

肿瘤患者血流感染病原菌分布及耐药性分析

刘玲 郭利敏 郭珊 王俊杰
(新乡市中心医院, 新乡 453000)

摘要: **目的** 了解肿瘤患者血流感染病原菌的分布特点及耐药情况, 为临床医师经验性治疗与合理选用抗菌药物提供依据。**方法** 回顾性调查我院肿瘤科室2014年1月1日—2016年12月31日送检的血培养标本, 对分离出的病原菌分布及其耐药性进行分析。数据统计分析采用WHONET5.6软件。**结果** 2291份血培养标本中, 共分离出病原菌232株, 阳性率为10.1%。其中, 革兰阴性菌154株, 占所分离病原菌的66.4%, 主要为大肠埃希菌; 革兰阳性菌59株, 占所分离病原菌的25.4%, 主要为葡萄球菌属; 真菌19株, 占所分离病原菌的8.2%, 主要为白念珠菌和近平滑念珠菌。药敏结果提示革兰阴性菌主要对亚胺培南、美罗培南、阿米卡星和哌拉西林/三唑巴坦等敏感, 对氨苄西林、氨基糖苷类和头孢唑林等耐药率较高; 革兰阳性菌主要对万古霉素和利奈唑胺等高度敏感, 对青霉素、红霉素、克林霉素等耐药率较高; 真菌对两性霉素B、氟胞嘧啶及伏立康唑敏感, 对氟康唑的敏感性稍差。**结论** 我院肿瘤患者血流感染以革兰阴性菌为主, 临床医师应根据病原菌药敏结果合理选用抗菌药物, 降低肿瘤患者细菌耐药和真菌感染的机率, 从而有效预防和控制感染, 提高患者治愈率。

关键词: 肿瘤患者; 血流感染; 病原菌; 耐药性

中图分类号: R398, R978.1 **文献标志码:** A

Analysis on the pathogenic bacteria distribution and drug resistance of blood cultures of tumor patients

Liu Ling, Guo Li-min, Guo Shan and Wang Jun-jie
(Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000)

Abstract Objective To study the distribution of pathogenic bacteria and drug resistance of blood cultures of tumor patients and to provide the evidence for clinical therapy and rational application of antibiotics. **Methods** A retrospective analysis was performed on pathogenic bacteria of blood cultures of tumor patients from January 1st, 2014 to December 31st, 2016. Data analysis was performed using the WHONET 5.6 software. **Results** From these 2291 blood cultures, 232 species of bacterial strains were identified with a positive rate as 10.1%. Among the 232 strains, 154 strains were Gram-negative bacilli (GNB) which were mainly attributed to *Escherichia coli*, 59 strains were Gram-positive cocci (GPC) which were mainly attributed to *Staphylococcus* species, and 19 strains were fungi which were mainly attributed to *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*. According to drug sensitivity and resistance tests, GNB were sensitive to imipenem, meropenem, piperacillin-tazobactam and amikacin, but strongly resistant to ampicillin, aztreonam, cefazolin. GPC were sensitive to vancomycin and linezolid, but highly resistant against penicillin, clindamycin and erythromycin. Fungi were sensitive to amphotericin B, voriconazole and flucytosine, but less sensitive to fluconazole. **Conclusion** GNB comprised the majority of blood cultures of tumor patients. Rational use of antibiotics based on drug sensitivity tests would reduce drug resistance and fungi infections, and therefore, can effectively prevent and control infections.

