

度相关,联合 IL-18、IL-6 和 hs-CRP 检测可以为临床判断病情提供有利证据。

笔者认为,与李留成等^[15]研究相比,本研究创新性在于不仅分析 HMGB1 在 AECOPD、肺炎、肺癌的表达水平,还对比了其相关性,为临床治疗提供了可靠依据。但由于本研究中样本量较少,HMGN1 能否成为治疗该疾病的靶点,有待于扩大样本量进一步深入探究。

综上所述,HMGB1 在 AECOPD 者的血清中高表达,且与患者的炎症细胞因子和肺功能密切相关,为临床医生早期诊断、治疗提供重要线索,值得临床应用。

参考文献

- [1] 赵志刚,邱添,梁志欣. 22 例肺炎型肺癌临床分析[J]. 山东医药,2016,56(1):77-78.
- [2] 崔正森,李菡,姜宝珍,等. 慢性阻塞性肺疾病、肺炎和肺癌患者血清 HMGB1 水平及临床意义[J]. 安徽医科大学学报,2014,35(6):812-814.
- [3] 李柏颖,陈爱凤,沈晓强,等. 肺炎型肺腺癌一例[J]. 中华结核和呼吸杂志,2014,37(3):225-226.
- [4] 何斐,蔡琳. 肺炎衣原体感染与肺癌发病关系[J]. 中国公共卫生,2014,30(1):70-73.
- [5] Aslani F, Schuppe HC, Guazzone VA, et al. Targeting high mobility group box protein 1 ameliorates testicular inflammation in experimental autoimmune orchitis [J]. Hum Reprod, 2015, 30(2):417-431.
- [6] Antoine DJ, Harris HE, Andersson UA, et al. A systematic nomenclature for the redox states of high mobility group box (HMGB) proteins[J]. Molecular Medicine, 2014, 20(1):135-137.
- [7] Evans A, Sharma S, Hemers E. 378-The role of High-Mobility Group Box 1 protein in mesenchymal-epithelial signalling in the tumour microenvironment [J]. Eur J Cancer, 2016, 51(1):78-79.
- [8] 杜春艳,卢强,李玉品,等. 大叶性肺炎患儿血清肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6、白细胞介素-8、白细胞介素-10 和高迁移率族蛋白 B1 表达意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(16):1224-1226.
- [9] 孔凡芝,苏兆亮,倪萍,等. HMGB1 参与 HBSS 诱导的 Lewis 细胞凋亡及其相关机制研究[J]. 免疫学杂志,2014,19(12):1065-1068.
- [10] 徐韶飞,聂晚频,姚凯,等. HMGB1 促进血管平滑肌细胞增殖与迁移的机制研究[J]. 中国普通外科杂志,2015,24(12):1703-1708.
- [11] 李兆勇,朱刚明,梁俊生,等. 周围型小肺癌的 MSCT 诊断及与局灶性机化性肺炎鉴别[J]. 放射学实践,2015,29(7):741-745.
- [12] 邱其良,刘辉如,刘奕仕. 肺炎型肺癌影像学表现及临床病理分析[J]. 广东医学,2016,37(2):139-141.
- [13] 孙伟,商正玲,左丽,等. 重组 HMGB1 对 DEN2 感染 Ana-1 细胞分泌 TNF-α 及 NO 的影响[J]. 中国免疫学杂志,2015,25(1):12-15.
- [14] 陈炎堂,曾勉,黄炎明,等. 高迁移率族蛋白 B1 在重症肺炎患者中的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(6):1558-1560.
- [15] 李留成,高建,李俊. HMGB1 在呼吸系统疾病中的作用及其机制[J]. 中国药理学通报,2015,31(1):15-18.

