

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.002

新型树脂 BacT/Alert 血液培养瓶抗菌药物吸附能力评估^{*}

罗璇, 闫少珍, 朱旭慧, 陈中举[△]

华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 湖北武汉 430010

摘要:目的 评估新型树脂 BacT/Alert 聚合物吸附珠血培养瓶(BacT/Alert APB 需氧瓶, 简称需氧瓶 Bio-FA plus; BacT/Alert APB 厌氧瓶, 简称厌氧瓶 Bio-FN plus)的抗菌药物吸附能力。方法 采用体外模拟实验比较新型树脂 BacT/Alert 聚合物吸附珠血培养瓶(需氧瓶 Bio-FA plus; 厌氧瓶 Bio-FN plus)和不含抗菌药物中和物质的 BacT/Alert 标准需氧瓶(简称需氧瓶 Bio-SA)的阳性检出率和检出时间。抽取标准需氧瓶 Bio-SA、新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 和厌氧瓶 Bio-FN plus 随机分为对照组和实验组, 实验组血培养瓶接种磷酸缓冲盐溶液(PBS)和一定浓度的标准菌株菌悬液; 对照组接种 PBS、一定浓度的标准菌株菌悬液和一定浓度的临床常用抗菌药物溶液(头孢哌酮/舒巴坦、万古霉素、头孢唑啉、哌拉西林/他唑巴坦、米卡芬净、亚胺培南), 记录并比较各组血培养瓶 5 d 内的阳性检出率及检出时间。结果 实验组新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 的检出率为 83.33%, 厌氧瓶 Bio-FN plus 的检出率为 100.00%, 与标准需氧瓶 Bio-SA 检出率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 实验组新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 对头孢唑啉和哌拉西林/他唑巴坦的检出时间与对照组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 实验组新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 对头孢哌酮/舒巴坦、万古霉素、米卡芬净的检出时间与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 差值按照从小到大的顺序分别是头孢哌酮/舒巴坦 < 万古霉素 < 米卡芬净, 其对亚胺培南 5 d 内均未报阳。实验组新型树脂厌氧瓶 Bio-FN plus 对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦和亚胺培南的检出时间与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。实验组新型树脂厌氧瓶 Bio-FN plus 对万古霉素和头孢唑啉的检出时间与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 差值分别为 0.72 h 和 0.96 h。结论 新型树脂 BacT/Alert 血培养瓶对所测试的抗菌药物具有较强的吸附能力, 较需氧瓶 Bio-SA 提高了细菌检出率, 临床可在考虑成本和抗菌药物使用等情况选择合适的血培养瓶。

关键词: 新型树脂; 血培养瓶; 抗菌药物; 吸附

中图法分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)23-3429-05

Evaluation of antibacterial drugs adsorption capacity of new resin BacT/Alert blood culture bottle^{*}

LUO Xuan, YAN Shaozhen, ZHU Xuhui, CHEN Zhongju[△]

Department of Clinical Laboratory, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430010, China

Abstract: Objective To evaluate an antimicrobial drugs adsorption capacity of the new resin BacT/Alert polymer adsorption bead blood culture bottle (BacT/Alert APB aerobic bottle, referred to as aerobic bottle Bio-FA plus; BacT/Alert APB anaerobic bottle, referred to as anaerobic bottle Bio-FN plus). **Methods** In vitro simulation experiment was used to compare the positive detection rate and positive detection time between the new resin BacT/Alert polymer adsorbed bead blood culture bottle(aerobic bottle Bio-FA plus, anaerobic bottle Bio-FN plus) and the BacT/Alert standard aerobic bottle(referred to as aerobic bottle Bio-SA) without antibacterial neutralizing substances. Standard aerobic bottles Bio-SA, new resin aerobic bottles Bio-FA plus and anaerobic bottles Bio-FN plus were randomly divided into control group and experimental group. The experimental group was inoculated with phosphate buffer saline (PBS) and a certain concentration of standard strain suspension in blood culture bottles. The control group was inoculated with PBS, a certain concentration of standard strain suspension and a certain concentration of clinical common antibacterial drug solution (cefoperazone/sulbactam, vancomycin, cefazolin, piperacillin/tazobactam, micafunzin, imipenem). The positive detection rate and detection time of blood culture bottles within 5 d in each group were recorded and

