0	50.0	66.7	83.3
Piperacillin	75.0	70.0	37.5	83.3	83.3
Piperacillin/tazobactam	66.7	30.0	25.0	50.0	66.7
Cefoxitin	75.0	50.0	50.0	66.7	50.0
Cefuroxim	75.0	60.0	62.5	83.3	66.7
Cefepime	70.8	30.0	25.0	50.0	33.3
Cefotaxime	62.5	50.0	50.0	66.7	50.0
Ceftazidime	62.5	40.0	25.0	50.0	33.3
Cefoperazon/sulbactam	41.7	20.0	12.5	33.3	16.7
Amikacin	58.3	20.0	25.0	50.0	33.3
Ciprofloxacin	75.0	30.0	25.0	66.7	66.7
Gentamicin	66.7	50.0	50.0	100.0	66.7
Colistin	0.0	20.0	0.0	33.3	33.3
Compound Sulfamethoxazole	83.3	60.0	75.0	100.0	83.3
Imipenem	33.3	20.0	12.5	33.3	16.7
Meropenem	33.3	20.0	12.5	33.3	16.7

3 讨 论

本研究所有患者符合CPFE的临床特点，部分患者存在气流受限，症状较单纯慢性阻塞肺气肿患者急性加重期无特异性。然而此类患者因两种病变重叠，其急性加重原因更为复杂。本研究依据患者入院时HRCT表现及病原学检查分组讨论病因。无病原菌的B、D组患者急性加重与细菌、真菌等常见病原菌感染相关性小。其中，B组急性加重主要与肺间充质纤维化病灶增加有关，其诱因可能与外科手术、吸烟、非呼吸道定植病毒感染有关[10]，此类患者急性加重期需全身使用激素或免疫抑制剂[11]，而抗生素治疗不但无效还会导致菌群失调，增加感染机会。而D组患者急性加重可能因非典型病原体感染、病毒感染、空气污染、吸烟、吸入过敏原所致，进一步完善病史询问、病毒分离、非典型病原体筛查有助于病因分析，治疗方面无需使用抗生素，或需要针对非典型病原体的窄谱抗生素。A、C组有明确病原学证据，需要进一步讨论菌群分布及耐药情况。

A、C组68例次患者痰标本共培养出了88株病原菌，以革兰阴性菌为主，真菌次之，而革兰阳性菌最少，考虑与患者年龄偏大、抵抗力差、吸烟、反复感染、支气管结构病变、反复入院暴露于医院的病原菌环境有关。革兰阴性菌中排名前5位的病原菌分别为鲍氏不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽寡养单胞菌、阴沟肠杆菌。白假丝酵母检出率仅次于鲍氏不动杆菌。29.6%的患者为混合感染，合并感染的病原菌主要为白假丝酵母，其次为鲍氏不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌。与2011 CHINET呼吸道病原菌监测结果相比，本研究检出率排名前3位的菌种结果一致，肠杆菌科检出率除阴沟肠杆菌偏高外其余病原菌均偏低，非发酵菌检出率中鲍氏不动杆菌及嗜麦芽寡养单胞菌偏高而铜绿假单胞菌偏低[7]。病原体致病是其毒力与侵袭力大于机体抵抗力的结果，本研究真菌的高检出率与此类患者常需大剂量全身使用糖皮质激素、必要时免疫抑制剂治疗导致免疫力下降有关，而鲍氏不动杆菌、嗜麦芽寡养单胞菌、阴沟肠杆菌高检出率则与其存在天然耐药基因、抗生素诱导耐药基因突变而增强了侵袭力有关[12-14]。

本研究中除真菌外的病原体均存在不同程度的耐药，且为多药耐药，甚至有全耐药菌株。非发酵菌中鲍氏不动杆菌、铜绿假单胞菌对多黏菌素E尚无耐药菌株。与2012年CHINET细菌耐药性监测结果相比，鲍氏不动杆菌对亚胺培南（imipenem）和美罗培南（meropenem）的耐药率偏低，对其他测试抗菌药物耐药率均偏高[15]。铜绿假单胞菌对亚胺培南、美罗培南、头孢哌酮（cefoperazone）/舒巴坦（sulbactam）耐药率最低，对头孢他啶（ceftazidime）、头孢吡肟（cefepime）、环丙沙星（ciprofloxacin）、哌拉西林（piperacillin）/三唑巴坦（tazobactam）敏感性尚高。而嗜麦芽寡养单胞菌已出现全耐药菌株，单药治疗中首选碳氢酶烯类（carbapenem）或头孢哌酮/舒巴坦或黏菌素（多黏菌素E，colistin）疗效不佳时则两种联合使用。肠杆菌科占29.6%，仍为呼吸道感染的重要病因，对临床常用抗生素多耐药，主要与耐碳氢酶烯类菌株的出现有关，参与其耐药机制的有Ambler A、B、D组β内酰胺酶中的碳青霉烯酶基因、CTX-M家族、Amp CJ3内酰胺酶、外膜孔蛋白低表达或缺失[7]。其中肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌对测试抗菌药均有耐药株，前者耐药机制主要与肺炎克雷伯菌碳青酶烯酶（klebsiella pneumoniae carbapenemase，KPC）-2有关，尽管如此，碳氢酶烯类抗生素仍对其有最强抗菌活性，可作为抗感染的最后选择，初始治疗则可选择阿米卡星（amikacin）、多黏菌素B（polymgxin B）、头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、哌拉西林/三唑巴坦等抗菌活性较高的药物。

