

· 综述 ·

社区获得性肺炎病原学及耐药现状研究进展

胡月¹ 王宇² 刘景院³ 张福杰¹

【摘要】社区获得性肺炎(CAP)是亚洲成人病死的主要原因之一。近年来, 尽管诊断技术在不断进步, 新型抗菌药物陆续上市, 但CAP的发病率和病死率仍然较高。不同研究中CAP病原菌分布各有不同, 耐药情况也有所差异。本文对社区获得性肺炎的病原学及耐药现状进行综述, 为临床治疗提供参考。

【关键词】病原学; 耐药; 社区获得性; 肺炎

Etiology and antibiotic resistance of community-acquired pneumonia Hu Yue¹, Wang Yu², Liu Jingyuan³, Zhang Fujie¹. ¹Clinical and Research Center of Infectious Diseases, ²Pneumology Department, ³Department of Critical Care Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Zhang Fujie, Email: treatment@chinaaids.cn

【Abstract】Community-acquired pneumonia (CAP) is a major cause of adult mortality in Asia. In recent years, despite the continuous advancement in diagnostic technology and the successive listing of new antibiotics, the incidence and mortality of CAP are still relatively high. In different studies, the distribution of pathogenic bacteria in CAP and the drug resistance varies. This article reviews the etiology and drug resistance of community-acquired pneumonia, and provides reference for clinical treatment.

【Key words】Aetiology; Antibiotic resistance; Community-acquired; Pneumonia

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)是医院外罹患的感染性肺实质(含肺泡壁)炎症, 包括具有明确潜伏期的病原体感染在入院后于潜伏期内发病的肺炎^[1]。近年来, 尽管诊断技术在不断进步, 新型抗菌药物陆续上市, 但CAP的发病率和病死率仍然较高。欧美国家的CAP发病率为0.5%~1.1%, 随着年龄的增加逐渐升高, 年龄80岁以上的CAP患者发病率可达1.64%, 国外研究指出, CAP成人患者的30 d病死率为8.6%, 门诊及住院患者病死率为0.8%~2.2%, ICU患者住院30 d病死率可达23%~47%^[1], 我国尚缺乏住院发病率及病死率的统计。

不同研究中CAP病原菌分布各有不同, 原因可能与当地流行病学、肺炎的严重程度以及人口学资料(年龄、性别、基础疾病)等相关。此外, CAP的耐药情况在不同国家、不同地区间存在差异, 且随时间迁移发生了相应变化, 本文对社区获得性肺炎的病原学及耐药现状进行综述, 为临床治疗提供参考。

一、社区获得性肺炎的病原学

1. 单一感染: 国内外多项研究指出, CAP中最常见的

病原菌为肺炎链球菌^[2-5], 其次包括肺炎支原体、肺炎衣原体、军团菌和流感嗜血杆菌。门诊CAP患者中, 常见病原菌有肺炎衣原体(23.6%)、肺炎支原体(22.9%)、肺炎链球菌(14.3%)、流感嗜血杆菌(9.5%)和病毒(8.3%); 住院CAP患者中, 最常见的病原菌为肺炎链球菌(13.3%), 其次包病原体括革兰阴性菌(13%)、呼吸道病毒(9.8%)、肺炎支原体(8.3%)、肺结核(7%)和肺炎衣原体(6.9%)^[6]。

随着分子生物学检测技术的发展, 呼吸道病毒成为CAP的主要病原体^[7]。美国一项Meta分析指出^[8], CAP病原体中呼吸道病毒占24.5%, 常见病毒包括流感病毒(8%)、鼻病毒(5.7%)、呼吸道合胞病毒(2.2%)和冠状病毒(3.3%)。我国一项Meta分析同样指出^[9], CAP中病原体检出率最高为病毒(23.3%), 且以流感病毒(8.7%)检出率最高。

此外, CAP中多重耐药菌(multiple resistance bacteria, MDR)约占10%, 其中MDR中金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌最常见^[10-11]。欧洲一项研究指出, 从CAP住院患者分离出的病原菌中, MDR占3.3%~7.6%^[12]。

2. 混合感染: CAP病原体中混合感染约占5.7%~13%^[2, 13-14]。国外一项研究表明^[15], CAP病原体中混合感染占12.5%, 其中流感嗜血杆菌和肺炎链球菌混合感染最为常见, 且混合感染预示预后较差。西班牙一项研究得出相似

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.03.001

基金项目: 北京市科学技术委员会基金(No. D161100000416003)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院感染中心¹、呼吸科²、危重症医学科³

通信作者: 张福杰, Email: treatment@chinaaids.cn

的结论^[2]。国内有研究指出,成人CAP混合感染以细菌-非典型病原体混合感染最为常见^[16]。

3. 病原菌变异性: CAP的病原菌分布不同季节有所不同,国外一项研究提示^[17],冬季最常见的病原菌为肺炎链球菌,春季为流感病毒,秋季和夏季为嗜肺军团菌;混合感染在冬季的发生率最高。

