

# 血液病患者呼吸道感染病原谱及耐药性分析\*

张丽<sup>1</sup>, 陈娟<sup>2</sup>, 李艳萌<sup>1</sup>, 赵瑞珂<sup>1</sup>, 张险峰<sup>1</sup>, 邱骏<sup>1</sup>, 徐杰<sup>1△</sup> (1. 苏州大学附属第一医院检验科/江苏省临床免疫研究所, 江苏苏州 215006; 2. 山东泰安荣军医院四病区, 山东泰安 271000)

**【摘要】** 目的 了解血液病患者呼吸道感染病原谱特点及耐药性。方法 对苏州大学附属第一医院血液科 2011~2013 年血液病患者呼吸道分泌物标本分离的病原性细菌分布及耐药性进行分析。结果 共分离到 1 434 株病原菌, 其中革兰阴性菌 947 株(66.0%), 肺炎克雷伯菌是居首位的病原菌, 占 20.0%, 产 ESBLs 的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的检出率分别为 89.3%、70.4%。肠杆菌科对头孢唑林、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松、头孢哌酮耐药率均大于 70.0%; 表皮葡萄球菌和溶血葡萄球菌对甲氧西林的耐药率分别为 97.8% 和 98.4%; 粪肠球菌对高浓度庆大霉素、四环素和环丙沙星耐药率分别为 46.4%、55.4% 和 50.0%; 屎肠球菌对青霉素 G、氨苄西林和环丙沙星耐药率均为 71.9%。结论 血液病患者呼吸道感染主要病原菌以革兰阴性菌为主, 表现为呼吸道感染产 ESBLs 肠杆菌科非常严重; 革兰阳性菌以凝固酶阴性葡萄球菌为主, 耐甲氧西林严重; 粪肠球菌与屎肠球菌间表现出不同的耐药类型; 应引起重视, 根据敏感性试验选择合理抗菌药物治疗呼吸道感染。

**【关键词】** 血液病患者; 呼吸道感染; 病原谱; 耐药性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.02.009 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)02-0169-03

**Pathogenic spectrum of respiratory tract infections in hematological patients and drug resistance analysis\*** ZHANG Li<sup>1</sup>, CHEN Juan<sup>2</sup>, LI Yan-meng<sup>1</sup>, ZHAO Rui-ke<sup>1</sup>, ZHANG Xian-feng<sup>1</sup>, QIU Jun<sup>1</sup>, XU Jie<sup>1△</sup> (1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Soochow University/Jiangsu Provincial Research Institute of Clinical Immunology, Suzhou, Jiangsu 215006, China; 2. Fourth Wards, Taian Rongjun Hospital, Taian, Shandong 271000, China)

**【Abstract】** **Objective** To understand the pathogenic spectrum characteristics of respiratory tract infections (RTI) in the hematological patients and their drug resistance. **Methods** The distribution and drug resistance of pathogenic bacteria isolated from the respiratory tract samples among the hematological patients in the First Affiliated Hospital of Suzhou University during 2011—2013 were analyzed. **Results** Totally 1 434 strains of pathogenic bacteria were isolated, including 947 strains (66.0%) of Gram-negative bacteria, Klebsiella pneumoniae was the most common pathogenic bacteria, accounting for 20.0%; the detection rates of ESBLs E. coli and Klebsiella pneumoniae were 89.3% and 70.4% respectively. In Enterobacteriaceae, the resistance rate to cefazolin, cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone and cefoperazone was more than 70.0%. And the resistance rates of S. epidermidis and S. haemolyticus to methicillin were 97.8% and 98.4% respectively. The resistance rates of E. faecalis to high-level gentamicin, tetracycline and ciprofloxacin were 46.4%, 55.4% and 50.0% respectively. The resistance rates of E. faecium to penicillin G, ampicillin and ciprofloxacin were 71.9%. **Conclusion** In the hematological patients with RTI, the pathogenic bacteria are mainly Gram-negative bacteria, which is manifested by very serious ESBLs-producing Enterobacteriaceae bacteria; in Gram-positive bacteria, coagulase-negative Staphylococci are the predominant pathogens, which shows serious methicillin-resistant; E. faecalis and E. faecium display different drug resistant types. It is necessary to rationally choose antibacterial drugs for treating RTI based on the antimicrobial susceptibility testing.