(收稿日期:2016-09-20 修回日期:2016-11-21)

• 临床研究 •

儿童和成人血液病患者血培养病原菌分布及耐药性分析

徐春晖,林青松,孙福军,吕燕霞,苏东[△]

(中国医学科学院血液病医院临床检测中心,天津 300020)

摘要:目的 了解儿童和成人血液病患者血流感染的病原菌分布及耐药性,为减少血流感染、合理用药提供依据。方法 对该院 2015 年 1 月至 2016 年 5 月儿童及成人住院患者送检的血培养标本,使用 BACTEC-9120 及 BACTEC-9240 全自动血培养仪培养,用 VITEK2 全自动微生物鉴定系统进行菌种鉴定和药敏试验。结果 儿童和成人血培养阳性率分别为 8.38% 和 9.15%。儿童革兰阳性菌占 55.6%,阴性菌占 44.4%。成人革兰阳性菌占 24.6%,阴性菌占 74.1%,真菌 1.8%。成人和儿童大肠埃希菌中产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)的构成比分别为 52.3% 和 48.3%。产 ESBL 的肺炎克雷伯构成比为 25.7% 和 5.9%。成人大肠埃希菌对阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢唑肟、头孢吡肟、氨曲南、妥布霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、诺氟沙星、复方磺胺甲噁唑的耐药率均高于儿童。结论 血液病患儿血培养以革兰阳性菌为主,凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)占第一位,成人血培养以革兰阴性杆菌为主,大肠埃希菌占第一位。对革兰阴性杆菌,儿童和成人患者部分药物存在差异,应根据药敏试验结果合理选用抗菌药物。

关键词:血培养; 细菌; 耐药性; 儿童; 成人

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.07.050

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)07-0991-03

血液病患者常常存在免疫缺陷,同时由于治疗所需的大剂量化疗,使中性粒细胞大量减少甚至缺乏,导致血液病患者更易发生感染。儿童和成人血液病患者在基础免疫状况、抗菌药物使用以及化疗方法存在较大差异,了解儿童和成人血培养标

本中病原菌分布及常用抗菌药物耐药情况,可以为血流感染提供诊断和抗菌药物经验使用提供依据,本研究对本院 2015 年 1 月到 2016 年 5 月住院患者送检的共 8259 份血培养标本进行回顾性分析,其病原菌分布及耐药特点如下。

[△] 通信作者,E-mail:sudong@ihcams.ac.cn

1 材料与方法

1.1 标本来源 收集 2015 年 1 月至 2016 年 5 月连续在本院住院的血液病患者出现发热症状后送检的血液培养标本,剔除同一患者分离的重复菌株。儿童组为年龄≤14 周岁患者,成人组为年龄≥15 周岁患者。发热定义为单次腋窝温度≥38.3 ℃ 或腋窝温度≥38.0 ℃ 持续 1 h^[1]。血培养阳性患者中包括 433 例白血病,57 例再生障碍性贫血,38 例骨髓增生异常综合征,39 例淋巴瘤,5 例血小板减少(未明确诊断),2 例溶血性贫血及 1 例粒细胞肉瘤患者。

1.2 方法

1.2.1 无菌采集 血液标本 8~10 mL 注入成人血培养专用瓶内,混合后立即送检。儿童抽取 1~3 mL 注入儿童专用需氧血培养瓶内送检。所有患者采集需氧瓶及厌氧瓶双瓶培养,部分(<5%)儿童患者由于采血量不足只采集儿童需氧瓶。所有操作严格按照《全国临床检验操作规程》第 4 版进行。

1.2.2 细菌培养及分离 BACTEC-9120 及 BACTEC-9240 全自动血培养仪(美国 BD 公司)报警提示阳性,及时转种血琼脂、麦康凯平板、巧克力平板及沙宝罗平板。35 ℃、5% 二氧化碳环境培养 18~24 h。

1.2.3 病原菌鉴定及药敏分析 选取菌株利用 VITEK2 compact(法国梅里埃公司)全自动微生物鉴定系统进行菌种鉴定及药敏试验,参照 2016 年临床及实验室标准协会(CLSI)推荐的药敏结果方案。质控菌株包括:大肠埃希菌 ATCC25922、大肠埃希菌 35218、铜绿假单胞菌 ATCC27853、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、金黄色葡萄球菌 ATC29213、粪肠球菌 29212 均由天津市临检中心提供。

