

• 讲 座 •

肺炎链球菌肺炎诊治进展

刘 青,施 毅

〔摘要〕 肺炎链球菌是社区获得性肺炎的主要病原体;典型的肺炎链球菌肺炎诊断不困难,但随着肺炎链球菌耐药性的变化,使本病的起病方式、临床表现、影像学改变均不典型,治疗方案也发生变化。本文对肺炎链球菌肺炎的诊治进展作一介绍。

〔关键词〕 肺炎链球菌;肺炎;进展

〔中图分类号〕 R563.1 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2013.05.023

肺炎链球菌肺炎是由肺炎链球菌(*streptococcus pneumoniae*)引起的肺部炎症。肺炎链球菌至今仍然是社区获得性肺炎(CAP)的主要致病原,也是轻中度慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重与卫生保健相关性肺炎(HCAP)的重要致病菌之一。肺炎链球菌肺炎通常起病急骤,以高热、寒战、咳铁锈色痰及胸痛为特征;在X线胸片或胸部CT中呈肺段或肺叶急性炎性实变,诊断并不困难;但近年来,随着抗菌药物的广泛应用,肺炎链球菌的耐药性发生了变化,从而使本病的起病方式、临床表现和影像学改变均变得不典型,治疗方案也发生变化。本文对肺炎链球菌肺炎的诊治进展作一介绍。

1 病因与流行病学

肺炎链球菌属于链球菌属,革兰染色阳性,广泛分布于自然界,人类是其重要自然宿主。肺炎链球菌在人的鼻咽、咽喉和口腔均可正常存在;儿童的鼻咽部携带率高于成年人;婴幼儿被认为是该菌的主要储存宿主;婴幼儿鼻咽携带率在发达国家可低至27%,但在发展中国家可高达85%^[1]。肺炎链球菌细胞外壁的荚膜含多糖抗原,具有抗吞噬作用,是其必要的毒力因子,也是分型的基础。根据其荚膜多糖抗原性差异,目前已发现90多种血清型,其血清型分布因调查时间、区域和研究人群的不同而异,多数血清型被证实可以导致严重疾病,但全球各年龄组80%以上的侵袭性肺炎链球菌性疾病(invasive pneumococcal diseases, IPD)与20~30种血清型有关,其中80%~90%的IPD为菌血症性肺炎;全球5岁以下儿童约70%的IPD是由6~11种血清型所

致,最常见血清型是1、5、6A、6B、14、19F和23F,而我国5岁以下儿童肺炎和脑膜炎病例中最常见的血清型为19F、19A和14^[1]。我国成人患者分离的肺炎链球菌常见血清型有19F、19A、3、23F与15型^[2-3]。感染或接种多糖抗原后刺激机体产生的保护性抗体具有型特异性,也有些抗体对相关血清型有一定程度的交叉保护。

肺炎链球菌是CAP最常见的致病原。2011年中国CHINET细菌耐药性监测的结果显示革兰阳性菌占28.5%(16872/59287),其中肺炎链球菌检出率为6.66%(1124/16872)^[4]。肺炎链球菌对青霉素、红霉素等常用抗生素的耐药已是全球性的问题。2005年CHINET细菌耐药监测示肺炎链球菌对青霉素的不敏感率为61%,青霉素敏感株对红霉素、克林霉素的耐药率为67%~75%,青霉素不敏感株对红霉素的耐药率高达90%以上^[5]。2008年美国临床与实验室标准化委员会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)将青霉素(非口服)对肺炎链球菌的折点进行了调整,非脑膜炎分离株的敏感折点从 ≤ 0.06 g/ml调整为 ≤ 2 g/ml,耐药(R)调整为 ≥ 8 g/ml。青霉素折点改变后,2011年CHINET肺炎链球菌耐药监测显示儿童分离株对青霉素敏感率为73.6%,成人分离株对青霉素敏感率高达93.1%;但儿童株对红霉素耐药率达97%以上,成人株也高达91%;所有分离株对左氧氟沙星的耐药率 $< 2\%$,对莫西沙星耐药率 $< 1\%$ ^[4]。因此,青霉素折点调整后,肺炎链球菌非脑膜炎分离株对青霉素的敏感率明显升高,但对大环内酯类的耐药率仍居高不下。近年来随着氟喹诺酮类抗菌药物的使用增多,肺炎链球菌耐药株也开始出现并有逐渐增多的趋势。

