

## • 个案分析 •

1 例直肠癌患者合并导管相关性纹带棒状杆菌血流感染<sup>\*</sup>秦 涛,孙 勇,李纪文,朱兴华,黄燕春<sup>△</sup>

1. 成都市龙泉驿区第一人民医院/四川大学华西医院龙泉医院检验科, 四川成都 610100

**关键词:** 纹带棒状杆菌; 直肠癌; 导管相关性血流感染**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.24.028**文章编号:** 1673-4130(2021)24-3068-04**中图法分类号:** R446.5**文献标志码:** C

纹带棒状杆菌属棒状杆菌属, 为革兰阳性杆菌, 常定植在皮肤和黏膜处。近年来, 纹带棒状杆菌被认为是一种新兴的多药耐药病原菌, 并导致越来越多的感染<sup>[1-3]</sup>。患有严重基础性疾病、免疫低下及接受侵入性操作是导致纹带棒状杆菌感染的危险因素<sup>[4]</sup>。有文献报道, 纹带棒状杆菌可导致肺部感染、关节腔感染、腹膜炎、脑膜炎、导管相关性血流感染等<sup>[5-7]</sup>, 日本、意大利及土耳其等国家都曾报道过多药耐药纹带棒状杆菌导致医院感染暴发<sup>[2,8-9]</sup>, 然而国内鲜有关于纹带棒状杆菌感染的报道, 尤其是导管相关性血流感染的文献报道。现将本院发现的 1 例肿瘤化疗合并纹带棒状杆菌引起的导管相关性血流感染病例报道如下。

**1 临床资料**

患者男, 71岁, 2020年11月13日因“大便习惯改变1年, 粪漏3个月, 加重伴便血2周”收治于本院肿瘤科。入院查体: 慢性病容, 恶病质, 直肠指检距肛门6cm处扪及溃疡型新生物, 其余查体无特殊。入院时相关检查: 血常规检测结果显示, 白细胞计数(WBC)为 $4.46 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞百分比为71.5%, 红细胞计数(RBC)为 $3.89 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白(Hb)为103 g/L, C反应蛋白(CRP)为3.46 mg/L; 除轻度营养不良外, 肝功能、肾功能、血糖、血脂无异常; 尿液外观浑浊, 尿常规结果显示WBC+++, RBC++, 蛋白++; 瘤胚抗原为75.31 ng/mL, 糖类抗原199为47.94 U/mL; 腹部CT提示直肠癌可能; 肠镜活检显示直肠腺癌。入院诊断: 直肠恶性肿瘤、尿路感染、直肠膀胱瘘。

诊疗经过: 入院第3天患者出现腹膜刺激征, 粪漏加重; 经术前评估在全身麻醉下行横结肠造瘘术+膀胱造瘘术+腹腔脓肿引流术+肠粘连松解术+氟尿嘧啶500 mg 冲洗腹腔抗肿瘤治疗, 术后安置腹部

引流管、膀胱造瘘引流管和导尿管各一根, 予以哌拉西林/他唑巴坦及奥硝唑注射液抗感染治疗。术后第3天患者腹部切口敷料干燥无渗湿, 切口愈合良好; 腹部引流管固定良好, 引流淡红色液体少许; 导尿管固定良好, 引流出淡黄色清亮液体; 膀胱造瘘处导管固定良好, 无渗液。术后第4天和第5天, 患者导尿管引流出浑浊、灰黑或灰黄色尿液, 此时降钙素原(PCT)为0.44 ng/mL, 血常规检测结果显示WBC为 $5.37 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞百分比为74.5%, CRP为26.53 mg/L, 未送检尿常规和尿培养, 继续予以哌拉西林/他唑巴坦及奥硝唑注射液抗感染治疗。术后第8天PCT下降为0.19 ng/mL, 血常规检测结果显示WBC为 $3.95 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞百分比为70.30%, CRP为12.34 mg/L。术后第9天, 膀胱造瘘引流管处出现渗液伴黏液样分泌物, 取分泌物培养, 培养出纹带棒状杆菌。术后第10天, 导尿管引流液依旧浑浊, 送检尿培养, 培养出纹带棒状杆菌(菌落计数 $>10^5$  CFU/mL)。此时PCT为0.13 ng/mL, 血常规检测结果显示WBC为 $2.76 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞百分比为61.8%, CRP为10.03 mg/L, 继续原方案抗感染治疗, 但是之后未送分泌物及尿液培养。术后第18天, 患者膀胱造瘘引流管处仍有少量渗液, 引流出尿液、肠液及肠道消化残渣混合液; 拔除导尿管; 启动XELOX方案化疗(奥沙利铂150 mg, 第1天+卡培他滨1 000 mg, 口服, 1 d 2次); 哌拉西林/他唑巴坦及奥硝唑注射液抗感染治疗24 d后停用。化疗第10天, 患者突发高热, 体温40 °C, 立即采集分泌物及尿液送血培养, 此时PCT为0.86 ng/mL, 血常规检测结果显示WBC为 $4.60 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞百分比为87.3%, CRP为41 mg/L。血培养结果为纹带棒状杆菌, 对利奈唑胺、利福平和万古霉素敏

