

硅肺合并肺部感染患者的流行病学特征及病原菌耐药性分析*

苏明川, 王琳瑶, 王美娟, 覃思晗, 卡地热亚·乌买尔, 陈鹏, 左浩江, 谢林伸[△]

四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院(成都 610041)

【摘要】目的 了解近年来硅肺合并肺部感染患者的流行病学特征及痰液病原菌分布和药敏情况,为硅肺防治和合理用药提供参考。**方法** 对四川大学华西第四医院职业病科诊断的硅肺合并肺部感染患者的病例信息及药敏检测结果进行回顾性分析。**结果** 分析2017年1月–2020年12月收治的病原学检测阳性的硅肺合并肺部感染患者318例,均为男性,发病年龄中位数为51.00岁,接尘工龄中位数为12.40年,病例主要行业为建筑业、有色金属矿业和煤矿开采业,主要工种为风钻工、挖煤工和采矿工;壹、贰、叁期阳性检出率分别为27.54%、28.32%、32.97%。共培养出341株病原菌,真菌占54.1%,其中白色念珠菌114株(35.8%);细菌占53.1%,其中革兰阴性菌168株(52.8%),主要为肺炎克雷伯菌(30.2%);革兰阳性菌仅1株(0.3%),为溶血葡萄球菌。革兰阴性杆菌对氨苄西林耐药性最高,对青霉素G和氧氟沙星敏感性高。**结论** 随着硅肺的进展,硅肺合并肺部感染患者肺部感染的发生率增加。微生物分析中真菌检出率高,细菌以革兰阴性细菌为主,总体耐药率不容乐观。

【关键词】 硅肺 肺部感染 病原菌 耐药

Epidemiological Characteristics and Drug Resistance of Microbial Pathogens of Patients With Silicosis Combined With Pulmonary Infection SU Ming-chuan, WANG Lin-yao, WANG Mei-juan, QIN Si-han, Kaderya Omer, CHEN Peng, ZUO Hao-jiang, XIE Lin-shen[△]. West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: linshenxie@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the epidemiological characteristics of patients with silicosis combined with pulmonary infection in recent years, to study the distribution and the drug susceptibility of fungal and bacterial pathogens in their sputum samples, and to provide references for the prevention and treatment of silicosis and the appropriate drug use. **Methods** The clinical data and drug sensitivity test results of patients with silicosis combined with pulmonary infection diagnosed at the Department of Occupational Diseases, West China Fourth Hospital, Sichuan University were retrospectively analyzed. **Results** A total of 318 patients with silicosis combined with pulmonary infection who received treatment between January 2017 and December 2020 were enrolled. All the patients had positive microorganism test results. All participants were male. Their median age at the time of onset was 51.00 years and the median time of exposure to silica dust at work was 12.40 years. They worked mostly in construction, non-ferrous metal mining, and coal mining. The main types of work they did were pneumatic drilling, coal digging, and mining. The positive detection rates for the first, second and third phases of silicosis were 27.54%, 28.32%, and 32.97%, respectively. A total of 341 strains of fungal and bacterial pathogens were isolated, of which, 54.1% were fungi, including 114 strains (35.8%) of *Candida albicans*, and 53.1% were bacteria, including 168 strains (52.8%) of gram-negative bacteria, most of which being *Klebsiella pneumoniae* (30.2%). There was only 1 strain (0.3%) of gram-positive bacteria, namely *Staphylococcus hemolyticus*. Gram-negative bacilli were most resistant to ampicillin and highly sensitive to penicillin G and ofloxacin. **Conclusion** Among patients with silicosis combined with pulmonary infection, the incidence of pulmonary infection increases along with the progress of silicosis. Microorganism analysis reveals high detection rates for fungi and the bacteria detected are predominantly gram-negative bacteria. The overall prospect for drug resistance rate was not optimistic.