肺炎链球菌不产生毒素,其致病力是多糖荚膜对组织的侵袭作用,引起肺泡壁水肿,白细胞和红

基金项目:中国呼吸道感染优化治疗协作组科研专项基金(2009037)

作者单位:210002 江苏南京,南京军区南京总医院呼吸科
通讯作者:施 毅, E-mail: shiyi56@126.com

细胞渗出,含菌的渗出液经肺泡间孔(Cohn 孔)向肺的中央部扩散,甚至累及几个肺段或整个肺叶,通常不累及支气管,表现为肺实质炎症,这种典型的肺炎链球菌肺炎又称为大叶性肺炎。

2 临床表现

国内医师通常不太关注肺炎链球菌感染的危险因素,近期英国指南对此进行了充分的阐述,值得我们借鉴。他们将肺炎链球菌肺炎的危险因素分为高危、中危、低危三级:①高危(确定的危险因素):年龄 <2 岁或 >65 岁,无脾脏或脾脏功能低下,嗜酒,糖尿病,近期患流感,体液免疫缺陷(补体或免疫球蛋白),人类免疫缺陷病毒(HIV)感染,新近感染新的致病性强的菌株;②中危(可能的危险因素):基因多态性[如补体、甘露聚糖结合凝集素、白介素1受体相关激酶24、髓样分化因子88样接受蛋白(Mal)、髓样分化因子88(MyD88)],贫困,人群聚集,处于肺炎链球菌疫苗接种率低地区,吸烟,慢性肺病,严重肝病,其他如近期病毒性感染,黏液清除功能减退;③低危(可疑的危险因素):近期使用抗生素,细胞免疫缺乏和中性粒细胞缺乏,咳嗽反射降低,吸入性肺炎(理化性),应用质子泵抑制剂和其他胃酸抑制剂,上气道有大量菌群负荷,入住儿童日间护理机构。

肺炎链球菌是寄居在口腔及鼻咽部的正常菌群,机体免疫功能受损时入侵人体而致病。患者常为原先健康的青壮年或老人与婴幼儿,发病前常有受凉、淋雨、疲劳、酗酒、病毒感染史。起病多急骤,多有上呼吸道感染的前驱症状,突发高热、寒战,肌肉酸痛,体温常在数小时内升至高达 $39\sim 40\text{ }^{\circ}\text{C}$,高峰在下午或傍晚,或呈稽留热,脉率增快;可有患侧胸痛,咳嗽或深呼吸时加剧;痰少,可带血或呈铁锈色;其他有胃纳锐减,偶有恶心、呕吐、腹痛或腹泻。患者呈急性病容,面颊绯红,鼻扇,皮肤灼热、干燥;早期肺部体征无明显异常;肺实变时叩诊浊音、触诊语颤增强并可闻及支气管呼吸音;消散期可闻及湿罗音。影像学早期仅见肺纹理增粗或受累的肺段、肺叶稍模糊;随着病情进展,肺泡内充满炎性渗出物,表现为大片炎症浸润阴影或实变影,并可见支气管充气征,肋膈角可有少量胸腔积液;消散期,炎性浸润逐渐吸收,可有片状区域吸收较快,呈“假空洞”征;多数病例在起病3~4周后才全部消散,老年患者肺炎病灶消散较慢,容易吸收不完全而成机化性肺炎。

此外,肺炎链球菌还是流感相关性肺炎的主要

病原体^[6],肺炎链球菌感染是流感常见和严重的并发症^[7]。流感并发细菌性肺炎分为继发性细菌性肺炎与病毒和细菌混合性肺炎2种;前者为流感病毒感染减轻后,由继发性细菌感染引起的肺炎,常不能分离出流感病毒,有时表现为重症;后者为病毒感染的同时细菌重复感染,可分离出病毒,多表现为重症,较流感后间隔一定时间后发生的细菌感染病例要严重,并更难治疗^[7]。