<sup>\*</sup> 基金项目: 四川省卫生健康委员会基金项目(18PJ122)。<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 308159009@qq.com。

本文引用格式: 秦涛, 孙勇, 李纪文, 等. 1 例直肠癌患者合并导管相关性纹带棒状杆菌血流感染[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(24):

感,再次启动哌拉西林他/唑巴坦及奥硝唑注射液抗感染治疗。突发高热后第 4 天,拔除中央静脉置管(CVC,该导管于手术当天置管)。突发高热后第 5 天,患者 PCT 为 0.63 ng/mL,血常规检测结果显示 WBC 为  $2.22 \times 10^9 / L$ , 中性粒细胞百分比为 65.6%, CRP 为 42.13 mg/L, 病情未见好转,家属选择放弃治疗,出院。

## 2 结 果

**2.1 鉴定结果** 患者突发高热情况下立即在左上肢和右侧 CVC 处分别采集一套血培养瓶送检,右侧 CVC 采血点的两瓶血培养瓶分别在培养 15.5、17.0 h 后报阳,左上肢采血点的两瓶血培养瓶在培养 22.0、23.2 h 后报阳。转种于血平板,在 35 °C、6% CO<sub>2</sub> 环境下培养,培养 24 h 在血平板上可见灰白色圆形凸起、光滑不溶血菌落生长,革兰染色呈革兰阳性杆菌(图 1)。采用全自动微生物质谱分析系统 Autof MS1000 进行鉴定,鉴定结果为纹带棒状杆菌(得分 9.435, 鉴定结果可靠)。16S rRNA 序列分析结果与编号为 LPB0218 的纹带棒状杆菌的相似性为 100%, 查询号为 79P9SUN2016, 最终鉴定结果为纹带棒状杆菌。



注:A 为革兰染色后  $10 \times 100$  油镜下形态;B 为血平板在 35 °C、6% CO<sub>2</sub> 孵育环境下经 24 h 培养后的菌落形态。

图 1 纹带棒状杆菌形态

**2.2 药敏结果** 采用温州康泰生物科技有限公司的药敏板进行药敏试验,依据药敏试验的执行标准 M45 折点进行判读。药敏试验结果显示纹带棒状杆菌对头孢菌素、美罗培南、环丙沙星等耐药,对利奈唑胺、利福平、万古霉素敏感。药敏结果见表 1。

表 1 药敏试验结果

抗菌药物	结果 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	判断折点( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			敏感度
		敏感	中介	耐药	
环丙沙星	4.00	$\leq 1.00$	2.00	$\geq 4.00$	耐药
克林霉素	4.00	$\leq 0.50$	1.00~2.00	$\geq 4.00$	耐药
头孢曲松	>8.00	$\leq 1.00$	2.00	$\geq 4.00$	耐药
红霉素	>2.00	$\leq 0.50$	1.00	$\geq 2.00$	耐药
利奈唑胺	0.25	$\leq 2.00$	—	—	敏感
美罗培南	>2.00	$\leq 0.25$	0.5	$\geq 1.00$	耐药
青霉素	>16.00	$\leq 0.12$	0.25~4.00	$\geq 4.00$	耐药

续表 1 药敏试验结果

抗菌药物	结果 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	判断折点( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			敏感度
		敏感	中介	耐药	
利福平	$\leq 0.25$	$\leq 1.00$	2.00	$\geq 4.00$	敏感
四环素	16.00	$\leq 4.00$	8.00	$\geq 16.00$	耐药
万古霉素	0.50	$\leq 2.00$	—	—	敏感
头孢吡肟	$>8.00$	$\leq 1.00$	2.00	$\geq 4.00$	耐药