综上，老年CPFE患者复杂的病理生理特点导致急性加重时的诊治更为棘手，其中10.5%的患者可能不需抗感染治疗，入院后即时的胸部影像学检查及感染指标筛查至关重要。此外，深入研究CPFE急性加重的危险因素、寻找替代激素及免疫抑制剂等控制间充质纤维化加重的药物及开发针对耐药基因的药物，仍是有效控制感染的关键。

【参考文献】

[1] Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir Rev, 2013, 22(128): 153−157.

[2] Hanaoka M, Ito M, Droma Y, *et al*. Comparison of gene expression profiling between lung fibrotic and emphysematous tissues sampled from patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema[J]. Fibrogenesis Tissue Repair, 2012, 5(1): 17−26.

[3] Papiris SA, Triantafillidou C, Manali ED, *et al*. Combined pulmonary fibrosis and emphysema[J]. Expert Rev Respir Med, 2013, 7(1): 19−32.

[4] Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, *et al*. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chest, 2013, 144(1): 234−240.

[5] Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis

and emphysema syndrome: a review[J]. Chest, 2012, 141(1): 222−231.

[6] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, *et al*. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(6): 532−555.

[7] Yang Q, Yu YS, Sun ZY, *et al*. Distribution and antimicrobial resistance of common pathogens isolated from respiratory tract in CHINET 2011 surveillance in China[J]. Chin J Infect Chemother, 2013, 13(5): 357−364. [杨 青, 俞云松, 孙自镛, 等. 2011年中国CHINET呼吸道病原菌分布和耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 357−364.]

[8] Antoniou KM, Wells AU. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respiration, 2013, 86(4): 265−274.

[9] Lloyd CR, Walsh SL, Hansell DM. High-resolution CT of complications of idiopathic fibrotic lung disease[J]. Br J Radiol, 2011, 84(1003): 581−592.

[10] Qiu H, Yu XW, Wei GZ. Recent advances in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Int J Respir, 2013, 33(13): 1028−1034. [邱 慧, 俞小卫, 韦国桢. 特发性肺纤维化急性加重的最新研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(13): 1028−1034.]

[11] Horita N, Akahane M, Okada Y, *et al*. Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Intern Med, 2011, 50(3): 189−195.

[12] Saranathan R, Sudhakar P, Karthika RU, *et al*. Multiple drug resistant carbapenemases producing *Acinetobacter baumannii* isolates harbours multiple R-plasmids[J]. Indian J Med Res, 2014, 140(2): 262−270.

[13] García-León G, Sánchez MB, Martínez JL. The Inactivation of intrinsic antibiotic resistance determinants widens the mutant selection window for quinolones in *Stenotrophomonas maltophilia*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(12): 6397−6399.

[14] Hu XH, Li GM, Liu J, *et al*. Effects of efflux pump inhibitor on resistance phenotype of *Enterobacter cloacae*[J]. Chin J Microecol, 2011, 23(3): 243−245. [胡小行, 李国明, 刘 军, 等. 外排泵抑制剂对阴沟肠杆菌耐药表型影响[J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(3): 243−245.]

[15] Wang F, Zhu DM, Hu FP, *et al*. 2012 CHINET surveillance of bacterial resistance in China[J], Chin J Infect Chemother, 2013, 13(5): 321−330. [汪 复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 321−330.]

（编辑：李菁竹）

·消 息·

欢迎订阅《中华老年心脑血管病杂志》

《中华老年心脑血管病杂志》是由解放军总医院主管、主办的医学专业学术期刊。1999年12月创刊，2000年纳入国家科技统计源期刊。2004年4月被确定为中国医药卫生核心期刊，同年10月获全军期刊优秀学术质量奖。主要报道老年心脏疾病、脑部疾病、血管系统疾病的临床诊断及治疗等相关内容，包括临床研究、基础研究、影像学、遗传学、流行病学、临床生化检验与药物、手术和介入治疗以及有关预防、康复等。主要栏目有指南与共识、专家论坛、述评、临床研究、基础研究、循证医学荟萃、继续教育园地、综述、病例报告、短篇报道、经验交流、读者·作者·编者等，是一本具有可读性和指导性的杂志。本刊为月刊，大16开本，96页，铜版纸印刷，每期订价15.00元，全年180.00元。邮发代号：2-379，国内统一刊号：CN 11-4468/R，国际标准刊号：ISSN 1009-0126。欲订本刊的单位及读者请到各地邮局办理订购手续或直接汇款至本刊编辑部。

地址：100853 北京市复兴路28号《中华老年心脑血管病杂志》编辑部
电话：010-66936463
E-mail：zhlnxnxg@sina.com.cn
网址：http://www.zhlnxnxg.com.cn