合并慢性阻塞性肺疾病CAP患者和合并HIV感染CAP患者的病原菌分布与CAP相似,肺炎链球菌是最常见的病原菌,其次包括副流感嗜血杆菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、肠杆菌科细菌和军团菌等^[18]。合并慢性阻塞性肺疾病的CAP患者中,铜绿假单胞菌^[18]和流感嗜血杆菌^[19]更多见,而军团菌少见^[18]。

不同国家病原体分布有所不同,一项关于亚洲11个国家住院CAP患者的研究指出^[18],日本和韩国CAP中最常见的病原体为肺炎链球菌,泰国最常见的病原体则为病毒,菲律宾、印度和马来西亚以革兰阴性菌最常见。

二、社区获得性肺炎的耐药现状

1. 肺炎链球菌: CAP中肺炎链球菌对青霉素、头孢菌素、大环内酯类及喹诺酮类药物表现为不同程度的耐药。我国多项关于CAP研究指出, CAP中肺炎链球菌对大环内酯类药物的耐药率达60%以上,对青霉素的耐药率达40%以上,对头孢菌素及喹诺酮类药物保持较好的敏感性^[20, 21-22]。老年患者对青霉素和大环内酯类药物的耐药性可达80%以上^[23],对克林霉素、复方新诺明和四环素耐药率可达90.1%、76.7%和81.4%^[24-25],对氟喹诺酮类、万古霉素、利奈唑胺及替考拉宁保持着良好的敏感性^[24]。国外一项研究指出肺炎链球菌对青霉素保持着良好的敏感性,对大环内酯类药物的耐药率逐渐增加^[26]。

2. 肺炎支原体: 一般来说,大环内酯类药物为肺炎支原体感染的首选药物。2007年,成人CAP患者中检测出对大环内酯类药物耐药的肺炎支原体^[27]。我国一项关于CAP中肺炎支原体耐药的 multicenter 调查中指出, CAP中肺炎支原体对大环内酯抗菌药物耐药率高,对红霉素的耐药率为71.7%,对阿奇霉素的耐药率为60.4%,未发现对喹诺酮及四环素类耐药的菌株^[27],我国CAP中肺炎支原体对大环内酯类药物的高耐药性为区别于欧美国家的特点之一^[1],此特点与我国大环内酯类药物滥用、医生开具处方习惯和社会经济因素密切相关。

3. 流感嗜血杆菌: 我国CHINET 2005-2014耐药监测显示流感嗜血杆菌对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(复方新诺明)耐药率已上升至约60%^[28],有文献报道,对复方新诺明的耐药率甚至达80%以上^[29],不适合用于临床治疗,此外, CAP中流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率也高达35%~50%,主要耐药机制为产TEM型 β -内酰胺酶^[22, 29-31],而对头孢菌素、阿莫西林-克拉维酸、阿奇霉素、氯霉素及环丙沙星耐药率较

低,可应用于临床治疗^[28]。

4. 肺炎克雷伯菌: 在亚洲国家,肺炎克雷伯菌逐渐变成CAP的主要病原菌。由于肺炎克雷伯菌对多种抗菌药物天然耐药,故引起了临床的广泛关注^[32]。我国关于CAP耐药性的多项研究表明,肺炎克雷伯菌对氨苄西林耐药率可达80%~100%,对部分三代头孢菌素耐药,对头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、亚胺培南及哌拉西林/他唑巴坦敏感率为较高^[21-22, 30, 32]。柬埔寨一项关于CAP中肺炎克雷伯菌的报道指出,在CAP中大多数肺炎克雷伯菌对环丙沙星敏感,其中产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum beta-lactamases, ESBLs)的菌株占8.5%^[33]。

5. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA): MRSA为CAP的重要病原菌,MRSA携带杀白细胞毒素基因,杀白细胞毒素可引起白细胞破坏和组织坏死,临床特点为肺部空洞形成。国外研究表明,社区获得性MRSA(community-acquired MRSA, CA-MRSA)携带mecA基因,这个基因在耐药机制中发挥重要作用,CA-MRSA对药物敏感性较强,对克林霉素、复方新诺明、达托霉素和多西环素敏感。国内多项研究表明^[22-23, 30],在CAP中金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率为70%~100%,对替考拉宁、万古霉素、利奈唑胺和夫地辛酸保持良好的敏感性。

三、结语

近年来,随着PCR技术的发展,国内外均有研究报道呼吸道病毒成为CAP最常见的病原菌,而临床中对CAP患者病毒筛查较少,故在CAP诊治过程中除对肺炎链球菌、肺炎支原体等常见病原菌的关注外,不可忽略对呼吸道病毒的检测。此外,CAP中已检测出MDR,提示应引进和发展微生物快速检测技术,从而规范广谱抗菌药物的应用。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):241-242.
- [2] Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity[J]. Thorax,2011,66(4):340-346.
- [3] Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Community-acquired pneumonia in outpatients: aetiology and outcomes[J]. Eur Respir J,2012,40(4):931-938.
- [4] Cilloniz C, Torres A, Polverino E, et al. Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: microbial aetiology and outcome[J]. Eur Respir J,2014,43(6):1698.
- [5] Almirall J, Boixeda R, Bolibar I, et al. Differences in the etiology of community-acquired pneumonia according to site of care: a population-based study[J]. Respir Med,2007,101(10):2168-2175.
- [6] Peto L, Nadjm B, Horby P, et al. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review[J].

