

• 论 著 •

ICU 导管相关性血流感染的病原菌分布与耐药情况分析^{*}徐启峰,董 剑[△],杨 静,谢锐奇,潘莉娟,欧国平,张 波

(重庆市大足区人民医院检验科 402360)

摘要:目的 评估重症监护病房(ICU)导管相关性血流感染的病原菌分布及耐药情况,为临床诊治提供依据。方法 对 414 例 ICU 内疑似导管相关性菌血症(CRBSI)患者导管尖及配套外周静脉血液标本进行细菌培养、生化鉴定及药敏检测并分析结果。结果 确诊为 CRBSI 阳性标本 60 例,分离病原菌 60 株,革兰阳性菌占 20.00%(12/60)、革兰阴性菌占 75.00%(45/60),真菌占 5.00%(3/60)。革兰阳性菌主要为葡萄球菌,对替加环素、万古霉素和利奈唑胺的耐药率均为 0.00%;对氨苄西林、苯唑西林和阿莫西林/克拉维酸耐药率超过 75.00%;革兰阴性菌主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌,其中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对氨曲南耐药率最高,对亚胺培南和美罗培南最低,鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物均表现出不同程度耐药性。结论 该院 ICU 导管相关性血流感染病原菌以革兰阴性菌为主,存在真菌感染,抗菌药物耐药率较高,临床应加强导管监测,准确合理应用抗菌药物。

关键词:重症监护病房; 导管相关性血流感染; 病原菌; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.003 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)10-1368-04

The investigation of pathogens distribution and drug resistance of ICU patients with catheter related bloodstream infection^{*}XU Qifeng, DONG Jian[△], YANG Jing, XIE Niqui, PAN Lijuan, OU Guoping, ZHANG Bo

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Dazu District, Chongqing 402360, China)

Abstract: Objective To evaluate the bacterial distribution and drug resistance of intensive care unit (ICU) patients with catheter related bloodstream infection (CRBSI) in our hospital, and to provide bases for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A total of 414 samples of catheter tip with corresponding peripheral venous blood obtained from suspected CRBSI cases were cultured, and then the isolated pathogenic bacteria were carried out with biochemical identification and susceptibility test. **Results** Totally 60 cases were diagnosed as CRBSI in 414 samples. From the positive samples, 60 stains of pathogenic bacteria were isolated, including 12 stains of gram-positive bacteria (20.00%), 45 stains of gram-negative bacteria (75.00%) and 3 stains of fungi (5.00%). The main pathogen of gram-positive bacteria were *Staphylococcus*, and the resistant rates of them to tigecycline, vancomycin and linezolid were 0.00%. While resistant rates to ampicillin, oxacillin and amoxicillin/clavulanate were above 75.00%. In the main pathogens isolated from gram-negative bacteria, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were resistant to aztreonam and highly sensitive to imipenem and meropenem, and the *Acinetobacter Bauman* was resistant to all antibiotics. **Conclusion** The main pathogenic bacteria of CRBSI in ICU of the hospital are mainly gram-negative bacteria, fungi bloodstream infection exists simultaneously. The high prevalence of antimicrobial resistance reminds us that catheter monitoring should be strengthened and antibiotic should be applied reasonably.

Key words: intensive care unit; catheter related bloodstream infection; pathogenic bacteria; drug resistance

自 1929 年 Forssman 将中心静脉置管的概念引入临床后,经过 60 多年的发展,深静脉导管已广泛应用于临床工作中,它们在患者抢救及术后恢复中均发挥了非常重要的作用^[1]。随着使用率逐年递增,导管相关性菌血症(CRBSI)的发病率也逐渐升高,并已成为危重患者晚期死亡的主要原因之一。本文对本院重症监护病房(ICU)送检的深静脉导管及血液标本进行回顾性调查,对确诊为 CRBSI 的标本分析其病原菌分布及其耐药谱,为临床合理使用抗菌药物提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2015 年 12 月本院 ICU 深静脉导管尖标本和配套外周静脉血液细菌培养标本共 414 例,其中男 282 例,女 132 例。纳入标准:(1)患者在插管期间或拔管 48 h 内出现菌血症或真菌血症;(2)体温 $>38.0^{\circ}\text{C}$,有寒战、低血压的症状;(3)排除其他已明确的感染源。

