

# 中国城市成人社区获得性肺炎 665例病原学多中心调查

刘又宁 陈民钧 赵铁梅 王辉 王睿 刘庆锋 蔡柏蔷 曹彬 孙铁英  
胡云建 修清玉 周新 一星 杨岚 卓建生 唐英春 张扣兴 梁德荣  
吕晓菊 李胜歧 刘勇 俞云松 魏泽庆 应可净 赵峰 陈萍 侯晓娜

**【摘要】** 目的 研究引起社区获得性肺炎 (CAP) 的病原体分布及患者入选前是否应用抗生素、肺炎患者预后研究组 (PORT) 分级等的情况, 同时检测常见病原菌的耐药性。方法 入选 2003年 12月至 2004年 11月中国 7个城市 12个中心的 665例 CAP 患者并进行病原体检测。病原体确定诊断的阳性判断标准为: (1)合格痰标本培养出 1株或多株细菌; (2)血培养检出病原体; (3)间隔 2~4周采集的 2次标本的血清肺炎支原体、肺炎衣原体或嗜肺军团菌抗体滴度呈现 4倍或 4倍以上增高或降低。应用琼脂稀释法对常见病原菌进行最低抑菌浓度 (MIC) 检测。结果 在 610例同时进行了细菌培养和血清学检测的患者中, 肺炎支原体是最常见的病原体, 阳性率为 20.7% (126例), 其后依次为肺炎链球菌 10.3% (63例)、流感嗜血杆菌 9.2% (56例)、肺炎衣原体 6.6% (40例)、肺炎克雷伯杆菌 6.1% (37例)、嗜肺军团菌 5.1% (31例)、金黄色葡萄球菌 3.8% (23例)、大肠杆菌 1.6% (10例)、卡他莫拉菌 1.3% (8例)、铜绿假单胞菌 1.0% (6例)。在 195例细菌培养阳性患者中, 共有 10.2% (62例)合并非典型病原体感染。69株肺炎链球菌, 对青霉素、阿奇霉素和莫西沙星的不敏感率分别为 20.3%、75.4%和 4.3%。结论 非典型病原体尤其是肺炎支原体感染在 CAP 中占据重要地位; 细菌合并非典型病原体的混合感染占 10.2%。肺炎链球菌、流感嗜血杆菌仍为常见的致病细菌, 我国致 CAP 肺炎链球菌对大环内酯类抗生素的耐药率高达 75.0%以上, 对青霉素的不敏感率为 20.3%。

**【关键词】** 肺炎, 社区获得性; 病原体; 流行病学; 抗药性

## A multicentre study on the pathogenic agents in 665 adult patients with community-acquired pneumonia in cities of China

LIU You-ning\*, CHEN Min-jun, ZHAO Tie-mei, WANG Hui, WANG Rui, LIU Qing-feng, CAI Bai-qiang, CAO Bin, SUN Tie-ying, HU Yun-jian, XIU Qing-yu, ZHOU Xin, DING Xing, YANG Lan, ZHUO Jian-sheng, TANG Ying-chun, ZHANG Kou-xing, LANG De-rong, LÜ Xiao-ju, LI Sheng-qi, LIU Yong, YU Yun-song, WEI Ze-qing, YING Ke-jing, ZHAO Feng, CHEN Ping, HOU Xiao-na. \* Department of Respiratory Medicine, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: LIU You-ning

**【Abstract】 Objective** To investigate the pathogenic causes of community-acquired pneumonia (CAP) in adult patients in China, the relation of previous antibiotic use and the Pneumonia Patient Outcome Research Team (PORT) classification to microbial etiology, and the prevalence of drug resistance of common CAP bacteria. **Methods** A prospective study was performed on 665 consecutive adult patients with CAP at 12 centers in 7 Chinese cities during one year. The etiology of pneumonia was considered if one of the