**【Key words】** hematological patients; respiratory tract infection; pathogen; drug resistance

血液病患者多需要接受骨髓移植、长期大量地使用免疫抑制剂和反复使用化疗药物等, 免疫系统功能低下, 容易发生医院获得性感染<sup>[1]</sup>。本研究对 2011~2013 年苏州大学附属第一医院血液病科患者呼吸道感染分离的 1 434 株病原菌特征及耐药性进行分析, 为临床治疗血液病患者呼吸道感染合理用药

提供指导。现报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 菌株来源** 选择 2011 年 1 月至 2013 年 12 月苏州大学附属第一医院血液病科患者的呼吸道分泌物标本中分离的 1 434 株病原菌。同一患者同类标本同一时期分离到的同种菌

\* 基金项目: 江苏省卫生厅医学科研项目(Q201401); 江苏省苏州市科教兴卫青年科技课题(kjxw2014008); 江苏省研究生培养创新工程项目(KYLX\_1261)。

作者简介: 张丽, 女, 本科, 检验技师, 主要研究方向为细菌耐药与致病机制。 △ 通讯作者, E-mail: xuj2007@lzu.edu.cn。

株不重复计入。质控菌株:大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853 和金黄色葡萄球菌 ATCC 25923。

**1.2 仪器与试剂** 法国生物梅里埃公司 VITEK-60 全自动细菌分析仪及其革兰阴性菌生化鉴定板(REF 21341)和革兰阳性菌生化鉴定卡(REF 21342)。革兰阴性菌药敏:复方磺胺甲噁唑、氨苄西林、庆大霉素、头孢唑林、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松、头孢哌酮、头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、丁胺卡那、环丙沙星、亚胺培南;葡萄球菌药敏:青霉素 G、甲氧西林、万古霉素、克林霉素、复方磺胺甲噁唑、环丙沙星、利奈唑胺、替考拉宁;肠球菌药敏:青霉素 G、万古霉素、环丙沙星、替考拉宁、氨苄西林、高浓度庆大霉素(每片 120 μg)、四环素、利奈唑胺。药敏纸片均由英国 Oxoid 公司提供。

**1.3 判断标准** 药敏试验采用 K-B 纸片法,葡萄球菌万古霉素药敏采用最小抑菌浓度(MIC)法,药敏分析判定标准按照美国临床实验室标准化委员会(CLSI)2011 判断结果。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、奇异变形杆菌和产气肠杆菌按照肠杆菌标准判断结果;铜绿假单胞菌按照非发酵菌标准判断结果;屎肠球菌和粪肠球菌按照肠球菌标准判断结果;除金黄色葡萄球菌外的其他葡萄球菌按照凝固酶阴性葡萄球菌标准判断结果。产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌科菌双纸片表型确证试验:以头孢噻肟/克拉维酸纸片抑菌圈直径大于或等于头孢噻肟纸片抑菌圈直径 5 mm 为阳性。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计数资料以率表示。

**2 结 果**

**2.1 呼吸道感染病原菌分布** 血液病患者呼吸道感染以革兰阴性菌感染为主,其中革兰阴性菌 947 株,占 66.0%;革兰阳性菌 487 株,占 34.0%。分离的革兰阴性菌依次为肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌和铜绿假单胞菌。革兰阳性菌中主要为表皮葡萄球菌和溶血葡萄球菌。见表 1。287 株肺炎克雷伯菌、112 株大肠埃希菌和 94 株阴沟肠杆菌中,产 ESBLs 阳性菌株分别为 202、100、69 株,检出率分别为 70.4%、89.3%和 73.4%。