【Key words】 Silicosis Pulmonary infection Pathogens Drug resistance

硅肺是劳动者在生产劳动过程中,因缺少必要劳保措施^[1],吸入的二氧化硅粉尘颗粒在肺中沉积,引起的肺部疾病^[2]。随着病程进展,成纤维细胞浸润呈结节状,硅肺以肺部出现广泛结节性纤维化为特征^[3]。免疫因素可

能在硅肺发生发展中起作用,但尚未完全证实^[4]。硅肺是尘肺常见类型,发病后进展快、危害重,常见于采石开矿等工种^[5]。硅肺病为进行性加重的疾病,发病后病情严重,影响患者正常生活,严重者丧失劳动力,甚至可能发展为呼吸衰竭及心衰。肺部感染是硅肺常见的并发症,会加快病情的发展^[6]。目前已有大量临床使用抗生素治疗肺部感染患者病原菌耐药的文献报道,但针对硅肺患者的感染病原谱及多重耐药情况的改变研究鲜有报道。

* 四川省科学技术厅重点研发计划项目(No. 2021YFS0182)、四川省中医药管理局项目(No. 2021MS088)、成都市科技局技术创新研发项目(No. 2019-YF05-01247-SN)和宜宾市科技局科技计划项目(No. 2021NY006)资助

[△] 通信作者, E-mail: linshenxie@163.com

本研究对现有的硅肺患者的肺部感染病原学特点信息进行分析,现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 资料收集

纳入2017年1月–2020年12月四川大学华西第四医院收治的硅肺患者1 097例,所有患者的送检痰液标本均进行细菌鉴定及药敏实验,其中318例(28.98%)病原菌检出阳性。收集相关资料包括硅肺分期、平均接尘工龄、行业和工种分布、病原菌谱、耐药情况。本研究获四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院伦理委员会批准,批准号为HXSJ-EC-2020073。

1.2 纳入标准

纳入的研究对象应同时满足硅肺病的诊断依据《GBZ 70-2015职业性尘肺病的诊断》^[7]及肺部感染确诊依据,即中华医学会《社区获得性肺炎诊断标准》^[8]。

1.3 样本收集

患者清水漱口清理口腔,取深部咳痰,用无菌杯密闭承装,2 h内送检至实验室,使用法国VITEK2-COMPACT微生物全自动鉴定/药敏系统进行细菌鉴定及药敏试验。依据CLSI药敏试验标准做出“敏感”“耐药”“中介”的判断。将2种以上(含2种)病原微生物的感染定义为多重感染。多重耐药指对3种及以上抗菌类别中的至少1种抗菌药物表现出耐药性。

1.4 统计学方法

计量资料经正态性检验,不服从正态分布时以中位数描述。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原学阳性的硅肺发病年龄分布及微生物培养阳性分布

318例硅肺细菌检测阳性患者均为男性,壹期195例,贰期32例,叁期91例。壹、贰、叁期阳性检出率分别为27.54%、28.32%、32.97%(表1)。硅肺各分期均于46~60岁年龄组人数最多,于壹期患者中占53.95%(382/708),贰期中占53.98%(61/113),叁期中占55.44%(153/276)(表2)。

2.2 接尘工龄情况

318例硅肺病例中共有8例未提供接尘工龄数据,剩余310例硅肺病例根据系统设置,接尘工龄段分为5个。接尘工龄中位数为12.40年,壹期病例主要分布在<30年工龄组(91.79%, 179/195),且在<30年各工龄组分布大致相同,贰期病例接尘工龄主要集中的工龄段为6~19年

表 1 硅肺细菌检测阳性患者的年龄分布

Table 1 Age distribution of patients with positive results for silicosis bacterial test

Stage	Positive/case (%)				Total
	≤30 yr.	31-45 yr.	46-60 yr.	>60 yr.	
1	0 (0)	33 (20.50)	105 (27.49)	57 (35.19)	195 (27.54)
2	0 (0)	4 (17.39)	16 (26.67)	12 (40.00)	32 (28.32)
3	1 (100)	15 (23.81)	52 (34.21)	23 (38.33)	91 (32.97)
Total	1 (25.00)	52 (21.05)	173 (29.12)	92 (36.51)	318 (28.99)

表 2 硅肺发病的年龄分布

Table 2 Age distribution of silicosis

Stage	Case (%)				Total
	≤30 yr.	31-45 yr.	46-60 yr.	>60 yr.	
1	3 (0.42)	161 (22.74)	382 (53.95)	162 (22.88)	708 (64.54)
2	0 (0)	22 (19.47)	61 (53.98)	30 (26.55)	113 (10.30)
3	1 (0.36)	62 (22.46)	153 (55.44)	60 (21.74)	276 (25.16)
Total	4 (0.37)	245 (22.33)	596 (54.33)	252 (22.97)	1 097 (100)

(71.88%, 23/32),叁期病例接尘工龄主要集中的工龄段于<30年(89.01%, 81/91),具体见表3。结果发现壹期、贰期、叁期的接尘工龄构成比总体差异有统计学意义($\chi^2 = 20.184$, $P = 0.021$)。

