

中医院血液科血流感染病原菌分布及耐药分析*

赵妍^{1,3}, 杨柳^{1,3}, 王小琴^{2,3△}(1. 湖北省中医院检验科, 武汉 430074; 2. 湖北省中医院肾病科, 武汉 430074;
3. 湖北省中医药研究院, 武汉 430074)

[摘要] **目的** 了解中医院血液病患者血流感染的临床特点、病原菌分布和耐药情况, 为临床抗感染治疗提供依据。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 12 月湖北省中医院血液科发生血流感染患者的临床资料, 包括原发疾病、病原菌种类及对常用抗菌药物的耐药情况等。**结果** 送检血培养标本共 801 份, 分离出病原菌 220 株, 其中革兰阳性菌 46 株(20.91%), 主要为金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌和肠球菌, 革兰阴性菌 172 株(78.18%), 主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌, 真菌 2 株(0.91%), 为白色念珠菌。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的敏感率均为 100.00%; 主要革兰阳性菌对万古霉素、替考拉宁的敏感率达到 100.00%, 白色念珠菌对 5-氟胞嘧啶 100.00% 敏感, 24 株金黄色葡萄球菌中检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 6 株, 12 株凝固酶阴性葡萄球菌中耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌检出率为 50.00%。**结论** 湖北省中医院血液病住院患者血流感染病原菌中, 革兰阴性菌所占比例较高, 且对多种抗菌药物不同程度耐药。

[关键词] 血液病; 血流感染; 耐药性; 中医药**[中图分类号]** R446.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)06-0905-05

Analysis on distribution and drug resistance of bloodstream infection pathogens in hematology department of traditional Chinese medicine hospital*

ZHAO Yan^{1,3}, YANG Liu^{1,3}, WANG Xiaoqin^{2,3△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430074, China; 2. Department of Nephrology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430074, China; 3. Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430074, China)

[Abstract] **Objective** To understand the clinical characteristics, pathogen distribution and drug resistance of bloodstream infection in the patients with hematological diseases in the Chinese medicine hospital to provide a basis for clinical anti-infective treatment. **Methods** The clinical data of the patients with bloodstream infection in the hematology department of this hospital from January 2016 to December 2018 were retrospectively analyzed, including primary diseases, pathogen species and resistance to commonly used antibacterial drugs. **Results** A total of 801 cases of blood culture were submitted and 220 strains of pathogens were isolated, including 46 strains of Gram-positive bacteria (20.91%), mainly *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococcus and enterococci; and 172 strains of Gram-negative bacteria (78.18%), mainly *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*; 2 strains of fungi (0.91%), which were *Candida albicans*. The sensitivity of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to carbapenem antibiotics was 100.00%. The sensitivity of the main Gram-positive bacteria to vancomycin and teicoplanin reached 100.00%. *Candida albicans* was 100.00% sensitive to 5-fluorocytosine. Six strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* were detected in 24 strains of *Staphylococcus aureus*, and the detection rate of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in 12 strains of coagulase-negative staphylococci was 50.00%. **Conclusion** Among the pathogens of bloodstream infections in hospitalized patients with blood diseases in the Traditional Chinese Medicine Hospitals, Gram-negative bacteria account for a high proportion and are resistant to multiple antibacterial drugs in various extents.

[Key words] blood disease; bloodstream infection; drug resistance; traditional Chinese medicine

血液病患者由于免疫缺陷、内源性菌群的改变等多种感染危险因素及治疗过程中导管和化疗改变皮肤和肠道的屏障而加剧感染风险^[1]。血流感染(bloodstream infection,BSI)是指病原微生物入侵血液循环和在体内繁殖^[2]。血液科是医院获得性 BSI 的主要部门^[3]。目前,血液无菌培养仍是血液病患者病原体感染早期诊断的唯一有效方法^[4]。近来的一些研究表明,中医药、中西医结合在抗感染治疗中具有独特优势,了解中医院血液科 BSI 的流行病学特征,有利于中医院利用自身特点有效防控和治疗 BSI,并改善患者预后^[5-8]。本研究回顾性分析 BSI 患者的临床特点及微生物分布、耐药情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为湖北省中医院 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日血液病科 BSI 住院患者,排除临床数据不完整和缺失的患者。BSI 的诊断基于 2001 年医院感染诊断标准^[9]。