Key words Tumor patients; Blood infection; Pathogenic bacteria; Drug resistance

收稿日期: 2017-10-26

作者简介: 刘玲, 女, 生于1983年, 硕士, 主管检验师, 研究方向为临床微生物, E-mail: liu_ling05@126.com

血流感染(BSI)是一种严重的全身感染性疾病,具有较高的发病率及病死率,为最常见的卫生保健相关感染之一^[1]。国内有关报道提示,近年来血流感染发病率呈逐年上升趋势。在住院患者中,肿瘤科和感染科患者血流感染的年发病率最高^[2-3]。肿瘤患者免疫力低下,加上近年来由于静脉导管留置、机械通气、肠外给药等侵入性设备及治疗的广泛应用,以及免疫抑制剂及大量抗菌药物的不合理使用,使病原菌侵入机体的机会增加,而患者一旦发生感染,病原菌极易入侵血液,进而发生血流感染。早期给予恰当的经验抗微生物治疗对降低患者的发病率和病死率至关重要,然而由于细菌耐药性日益严重,常可导致治疗失败^[4]。不仅给肿瘤的治疗带来困难,也成为肿瘤患者死亡的重要原因。为了了解肿瘤患者血流感染病原菌的分布及耐药情况,本研究对我院肿瘤科室2014年1月1日—2016年12月31日送检的血培养标本进行分析,进而为临床医师经验性治疗与合理选用抗菌药物提供参考依据,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集我院肿瘤科室2014年1月1日—2016年12月31日送检的血培养标本,剔除同一患者相同部位的重复菌株,共2291份血培养标本。

1.2 方法及仪器

血培养使用BD BACTEC FX全自动血培养仪及配套血培养瓶,分离菌株的鉴定和药敏试验使用的是BD Phoenix-100 全自动细菌鉴定/药敏检测系统及配套细菌鉴定和药敏复合板卡,真菌的鉴定和药敏使用的是科玛嘉显色培养基和BD Phoenix-100鉴定系统的YEAST ID真菌鉴定板卡以及法国梅里埃生物技术有限公司的ATB FUNGUS 3酵母样真菌药敏试剂盒。

1.3 质控菌株及药敏试验判读标准

质控菌株使用大肠埃希菌ATCC25922,铜绿假单胞菌ATCC27853,肺炎链球菌ATCC49619,金黄色葡萄球菌ATCC25923,金黄色葡萄球菌ATCC29213,粪肠球菌ATCC29212,白念珠菌ATB90029。按美国临床实验室标准化研究协会(CLSI)2016年标准判读药敏试验结果。超广谱β-内酰胺酶用仪器法检测。

1.4 数据统计分析

统计分析采用WHONET 5.6软件。

2 结果

2.1 血培养病原菌分布

从2291份血培养标本中,共分离出病原菌232株,阳性率10.1%。其中,革兰阴性菌154株,占有病原菌的66.4%,主要为大肠埃希菌(93株,占有病原菌的40.1%),其次为肺炎克雷伯菌,铜绿假单胞菌;革兰阳性菌59株,占有病原菌的25.4%,主要为凝固酶阴性葡萄球菌(26株,占有病原菌的11.2%),其次为金黄色葡萄球菌和链球菌属;真菌19株,占有病原菌的8.2%,主要为白念珠菌和近平滑念珠菌(表1)。

2.2 血培养病原菌科室分布

分离出的232株病原菌中肿瘤内科108例(血培养阳性率11.2%),肿瘤外科79例(血培养阳性率11.1%),均高于平均阳性率10.1%(表2)。

2.3 各病原菌对抗生素的耐药情况

革兰阴性菌以大肠埃希菌为主,对亚胺培南、美罗培南高度敏感,敏感率为100%,未发现耐碳青霉烯类药物菌株;对哌拉西林/三唑巴坦及阿米卡星的耐药率低,分别为7.5%和2.2%;对氨苄西林、哌拉西林、头孢唑林耐药率较高,均超过80%;对

表1 病原菌种类分布及构成比
Tab. 1 Distribution and constitute ratio of pathogenic bacteria which caused blood infections in tumor patients

