

- 13 李宇红, 何义富, 王风华, 等. 116 例携带乙肝病毒的淋巴瘤患者化疗后发生肝功能损害的临床分析[J]. 癌症, 2005, 24(12): 1507 – 1509
- 14 Totani H, Kusumoto S, Ishida T, *et al.* Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in adult T – cell leukemia – lymphoma patients with resolved HBV infection following systemic chemotherapy[J]. *Int J Hematol*, 2015, 101(4): 398 – 404
- 15 汤善宏, 曾维政, 蒋明德. 2014 年美国胃肠病学学会指南: 免疫抑制剂治疗过程中 HBV 再激活的预防及治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 4: 483 – 485
- 16 Lorenzen S, Spörl S, Lordick. Incidence and treatment of chemotherapy – induced nausea and emesis in gastrointestinal cancer[J]. *Z Gastroenterol*, 2014, 52(8): 821 – 830
- 17 汤丽娜, 林峰, 沈赞, 等. 异甘草酸镁治疗抗肿瘤药物引起的急性药物性肝损伤的Ⅲ期临床试验[J]. 肿瘤, 2012, 32(9): 738 – 743
- 18 孙元珏, 祁伟祥, 姚阳. 还原型谷胱甘肽与肿瘤化疗相关性肝损伤的防治[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(1): 57 – 63
- 19 郭秀丽, 姚士伟, 张峻, 等. 异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽治疗化疗药物性肝损伤临床疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(6): 575 – 578
- 20 于世英, 姚阳. 肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 70 – 71

(收稿日期: 2018 – 11 – 05)

(修回日期: 2018 – 11 – 26)

支气管扩张感染解甘露醇罗尔斯顿菌 45 例临床分析

徐存来 龚恩惠 李 露 钱俊峰 林菲菲 金元虹 潘炯伟 曹 卓

摘 要 **目的** 研究支气管扩张患者感染解甘露醇罗尔斯顿菌的临床表现及抗生素疗效。**方法** 回顾性分析笔者医院解甘露醇罗尔斯顿菌所致支气管扩张伴感染住院患者 45 例, 并根据 3 天疗效分为无效组 17 例及好转组 28 例。研究其临床表现及疗效, 包括一般情况及基础疾病史、临床主诉及体征、影像学结果、实验室结果、细菌药敏结果、疗效及转归。**结果** 无效组年龄、脑血管病史及有创操作率均显著高于好转组 ($P < 0.05$)。无效组白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞 (NE)、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 及血清淀粉样蛋白 A (SAA) 均显著高于好转组 ($P < 0.05$)。分离菌对氨曲南 (100.0%)、头孢哌酮 (88.9%) 及美罗培南 (86.7%) 耐药率较高; 对头孢吡肟 (100.0%)、左氧氟沙星 (97.8%)、头孢哌酮/舒巴坦 (95.6%) 及米诺环素 (95.6%) 敏感度较高。治疗终点 (30 天): 好转或治愈 37 例 (82.2%), 死亡 8 例 (17.8%)。二元 Logistic 回归提示脑血管病史及有创操作史与其疗效较差有关。**结论** 脑血管病史及有创操作史可能是支气管扩张感染解甘露醇罗尔斯顿菌疗效较差的危险因素, 头孢吡肟及左氧氟沙星对其可能有一定效果。

关键词 支气管扩张 解甘露醇罗尔斯顿菌 耐药性 血清淀粉样蛋白 A 降钙素原

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.09.039

Clinical Analysis of 45 Patients with Bronchiectasis Infection with *R. mannitolilytica*. Xu Cunlai, Gong Enhui, Li Lu, *et al.* Department of Respiratory and Critical Care, Lishui People's Hospital, Zhejiang 323000, China

Abstract **Objective** To study the clinical feature and anti – bacteria effect of *R. mannitolilytica* infection in patients with bronchiectasis. **Methods** Totally 45 cases of hospitalized patients with bronchiectasis and infection caused by *R. mannitolilytica* in Lishui Renming hospital were analyzed retrospectively, and patients were divided into 17 cases of invalid group and 28 cases in the improvement group according to the 3 days curative effect. The clinical manifestations and therapeutic effects were studied, including the general situation and the history, clinical complaints and signs, imaging results, laboratory results (leucocyte count, neutrophils count, C reactive protein, procalcitonin and serum amyloid A), bacterial drug sensitivity results, curative effects and outcomes. **Results** The age, history of cerebrovascular disease and invasive operation rate of invalid group were significantly higher than those of the improved group ($P < 0.05$). The leucocyte count (WBC), neutrophils count (NE), C reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and serum amyloid A (SAA) in the invalid group were significantly higher than those in the improved group ($P < 0.05$). The isolates were resistant to aztreonam (100.0%), cefoperazone (88.9%) and meropenem (86.7%), while were sensitive to cefpime (100.0%), levofloxacin (97.8%),