表 3 硅肺接尘工龄分布

Table 3 Distribution of years of exposure to silica dust at work among the silicosis patients

Length of exposure at work/year	n	Case (%)		
		Stage 1	Stage 2	Stage 3
≤5	78	51 (65.38)	2 (2.56)	25 (32.05)
6-9	59	31 (52.54)	11 (18.64)	17 (28.81)
10-19	98	59 (60.20)	12 (12.24)	27 (27.55)
20-29	52	38 (73.08)	2 (3.70)	12 (23.08)
≥30	23	13 (56.52)	2 (8.70)	8 (34.78)
Not provided	8	3 (37.50)	3 (33.33)	2 (25.00)
Total	318	195 (61.32)	32 (9.97)	91 (28.62)

2.3 硅肺病例行业分布构成

318例硅肺患者主要行业分布于建筑业(36%)、有色金属矿选(30%)以及煤矿开采(17%)这三类行业,分布于土砂石开采(7%)和金属制造业(5%)较少。共涉及13个工种,其中风钻工(26.42%)、挖煤工(20.13%)和采矿工(18.55%)分布最多,而打磨工(11.32%)以及隧道掘进工(7.23%)次之。

2.4 硅肺患者感染情况比较及主要病原菌的分布

对硅肺患者的期别与细菌、真菌的感染情况进行统

计学分析发现各期硅肺细菌感染率和真菌感染率不同, 其中叁期真菌感染阳性率最高, 为54.95%(50/91)。而各期硅肺细菌感染率中, 也以叁期细菌感染阳性率最高, 为52.75%(48/91)。对壹期、贰期、叁期的细菌和真菌感染情况做卡方检验, 差异无统计学意义。

痰液标本分离主要病原菌的分布结果: 318份硅肺患

者的痰液标本中总共分离出341株病原菌, 含22例细菌真菌混合感染。真菌检出率为54.1%(172/318), 其中主要为白色念珠菌35.8%(114/318)。细菌检出率为53.1%(169/318), 其中主要为革兰阴性菌52.8%(168/318), 又以肺炎克雷伯菌所占比例最高30.2%(96/318)。革兰阳性菌检出率最低0.3%(1/318)。具体见表4。

表 4 硅肺患者肺部感染情况及病原分布
Table 4 Lung infection and pathogen distribution in patients with silicosis

Strain	Total (n=318)/case (%)	Case (%)			χ^2	P
		Stage 1 (n=195)	Stage 2 (n=32)	Stage 3 (n=91)		
Classification						
Bacterial infections	169 (53.1)	104 (32.7)	17 (5.3)	48 (15.1)	0.061	0.971
Fungal infections	172 (54.1)	104 (32.7)	17 (5.3)	50 (15.7)	0.015	1.000
Multiple infection	22 (6.9)	12 (3.8)	2 (0.6)	8 (2.5)	0.572	0.805
Pathogen						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	96 (30.2)	60 (18.9)	12 (3.8)	24 (7.5)	0.896	0.651
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12 (3.8)	1 (0.3)	6 (1.9)	19 (6.0)	0.277	0.883
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (4.1)	8 (2.5)	1 (0.3)	4 (1.3)	0.104	1.000
<i>Escherichia coli</i>	19 (6.0)	10 (3.1)	2 (0.6)	7 (2.2)	0.724	0.728
<i>Oligotrophs maltophila</i>	5 (1.6)	4 (1.3)	0 (0)	1 (0.3)	0.394	1.000
<i>Serratia marcescens</i>	5 (1.6)	3 (0.9)	0 (0)	2 (0.6)	0.447	0.806
<i>Acinetobacter jonnerii</i>	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	2.776	0.403
<i>Pseudomonas fulticans</i>	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1.345	1.000
<i>Morganella Momosti subsp. Mo</i>	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1.345	1.000
<i>Morganella Morse subsp.</i>	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	4.821	0.107
<i>Enterobacter sunovialis</i>	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	2.776	0.403
<i>Aeromonas hydrophilus/guinea pigs</i>	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1.345	1.000
<i>Enterobacter cloacae subsp. crowensis</i>	4 (1.3)	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.6)	0.897	0.746
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1.345	1.000
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	2.776	0.403
<i>Candida albicans</i>	114 (35.8)	71 (22.3)	9 (2.8)	34 (10.7)	0.552	0.794
<i>Candida glabrum</i>	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	3.068	0.282
<i>Candida krau</i>	29 (9.1)	16 (5.0)	4 (1.3)	9 (2.8)	0.720	0.709
<i>Candida tropicalis</i>	14 (4.4)	9 (2.8)	1 (0.3)	4 (1.3)	0.084	1.000
<i>Fungi</i>	13 (4.1)	6 (1.9)	3 (0.9)	4 (1.3)	2.549	0.266