病原菌	株数	构成比/%
革兰阴性菌	154	66.4
大肠埃希菌	93	40.1
肺炎克雷伯菌	25	10.8
铜绿假单胞菌	6	2.6
阴沟肠杆菌	6	2.6
产气肠杆菌	5	2.2
鲍曼不动杆菌	4	1.7
流感嗜血菌	3	1.3
其他革兰阴性菌	12	5.2
革兰阳性菌	59	25.4
金黄色葡萄球菌	16	6.9
凝固酶阴性葡萄球菌	26	11.2
肠球菌属	7	3.0
肺炎链球菌	4	1.7
其他链球菌	6	2.6
真菌	19	8.2
白念珠菌	8	3.4
近平滑念珠菌	6	2.6
热带念珠菌	3	1.3
光滑念珠菌	1	0.4
克柔念珠菌	1	0.4
合计	232	100.0

表2 病原菌种类科室分布及构成比

Tab. 2 Department distribution and constitute ratio of pathogenic bacteria causing blood infections in tumor patients

科室	送检例数	阳性例数	阳性检出率/%	革兰阴性菌/%	革兰阳性菌/%	真菌/%
肿瘤内科	965	108	11.2	59.3(64/108)	31.5(34/108)	9.3(10/108)
肿瘤外科	721	79	11.0	67.1(53/79)	24.1(19/79)	8.9(7/79)
妇科肿瘤科	413	33	8.0	84.8(28/33)	12.1(4/33)	3.0(1/33)
放疗科	192	12	6.3	75.0(9/12)	16.7(2/12)	8.3(1/12)
合计	2291	232	10.1	66.4(154/232)	25.4(59/232)	8.2(19/232)

注：肿瘤内科以化疗药物治疗为主；肿瘤外科以手术治疗为主；放疗科以放射治疗为主

左氧氟沙星、环丙沙星及复方磺胺甲噁唑的耐药率均在70%左右。其次为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌，对亚胺培南和美罗培南高度敏感，均未发现耐碳青霉烯类药物菌株。其中，产超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌检出率为74.2%，产超广谱 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌为24%，主要革兰阴性菌的耐药率见表3。

革兰阳性菌以葡萄球菌属为主，其次为链球菌和肠球菌，对万古霉素和利奈唑胺均高度敏感，敏感率为100%。未发现耐万古霉素菌株及耐利奈唑胺菌株。金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌对青霉素耐药率较高，分别为93.7%和96.2%；对苯唑西林的耐药率分别为12.5%和84.6%；对红霉素的耐药率分别为62.5%和92.3%；对环丙沙星的耐药率分别为

表3 革兰阴性菌对抗生素的耐药率

Tab. 3 Resistance rates of Gram-negative bacilli causing blood infections in tumor patients

抗菌药物	大肠埃希菌(n=93)		肺炎克雷伯菌(n=25)		铜绿假单胞菌(n=6)	
	耐药率/%	敏感率/%	耐药率/%	敏感率/%	耐药株	敏感株
亚胺培南	0	100	0	100	0	6
美罗培南	0	100	0	100	0	6
氨苄西林	93.5	4.3	-	-	-	-
哌拉西林	87.1	6.5	32.0	60.0	0	5
哌拉西林/三唑巴坦	7.5	86.0	4.0	96.0	0	6
头孢唑林	81.7	12.9	28.0	64.0	-	-
头孢他啶	44.1	50.5	0	100	0	6
头孢噻肟	72.0	25.8	24.0	76.0	-	-
头孢吡肟	46.2	45.2	20.0	80.0	0	6
左氧氟沙星	67.7	31.2	12.0	76.0	0	6
环丙沙星	68.8	29.0	12.0	76.0	0	6
阿米卡星	2.2	96.7	4.0	96.0	0	6
庆大霉素	52.7	47.3	16.0	84.0	0	6
复方磺胺甲噁唑	73.1	26.9	28.0	72.0	-	-

