

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.20.013

急诊发热患者早期血流感染病原学特点及耐药性分析

何彩珍, 柳楠楠, 殷潇娴, 王玉月

(苏州大学附属第三医院检验科, 江苏常州 213003)

摘要:目的 分析急诊发热患者早期血流感染病原学特点及耐药性, 以及早期采集血培养标本的临床价值。方法 选择该院 2016 年 6 月至 2017 年 7 月急诊室送检的 1 763 份血培养标本, 分析感染病原菌阳性报警(简称报阳)时间、病原菌的分布和药敏结果。采用 Bactec FX-400 全自动血培养仪和基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪分离、鉴定细菌, PhoenixTM-100 全自动微生物分析系统检测细菌药敏试验。结果 1 763 份送检血培养标本共分离出病原菌 369 株, 阳性率为 20.93%, 剔除双侧双瓶重复株后阳性菌株为 206 株。其中革兰阳性菌 78 株, 占 37.86%; 革兰阴性菌 123 株, 占 59.71%; 真菌 2 株, 占 0.98%; 厌氧菌 3 株, 占 1.45%。培养的阳性菌以大肠埃希菌最多, 其次为凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、链球菌、金黄色葡萄球菌。革兰阳性菌中位报阳时间为 17.10 h, 革兰阴性菌为 16.32 h, 最早报阳时间仅为 1 h。大肠埃希菌对氨苄西林、哌拉西林、头孢唑啉、头孢曲松等抗菌药物耐药率较高, 部分可达 100.0%, 对亚胺培南、阿莫西林/克拉维酸及哌拉西林/他唑巴坦等较敏感; 葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁、奎奴普汀/达福普汀未见耐药株。早期血培养阳性菌耐药率大部分低于同期病房。结论 发热患者早期进行血培养能明显提高血培养的阳性率并缩短检出时间, 能及时通知临床, 为临床抢救和治疗提供可靠的抗菌药物依据。

关键词: 血培养; 血流感染; 耐药率; 抗菌药物

中图法分类号: R372

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)20-3046-04

Analysis on pathogenic characteristics and drug resistance of early blood flow infection in emergency fever patients

HE Caizhen, LIU Nannan, YIN Xiaoxian, WANG Yuyue

(Department of Clinical Laboratory, Third Affiliated Hospital of Suzhou University, Changzhou, Jiangsu 213003, China)

Abstract: Objective To analyze the pathogenic characteristics, drug resistance of early blood flow infection and the clinical value of early collection of blood culture in emergency fever patients. **Methods** A total of 1 763 blood culture samples sent by the emergency room of this hospital from June 2016 to July 2017 were selected. The positive alarm time, distribution and drug susceptibility test results of infected pathogenic bacteria were analyzed. The Bactec FX-400 automated blood culture system and matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) were adopted to separate and identify the bacteria. The bacterial drug sensitivity test was performed by using the PhoenixTM-100 automatic microbial analysis. **Results** Among 1 763 cases of blood culture sample, 369 strains of pathogenic bacteria were isolated with the positive rate of 20.93%; after removing bilateral and double bottles of repeated bilateral strains, 206 strains were positive strains, in which 78 strains were Gram positive bacteria, accounted for 37.86%, 123 strains were Gram negative bacteria, accounted for 59.71%, and 2 strains were fungi, accounting for 0.98%, 3 strains were anaerobic bacteria, accounting for 1.45%. Among cultured positive bacteria, the majority was Escherichia coli, followed by coagulase negative staphylococcus, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus. The average positive alarm time in Gram positive bacteria was 17.10 h, which in Gram-negative bacteria was 16.32 h, the earliest positive alarm time was only 1 h. Escherichia coli had higher resistance to the antibacterial drugs such as ampicillin, piperacillin, cefuroxime and ceftriaxone, the part could reach to 100.0%, while was more sensitive to imipenem, amoxicillin/clavulanic acid and piperacillin/tazobactam; Staphylococcus aureus had no resistant strains to vancomycin, linezolid, teicoplanin and quinupristin/dalfopristin. The majority of drug resistance rates of early blood culture positive bacteria was significantly lower than that

in the ward at the same period. **Conclusion** Conducting early blood culture in the patients with fever can significantly increase the positive rate of blood culture and shortens the detection time, is able to notify the clinic in time, and provides reliable antibacterial drug basis for clinical rescue and treatment.