1.2.4 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)及超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)的检测 MRSA 利用 VITEC 2 AST-GP67 药敏卡筛选,头孢西丁耐药的金葡为 MRSA。ESBL 采用 VITEC 2 AST-GN67 药敏卡检测。质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATC29213、大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC700603。

1.3 统计学处理 运用 WHONET5.6 软件对患者病原菌分布、耐药率、敏感率进行统计分析。采用 SPSS18.0 软件对临床资料进行统计分析,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血培养分离病原菌分布 2015 年 1 月至 2016 年 5 月本院共送检血培养标本 8 259 份。其中儿童标本 2 111 份,阳性标本 177 份,阳性率为 8.38%。成人标本 5 847 份,阳性标本 535 份,阳性率为 9.15%,成人和儿童阳性率无统计学差异($P=0.291$)。共检出病原菌 735 株,其中有 23 人送检一份标本中检出两株不同细菌。成人革兰阴性杆菌检出率高于儿童,在阴性杆菌中,肠杆菌占主要地位,儿童阳性球菌检出率低于成人。儿童血培养中未检出真菌。成人和儿童血中检出革兰阴性杆菌前 3 位均是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌,这 3 种细菌也是成人分离率最高的 3 种细菌其次血中分离的阳性球菌主要为葡萄球菌。儿童葡萄球菌占阳性球菌的 68.7%,成人占 57.5%。在革兰阳性球菌中,儿童凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)构成比(29.8%)高于成人 CNS(7.0%),是儿童分离率最高的细菌,其次是链球菌(16.9%)和大肠埃希菌(16.3%)。成人阳性球菌分离率前 3 位分别是链球菌、金黄色葡萄球菌和 CNS。成人检出阳性杆菌 3 株,2 株为产单核李斯特菌,真菌共检出 10 株,热带念珠菌 3 株,为光滑念珠菌 2 株,

无名念珠菌 1 株,白色念珠菌 3 株和克柔念珠菌 1 株。病原菌分布构成见表 1。

表 1 分离的病原菌分布构成比(%)

病原菌	儿童		成人	
	株数	构成比	株数	构成比
革兰阴性杆菌	79	44.4	413	74.1
大肠埃希菌	29	16.3	169	30.3
肺炎克雷伯	19	10.7	119	21.4
铜绿假单胞菌	8	4.5	65	11.7
气单胞菌属	1	0.6	14	2.5
阴沟肠杆菌	8	4.5	11	2.0
产酸克雷伯菌	4	2.2	8	1.4
产气肠杆菌	0	0.0	7	1.3
嗜麦芽窄食单胞菌	3	1.7	6	1.1
柠檬酸杆菌属	1	0.6	3	0.5
沙门菌属	4	2.2	1	0.2
其他肠杆菌	0	0.0	1	0.2
其他非发酵菌	2	1.1	9	1.6
革兰阳性球菌	99	55.6	134	24.1
金黄色葡萄球菌	15	8.4	38	6.8
链球菌属	30	16.9	43	7.7
CNS	53	29.8	39	7.0
肠球菌属	1	0.6	13	2.3
明串珠菌属	0	0.0	1	0.2
其他	0	0.0	3	0.5
真菌	0	0.0	10	1.8
合计	178	100	557	100

