

某院 2008~2012 年儿科血培养病原菌变迁及耐药谱分析

陈怡丽¹, 郭鹏豪¹, 黄 汉¹, 廖 康¹, 刘 丹² (1. 中山大学附属第一医院医学检验部, 广州 510080; 2. 中山大学医学检验系, 广州 510080)

【摘要】 目的 了解近年来儿童血流性感染的病原体构成变化和药敏情况, 以指导临床治疗。**方法** 回顾性分析中山大学附属第一医院 2008 年 1 月至 2012 年 12 月从儿童血液标本中培养出的病原体资料, 用 WHONET 5.6 软件分析病原体的构成情况及其药敏情况。**结果** 共培养出病原菌 312 株, 革兰阳性菌 122 株; 革兰阴性菌 190 株, 其中肺炎克雷伯菌比例最大 (25.96%)。所有血培养阳性标本主要来自儿科血液病区患者, 占 51.60%。革兰阳性菌主要对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺敏感, 而革兰阴性菌对碳青霉烯类抗菌药物敏感, 对常用抗菌药物如氨苄西林、头孢菌素等存在广泛的耐药。**结论** 该院儿科血流性感染的病原体构成以革兰阴性菌占优势, 致病细菌对青霉素类及头孢类抗菌药物存在较高耐药性, 临床上应合理应用抗菌药物, 根据药敏结果选择药物, 减少耐药的出现。

【关键词】 儿童; 血培养; 病原菌; 药敏分析

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.05.005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)05-0589-03

The analysis of distribution and sensitivity of etiology of blood infection in pediatric patients from 2008 to 2012 CHEN Yi-li¹, GUO Peng-hao¹, HUANG Han¹, LIAO Kang¹, LIU Dan² (1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 2. Department of Medical Laboratory, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

【Abstract】 Objective To investigate the distribution of pathogenic bacteria isolated from blood culture of pediatric patients and observe the antibiotic sensitivity of these bacteria so as to provide the reference for clinical antimicrobial usage. **Methods** The results of drug susceptibility and distribution of pathogens isolated from blood culture of children from January 2008 to December 2012 were analyzed. The antimicrobial susceptibility rates and pathogens distribution were analyzed by WHONET 5.6 software. **Results** Three hundred and twelve strains of pathogens were isolated, and the main pathogenic bacteria included 122 strains of Gram positive bacteria and 190 strains of Gram negative bacteria, most of which was *Klebsiella pneumoniae* with the percentage of 25.96%. Noteworthy, 51.60% of the positive blood cultures were from paediatric patients with hematopathy. Most of Gram positive bacteria were sensitive to Vancomycin, Tetracycline and Linezolid, while most of Gram negative bacillus were sensitive to Carbapenem antibiotics and resistant to most of other antibiotics such as Ampicillin and the cephalosporin antibiotics. **Conclusion** Most of bacteria isolated from children with bloodstream infection were Gram negative bacteria. Pathogens were highly resistant to common antibiotics such as Penicillin antibiotics and cephalosporin. It might be important to use antibiotics rationally and according to drug sensitivity test to use antibiotics so as to reduce the occurrence of bacterial resistance.

【Key words】 pediatric; blood culture; pathogen; drug susceptibility

近年来, 引起儿科患者败血症的病原菌随着各种操作技术的开展及抗感染药物的应用而不断变化, 病原菌耐药性亦逐渐增加。本研究回顾性分析中山大学附属第一医院 2008~2012 年儿科血流感染的发生率、致病菌、药敏性及临床特点, 以期为临床诊疗、经验性选择有效抗菌药物提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2008 年 1 月至 2012 年 12 月中 山大学附属第一医院各儿科病区住院 0~14 岁患儿。在患儿 寒战或高热时, 经外周静脉、股静脉等取血, 局部严格消毒, 无 菌操作抽取静脉血 3~5 mL 迅速注入血培养瓶中送检。同一 患者多次分离的菌株不重复计入。

1.2 方法 患儿在使用抗菌药物前或体温大于或等于 38.5 ℃ 时无菌操作采血两瓶, 立即送检。BacT/ALERT 3D 全自动 血培养仪进行培养, 仪器报警后立即转种、涂片、革兰染色、向

