

血流感染的病原菌分布及耐药性分析

王书侠¹, 张家明¹, 吴 凯¹, 葛高霞^{2△}, 梅国勇¹ (1. 江苏省中医药研究院检验科, 南京 210028; 2. 南京医科大学第一附属医院检验科 210036)

【摘要】 目的 了解医院血培养病原菌分布及其耐药性, 指导临床合理使用抗菌药物。**方法** 血培养采用法国生物梅里埃公司 BACT/ALERT3D 全自动血培养仪进行培养, 阳性标本用西门子 MicroScan Walk-Away 40 全自动微生物鉴定仪进行鉴定和药敏试验。**结果** 2 898 份血培养标本中分离出病原菌 341 株, 阳性率为 11.77%, 其中革兰阳性球菌 182 株, 以金黄色葡萄球菌为主; 革兰阴性杆菌 140 株, 以大肠埃希菌为主; 真菌 19 株, 以白色念珠菌为主。病原菌主要分布于急诊病区、肿瘤内科和重症监护病房。革兰阳性球菌对万古霉素、利奈唑烷和奎奴普丁/达福普丁较敏感; 革兰阴性杆菌对亚胺培南、阿米卡星和哌拉西林/三唑巴坦较敏感。**结论** 临床应多做血培养, 根据药敏试验结果选用最佳抗菌药物, 延缓耐药菌株的产生。

【关键词】 血流感染; 病原菌; 耐药性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.24.008 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)24-3265-03

Analysis of the pathogenic bacteria distribution and drug resistance of bloodstream infection WANG Shu-xia¹, ZHANG Jia-ming¹, WU Kai¹, GE Gao-xia^{2△}, MEI Guo-yong¹ (Department of Clinical Laboratory, Institute of Chinese medicine in Jiangsu, Nanjing, Jiangsu 210028, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210036, China)

【Abstract】 Objective To explore the pathogenic bacteria distribution and drug resistance of pathogens about the blood culture, in order to guide the rational use of antibiotics. **Methods** Blood samples were cultured by BACT/ALERT3D of bioMerieux, and the pathogens identification and drug sensitivity analysis were carried out by Microscan Walk-Away 40. **Results** 341 strains were isolated from 2 898 blood samples, positive rate was 11.77%. Gram-positive cocci accounted for 182 dominated by Staphylococcus aureus, and sensitive to vancomycin, linezolid and quinupristin/dalfopristin; Gram-negative bacilli accounted for 140 dominated by Escherichia coli, and highly sensitive to imipenem, amikacin and piperacillin/tazobactam; fungi accounted for 19, candida albicans was the main pathogen. The pathogens were mainly distributed in the department of emergency physical, oncology physical and ICU. **Conclusion** More blood culture should be done, and the best antibacterial drugs should be selected according to the result of drug sensitivity test in order to delay the resistant strains.

【Key words】 bloodstream infection; pathogenic bacteria; drug resistance

败血症是一种严重的全身感染, 重者可出现感染性休克、多脏器衰竭、弥散性血管内凝血, 病死率高。血培养是临床诊断及治疗败血症的重要依据, 早期作出及时诊断并给予有效抗感染治疗是改善败血症预后的关键。为了解本院血液感染病原菌的分布及其耐药性, 指导临床合理使用抗菌药物, 本文对本院 2010 年 1 月至 2012 年 12 月送检的 2 898 份血液标本进行回顾性分析, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 标本来源 2 898 份血培养标本为 2010 年 1 月至 2012 年 12 月本院临床送检的发热患者的血液标本。

1.2 仪器与试剂 全自动血培养仪 Bact/Alert3D 由法国梅里埃公司生产, 并采用该公司配套血培养瓶; MicroScan Walk-Away 40 全自动细菌鉴定及药敏分析仪由德国西门子公司生产, 原装鉴定药敏复合卡 NC31 和 PC20 也由该公司提供; 哥伦比亚血平板、巧克力平板、真菌显色卡玛嘉、氧化酶、触酶均为法国生物梅里埃公司产品。

1.3 质控菌株 大肠埃希菌 (ATCC 25922, β -内酰胺酶阴性)、大肠埃希菌 (ATCC 35218, β -内酰胺酶阳性)、金黄色葡萄球菌 (ATCC 29213)、铜绿假单胞菌 (ATCC 27853, 含有诱导性