1.2 仪器试剂 BacT/Alert-120 型全自动血培养仪及配套血培养瓶、VITEK2 COMPACT 微生物分析系统及配套细菌鉴定卡、哥伦比亚血平板、巧克力平板、麦康凯平板及沙堡罗平板均为法国梅里埃公司产品,K-B 法药敏纸片为英国 Oxoid 产品。

1.3 质控菌株 大肠埃希菌(ATCC 25922)、肺炎克雷伯菌(ATCC 700603)和金黄色葡萄球菌(ATCC 25923),均由国家卫生和计划生育委员会临床检验中心提供。

1.4 方法

1.4.1 标本采集 疑似 CRBSI 患者有两种处理方式:(1)保留导管,同时抽取外周静脉血液和经导管接口血液标本进行培养,2 份血液标本采集时间不超过 5 min,在培养结果回报之前,可在严密监视下继续使用导管,若培养结果证实或不能排除 CRBSI,则立即拔出导管并将导管尖端 5 cm 送检。(2)不保

^{*} 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会基金资助项目(20143065)。

作者简介:徐启峰,男,技师,主要从事免疫和微生物检验方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:dongyjian@163.com。

留导管,取导管尖与两套采集自不同部位的外周静脉血液送检。

1.4.2 细菌培养、鉴定及药敏试验 导管尖标本:对 5 cm 长的导管尖标本进行平皿滚动法半定量培养,如细菌数量 ≥ 15 cfu/mL,则需对该细菌进行生化鉴定和药敏试验。血液标本:将注入血液标本的培养瓶置 BacT/Alert-120 型血培养仪培养增菌,记录报阳血液标本报阳时间并转种哥伦比亚血平板、流感嗜血杆菌巧克力平板、麦康凯平板及沙堡罗平板,分离纯培养。所得病原菌经 VITEK2 COMPACT 微生物分析系统进行鉴定和药敏试验,操作过程严格按照《全国临床检验操作规程》(第三版)进行。对分析系统提示药敏检测结果需要复核的,采用 K-B 法进行试验。

1.4.3 CRBSI 诊断标准 参照美国感染病学会(IDSA)指南^[2],至少满足以下标准的其中一条者诊断为 CRBSI:(1)至少 1 份外周静脉血液培养与导管尖端血液培养出同种微生物;(2)经导管接口留取血液标本和外周静脉血液标本培养均阳性,且导管接口血液标本培养出的细菌数量是外周静脉血液标本数量的 3 倍或 3 倍以上;(3)导管接口血液标本报阳时间较外周静脉血液标本报阳时间至少提前 2 h。

1.5 统计学处理 采用世界卫生组织推荐的 WHONET5.6 软件进行统计分析。

2 结 果

2.1 CRBSI 阳性分离结果及病原菌构成 排除污染和非 ICU 感染获得者,414 例疑似 CRBSI 标本共检出 60 例阳性,阳性率 14.49%(60/414)。各种病原菌的检出株数及构成比结果见表 1。

2.2 常见革兰阳性菌耐药性 12 株革兰阳性菌对替加环素、

万古霉素和利奈唑胺的耐药率均为 0.00%;其中 9 株葡萄球菌(75.00%)对氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸耐药率最高,3 株肠球菌(25.00%)对庆大霉素、红霉素耐药率最高,均达 100.00%;对其他常用抗菌药物均有不同程度耐药,见表 2。

表 1 CRBSI 分离的病原菌分布构成比(%)

病原菌	检出株数(n)	构成比(%)
革兰阳性菌	12	20.00
表皮葡萄球菌	4	6.67
金黄色葡萄球菌	3	5.00
溶血性葡萄球菌	2	3.33
屎肠球菌	2	3.33
粪肠球菌	1	1.67
革兰阴性菌	45	75.00
肺炎克雷伯菌	14	23.33
大肠埃希菌	12	20.00
鲍曼不动杆菌	8	13.33
粘质沙雷菌	3	5.00
铜绿假单胞菌	3	5.00
奇异变形杆菌	2	3.33
嗜水/豚鼠气单胞菌	2	3.33
脑膜败血性黄杆菌	1	1.67
真菌	3	5.00
白色念珠菌	2	3.33
近平滑念珠菌	1	1.67
合计	60	100.00

表 2 革兰阳性菌耐药性分析[n(%)]

