

• 调查报告 •

凝固酶阴性葡萄球菌菌血症临床感染特征及耐药性分析

陈倩, 孙亚娟, 郭燕菊, 王会中

(中国人民解放军第三〇五医院检验科微生物室, 北京 100017)

摘要:目的 分析凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)菌血症患者临床资料及菌株耐药性,为临床诊断与治疗提供依据。方法 对该院 2009 年 11 月至 2011 年 10 月 56 例 CNS 菌血症患者临床资料进行回顾性统计分析。结果 CNS 患者均有发热和白细胞升高、植入各种留置导管、先期使用过抗菌药物、血培养阳性报警时间小于 48 h;56 株 CNS 中,82.5% 为甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS),对万古霉素、替考拉宁、利福平较为敏感;临床治疗有效率 57.1%、死亡率 10.7%。结论 CNS 已是菌血症的重要病原菌,正确鉴定 CNS 是否为病原菌是临床诊断的关键,万古霉素仍是治疗 MRCNS 菌血症首选药物。

关键词:菌血症; 葡萄球菌; 凝固酶; 耐药性; 细菌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.17.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)17-2099-03

Coagulase-negative Staphylococci bacteremia clinical infection characteristics and drug resistance analysis

Chen Qian, Sun Yajuan, Guo Yanju, Wang Huizhong

(Microbiology Laboratory, People's Liberation Army 305 Hospital, Beijing 100017, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of patients with coagulase-negative staphylococci (CNS) bacteremia and the drug resistance of isolates to provide basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Medical records between Nov. 2009 and Oct. 2011 of 56 cases with CNS-induced bacteremia in this hospital were retrospectively analyzed. **Results** All of the cases were with fever and leukocytosis, treatment of a variety of catheter, pre-used antibiotics and positive blood culture alarm time less than 48 hours. Of the 56 strains of CNS, 82.5% were methicillin-resistant coagulase-negative the staphylococci (MRCNS) with relatively high sensitivity to vancomycin, teicoplanin and rifampin. The clinical treatment efficiency was 57.1% and the mortality rate was 10.7%. **Conclusion** CNS might be an important pathogen of bloodstream infections. To identify whether CNS is pathogen might be the key for clinical diagnosis. Vancomycin could still be preferred for the treatment of MRCNS bloodstream infection.

Key words: bacteremia; Staphylococci; coagulase; drug resistance, bacterial

凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)是栖居于人体皮肤和黏膜的正常菌群之一,其几乎不产生对人体有毒性的酶和毒素,曾被认为是非致病菌,血培养分离的 CNS 也常被认定为污染菌。但近年来报道由 CNS 引起的菌血症逐年增多,已成为导致血液感染的常见病原菌之一。为了解本院 CNS 菌血症患者的临床感染特征及耐药性,现对本院 CNS 菌血症住院患者的病历资料进行回顾性分析,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2009 年 11 月至 2011 年 10 月共 1 948 例住院患者接受血培养检测,按同一次培养的多份标本按 1 份计算,共检出血培养阳性患者 316 例,分离获得 80 株 CNS,剔除疑似污染菌株(血培养阳性报警时间超过 48 h;无侵入性插管、静脉导管留置针等侵入性诊疗因素;不符合菌血症诊断标准等),最终确诊 CNS 菌血症患者 56 例。

1.2 仪器及试剂 BACT/ALERT 3D 全自动血培养系统及配套血培养瓶(法国 BioMerieux),Phoenix-100 全自动细菌鉴定药敏系统及配套试剂(美国 BD)。质控菌株金黄色葡萄球菌 ATCC25923 由本实验室保存。

1.3 方法

1.3.1 无菌采集患者手臂静脉血 10~15 mL,根据抗菌药物使用情况选择注入需氧血培养瓶或可中和抗菌药物的需氧血培养瓶中,置血培养仪中进行连续震荡培养,仪器报警后将阳性瓶标本立即接种于血琼脂平板和中国蓝琼脂平板进行分离鉴定,并同时涂片染色。细菌培养和鉴定按全国临床检验操作规程进行,药敏结果判定采用美国临床实验标准化协会(CLSI)标准。若超过 5 d 仪器未报阳性,按阴性结果报告。

1.3.2 临床诊断标准 CNS 菌血症临床诊断标准应符合以下至少 1 项:(1)初次血培养阳性标本采集的当日体温至少 38 ℃,脓毒性休克,白细胞升高或核左移,具有弥散性血管内凝血病变;(2)具有皮肤菌群引起感染的危险因素(如长期静脉插管或异物移植术等);(3)抗菌药物(万古霉素或菌株敏感的抗菌药物)治疗有效,或拔除导管或异物后感染得到控制^[1]。