3 诊断

3.1 肺炎的诊断 肺炎按患病环境不同可分为CAP和医院获得性肺炎(HAP)。CAP指医院外罹患的肺炎。HAP指患者入院时不存在,入院48h后在医院内发生的肺炎,包括呼吸机相关性肺炎(VAP)和卫生保健相关性肺炎(HCAP)。CAP的诊断标准:①新近出现的咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病症状加重,并出现脓性痰,伴或不伴胸痛;②发热;③肺实变体征和或闻及湿性啰音;④WBC $>10\times 10^9/\text{L}$ 或 $<4\times 10^9/\text{L}$,伴或不伴细胞核左移;⑤胸部线检查显示片状、斑片状浸润性阴影或间质性改变,伴或不伴胸腔积液。以上①~④项中任何1项加第⑤项,并除外肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质性疾病、肺水肿、肺不张、肺栓塞、肺嗜酸性粒细胞浸润症及肺血管炎等后,可建立临床诊断。HAP诊断依据是X线提示肺部出现新的或进展的肺部浸润影加上以下3条中2个即可诊断为肺炎:①发热超过 $38\text{ }^{\circ}\text{C}$;②血白细胞增多或减少;③脓性气道分泌物。

3.2 肺炎链球菌感染的诊断 典型的肺炎链球菌肺炎可根据临床变现及流行病学特点做出临床诊断,是否还需进一步选择病原学检查。2009年英国胸科学会(BTS)的CAP指南认为社区治疗的CAP患者不必常规行病原学检查,除非经验治疗无效,而对于所有中重度CAP患者均应行病原学检查,并可根据严重程度选择检查范围^[8];而2007年美国感染病学会/美国胸科学会(IDSA/ATS)制定的CAP指南却建议门诊CAP患者根据病情也可以选择常规行病原学诊断^[9]。对于严重的CAP, IDSA/ATS与BTS均强烈推荐行血培养、痰培养检查,并且血培养应在抗生素使用之前进行,尤其肺炎链球菌血培养结果容易受抗生素的影响^[8-9],即使在抗生素使用前即行血培养检查,检出致病原的可能性也仅为4%~15%^[9];BTS指南建议若CAP诊断明确且患者较轻,可以不做血培养^[8]。肺炎链球菌肺炎菌血症患者的痰标本培养肺炎链球菌阳性率为40%~50%^[9];痰标本检测的干扰因素主要包括痰标本

是否合格、之前是否使用过抗生素及送检是否及时,对于培养出的肺炎链球菌还需要区分是定植还是感染。

痰标本革兰染色在 CAP 诊断中的价值一直饱受争议,它的敏感性与特异性在不同情况下差别较大,但是由于肺炎链球菌形态的特殊性,在 CAP 患者的合格脓痰标本中若发现大量的革兰阳性双球菌可以诊断为肺炎链球菌肺炎。因此痰标本革兰染色在肺炎链球菌肺炎的诊断中有重要的作用;此项检查出结果较快且价格相对较低^[8]。

BTS 指南建议所有的中重度 CAP 患者均应该检查肺炎链球菌尿抗原^[8];对于肺炎链球菌肺炎,尿抗原检测的敏感性为 50% ~ 80%,特异性 > 90%^[9]。除了尿可以检测肺炎链球菌抗原外,患者的其他许多体液中都可以检测到肺炎链球菌抗原,包括痰、胸腔积液和血清。肺炎链球菌尿抗原检测有较好特异性,且其敏感性远远高于血培养与痰培养,抗生素治疗 7 d 后肺炎链球菌尿抗原检测仍可达到 80% ~ 90% 的阳性率,且不受使用抗生素的影响,胸腔积液等其他体液的肺炎链球菌抗原检测结果也同样如此^[8]。但检测的价格较贵,且在肺炎链球菌定植及 3 月内曾患 CAP 的患者容易出现假阳性结果^[9]。

PCR 检测方法在诊断肺炎链球菌血症中的作用并不比血培养有优势,虽然痰标本也可以应用 PCR 法来检测肺炎链球菌,但不能区分定植与感染,因此 PCR 方法在肺炎链球菌肺炎诊断中的价值不高^[8]。