作者单位: 100853北京, 解放军总医院呼吸科 (刘又宁、赵铁梅、刘庆锋), 临床药理研究室 (王睿); 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院检验科 (陈民钧、王辉), 呼吸科 (蔡柏蔷、曹彬); 卫生部北京医院呼吸科 (孙铁英), 检验科 (胡云建); 第二军医大学长征医院呼吸科 (修清玉); 上海交通大学附属第一人民医院呼吸科 (周新、丁星); 西安交通大学第一医院呼吸科 (杨岚、卓建生); 中山大学附属第三医院呼吸科 (唐英春、张扣兴); 四川大学华西医院临床药理研究所 (梁德荣、吕晓菊); 中国医科大学附属第二医院呼吸科 (李胜歧), 检验科 (刘勇); 浙江大学医学院附属第一医院感染科 (俞云松、魏泽庆); 浙江大学医学院附属邵逸夫医院呼吸科 (应可净、赵峰); 沈阳军区总医院呼吸科 (陈萍), 检验科 (侯晓娜)

通讯作者: 刘又宁

following criteria was met (1) valid sputum sample yielding one or more predominant strains (2) blood cultures yielding a bacterial pathogen (3) seroconversion a  $\geq 4$ -fold increase or decrease titers of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and *Legionella pneumophila*. Minimum inhibitory concentration (MIC) of respiratory tract isolates was determined using the agar dilution method. **Results** Pathogens were identified in 324/610 patients (53.1%) with valid serum samples and sputum cultures as follows *Mycoplasma pneumoniae* (126, 20.7%), *Streptococcus pneumoniae* (63, 10.3%), *Haemophilus influenzae* (56, 9.2%), *Chlamydia pneumoniae* (40, 6.6%), *Klebsiella pneumoniae* (37, 6.1%), *Legionella pneumophila* (31, 5.1%), *Staphylococcus aureus* (23, 3.8%), *Escherichia coli* (10, 1.6%), *Moraxella catarrhalis* (8, 1.3%), *Pseudomonas aeruginosa* (6, 1.0%). Of 195 patients with a bacterial pathogen, an atypical pathogen was identified in 62 (10.2%) cases. The non-susceptibility rate of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin, azithromycin, and moxifloxacin was 20.3%, 75.4% and 4.3% respectively.

**Conclusions** Atypical pathogens have important role in CAP, with *Mycoplasma pneumoniae* being the most common pathogen and mixed infection of atypical pathogens with bacteria was found in 10.2% of the cases. *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* remain the most important bacteria for CAP. More than 75.0% of *Streptococcus pneumoniae* was resistant to macrolides and 20.3% was resistant to penicillin.

**【Key words】** Pneumonia; common; acquired; Pathogens; Epidemiology; Drug resistance

社区获得性肺炎 (CAP) 是常见的社区感染, CAP病原体的构成谱与耐药情况随地区、人群、季节等因素而不断变化, 同时也与当地的诊治方法有关。到目前为止我国尚缺乏大规模的病原体流行病学调查, 为此我们在中国 7 个城市 12 个中心进行了为期 1 年的 CAP 病原体的流行病学调查, 并对年龄、季节、地区、入选前抗生素应用情况以及肺炎患者预后研究组 (PORT) 分级等对病原体分布的影响进行分析, 在此基础上对分离出的常见致病菌进行药敏测定, 从而为我国 CAP 的经验治疗方案提供了有力地依据。

## 对象与方法

### 一、一般资料

入选 2003 年 12 月 1 日至 2004 年 11 月 30 日北京、沈阳、成都、西安、上海、杭州、广州 7 个城市 12 家医院的 CAP 患者进行研究。按照地理位置, 将 7 个城市分为 4 个地区: 北京、沈阳为北方地区; 广州为南方地区; 上海、杭州为东部地区; 西安、成都为西部地区。按照入选日期分为 4 个时间段: 12 月至次年 2 月; 3 月至 5 月; 6 月至 8 月; 9 月至 11 月。CAP 诊断标准参照中华医学会呼吸病学分会 1998 年制定的 CAP 诊断和治疗指南<sup>[1]</sup>。入选标准为: (1) 符合 CAP 诊断标准; (2) 年龄 > 18 岁, 男女不限; (3) 自愿参加本调查。排除标准为: (1) 妊娠期或哺乳期妇女; (2) 支气管扩张者; (3) 活动性肺结核患者; (4) 吸入性肺炎或阻塞性肺炎; (5) 发病前 2 周有住院治疗史, 本次感染不能除外医院获得性感染者; (6) 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 阳性患者; (7) 不能和 (或) 无法理解和 (或) 执行调查方案的

