

- fusion, 2010, 50(11):2376-2385.
- [12] Slichter SJ, Corson J, Jones MK, et al. Exploratory studies of extended storage of apheresis platelets in a platelet additive solution(PAS)[J]. Blood, 2014, 123(2):271-280.
 - [13] Dumont J, Dumont F, Unger M, et al. A randomized controlled trial comparing autologous radiolabeled in vivo platelet(PLT) recoveries and survivals of 7-day-stored PLT-rich plasma and buffy coat PLTs from the same subjects[J]. Transfusion, 2011, 51(6):1241-1248.
 - [14] Slichter J, Bolgiano D, Corson J, et al. Extended storage of buffy coat platelet concentrates in plasma or a platelet additive solution[J]. Transfusion, 2014, 54(9):2283-2291.
 - [15] Greco A, Zhang G, Kalab M, et al. Effect of platelet additive solution on bacterial dynamics and their influence on platelet quality in stored platelet concentrates[J]. Transfusion, 2010, 50(11):2344-2352.
 - [16] Dumont J, Wood A, Housman M, et al. Bacterial growth kinetics in ACD-A apheresis platelets: comparison of plasma and PAS III storage [J]. Transfusion, 2011, 51(5):1079-1085.
 - [17] Van Der Meer PF, Kerkhoffs JL, Curvers J, et al. In vitro comparison of platelet storage in plasma and in four platelet additive solutions, and the effect of pathogen reduction; a proposal for an in vitro rating system [J]. Vox Sang, 2010, 98(4):517-524.
 - [18] Kerkhoffs JLH, Putten WLJV, Novotny VMJ, et al. Clinical effectiveness of leucoreduced, pooled donor platelet concentrates, stored in plasma or additive solution with and without pathogen reduction[J]. Br J Haematol, 2010, 150(150):209-217.
 - [19] Picker M, Tauszig E, Gathof S. Cell quality of apheresis-derived platelets treated with riboflavin-ultraviolet light after resuspension in platelet additive solution[J]. Transfusion, 2012, 52(3):510-516.
 - [20] Murphy S, Gardner H. Effect of storage temperature on maintenance of platelet viability—deleterious effect of refrigerated storage [J]. N Engl J Med, 1969, 280(20):1094-1098.
 - [21] Van Der Wal DE, Gitz E, Du VX, et al. Arachidonic acid depletion extend survival of cold-stored platelets by interfering with the glycoprotein Iba-14-3-3 association[J]. Haematologica, 2012, 97(10):1514-1522.
 - [22] Jansen J, Josefsson C, Rumjantseva V, et al. Desialylation accelerates platelet clearance after refrigeration and initiates GPIIb/IIIa metalloproteinase-mediated cleavage in mice [J]. Blood, 2012, 119(5):1263-1273.
 - [23] McGill M. Temperature cycling preserves platelet shape and enhances in vitro test scores during storage at 4 degrees [J]. J Lab Clin Med, 1978, 92(6):971-982.
 - [24] Xu F, Gelderman P, Farrell J, et al. Temperature cycling improves in vivo recovery of cold-stored human platelets in a mouse model of transfusion[J]. Transfusion, 2013, 53(6):1178-1186.
 - [25] Montgomery K, Reddoch M, Evani J, et al. Enhanced shear-induced platelet aggregation due to low-temperature storage [J]. Transfusion, 2013, 53(7):1520-1530.
 - [26] Reddoch KM, Picoke HF, Montgomery RK, et al. Hemostatic function of apheresis platelets stored at 4 °C and 22 °C [J]. Shock, 2014, 41(Suppl 1):54-61.
 - [27] Valeri R, Feingold H, Marchionni D. A simple method for freezing human platelets using 6 per cent dimethylsulfoxide and storage at -80 degrees C [J]. Blood, 1974, 43(1):131-136.
 - [28] Dumont J, Cancelas A, Dumont F, et al. A randomized controlled trial evaluating recovery and survival of 6% dimethyl sulfoxide-frozen autologous platelets in healthy volunteers [J]. Transfusion, 2013, 53(1):128-137.
 - [29] Dumont J, Slichter J, Reade C. Cryopreserved platelets: frozen in a logjam? [J]. Transfusion, 2014, 54(8):1907-1910.
 - [30] Lelkens CC, Koning JG, De Kort B, et al. Experiences with frozen blood products in the Netherlands military [J]. Transfusion, 2006, 46(9S):17A.
 - [31] 刘景汉, 欧阳锡林, 庄远. -80 °C 长期保存血小板的可行性研究 [J]. 中国输血杂志, 2008, 21(4):243-245.
 - [32] 刘景汉, 车辑. 血小板保存 [J]. 中国输血杂志, 2008, 21(4):241-242.
 - [33] 顾海慧, 朱燕霞, 花美仙, 等. 血小板保存前添加饱和氢气的作用研究 [J]. 中国输血杂志, 2014, 27(4):367-370.
 - [34] 谢月娜, 刘嘉馨, 王红, 等. 一氧化氮供体改善血小板保存质量的初步研究 [J]. 中国输血杂志, 2011, 24(4):314-318.