1.2 方法

使用 BACT/ALERT 3D 血培养检测系统和配套培养瓶;使用 VITEK-Compact 系统和药敏卡;K-B 纸扩散法或微量最小抑制浓度(MIC)法作为细菌鉴定补充方法,药敏纸片购自英国 Oxodi 公司。药敏结果解释依据美国临床实验室标准协会(CLSI)2017 年标准。质控菌株:大肠杆菌 ATCC25922,金黄色葡萄球菌 ATCC29213,铜绿假单胞菌 ATCC27853,粪肠球

菌 ATCC29212,肺炎克雷伯菌 ATCC700603。

1.3 统计学处理

采用 WHONET5.6 软件对菌株分布,耐药、敏感率进行统计。

2 结果

2.1 患者资料

在 801 例患者中,骨髓增殖性肿瘤占 18.35%;骨髓增生异常综合征占 8.48%;急性髓系白血病占 10.49%;急性淋巴细胞白血病占 10.74%;淋巴瘤占 13.48%;慢性淋巴细胞白血病占 6.24%;多发性骨髓瘤占 9.74%;再生障碍性贫血占 4.00%;阵发性睡眠性血红蛋白尿占 0.50%;其他病例占 17.98%。

2.2 病原菌分布

801 例患者共培养出 220 株(27.47%)阳性菌株,其中革兰阳性菌 46 株(20.91%),主要为金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌和粪肠球菌(CNS);革兰阴性菌 172 株(78.18%),主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌;真菌 2 株(0.91%)。

2.3 细菌耐药情况

大肠埃希菌中检出产超广谱 β -内酰胺酶(ES-BLs)菌株共 22 株(33.33%);肺炎克雷伯菌中产 ES-BLs 菌株 12 株(42.86%)。金黄色葡萄球菌、CNS 中分别检出 25.00%、50.00%的耐甲氧西林菌株。未检测到耐万古霉素的金黄色葡萄球菌和肠球菌。白色念珠菌对 5-氟胞嘧啶 100.00%敏感,见表 1、2。

表 1 主要革兰阴性菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

抗菌药物	大肠埃希菌(n=66)		肺炎克雷伯菌(n=28)		鲍曼不动杆菌(n=26)		铜绿假单胞菌(n=14)	
	R	S	R	S	R	S	R	S
阿米卡星	0.00	100.00	21.43	78.57	15.38	84.62	14.29	85.71
氨苄西林	78.79	21.21	85.71	14.29	69.23	30.77	100.00	0.00
氨苄西林/舒巴坦	33.33	66.67	42.86	57.14	38.46	61.54	100.00	0.00
氨曲南	30.30	69.70	42.86	57.14	100.00	0.00	57.14	42.86
厄他培南	0.00	100.00	0.00	100.00	—	—	28.57	71.43
呋喃妥因	3.03	96.97	28.57	71.43	100.00	0.00	85.71	14.29
复方新诺明	39.39	60.61	42.86	57.14	61.54	38.46	14.29	85.71
环丙沙星	48.48	51.52	42.86	57.14	61.54	38.46	100.00	0.00
哌拉西林/他唑巴坦	—	—	—	—	—	—	14.29	85.71
庆大霉素	24.24	75.76	35.71	64.29	38.46	61.54	14.29	85.71
头孢吡肟	9.09	90.91	21.43	78.57	53.85	46.15	14.29	85.71
头孢曲松	51.52	48.48	42.86	57.14	100.00	0.00	100.00	0.00
头孢他啶	12.12	87.88	28.57	71.43	61.54	38.46	71.43	28.57
头孢替坦	0.00	100.00	21.43	78.57	100.00	0.00	100.00	0.00
头孢唑啉	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00