1.3.3 疗效判断 参照卫生部颁布的《抗菌药物临床应用研究指导原则》,按痊愈、好转、未愈、死亡 4 级评定临床疗效。痊愈:症状、体征、实验室检查及病原菌检查均恢复正常;好转:病情明显好转,但上述 4 项检查有 1 项未完全恢复正常;未愈:用药后病情并无好转;死亡:患者在住院期间由于病情恶化死亡。痊愈和好转视为治疗有效,未愈和死亡视为治疗无效。有效率=(痊愈例数+好转例数)/总例数×100%。

2 结果

2.1 56 例 CNS 菌血症患者血培养标本分离获得的 CNS 按检出量由高到低依次为:溶血葡萄球菌 15 株(26.8%)、表皮葡萄球菌 11 株(19.6%)、腐生葡萄球菌 9 株(16.1%)、头状葡萄球菌 9 株(16.1%)、人葡萄球菌 7 株(2.5%)、其他葡萄球菌 5 株(9.0%)。

2.2 56 例 CNS 菌血症患者临床资料见表 1。

2.3 56 株 CNS 对常用抗菌药物耐药率见表 2。

2.4 56 例 CNS 菌血症患者临床用药及疗效 利奈唑啉治疗 6 例(好转 6 例),利福平治疗 1 例(好转 1 例),万古霉素治疗 20 例(好转 12 例,未愈 4 例,死亡 4 例),阿奇霉素治疗 2 例(好转 2 例),哌拉西林治疗 8 例(好转 5 例,未愈 2 例,死亡 1 例),头孢唑啉治疗 1 例(好转 1 例),左氧氟沙星治疗 4 例(好转 3

例,未愈 1 例),莫西沙星治疗 4 例(好转 3 例,未愈 1 例),环丙沙星治疗 2 例(好转 1 例,未愈 1 例),阿米卡星治疗 2 例(好转

1 例,死亡 1 例),头孢哌酮/舒巴坦治疗 3 例(未愈 3 例),亚胺培南治疗 3 例(未愈 3 例)。

表 1 56 例 CNS 菌血症患者临床资料

临床资料	n(%)	临床资料	n(%)
性别		先期使用抗菌药物	
男	39(69.6)	一大类以上	56(100.0)
女	17(30.3)	第三代头孢菌素	36(64.3)
症状		碳青霉烯类	16(28.6)
T≥38℃	56(100.0)	年龄(岁)	
白细胞升高	56(100.0)	<60	10(17.9)
基础疾病		60~<80	20(35.7)
脑梗死	26(46.4)	≥80	26(46.4)
心血管疾病	13(23.2)	阳性报警	
脑萎缩	4(7.1)	≤24 h	52(92.8)
外伤	3(5.4)	<48 h	56(100.0)
肝硬化	2(3.6)	≥2 瓶	30(53.6)
肿瘤	3(5.4)	科室	
尿毒症	3(5.4)	重症监护病区	4(7.1)
手术后	5(8.9)	呼吸内科	9(16.1)
留置导管		神经内科	26(46.4)
中心静脉置管	56(100.0)	心内科	7(12.5)
胃管或导尿管	36(64.3)	消化内科	1(1.8)
导管或引流管	3(5.4)	内分泌科	2(3.5)
气管插管	15(26.7)	外科	7(12.5)

表 3 56 株 CNS 对常用抗菌药物耐药率 [% (n)]

抗菌药物	MRCNS(n=46)	MSCNS(n=10)
阿米卡星	0.0(0)	0.0(0)
头孢西丁	100.0(46)	0.0(0)
阿莫西林/克拉维酸	100.0(46)	0.0(0)
环丙沙星	76.1(35)	20.0(2)
克林霉素	28.3(13)	20.0(2)
呋西地酸	19.5(9)	0.0(0)
庆大霉素	76.1(35)	0.0(0)
氨苄西林	100.0(46)	70.0(7)
苯唑西林	100.0(46)	0.0(0)
青霉素	100.0(46)	70.0(7)
奎奴普丁/达福普汀	0.0(0)	0.0(0)
利福平	0.0(0)	0.0(0)
替考拉宁	0.0(0)	0.0(0)
四环素	30.4(14)	20.0(2)
妥布霉素	50.0(23)	0.0(0)
复方磺胺	63.0(29)	20.2(2)
万古霉素	0.0(0)	0.0(0)
红霉素	95.6(44)	60.0(6)