患者。并设 2 个中心实验室, 解放军总医院负责非典型病原体血清抗体的检测, 北京协和医院负责各家医院细菌培养方法的标准化、分离致病菌的复核及最低抑菌浓度 (MIC) 的检测。

收集患者的临床资料 (年龄、性别、基础疾病、入选前抗生素的应用情况、体温、有无胸痛、脓性痰、生命体征、肺部听诊情况)、实验室检查 (血常规)、X 线胸片等资料并录入计算机。同时对相关修饰因子进行调查: 包括基础心肺疾病、接触日托儿童、养老院居住、3 个月内  $\beta$  内酰胺类抗生素应用情况、2 个月内有应用广谱抗生素 > 7 d 既往史、糖皮质激素 (泼尼松 > 10 mg/d) 的应用、酒精中毒、既往肺炎病史、营养不良等。

### 二、病原体检测方法及诊断标准

收集患者的痰及发热 (体温 > 38.5°C) 患者的静脉血进行培养。对痰标本挑取脓性部分涂片作革兰染色, 镜检筛选合格标本 (鳞状上皮细胞 < 10 个/低倍视野、多核白细胞 > 25 个/低倍视野, 或二者比例 < 1:2.5), 之后以合格痰标本分别接种于血平板、巧克力平板、中国蓝平板进行细菌培养, 应用常规方法分离、鉴定细菌。分别抽取患者的急性期及间隔 2~4 周恢复期的静脉血 6~8 ml 常规方法分离血清, -80°C 保存, 由 TNT 快递公司定期将冷冻的双份血清送至解放军总医院呼吸科, 集中进行非典型病原体抗体的检测。

肺炎支原体: 应用日本 Fujirebio 公司生产的 Senodia MycoII 诊断试剂盒同时检测血清 IgG 和 IgM 抗体。

肺炎衣原体和嗜肺军团菌: 应用欧蒙公司的间接免疫荧光试剂盒, 分别检测肺炎衣原体 IgG 抗体

和嗜肺军团菌 1~14型血清抗体。

病原体确定诊断的阳性判断标准: (1)合格痰标本培养出 1株或多株细菌并呈中度以上生长(半定量细菌浓度  $\geq + + +$ ); (2)血培养检出有意义的病原菌; (3)间隔 2~4周采集的 2次标本的血清肺炎支原体、肺炎衣原体或嗜肺军团菌抗体滴度呈现 4倍或 4倍以上增高或减低。

### 三、耐药性检测

MIC 检测在北京协和医院进行, 根据美国临床实验室标准委员会 (NCCLS) 标准应用琼脂稀释法进行致病菌对临床常用抗生素 MIC 的检测, MIC (mg/L)解释参照 NCCLS 2004年制定标准进行。

### 四、统计学处理

应用 SAS 6.12版和 SAS 8.2版进行调查结果的统计学描述和分析, 两个或多个率比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、病原体检测结果

665例 CAP患者中男 419例, 女 246例, 平均年龄 (53  $\pm$  20)岁。按照 PORT 分级将患者分为 5级, 大多数患者在 PORT I 级 (225例, 33.8%) 和 II 级 (234例, 35.2%), II 级 107例 (16.1%), IV 级 92例 (13.8%), V 级仅 7例 (1.1%)。按地区分布, 北京地区入选 191例 (28.7%), 上海地区入选 116例 (17.4%), 杭州地区入选 99例 (14.9%), 成都地区入选 53例 (8.0%), 广州地区入选 62例 (9.3%), 沈阳地区入选 91例 (13.7%), 西安地区入选 53例 (8.0%)。患者的临床表现和修饰因子情况, 见表 1。入选前 367例 (55.2%) 患者应用过抗生素治疗, 38.5% 的患者存在基础疾病, 心脏疾病是最常见的基础疾病 (24.7%), 其次为肺部基础疾病 (13.8%)。665例患者中有 644例进行了痰培养, 155例进行了血培养。在 644例进行了痰培养的患者中, 肺炎链球菌是最常见的致病菌 (10.7%, 69株), 其次为流感嗜血杆菌 (9.2%, 59株)。