AmpC β -内酰胺酶) 由江苏省临床检验中心提供。

1.4 方法 患者发热时抽血至血培养瓶及时送检, 血培养仪阳性报警后, 抽培养液涂片革兰染色镜检, 并向临床初报病原菌, 同时转种血平板, 置 35℃、5% 二氧化碳培养箱, 18~24 h 后观察生长情况, 根据菌落形态、革兰染色上 MicroScan Walk-Away 40 进行鉴定和药敏试验, 药敏分析及结果判断参考美国临床实验室信息系统 2010 年标准。每种批号的血培养瓶及鉴定药敏复合卡均采取 ATCC 标准菌株测试, 以确保结果的可靠性。真菌培养用沙氏培养基做纯培养, 鉴定采用科玛嘉显色平板。

2 结 果

2.1 血培养阳性分离情况及构成比 2 898 份血培养标本中分离出病原菌 341 株, 阳性率为 11.77%, 革兰阳性 (G^+) 球菌 182 株, 占分离菌株的 53.37%, 其中金黄色葡萄球菌 61 株 (17.89%), 溶血葡萄球菌 40 株 (11.76%), 表皮葡萄球菌 34 株 (9.97%), 其他凝固酶阴性葡萄球菌 24 株 (7.04%), 肠球菌 16 株 (4.69%), 链球菌 7 株 (2.05%); 革兰阴性 (G^-) 杆菌 140 株, 占分离菌株的 41.06%, 其中大肠埃希菌 41 株 (12.02%), 肺炎克雷伯菌 26 株 (7.62%), 铜绿假单胞菌 21 株 (6.16%),

△ 通讯作者, E-mail: gegaoxia@126.com。

肠杆菌属 17 株(4.99%),枸橼酸杆菌 13 株(3.81%),鲍曼不动杆菌 8 株(2.35%),嗜麦芽窄食单胞菌 5 株(1.47%),其他 G⁻杆菌 9 株(2.64%);真菌 19 株,占分离菌株的 5.57%,其中白色念珠菌 9 株(2.64%),热带念珠菌 4 株(1.17%),其他真菌 6 株(1.76%)。分离率居前几位的依次为金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌,其中金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌为主要检出菌,也是引起院内感染的主要病原菌。

2.2 菌株主要科室分布 见表 1。由表 1 可见,不同病区送检的标本数及检出率明显不同,送检标本数较多的主要科室为呼吸内科、急诊内科、肿瘤内科、肾内科、重症监护病房(ICU)。送检阳性率较高的是心血管科、神经内科、心胸外科、肿瘤内科、急诊内科和 ICU。所分离菌株数主要集中在急诊内科、肿瘤内科、ICU 和肾内科。

表 1 各科室送检标本数及分离菌株构成比(n=341)				
科室名称	送检数 (n)	阳性菌株数 (n)	阳性率(%)	阳性构成比(%)
急诊内科	439	66	15.03	19.36
肿瘤内科	343	58	16.91	17.01
重症监护病房	300	42	14.00	12.32
肾内科	366	32	8.74	9.38
神经内科	120	26	21.67	7.62
老年科	210	24	11.43	7.00
骨科	147	19	12.93	5.57
心胸外科	102	18	17.65	5.28
心血管科	79	18	22.78	5.28
呼吸内科	493	16	3.25	4.69
其他科室	299	22	20.16	6.45

2.3 病原菌的耐药性

2.3.1 常见 G⁺ 球菌耐药性 见表 2。61 株金黄色葡萄球菌中产 β -内酰胺酶的有 58 株(95.08%),耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)有 43 株(70.49%);98 株凝固酶阴性葡萄球菌中产 β -内酰胺酶的有 83 株(84.69%),耐甲氧西林的凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)有 78 株(79.59%)。伴有 β -内酰胺酶产生的耐甲氧西林的葡萄球菌(MRS)对青霉素、红霉素、氨苄西林、苯唑西林、阿莫西林/克拉维酸、左氧氟沙星和四环素耐药率都很高,有的甚至达到 95.00%以上,而对万古霉素、利奈唑烷、奎奴普丁/达福普丁、氯霉素和利福平的耐药率很低。16 株肠球菌有 11 株(68.75%)对氨基苷类高浓度耐药,但包括葡萄球菌在内的 3 种球菌,目前对利奈唑烷和万古霉素仍高度敏感。

2.3.2 常见 G⁻ 杆菌耐药性 见表 3。98 株肠杆菌科中产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)有 40 株,占 40.81%,主要由大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产生,这些产 ESBLs 的菌株对氨苄西林、头孢唑啉、头孢噻肟、头孢他啶、氨基曲南、氧氟沙星、庆大霉素和磺胺都呈高度耐药,但对亚胺培南、阿米卡星和酶抑制剂复合物哌拉西林/三唑巴坦的敏感性很高,另有 5 株 ESBLs 阳性同时产头孢菌素酶(AmpC 酶)的大肠埃希菌,对头孢西丁耐药,耐药率达 12.19%,同时对第 3 代和第 4 代头孢菌素大部分耐药。42 株非发酵菌中,有 21 株铜绿假单胞菌,有 8 株鲍曼不动杆菌,铜绿假单胞菌中有 6 株呈多药耐药(MDR),鲍曼不动