**2.2 呼吸道感染常见革兰阴性菌耐药率比较** 肠杆菌科的肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌对 I、II、III 代头孢菌素

耐药较严重,对头孢唑林、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松、头孢哌酮耐药率均大于 70.0%。非发酵菌中,鲍曼不动杆菌对哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦和环丙沙星耐药率较高;嗜麦芽窄食单胞菌对丁胺卡那呈高度耐药,耐药率为 86.4%;铜绿假单胞菌对常见 8 种抗菌药物的耐药率较低,小于 18.0%。见表 2。

**2.3 呼吸道感染常见革兰阳性菌耐药率比较** 凝固酶阴性葡萄球菌对甲氧西林耐药较严重,如表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌、金黄色葡萄球菌对甲氧西林耐药率依次为 97.8%和 98.4%、41.7%。粪肠球菌对高浓度庆大霉素、四环素和环丙沙星耐药率较高,耐药率依次为 46.4%、55.4%、50.0%;屎肠球菌对青霉素 G、氨苄西林和环丙沙星耐药率较高,耐药率均为 71.9%。革兰阳性菌对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺耐药率较低。见表 3。

表 1 呼吸道感染病原菌分布

病原菌	n	构成比(%)
革兰阴性菌	947	66.0
肺炎克雷伯菌	287	20.0
鲍曼不动杆菌	143	10.0
嗜麦芽窄食单胞菌	118	8.2
大肠埃希菌	112	7.8
阴沟肠杆菌	94	6.6
铜绿假单胞菌	61	4.3
其他革兰阴性菌	132	9.2
革兰阳性菌	487	34.0
表皮葡萄球菌	225	15.7
溶血葡萄球菌	129	9.0
金黄色葡萄球菌	24	1.7
粪肠球菌	56	3.9
屎肠球菌	32	2.2
其他革兰阳性菌	21	1.5
合计	1 434	100.0

表 2 呼吸道感染革兰阴性菌对 14 种抗菌药物的耐药率比较

抗菌药物	肺炎克雷伯菌		大肠埃希菌		阴沟肠杆菌		鲍曼不动杆菌		嗜麦芽窄食单胞菌		铜绿假单胞菌	
	(n=287)		(n=112)		(n=94)		(n=143)		(n=118)		(n=61)	
	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
复方磺胺甲噁唑	188	65.5	10	8.9	75	79.8	—	—	—	—	—	—
氨苄西林	287	100.0	106	94.6	94	100.0	—	—	—	—	—	—
庆大霉素	143	49.8	74	66.1	35	37.2	—	—	—	—	—	—
头孢唑林	217	75.6	103	92.0	90	95.7	—	—	—	—	—	—
头孢呋辛	206	71.8	102	91.1	78	83.0	—	—	—	—	—	—
头孢噻肟	205	71.4	100	89.3	75	79.8	—	—	—	—	—	—
头孢曲松	202	70.4	100	89.3	72	76.6	—	—	—	—	—	—

续表 2 呼吸道感染革兰阴性菌对 14 种抗菌药物的耐药率比较

抗菌药物	肺炎克雷伯菌 (n=287)		大肠埃希菌 (n=112)		阴沟肠杆菌 (n=94)		鲍曼不动杆菌 (n=143)		嗜麦芽窄食单胞菌 (n=118)		铜绿假单胞菌 (n=61)	
	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
头孢哌酮	203	70.7	100	89.3	69	73.4	—	—	—	—	—	—
头孢他啶	123	42.9	56	50.0	61	64.9	29	20.3	35	29.7	9	14.8
头孢吡肟	40	13.9	52	46.4	10	10.6	47	32.9	43	36.4	3	4.9
头孢哌酮/舒巴坦	39	13.6	18	16.1	9	9.6	15	10.5	15	12.7	5	8.2
哌拉西林	217	75.6	101	90.2	76	80.9	76	53.1	62	52.5	11	18.0
哌拉西林/他唑巴坦	61	21.3	30	26.8	24	25.5	68	47.6	46	39.0	8	13.1
丁胺卡那	36	12.5	18	16.1	8	8.5	46	32.2	102	86.4	5	8.2
环丙沙星	115	40.1	88	78.6	23	24.5	68	47.6	23	19.5	1	1.6
亚胺培南	15	5.2	9	8.0	7	7.4	45	31.5	118	100.0	8	13.1