在 610例同时进行了细菌与非典型病原体检测的患者中, 324例 (53.1%) 检测到病原体, 其中 195例 (32.0%) 痰培养阳性, 5例 (0.8%) 血培养阳性, 191例 (31.3%) 应用血清学方法检测到非典型病原体。肺炎支原体是最常见的病原体, 阳性率为 20.7% (126例), 其次为肺炎链球菌 10.3% (63例), 流感嗜血杆菌 9.2% (56例), 肺炎衣原体

表 1 665例 CAP 患者临床表现、修饰因子、基础疾病情况

项目	例数 (%)
症状	
发热	501 (75.3)
咳嗽	636 (95.6)
脓性痰	585 (88.0)
啰音	445 (67.0)
白细胞计数 $> 10^9/L$	289 (43.5)
修饰因子	
接触日托儿童	8 (1.2)
过去 3个月应用过 $\beta$ 内酰胺类抗生素治疗	127 (19.1)
过去 2个月应用广谱抗生素治疗 $> 7$ d	65 (9.8)
糖皮质激素 (泼尼松 $> 10$ mg/d) 的应用	12 (1.8)
酒精中毒	1 (0.2)
既往肺炎病史	85 (12.8)
基础疾病	
心	164 (24.7)
肺	92 (13.8)
糖尿病	36 (5.4)
中枢神经系统疾病	28 (4.2)
肾脏	8 (1.2)
肝脏	8 (1.2)

6.6% (40例), 肺炎克雷伯杆菌 6.1% (37例), 嗜肺军团菌 5.1% (31例), 金黄色葡萄球菌 3.8% (23例), 大肠杆菌 1.6% (10例), 卡他莫拉菌 1.3% (8例), 铜绿假单胞菌 1.0% (6例)。70例 (11.5%) 患者存在混合感染, 见表 2。2种病原体混合感染为 64例 (10.5%), 3种病原体混合感染有 5例, 合并 4种病原体感染的仅 1例。在肺炎链球菌感染患者中有 26例 (41.3%) 存在混合感染, 其中 15例合并肺炎支原体, 3例合并肺炎衣原体, 8例患者合并其他病原体感染。在肺炎支原体感染患者中有 44例 (34.9%) 存在混合感染, 其中 15例合并肺炎链球菌, 13例合并流感嗜血杆菌, 16例合并其他病原体。在 195例细菌培养阳性患者中有 62例 (31.8%) 合并非典型病原体感染。

### 二、影响病原体分布的因素

肺炎支原体感染以  $\leq 50$  岁 (检出率约为 30.0%) 的患者 ( $P = 0.000$ ) 和无基础疾病患者 (检出率为 24.1%,  $P = 0.008$ ) 多见。年龄、有无基础疾病单一因素对于肺炎衣原体的检出率差异无统计学意义, 见表 3。但肺炎衣原体感染在  $> 70$  岁无基础疾病的患者中检出率为 18.4% (7/38); 有基础疾病患者中检出率仅为 6.3% (7/112), 两者比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。  $> 50$  岁的患者中, 肺炎克雷伯杆菌的感染率 (8.5%) 高于  $\leq 50$  岁的患者 (3.0%,  $P < 0.05$ )。合并心或肺部基础疾病的患者

表 2 610例 CAP的病原体分析

病原体	例数 (%)
<b>单一感染</b>	
肺炎支原体	82( 13. 4)
肺炎链球菌	37( 6. 1)
流感嗜血杆菌	33( 5. 4)
肺炎衣原体	29( 4. 8)
肺炎克雷伯杆菌	23( 3. 8)
金黄色葡萄球菌	17( 2. 8)
嗜肺军团菌	17( 2. 8)
大肠杆菌	6( 1. 0)
铜绿假单胞菌	5( 0. 8)
卡他莫拉菌	5( 0. 8)
<b>混合感染</b>	
4种病原体 (肺炎支原体 + 嗜肺军团菌 + 肺炎克雷伯杆菌 + 大肠杆菌)	1( 0. 2)
3种病原体	5( 0. 8)
<b>2种病原体</b>	
肺炎支原体 + 流感嗜血杆菌	13( 2. 1)
肺炎支原体 + 肺炎链球菌	12( 2. 0)
流感嗜血杆菌 + 嗜肺军团菌	4( 0. 7)
肺炎支原体 + 肺炎克雷伯杆菌	4( 0. 7)
肺炎支原体 + 金黄色葡萄球菌	3( 0. 5)
肺炎衣原体 + 肺炎链球菌	3( 0. 5)
嗜肺军团菌 + 肺炎链球菌	3( 0. 5)
嗜肺军团菌 + 肺炎克雷伯杆菌	3( 0. 5)
肺炎衣原体 + 肺炎克雷伯杆菌	3( 0. 5)
肺炎链球菌 + 流感嗜血杆菌	3( 0. 5)
其他	13( 2. 1)
合计	324( 53. 1)