基金项目: 浙江省丽水市科技局公益性项目 (2016GYX29)

作者单位: 323000 丽水市人民医院呼吸与危重症科 (徐存来、龚恩惠、李露、钱俊峰、金元虹、潘炯伟、曹卓), 检验科 (林菲菲)

通讯作者: 曹卓, 电子信箱: 18957091310@126.com

cefoperazone/sulbactam (95.6%) and minocycline (95.6%). At the end of treatment (30 days), 37 cases (82.2%) were improved or cured, and 8 cases (17.8%) died of 30 days. And regression of binary logistic show that the history of cerebrovascular disease and the invasive operation maybe the risk factors for the poor efficacy of patients. **Conclusion** The history of cerebrovascular disease and the invasive operation maybe the risk factors for the poor efficacy of the *R. mannitolilytica* infection in patients with bronchiectasis, while cefepime and levofloxacin maybe have effects on it.

Key words Bronchiectasis; *R. mannitolilytica*; Drug resistance; Serum amyloid A; Procalcitonin

支气管扩张是多种病因所导致的肺支气管病理性扩张,伴有反复发生的化脓性慢性炎症,临床表现为持续性或反复性的咳嗽咳痰,伴或不伴咯血,严重时可导致呼吸衰竭及肺动脉高压^[1]。支气管扩张症的患病率随年龄增加而增高,但我国尚无相关流行病学资料,随着高分辨率 CT 在临床当中的普及,其检出率逐年升高^[2]。支气管扩张症患者的微生物学种类及耐药性研究报道较少,痰培养较多见的分离菌为金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌及流感嗜血杆菌^[3]。解甘露醇罗尔斯顿菌属于罗尔斯顿菌属,为革兰阴性杆菌,是少见的机会致病菌,可引起老年性肺炎、腹腔感染、脑膜炎和囊性纤维化病感染等多种疾病^[4]。在我国临床分离株中罕见该菌,从支气管扩张患者中分离到该菌目前国内尚无报道^[5]。本研究通过回顾性分析 45 例支气管扩张患者感染解甘露醇罗尔斯顿菌的一般情况及基础病史、临床主诉及体征、影像学结果、实验室结果、细菌药敏结果、疗效及转归,以总结诊治经验。

材料与方法

1. 一般资料:选取丽水市人民医院 2016 年 5 月~2018 年 5 月住院的解甘露醇罗尔斯顿菌所致支气管扩张伴感染患者 45 例,其中,男性 38 例,女性 7 例,患者年龄 30~94 岁,平均年龄 67 ± 15 岁,其中呼吸与危重症科普通病房 24 例,重症监护室 21 例。纳入标准:18 岁以上汉族中国人,参考《成人支气管扩张症诊治专家共识》诊断为支气管扩张症,并在笔者院期间行 3 次痰培养均为解甘露醇罗尔斯顿菌(纯培养或优势生长)且药敏结果相同^[1]。排除标准:每位患者均行全套肿瘤指标、肺功能、胸部 CT 及 3 次痰找结核菌涂片排除慢性阻塞性肺疾病、肺结核及支气管肺癌等其他肺部疾病。

2. 支气管扩张诊断依据:参考《成人支气管扩张症诊治专家共识》^[1]。患者有咳嗽咳痰症状,合并或不合并咯血,听诊肺部可闻及湿性啰音,胸部 CT 平扫可见:支气管呈柱状及囊状改变、黏液阻塞、树枝发芽征、马赛克征及气道壁增厚。

3. 细菌鉴定及药敏试验:合格痰标本接种血琼脂平板并经 35℃ 恒温培养 48h,生长中等、湿润、凸起、圆形及边缘整齐的淡棕色菌落。使用 IVD MALDI Biotyper 2.3 飞行质谱仪进行菌种鉴定,鉴定结果为解甘露醇罗尔斯顿菌。药敏试验:使用 VITEK2 - technology AST - GN13 药敏卡。

