

• 论 著 •

某地区小儿血流感染病原菌分布及耐药性分析

梁 亮, 叶余辉, 庞兴翠
(北海市人民医院检验科, 广西 536000)

摘 要:目的 探讨北海地区小儿患者血流感染(BSI)病原菌分布及其耐药性。方法 回顾性分析 2013 年 1 月至 2016 年 6 月发生 BSI 的小儿患者临床资料。结果 本地区 95.3% 的小儿 BSI 为社区获得性感染。革兰阳性球菌与阴性杆菌所占比例分别为 53.5%、46.5%。万古霉素、利奈唑胺对阳性球菌耐药率均为 0.0%; 哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、美罗培南对革兰阴性杆菌的耐药率分别 9.3%、0.0%、9.1%、5.0%。结论 革兰阳性球菌与阴性杆菌感染比例基本一致。万古霉素、利奈唑胺可作阳性球菌 BSI 的经验用药; 哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、美罗培南可作革兰阴性杆菌 BSI 的经验用药。

关键词:血流感染; 革兰阳性球菌; 革兰阴性杆菌; 耐药率
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.05.011 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2017)05-0604-03

Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in children with blood stream infection in some area

LIANG Liang, YE Yuhui, PANG Xingcui

(Department of Clinical Laboratory, Beihai Municipal People's Hospital, Beihai, Guangxi 536000, China)

Abstract: Objective To investigate the distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in children with blood stream infection(BSI) in Beihai area. Methods The clinical data of children with blood stream infection from January 2013 to June 2016 were retrospectively analyzed. Results 95.3% of BSI children patients were community acquired infection. The proportions of Gram-positive cocci and Gram-negative bacilli were 53.5% and 46.5% respectively. The resistance rates of vancomycin and linezolid to Gram-positive cocci all were 0%; which of piperacillin, piperacillin/tazobactam, cefepime and meropenem to Gram-negative bacilli were 9.3%, 0.0%, 9.1% and 5.0% respectively. Conclusion The proportion of Gram-positive cocci and Gram-negative bacilli is basically consistent. Vancomycin and linezolid can be used as the empiric medication of Gram-positive cocci BSI; piperacillin, piperacillin/tazobactam, cefepime and meropenem and can be used as the empiric medication of Gram-negative bacilli BSI.

Key words: blood stream infection; Gram-positive cocci; Gram-negative bacilli; rate of drug resistance

血流感染(BSI)是严重的全身感染性疾病,具有起病急、进展快、病死率高等特点。小儿患者由于自身特殊性,用药受到限制,给治疗增加了困难。本研究调查了北海地区小儿 BSI 患者情况及感染细菌的耐药性,旨在为本地区小儿 BSI 的经验用药提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2016 年 6 月在北海市人民医院住院,血培养分离出病原菌的小儿患者(包括新生儿)共 273 例,按我国卫生和计划生育委员会(原卫生部)2001 年颁布的 BSI 标准定义,临床诊断为 BSI 的为 170 例,其中 162 例是入院 48 h 内送检,考虑为社区获得性感染;8 例为入院超过 48 h 后送检的,考虑为医院感染。卫生和计划生育委员会(原卫生部)2001 年颁布的医院感染诊断标准(试行)将无明确潜伏期的感染,入院 48 h 后发生的感染定义为医院感染;社区获得性感染定义为无相关医院暴露,入院前或入院 48 h 内发生的感染。另有 103 例临床不支持 BSI 诊断,考虑为污染菌,污染率 37.7%。

1.2 方法 用注射器无菌穿刺静脉采 2~3 mL 血后,直接注入梅里埃儿童血培养瓶,单瓶送检。送至检验科后放置于梅里埃 BacT/ALERT 3D 血培养仪孵育,阳性报警后转接于哥伦比亚血平板、麦康凯及巧克力平板,36℃ 培养 18~24 h。本次研究菌株所用培养基均由 Oxoid 公司(英国)提供。菌株生长 18~24 h 后,使用梅里埃 Vitek2 Compact 全自动细菌鉴定仪及配套鉴定卡及药敏卡进行细菌鉴定和药敏试验。鉴定卡及