注: 文中提到的病原体检出率为总检出率, 表中按单一、混合感染分别统计检出率

表 3 年龄对 610例 CAP病原体分布的影响 [例数 (%) ]

病原体	≤30岁 (116例)	31~50岁 (151例)	51~70岁 (193例)	≥71岁 (150例)	$\chi^2$ 值	P值
肺炎链球菌	16 (13. 8)	13 (8. 6)	21 (10. 9)	13 (8. 7)	2. 487	0. 476
流感嗜血杆菌	18 (15. 5)	13 (8. 6)	22 (11. 4)	3 (2. 0)	16. 061	0. 001
肺炎克雷伯杆菌	0 (0. 0)	8 (5. 3)	15 (7. 8)	14 (9. 3)	11. 444	0. 010
金黄色葡萄球菌	9 (7. 8)	6 (4. 0)	3 (1. 6)	4 (2. 1)	8. 530	0. 036
卡他莫拉菌	1 (0. 9)	2 (1. 3)	2 (1. 0)	3 (2. 0)	0. 844	0. 839
大肠杆菌	1 (0. 9)	1 (0. 7)	4 (2. 1)	4 (2. 1)	2. 535	0. 469
肺炎支原体	38 (32. 8)	42 (27. 8)	26 (13. 5)	20 (13. 3)	26. 075	0. 000
肺炎衣原体	7 (6. 0)	7 (4. 6)	12 (6. 2)	14 (9. 3)	2. 885	0. 410
嗜肺军团菌	4 (3. 5)	7 (4. 6)	10 (5. 2)	10 (6. 7)	1. 489	0. 685

表 4 基础疾病对 610例 CAP病原体分布的影响 [例数 (%) ]

病原体	有基础疾病 (232例)	无基础疾病 (378例)	$\chi^2$ 值	P值
肺炎链球菌	23( 9. 9)	40( 10. 6)	0. 069	0. 792
流感嗜血杆菌	14( 6. 0)	42( 11. 1)	4. 444	0. 035
肺炎克雷伯杆菌	17( 7. 3)	20( 5. 3)	1. 047	0. 306
金黄色葡萄球菌	5( 2. 2)	17( 4. 5)	2. 269	0. 179
卡他莫拉菌	6( 2. 6)	2( 0. 5)	4. 700	0. 059
大肠杆菌	5( 2. 2)	5( 1. 3)	0. 618	0. 516
肺炎支原体	35( 15. 1)	91( 24. 1)	7. 086	0. 008
肺炎衣原体	15( 6. 5)	25( 6. 6)	0. 005	0. 943
嗜肺军团菌	11( 4. 7)	20( 5. 3)	0. 090	0. 763

中有 12. 4% ( 21/170)存在肺炎克雷伯杆菌或铜绿假单胞菌感染, 而无上述疾病的患者, 这 2种菌的感染率仅为 5. 0% ( 22/440,  $P < 0. 05$ )。

入选前是否应用过抗生素治疗对流感嗜血杆菌的分离率有显著影响, 没有应用过抗生素治疗的患者, 分离率为 17. 2%, 应用过抗生素的只有 2. 9% ( $P < 0. 05$ )。但入选前是否应用过抗生素治疗对本次肺炎链球菌的分离率比较差异无统计学意义, 见表 5。肺炎支原体感染常见于 PORT I 级、II 级和 III 级, 尤其是 PORT I 级的患者 ( $P < 0. 05$ ), 见表 6。沈阳地区的肺炎支原体感染率 ( 35. 6% ) 高于其他地区 ( 14. 8% ~ 22. 4%,  $P < 0. 05$ ), 流感嗜血杆菌在广州 ( 22. 4% ) 和杭州 ( 20. 7% ) 的分离率相对于其他地区 ( 3. 8% ~ 11. 9% ) 为高 ( $P < 0. 05$ )。