杆菌除了几株对阿米卡星和妥布霉素敏感外,其他几株呈泛耐药。

表 2 常用抗菌药物对常见 G ⁺ 球菌的耐药率(%)			
抗菌药物	金黄色葡萄球菌 (n=61)	凝固酶阴性葡萄球菌(n=98)	肠球菌 (n=16)
青霉素	95.08	84.69	81.25
红霉素	78.68	89.80	—
氨苄西林	95.08	84.69	62.50
阿莫西林/克拉维酸	72.13	83.67	37.50
苯唑西林	70.49	79.59	—
庆大霉素	—	—	75.00
庆大霉素增效筛选	—	—	68.75
环丙沙星	67.21	81.63	75.00
左氧氟沙星	65.57	85.71	—
氯霉素	11.48	15.31	—
四环素	78.69	51.02	43.75
克林霉素	63.93	40.82	—
利奈唑烷	0.00	0.00	0.00
奎奴普丁/达福普丁	3.28	0.00	6.25
甲氧苄啶/复方磺胺甲恶唑	29.51	29.59	—
利福平	11.47	4.08	37.5
万古霉素	0.00	0.00	0.00

注:—不宜选用或未检测。

表 3 常用抗菌药物对常见 G ⁻ 杆菌的耐药率(%)			
抗菌药物	大肠埃希菌 (n=41)	肺炎克雷伯菌 (n=26)	铜绿假单胞菌 (n=21)
阿米卡星	9.74	15.38	14.29
氨苄西林	90.24	80.76	—
氨基曲南	46.34	42.31	33.33
氨苄西林/舒巴坦	65.85	61.54	—
头孢唑啉	68.29	65.38	—
头孢他啶	39.02	42.30	19.04
头孢西丁	12.19	23.08	—
头孢噻肟	51.22	50.00	28.57
头孢吡肟	34.15	34.62	14.29
阿莫西林/克拉维酸	14.63	38.46	—
亚胺培南	7.32	3.85	28.57
庆大霉素	58.54	46.15	38.09
环丙沙星	63.41	42.31	33.33
左氧氟沙星	48.78	38.46	28.57
甲氧苄啶/复方磺胺甲恶唑	65.85	53.84	—
哌拉西林	82.93	73.08	42.85
哌拉西林/三唑巴坦	9.76	23.08	19.05
替卡西林/克拉维酸	12.19	34.61	28.57
妥布霉素	43.90	38.46	33.33

注:—为不宜选用或未检测。

3 讨 论

血流感染为严重的全身性感染,对于某些细菌所致感染或有严重基础疾病者,预后差,如 MRSA、产 ESBLs 的大肠埃希菌、多药耐药的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌所致血流感染的病死率可达 30%~45%,真菌血流感染病死率达 37%~54%。因此,不断对血流感染的研究进行总结,有助于更有效地治疗,降低病死率及加强抗菌药物的管理、减少细菌耐药菌产生^[1]。

本研究表明,2 898 份血培养分离出病原菌 341 株,阳性率为 11.77%,略低于 Datta 等^[2]报道的 16.9%,也略低于国内李敏红^[3]报道的 15.9%,可能与最初只采单侧单管,或者没在寒战、发热、用抗菌药物之前等的分析前质量控制有关;同时,分离的病原菌主要集中于急诊内科、肿瘤内科和 ICU。急诊内科本院才成立 1 年多,送检标本数居首位,阳性率达 15.03%,这与急诊内科主要是老年重症患者同时伴有慢性疾病有关;肿瘤内科多为长期慢性消耗性疾病;ICU 患者多为创伤或术后病情加重、接受侵入治疗、长期应用抗菌药物致机体免疫力低下有关。

在分离的病原菌中,以 G⁺ 球菌为主,G⁻ 杆菌次之。阳性球菌以葡萄球菌为主,159 株,其中 MRSA 43 株。MRSA 除对万古霉素、利奈唑啉、奎奴普丁/达福普丁、氯霉素、利福平较敏感外,对 β -内酰胺类、氟喹诺酮类、氨基苷类、青霉素类、克林霉素类等都呈高度耐药,具有多重耐药性,可能与携带 mecA 基因有关,治疗其首选糖肽类万古霉素或去甲万古霉素,必要时可根据药敏试验结果联合用药,而甲氧西林敏感的葡萄球菌因保留了其他抗菌药物的活性而不必选用万古霉素^[4]。