MRCNS: 甲氧西林耐药 CNS; MSCNS: 甲氧西林敏感 CNS。

3 讨 论

CNS 作为条件致病菌,虽毒性弱、致病力较低,正常条件下不会致病,但某些情况(如机体免疫力低下或患者接受侵入

性诊疗)会使感染风险增高。近年来,CNS 已成为引发菌血症的常见病原菌之一^[1-4]。本院 2009 年 11 月至 2011 年 10 月共确诊 56 例 CNS 菌血症患者,占全部 316 例确诊菌血症的 17.7%。56 例患者均合并有基础疾病,长期接受中心静脉置管、气管插管、导管或引流管等侵入性诊疗措施及先期接受抗菌药物治疗,说明长期置管、合并基础疾病、先期接受抗菌药物治疗是引发 CNS 菌血症的危险因素。引起 CNS 菌血症的主要原因可能是:(1)第三代头孢菌素和碳青霉烯类抗菌药物的广泛应用,革兰阴性杆菌生长受抑,葡萄球菌感染呈上升趋势^[5-7]。(2)合并基础疾病的患者抵抗力低下,而留置导管和各种植入装置以及侵入性治疗措施易使皮肤、黏膜受损,病原菌进入体内,并为其定植、移位进而感染创造了条件,增加了发生机会性感染的可能性。(3)部分 CNS 可产生溶血素、杀白细胞素、肠毒素,干扰机体免疫应答、抑制吞噬功能,从而有助于 CNS 的感染^[8]。CNS 也可在感染部位形成生物膜,与其定植、感染、致病密切相关^[9]。本研究神经内科患者在 CNS 菌血症患者中所占比例最大。该病区患者多需长期卧床,加之上述危险因素的影响,使其成为 CNS 菌血症高危人群,应引起高度重视。

然而,CNS 是栖居于人体皮肤、黏膜的常见细菌,极易导致血培养标本的污染。若针对污染菌进行抗菌药物治疗,既造成治疗不当,给对患者机体带来不要的损害,又增加了医疗费用的支出。CNS 毒力和侵袭力相对较弱,CNS 感染发病隐匿,临床表现缺乏特异性。因此,鉴别 CNS 是否为病原菌一直是临床诊断的一大难题。符合以下标准时,可判断其为病原菌:(1)血培养 48 h 内报警;(2)患者多个血培养瓶培养出同一株 CNS;(3)患者已接受侵入性插管、静脉导管、留置针等侵入性诊疗措施。因此,临床医生应结合患者症状和实验室资料综合

考虑^[10]。本研究中,56 例确诊 CNS 菌血症患者均有发热和白细胞升高表现,植入各种留置导管,血培养阳性报警时间小于 48 h,且 53.6% 的菌株分离自同一患者 2 例以上的血培养标本。

本研究中 MRCNS 占 82.1%,高于 MSCNS 所占比例 17.9%。MRCNS 检出率高,且对氨基糖苷类、氟喹诺酮类、磺胺类、大环内酯类具有较高的多药耐药性^[11];但对万古霉素等糖肽类抗菌药物较为敏感,未检出对万古霉素中介或耐药菌株。因此,临床治疗 CNS 菌血症宜选用万古霉素或去甲万古霉素等糖肽类抗菌药物^[12],重症患者应联合应用利福平或磷霉素^[13];若药敏结果显示对苯唑西林敏感,则宜选用苯唑西林等耐酶青霉素类或第一代头孢菌素类(如头孢唑林等)^[14]。不同抗菌药物对 CNS 菌血症的治疗效果差别较大,本研究中总有效率仅 57.1%,而死亡率相对较高(10.7%),可能是由于:(1)尽管 CNS 毒力较弱,但 CNS 菌血症具有病情凶险、死亡率高等特点,是临床感染性疾病患者病情加重,甚至死亡的重要原因。(2)多数 CNS 菌血症患者合并有各种基础疾病,增加了临床治疗与抢救的难度,对抗菌治疗时机和治疗方案的选择提出了很高的要求,应引起临床的高度重视。

参考文献

[1] 叶智颖,吕火祥,魏取好,等. 1 550 例血培养阳性报警时间与分离菌种分布的分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,10(21):2106-2107.
 [2] 彭敬红,吕军,吴均竹,等. 凝固酶阴性葡萄球菌新生儿败血症的耐药兴奋性[J]. 中华医院感染学杂志,2011,5(21):1034-1036.
 [3] 于爱真,华子瑜. 新生儿凝固酶阴性葡萄球菌败血症的研究进展