注:—为无数据。

## 3 讨 论

本文患者为恶性肿瘤患者,基础免疫情况较差,有手术和安置导管等侵入性操作中。先后在膀胱造瘘引流管处分泌物及尿液标本中分离到纹带棒状杆菌,但是患者临床症状不典型,炎性反应指标轻度升高,故均判定为污染菌,但是由此可见纹带棒状杆菌在患者皮肤及导管等多部位定植。化疗开始后,患者免疫系统再次受到冲击,定植的纹带棒状杆菌入血导致血流感染。此时,患者仅留置了 CVC,且导管血报阳时间早于左上肢采血点血培养报阳时间,在排除了其他感染来源的情况下,初步考虑导管相关性血流感染,但遗憾的是在临床拔除 CVC 时未送检培养。在临床中,如何区分纹带棒状杆菌是定植菌(污染菌)还是致病菌非常困难,实验室人员和临床医生的紧密协作是避免漏诊的关键<sup>[10]</sup>。此外,临床医生应重视这种新兴的多药耐药病原菌所导致的感染。本研究中病例呈现出恶病质、基础免疫差、化疗后出现骨髓抑制,导致患者在出现尿路感染、急性腹膜炎及血流感染时,机体免疫调动差,炎性反应指标升高不明显,从而影响了临床医生判断及临床决策。因此,对于肿瘤患者,临床医生更应敏锐察觉疾病变化,和实验室工作人员密切合作,应对少见菌感染。

纹带棒状杆菌在最初被发现时对大多数抗菌药物敏感,但是近几十年发现越来越多的多药耐药纹带棒状杆菌<sup>[4,11]</sup>。有研究对我国北京、河北和广东 3 个地区分离的纹带棒状杆菌进行流调发现,96.2%(250/260)的纹带棒状杆菌为多药耐药菌,耐药形势不容忽视<sup>[12]</sup>。纹带棒状杆菌对克林霉素、环丙沙星、青霉素及  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物(包括美罗培南)等药物高度耐药,对利福平及达托霉素高度敏感,暂未发现对万古霉素和利奈唑胺耐药菌株<sup>[11,13-15]</sup>。本研究中纹带棒状杆菌药敏结果与国内外文献报道结果一致,确为多药耐药菌。目前,暂未形成治疗纹带棒状杆菌的标准方案,一项系统评价结果显示静脉注射万古霉素应作为治疗纹带棒状杆菌感染的首选抗菌药物,可单独使用或与哌拉西林/他唑巴坦联合使用。利奈唑胺、替考拉宁或达托霉素可用于纹带棒状杆菌引起的严重感染,而阿莫西林-克拉维酸盐可用于治疗

由纹带棒状杆菌引起的轻度感染<sup>[7]</sup>。关于治疗时间目前仍没有达成统一,大多数文献报道显示治疗 6 周后患者可痊愈且未复发,但是也有治疗近 2 个月才痊愈的报道<sup>[16-18]</sup>。本研究中病例,临床医生采用哌拉西林/他唑巴坦联合奥硝唑抗感染治疗方案进行治疗,并未根据药敏结果及文献报道治疗经验更换抗菌药物,且在治疗过程中并未及时监测炎性反应指标变化和及时评价抗菌药物治疗效果。

生物膜是纹带棒状杆菌的重要毒力因子,其可以在包括聚氨酯导管在内的亲水性或者疏水性非活性物质表面形成生物膜。此外,人体的纤维蛋白原作为一种毒力因子,促进和加速纹带棒状杆菌生物膜的形式<sup>[19]</sup>。因此,纹带棒状杆菌的高定植能力及其对多种药物的耐药性有助于该病原菌在医院环境中存活和进一步传播。本研究中病例留置了多种导管,且在导管分泌物及尿液中分离到纹带棒状杆菌,提示纹带棒状杆菌存在于机体多个部位且可能定植于导管上。患者安置 CVC 长达 38 d,纹带棒状杆菌在导管上可形成生物膜,引起血流感染。