Key words: blood culture; blood flow infection; drug resistance rate; antibacterial drugs

发热是急诊室最常见临床症状,也是许多疾病共同的临床表现。发热的首位病因是感染,血流感染患者的病情通常较为严重,病情急、病死率高。血培养是确定血流感染的金标准,对可疑败血症、菌血症患者及时进行血培养,能够为临床重度感染患者合理使用抗菌药物提供及时、有效的依据,从而避免经验用药,减少并发症和院内感染,对提高疾病的治愈率具有重要的意义。本文对本院 2016 年 6 月至 2017 年 7 月 1 763 例患者急诊血培养结果进行回顾性分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 标本来源 2016 年 6 月至 2017 年 7 月采集本院急诊室就诊体温 $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或低温 3 d 的患者血培养标本共 1 763 份。患者年龄 15~100 岁。

1.2 仪器与试剂 Bactec FX-400 血培养仪、PhoenixTM-100 全自动细菌鉴定药敏系统、含树脂需氧瓶、含溶血素厌氧瓶均购自美国 BD 公司。其他仪器还包括 Microflex LT 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪、真菌 API20CAUX 鉴定板条、厌氧菌 API20A 鉴定板条。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 采用双侧双瓶采集血液,从患者左右两侧静脉各采血约 20 mL,分别注入含树脂需氧瓶和含溶血素厌氧瓶各 1 套,每瓶 8~10 mL,立即送至检验科,放入血培养仪。采用 Bactec FX-400 全自动血培养仪连续监测培养,当有阳性报警(简称报阳)时,记录报阳时间,涂片革兰染色,立即把涂片染色结果危急值报给临床科室,同时转种血平板、麦康凯平板和巧克力平板,放入 $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $6\%\text{ CO}_2$ 培养箱培养 18~24 h。如果仅为厌氧瓶报警,加做厌氧培养。未报警血培养 5 d 后仍显示为阴性,报告无细菌生长。

1.3.2 病原菌鉴定 采用 Microflex LT 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪和 PhoenixTM-100 全自动微生物鉴定及药敏分析系统进行细菌培养鉴定和药敏分析。

1.4 统计学处理 采用 WHONET5.6 统计软件进行耐药性分析,计数资料以率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血培养病原菌分布及构成 共采集了 1 763 份血培养标本,检出阳性 369 株,检出率为 20.93%。剔除双侧双瓶重复株后阳性菌株为 206 株。排列前 5 位

的细菌依次为大肠埃希菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、链球菌、金黄色葡萄球菌。革兰阳性球菌 78 株,占 37.86%;革兰阴性杆菌 123 株,占 59.71%;真菌 2 株,占 0.98%;厌氧菌 3 株,占 1.45%。见表 1。

表 1 血培养病原菌分布、构成和报阳时间

细菌	阳性株	阳性率	中位报阳	检出时间
	(n)	(%)	时间(h)	范围(h)
革兰阳性菌	78	37.86	17.10	1~79
凝固酶阴性葡萄球菌	48	23.30	22.52	5~77
金黄色葡萄球菌	8	3.88	12.26	2~59
链球菌	17	8.25	12.07	1~79
肠球菌	4	1.94	22.50	6~55
产单核细胞李斯特菌	1	0.49	19.33	14~29
革兰阴性菌	123	59.71	16.32	1~92
大肠埃希菌	75	36.41	9.28	1~49
肺炎克雷伯菌	30	14.56	10.52	2~60
铜绿假单胞菌	2	0.97	14.00	13~15
沙门菌某些种	2	0.97	17.75	13~29
阴沟肠杆菌	2	0.97	9.38	2~24
黏质沙雷菌	2	0.97	12.50	12~14
产气肠杆菌	2	0.97	29.16	4~92
嗜水气单胞菌	2	0.97	8.13	7~10
鲍曼不动杆菌	1	0.49	4.00	4~4
恶臭假单胞菌	1	0.49	21.50	21~22
斯氏普罗威登斯菌	1	0.49	55.00	55~55
流感嗜血杆菌	1	0.49	17.00	17~17
豚鼠气单胞菌	1	0.49	7.75	1~15
嗜麦芽窄食单胞菌	1	0.49	14.00	12~15
真菌	2	0.98	81.50	70~96
厌氧菌	3	1.45	27.10	16~32