2.2 主要革兰阴性杆菌对常见抗菌素的耐药性 主要革兰阴性菌对常见抗菌素的耐药率见表 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。革兰阴性杆菌对哌拉西林/他唑巴坦、碳青霉烯类、阿米卡星和替加环素的耐药率较低。成人和儿童产 ESBL 大肠埃希菌的分离率分别为 52.3% 和 48.3%。产 ESBL 的肺炎克雷伯分离率为 25.7% 和 5.9%。成人血培养分离的大肠埃希菌对阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢唑肟、头孢吡肟、氨曲南、妥布霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、诺氟沙星、复方磺胺甲噁唑的耐药率均高于儿童血培养分离菌株(P 值依次为 0.023、0.048、0.025、0.032、0.021、0.017、0.000、0.038、0.038、0.01、0.001、0.046)。儿童分离菌株尚未发现对哌拉西林/他唑巴坦、头霉素、碳青霉烯类耐药的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌。铜绿假单胞菌对多数分析药物的耐药率低于 10.0%,但成人亚胺培南耐药率已经超过 10.0%。

2.3 主要革兰阳性球菌对常见抗菌素的耐药性 金黄色葡萄球菌和 CNS 对常见抗菌素的耐药率见表 3(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。葡萄球菌为血培养分离率最高的革兰阳性球菌。成人与儿童金黄色葡萄球菌中 MRSA 的检出率分别为 20% 和 15.8%,检出的金黄色葡萄球菌对利福平、左氧氟沙星、莫西沙星、呋喃妥因、利奈唑胺、万古霉素、替加环

素、奎奴普丁/达福普汀均全部敏感。成人和儿童 MRCNS 的检出率分别为 79.0% 和 88.7%, CNS 对青霉素、苯唑西林、红霉素、磺胺类的耐药率均高于 60.0%。本研究未发现万古霉素耐药的葡萄球菌和肠球菌。

3 讨 论

造血系统恶性肿瘤患者由于自身免疫功能低下, 化疗的使用也使患者中性粒细胞缺乏时间延长, 炎症的症状和体征不明显, 病原菌及感染灶不明确, 发热可能是感染的唯一征象, 如没有给予及时恰当的抗菌药物治疗, 感染相关病死率高。血培养是早期寻求病原菌依据, 给予临床用药指导以降低患者病死率的有效途径^[2]。该院 17 个月血培养回顾性研究显示, 儿童分离的 178 株细菌中, CNS 占到了 53 株, 位居首位, 链球菌居其次, 而成人以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌为主, 本研究结果与文献报道情况相似^[3-5]。儿童和成人在血培养病原菌的分布上有着较大不同, 这可能与血液病患儿血液病种类、化疗方案、自身免疫状态、抗菌药物使用种类与疗程与成人均有所区别, 导致成人和儿童自身菌群携带与病原菌入血途径并不完全一致有关, 有研究显示, 血液病患儿普遍存在呼吸道及消化道黏膜损害, 增加了定植菌入血的机会^[6]。本研究中成人和儿童分离的 MRSA(20.0%、15.8%)与成人 MRCNS 检出率(79.0%)均低于 2014 年 CHINET 中国耐药监测结果(44.6%、33.4%、83.0%)。CNS 作为皮肤表面的正常菌群, 也是血培养常见的污染菌之一, 本文中虽然采血均于患者高热时, 且严格无菌操作, 但不能排除 CNS 污染干扰, 因此血培养为 CNS 应第一时间联系临床医生, 结合临床、流行病学及微生物学三方面的资料来分析来判断是否为污染菌。鉴于 MRCNS 对所有 β -内酰胺类药物耐药, 对克林霉素、红霉素、四环素及喹诺酮类耐药率均较高, 对于 MRCNS 引起的血流感染可以首选利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁等耐药率较低的抗菌药物。但考虑儿童器官代谢均不同于成人, 要注意选择的安全性, 避免使用喹诺酮类药物^[3]。CNS 往往毒力低, 侵袭力弱, 感染症状常常不典型, 给临床诊断带来一定困难^[7], 及时进行血培养有助于明确病因, 合理治疗。