抗菌药物	表皮葡萄球菌(n=4)	金黄色葡萄球菌(n=3)	溶血性葡萄球菌(n=2)	屎肠球菌(n=2)	粪肠球菌(n=1)
氨苄西林	4(100.00)	3(100.00)	2(100.00)	2(100.00)	0(0.00)
阿莫西林/克拉维酸	4(100.00)	3(100.00)	2(100.00)	—	—
复方磺胺甲噁唑	3(75.00)	2(66.67)	1(50.00)	—	—
替加环素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
苯唑西林	3(75.00)	3(100.00)	2(100.00)	—	—
庆大霉素	2(50.00)	3(100.00)	1(50.00)	2(100.00)	1(100.00)
左氧氟沙星	2(50.00)	1(33.33)	1(50.00)	2(100.00)	0(0.00)
红霉素	3(75.00)	1(33.33)	2(100.00)	2(100.00)	1(100.00)
万古霉素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
利奈唑胺	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
奎奴普汀/达福普汀	1(25.00)	1(33.33)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)
利福平	3(75.00)	2(66.67)	0(0.00)	—	—

注:—表示该项无数据。

表 3 主要革兰阴性杆菌耐药性分析[n(%)]

抗菌药物	肺炎克雷伯菌(n=14)	大肠埃希菌(n=12)	鲍曼不动杆菌(n=8)	粘质沙雷菌(n=3)	脑膜败血性黄杆菌(n=1)
复方磺胺甲噁唑	6(42.86)	5(41.67)	5(62.50)	1(33.33)	0(0.00)
头孢曲松	5(35.71)	5(41.67)	8(100.00)	2(66.67)	0(0.00)
氨曲南	7(50.00)	6(50.00)	6(75.00)	1(33.33)	0(0.00)
庆大霉素	6(42.86)	5(41.67)	5(62.50)	0(0.00)	0(0.00)

续表 3 主要革兰阴性杆菌耐药性分析[n(%)]

抗菌药物	肺炎克雷伯菌(n=14)	大肠埃希菌(n=12)	鲍曼不动杆菌(n=8)	粘质沙雷菌(n=3)	脑膜败血性黄杆菌(n=1)
环丙沙星	4(28.57)	2(16.67)	3(37.50)	0(0.00)	0(0.00)
头孢他啶	5(35.71)	4(33.33)	4(50.00)	1(33.33)	0(0.00)
呋喃妥因	2(14.28)	2(16.67)	4(50.00)	3(100.00)	1(100.00)
头孢吡肟	5(35.71)	3(25.00)	4(50.00)	0(0.00)	0(0.00)
妥布霉素	3(21.43)	2(16.67)	3(37.50)	0(0.00)	0(0.00)
阿米卡星	2(14.28)	1(8.33)	3(37.50)	0(0.00)	0(0.00)
亚胺培南	0(0.00)	0(0.00)	5(62.50)	2(66.67)	1(100.00)
美罗培南	0(0.00)	0(0.00)	4(50.00)	2(66.67)	1(100.00)

2.3 常见革兰阴性菌耐药性 38 株革兰阴性菌中,肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对复方磺胺甲噁唑、氨曲南和庆大霉素耐药性超过 40%,对亚胺培南、美罗培南未发现耐药株;8 株鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物均表现出耐药性(37.50%~100.00%);3 株粘质沙雷菌对庆大霉素、环丙沙星、头孢吡肟、妥布霉素、阿米卡星比较敏感,耐药率均为 0.00%,对其他抗菌药物的耐药率为 33.33%~100.00%;1 株脑膜败血性黄杆菌仅对呋喃妥因、亚胺培南、美罗培南耐药,见表 3。本次检出的 3 株真菌中有 2 株对氟康唑耐药。

3 讨 论

深静脉导管已广泛应用于输液、输血、药物治疗、营养支持及血液透析等多项医疗活动,操作简单、安全、导管留置时间长、避免重复穿刺等优点使其备受青睐。但是,随着深静脉导管使用率逐年递增,CRBSI 的发病率也逐渐升高,由此引发的病死率达 30%~54%^[3]。因此,了解 ICU 内 CRBSI 的发病情况 & 病原菌的构成和耐药性,能够减少耐药菌的产生,指导临床合理使用抗菌药物,降低病死率^[4]。