表 5 入选前应用抗生素对 610例 CAP病原体分布的影响 [例数 (%) ]

病原体	应用过抗生素 (342例)	未应用抗生素 (268例)	$\chi^2$ 值	P值
肺炎链球菌	32( 9. 4)	31( 11. 6)	0. 793	0. 373
流感嗜血杆菌	10( 2. 9)	46( 17. 2)	36. 545	0. 000
肺炎克雷伯杆菌	22( 6. 4)	15( 5. 6)	0. 184	0. 668
金黄色葡萄球菌	12( 3. 5)	10( 3. 7)	0. 021	0. 884
卡他莫拉菌	5( 1. 5)	3( 1. 1)	0. 136	0. 712
大肠杆菌	7( 2. 1)	3( 1. 1)	0. 801	0. 525
肺炎支原体	66( 19. 3)	60( 22. 4)	0. 875	0. 350
肺炎衣原体	27( 7. 9)	13( 4. 9)	0. 272	0. 132
嗜肺军团菌	19( 5. 6)	12( 4. 5)	0. 362	0. 547

### 三、肺炎链球菌与流感嗜血杆菌的耐药情况

69株肺炎链球菌, 对青霉素的中介和耐药率分别为 17. 4% 和 2. 9%, 对阿奇霉素和莫西沙星的不敏感率分别为 75. 4% 和 4. 3%, 见表 7。59株流感嗜血杆菌中有 8. 4% 产  $\beta$  内酰胺酶, 11. 9% 对氨基

表 6 PORT 分级对 610 例 CAP 病原体分布的影响 [例数 (%) ]

病原体	PORT 分级					χ <sup>2</sup> 值	P 值
	I 级 (206 例)	II 级 (221 例)	III 级 (97 例)	IV 级 (80 例)	V 级 (6 例)		
肺炎链球菌	19( 9.2)	28(12.7)	11(11.3)	5( 6.3)	0( 0.0)	3.815	0.432
流感嗜血杆菌	26(12.6)	22(10.0)	4( 4.1)	3( 3.8)	1(16.7)	9.292	0.054
肺炎克雷伯杆菌	5( 2.4)	16( 7.2)	8( 8.2)	7( 8.8)	1(16.7)	8.327	0.080
金黄色葡萄球菌	13( 6.3)	4( 1.8)	3( 3.1)	1( 1.3)	1(16.7)	10.234	0.037
卡他莫拉菌	1( 0.5)	2( 0.9)	4( 4.1)	1( 1.3)	0( 0.0)	7.377	0.117
大肠杆菌	1( 0.5)	3( 1.4)	3( 3.1)	3( 3.8)	0( 0.0)	5.391	0.249
肺炎支原体	62(30.1)	39(17.7)	16(16.5)	9(11.3)	0( 0.0)	19.330	0.001
肺炎衣原体	9( 4.4)	16( 7.2)	7( 7.3)	8(10.0)	0( 0.0)	3.815	0.432
嗜肺军团菌	8( 3.9)	13( 5.9)	5( 5.2)	5( 6.3)	0( 0.0)	1.456	0.834

表 7 69 株肺炎链球菌对常用抗生素的敏感性

抗生素	例数 (%)			MIC (μg/ml)		
	敏感	中介	耐药	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	范围
青霉素	55(79.7)	12(17.4)	2( 2.9)	0.032	0.500	0.008~ 4
阿奇霉素	17(24.6)	0( 0.0)	52(75.4)	256	> 256	0.032~ 512
阿莫西林/克拉维酸	66(95.7)	2( 2.9)	1( 1.4)	0.032	1	0.032~ 8
头孢克罗	50(72.5)	6( 8.7)	13(18.8)	1	16	0.125~ 512
头孢丙烯	62(89.9)	4( 5.8)	3( 4.3)	0.125	4	0.320~ 64
头孢曲松	67(97.1)	2( 2.9)	0( 0.0)	0.032	0.250	0.032~ 2
左氧氟沙星	65(94.2)	0( 0.0)	4( 5.8)	1	2	0.500~ 16
加替沙星	65(94.2)	0( 0.0)	4( 5.8)	0.250	0.500	0.125~ 4
莫西沙星	66(95.7)	2( 2.9)	1( 1.4)	0.125	0.250	0.064~ 4