2.5 耐药性分析

对169例痰液细菌检出阳性硅肺患者进行耐药性分析, 其中含有3例双重感染革兰阴性杆菌硅肺患者, 位列前五的分别是肺炎克雷伯菌($n=96$), 大肠埃希菌($n=18$), 鲍曼不动杆菌($n=18$), 铜绿假单胞菌($n=13$), 阴沟肠杆菌($n=5$), 合计150例, 占全部药敏结果的88.75%(150/169)。其中肺炎克雷伯菌氨苄西林耐药率最高83.33%(80/96), 左氧氟沙星敏感率最高94.79%(93/96)。大肠埃希菌氨苄西林耐药率最高61.11%(11/18), 亚胺培南敏感率最高100%(18/18)。鲍曼不动杆菌呋喃妥因耐药率最高83.33%(15/18), 复方新诺明和庆大霉素敏感率最高88.88%(16/18)。铜绿假单胞菌头孢唑啉耐药率最高

84.61%(11/13), 左氧氟沙星敏感率最高92.3%(12/13)。阴沟肠杆菌复方新诺明耐药率最高60%(3/5), 头孢吡肟和庆大霉素敏感率最高100%(5/5)。

3 讨论

本项目探讨了2017年1月-2020年12月首次收治的硅肺合并肺部感染患者的发病特征及病原菌耐药性分析, 详细报道了病原谱和耐药情况, 为我国西南地区硅肺的规范化治疗提供参考。

本研究中的1 097例硅肺合并肺部感染的患者中有318例病原学检测为阳性, 比例达28.98%, 患者均为男性, 壹期占比最大, 但陈明静等^[9]对348例硅肺患者分析显示

叁期占比最大。本研究发现,318例硅肺病例的接尘工龄中位数为12.04年,接尘工龄中位数明显长于陈佳等^[10]报道的60例石英砂厂硅肺患者(1.7年),这可能与样本量不同和工种差异有关。本次研究的硅肺患者主要集中在风钻工、挖煤工和采矿工等接触粉尘概率较大的职业,行业主要分布在建筑业和煤矿开采业,和王晓红等^[11]的报道类似。

本研究共培养出341株病原菌,真菌占54.1%,以白色念珠菌为主;细菌占53.1%,主要为革兰阴性杆菌,以肺炎克雷伯菌为主。革兰阴性杆菌对氨苄西林的耐药性最高,其中肺炎克雷伯菌对氨苄西林高度耐药,结果与陈明静等^[9]的研究大致相同。其中鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌广泛耐药,应考虑联合用药,毛洪宾等^[12]提出对泛耐药鲍曼不动杆菌可以采取多黏菌素+亚胺培南等联合用药方案。本次报道中的硅肺患者肺部感染中真菌检出率达54.1%,检出率最高的真菌和细菌分别为白色念珠菌和肺炎克雷伯菌,与范紫玮的研究结果一致^[13]。但是,本研究中硅肺患者痰液检出阳性标本中真菌检出率明显高于陈明静等^[9]报道的10.34%,这可能与样本量及硅肺分期(壹、贰、叁期)结构差异有关。

本次研究未对患者治疗后的肺部感染等情况进行后续调查,缺少对检出真菌进行药敏试验的资料。将来可以通过探讨相关炎症因子表达异常与硅肺细菌谱之间的关系,还可以不同的方法检测痰液标本的诊断价值,如GeneXpertMTB/RIF检测技术^[14-15]与BACTEC-MGIT960检测技术^[16],进一步结合传统的病原学培养和药敏分析^[17],从而增加对硅肺患者用药的指导和预后判断。