本文对本院 ICU 2013—2015 年 CRBSI 数据进行统计分析,共计 414 例疑似 CRBSI 患者深静脉导管标本纳入本次研究,检出阳性标本 60 例,阳性率 14.49%,高于李骏等^[5]的研究结果,也高于先前文献^[6-7]报道的 7%~10%,其原因可能在于纳入研究范围的标本选择不一致,本文将 ICU 中的疑似 CRBSI 患者纳入研究范畴,其纳入标准包括:(1)患者在插管期间或拔管 48 h 内出现菌血症或真菌血症;(2)体温>38.0℃,有寒战、低血压的症状等,使 CRBSI 的检出范围进一步缩小,导致了 CRBSI 阳性率高于先前报道中的研究结果。

在检出的 60 例阳性标本中共分离出 60 株病原菌,其中包括 12 株(20.00%)革兰阳性菌、45 株(75.00%)革兰阴性菌和 3 株(5.00%)真菌。文献^[8-10]报道显示,CRBSI 最常见的病原菌是革兰阳性菌,其中又以凝固酶阴性葡萄球菌为主,但本次研究中 CRBSI 致病菌却以革兰阴性菌为主,可能是因为研究对象为在 ICU 住院时间较长的危重患者,而这些患者本身较易感染多重耐药革兰阴性菌,且研究表明绝大多数 CRBSI 起源于革兰阴性菌感染^[11-12]。另有研究表明 CRBSI 随时间推移,在不同地区、医院有不同的病原种类,导致患者感染病原菌种类显著差异^[13]。

革兰阴性菌主要为肠杆菌科的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌,另外,鲍曼不动杆菌也占有相当比例,均为医院感染的常见致病菌。肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对亚胺培南、美罗培南等碳青霉烯类最敏感,耐药率为 0.00%,其次为阿米卡星、呋喃妥因,耐药率为 8.33%~16.67%;对头孢他啶、庆大霉素、氨

曲南、头孢曲松、复方磺胺甲噁唑等耐药率超过 30.00%,提示碳青霉烯类药物作为首选治疗药物,同时避免使用不敏感抗菌药物。分离的 8 株鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类的耐药率超过 50.00%,对于其他广谱类抗菌药物也表现出不同的耐药性(37.50%~100.00%)。临床上用于抗耐药鲍曼不动杆菌感染的药物较少,成为目前抗感染治疗的严峻挑战,可经验性选择用含舒巴坦制剂,如头孢哌酮/舒巴坦等^[10]。

本研究分离出 1 例脑膜败血性黄杆菌,它是一种非发酵的革兰阴性杆菌,广泛存在于医院环境中。当患者滥用广谱抗菌药物或免疫力低下或接受各种侵袭性操作时,容易遭受脑膜败血性黄杆菌感染,引起肺炎、亚急性性心内膜炎、脑膜炎、败血症等,尤以肺炎居多^[14]。本文所涉及为脑膜败血性黄杆菌引发的败血症,患者因多发性脑梗死转入本院,同时伴有 2 型糖尿病、高血压、肺部感染和消化道出血多种基础病,转院前已长期使用亚胺培南等广谱抗菌药物,入院后又行气管切开术,免疫功能受到一定损伤,易受脑膜败血性黄杆菌感染。本次研究中,该细菌对头孢曲松、氨曲南、庆大霉素、头孢他啶、头孢吡肟、妥布霉素、阿米卡星、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑敏感,临床联用左氧氟沙星与头孢唑肟钠,治疗效果好。该细菌感染后病死率高,因此正确选用药物、增强患者免疫力可减少病死率。

革兰阳性病原菌以葡萄球菌为主,葡萄球菌属是医院交叉感染的重要来源,插管患者皮肤表面的葡萄球菌经穿刺点沿导管表面入侵,并通过导管尖端导致感染,从而引起 CRBSI。本次研究结果显示,葡萄球菌对氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸、苯唑西林的耐药性较高,肠球菌对庆大霉素、红霉素耐药率最高;所有革兰阳性病原菌对替加环素、万古霉素及利奈唑胺非常敏感,暂未发现耐药菌株。对于经验性治疗 CRBSI 的首选药物,IDSA 指南不推荐利奈唑胺^[2],而对于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌所致持续性菌血症或万古霉素治疗失败的患者可选用利奈唑胺^[15]。

