

血流感染的临床分布和多重耐药菌的耐药性及分离趋势分析

赵建平¹, 张叶毛², 武芳³, 周秀岚^{4*}

(1. 内蒙古自治区人民医院 检验科, 内蒙古 呼和浩特 010017; 2. 内蒙古医科大学附属医院 感染科, 内蒙古 呼和浩特 010050; 3. 内蒙古医科大学附属医院 消化内科, 内蒙古 呼和浩特 010050; 4. 内蒙古医科大学附属医院 药剂部, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】目的 通过对血流感染中病原菌病区来源, 各年度多重耐药细菌的检出趋势和耐药性进行分析, 指导临床正确使用抗菌药物。**方法** 对2014年至2021年血标本中分离出的2751株病原菌进行标本来源以及多重耐药细菌的检出趋势分析; 对MRSA和MSSA抗菌活性的比较分析; 对血流感染患者使用抗菌药之后的转归分析; 数据采用Whonet 5.6软件进行统计分析, 使用SPSS 20.0软件进行显著性分析, 耐药率比较行 χ^2 检验。**结果** 2014年至2021年从血标本中检出的病原菌占有病原菌的比例为9.0%(2751/30475), 其中2016年至2021年检出率呈递减趋势且2021年与2016年比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 构成比最大的细菌为大肠埃希菌、人葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌和屎肠球菌。G⁻杆菌的比例(52.1%, 1434/2751)大于G⁺球菌的比例(43.9%, 1209/2751)。2011-2018年血流感染中MRSA、CR-AB和CR-KP多重耐药菌的检出率分别为42.8%(77/180)、73.8%(45/61)和9.9%(28/284); 其中从ICU病房检出占比均最大, 分别为45.5%(35/77)、82.2%和57.1%; 2014~2017年间MRSA的检出率有增长趋势, 但差异分析无统计学意义($P > 0.05$); 2017-2021年呈降低趋势, 差异分析有统计学意义($P < 0.05$)。2014-2019年CR-KP均未检出, 而2020年和2021年检出高达10.5%(4/38)和30.4%(24/79)。MRSA对苯唑西林、庆大霉素、利福平、环丙沙星、左旋氧氟沙星、莫西沙星、克林霉素和四环素的耐药率高于MSSA, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而MRSA对复方新诺明的耐药率反而低于MSSA, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。ICU病房MRSA的检出率(67.3%, 35/52)高于全院(42.8%, 77/180), 差异有统计学意义($P < 0.05$); ICU病房感染MRSA的患者中, 按药敏结果调整用药后患者的好转率(71.4%, 20/28)高于未调整用药的好转率(57.1%, 4/7); 调整用药后患者的病死率(28.6%, 8/28)低于未调整用药的病死率(42.9%, 3/7)。**结论** 血流感染严重, 血培养检验重要, 加强多重耐药细菌的管理; 实验室应定期对本地区血流感染病原菌进行监测, 临床应根据监测结果, 合理选择抗菌药物, 降低血流感染的病死率。

【关键词】 血流感染; 病原菌; 趋势分析; 多重耐药; 分布

中图分类号: R378

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2022)03-0280-04

病原菌所致血流感染在诊断和治疗方面较为复杂, 耐药性也日趋严峻, 特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌(CR-AB)和亚胺培南耐药肺炎克雷伯菌(CR-KP)等多重耐药菌的出现, 给临床治疗血流感染增加了难度, 且不同国家, 地区和医院的病原菌分布情况都不尽相同, 为了解内蒙古自治区人民医院血流感染的分离情况, 我们对2014年至2021年从血标本中分离出的病原菌的病区来源、各年度多重耐药细菌的检出趋势和耐药性、使用抗菌药之后的转归等进行分析总结, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病原菌来源

收集内蒙古自治区人民医院2014年1月至

2021年12月血液标本中分离出的病原菌2751株(在一周内多次分离出同一种菌仅统计第一次结果)。

1.2 方法

细菌的分离培养按《全国临床检验操作规程》(第4版)进行^[1]; 判断标准按CLSI前一年的标准执行; 细菌鉴定和药敏试验采用梅里埃VITEK 2 Compact全自动细菌培养鉴定仪, 试剂均为原厂产品。对苯唑西林耐药的金黄色葡萄球菌确定为MRSA株; 对亚胺培南耐药的鲍曼不动杆菌确定为CR-AB; 对亚胺培南耐药的肺炎克雷伯菌确定为CR-KP; 对苯唑西林敏感的金黄色葡萄球菌确定为MSSA。