药敏卡分别使用质控菌株 ATCC700323、ATCC700327、ATCC27853、ATCC25922、ATCC29213 每周进行质控实验。

1.3 血培养污染判断标准 根据患儿临床症状结合其他感染指标,如白细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原、革兰阴性脂多糖、(1-3)-β-D 葡聚糖等综合判断,不支持 BSI 诊断的考虑为污染菌^[1-2]。

1.4 统计学处理 对分离菌株使用 WHONET5.6 按 2014 年美国临床实验室标准化协会(CLSI)颁布的《抗菌药物敏感性试验执行标准》对抗菌药物耐药性进行分析。

2 结 果

2.1 分离菌株分布 本研究共纳入 273 例患者,其中 170 例为 BSI,103 例患者标本为污染菌,见表 1。检出凝固酶阴性葡萄球菌的患者标本中表皮葡萄球菌、人葡萄球菌、溶血葡萄球菌、其他凝固酶阴性葡萄球菌、其他非发酵菌分别占 39.4%、29.6%、22.5%、8.5%。检出发酵菌的患者标本中铜绿假单胞菌、木糖氧化无色杆菌、人苍白杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、其他非发酵菌分别占 37.3%、23.5%、15.7%、9.8%、13.7%。

2.2 BSI 菌耐药情况

2.2.1 主要革兰阳性球菌耐药性 90 例阳性球菌对抗菌药物的耐药性分析见表 2。

2.2.2 主要革兰阴性杆菌耐药性 71 例革兰阴性杆菌的耐药率分析见表 3。8 例人苍白杆菌因 Vitek 2 Compact 全自动细菌鉴定仪未提供药敏试验结果,故此未进行耐药率的统计。

表 1 273 例小儿患者血培养分离致病菌及污染菌分布

病原菌	分离株	致病菌(<i>n</i> =170)		污染菌(<i>n</i> =103)		污染率(%)
		株数(<i>n</i>)	所占比例(%)	株数(<i>n</i>)	所占比例(%)	
凝固酶阴性葡萄球菌	128	71	41.8	57	55.3	44.5
金黄色葡萄球菌	8	7	4.1	1	1.0	12.5
链球菌	12	12	7.1	—	—	—
肠球菌	1	1	0.6	—	—	—
非发酵菌	88	51	30.0	37	35.9	42.0
肠杆菌科细菌	32	28	16.5	4	3.9	12.5
缺陷泛氧球菌	1	—	—	1	1.0	100.0
念珠菌	2	—	—	2	1.9	100.0
枯草芽孢杆菌	1	—	—	1	1.0	100.0

注:—表示该项无数据。

表 2 致病菌中革兰阳性球菌的耐药率

抗菌药物	凝固酶阴性葡萄球菌		金黄色葡萄球菌		链球菌	
	检测菌株(<i>n</i>)	耐药(%)	检测菌株(<i>n</i>)	耐药[<i>n</i> (%)]	检测菌株(<i>n</i>)	耐药(%)
青霉素	67	98.5	7	85.7	7	0.0
氨苄西林	—	—	—	—	7	0.0
苯唑西林	65	75.4	7	42.9	—	—
克林霉素	48	54.2	7	42.9	2	50.0
红霉素	71	88.7	7	57.1	4	100.0
利奈唑胺	70	0.0	7	0.0	11	0.0
万古霉素	71	0.0	7	0.0	11	0.0
复方磺胺甲噁唑	71	49.3	7	0.0	4	50.0

注:—表示该项无数据。

表 3 致病菌中革兰阴性杆菌的耐药率

抗菌药物	非发酵菌		肠杆菌科细菌	
	检测菌株(<i>n</i>)	耐药(%)	检测菌株(<i>n</i>)	耐药(%)
氨苄西林	37	91.9	23	65.2
哌拉西林	38	2.6	5	60.0
氨苄西林/舒巴坦	38	84.2	24	37.5
哌拉西林/他唑巴坦	38	0.0	28	0.0
头孢唑林	37	94.6	23	47.8
头孢呋辛	37	94.6	—	—
头孢他啶	43	11.6	28	14.3
头孢曲松	21	90.5	28	28.6
头孢吡肟	38	10.5	28	7.1
氨曲南	18	88.9	28	21.4
亚胺培南	38	34.2	28	0.0
美罗培南	35	5.7	5	0.0
复方磺胺甲噁唑	43	44.2	28	28.6