[J]. 儿科药理学杂志,2010,1(16):34-36.
 [4] 张培,王为文,夏永祥. 医院葡萄球菌的临床分布及其耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2011,6(32):902-904.
 [5] 陈丽丹,黄晓燕. 血培养药敏结果及经验用药的调查分析[J]. 中国全科医学,2011,5(14):1587-1588.
 [6] 王滩枫,席云,钟月桂. 血培养中病原菌分布及药敏调查分析[J]. 中国微生态学杂志,2011,10(22):918-921.
 [7] 陆明清,朱晓芸,朱均瑶. 血培养病原菌分布调查及耐药性分析[J]. 实用医技杂志,2011,3(18):245-246.
 [8] 乔亚峰,叶振东,张国雄,等. 血培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 实验与临床医学,2011,2(29):137-138.
 [9] 姜美娟,王华强,王丹丹,等. 凝固酶阴性葡萄球菌生物膜形成与监测的研究进展[J]. 中国医药生物技术,2011,2(6):134-137.
 [10] 王志方,王迎莉. 凝固酶阴性葡萄球菌血培养 60 例分析[J]. 中国误诊学杂志,2011,3(11):2200-2201.
 [11] 凌俊培. 213 株凝固酶阴性葡萄球菌临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,3(21):573-575.
 [12] Javey G, Schwartz SG, Moshfeqhi AA, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis isolation from the vitrectomy specimen four hours after initial treatment with vancomycin and ceftazidime[J]. Clin Ophthalmol,2010,4(4):101-104.
 [13] 周树生,刘宝,张琳琳,等. 601 株凝固酶阴性葡萄球菌临床分布及耐药性调查[J]. 中华医院感染学杂志,2011,14(20):2143-2145.
 [14] 王炜,许淑珍. 2004-2007 年医院血培养病原菌的种类及耐药性变迁[J]. 陕西医学杂志,2011,2(40):188-189.

(收稿日期:2012-03-16)

(上接第 2098 页)

3 讨 论

本次调查显示恩施州新生儿 CH、PKU 筛查率较国内其他地区还有很大差距^[1,4-8],可能与本地区经济欠发达、父母对新生儿疾病的重视度较低、不清楚新生儿疾病筛查的重要意义、相关医疗卫生机构宣传力度不够有关。本年度对 30 867 例新生儿进行了 CH 及 PKU 筛查,18 例确诊为 CH,其中男 5 例、女 13 例,女性高于男性,与文献^[1]报道相符。CH 发病率约为 1:1 715,与类似研究报道的 CH 发病率存在一定的差异^[2,4-5,11-12]。本年度无 PKU 确诊病例,与其他研究的报道也有差异^[2,8-13]。其原因可能与 CH、PKU 发病率存在地域差异有关。

新生儿筛查是由多环节组成的系统工程,有较强的科学性、技术性,需要各部门的协调配合。医疗卫生机构有必要加大宣传力度,让群众了解新生儿筛查的意义,提高家长对孩子的保健意识,提高新生儿筛查覆盖率、复查率及治疗率,如此才能实现开展新生儿筛查的真正目的。

参考文献

[1] 李东,苏明,马志军,等. 北京地区 5 万例新生儿甲低足跟血甲状腺素筛查结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志,1997,5(4):46-48.
 [2] 顾学范,王治国. 中国 580 万新生儿苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症的筛查[J]. 中华预防医学杂志,2004,38(2):99-102.
 [3] 顾学范,叶军. 新生儿疾病筛查[M]. 上海:上海科技出版社,2003:129-137.

[4] 肖鸽飞,赵艳玲,董纓,等. 2001~2009 年珠海市新生儿先天性甲状腺功能减低症状况分析[J]. 广东医学,2010,31(6):774-776.
 [5] 黄志伟,刘楚芹,常剑锋,等. 广东肇庆地区新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查分析[J]. 广东医学,2009,30(6):1233-1234.
 [6] 孟云,张秋菊,孙琳,等. 新生儿先天性甲状腺功能减低症的筛查及诊断分析[J]. 医药论坛杂志,2007,28(17):64-65.
 [7] 李映雪,安露,吴朝霞,等. 新生儿先天性甲状腺功能减低症和苯丙酮尿症的筛查分析[J]. 贵州医药,2011,35(6):556-557.
 [8] 熊迎春,安露. 贵州省新生儿先天性甲状腺功能减低症和苯丙酮尿症的筛查分析及对策研究[J]. 中国妇幼保健,2010,25(28):4015-4016.
 [9] 杨世雄,王德承,柯胜忠. 黄石市城区 1998~2009 年新生儿甲状腺功能低下和苯丙酮尿症筛查分析[J]. 咸宁学院学报:医学版,2011,25(4):337-338.
 [10] 穆雪,霍晶,马海玲,等. 新生儿苯丙酮尿症筛查十年结果分析[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(6):1823-1824.
 [11] 杨银凤,冯锋,汤旭刚,等. 宁夏 2007~2009 年新生儿苯丙酮尿症、先天性甲状腺功能减低症筛查及治疗情况分析[J]. 宁夏医科大学学报,2010,32(9):1011-1013.
 [12] 刘杰,宋复娟,单兴虎,等. 徐州市新生儿苯丙酮尿症筛查结果分析[J]. 检验医学与临床,2010,24(7):2702-2703.
 [13] 曲慧,宿雯斐. 应用荧光法筛查吉林地区新生儿苯丙酮尿症[J]. 分子诊断与治疗杂志,2010,2(6):405-406.

(收稿日期:2012-02-27)