临床医师报告初步结果。分离出的细菌根据涂片、染色结果选 择相应的鉴定板、药敏板, 采用 Vitek-2 全自动分析仪进行细 菌鉴定及药敏试验。

1.3 药敏试验 采用 Vitek-2 微生物全自动分析仪和配套的 药敏试验板 (法国生物梅里埃公司), 接种分纯菌落, 上机测定 最低抑菌浓度 (MIC), 同时采用 K-B 纸片法补充药敏结果。

1.4 统计学处理 采用 WHONET 5.6 统计软件进行分析, 百分率之间的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学 意义。

2 结 果

2.1 血培养病原菌构成比 2008~2012 年儿科患者血标本 共检出 312 株病原菌阳性, 其中, 革兰阳球菌 39.10%; 革兰阴 性菌 60.90%, 见表 1。

2.2 各儿科病区的病原菌分布情况 血培养阳性例数主要来

(37.0%)。发现对亚胺培南耐药的鲍曼不动杆菌 5 株,铜绿假单胞菌 1 例。见表 3。

表 2 儿科血培养阳性标本的主要病区分布及主要病原菌构成

病区	阳性例数[n(%)]	主要病原菌(n/n)
儿科血液病区	161(51.60)	肺炎克雷伯菌(35/161)
		大肠埃希菌(28/161)
		铜绿假单胞菌(21/161)
新生儿病区	81(25.96)	肺炎克雷伯菌(31/81)
		溶血葡萄球菌(10/81)
		大肠埃希菌(10/81)
儿科外科	37(11.86)	大肠埃希菌(9/37)
		肺炎克雷伯菌(8/37)
		屎肠球菌(4/37)

2.4 主要革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药率 葡萄球菌对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、替加环素、呋喃妥因的敏感率为 100.0%, 其次是喹诺酮类药物; 革兰阳性菌排名前 4 位的是表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、屎肠球菌、粪肠球菌, 检出耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)29 株(96.7%), 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRSCON)36 株(81.8%)、MRSA 5 株(41.7%); 12 株金黄色葡萄球菌中检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)5 株(41.7%), 表皮葡萄球菌及其他凝固酶阴性葡萄球菌耐甲氧西林分别为 100.0% 和 81.8%, 见表 4。

抗菌药物	鲍曼不动杆菌(<i>n</i> =6)	大肠埃希菌(<i>n</i> =51)	铜绿假单胞菌(<i>n</i> =22)	肺炎克雷伯菌(<i>n</i> =81)	阴沟肠杆菌(<i>n</i> =5)
氨苄西林	5(83.3)	49(96.1)	22(100.0)	66(81.5)	—
哌拉西林	5(83.3)	51(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
氨苄西林/舒巴坦	5(83.3)	36(70.5)	22(100.0)	38(46.9)	—
哌拉西林/他唑巴坦	5(83.3)	2(3.9)	1(4.54)	0(0.0)	0(0.0)
头孢唑啉	6(100.0)	38(74.5)	22(100.0)	35(43.2)	5(100.0)
头孢他啶	5(83.3)	16(31.4)	1(4.5)	15(18.5)	1(20.0)
头孢曲松	5(83.3)	35(68.6)	22(100.0)	31(38.3)	1(20.0)
头孢吡肟	5(83.3)	13(25.5)	0(0.0)	9(11.1)	1(20.0)
头孢替坦	6(100.0)	1(2.0)	22(100.0)	1(1.2)	1(20.0)
氮曲南	5(83.3)	27(52.9)	2(9.1)	20(24.7)	1(20.0)
厄他培南	—	3(5.9)	—	1(1.2)	0(0.0)
亚胺培南	5(83.3)	0(0.0)	1(4.5)	0(0.0)	0(0.0)
阿米卡星	—	2(3.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
庆大霉素	5(83.3)	51(51.0)	0(0.0)	14(17.3)	1(20.0)
妥布霉素	5(83.3)	1(2.0)	1(4.5)	0(0.0)	1(20.0)
环丙沙星	5(83.3)	24(47.1)	1(4.5)	6(7.4)	0(0.0)
左旋氧氟沙星	3(50.0)	24(47.1)	0(0.0)	3(3.7)	0(0.0)
复方磺胺甲噁唑	5(83.3)	41(80.4)	22(100.0)	39(48.1)	1(20.0)
呋喃妥因	6(100.0)	4(7.8)	22(100.0)	9(11.1)	1(20.0)