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

因患儿采血困难,且依从性不高,故多只送单瓶血培养,这对病原菌检出率及污染菌的排除有一定影响。本院小儿患者

血培养污染率较高(37.7%),考虑与以下因素有关:(1)采血时患儿哭闹挣扎导致采血针受局部皮肤正常菌群污染;(2)局部皮肤消毒不完全;(3)从留置针头处采血^[2]。

Stoesser 等^[3]研究表明,89.1% 小儿 BSI 为社区获得性感染;本次调查发现本地区小儿 BSI 主要为社区获得性感染(95.3%),与 Stoesser 等^[3]研究基本一致。熊燕等^[4]研究指出社区获得性 BSI 以革兰阴性杆菌(67.8%)为主,其中肠杆菌科细菌占 64.4%;位于前 5 位的病原菌分别是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、阴沟肠杆菌;社区感染革兰阴性杆菌及阳性球菌的耐药率均比医院感染低;主要的感染途径为呼吸道(41.4%)和胆道(16.1%)。

本次调查显示,阳性球菌与阴性杆菌比例基本一致,分别为 53.5%、46.5%,与熊燕等^[4]研究不一致。主要的革兰阳性球菌是葡萄球菌,其中凝固酶阴性葡萄球菌比例最高,占革兰阳性球菌的 78%,金黄色葡萄球菌仅占 7.7%。以往认为,血培养分离出的凝固酶阴性葡萄球菌多为污染菌,但此次调查发现 55.5%的凝固酶阴性葡萄球菌为病原菌。近年已有研究指出凝固酶阴性葡萄球菌是小儿 BSI 的常见致病菌^[5],因此血培养分离出该菌时应结合患儿症状及其他检验指标综合分析,不能轻易当成污染菌,造成误诊。本地区小儿 BSI 葡萄球菌中 75.3%为耐甲氧西林葡萄球菌,对青霉素、苯唑西林、红霉素、克林霉素及复方磺胺甲噁唑的耐药率高,分别为 97.3%、72.2%、85.9%、52.7%、44.9%,不宜作为经(下转第 608 页)

华南地区汉族人群快代谢型占 42.3%，中间代谢型占 45.1%，慢代谢型占 12.3% 相符。本研究还对年龄 <45 岁患者与年龄 ≥45 岁患者的 CYP2C19 基因频率进行了统计分析，年龄 <45 岁组与 ≥45 岁组慢代谢型分别为 14.62%、12.20%。与年龄 ≥45 岁组相比，年龄 <45 岁组的心血管疾病患者慢代谢型的发生率稍高，CYP2C19 * 1 等位基因的频率稍低，CYP2C19 * 2 等位基因的发生频率稍高，但差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究由于实验范围与条件的限制，选择对象存在选择性偏倚。

综上所述，当 CYP2C19 成为药物的主要代谢酶时，不同基因型个体的药动和药效学参数将受到不同的影响，临床医师应对该药物在患者中的个体化差异足够重视。通过检测 CYP2C19 基因型确定患者遗传特征，可以评估其氯吡格雷抵抗风险，从而为患者制定个体化的抗血小板治疗方案以及预测患者心血管事件发生风险。

参考文献

[1] Fefer P, Matetzky S. The genetic basis of platelet responsiveness to clopidogrel. A critical review of the literature [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(2): 203-210.

[2] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4): 363-375.

[3] Frere C, Cuisset T, Morange PE, et al. Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(8): 1088-1093.

[4] Bouman HJ, Harmsze AM, Van Werkum JW, et al. Varia-

bility in on-treatment platelet reactivity explained by CYP2C19 * 2 genotype is modest in clopidogrel pretreated patients undergoing coronary stenting [J]. *Heart*, 2011, 97(15): 1239-1244.