4. 方法:回顾性研究支气管扩张患者感染解甘露醇罗尔斯顿菌的临床表现及疗效,包括一般情况及基础病史、临床主诉及体征、影像学结果、实验室结果、细菌药敏结果、疗效及转归。疗效标准:规范抗感染治疗 3 天,咳嗽咳痰症状及肺部干湿性啰音较入院时好转,同时无发热或体温较入院时下降判定为好转;反之,如咳嗽咳痰症状及肺部干湿性啰音较入院时无好转,或体温较入院时无下降则评定为无效。胸部 CT 平扫均采用东芝 Aquilion ONE 320 层 CT 进行扫描。血常规及 CRP 使用全自动血常规分析仪进行检测,血清淀粉样蛋白 A 采用免疫比浊法检测,降钙素原采用 ILMA 法检测。

5. 统计学方法:应用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析。根据双样本方差齐性检验(F 试验)的结果,年龄、WBC、NE 及 CRP 的比较采用双样本异方差双尾 t 检验;PCT 及 SAA 的比较采用双样本等方差双尾 t 检验。留置导管或呼吸机使用、高血压病、冠心病、心力衰竭、肾衰竭、肺外肿瘤、单双侧支气管扩张、自身免疫疾病及胸腔积液比例的比较采用校正卡方检验;脑血管病、糖尿病及长期激素使用比例的比较采用直接 χ^2 检验。以“抗感染治疗 3 日疗效”为因变量,以向前 LR 法进行二元 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:入选 45 例患者,根据患者 3 天疗效分为:无效组患者 17 例(37.8%)及好转组患者 28 例(62.2%)。无效组男性患者 15 例(88.2%),女性患者 2 例(11.8%);好转组男性患者 23 例(82.1%),女性患者 5 例(17.9%),两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。无效组年龄为 75 ± 11 岁,好转组年

龄为 63 ± 16 岁,无效组显著高于好转组($t = 2.302$, $P = 0.026$)。两组分别有 14 例(82.4%)及 13 例(46.4%)患者本次住院期间有有创操作史,包括使用呼吸机(有创或无创)或留置导管(包括深静脉插管、鼻胃管、鼻空肠管、导尿管及胸腔引流管等各种置管),无效组显著高于好转组($\chi^2 = 5.688$, $P = 0.017$)。既往病史(包括高血压、冠心病、心力衰竭、脑血管病、肾衰竭、糖尿病、长期激素使用、自身免疫疾病及肺外肿瘤)见表 1,其中无效组脑血管病比例显著高于好转组($\chi^2 = 15.069$, $P = 0.001$),其余差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 患者一般情况及基础疾病史[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	无效组 ($n = 17$)	好转组 ($n = 28$)	t/χ^2	P
男性	15(88.2)	23(82.1)	0.015	0.902
年龄	75 ± 11	63 ± 16	2.302	0.026
有创操作	14(82.4)	13(46.4)	5.688	0.017
高血压	7(41.2)	6(21.4)	1.161	0.281
冠心病	6(35.3)	5(17.9)	0.925	0.336
心力衰竭	6(35.3)	7(25.0)	0.159	0.689
脑血管病	15(88.2)	8(28.6)	15.069	0.001
肾衰竭	5(29.4)	3(10.7)	1.412	0.234
糖尿病	9(52.9)	13(46.4)	0.179	0.671
肺外肿瘤	4(23.5)	2(7.1)	1.244	0.264
长期激素使用史	10(58.8)	9(32.1)	3.087	0.079
自身免疫疾病	3(17.6)	1(3.6)	1.142	0.285

2. 临床表现与辅助检查:45 例患者主要表现为发热、咳嗽咳痰及肺部干湿性啰音。胸部 CT 检查多表现为单侧(或双侧)支气管扩张伴感染,伴(或不伴)胸腔积液。无效组双侧支气管扩张 7 例(41.1%),单侧支气管扩张 10 例(58.9%);好转组双侧支气管扩张 6 例(21.4%),单侧支气管扩张 22 例(78.6%),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。无效组双侧胸腔积液 2 例(11.7%),单侧胸腔积液 7 例(41.2%),无胸腔积液 8 例(47.1%);好转组双侧胸腔积液 2 例(7.1%),单侧胸腔积液 11 例(39.3%),无胸腔积液 15 例(53.6%),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。白细胞计数(WBC)、中性粒细胞(NE)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及血清淀粉样蛋白 A(SAA)均有不同程度升高,详见表 2。其中无效组 WBC、NE、CRP、PCT 及 SAA 等指标均显著高于好转组($P < 0.05$)。