表 8 59 株流感嗜血杆菌对常用抗生素的敏感性

抗生素	例数 (%)			MIC (μg/ml)		
	敏感	中介	耐药	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	范围
氨苄西林	52( 88.1)	2( 3.4)	5( 8.5)	0.250	2	0.032~ 128
阿莫西林/克拉维酸	59(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.500	0.500	0.032~ 4
头孢克罗	58( 98.3)	0(0.0)	1( 1.7)	2	8	0.032~ 32
头孢丙烯	58( 98.3)	1( 1.7)	0(0.0)	2	4	0.064~ 16
头孢曲松	59(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.032	0.032	0.032~ 0.064
阿奇霉素	57( 96.6)	0(0.0)	2( 3.4)	1	2	0.032~ 8
左氧氟沙星	59(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.016	0.500	0.008~ 2
加替沙星	57( 96.6)	0(0.0)	2( 3.4)	0.125	0.250	0.004~ 2
莫西沙星	58( 98.3)	0(0.0)	1( 1.7)	0.016	0.500	0.004~ 2

西林不敏感,见表 8。

### 讨 论

引起 CAP 的病原体一直是全世界关注的一个问题。本次研究是首次在中国进行的持续 1 年、覆盖多个地区的大样本的病原体的流行病学调查,其结果对我国 CAP 治疗指南的制定与修改有一定指导意义。

既往的研究显示,大约 30% ~ 60% 的 CAP 患者未能找到病原体,我们的结果与之类似。肺炎链球菌一直是 CAP 最常见的病原体,但近年来随着检测方法的改进,所谓的非典型病原体:肺炎支原体、肺

炎衣原体、嗜肺军团菌在 CAP 中的作用逐渐被人们所认识,检出率也有所提高。我们的研究显示,非典型病原体检出率为 31.3%,肺炎支原体为最常见的病原体,占 20.7%,超过肺炎链球菌,与部分国外报道及我们 2001 至 2002 年在北京所做的 CAP 流行病学调查结果<sup>[2]</sup>一致。也与我们参加最近完成的一项亚太地区流调结果<sup>[3]</sup>相符合。

混合感染在 CAP 中的作用逐渐受到人们重视,常见为细菌混合非典型病原体感染,按照检测方法的不同,混合感染率可在 3% ~ 48%。欧洲地区报道,肺炎衣原体为混合感染常见病原体,其中又以肺炎衣原体合并肺炎链球菌多见(约占 50% 左右)。

但在我们的研究中肺炎支原体是最多见的混合感染病原体。Lepow 等<sup>[4]</sup>的观点也许能概括混合感染在社区获得性肺炎中的作用,即“多种病原体同时感染也许对肺的清除功能损害到足以发展到肺炎是必需的”。虽然如此,混合感染的作用还有待研究,究竟是一种病原体感染后促进另一种病原体的侵袭还是多种病原体同时引起呼吸道感染,还不是很明确。

本研究结果表明,年轻( $\leq 50$ 岁)、无基础疾病的患者肺炎支原体感染多见,与国外报道一致。Lin 等<sup>[5]</sup>报道入选前未应用过抗生素治疗的患者肺炎链球菌的分离率(55%)高于入选前应用过抗生素治疗的患者(37%)。在我们的研究中,流感嗜血杆菌的分离率在应用和未应用抗生素的患者中差异有统计学意义,但肺炎链球菌未发现此差异。在中国,肺炎链球菌和流感嗜血杆菌的分离率低于西方国家,可能与部分 CAP 患者在来医院就诊前应用过抗生素有关。

Lbeman 等进行的为期 1 年的 CAP 调查中显示,346 例患者除了病毒在冬春季节多见、肺炎支原体多见于春季外,其他病原体未发现季节差异。我们的研究显示,在 4 个时间段内未发现非典型病原体检出率的差异。