[5] Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, et al. Effect of omeprazole 10 mg on intragastric pH in three different CYP2C19 genotypes, compared with omeprazole 20 mg and lafutidine 20 mg, a new H2-receptor antagonist [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(11/12): 1149-1157.

[6] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4): 354-362.

[7] Umemura K, Furuta T, Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(8): 1439-1441.

[8] Desta Z, Zhao X, Shin JG, et al. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(12): 913-958.

[9] 郭涛, 罗建章, 刘雯, 等. 新疆喀什地区汉族与维吾尔族心脑血管疾病患 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. *山东医药*, 2014, 54(23): 20-22.

[10] 徐韞健, 王慧, 宋金龙, 等. 性别对华南地区汉族人群细胞色素 P450 酶 2C19 基因遗传多态性的影响 [J]. *山东医药*, 2013, 53(12): 63-65.

(收稿日期: 2016-08-20 修回日期: 2016-10-12)

(上接第 605 页)

验用药，应根据药敏试验结果使用。万古霉素、利奈唑胺耐药率为 0.0%，确认为革兰阳性球菌感染时可考虑使用。感染无乳链球菌的患儿均是新生儿，考虑是母婴传播，氨苄西林、青霉素对该菌的耐药率为 0.0%，可作为经验用药^[6]。

据以往文献报道，小儿 BSI 阴性杆菌主要为大肠埃希菌等肠杆菌科细菌^[7]。本次调查发现，本地区小儿 BSI 阴性杆菌主要为铜绿假单胞菌、木糖氧化无色杆菌、人苍白杆菌等非发酵菌，与文献报道不一致，考虑可能与地域不同或病原菌菌群变迁有关。木糖氧化无色杆菌和人苍白杆菌虽为少见条件致病菌，但近年来逐渐有报道指出其引起 BSI^[8-9]，本地患儿检出率高，应引起临床医生关注。革兰阴性杆菌对哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、美罗培南的耐药率分别为 9.3%、0.0%、9.1%、5.0%，可作经验用药。

本次调查发现患儿多因呼吸道感染入院，与熊燕等^[4]研究一致。呼吸道是小儿 BSI 主要的感染病灶，这可能是由于小儿气道黏膜血管丰富、纤毛运动能力差且免疫系统发育不全，对入侵细菌抵抗清除能力不足。作者将做进一步调查，以探讨小儿 BSI 的感染源，从而有效地进行预防。

参考文献

[1] 马小波, 梁朝霞, 徐庆雷, 等. 血培养污染菌鉴别分析与对策 [J]. *实验与检验医学*, 2015, 33(3): 351-352.

[2] 蔡芸. 血培养污染及判定 [J]. *医学信息: 下旬刊*, 2009, 1

(10): 221-222.

[3] Stoesser N, Moore CE, Pocock J M, et al. Pediatric bloodstream infections in Cambodia, 2007 to 2011 [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(7): 272-276.

[4] 熊燕, 张虹, 陈炎添, 等. 社区和医院获得性血流感染的病原菌分布及感染途径调查 [J]. *检验医学*, 2014, (10): 1007-1012.

[5] 肖英俊. 儿科血流感染凝固酶阴性葡萄球菌的研究 [J]. *全科医学临床与教育*, 2016, 14(1): 104-105.

[6] 杨淋, 赵德军. 某地区 1082 例孕妇产道无乳链球菌筛查及耐药性分析 [J]. *中国现代医药杂志*, 2016, 18(2): 90-91.

[7] 刘建华, 周秀珍, 张智洁, 等. 儿童血流感染病原菌分布及耐药性分析 [J]. *中国小儿急救医学*, 2013, 20(6): 643-645.

[8] 王伟宝, 王建芳, 谢飞, 等. 新生儿木糖氧化无色杆菌败血症临床特征及耐药性分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(1): 17-19.

[9] 吴晓明, 钟华敏, 关小珊, 等. 婴幼儿血培养分离细菌及其耐药性分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(5): 591-593.

(收稿日期: 2016-08-30 修回日期: 2016-10-22)