注：—表示无数据。

表 4 革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药情况[n(％)]				
抗菌药物	表皮葡萄球菌 (n=30)	金黄色葡萄 球菌(n=12)	屎肠球菌 (n=11)	粪肠球菌 (n=6)
β-内酰胺酶	30(100.0)	12(100.0)	—	—
青霉素 G	30(100.0)	11(91.7)	11(100.0)	0(0.0)
苯唑西林	30(100.0)	5(41.6)	—	—
氨苄西林/舒巴坦	30(100.0)	6(50.0)	10(90.9)	—
亚胺培南	30(100.0)	6(50.0)	—	—
庆大霉素	6(20.0)	0(0.0)	—	—
利福平	7(23.3)	0(0.0)	—	—
环丙沙星	7(23.3)	1(8.3)	10(90.9)	1(16.7)
左旋氧氟沙星	8(26.7)	2(16.7)	11(100.0)	0(0.0)
莫西沙星	9(3.3)	1(8.3)	10(90.9)	0(0.0)
复方磺胺甲噁唑	12(40.0)	0(0.0)	11(100.0)	6(100.0)
克林霉素	9(30.0)	4(33.3)	10(90.9)	6(100.0)
红霉素	30(100.0)	6(50.0)	10(90.9)	3(50.0)
呋喃妥因	0(0.0)	0(0.0)	4(36.3)	0(0.0)
利奈唑胺	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
万古霉素	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
替考拉宁	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
奎奴普丁/达福普汀	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(50.0)
四环素	5(16.7)	4(33.3)	10(90.9)	4(66.7)
替加环素	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

注：—表示无数据。

3 讨 论

中山大学附属第一医院儿科病区患者血培养中检出的致病菌以革兰阴性杆菌为主,其中以肺炎克雷伯菌感染占首位,其次是大肠埃希菌和铜绿假单胞菌,此结果与国内多篇报道研究结果不一致^[1-2]。主要原因有两点:第一,研究对象的选取。小儿患者自身情况以及治疗环境和手段,与其对病原菌的易感性密切相关。本结果显示,不同儿科病区的血培养阳性病原菌分布存在差异,中山大学附属第一医儿科血液病区血培养阳性构成比最大,其次为新生儿病区,均以革兰阴性杆菌的感染为主。小儿免疫系统尚未发育成熟,免疫功能较差,同时因侵入性诊疗技术及新的高效广谱抗菌药物和肾上腺皮质激素在儿科的广泛应用,儿科血液患者因接受化疗,白细胞低下,增加了条件致病菌感染的概率。第二,儿科患者血培养报警阳性时,要正确区分污染菌和致病菌。新生儿由于分娩时,母体细菌容易滋生在新生儿身上,血培养采血消毒不规范易培养出母体皮肤和生殖器周围的污染菌;另一方面新生儿血培养采血量较少^[3]。张斗星等^[4]在探讨 116 例血培养阳性结果在新生儿血流感染的意义中发现,革兰阳性球菌感染占 70.7%,但其中污染菌占 55.2%,主要以凝固酶阴性葡萄球菌为主。因此,检验工作者判断血培养阳性结果时,需要结合实际情况,以避免抗菌药物的滥用。另外,本研究显示,4 例无乳链球菌均来自新生儿病区。新生儿无乳链球菌感染主要以母亲生殖道细菌上行性的感染和经阴道分娩细菌定植再发感染两种途径。近年来,中国产科和新生儿科发现无乳链球菌是新生儿早发型感染的重要病原菌之一^[5]。

随着抗菌药物的广泛使用,病原菌耐药性成为备受关注的问 题。本研究显示,革兰阳性菌排名前 4 位的是表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、屎肠球菌、粪肠球菌,检出 MRSE 29 株(96.7%),MRSCON 36 株(81.8%)、MRSA 5 株(41.7%),检出率与国内相关文献报道一致^[2,6],提示本院儿科 MRSA 引起的感染已相当严重,且对多种抗菌药物耐药。葡萄球菌属对青霉素和氨苄西林的耐药率较高,30 株表皮葡萄球菌及 12 株金黄色葡萄球菌均产生 β-内酰胺酶。葡萄球菌对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、替加环素、呋喃妥因的敏感率为 100.0%,其次是喹诺酮类药物。表面葡萄球菌对氨苄西林/舒巴坦、苯唑西林、亚胺培南 100.0%耐药,临床已不宜选用,对利福平、四环素、左旋氧氟沙星、环丙沙星、克林霉素敏感性较高,可能与此类药物在儿科的应用受限有关,而喹诺酮类影响儿童骨骼生长发育,在婴幼儿中应慎用。但也有作者对使用喹诺酮类药的儿童进行随访报道,未见不良反应的发生,表明喹诺酮类药物在掌握原则情况下适当使用也是安全的,故建议临床医生应权衡利弊后使用^[7]。肠球菌属对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁、替加环素、呋喃妥因敏感,对其他药物敏感率低。