2.2 血培养报阳时间 80%的血培养仪器报阳时间 $<24\text{ h}$,其中革兰阳性菌中位报阳时间为 17.10 h,革兰阴性菌为 16.32 h,甚至有 1 例大肠埃希菌和 1 例阴沟肠杆菌仅 1 h 就报阳,1 例金黄色葡萄球菌、3 例肺炎克雷伯菌和 6 例大肠埃希菌 2 h 报阳,5 例链球菌 3 h 报阳。涂片革兰染色,立即以危急值报告临床。见表 1。

2.3 革兰阴性菌和葡萄球菌耐药率及同期病房血培养耐药率比较 大肠埃希菌对氨苄西林、哌拉西林、头孢呋辛、头孢曲松等抗菌药物耐药率较高,部分可达 100.0%,而对亚胺培南、阿莫西林/克拉维酸、哌拉

西林/他唑巴坦等较敏感;未检出对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁、奎奴普丁/达福普汀耐药的葡萄球菌。急诊送检早期血培养阳性菌耐药率大部分低于同期病房。见表 2、3。

表 2 革兰阴性菌急诊及同期病房血培养耐药率比较(%)

抗菌药物	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌	
	急诊	同期病房	急诊	同期病房
氨苄西林	81.3	84.1	100.0	100.0
哌拉西林	75.7	81.3	10.3	43.2
阿莫西林/克拉维酸	6.7	4.7	3.4	22.7
氨苄西林/舒巴坦	22.5	25.7	8.0	35.7
替卡西林/克拉维酸	66.7	0.0	25.0	100.0
哌拉西林/他唑巴坦	5.3	3.7	0.0	22.7
头孢唑林	60.0	68.4	7.7	47.4
头孢呋辛	100.0	80.0	25.0	100.0
头孢他啶	18.9	25.2	3.3	36.4
头孢曲松	100.0	66.7	0.0	100.0
头孢噻肟	48.0	56.1	6.7	40.9
头孢吡肟	33.3	44.9	3.3	34.1
氨基南	32.0	39.3	3.3	40.9
亚胺培南	0.0	1.9	0.0	15.9
美洛培南	0.0	0.9	0.0	15.9
阿米卡星	2.7	0.9	0.0	2.3
庆大霉素	36.0	41.1	3.4	27.3
妥布霉素	0.0	33.3	0.0	100.0
环丙沙星	41.3	52.8	3.4	27.9
左氧氟沙星	38.7	50.9	3.3	25.0
莫西沙星	52.1	61.4	12.0	40.5
复方磺胺甲噁唑	59.5	60.4	6.9	40.9

表 3 葡萄球菌急诊及同期病房血培养耐药率比较(%)

抗菌药物	金黄色葡萄球菌		凝固酶阴性葡萄球菌	
	急诊	同期病房	急诊	同期病房
青霉素	87.5	97.4	91.2	95.6
氨苄西林	50.0	72.7	69.2	87.5
苯唑西林	25.0	44.7	68.6	76.6
庆大霉素	0.0	11.1	20.0	28.3
环丙沙星	0.0	25.0	48.6	34.8
复方磺胺甲噁唑	12.5	10.5	45.7	60.9
克林霉素	12.5	12.1	20.0	35.1
红霉素	37.5	60.5	68.6	70.2
呋喃妥因	0.0	0.0	5.0	0.0
利奈唑胺	0.0	0.0	0.0	0.0
万古霉素	0.0	0.0	0.0	0.0
替考拉宁	0.0	0.0	0.0	0.0
奎奴普丁/达福普汀	0.0	8.0	0.0	0.0