若肺炎链球菌肺炎合并胸腔积液并能够进行穿刺者,均应进行诊断性胸腔穿刺,抽取胸腔积液行常规、生化及病原学检查^[10]。

因此,对于肺炎链球菌肺炎的病原学诊断标准可参照我国 CAP 诊断和治疗指南^[10],确定标准如下:①血液或胸腔积液培养到肺炎链球菌;②经纤维支气管镜或人工气道吸引的标本培养的肺炎链球菌浓度 $\geq 10^5$ CFU/ml(半定量培养++) ,支气管肺泡灌洗液(BALF)标本 $\geq 10^4$ CFU/ml(+ ~ ++),防污染毛刷或防污染 BALF 标本 $\geq 10^3$ CFU/ml(+);③肺炎链球菌尿抗原检测(免疫层析法)阳性(儿童除外)。有意义的诊断如下:①合格痰标本培养肺炎链球菌中度以上生长(\geq +++);②合格痰标本肺炎链球菌少量生长,同时涂片镜检查见成对排列的阳性球菌;③ 3 d 内多次培养到肺炎链球菌。

3.3 评估严重程度 对于肺炎链球菌肺炎严重程度的评估参照 IDSA/ATS 与 BTS 成人 CAP 指南的

肺炎评估标准,建议用 CURB-65 评分或肺炎严重指数(pneumonia severity index, PSI)。CURB-65 评分包括意识障碍(confusion, C)、尿毒症(uremia, U)、呼吸频率(respiratory rate, R)、低血压(low blood pressure, B),大于 65 岁。IDSA/ATS 指南建议 CURB-65 评分 ≥ 2 时建议住院^[9];BTS 指南建议 CURB-65 评分为 0 分或 1 分并且死亡风险较低时不需要住院治疗;1 分或 2 分且死亡风险增高,特别是 2 分的患者需住院治疗,评分为 2 分但死亡风险中等的患者可缩短住院时间或门诊督导; ≥ 3 分时需急诊住院;4 或 5 分时需入住 ICU 治疗^[8]。同时 IDSA/ATS 制定了入住 ICU 的 2 条主要标准:需要机械通气和感染性休克;次要标准:①呼吸频率 ≥ 30 次/分;② $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$;③多肺叶浸润;④意识障碍;⑤血尿素氮 ≥ 20 mg/dL;⑥感染导致的白细胞减少, $\text{WBC} < 4.0 \times 10^9/\text{L}$;⑦血小板减少,血小板 $< 10 \times 10^9/\text{L}$;⑧低体温, $T < 36^\circ\text{C}$;⑨低血压,需要液体复苏。符合 1 条主要标准或 3 条以上次要标准考虑收住 ICU 治疗^[9]。

4 治 疗

4.1 一般治疗 注意休息,保持室内空气流通。给予足量的维生素、蛋白质,多喝水、少食多餐。保持呼吸道通畅,酌情给予吸氧及其他对症治疗。

4.2 抗生素治疗 2006 年我国 CAP 诊断和治疗指南中指出对于青霉素中介水平的肺炎链球菌肺炎仍可选择青霉素,但需提高剂量,如青霉素 G 240 万静脉滴注,1 次/4 ~ 6 h;高水平耐药或存在耐药高危因素时应选择头孢曲松、头孢噻肟、厄他培南、呼吸喹诺酮或万古霉素;我国肺炎链球菌对大环内酯类的耐药率居高不下,肺炎链球菌肺炎的治疗不宜单用大环内酯类;此外,抗生素治疗要尽早开始,首剂抗生素治疗争取在诊断后 4h 内使用,以提高疗效,降低病死率,缩短住院时间^[10]。

2007 年 IDSA/ATS 的 CAP 指南对于肺炎链球菌感染的 CAP 治疗建议:青霉素最低抑菌浓度(MIC) < 2 g/ml,首选青霉素 G、阿莫西林,次选有大环内酯类、头孢菌素类;青霉素 MIC ≥ 2 g/ml,选择头孢噻肟、头孢曲松、氟喹诺酮(其中左氧氟沙星剂量为 750 mg/d),若耐药可考虑利奈唑胺和万古霉素;青霉素 MIC ≤ 4 g/ml 时也可选择口服大剂量阿莫西林(1 g, 3/d);对于没有肺炎链球菌耐药危险因素、无并发症、近期末使用抗生素、能走动的 CAP 患者,不鼓励使用氟喹诺酮类治疗,以防止氟喹诺酮耐药的发展^[9]。