1.3 统计学方法

采用Whonet 5.6统计软件进行数据分析, 差异显著性使用SPSS 20.0软件分析, 计数资料以[n(%)]表示, 采用 χ^2 检验进行耐药率比较, 检验水准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

收稿日期: 2022-03-05; 修回日期: 2022-05-12

基金项目: 内蒙古自治区卫生计生科研计划项目(201702004)

第一作者: 赵建平(1964-), 男, 硕士, 二级主任检验师。研究方向: 细菌耐药及院内感染。E-mail: 13947108183@126.com

*通信作者: 周秀岚, 女, 本科, 主任药师。研究方向: 细菌耐药。E-mail: 15147126688@126.com

2 结果

2.1 2014年至2021年血标本中病原菌的检出率变化趋势

2014年至2021年各年度血标本中分离出的病原菌占本年度所有病原菌的比例分别为9.9% (179/1810)、9.7% (273/2807)、12.8% (400/3121)、9.0% (275/3056)、9.1% (331/3656)、8.8% (408/4656)、8.0% (408/5103)、7.6% (477/6266), 平均9.0% (2751/30475); 2016年至2021年检出率呈递减趋势, 且2021年与2016年比较差异有统计学意义($\chi^2=54.387, P<0.05$)。

2.2 血标本中检出的主要病原菌

2014年至2021年从血标本检出数在100株以上的大肠埃希菌最多(28.4%, 782/2751), 其次为人葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌和屎肠球菌, 该6种病原菌占比达76.4% (2103/2751); 其中革兰氏阴性杆菌占52.1% (1434/2751), 革兰氏阳性球菌占43.9% (1209/2751)。

2.3 血液标本中检出病原菌的病区来源分布

2014年至2021年从血标本中检出病原菌的主要病区分布为ICU病房22.2% (612/2751), 普外科8.5% (235/2751), 儿科8.0% (219/2751), 肾内科7.7% (213/2751), 消化内科6.1% (169/2751), 泌尿外科5.7% (157/2751)。

2.4 ICU病房血标本中检出的主要病原菌

2014年至2021年ICU中血标本中检出的主要病原菌中人葡萄球菌检出数最多(104株), 其次为

大肠埃希菌、表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌和屎肠球菌。

2.5 多重耐药细菌的检测

2.5.1 血标本中MRSA的主要病区分布

2014年至2021年血流感染中检出77株MRSA的病区构成为ICU 45.5% (35/77)、肾内科18.2% (14/77)、普外科6.5% (5/77)、干部保健病房5.2% (4/77)、消化内科5.2% (4/77)、其他病区19.5% (15/77)。

2.5.2 血标本中对亚胺培南耐药细菌的分布

2014年至2021年从血液标本检出对亚胺培南耐药的细菌96株, 其中鲍曼不动杆菌45株(46.9%, 45/96)、肺炎克雷伯菌28株(29.2%, 28/96)、阴沟肠杆菌6株(6.3%, 6/96)、铜绿假单胞菌6株(6.3%, 6/96)、产酸克雷伯菌3株(3.1%, 3/96)、大肠埃希菌2株(2.1%, 2/96)、其他菌6株(6.3%, 6/96)。2014年至2021年从血液标本检出45株CR-AB的病区分布中, ICU病房37株(82.2%, 37/45), 神经内科2株(4.4%, 2/45), 普外科2株(4.4%, 2/45), 其他病区4株(8.9%, 4/45)。2014年至2021年从血液标本检出28株CR-KP的病区分布中, ICU16株(57.1%, 16/28), 血液科2株(7.1%, 2/28), 干部保健病2株(7.1%, 2/28), 呼吸内科2株(7.1%, 2/28), 其他病区6株(21.4%, 6/28)。

2.5.3 2014年至2021年血标本中多重耐药细菌检出率的变化趋势

2014年至2021年各年度血标本中多重耐药细菌MRSA、CR-AB和CR-KP的检出率, 结果见表1。2014年至2021年间MRSA、CR-AB和CR-KP的平均检出率分别为42.8% (77/180)、73.8% (45/61)和9.9% (28/284)。

表1 2014年至2021年各年度MRSA、CR-AB和CR-KP的检出率[n (%)]