注：“-”代表固有耐药或未检测

12.5%和73.1%。肠球菌属细菌以屎肠球菌和粪肠球菌为主，屎肠球菌对抗菌药物的耐药率高于粪肠球菌，二者对多数抗菌药物耐药，但对利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁高度敏感，敏感率均为100%，未发现耐万古霉素的肠球菌。链球菌对万古霉素和利奈唑胺高度敏感，敏感率为100%；对青霉素敏感性也较高，对四环素和复方磺胺甲噁唑的耐药率较高，均在80%以上，主要革兰阳性菌的耐药率见表4。

真菌耐药率低，检出的19株念珠菌中，对氟康唑耐药株为4株，对伏立康唑耐药株为2株，未发现

对两性霉素B耐药株。

3 讨论

血培养是诊断血流感染的金标准，通过血培养捕获到的病原体，是真正引起感染的病原体。因此，血培养阳性结果可提供准确的临床病原学诊断依据；同时，能有效指导临床选择正确的抗感染治疗方案，对减少耐药菌株的产生与提高治愈率具有重要意义^[5-6]。有报道显示医院获得性血流感染的基础疾病以肿瘤最为常见，这主要与肿瘤患者总体患病年龄偏高，免疫力下降，且住院肿瘤患者多数接

表4 革兰阳性菌对抗菌药物的耐药率
Tab. 4 Resistance rates of Gram-positive cocci causing blood infections in tumor patients

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(n=16)		凝固酶阴性葡萄球菌(n=26)		肠球菌属(n=7)	
	耐药率/%	敏感率/%	耐药率/%	敏感率/%	耐药株	敏感株
青霉素	93.7	6.3	96.2	3.8	5	2
氨苄西林	93.7	6.3	96.2	3.8	5	2
万古霉素	0	100	0	100	0	7
利奈唑胺	0	100	0	100	0	7
苯唑西林	12.5	87.5	84.6	15.4	-	-
红霉素	62.5	31.3	92.3	7.7	5	2
克林霉素	56.2	43.8	76.9	23.1	-	-
环丙沙星	12.5	87.5	73.1	23.1	5	2
复方磺胺甲噁唑	31.2	68.8	73.1	26.9	-	-
四环素	0	93.7	53.8	46.2	-	-

注：“-”代表固有耐药或未检测

受放化疗、靶向药物、静脉置管以及各种介入诊疗手段等操作有关^[7-9]。因此，及时了解肿瘤患者血流感染的病原菌及其耐药性、合理选用有效的抗菌药物、及早控制血流感染，对降低肿瘤患者的死亡率及预后非常重要。

本研究结果显示，2291份血培养标本中共分离出病原菌232株，阳性率为10.1%。其中，革兰阴性菌占66.4%，革兰阳性菌占25.4%，真菌占8.2%。这种菌群分布与国内报道大体一致^[10-12]。表2中数据显示肿瘤内科与肿瘤外科病区的患者血培养阳性率高于本院肿瘤患者平均水平，这可能与患者抗肿瘤化疗药物的应用和手术创伤等因素有关。232株革兰阴性菌中，主要为大肠埃希菌，对亚胺培南和美罗培南敏感率100%，对阿米卡星和哌拉西林/三唑巴坦敏感性较高，对氨苄西林、氨曲南、头孢唑林等耐药率较高。其中，产超广谱β-内酰胺酶的大肠埃希菌占比为74.2%，可能与本院大量应用广谱抗生素有关。超广谱β-内酰胺酶主要通过质粒形式在细菌中传播，且往往存在多重耐药，对β-内酰胺类、磺胺类、喹诺酮类及氨基糖苷类抗生素耐药。本资料中共检出凝固酶阴性葡萄球菌26株，占有分离菌的11.2%，成为肿瘤患者血流感染最主要的革兰阳性菌，这可能与我院近年来血管内导管和装置广泛应用于肿瘤患者的化疗、快速输液、静脉营养支持等有关。肿瘤患者大多基础疾病危重，免疫力低下，各种导管的插入等侵袭性操作增加了条件致病菌感染的机会，提示临床医师在侵入性操作治疗时应严格按照无菌操作要求和治疗指征进行，并应采取有效的预防措施来减少感染发生的风险。凝固酶阴性