革兰阴性菌在中山大学附属第一医院儿科患者血培养标本中分离率最高,耐药性较严重;革兰阴性菌排名前 3 位的是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌及铜绿假单胞菌。尽管大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对头孢替坦、哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星、环丙沙星、阿米卡星的耐药率较低(小于 50.0%),但大肠埃希菌中 ESBLs 菌株比例高(66.7%),81 株肺炎克雷伯菌中有 30 株产 ESBLs 阳性(37.0%),宜首选亚胺培南等碳青霉烯类和含 β-内酰胺酶抑制剂抗菌药物。ESBLs 是丝氨酸蛋白酶的衍生物,是存在于细菌中的酶,它不仅能水解青霉素和第一、二、三代头孢菌素,还能水解单酰胺类抗菌药物,耐药基因随质粒转移会发生传播。由于临床大量使用抗菌药物,特别是第三代头孢菌素,产 ESBLs 菌株呈上升趋势,在国内,ESBL 的酶型以 CTX-M,尤其是 CTX-M-14 为主,随着时间的变化比例也在改变^[8]。因此进行病原菌的耐药性检测对指导临床合理用药十分重要。铜绿假单胞菌对氨基糖苷类和喹诺酮类、哌拉西林/他唑巴坦敏感,1 例对亚胺培南耐药,低于李庆兴等^[9]报道的 41.6%。亚胺培南耐药的鲍曼不动杆菌 5 例(83.3%),泛耐药鲍曼不动杆菌近年来呈上升趋势^[10],与侵入性的诊疗操作密切相关,应引起重视。对亚胺培南耐药的鲍曼不动杆菌病例,研究显示,亚胺培南合用舒巴坦会取得很好的体外疗效,多黏菌素及替加环素对鲍曼不动杆菌表现出良好的抗菌活性^[11];多重耐药和耐碳青霉烯类分离株,可以选择应用多黏菌素,作为治疗多重耐药鲍曼不动杆菌或铜绿假单胞菌感染的最后选择,多黏菌素存在一定的肾毒性,短期应用,同时监控其毒性。革兰阴性杆菌对于阿米卡星及环丙沙星的耐药率均较低(小于 50.0%),但阿米卡星作为氨基糖苷类抗菌药物有耳、肾毒性,这与两者在儿科感染性疾病的治疗中很少选用有关。

小儿血流感染病情复杂多变,可诱导细胞因子引起严重的毒血症和迁移性感染,及时进行血培养及对细菌进行耐药监测可为诊断及选用抗菌药物提供重要参考依据。本研究提示,不同的儿科病区,血培养病原菌的构成存在差异,因此,临床经验用药应根据实际情况合理选择抗菌药物,同时应正确区分污染菌和致病菌,从而减少耐药菌株的出现,提高血液感染的治愈率,改善患者预后。

症状^[7]。所以选择术后 7 d 开始检测 csf-LA、csf-Pro、csf-GLU、csf-CL 水平和脑脊液细菌培养。颅内炎性反应脑组织缺血缺氧,LA 的产生是缺血缺氧组织损伤的常见现象,是无氧代谢增加的结果。csf-LA 大部分由星形胶质细胞产生,因为糖原最初是在这些细胞内储存,因此它们有很强的能力进行无氧代谢^[8]。虽然血液标本比脑脊液易得,但是血液中的 LA 会受到全身因素的影响,因此检测 csf-LA 优于血液检测^[9]。

根据本研究结果,感染组 csf-LA 水平明显高于对照组,而且与常规的 csf-Pro、csf-WBC 检测项目明显相关。感染组 csf-GLU 与非感染组和对照组不相关的原因可能是,当颅内感染时虽然细菌对糖的利用增加,csf-GLU 本应该降低的,但是,由于颅脑术后脑损伤神经内分泌系统激活,导致了应激性的血糖升高,而使 csf-GLU 不能真实地反映颅内的感染情况。