本组资料中还检测出 3 株(5.00%)真菌感染,包括 2 株白色念珠菌、1 株近平滑念珠菌,且其中有 2 株对氟康唑耐药。近年来,在 CRBSI 标本中检出真菌的概率呈增加趋势,且侵袭性念珠菌的感染发展迅速,病死率达 40%~70%^[10-16]。因此,临床上对于念珠菌导致的 CRBSI 应给予高度重视,建议立即拔除导管,进行持续的抗真菌治疗,以降低病死率。

综上所述,CRBSI 形势异常严峻,多重耐药菌株也逐年增多。因此,临床医务人员应掌握广谱抗菌药物的合理使用方法、尽量避免导管留置时间过长,同时依据微生物药敏试验结果合理用药,减少 CRBSI 发病率。

参考文献

[1] Sette P, Dorizzi RM, Azzini AM. Vascular access: an historical perspective from Sir William Harvey to the 1956 Nobel prize to Andre F. Courmand, Werner Forssmann, and Dickinson W. Richards[J]. J Vasc Access, 2012, 13(2):137-144.

[2] Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular Catheter-Related infection; 2009 update by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(1):1-45.

[3] Pourakbari B, 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):120-125.

[4] Shah H, Bosch W, Thompson KM, et al. Intravascular catheter-related bloodstream infection[J]. Neurohospitalist, 2013, 3(3):144-151.

[5] 李骏, 张久之, 万献尧. ICU 内中心静脉导管相关性血流感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(1):41-44.

[6] Fluit AC, Schmitz FJ, Verhoef J, et al. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001, 20(3):188-191.

[7] Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units[J]. Clin Chest Med, 1999, 20(2):303-316.

[8] Al Wohoush I, Cairo J, Rangaraj G, et al. Comparing quantitative culture of a blood sample obtained through the catheter with differential time to positivity in establishing a diagnosis of catheter-related bloodstream infection[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31(10):1089-1091.

[9] David A, Risitano DC, Mazzeo G, et al. Central venous catheters and infections[J]. Minerva Anesthesiol, 2005, 71(9):561-564.

[10] 殷潇娴, 王玉月, 史伟峰. 导管相关性血流感染的病原菌分布及细菌耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(14):1826-1828.

[11] Tsangaris I, Plachouras D, Kavatha D, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay[J]. BMC Infect Dis, 2009, 9(1):213.

[12] Estenssoro E, Reina R, Canales HS, et al. The distinct clinical profile of chronically critically ill patients: a cohort study[J]. Crit Care, 2006, 10(3):R89.

[13] 张旭辉, 刘世明, 吴晓峰, 等. 心血管内科住院患者医院感染病原菌及感染危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(1):70-72.

[14] 王珂, 王伟. 心外科 ICU 脑膜败血性黄杆菌致呼吸机相关性肺炎危险因素及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(1):36-38.

[15] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children; executive summary[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3):285-292.

[16] 黄磊, 赵令玺, 蔡文训, 等. 重症监护病房导管相关性真菌感染危险因素研究[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(8):715-716.

(收稿日期:2017-01-05 修回日期:2017-02-22)

(上接第 1367 页)

Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2013, 381(9882):1987-2015.

[3] 楼敏. 缺血性卒中患者的溶栓治疗:问题和对策[J]. 浙江大学学报(医学版), 2014, 43(1):1-6.

[4] Jiang B, Wang WZ, Chen H, et al. Incidence and trends of stroke and its subtypes in China; results from three large cities[J]. Stroke, 2006, 37(1):63-68.

[5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4):246-257.

[6] Hao ZL, Liu M, Counsell C, et al. Fibrinogen depleting agents for acute ischaemic stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 14(3):CD000091.

[7] Lindley I, Wardlaw JM, Sandercock PA, et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2004, 13(6):235-246.

[8] 付爱真. 脑梗死出血性转化相关危险因素 Logistic 回归分析及风险模型[D]. 太原:山西医科大学, 2010.

[9] Lei CY, Wu B, Liu M, et al. Asymptomatic hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: is it clinically innocuous? [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(10):2767-2772.

[10] Kim BJ, Lee SH, Ryu WS, et al. Low level of low-density lipoprotein cholesterol increases hemorrhagic transformation in large artery atherothrombosis but not in cardioembolism[J]. Stroke, 2009, 40(5):1627-1632.

[11] 万锦平, 张圣, 刘克勤, 等. 急性缺血性卒中患者静脉溶栓后不同部位出血转化的危险因素及预后分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2014, 43(1):36-42.

(收稿日期:2016-12-27 修回日期:2017-01-25)