本研究共分离出阴性杆菌 492 株, 大肠埃希菌占到所有分离株的 26.9%, 分离率第一, 其次是肺炎克雷伯菌, 占 18.8%, 与以往报道血液病患者相近^[8-10]。儿童大肠埃希菌和肺炎克雷伯氏菌中产 ESBL 菌株均低于成人, 亦低于 2014 年中国 CHINET 的统计数据^[11]。研究发现, 儿童检出的大肠埃希菌对阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢唑肟、头孢吡肟、氨曲南、妥布霉素和喹诺酮类抗菌药物耐药率均低于成人, 且尚未检出对哌拉西林/他唑巴坦、头霉素和碳青霉烯类耐药菌株由于样本量限制(儿童其他革兰阴性杆菌数量较少)未和成人进行耐药情况比较。儿童标本中未检出对哌拉西林/他唑巴坦、第 3、4 代头孢菌素(头孢曲松除外)、左氧氟沙星和诺氟沙星耐药菌株。耐药情况的差异可能与成人往往更容易伴随基础疾病, 病程更长, 既往抗菌素使用的次数和种类也多于儿童有关, 且喹诺酮类药物在儿童上禁止使用, 使得儿童培养出的大肠埃希菌更少的由于药物选择压力而对喹诺酮类耐药。成人铜绿假单胞菌的检出率为 11.6%, 高于其他部分研究结果^[11-12]。回顾发现检出的 73 株铜绿假单胞菌中碳青霉烯类耐药的 7 株均来自成人, 比例超过 10.0%, 其中仅 3 株对哌拉西林/他唑巴坦敏感, 且 1 株为全耐药菌, 对于多重耐药铜绿假单胞菌引起的血流感染, 可供选择的药物较少, 往往推荐联合用药。

总之, 近一年多的数据表明本院儿童血培养的病原菌以 CNS 为主, 条件致病菌多见, 成人则以革兰阴性杆菌多见, 大肠埃希菌为首位, 且随着抗生素的广泛应用, 多重耐药的问题日益浮现, 提高血培养的送检率, 重视对血培养病原菌构成分布及耐药性分析对于临床合理用药, 避免过度使用广谱抗生素减缓多重耐药问题有着重要作用。在革兰阴性杆菌上, 成人和儿童患者部分药物耐药性存在较大差异, 针对患者临床症状, 年龄特点, 不同病原菌耐药情况采取个性化医疗, 有助于使感染得到有效及时的控制。

参 考 文 献

- [1] Viscoli C CE, Empirical Therapy For Infection In Cancer Patients//mandell Gl BJ. Principles and practice of infectious diseases [M]. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:3442-3462.
- [2] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5):353-359.
- [3] 张琴, 苏东, 赵佳炜, 等. 儿童血液病患者血培养分离病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(17):3898-3900.
- [4] Aslan S, Citak EC, Yis R, et al. Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern of bloodstream infections in children with febrile neutropenia: experience of single center in southeast of Turkey[J]. Indian J Microbiol, 2012, 52(2):203-208.
- [5] 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):383-387.
- [6] 金芳, 张美和, 周萱, 等. 血液病患儿血培养检出菌的菌种分布及耐药特点[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(1):30-31.
- [7] 吴跃平, 章文, 陈运生, 等. 儿童血培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(4):463-465.
- [8] 刘芳菲, 杨云, 耿燕, 等. 血液病科 2011—2013 年临床标本分离病原菌及耐药性分析[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(5):306-310.
- [9] 王蔚莎. 血液病区 2011—2013 年感染病原菌特点及耐药性分析[J]. 广东医学, 2014, 35(18):2860-2862.
- [10] 林贵兰, 李珣, 房丽丽, 等. 血液科病原菌分布及耐药性分析[J]. 实验与检验医学, 2015, 33(4):425-426.
- [11] 胡付晶, 朱德妹, 汪复, 等. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5):401-410.
- [12] 文亚坤, 曹萌, 邹琳, 等. 医院获得性铜绿假单胞菌血流感染的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(3):511-513.

(收稿日期:2016-09-12 修回日期:2016-11-13)