葡萄球菌与金黄色葡萄球菌相比呈现出更高的耐药率，对大多数抗菌药物的耐药率均超过80%。本资料中由于并非所有患者均系双份标本阳性，所以不能完全排除临床分离出凝固酶阴性葡萄球菌为污染菌的可能。

本院调查结果显示，我院的病原菌耐药现象也较为严重。在革兰阴性菌中，大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌均存在多重耐药问题，但对亚胺培南，美罗培南和哌拉西林/三唑巴坦的敏感性尚好，可供临床选择。革兰阳性菌除对万古霉素和利奈唑胺高度敏感外，其余药物则均有不同程度的耐药。因此，糖肽类药物作为严重葡萄球菌血流感染的首选药物。真菌的耐药问题不严重，对多种常用抗真菌药物敏感性都较好。

抗菌药物的合理使用是提高疗效，降低不良反应以及减少或延缓细菌耐药发生的关键。对于临床诊断为细菌性感染的患者，在未获知细菌培养及药敏结果前，临床医师应综合患者病情，并结合本地区及本专业感染特性和细菌耐药性监测数据，分散，均衡地使用各种抗菌活性相当的低耐药率药物。同时，临床医师还要根据各种抗菌药物的药效学及人体药动学特点，按临床适应症正确选用抗菌药物，使感染部位达到有效的药物浓度，维持足够的作用时间，进而达到较好的疗效并减少耐药的发生^[13]。

总之，肿瘤患者易发生血流感染，在治疗肿瘤的同时应注意毒副作用的对症支持治疗，尽量减少感染的发生。因此，了解肿瘤患者血培养病原菌的分布及耐药情况，提高血培养送检率，对经验性应用抗菌药物、临床及时有针对性的调整治疗方案及控制血流感染降低死亡率尤为重要。

参考文献

- [1] Diekema D J, Beekmann S E, Chapin K C, *et al.* Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection[J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(8): 3655-3660.
- [2] 李光辉, 朱德妹, 汪复, 等. 2010年中国CHINET血流感染的病原菌分布及耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(4): 251-258.
- [3] 马序竹, 吕媛, 郑波. 卫生部全国细菌耐药监测网2011年血流感染细菌耐药监测[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(12): 927-932.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. CDC's campaign to prevent antimicrobial resistance in health-care settings[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2002, 51(15): 343.
- [5] Lim S H, Mix S, Xu Z, *et al.* Colorimetric sensor array allows fast detection and simultaneous identification of sepsis-causing bacteria in spiked blood culture[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(2): 592-598.
- [6] Mancini N, Infurnari L, Ghidoli N, *et al.* Potential impact of a microarray-based nucleic acid assay for rapid detection of Gram-negative bacteria and resistance markers in positive blood cultures[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(4): 1242-1245.
- [7] 酆荣林. 肿瘤化疗感染的危险因素分析及应对措施[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(6): 1303-1305.
- [8] 骆俊, 吴菊芳, 朱德妹, 等. 上海市华山医院血流感染患者的病原学和临床研究[J]. 中华传染病杂志, 2006, 24(1): 29.
- [9] 黄松音, 王庄斐, 钟日辉, 等. 单中心2006—2009年血流感染病原菌的临床分布特征及耐药性分析[J]. 中华生物医学工程杂志, 2011, 17(3): 207-213.
- [10] 刘晓敏, 郑妍, 谭肖鹏, 等. 肿瘤患者血培养病原菌的分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(20): 2208-2210.
- [11] 尹秀云, 陈建魁, 于农, 等. 恶性肿瘤及血液病患者血流感染的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(19): 4210-4212.
- [12] 周碧云, 朱旭慧, 陈中举, 等. 2009—2013年血液标本病原菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(1): 1-5.
- [13] 国卫办医发[2015]43号. 抗菌药物临床应用指导原则[S]. (2015年版).