(收稿日期:2017-01-15 修回日期:2017-03-13)

• 综 述 •

败血症常见病原菌的临床特点和药敏分析

李钰乐 综述, 郭瑞林[△] 审校

(陕西中医药大学医学技术系, 陕西咸阳 712046)

关键词: 败血症; 病原菌; 临床特点; 药敏分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.034

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)10-1381-03

败血症是由病原菌(致病菌和条件致病菌)通过某种途径侵入患者的血液,然后在体内生长繁殖的过程中,大量产生毒

素和代谢产物,引起机体严重毒血症的全身炎症综合征。病原菌首先侵入人体皮肤或黏膜并引起局部炎症,称为原发局部感

[△] 通信作者, E-mail: szefjyk@126.com.

染。若仅有少部分细菌入血,并没有明显引起严重的毒血症症状则称为菌血症。细菌栓子随血流可出现迁移性炎症,对伴有动脉低血压和因灌流减少(感染性休克)引起 1 个或 1 个以上器官衰竭者称为严重败血症。败血症是临床常见的危重病,其病原菌的构成随年代、地域不同而不同^[1]。本文的目的是对中国大陆地区近年来败血症致病菌种类及耐药性进行分析,为临床经验治疗提供依据。

1 败血症病原菌感染的原因及机制

病原菌进入血液循环由于人体免疫力功能及细菌的种类、数量和毒力决定是否引发败血症。通过患者体温、心率、呼吸率及白细胞计数可以简单地反映全身炎症综合征,若不能清楚地区分败血症与非复杂炎症^[2],可能导致抗生素的不合理使用和严重的器官功能紊乱。因此,对败血症进行及时和正确地诊断极其重要。在败血症的早期诊断中,血清降钙素原(PCT)具有较高的指导价值,值得进一步研究推广^[3]。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和 PCT 联合诊断新生儿败血症效果显著,是值得临床推广运用的败血症诊断方法^[4]。广谱抗生素的使用对患者的间接伤害为潜在的肠道正常菌群过度增长,在数天内发生菌群紊乱,使得细菌在肠道或其他部位发生耐药^[5]。随着医疗技术的不断提高,微创技术在各个科室广泛开展,抗菌药物和免疫抑制剂大量甚至不合理的使用,外科住院患者在临床治疗时需要接受手术、导尿、通气等有创操作,会受到不同程度的伤害,尤其对于老年患者、恶性疾病和慢性疾病患者等易感人群而言,他们对外界抵抗力非常低,还有医院内传染源较多,公共用品的污染,医护人员对无菌的不严格操作等外在因素均为败血症的发生提供了条件,使得医院感染近些年不断呈上升趋势^[6]。

2 败血症常见病原菌的临床特点

2.1 医院常见败血症病原菌 根据 CHINET 的统计数据^[7-8]及对近几年不同地区医院^[9-16]引起败血症常见病原菌的统计进行调查,结果显示,革兰阴性杆菌占败血症分离菌的首位(常见的为大肠埃希菌、假单胞菌属和肺炎克雷伯菌);败血症病原菌分离菌第二位为革兰阳性球菌,其中凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)和金黄色葡萄球菌(SAU)为主要菌群;真菌性败血症以念珠菌属最多。

2.2 不同致病菌引起败血症的临床特点 败血症致病菌的种类因患者年龄、性别、感染的病灶、原发疾病甚至免疫功能等的不同有所差别:(1)临时性的静脉留置导管致病菌以革兰阳性球菌为主^[17],其会分泌出一些有毒性作用的蛋白质物质(外毒素),针对机体的靶细胞使其破坏。(2)革兰阴性杆菌败血症患者,常有一些原发感染灶,主要为下呼吸道、尿路、外科伤口、皮肤及腹腔感染等,一般情况较差^[9]。(3)厌氧菌入侵患者体内引起败血症的主要途径为女性生殖道及胃肠道。其临床表现与需氧菌败血症有些相似,但病情轻重不一。病情轻的患者,未经治疗即可表现为暂时或自限性疾病,毒血症症状较轻;病情重者则可成暴发性,部分出现溶血或多器官功能衰竭(MOF)等。(4)真菌败血症常继发于严重基础疾病的后期,多见于老年、体弱、久病者,临床表现不典型,与革兰阴性细菌败血症相似,早期诊断困难,病情严重,病死率高。