感染组不同预后患者的 csf-LA 水平比较。刚感染时死亡组的 csf-LA 明显高于不良组和良好组,不良组的 csf-LA 高于良好组,治疗 1 周后良好组与不良组 csf-LA 均呈现明显的下降,但是良好组与不良组的 csf-LA 差异仍有统计学意义($P<0.05$),但死亡组随着治疗的进程 csf-LA 下降缓慢,甚至还有再次升高,在治疗 1 周左右死亡组 csf-LA 仍然很高,明显高于良好组与不良组。这说明 csf-LA 能很好地预测颅内感染患者的预后,对临床治疗有一定的预测作用。

颅内感染脑脊液培养阳性是金标准,但是脑脊液培养阳性率较低^[10],csf-WBC 目前还是人工测试,影响因素较多。用 csf-GLU 来诊断颅脑术后感染,因可能受术后血糖应激性变化而影响其准确性。若联合测定 csf-LA 水平来诊断颅脑术后是否感染及用疗效和预后有较好的临床价值。

参考文献

[1] 徐明,史中华,唐明忠,等. 神经外科患者脑脊液细菌流行

(上接第 591 页)

参考文献

[1] 李彩霞,毛剑锋,王伟. 儿科血培养病原菌变迁及耐药谱分析[J]. 中国微生态学杂志,2008,20(3):279-280.
[2] 欧阳颖,罗玲,苏浩彬,等. 儿科血流性感染病原菌构成及药敏分析[J]. 中国实用医药,2012,7(33):1-3.
[3] 胡红兵,杨荣荣,夏维,等. 凝固酶阴性葡萄球菌致新生儿败血症的病原学及体外耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志,2006,16(2):227-228.
[4] 张斗星,张林,李宗光,等. 探讨血培养阳性结果在新生儿血流感染中的意义[J]. 安徽医学,2012,33(10):1290-1292.
[5] 张交生,李冰,董意妹. 婴儿无乳链球菌败血症 5 例报告[J]. 临床儿科杂志,2013,31(2):189-190.
[6] 林珠峰,叶旭燕,潘爱华. 67 例儿童血流感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 药物流行病学杂志,2012,21(10):496-503.

病学和耐药性 10 年监测[J]. 北京医学,2007,23(10):583-586.
[2] 罗永春,秦家振,张洪钿,等. 后颅窝开颅术后颅内感染的预防及治疗[J]. 中国医师进修杂志,2010,33(14):16-18.
[3] Jacobs DG, Westerband A. Antibiotic prophylaxis for intracranial pressure monitors[J]. J Natl Med Assoc,1998,90(7):417-423.
[4] Rosenbleum M. Non-operative treatment of brain abscess in select high-risk patients[J]. J Neurosurg,1980,13(3):217-221.
[5] 张旭,李骥. 脑出血医院感染的危险因素探讨-非条件 Logistic 模型[J]. 中华医院感染学杂志,2001,11(1):4-6.
[6] 岳晓艳,石广志. 神经外科术后颅内感染患者的抗生素使用[J]. 首都医科大学学报,2013,34(2):177-180.
[7] 陈贤斌,苏志鹏,朱丹华,等. 脑外伤术后继发颅内感染的相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(8):1604-1605.
[8] 熊晖,梁卫兰,吴希如. 围产期缺氧缺血性脑损伤中星形胶质细胞的病理生理改变[J]. 生理科学进展,2000,31(3):217-221.
[9] 周挺,许国根,王弋. 亚低温治疗对急性重型颅脑损伤患者脑脊液乳酸和血乳酸的影响分析[J]. 中国现代医生,2010,48(36):197-198.
[10] 高岸英,李燕,王永胜. 清洁切口颅脑手术后并发颅内感染相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,27(17):3581-3582.

(收稿日期:2013-10-28 修回日期:2013-12-22)

[7] 吴仕孝. 喹诺酮类药物在儿科应用的新认识[J]. 中华儿科杂志,1999,37(12):60-61.
[8] 杨启文,徐英春,王辉,等. CTX-M 酶在北京协和医院临床分离大肠埃希菌中的流行[J]. 中国感染与化疗杂志,2006,6(1):1-6.
[9] 李庆兴,郑宇,张慧芳,等. 铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素 5 年耐药率的分析[J]. 中国临床药理学杂志,2008,17(1):51-52.
[10] Kiffer CR, Sampaio JL, Sinto S, et al. In vitro synergy test of meropenem and sulbactam against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2005,52(4):317-322.
[11] Lin GM, Lin JC, Chen PJ, et al. Pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia following endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. Am J Gastroenterol,2008,103(2):498-499.

(收稿日期:2013-09-05 修回日期:2013-11-29)