- Trans R Soc Trop Med Hyg, 2014, 108(6):326.
- [7] Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults[J]. N Engl J Med, 2015, 373(5):415-427.
- [8] Burk M, El-Kersh K, Saad M, et al. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Respir Rev, 2016, 25(140):178-188.
- [9] 邓紫薇, 仇成凤, 李茂作, 等. 成人社区获得性肺炎主要病原体分布的Meta分析[J]. 中国抗生素杂志, 2016, 41(12):950-955.
- [10] Prina E, Ranzani OT, Polverino E, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(2):153-160.
- [11] Torres A, Cillóniz C, Ferrer M, et al. Bacteraemia and antibiotic-resistant pathogens in community acquired pneumonia: risk and prognosis[J]. Eur Respir J, 2015, 45(5):1353.
- [12] Aliberti S, Cilloniz C, Chalmers JD, et al. Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective[J]. Thorax, 2013, 68(11):997-999.
- [13] Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults[J]. Thorax, 2008, 63(1):42-48.
- [14] Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(2):202-209.
- [15] Kumagai S, Ishida T, Tachibana H, Ito A, Ito Y, Hashimoto T. Polybacterial aetiology and outcomes in patients with community-acquired pneumonia[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20(1):129.
- [16] 刘又宁, 陈民钧, 赵铁梅, 等. 中国城市成人社区获得性肺炎665例病原学多中心调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(1):3-8.
- [17] Cilloniz C, Ewig S, Gabarrus A, et al. Seasonality of pathogens causing community-acquired pneumonia[J]. Respirology, 2017, 22(4):778-785.
- [18] Torres A, Blasi F, Peetermans WE, et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(7):1065-1079.
- [19] Braeken DC, Franssen FM, von BH, et al. Bacterial aetiology and mortality in COPD patients with CAP: results from the German Competence Network, CAPNETZ[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2017, 21(2):236-243.
- [20] 聂庆东, 岳志刚, 陈凯. 北京部分地区成年患者社区获得性肺炎的病原学及耐药性分析[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(3):487-489.
- [21] 刘向欣, 尹素凤, 刘运秋. 医院与社区获得性肺炎患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(23):4469-4471, 4474.
- [22] 汪国英, 张曼, 朱贤英, 等. 基层医院社区获得性肺炎人群的病原学分布及耐药性分析[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(1):81-84.
- [23] 卢海跃, 边保华, 葛慷艳. 老年社区获得性肺炎病原菌的分布及耐药性分析[J]. 中国预防医学杂志, 2015, 16(8):624-627.
- [24] 谢宝元, 也庆荣, 王京. 老年社区获得性肺炎细菌分布及耐药性分析[J]. 中国病案, 2016, 17(4):58-60.
- [25] 陈灵珊, 方莉萍. 肺炎链球菌致老年患者社区获得性肺炎的危险因素与临床耐药性[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(4):454-457.
- [26] Yayan J. The comparative development of elevated resistance to macrolides in community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 2014(default):1733-1743.
- [27] 尹玉东, 曹彬, 王辉, 等. 北京地区成人社区获得性肺炎患者中肺炎支原体耐药情况的多中心调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(12):954-958.
- [28] 孙燕, 孔菁, 张泓, 等. 2005-2014年CHINET流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2):153-159.
- [29] 罗宇鹏. 2014年成都某院流感嗜血杆菌的临床分布及耐药分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(3):333-335.
- [30] 陈世平, 胡慧敏, 冯晔珠, 等. 社区获得性肺炎痰分离菌细菌谱及其耐药性分析[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(12):2196-2199.
- [31] 杨爱兰. 社区获得性肺炎病原学调查及细菌耐药性分析[J]. 河北医药, 2013, 35(9):1404-1405.
- [32] 魏娟娟, 史晓艳. 社区获得性肺炎中肺炎克雷伯菌耐药性及产AmpC酶基因菌株的检测[J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(9):966-968.
- [33] Rammaert B, Goyet S, Beauté J, et al. *Klebsiella pneumoniae* related community-acquired acute lower respiratory infections in CAMBODIA: clinical characteristics and treatment[J]. BMC Infect Dis, 2011, 12(1):3.

(收稿日期: 2017-10-02)

(本文编辑: 孙荣华)

胡月, 王宇, 刘景院, 等. 社区获得性肺炎病原学及耐药现状研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(3):209-211.