2.3 败血症病原菌的临床分布^[10] 引发败血症较集中的科室有 ICU(约占统计总数的 22.8%)、血液科(约占统计总数的 19.2%)和感染科(约占统计总数的 15.7%),其余科室如呼吸科(约占统计总数的 7.4%)、神经内科(约占统计总数的 3.6%)、其他科室(约占统计总数的 26%)。

3 败血症病原菌的药敏分析

3.1 败血症病原菌耐药形成的原因及耐药机制 众所周知,近些年,广谱抗菌药物在临床广泛及不合理的应用,甚至饲料中滥加抗生素的社会现象,导致引起败血症的病原菌耐药现象日渐增多,病原菌的耐药性不断增高,更多的病原菌种类出现耐药情况。耐药性即细菌对于某种抗菌药物,包括抗生素或消毒剂的一种相对抵抗能力,即抗菌药物的治疗浓度要比细菌的最小抑菌浓度(MIC)要大,意味着某菌株不能够被某种抗菌药物抑制或者杀灭,还能够继续生长繁殖的现象,故也可以称作抗药性。细菌耐药的机制包括遗传机制和生化机制,其中遗传机制包括某些细菌对一些抗菌药物的天然不敏感(固有耐药性),耐药细菌的传播主要和耐药质粒的转移有关,只有少数和染色体介导有关^[18],细菌的遗传物质 DNA 发生改变使得细菌后天对某抗生素不再敏感(获得耐药性),即抗生素的滥用现象。为了帮助临床对败血症做出更加精确地诊断和更加有效的治疗,并控制耐药菌株的进一步播散和广泛流行,对医院感染的发生应该提高重视,尤其对引起的败血症的病原学应进行调查和耐药性的分析。

3.2 革兰阴性菌的药敏分析 随着三代头孢的广泛应用,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中的酶会突变成能够耐抗生素的酶。据统计,约有近一半的大肠埃希菌和克雷伯菌属可以产生超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs),ESBLs 能水解青霉素类、头孢菌素类和单环内酰胺类等不耐受 β 内酰胺酶的抗菌药物,且编码 ESBLs 的质粒常携带大环内酯类、氨基糖苷类等多种抗菌药物的耐药基因^[19],使革兰阴性杆菌对抗菌药物表现为多重耐药。但头霉素、酶抑制剂、碳青霉烯类的敏感性相对较强^[20]。有大量报道表明产 ESBLs 的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美洛培南仍保持高度敏感性^[21]。非发酵菌败血症引起医院感染的病原菌中以铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌最为常见,铜绿假单胞菌是一种具有多药耐药特性的条件致病菌,能够天然抵抗多种抗菌药物,对头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南保持较高的敏感率(均 $>50.0\%$)^[22]。

3.3 革兰阳性菌的药敏分析 凝固酶阴性葡萄球菌容易发生多重耐药,就甲氧西林而言,凝固酶阴性葡萄球菌的耐药率比金葡高达 1 倍^[23]。耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌对头孢噻肟和红霉素均 100% 耐药,对万古霉素耐药率为 0^[24]。凝固酶阴性葡萄球菌更易发生甲氧西林和氟喹诺酮类耐药^[25],对替考拉宁敏感性降低的表皮葡萄球菌百分之百对甲氧西林耐药^[26]。金葡对青霉素、红霉素、庆大等多种抗菌药物耐药率较高,对万古霉素高度敏感^[27]。大量数据显示,万古霉素对治疗革兰阳性球菌的敏感性非常高,尽管如此,临床上仍然不应该将万古霉素作为治疗革兰阳性球菌感染的首选药物,因为,在治疗败血症时,抗菌药物的选用十分关键,临床治疗应该根据该地区、该医院患者人群中病原菌的发生率高低、感染的严重程度和抗菌药物敏感率高低而决定。

3.4 真菌的耐药率 真菌败血症以 ICU 病区最常见,造成真菌感染的主要原因与临床长期应用广谱抗菌药物从而使人体内的微生态平衡遭到破坏,从而造成的菌群失调有直接关系。据调查,两性霉素 B 和 5 氟尿嘧啶对真菌的治疗敏感性较高,但是不良反应较多,故氟康唑仍为治疗真菌性疾病的首选药。

4 小 结

综上所述,引起细菌败血症感染的病原菌在临床上以革兰阴性菌为主,并且病原菌对多种抗生素有较高的耐药性。病原菌分布及耐药性的监测是临床了解血培养病原菌和耐药动态

的重要途径,通过对医院感染引发的败血症进行细菌谱的调查和耐药性分析^[28],不仅能达到正确诊断和治疗疾病的目的,还可控制耐药株的播散和流行,使病原菌对抗生素的耐药性控制在最低水平,使败血症得到有效的治疗。可以根据患者的具体病情进行中西医结合,增加预防感染的意识,使局部的感染得到有效控制,甚至清除。在进行各种手术、器械检查、静脉穿刺、留置导管等技术操作时,医务人员须严格执行消毒隔离制度和操作规程,及早发现患者原发或迁徙病灶,必要时进行外科治疗也是减少医院内感染败血症的重要措施。在临床治疗败血症时,尽量避免广泛及不合理的应用抗生素,避免病原菌耐药现象日渐增多,病原菌的耐药性不断增高和更多的病原菌种类出现耐药的情况。在过去的几十年里,通过广泛的临床诊治、实验调查等对败血症患者的护理和治疗过程已经得到了大大的改善,对大陆地区近年来败血症致病菌种类及耐药性进行分析,提高败血症患者的诊疗为临床经验治疗提供依据,使治疗得到进一步改善。