3 讨 论

细菌侵入血液循环后,迅速繁殖,能引起机体出现全身中毒症状,如不及时治疗,病死率极高。本院急诊室就诊患者超过 38℃就需要进行血培养,增加了血培养的阳性率。2016 年 6 月到 2017 年 7 月共送出 1 763 份血培养标本,培养阳性 369 株,检出率为 20.93%。国内相关报道显示,血培养阳性率大多在 10%左右^[1-4]。本研究中检出最多的细菌为革兰阴性杆菌(59.71%),以大肠埃希菌为最高,占 36.41%,其次为肺炎克雷伯菌,占 14.56%,铜绿假单胞菌只占 0.97%,鲍曼不动杆菌仅为 0.49%。革兰阳性球菌占 37.86%,以凝固酶阴性葡萄球菌为多,占 23.30%。凝固酶阴性葡萄球菌正常寄生于人体皮肤、黏膜表面,属于条件致病菌,长期以来,被认为是血培养的污染菌,双侧双瓶在排除污染菌上有着优势,通常双侧都长可判定为病原菌,如仅有一个瓶生长,需及时与临床医师联系,并结合患者的临床表现、症状和其他辅助检查,以排除污染菌的可能性。1 763 份血培养标本,检出 2 株真菌,占 0.98%,其中白色念珠菌报阳时间为 70 h,新生隐球菌为 90~96 h,培养时间较长,容易漏检,因此血液感染中真菌感染不可忽视。同时检出厌氧菌 3 例,如涂片发现细菌但仅厌氧瓶报警,需加做厌氧培养,以免漏检。

细菌往往在寒战或发热前 1 h 入血,超过发热峰值后,病原菌的检出率会随之降低,因此采血时间建议在发热初期或高峰时^[5]。从表 1 可看出,引起血液感染的革兰阳性菌中位报阳时间为 17.10 h,革兰阴性菌为 16.32 h,其中 1 例大肠埃希菌、1 例阴沟肠杆菌仅 1 h 就报阳,1 例金黄色葡萄球菌、3 例肺炎克雷伯菌、6 例大肠埃希菌 2 h 报阳,5 例链球菌 3 h 报阳。立即涂片革兰染色,将危急值报于临床。同时在下午 4:00 左右,将早上转种的血平板进行质谱检测,马上能鉴定出细菌,紧接着上 BD 鉴定板,第二天早上发出药敏报告,可比以往提前 1 d 报给临床细菌及药敏结果。所以对于血培养阳性标本,应强调早期涂片染色镜检的重要性,这对于及早指导临床用药,减轻患者痛苦甚至挽救患者生命具有重要的意义^[6]。

在分离的 56 株葡萄球菌中,共检出耐甲氧西林葡萄球菌(MRSA)43 株,占 76.79%,比例较高。耐 MRSA 的易感人群为年老体弱及免疫力低下者,这些菌株携带 meca 基因,能编码青霉素结合蛋白 PBP2,对其他抗菌药物均表现不同程度耐药。本研究发现,金黄色葡萄球菌对青霉素、氨苄西林耐药率较高,青霉素达 87.5%,氨苄西林为 50.0%。凝固酶阴性葡萄球菌对复方磺胺甲噁唑耐药率为 45.7%、红霉素为 68.6%。红霉素往往诱导克林霉素耐药,56 株葡萄球菌 D 试验阳性株达 16 株,占检出葡萄球菌的

28.57%。葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁、奎奴普丁/达福普汀未见耐药株,而同期病房金黄色葡萄球菌对奎奴普丁/达福普汀耐药率为 8.0%。革兰阴性菌耐药率较低,由低到高依次为亚胺培南、美洛培南、妥布霉素、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、阿莫西林/克拉维酸,对其余抗菌药则表现出较高的耐药性,对哌拉西林耐药率达 75.7%,替卡西林/克拉维酸为 66.7%。大肠埃希菌耐药率比肺炎克雷伯菌高,产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)的大肠埃希菌 38 株,检出率为 60.67%,肺炎克雷伯菌只检出 2 例产 ESBLs 株,对大多数抗菌药物表现出敏感,二者未发现亚胺培南耐药株,而同期病房血培养碳青霉烯类耐药在两种菌中均有检出,大肠埃希菌对亚胺培南耐药率为 1.9%,肺炎克雷伯菌对亚胺培南耐药率达 15.9%。因广谱抗菌药物在病房长期使用,导致耐药菌株逐渐增加。2 例铜绿假单胞菌也表现出对多数药物敏感。这些菌耐药比例大部分低于同一时期病房血培养分离的菌株,分析其原因,可能是引起血液感染的菌株大多来源于患者自己体内的正常菌群,通常在免疫力低下时侵入血流引发的感染。