综上所述,纹带棒状杆菌是新兴的多药耐药病原菌,可导致多种类型的感染,其中导管相关性血流感染不容忽视,临床医生应联合实验室工作人员做好导管相关性血流感染诊断及标本送检,医技联动,应对导管相关性血流感染。纹带棒状杆菌可在人体皮肤表面或黏膜、医院环境及导管上定植,对于免疫力低下及进行侵入性操作的患者应警惕继发感染。目前,对于纹带棒状杆菌的治疗方案尚存争议,万古霉素仍是治疗的首选药物。

## 参考文献

- [1] DIEZ-AGUILAR M, RUIZ-GARBAJOSA P, FERNANDEZ-OLMOS A, et al. Non-diphtheriae *Corynebacterium* species: an emerging respiratory pathogen[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32(6): 769-772.
- [2] ALIBI S, FERJANI A, BOUKADIDA J, et al. Occurrence of *Corynebacterium* striatum as an emerging antibiotic-resistant nosocomial pathogen in a Tunisian hospital[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9704.
- [3] WONG K Y, CHAN Y C, WONG C Y. *Corynebacterium* striatum as an emerging pathogen[J]. J Hosp Infect, 2010, 76(4): 371-372.
- [4] SILVA-SANTANA G, SILVA C M F, OLIVELLA J G B, et al. Worldwide survey of *Corynebacterium* striatum increasingly associated with human invasive infections, nosocomial outbreak, and antimicrobial multidrug-resistance, 1976—2020 [J]. Arch Microbiol, 2021, 203 (5): 1863-1880.
- [5] RASMUSSEN M, MOHLIN A W, NILSON B. From contamination to infective endocarditis: a population-based retrospective study of *Corynebacterium* isolated from blood cultures[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39: 113-119.
- [6] RAMOS J N, SOUZA C, FARIA Y V, et al. Bloodstream and catheter-related infections due to different clones of multidrug-resistant and biofilm producer *Corynebacterium* striatum[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 672.
- [7] MILOSAVLJEVIC M N, MILOSAVLJEVIC J Z, KOICOVIC A G, et al. Antimicrobial treatment of *Corynebacterium* striatum invasive infections: a systematic review[J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2021, 63: e49.
- [8] CAMPANILE F, CARRETTO E, BARBARINI D, et al. Clonal multidrug-resistant *Corynebacterium* striatum strains, Italy[J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(1): 75-78.
- [9] QIN L, SAKAI Y, BAO R, et al. Characteristics of multidrug-resistant *corynebacterium* spp. isolated from blood cultures of hospitalized patients in Japan[J]. Jpn J Infect Dis, 2017, 70(2): 152-157.
- [10] ABE M, KIMURA M, MARUYAMA H, et al. Clinical characteristics and drug susceptibility patterns of *Corynebacterium* species in bacteremic patients with hematological disorders[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021, 40: 2095-2104.
- [11] RAMOS J N, RODRIGUES I D S, BAIO P V P, et al. Genome sequence of a multidrug-resistant *Corynebacterium* striatum isolated from bloodstream infection from a nosocomial outbreak in Rio de Janeiro, Brazil[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2018, 113(9): e180051.
- [12] WANG X, ZHOU H, DU P, et al. Genomic epidemiology of *Corynebacterium* striatum from three regions of China: an emerging national nosocomial epidemic[J]. J Hosp Infect, 2021, 110: 67-75.
- [13] NEEMUCHWALA A, SOARES D, RAVIRAJAN V, et al. In vitro antibiotic susceptibility pattern of non-diphtheriae *corynebacterium* isolates in Ontario, Canada, from 2011 to 2016[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(4): AAC. 01776-17.
- [14] HAGIYA H, KIMURA K, OKUNO H, et al. Bacteremia due to high-level daptomycin-resistant *Corynebacterium* striatum: a case report with genetic investigation[J]. J Infect Chemother, 2019, 25(11): 906-908.
- [15] 林冬玲,龙一飞,叶依,等. 61 株纹带棒状杆菌耐药表型与分子流行病学[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30 (19): 2927-2930.
- [16] KIMURA S I, GOMYO A, HAYAKAWA J, et al. Clinical characteristics and predictive factors for mortality in coryneform bacteria bloodstream infection in hematological patients[J]. J Infect Chemother, 2017, 23 (3): 148-153.
- [17] DAISUKE U, OISHI T, YAMANE K, et al. *Corynebac-*