肺炎链球菌的耐药已成为全世界关注的问题。在过去的几十年中,肺炎链球菌对青霉素等抗生素的耐药率在世界的许多地区快速增长。亚洲耐药性细菌监测网(ANSORP)的研究显示,1996 年 9 月至 1997 年 7 月,亚洲国家对青霉素的不敏感率在韩国已高达 79.7%,对红霉素的不敏感率在我国台湾已高达 90.5%。中国 1997 至 2000 年的调查中肺炎链球菌对青霉素的不敏感率为 8.8%~22.5%,对红霉素的不敏感率在 42.5%~76.8%<sup>[6-9]</sup>。我们的研究显示,69 株肺炎链球菌对青霉素的不敏感率为 20.3%,对阿奇霉素的不敏感率为 75.4%,对新喹诺酮类抗生素的耐药率在 4.3%~5.8%。

作为单一或混合感染的一部分,CAP 患者感染非典型病原体的概率较高,因此选用抗生素时应考虑这种可能性。Gleason 等报道初始治疗时应用没有抗假单胞菌活性的第三代头孢菌素加用大环内酯类抗生素比单用第三代头孢菌素有效。在中国,肺炎链球菌对大环内酯类抗生素的耐药率较高,而且以高水平耐药为主(emB 基因占 79.1%,同时含有 emB 和 meA 基因占 10.1%)<sup>[10]</sup>,因此,大环内酯类在肺炎链球菌感染所致 CAP 中的作用值得质疑。

美国胸科协会(ATC)指南建议将大环内酯类作为门诊患者的一线用药<sup>[11]</sup>,这可能不完全适合中国的情况。新喹诺酮类抗生素同时覆盖细菌和非典型病原体,可作为 CAP 患者的理想选择。但为控制新喹诺酮类抗生素耐药株的增长,Heffelfinger 等<sup>[12]</sup>建议将新喹诺酮类抗生素应用于下列患者:(1)应用大环内酯类抗生素、多烯环素、 $\beta$ 内酰胺类抗生素治疗失败者;(2)对选用的抗生素过敏者;(3)有证据显示感染了青霉素高度耐药肺炎链球菌者(MIC $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$ )。新喹诺酮类抗生素存在交叉耐药,斯帕沙星等尚未在中国上市时,大肠杆菌对它的耐药率已超过 50%,肺炎链球菌对它的耐药率也达到 16.7%<sup>[13]</sup>,因此仅限制新喹诺酮类抗生素的应用而不限制传统喹诺酮类抗生素(如环丙沙星)的应用可能并不能有效阻止新喹诺酮类抗生素耐药的增长。

#### 参 考 文 献

- 1 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). 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22: 199-201
- 2 刘又宁, 赵铁梅, 姚婉贞, 等. 北京地区成人社区获得性肺炎非典型病原体流行病学调查. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27: 27-30
- 3 Ngeow YF, Suwanjutha S, Chantarojanasriri T, et al. An asian study on the prevalence of atypical respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. Int J Infect Dis 2005; 9: 144-153
- 4 Lepow ML, Balassanian N, Emmerich J et al. Interrelationships of viral mycoplasma and bacterial agents in uncomplicated pneumonia. Am Rev Respir Dis 1968, 97: 533-545
- 5 Lin WS, Macfarlane JT, Boswell TC, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital implications for management guidelines. Thorax 2001, 56: 296-301.
- 6 王辉, 谢秀丽, 徐英春, 等. 79 株肺炎链球菌的耐药性测定. 中华微生物学和免疫学杂志, 1998, 18: 309-313
- 7 李家泰, Weinstein AJ 杨敏. 中国细菌耐药监测研究. 中华医学杂志, 2001, 81: 8-15
- 8 王辉, 朱家馨, 刘勇, 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. 中国抗感染化疗杂志, 2001, 1: 142-146.
- 9 俞桑洁, 王槿芳, 李洁, 等. 肺炎链球菌耐药性和血清型分布及隐性耐药克隆株的研究. 中华儿科杂志, 2000, 38: 424-427.
- 10 赵铁梅, 刘又宁. 肺炎链球菌对红霉素的耐药表型及耐药基因. 中华内科杂志, 2004, 43: 329-332
- 11 Niedelman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001, 163: 1730-1754.
- 12 Heffelfinger J, Dowell SF, Jorgensen JH, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. Arch Intern Med, 2000, 160: 1399-1408.
- 13 王进, 李家泰, 李耘. 氟喹诺酮类抗菌药物对 2554 株细菌的抗菌活性分析. 中国抗感染化疗杂志, 2004, 4: 14-17

(收稿日期: 2005-09-15)

(本文编辑: 王娟)