参考文献

- [1] 邹桂玲,姚玉虹,石连仲,等.败血症患者血液中病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2008,18(8):1183-1185.
- [2] Kaukonen R, Bailey R, Pilcher J, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2015, 372(10):1629-1638.
- [3] 唐翠.血清降钙素原对败血症早期诊断的价值及其评价[J].中国现代药物应用,2016,10(1):24-25.
- [4] 赵华.新生儿败血症临床诊断方法探讨[J].健康之路,2016,15(1):71.
- [5] Armand Lefèvre R, Angebault R, Barbier J, et al. Emergence of imipenem resistant gram negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(3):1488-1495.
- [6] Jozefczuk S, Klie S, Catchpole G, et al. Metabolomic and transcriptomic stress response of *Escherichia coli* [J]. Mol Syst Biol, 2010, 6(1):364-379.
- [7] 胡付品,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.
- [8] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(4):369-378.
- [9] 吴镒,吴晨,张虎,等.医院感染败血症中革兰阴性杆菌的分布及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2014,35(7):860-861.
- [10] 徐叶进,范顺富,郭玉香,等.败血症患者病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(17):4188-4190.
- [11] 陈婷,陆勤,杨力,等.新生儿败血症的病原菌分布及耐药性分析[J].临床儿科杂志,2014,32(3):222-223.
- [12] 董慧芳,陈丹,徐发林,等.不同病原菌所致新生儿败血症的临床研究[J].临床儿科杂志,2013,31(3):217-220.
- [13] 殷芳,袁喆.血培养阳性败血症病原菌分布及耐药性分析[J].西部医学,2016,28(1):63-66.
- [14] 唐晓娟,冯星.1 606 例新生儿败血症病原菌分布及其耐药性分析[J].临床儿科杂志,2014,32(3):210-213.
- [15] 周发为.细菌败血症感染病原菌临床分布情况及耐药性[J].北方药学,2014,11(9):53.
- [16] 李海英,翟志城,张梓晗.产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(23):5820-5822.
- [17] 田祖国,李佳.血液病患者败血症病原菌分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(14):3399-3401.
- [18] Ojo R, Sargin R, Esumeh J, et al. Plasmid curing analysis of antibiotic resistance in beta-lactamase producing *Staphylococci* from wounds and burns patients [J]. Pak J Biol Sci, 2014, 17(1):130-133.
- [19] 张献.2050 例血培养结果及耐药结构性分析结果报道[J].广西中医学院学报,2009,12(2):35-36.
- [20] 张美玲,丁健芳.大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药性研究[J].医技与临床,2016,14(8):50-52.
- [21] 张雪青,王赛芳,刘欢乐.静脉留置部位导管相关菌血症的病原学研究[J].中国微生态学杂志,2007,19(4):367-368.
- [22] 郭宏玥,鹿兴,尚嘉鹏,等.2004—2012 年 ICU 铜绿假单胞菌对抗菌药物敏感率的变化趋势[J].中华医院感染学杂志,2014,24(13):3196-3200.
- [23] 张慧芳,王瑞兰.凝固酶阴性葡萄球菌感染的流行病学及耐药机制研究进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(3):307-309.
- [24] 幕海峰,燕占甫,王春,等.外科住院患者感染耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌的耐药基因检测及耐药性分析[J].临床研究,2014,9(5):461-463.
- [25] Tornero E, Garciaoltra E, Garciamiro S, et al. Prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci [J]. Int J Artif Organs, 2012, 35(10):884-892.
- [26] Cremniter J, Slassi A, Quincampoix JC, et al. Decreased susceptibility to teicoplanin and vancomycin in coagulase-negative *Staphylococci* isolated from orthopedic-device-associated infections [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(4):1428-1431.
- [27] 张志军,曹海燕,刘延媛,等.医院感染金黄色葡萄球菌耐药表型与耐药基因研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(9):1924-1926.
- [28] 张虎,何晓锋,焦力群,等.危急值报告在血流感染诊疗中的价值评估[J].中华医院感染学杂志,2012,22(14):3042-3043.

(收稿日期:2016-12-21 修回日期:2017-02-25)