	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年
MRSA	50.0(5/10)	50.0(9/18)	60.0(21/35)	63.6(7/11)	40.0(8/20)	31.0(9/29)	34.4(11/32)	28.0(7/25)
CR-AB	100.0(1/1)	100.0(3/3)	60.0(3/5)	66.7(6/9)	100.0(8/8)	76.9(10/13)	69.2(9/13)	55.6(5/9)
CR-KP	0.0(0/15)	0.0(0/29)	0.0(0/31)	0.0(0/24)	0.0(0/40)	0.0(0/28)	10.5(4/38)	30.4(24/79)

注: 检出率=某多重耐药细菌株数/对应的某细菌株数

2.6 多重耐药细菌MRSA的抗菌活性

77株MRSA和102株MSSA对15种抗菌药物的抗菌活性结果见表2。MRSA与MSSA的耐药率比较, 苯唑西林、庆大霉素、利福平、环丙沙星、左旋氧氟沙星、莫西沙星、克林霉素、四环素和复方新诺明9种抗菌药物的耐药率差异有统计学意义($P<0.05$), 其中MRSA对复方新诺明的耐药率明显低于MSSA, 而MRSA对其他8种抗菌药物的耐药率明显高于MSSA。MRSA对利奈唑胺、万古霉素、奎奴普汀/达福普汀和呋喃妥因的耐药率较低(0.0%~1.3%),

MSSA对利奈唑胺、万古霉素、奎奴普汀/达福普汀、呋喃妥因、苯唑西林、利福平、左旋氧氟沙星、莫西沙星、四环素和环丙沙星的耐药率较低(0.0%~11.0%)。

2.7 血流感染患者使用抗菌药之后的转归情况

全院MRSA的检出率为42.8% (77/180), 其中ICU病房占比最多, 构成为45.5% (35/77), ICU病房MRSA的检出率为67.3% (35/52), 高于全院MRSA的检出率, 差异有统计学意义($\chi^2=9.722, P<0.05$); ICU病房35例MRSA患者药敏结果出来后按药敏结

表2 77株MRSA和102株MSSA对15种抗菌药物的抗菌活性比较[n(%)]

抗生素名称	MSSA(n=102)			MRSA(n=77)			χ^2	P
	受检数(株)	敏感[株(%)]	耐药[株(%)]	受检数(株)	敏感[株(%)]	耐药[株(%)]		
青霉素G	100	12(12.0)	87(87.0)	76	0(0)	76(100)	0.406	0.524
苯唑西林	102	102(100)	0(0)	77	0(0)	77(100)#	72.939	0.000
庆大霉素	100	74(74.0)	17(17.0)	76	13(17.1)	62(81.6)#	27.362	0.000
利福平	102	101(99.0)	1(1.0)	77	17(22.1)	58(75.3)#	55.256	0.000
环丙沙星	100	83(83.0)	11(11.0)	77	9(11.7)	67(87.0)#	39.586	0.000
左旋氧氟沙星	101	90(89.1)	2(2.0)	77	10(13.0)	64(83.1)#	56.941	0.000
莫西沙星	102	91(89.2)	7(6.9)	77	10(13.0)	65(84.4)#	46.682	0.000
复方新诺明	102	66(64.7)	36(35.3)	77	65(84.4)	12(15.6)#	5.155	0.023
克林霉素	101	57(56.4)	44(43.6)	77	15(19.5)	62(80.5)#	6.169	0.013
红霉素	101	33(32.7)	68(67.3)	77	10(13.0)	67(87.0)	1.255	0.263
呋喃妥因	102	102(100)	0(0)	77	76(98.7)	1(1.3)	1.315	0.251
利奈唑胺	102	102(100)	0(0)	77	77(100)	0(0)	/	/
万古霉素	102	102(100)	0(0)	77	77(100)	0(0)	/	/
奎奴普丁/达福普汀	102	102(100)	0(0)	77	77(100)	0(0)	/	/
四环素	102	91(89.2)	11(10.8)	77	9(11.7)	68(88.3)#	41.284	0.000

注:耐药率与敏感率合计不足100%的值为中度敏感率;在药敏试验中,由于法国梅里埃公司调整过抗菌药物的种类,故受检株数可能不同;180株金黄色葡萄球菌中有1株未做苯唑西林的药敏试验,故MRSA与MSSA的菌株数合计为179株;“#”表示MRSA与MSSA的耐药率比较 $P < 0.05$,为差异有显著性;“/”表示无法计算统计量,因耐药率是一个常量