注：—表示未进行试验。

表 3 呼吸道感染革兰阳性菌对 11 种抗菌药物的耐药性比较

抗菌药物	表皮葡萄球菌 (n=225)		溶血葡萄球菌 (n=129)		金黄色葡萄球菌 (n=24)		粪肠球菌 (n=56)		屎肠球菌 (n=32)	
	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
青霉素 G	223	99.1	128	99.2	22	91.7	22	39.3	23	71.9
氨苄西林	—	—	—	—	—	—	21	37.5	23	71.9
甲氧西林	220	97.8	127	98.4	10	41.7	—	—	—	—
高浓度庆大霉素	—	—	—	—	—	—	26	46.4	15	46.9
四环素	—	—	—	—	—	—	31	55.4	11	34.4
克林霉素	93	41.3	64	49.6	5	20.8	—	—	—	—
复方磺胺甲噁唑	164	72.9	81	62.8	5	20.8	—	—	—	—
环丙沙星	154	68.4	128	99.2	4	16.7	28	50.0	23	71.9
万古霉素	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
替考拉宁	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
利奈唑胺	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

注：—表示未进行试验。

### 3 讨 论

血液病治疗过程需要化疗,其免疫功能受到抑制,极易引起患者呼吸道感染<sup>[1]</sup>。本研究结果显示,血液科患者呼吸道感染以革兰阴性菌为主,占 66.0%,肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌和铜绿假单胞菌是最常见的革兰阴性菌,这与其他研究者报道的相似<sup>[2-4]</sup>。呼吸道感染的革兰阳性菌占临床分离株的 34.0%,凝固酶阴性葡萄球菌是血液病患者的主要致病菌,肠球菌属在呼吸道感染中也占有一定比例,占 6.1%;金黄色葡萄球菌仅检出 24 株,与全国以金黄色葡萄球菌感染为主的报道不同,与文献<sup>[3-4]</sup>结果相似。

临床上引起医院获得性感染菌通常为多重耐药甚至是泛耐药。全球 100 余家医学中心 10 年耐药监测数据显示,肠杆菌科细菌对 β-内酰胺酶类和氟喹诺酮类耐药逐年严重<sup>[5]</sup>。ESBLs 是临床上细菌获得性耐药的重要机制,能够水解大多数的青霉素、头孢菌素和氨基曲南等,ESBLs 阳性细菌往往表现

为多重耐药<sup>[6]</sup>。本研究结果中,产 ESBLs 肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌的检出率分别为 70.4%、89.3% 和 73.4%,产 ESBLs 菌日益增多,应引起重视,其菌株可以通过结合转化和转导等形式使耐药基因在细菌间扩散,从而造成严重的医院感染和耐药菌株的扩散<sup>[7]</sup>。

呼吸道非发酵菌感染中,鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌对常见 8 种抗菌药物的耐药率都非常的低,与国内多数学者研究其耐药率非常高的结果不一致,原因可能有:(1)不同医院血液病患者呼吸道感染用药存在差异;(2)苏州大学附属第一医院血液内科是国家重点学科,就诊患者较多,呼吸道感染分离菌株数量多,得出的数据较为可靠;(3)耐药率持续下降,和近年来医院上下严格执行抗菌药物分级管理、手术预防用药和加强微生物送检需根据药敏用药等密切相关。表皮葡萄球菌和溶血葡萄球菌对甲氧西林的耐药率分别为 97.8%和 98.4%,与国内其他研究报道结果相似<sup>[8]</sup>。而金黄色葡萄球菌对甲氧西林的耐药率仅为 41.7%。(下转第 175 页)

[2] Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW. Multiple high risk HPV infection are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population 2004[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(1): 68-72.

[3] Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology [J]. Gynecol Oncol, 2007, 107(Suppl 1): 82-85.

[4] De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(7): 453-459.

[5] 李军, 王一羽, 王平, 等. 陕西省西安地区 2 387 例 HPV 感染及亚型分布特征分析[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(12): 2838-2842.