青霉素折点调整后,肺炎链球菌非脑膜炎分离株对青霉素的敏感性明显增高,因此青霉素仍然是治疗肺炎链球菌肺炎的优先选择^[11]。2009 年 BTS 有关 CAP 指南建议肺炎链球菌肺炎的治疗首选青霉素 G 静脉用药,剂量为 1.2 g,4/d;或阿莫西林 500 mg~1 g,口服,3/d;替代选择有克拉霉素 500 mg,口服,2/d;头孢呋辛 0.75~1 g,静注,3/d;头孢噻肟 1~2 g,静注,3/d;头孢曲松 2 g,静注,1/d^[8]。

4.3 治疗转换及疗程 IDSA/ATS 指南建议对于血流动力学稳定、临床症状改善、消化道功能正常的患者,抗生素静脉用药可以改为口服并出院继续治疗,抗感染疗程至少 5 d,48~72 h 不发热可停用抗生素^[9]。对于 CAP 的治疗,头孢菌素类静脉用药的后继治疗不推荐继续口服头孢菌素类,而是建议口服阿莫西林克拉维酸 625 mg,3/d,门诊及轻度住院患者的抗生素疗程建议为 7 d^[8]。

5 预防

戒烟、戒酒,加强身体锻炼,生活作息规律。IDSA/ATS、BTS 在成人 CAP 指南中强烈建议对于年龄大于 65 岁和有肺炎链球菌感染高危因素的人群注射肺炎链球菌多糖疫苗^[8-9]。

目前我国市售肺炎链球菌疫苗有两种,即肺炎链球菌结合疫苗(pneumococcal conjugate vaccine, PCV)和肺炎链球菌多糖疫苗(pneumococcal polysaccharides vaccine, PPV)。PCV 在健康婴幼儿中有良好的免疫原性,在各类免疫缺陷患者中也可诱导产生保护性免疫应答,国际上已上市的 PCV 有 PCV7、PCV10 和 PCV13;我国目前上市的是 PCV7,推荐 PCV7 用于 3~23 月龄婴幼儿和未接种过 PCV7 的 24~59 月龄儿童。国内研究显示 PCV7、PCV10 和 PCV13 血清型覆盖率在不同时间、地区差别较大,分别为 36.5%~81.0%,66.7%~81.4%,76.4%~92.8%。美国的一项调查显示将 PCV7 纳入免疫规划后,2 岁以下幼儿肺炎链球菌性肺炎的

住院率下降了 65%,2~4 岁的住院率下降了 73%^[1]。我国上市的 PPV 为 PPV23,包含 23 种纯化的肺炎链球菌多糖抗原,推荐用于 60 岁以上老年人和 2~59 岁伴高危因素的人群;在免疫力正常的成人和患有基础疾病但免疫缺陷不严重的人群,PPV23 预防 IPD 的效果为 50%~80%^[1]。

【参考文献】

- [1] 中华预防医学会.肺炎链球菌性疾病相关疫苗应用技术指南(2012 版)[J].中华流行病学杂志,2012,33(11):1101-1110.
- [2] 肖素坤,赵春江,刘春林,等.我国成人和儿童中分离的肺炎链球菌的耐药性与血清型研究[J].中华结核和呼吸杂志,2010,33(8):601-607.
- [3] 王 启,张菲菲,赵春江,等.2010-2011 年中国肺炎链球菌耐药性和血清型研究[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(2):106-112.
- [4] 胡付品,朱德妹,汪 复,等.2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(5):321-329.
- [5] 汪 复.2005 年中国 CHINET 细菌耐药性监测结果[J].中国感染与化疗杂志,2006,6(5):289-295.
- [6] Klugman KP, Astley CM, Lipsitch M. Time from illness onset to death,1918 influenza and pneumococcal pneumonia [J]. Emerg Infect Dis,2009,15(2):346-347.
- [7] 姚开虎,杨永弘.流感继发肺炎链球菌感染[J].中国实用儿科杂志,2009,24(12):964-967.
- [8] Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 [J]. Thorax,2009,64(Suppl 3):iii1-55.
- [9] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [J]. Clin Infect Dis,2007,44(Suppl 2):S27-72.
- [10] 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J].中华结核和呼吸杂志,2006,29(10):651-655.
- [11] Su LH, Wu TL, Kuo AJ, et al. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae at a university hospital in Taiwan,2000-07: impact of modified non-meningeal penicillin breakpoints in CLSI M100-S18 [J]. J Antimicrob Chemother,2009,64(2):336-342.

(收稿日期:2013-07-09)

(本文编辑:潘雪飞)