果调整治疗方案的例数为28例,构成比80.0%(28/35),未按药敏结果的经验用药7例,构成比20.0%(7/35)。按药敏结果调整用药后患者的好转率(71.4%,20/28)高于未调整用药后患者的好转率(57.1%,4/7),但差异无统计学意义(总数 $n < 40$,Fisher为确切概率,无 χ^2 值, $P > 0.05$);按药敏结果调整用药后患者的病死率(28.6%,8/28)低于未调整用药后患者的病死率(42.9%,3/7),但差异无统计学意义(总数 $n < 40$,Fisher为确切概率,无 χ^2 值, $P > 0.05$)。

3 讨论

血流感染包括菌血症和败血症,是致病菌或条件致病菌侵入血液中生长繁殖并释放毒素和代谢产物而引起的急性重症感染性疾病,其发病率和致死率都较高,血培养是临床判断患者血流感染的最重要的依据^[2]。血培养较其他标本培养的临床意义更大,血培养的送检率和阳性率的高低也能反映出医院医务科、检验科和临床的综合管理能力。不同地区血培养的检出结果差距较大,有的医院做的很好,血培养的送检率占比较高,且逐年递增^[3]。本文2014年至2021年从血标本中检出的病原菌占各年度所有病原菌的比例平均为9.0%(2751/30475)。其中,2016年至2021年检出率呈递减趋势,且2021年与2016年比较差异有统计学意义($P < 0.05$),说明本院血培养的送检率较低,需要提高临床医生对

血培养重视的意识,加强临床医生、微生物工作人员的培训,提高血培养的送检率。

血标本中检出的主要病原菌为大肠埃希菌(28.4%,782/2751)、人葡萄球菌(14.3%,394/2751)、表皮葡萄球菌(12.2%,336/2751)和肺炎克雷伯菌(10.3%,284/2751),与张艳君^[4]报道的大肠埃希菌(29.5%)、凝固酶阴性葡萄球菌(15.8%)和肺炎克雷伯菌(13.8%)的结果相近;值得一提的是人葡萄球菌在血流感染中的比例较高,与郭燕^[5]报道的人葡萄球菌占血培养阳性比例19.1%的结果相近。近年来随着血管内侵袭装置、人工关节、静脉营养等的广泛开展,凝固酶阴性葡萄球菌是一类主要的院内及静脉导管感染最常见的致病菌^[6],其中以人葡萄球菌和表皮葡萄球菌为主。从血标本中检出病原菌的主要病区为ICU病房(占22.2%),与刘永芳^[7]报道的结果一致;这可能与ICU病房的患者多为重症病人,感染程度严重,引起血流感染的比例高有关。不同医院、病区病原菌的种类不同,ICU病房从血标本中检出人葡萄球菌数最多(17.0%),第二位为大肠埃希菌(13.1%);而全院血标本中检出大肠埃希菌数最多(28.4%),第二位为人葡萄球菌(14.3%)。

近年来,多重耐药菌引起的血流感染日益增多,常见的有MRSA、CR-AB和CR-KP。一方面,多重耐药菌引起的血流感染所选治疗药物有限^[8];另一方面,多重耐药菌的流行将导致医疗费用快速增长^[9]。因此,多重耐药菌引起的血流感染越来越受

到临床的关注^[10]。本文2014年至2021年血流感染的MRSA检出率为42.8%(77/180),其中2014年至2017年间MRSA的检出率有增长趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$);2017~2021年呈降低趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$);血标本中MRSA的检出率结果(42.8%, 77/180),略高于赵梅^[11]、胡田雨^[12]和翟如波^[13]报道的32.9%、30.61%和30.0%。2014年至2021年CR-AB的检出率为73.8%,低于谢金兰^[14]和胡田雨^[12]报道的80.77%和86.27%。2014年至2021年CR-KP的检出率为9.9%(28/284),略高于刘永芳^[7]报道的7.4%,低于王莉洁^[15]报道的26.8%;其中2014年至2019年CR-KP均未检出,而2020年和2021年检出率高达10.5%(4/38)和30.4%(24/79),分析原因:2006年我国首次报道CR-KP以来,国内有相继报道,本地区经济相对落后,流动人口较少,区外CR-KP传播到区内的时间较晚,2019年前未检出,近2年呈增高趋势,与医院危重患者数量的增加有关,也可能与2020年我院参照CLSI的标准,对碳青霉烯类抗菌药物的折点进行了调整有关。