续表 1 主要革兰阴性菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

抗菌药物	大肠埃希菌(n=66)		肺炎克雷伯菌(n=28)		鲍曼不动杆菌(n=26)		铜绿假单胞菌(n=14)	
	R	S	R	S	R	S	R	S
妥布霉素	3.03	96.97	28.57	71.43	38.46	61.54	14.29	85.71
亚胺培南	0.00	100.00	21.43	78.57	53.85	46.15	14.29	85.71
左旋氧氟沙星	42.42	57.58	42.86	57.14	61.54	38.46	14.29	85.71

—:未做此项检测;R:耐药;S:敏感。

表 2 主要革兰阳性菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(n=24)		凝固酶阴性葡萄球菌(n=12)		粪肠球菌(n=8)	
	R	S	R	S	R	S
苯唑西林	25.00	75.00	50.00	50.00	—	—
呋喃妥因	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00
复方新诺明	8.33	91.67	75.00	25.00	—	—
红霉素	50.00	50.00	100.00	0.00	62.50	37.50
环丙沙星	4.17	95.83	50.00	50.00	25.00	75.00
克林霉素	25.00	75.00	—	—	87.50	12.50
奎奴普丁/达福普汀	0.00	100.00	0.00	100.00	75.00	25.00
利福平	4.17	95.83	8.33	91.67	—	—
利奈唑胺	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00
莫西沙星	0.00	100.00	0.00	100.00	25.00	75.00
青霉素 G	100.00	0.00	100.00	0.00	20.00	80.00
庆大霉素	12.50	87.50	4.17	95.83	37.50	62.50
四环素	8.33	91.67	50.00	50.00	87.50	12.50
替考拉宁	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00
万古霉素	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00
左旋氧氟沙星	8.33	91.67	25.00	75.00	25.00	75.00

—:未做此项检测;R:耐药;S:敏感。

3 讨 论

感染是血液病患者的主要并发症和死亡原因^[10], 绝大部分的血液病可导致中性粒细胞减少^[11]。有研究表明治疗相关胃肠道黏膜炎、中心静脉置管、近期暴露于广谱抗菌药物和粒细胞缺乏持续时间大于 1 周是导致血液病患者感染发热的高危因素^[12]。化疗容易导致恶性血液病患者免疫稳态失衡, 增加患者的感染风险^[13-14]。中医血液病的诊断和治疗有其自身的特点和规律^[15], 中医对血液病的辩证治疗效果明显^[16], 中西医结合治疗血液病也在实践中起着积极的作用^[17-18]。中医理论亦认为血液病患者机体免疫及防御功能减退, 容易出现难以控制的反复感染和发热, 且中医已在血液病发热的治疗上有广泛的应用^[19]。

本研究样本来自接受中西医结合治疗和护理的中医院血液科患者的血培养阳性菌株。金黄色葡萄球菌、CNS 和粪肠球菌为主要革兰阳性菌, 分布情况

与张慧冠等^[20]的报道类似。CNS 是人体皮肤正常菌群, 本身毒力较低, 但越来越多地引起有临床意义的血行感染及其他部位感染。免疫功能受损是 CNS 感染的危险因素之一, 而血液病患者更容易出现免疫功能受损。此外有研究报道采样操作不规范和侵袭性操作的增加, 容易出现 CNS 污染导致的血培养假阳性^[21]。中医院医务人员的教育背景、中医诊疗操作等特殊因素易造成医源性感染^[22]。因此发现该菌株阳性应及时与临床医生沟通, 以确定是否为致病菌, 同时要严格推行双侧双套血培养送检以降低假阳性率^[23]。同金黄色葡萄球菌中一样, *mecA* 基因编码一种低亲和力的青霉素结合蛋白 2a, 介导 CNS 对甲氧西林或苯唑西林的耐药性^[24], 对耐药菌株感染导致的菌血症, 经验性治疗药物的选择通常是万古霉素。主要革兰阳性菌对万古霉素和替考拉宁的敏感性为 100.00%。检出耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌和 CNS 的比率分别为 25.00% 和 50.00%。