3. 痰培养结果:痰培养 3 次结果均为解甘露醇罗尔斯顿菌(纯培养或优势生长)且药敏结果相同。

4. 药敏结果:对所有分离菌进行药敏鉴定,分离出的解甘露醇罗尔斯顿菌对氨曲南(100.0%)、头孢哌酮(88.9%)及美罗培南(86.7%)耐药率较高;对头孢吡肟(100.0%)、左氧氟沙星(97.8%)、头孢哌酮/舒巴坦(95.6%)及米诺环素(95.6%)敏感度较高,详见表 3。

表 2 5 种炎症指标的比较

组别	n	WBC($10^9/L$)	NE($10^9/L$)	CRP(mg/L)	PCT(ng/L)	SAA(mg/L)
无效组	17	13.63 ± 5.02	11.68 ± 5.57	50.57 ± 28.81	0.76 ± 0.39	180.45 ± 64.76
好转组	28	8.67 ± 3.21	7.70 ± 1.86	30.99 ± 12.91	0.52 ± 0.32	115.49 ± 49.19
t		3.647	2.847	2.645	2.259	3.807
P		0.001	0.010	0.016	0.029	0.001

表 3 分离菌耐药结果[$n(\%)$]

药物种类	株数	耐药	中介	敏感
氨曲南	45	45(100.0)	0(0)	0(0)
美罗培南	45	39(86.7)	4(8.9)	2(4.4)
头孢哌酮	45	40(88.9)	5(11.1)	0(0)
庆大霉素	45	35(77.8)	9(20.0)	1(2.2)
头孢哌酮/舒巴坦	45	0(0)	2(4.4)	43(95.6)
复方新诺明	45	0(0)	3(6.7)	42(93.3)
左氧氟沙星	45	0(0)	1(2.2)	44(97.8)
头孢吡肟	45	0(0)	0(0)	45(100.0)
环丙沙星	45	1(2.2)	3(6.7)	41(91.1)
米诺环素	45	0(0)	2(4.4)	43(95.6)
哌拉西林/他唑巴坦	45	23(51.1)	20(44.4)	2(4.5)
哌拉西林	45	38(84.4)	6(13.3)	1(2.3)
头孢他啶	45	21(46.7)	15(33.3)	9(20.0)
亚胺培南	45	20(44.4)	6(13.3)	19(42.3)

5. 诊治与预后:无效组在解甘露醇罗尔斯顿菌培养前 14 天内有 4 例(23.5%)使用 3 种抗菌药物,有 8 例(47.1%)使用 2 种抗菌药物,5 例(29.4%)使用 1 种抗菌药物;好转组 14 天内有 15 例(53.6%)使用 2 种抗菌药物,13 例(46.4%)使用 1 种抗菌药物。初始应用抗菌药物主要为哌拉西林/酶抑制药(27 例,60.0%)、喹诺酮类(25 例,55.6%)、3 代头孢菌素类联合或不联合酶抑制剂(13 例,28.9%)、碳青霉烯类(9 例,20.0%)等。治疗终点(30 天):治愈好转 37 例(82.2%),死亡 8 例(17.8%)。其中好转组 28 例患者无复发或加重,无效组 17 例患者好转 9 例,死亡 8 例。

6. 二元 Logistic 回归结果:以“抗感染治疗 3 日疗

效”为因变量,以向前 LR 法二元 *Logistic* 回归结果显示, $\text{logit}(P) = 3.782 \times \text{脑血管病率} + 3.585 \times \text{有创操作率} - 2.438$, 脑血管病 ($P = 0.001$, $OR = 43.896$, $95\% \text{ CI}: 4.619 \sim 417.178$), 有创操作 ($P = 0.018$, $OR = 36.047$, $95\% \text{ CI}: 1.854 \sim 700.895$), 详见表 4。

表 4 二元 *Logistic* 回归详细结果

项目	<i>P</i>	OR	95% CI
脑血管病	0.001	43.896	4.619 ~ 417.178
有创操作	0.018	36.047	1.854 ~ 700.895

讨 论

支气管扩张是一种化脓性的慢性气道疾病,以气道和气管的破坏和扩张为主要特征。由于纤毛清除功能障碍导致多种细菌定植、慢性气道炎症及肺组织逐步破坏^[6]。其常见的致病菌为铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和卡他莫拉菌^[7]。考虑到细菌在支气管扩张伴感染中的作用,更好的理解支气管扩张患者下呼吸道特定细菌种类和其既往病史、临床表现、辅助检查及影像学表现之间的关系至关重要^[8]。