总之,硅肺病原株耐药情况复杂,建议医生根据患者药敏试验结果联合用药,在治疗过程中注意抗菌药物的使用情况,提升对真菌的关注,以达到更好的治疗效果。同时,应进一步增强硅肺健康教育,提高粉尘接触人群对工作环境和自身健康的关注,以便及时发现早期硅肺,阻止病程进展。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] HOY R, YATES D H. Artificial stone-associated silicosis in Belgium: response. *Occup Environ Med*, 2019, 76(2): 134. doi: 10.1136/oemed-2018-105563.
- [2] LESO V, FONTANA L, ROMANO R, et al. Artificial stone associated silicosis: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(4): 568. doi: 10.3390/ijerph16040568.
- [3] SKOWROŃSKI M, HALICKA A, BARINOW-WOJEWÓDZKI A. Pulmonary tuberculosis in a male with silicosis. *Adv Respir Med*, 2018, 86(3). doi: 10.5603/ARM.2018.0019.
- [4] PERUZZI C, NASCIMENTO S, GAUER B, et al. Inflammatory and oxidative stress biomarkers at protein and molecular levels in workers occupationally exposed to crystalline silica. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(2): 1394–1405. doi: 10.1007/s11356-018-3693-4.
- [5] GOTTESFELD P, TIRIMA S, ANKA S M, et al. Reducing lead and silica dust exposures in small-scale mining in Northern Nigeria. *Ann Work Expo Health*, 2019, 63(1): 1–8. doi: 10.1093/annweh/wxy095.
- [6] 王陆阳. 影响矽肺结核患者治疗效果的因素及临床分析. 北京: 首都经济贸易大学, 2019.
- [7] 国家卫生计生委. 《职业性尘肺病的诊断》(GBZ70-2015) 第1号修改单. (2016-06-27)[2022-04-14]. <http://www.bzsb.info/images/NewsInfo/file/GBZ%2070-2015%E3%80%8A%E8%81%8C%E4%B8%9A%E6%80%A7%E5%B0%98%E8%82%BA%E7%97%85%E7%9A%84%E8%AF%8A%E6%96%AD%E3%80%8B%E5%9B%BD%E5%AE%B6%E8%81%8C%E4%B8%9A%E5%8D%AB%E7%94%9F%E6%A0%87%E5%87%86%E7%AC%AC%E5%8F%B7%E4%BF%AE%E6%94%B9%E5%8D%95.pdf>.
- [8] 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). *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253–279. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [9] 陈明静, 刘涛, 李树华, 等. 348例矽肺患者流行病学特征及病原菌耐药性分析. *现代预防医学*, 2017, 44: 2333–2336.
- [10] 陈佳, 徐世秀, 王宋平, 等. 泸州市石英砂厂返乡农民工职业性矽肺发病调查. *中国工业医学杂志*, 2021, 34(6): 530–532. doi: 10.13631/j.cnki.zgggryx.
- [11] 王晓红, 韩玉辉. 2006–2015年唐山市新确诊矽肺病例分析. *工业卫生与职业病*, 2017, 43(5): 352–355. doi: 10.13692/j.cnki.gwywzyzb.
- [12] 毛洪宾, 何明, 和素娜. 泛耐药鲍曼不动杆菌LPS脂类A基因突变介导多黏菌素耐药及治疗方案调整. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(1): 124–128. doi: 10.12182/20210160208.
- [13] 范紫玮, 李晶晶, 李树华. 成都地区376例尘肺住院患者呼吸道感染病原谱研究. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(3): 467–471. doi: 10.12182/20210560504.
- [14] ZHOU R, ZHENG T, LUO D, et al. Drug resistance characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* isolates obtained between 2018 and 2020 in Sichuan, China. *Epidemiol Infect*, 2022, 150: e27. doi: 10.1017/S0950268822000127.
- [15] ZHOU M, LIU S, LI Q, et al. Drug resistance characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* isolates between 2014 and 2017 in Sichuan, China: A retrospective study. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0209902. doi: 10.1371/journal.pone.0209902.
- [16] 靳妍, 王焕强, 樊晶光, 等. GeneXpert MTB/RIF与BACTEC-MGIT 960检测技术在尘肺并发肺结核诊断中的应用. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2019, 37(9): 690–693. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2019.09.014.
- [17] KONG X, CHEN J, YANG Y, et al. Phenotypic and genotypic characterization of *Salmonella Enteritidis* isolated from two consecutive food-poisoning outbreaks in Sichuan, China. *J Food Safety*, 2023, 43(1): e13015. doi: 10.1111/jfs.13015.

(2022-10-10收稿, 2023-02-12修回)

编辑 吕 熙