本研究中革兰阴性菌 172 株 (78.18%), 高于 CHINET 中国细菌耐药监测网 2017—2018 上半年平均水平。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌中产 ESBLs 菌株分别占 33.33% 和 42.86%。ESBLs 是一类可以水解氧氨基- β 内酰胺类和单酰环类抗菌药物的 β 内酰胺酶^[25]。随着产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌感染近年来逐渐增多, 选用含碳青霉烯类抗菌药物的方案被认为是最佳治疗方式之一^[26], 本研究中二者对于碳青霉烯类抗菌药物厄他培南敏感率均为 100.00%。另外, 大肠埃希菌对氨基糖苷类抗菌药物阿米卡星、妥布霉素的敏感率为 100.00% 和 96.97%。鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率分别为 53.85% 和 14.29%, 低于 MOHNARIN 2017 年监测数据。多重耐药肺炎克雷伯菌的出现, 与其特有的毒力因素有关, 能在不引起注意的情况下加速传递耐药基因而迅速扩散^[27]。有文献报道多重耐药性肺炎克雷伯菌引起的血流感染, 联合使用抗菌药物的治疗方案可以提高患者的生存率^[28]。对耐药率较高的鲍曼不动杆菌的治疗, 单药治疗往往是不够的, 合理的做法是将广谱头孢菌素、 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂组合物或碳青霉烯之一与氟喹诺酮类、氨基糖苷或多黏菌素联合来使用。针对革兰阴性菌菌血症的治疗, 新近的研究发现, 对于无并发症的肠杆菌科菌血症, 接受 6~10 d 短程抗菌药物治疗的患者与接受更长疗程治疗的患者相比, 后期存活风险相似^[29]。并且也有利于缩短革兰阴性菌菌血症抗菌药物治疗时间, 有利于延缓细菌发生耐药的报道^[30]。但是目前关于革兰阴性菌菌血症可在抗菌药物治疗 7 d 后停止用药的研究结论, 只限于无不能控制的感染源、血流动力学稳定、非粒细胞缺乏的革兰阴性菌菌血症患者^[30]。而对于血液科患者, 有相当一部分长期处于粒细胞缺乏状态, 因此针对这部分患者的抗感染治疗还应结合病情和耐药结果制订个性化的治疗和用药方案。

综上所述, 本研究中医院血液科患者血流感染病原菌分布与综合医院类似, 分离的革兰阴性菌所占比例较高, 对多种抗菌药物不同程度耐药。部分菌株耐药率低于本地区或全国水平, 可能跟本院对抗菌药物有效的分级管理有关^[31], 也可能与中医药在血液病抗感染治疗中的应用降低了部分抗菌药物的使用比例和时间, 从而减少了耐药发生有关。血液病患者的耐药性反映了医疗环境中的整体情况, 因此充分的感染控制措施仍然非常重要, 尤其应加强抗菌药物管理^[32]。具体到抗菌药物治疗方案的选择, 应充分考虑 (1) 部门/单位流行病学; (2) 患者细菌耐药的危

险因素; (3) 临床过程的危险因素。同时对于血液病患者特别是恶性血液病患者有效的隔离、清洁、护理等, 在感染的防控中也具有重要的意义。抗感染治疗中联合中医药疗法, 是中医院的常用治疗措施, 且中医药和中西医结合治疗在抗感染中具有独特优势。因此, 充分发挥中医药在抗感染治疗中的作用, 探索更多有效的联合治疗方案, 也将有利于中医院血液科患者血流感染的预防和治疗, 同时也有利于延缓细菌耐药的发生发展。

参考文献

- [1] SANMARTIN N. An 8-year survey of strains identified in blood cultures in a clinical haematology unit [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 20 (1): 7-12.
- [2] 凌利芬, 陆学东, 汤一苇. 血流感染的实验室诊断进展研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28 (14): 2234-2240.
- [3] 王芳, 赵静雅, 涂显春, 等. 医院获得性血流感染的流行病学研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(14): 3039-3041.
- [4] 张磊, 鲁怀伟, 刘会兰, 等. 2010—2014 年血液病患者细菌感染的微生物学及临床特点分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5): 383.
- [5] 刘志远, 袁玉亮, 赵娟, 等. 中药抗细菌性感染的研究策略及评价 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(24): 2991-2995.
- [6] 吴整军. 中医药抗感染治疗的探讨 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2004, 14(11): 1296-1297.
- [7] 杨沛群, 陈朝俊, 毕小丽, 等. 益气健脾化痰法治疗脑梗死后多重耐药铜绿假单胞菌肺部感染的临床观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(12): 1444-1445.
- [8] 冯雨薇, 刘黎明, 张建军. 中医药治疗感染性疾病源流考析及展望 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2018, 42(7): 590-594.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准 (试行) [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.
- [10] BLENNOW O, LJUNGMAN P. Infections in hematology patients [M]. Springer: Cham, 2018: 503-518.
- [11] 赵馨. 获得性中性粒细胞减少症的再认识 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2013, 36(6): 558-561.
- [12] 胡豫, 朱骏, 黄晓军, 等. 中国血液病患者中性粒