罗尔斯顿菌属是 1995 年由日本研究者 Yabuuchi 提议设立的非发酵专性需氧的革兰阴性杆菌属,目前属内包括解甘露醇罗尔斯顿菌 (*R. mannitolilytica*)、皮氏罗尔斯顿菌 (*R. pickettii*)、*R. insidiosa*、*R. solanacearum* 和 *R. syzygii* 5 个菌种^[9]。解甘露醇罗尔斯顿菌是人类的机会致病菌,在临床分离的罗尔斯顿菌属细菌中,解甘露醇罗尔斯顿菌 (*R. mannitolilytica*) 仅次于皮氏罗尔斯顿菌 (*R. pickettii*)^[4]。解甘露醇罗尔斯顿菌引起的各部位感染病例国内外报道均不多,目前仅有囊性纤维化伴感染、老年性肺炎、菌血症、腹透管感染及烧伤创面感染等^[5,9-12]。从支气管扩张患者中分离到该菌目前国内尚无报道。尽管引起人类感染的频率较低,但所致的感染往往较严重,其病死率波动于 30% ~ 85% 不等^[5,10]。本研究病死率为 17.8%,较既往研究较低,可能与本研究入组病例包括呼吸普通病房各年龄段患者,而既往研究以 ICU 老年病例为主有关^[5,10]。

国内外解甘露醇罗尔斯顿菌感染临床报道多为小样本病例报道^[9-12]。样本量较多的为国内 36 例解甘露醇罗尔斯顿菌所致老年性肺炎的临床分析^[5]。该研究提示解甘露醇罗尔斯顿菌感染容易发生于基础病史数量、使用抗菌药物数量及接受有创治

疗数量较多的患者,但其未比较年龄对该菌感染疗效的影响,也未比较具体基础疾病病种对预后的影响。本研究无效组年龄显著大于好转组 ($P = 0.026$),且无效组脑血管病发生率 ($P = 0.001$) 和有创操作率 ($P = 0.017$) 均显著高于好转组,结合二元 *Logistic* 回归结果,提示脑血管病及有创操作史可能是支气管扩张感染解甘露醇罗尔斯顿菌疗效较差的危险因素,因本研究病例数较少,有待于大样本研究进一步明确,其原因可能为细菌导管定植及脑血管病患者食管反流增多所致^[13,14]。在既往研究中,50% 患者外周血白细胞计数升高,80% 患者 C 反应蛋白及 97% 患者中性粒细胞比例升高,但未对比具体数据^[5]。本研究中无效组白细胞计数、中性粒细胞、C 反应蛋白、降钙素原及血清淀粉样蛋白 A 等指标均显著高于好转组,提示降钙素原及血清淀粉酶蛋白 A 可能有助于解甘露醇罗尔斯顿菌感染肺部的严重程度及疗效评估。本研究无效组基础疾病较多,使用呼吸机或留置导管率显著高于好转组 (82.4% vs 46.4%, $P = 0.017$),呼吸机或导管的细菌长期定植可能是导致无效组多种炎性指标较好转组显著升高的主要原因^[15,16]。

国外有报道显示,患者在肺部感染解甘露醇罗尔斯顿菌后肺功能进行性下降^[11]。结合本研究胸部 CT 平扫提示感染解甘露醇罗尔斯顿菌支扩患者合并胸腔积液比例较高(无效组双侧胸腔积液 11.7%,单侧胸腔积液 41.2%;好转组双侧胸腔积液 7.1%,单侧胸腔积液 39.3%),合并胸腔积液是否影响肺功能的主要原因,有待于开展大样本前瞻性研究加以证实。既往治疗抗菌药物的选择 80% 以上采用联合用药,本研究药敏病例提示,头孢吡肟,左氧氟沙星或头孢哌酮/舒巴坦对解甘露醇罗尔斯顿菌感染有一定疗效,具体与其他方案优劣还需要大样本临床试验加以证实^[5,9-12,17]。

综上所述,本研究报道了支气管扩张患者感染解甘露醇罗尔斯顿菌的临床表现及疗效,结果提示脑血管病史及有创操作史可能是支气管扩张感染解甘露醇罗尔斯顿菌疗效较差的危险因素,头孢吡肟或左氧氟沙星可能对其有一定效果,具体均有待于开展大样本研究进一步证实。

参考文献

- 蔡柏蔷,何权瀛,高占成,等.成人支气管扩张症诊治专家共识(2012 版)[J].中华危重症医学杂志:电子版,2012,5(5):315-328
- 麦东浩,左桂光,龙少武,等.高分辨 CT 在特发性肺间质纤维化患