MRSA对苯唑西林、庆大霉素、利福平、环丙沙星、左旋氧氟沙星、莫西沙星、克林霉素和四环素的耐药率高于MSSA,差异有统计学意义($P < 0.05$);而MRSA对复方新诺明的耐药率反而低于MSSA,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与杨怀^[16]和既往报道^[17,18]的结果一致,耐药机制和原因有待于进一步研究。对于青霉素G、红霉素、呋喃妥因、利奈唑胺、万古霉素和奎奴普汀/达福普汀的耐药率,MRSA与MSSA的比较差异没有统计学意义($P > 0.05$)。

从ICU病房检出MRSA的构成比最高(45.5%, 35/77),MRSA的检出率,ICU病房(67.3%, 35/52)高于全院(42.8%, 77/180),差异有统计学意义($P < 0.05$);ICU病房由MRSA引起的血流感染患者中,按药敏结果调整用药后患者的好转率高于未调整用药后患者的好转率,但差异无统计学意义($P > 0.05$);调整用药后患者的病死率低于未调整用药,但差异无统计学意义($P > 0.05$);由于统计数量较少,统计结果可能有偏差,今后继续增加统计数量;研究结果说明ICU病房仍然是MRSA的高发区,应加强多重耐药细菌的管理,特别是抗菌药物的合理使用。

当前,全球血流感染呈上升趋势,特别是多重耐药细菌的增多,加大了血流感染的治疗难度,故实验室应定期对本地区血流感染病原菌进行监测,为临床合理选择抗菌药物,减少多重耐药菌株的出现,降低血流感染病死率提供科学依据。

参考文献

[1]尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].北

京:人民卫生出版社,2015:574-773

- [2]Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret[J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(2):513-520
- [3]史庆丰,胡必杰,崔扬文,等.上海市87所医院2012-2015年血培养标本送检调查分析[J].中华医院感染学杂志,2018, 28(18):2766-2769
- [4]张艳君,马秀珍,秦琴,等.血流感染病原菌的分布与耐药性分析[J].中国感染与化疗杂志,2017, 17(3):314-320
- [5]郭燕,朱德妹,胡付品,等.2010年中国CHINET葡萄球菌属细菌耐药性监测和分析[J].中国感染与化疗杂志,2013, 13(2):86-92
- [6]Enneddy HF, Morrison D, Kaufmann ME, et al. Origins of staphylococcus epidermidis and streptococcus oralis causing bacteraemia in a bone marrow transplant patient[J]. J Med Microbiol, 2000, 49(4):367-370
- [7]刘永芳,陈金文,周凤,等.血流感染病原菌构成及其多重耐药性分析[J].中国抗生素杂志,2017, 42(12):1056-1060
- [8]Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, et al. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing klebsiella pneumoniae: a clinical perspective[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2012, 10(12):1393-1404
- [9]Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2017, 16(1):18
- [10]陈琼,范建中,王敏敏,等.肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征及耐药性分析[J].中华临床感染病杂志,2017, 10(6):444-447
- [11]赵梅,伏慧,贾伟,等.中国西部地区血流感染病原菌分布及耐药性[J].中国抗生素杂志,2018, 43(9):1095-1100
- [12]胡田雨,陈雪娥,金浩龙,等.某三甲综合医院医院获得性血流感染病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2018, 28(8):1139-1143+1178
- [13]翟如波,李云慧,孙跃岭,等.某院连续三年医院血流感染病原菌分布特征及耐药性分析[J].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016, 10(1):36-40
- [14]谢金兰,姚惠,秦颖,等.2013-2017年ICU血培养病原菌分布及耐药趋势分析[J].中华医院感染学杂志,2018, 28(8):1144-1147+1153
- [15]王莉洁,梁志欣,喻航,等.大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征及耐药性比较[J].解放军医学院学报, 2017, 38(4):306-308+316
- [16]杨怀,郑金鼎,徐艳,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的目标性监控与分析[J].中华医院感染学杂志,2012, 22(7):1461-1463
- [17]赵建平,张叶毛,武芳,等.2011-2016年耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的分离及耐药率变化趋势分析[J].中国医药, 2018, 13(5):7675-7679
- [18]赵亚楠,赵建平.2012-2017年内蒙古自治区人民医院血培养分离菌的临床分布及耐药性分析[J].中国感染与化疗杂志, 2018, 18(6):641-645