对于近期有呼吸道、消化道、尿路感染、烧伤、器械操作史,以及各种局灶性感染经抗菌治疗而未能获有效控制者,均应高度怀疑有败血症可能。血培养是败血症诊断和病情监测的重要手段,它能迅速提供感染病原菌及其抗菌药物耐药率,是临床了解病原菌变迁和耐药变化规律的重要手段,这有助于减少或延缓耐药菌株的产生,也是准确治疗败血症的关键步骤之一^[7-10]。因此,对发热患者早期进行血液培养,合理、规范地使用抗菌药物,减少细菌耐药,减少菌血症和败血症的发生,降低病死率具有重要的意义^[11-14]。

同时规范化的血培养标本采集能提高培养结果的准确性,降低污染率,在临床诊疗中也有着重要意义。美国临床和实验室标准化协会(CLSI)推荐对于不明原因发热、败血症、肺炎等患者 24 h 内不同部位采集 2~3 套血培养标本。2010 年 CLSI 的血培养操作指南建议为了提高血流感染的检出率,需要送检多次血培养标本^[15]。但是,由于血培养配套培养瓶价格昂贵,将为患者带来较大的经济负担,这一矛盾将无法避免。

参考文献

[1] 李志霞,王玉丰,许丽等. 三亚某医院血流感染病原菌分

布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志,2017,16(3):221-224.

[2] 王鑫,白媛媛,王翠翠,等. 某地区 17 361 株血培养分离菌的分布及耐药性分析[J]. 检验医学,2017,32(4):299-303.

[3] 李小四,范陈良,吴晓燕. 嘉兴地区血流感染病原菌临床分布及耐药特性研究[J]. 中国抗生素杂志,2016,41(11):878-881.

[4] 王兴宇,张晶,彭志平. 4 238 份血培养标本的病原菌分布情况及耐药性研究[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(17):2409-2412.

[5] 周庭银,倪语星,王明贵. 血流感染实验诊断与临床诊治[M]. 上海:科学技术出版,2011:40-46.

[6] 刘小花,李思雨,陈涛等. 血培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床,2017,14(1):10-12.

[7] 陈暮. 血培养标本病原菌分布与耐药性分析[J]. 中外医学研究,2012,10(28):8-10.

[8] 陶智,王艳. 某院血培养分离菌与耐药水平研究[J]. 检验医学与临床,2017,14(15):2260-2263.

[9] 王恺勇,张思明,程军,等. 2011—2015 年北京阜外心血管病医院血培养分离菌的分布及耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(4):443-448.

[10] 魏绍春,苏爱美. 2013—2015 年血流感染病原菌的分布及耐药性变迁[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(10):1412-1415.

[11] 归巧娣,刘文康,苍金荣,等. 2013—2015 年陕西省细菌耐药监测网血培养革兰阳性病原菌变迁及耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(2):89-91.

[12] 高建萍,龙训琴,陈俊莉. 2 389 例血液标本培养的病原菌分离鉴定及耐药性的结果分析[J]. 中国实验诊断学,2017,21(4):597-600.

[13] 李军,殷和,姚顺青. 医院三年血流感染病原菌分布特征及耐药性分析[J]. 检验医学与临床,2016,13(2):38-41.

[14] KAJUMBULA H, FUJITA A W, MBABAZI O. Antimicrobial drug resistance in blood culture isolates at a tertiary hospital[J]. Uganda Emerg Infect Dis, 2018, 24(1):174-175.

[15] Clinical and Laboratory Standards Institute. Principles and procedures for blood cultures: M47-A[S]. Wayne, PA: CLSI, 2010.

(收稿日期:2018-01-06 修回日期:2018-04-19)