[6] Sandri MT, Riggio D, Salvatici M, et al. Typing of human papillomavirus in women with cervical lesions: prevalence and distribution of different genotypes[J]. J Med Virol, 2009, 81(2): 271-277.

[7] 饶海英, 刘五高, 王艳. 人乳头瘤病毒基因型在宫颈癌及癌前病变中的分布[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(1): 121-122.

[8] 章涛, 娄雪玲, 李彦, 等. 宫颈疾病 HPV 多重型感染的检测与分析[J]. 现代妇产科进展, 2009, 18(1): 11-13.

[9] Trottier H, Mahmud S, Costa MC, et al. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(7): 1274-1280.

[10] 陶萍萍, 卞美璐, 欧华, 等. 导流杂交芯片技术在人乳头瘤病毒检测中应用的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(3): 43-47.

[11] 赵爱华, 张红华. 多重人乳头瘤病毒感染与宫颈癌及癌前病变的相关研究[J]. 宁夏医学杂志, 2009, 31(8): 684-686.

[12] Bhatla N, Dar L, Rajkumar P, et al. Human papillomavirus type distribution in women with and without cervical neoplasia in north India[J]. Int J Gynecol Pathol, 2008, 27(3): 426-430.

[13] 李宏, 苑帆, 张留苗. 人乳头瘤病毒感染临床现状及其与宫颈肿瘤的关系[J]. 中国临床研究, 2012, 25(4): 373-374.

[14] Spinillo A, Dal bello B, Gardella B, et al. Multiple human papillomavirus infection and high grade cervical intraepithelial neoplasia among women with cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions [J]. Gynecol Oncol, 2009, 113(1): 115-119.

[15] 邴卫星, 陈盼盼, 吕火祥. 人乳头瘤病毒感染分布特点以及与宫颈病变的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2009, 19(11): 2590-2592.

[16] 苏士海, 陈晓晴, 余坚. 人乳头状瘤病毒多重感染不同类型与宫颈病变程度的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(23): 5292-5294.

(收稿日期: 2015-05-12 修回日期: 2015-08-10)

(上接第 171 页)

综上所述, 血液病患者呼吸道感染中肠杆菌科的耐药与 ESBLs 密切相关, 是导致耐药性增加的重要原因之一。血液科医生在治疗血液病患者呼吸道肠杆菌科感染时, 密切监测 ESBLs 的变化, 将有利于减少耐药肠杆菌科细菌的出现和避免引起医院感染。持续有效的抗菌药物使用管理, 能够降低呼吸道非发酵菌耐药率, 是目前减少多重耐药菌出现的最有效措施之一。同时, 规范和严格的消毒措施、正确的医疗操作也是必需的。

参考文献

[1] Huoi C, Vanhems P, Nicolle MC, et al. Incidence of hospital-acquired pneumonia, bacteraemia and urinary tract infections in patients with haematological malignancies, 2004 - 2010: a surveillance-based study [J]. PLoS One, 2013, 8(3): 58121.

[2] 郝建萍, 王蕾, 朱震宏, 等. 血液科医院感染部位及病原菌分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(19): 4208-4209.

[3] 方碧兰, 陈蕾, 郑美娣. 血液科医院感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(24): 5643-

5644.

[4] 陈香丽, 王连才, 郭建民, 等. 血液病房病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(2): 418-420.

[5] Rhomberg RP, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection program: a 10-year experience in the United States (1999 - 2008) [J]. Diag Microbiol Infect Dis, 2009, 65(4): 414-426.

[6] Delgado-Valverde M, Sojo-Dorado J, Pascual A, et al. Clinical management of infections caused by multidrug-resistant Enterobacteriaceae [J]. Ther Adv Infect Dis, 2013, 1(2): 49-69.

[7] Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update [J]. Clin Microbiol Rev, 2005, 18(4): 657-686.

[8] 余月芳, 沈巨信. 2004~2008 年呼吸内科住院患者医院感染分析及防治对策 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(19): 2921-2922.

(收稿日期: 2015-05-04 修回日期: 2015-09-25)