- 细胞缺乏伴发热的多中心、前瞻性流行病学研究[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(3): 177.
- [13] 林海燕, 黄乐听, 吕可超, 等. 恶性血液病患者医院内感染的部位分析与护理对策[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(6): 1141-1143.
- [14] 曹海武, 赵晓红, 陆时运, 等. 恶性血液病患者化疗后并发感染与机体免疫功能及肠道微生态的关系[J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(5): 456-459.
- [15] 刘凤霞, 张弘. 血液病的中医辨证研究进展[J]. 中国医药指南, 2011, 9(35): 299-301.
- [16] 吴逢选, 罗赞飞, 温晓文, 等. 从中医血液生成理论论血液病脏腑辨治[J]. 黑龙江中医药, 2014, 43(2): 12-13.
- [17] 张文曦, 朱欣佚, 奚肇庆, 等. 恶性血液病血栓栓塞与中医血瘀理论研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 8-11.
- [18] 时小明. 造血干细胞移植联合中医中药干预治疗恶性血液病 46 例的疗效分析[J]. 中医临床研究, 2018, 10(1): 61-62.
- [19] 苏凤哲, 张明顺. 论和法在血液病发热中的应用[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(6): 381-383.
- [20] 张慧冠, 林静. 不同年龄段血液病患者细菌感染的病原菌分布特点分析[J]. 浙江创伤外科, 2018, 23(1): 80-81.
- [21] 杨菲, 蔡成森, 张险峰, 等. 降钙素原鉴别血液科患者凝固酶阴性葡萄球菌血流感染与污染的临床价值[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(1): 48-52.
- [22] 徐世红. 中医诊疗工作中医院感染相关因素及护理对策[J]. 光明中医, 2017, 32(2): 298-299.
- [23] 胡玥, 张小倩, 李永伟. 河南省中医院血培养分离菌的分布及耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(4): 468-472.
- [24] RYFFEL C, TESCH W, BIRCH-MACHIN I, et al. Sequence comparison of *mecA* genes isolated from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*[J]. Gene, 1990, 94(1): 137-138.
- [25] BRADFORD P A. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat[J]. Clin Microbiol Rev, 2001, 14(4): 933-951.
- [26] 徐尧江. 产超广谱 β 内酰胺酶大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌磷霉素耐药机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [27] DUPRILOT M, DECRE D, GENEL N, et al. Diversity and functionality of plasmid-borne VagCD toxin-antitoxin systems of *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(5): 1320.
- [28] 查翔远, 蔡文婕, 宋有良. 肺炎克雷伯菌血流感染研究进展[J]. 安徽医药, 2018, 22(12): 2299-2303.
- [29] CHOTIPRASITSAKUL D, HAN J H, CONLEY A T, et al. Comparing the outcomes of adults with enterobacteriaceae bacteremia receiving short-course vs prolonged-course antibiotic therapy[J]. Clin Infect Dis, 2017, 4(Suppl 1): S31.
- [30] 杨启文, 周梦兰, 徐英春. 欧洲临床微生物和感染病大会 2018 精要概述[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(5): 474-478.
- [31] 彭丽, 倪维. 中医院金黄色葡萄球菌临床分布及耐药性变迁[J]. 中国医药导报, 2016, 13(23): 173-176.
- [32] BLENNOW O, LJUNGMAN P. The challenge of antibiotic resistance in haematology patients [J]. Br J Haematol, 2016, 172(4): 497-511.

(收稿日期: 2019-04-18 修回日期: 2019-12-02)