近年来,由于第 3 代头孢的不合理使用,产 ESBLs 菌株日渐增多。在本院血流感染的 140 株 G⁻ 杆菌中,产 ESBLs 的 40 株,以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主。产 ESBLs 的菌株对亚胺培南、哌拉西林/三唑巴坦等较敏感,而对头孢菌素类、单环类、氟喹诺酮类、氨基苷类等耐药率较高,有的甚至对头霉素类和第 4 代头孢都耐药,可能与该菌不仅产头孢菌素酶(AmpC 酶)、还和外膜通透性降低有关^[5-6]。由本文可以看出,该菌株对亚胺培南、阿米卡星和酶抑制剂(克拉维酸、三唑巴坦等)复合物还保留较高活性,目前仍是产 ESBLs 菌株的首选药物。不过本科室也发现对亚胺培南耐药的肠杆菌,可能和该菌产碳青霉烯酶(KPC 酶)有关^[7]。

由于产 ESBLs 菌株的增加必然使碳青霉烯类的用量增加,最终导致其对碳青霉烯类耐药,对碳青霉烯类耐药甚至 MDR 主要是非发酵菌,如铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌。MDR 菌株不仅对碳青霉烯类、还对氟喹诺酮类、氨基苷类及 β -内酰胺类同时耐药,可能与染色体介导或质粒介导产生的 β -内酰胺酶,如金属酶、KPC 酶、外膜蛋白丢失和外排泵的活性增加等有关^[8-9]。这类细菌用多黏菌素 B 有很好的疗效,同时对米诺环素、替甲环素也很有效,本实验室将逐步拓展这部分的药敏分析^[10]。同时本实验室 MDR 的不动杆菌对阿米卡星和妥布霉素仍较敏感,临床可根据药敏试验结果联合用药。

血培养是确诊败血症的重要依据,目前对血培养阳性的标本实行三级报告的方式:首先向临床报告血涂片革兰染色结果,其次做血膜涂布初步药敏试验,最后根据细菌鉴定及药敏试验结果发正式报告。临床应重视对疑为败血症的患者及时采集血液标本送检,根据培养鉴定及药敏试验结果,结合患者自身情况,合理使用抗菌药物,做到早诊断、早治疗。

参考文献

- [1] Babak P, Sadr A, Ashtiani MT, et al. Five-year evaluation of the antimicrobial susceptibility patterns of bacteria causing bloodstream infections in Iran [J]. J Infect Dev Ctries, 2012, 6(2): 163-168.
- [2] Datta S, Wattal C, Goel N, et al. A ten year analysis of multi-drug resistant blood stream infections caused by *Escherichia coli* & *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital [J]. Indian J Med Res, 2012, 135(6): 907-912.
- [3] 李敏红. 3 960 份血液标本细菌培养结果及耐药性分析 [J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(8): 55-56.
- [4] Vindel A, Cuevas O, Cercenado E, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Spain; Molecular Epidemiology and Utility of Different Typing Methods [J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(6): 1620-1627.
- [5] Reuben R, Ambrose PG. Extended-Spectrum β -Lactamases and Clinical Outcomes; Current Data [J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(4): 164-172.
- [6] 王书侠, 张家明, 施建丰, 等. 人苍白杆菌引起泌尿系感染及耐药性分析 [J]. 医学研究生学报, 2012, 25(8): 893-894.
- [7] Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* bloodstream infections [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 69(4): 357-362.
- [8] 杨仲花, 胡玫, 刘凤, 等. 鲍曼不动杆菌 241 株的临床分布及耐药性分析 [J]. 检验医学与临床, 2013, 10(5): 518-519.
- [9] Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant gram-negative infections; what are the treatment options [J]. Drugs, 2009, 69(14): 1879-1901.
- [10] Karageorgopoulos DE, Kelesidi T, Kelesidis I, et al. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *acinetobacter* infections; a review of the scientific evidence [J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(1): 45-55.

(收稿日期: 2013-05-27 修回日期: 2013-08-12)

(上接第 3264 页)

人在急诊科护士心肺复苏规范化培训中的应用 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(19): 3633-3635.

- [4] 何斌, 王志农, 乔帆, 等. ECS 模拟人在心肺复苏临床教学中的应用 [J]. 中国高等医学教育, 2009, 14(12): 15.

- [5] 王春桔, 杨眉峰. 综合急救模拟教学的实践与探讨 [J]. 检验医学与临床, 2009, 6(16): 1339-1400.

(收稿日期: 2013-04-21 修回日期: 2013-07-11)