^{*} 基金项目: 湖北省自然科学基金一般面上项目(2019CFB666)。

作者简介: 罗璇, 女, 主管技师, 主要从事临床检验工作。 [△] 通信作者, E-mail: hailong1228@163.com。

compared. **Results** In the experimental group, the detection rate of new resin aerobic bottle Bio-FA plus was 83.33%, and the detection rate of anaerobic bottle Bio-FN plus was 100.00%. Compared with the detection rate of standard aerobic bottle Bio-SA, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the detection time of cefazolin and piperacillin/tazobactam in the new resin aerobic bottle Bio-FA plus between the experimental group and the control group ($P > 0.05$). There were significant differences in the detection time of cefoperazone/sulbactam, vancomycin and micafungin in aerobic bottle Bio-FA plus between the experimental group and the control group ($P < 0.05$), and the difference value from small to large was cefoperazone/sulbactam < vancomycin < micafungin, and there was no positive reaction to imipenem within 5 d. There was no significant difference in the detection time of cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam and imipenem in anaerobic bottle Bio-FN plus between the experimental group and the control group ($P > 0.05$). There were significant differences in the detection time of vancomycin and cefazolin in the new resin anaerobic bottle Bio-FN plus between the experimental group and the control group ($P < 0.05$), and the difference was 0.72 h and 0.96 h, respectively. **Conclusion** The new resin BacT/Alert blood culture bottle has a strong adsorption ability to the tested antibacterial drugs, and it can improve the detection rate of bacteria compared with the aerobic bottle Bio-SA. The appropriate blood culture bottle can be selected according to the cost and the use of antibacterial drugs.

Key words: new resin; blood culture bottle; antibacterial drug; adsorption

血流感染是细菌和真菌等病原微生物入侵血液系统所致的全身感染性疾病,全球每年发生血流感染的患者达 3 100 万例左右^[1],由于疾病发展迅速,其病死率高达 16%^[2]。血液培养是鉴定血流感染的金标准^[3],临床在给患者采集样本进行血液培养检测时,患者已经或正在进行抗菌药物治疗^[4],患者血液样本中含有抗菌药物会抑制细菌和真菌生长繁殖,导致血液培养阳性率低且报阳时间长,影响患者的及时诊断和治疗。因此,血液培养瓶具有抗菌药物吸附能力,对提高培养阳性率和缩短培养时间起到重要作用。现在商品化血液培养瓶对抗菌药物的吸附性能参差不齐,且培养瓶对不同抗菌药物的吸附能力亦不同,国内对新上市的新型树脂 BacT/Alert 血液培养瓶(BacT/Alert APB 需氧瓶,简称需氧瓶 Bio-FA plus; BacT/Alert APB 厌氧瓶,简称厌氧瓶 Bio-FN plus)抗菌药物吸附能力的研究鲜有报道。本研究通过对血液培养瓶抗菌药物吸附能力进行评估,以期给临床选择性能更优的产品提供依据。现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 血液培养瓶和血平皿:新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus、厌氧瓶 Bio-FN plus 和 BacT/Alert 标准需氧瓶(简称需氧瓶 Bio-SA)及血平皿,所有产品均在有效期范围内;实验菌株:大肠埃希菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、光滑念珠菌(临床菌株);抗菌药物:头孢哌酮/舒巴坦、万古霉素、头孢唑啉、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、米卡芬净。

1.2 方法

1.2.1 菌悬液的制备 将标准菌株或临床菌株接种

于血平板中传代培养,确保无污染菌落。挑取单个菌落用生理盐水配制成 0.5 个麦氏浊度的菌悬液,将菌悬液倍比稀释成终浓度为 102 cfu/mL 的菌悬液,接种 0.3 mL 终浓度菌悬液于血平板,孵育 18~24 h 后对菌落计数,菌落数为 10~100 cfu。

1.2.2 抗菌药物的制备 根据美国临床和实验室标准协会(CLSI)指南^[5]使用合适的溶剂和稀释剂,制备标准抗菌药物储存液和抗菌药物溶液。根据《桑福德抗微生物治疗指南》^[6]查找每种药物在人体内的血药峰浓度(PSL),用无菌蒸馏水稀释成实验需要的血药浓度。抗菌药物的最终配置浓度如下:万古霉素 50 $\mu\text{g/mL}$ (PSL),亚胺培南 40 $\mu\text{g/mL}$ (PSL),头孢唑啉 47 $\mu\text{g/mL}$ (25% PSL),哌拉西林/他唑巴坦 242/24 $\mu\text{g/mL}$ (PSL),头孢哌酮/舒巴坦 59/32 $\mu\text{g/mL}$ (25% PSL),米卡芬净 10 $\mu\text{g/mL}$ (PSL)。

1.2.3 血液培养瓶的接种与孵育 抽取标准需氧瓶 Bio-SA、新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 和厌氧瓶 Bio-FN plus 随机分为对照组和实验组。对照组:每瓶内注入 9.7 mL 无菌 PBS,然后仅加入 0.3 mL 菌悬液,颠倒混匀。实验组:每瓶内注入 9.2 mL 无菌 PBS,加入 0.5 mL 抗菌药物溶液和 0.3 mL 菌悬液(头孢唑啉、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南的实验细菌为大肠埃希菌;万古霉素的实验细菌为金黄色葡萄球菌;米卡芬净的实验细菌为光滑假丝酵母菌),同一菌种的同一次稀释菌液同时接种实验组和对照组,标准需氧瓶 Bio-SA 实验组和对照组在每组抗菌药物溶液中各重复 3 瓶,6 组抗菌药物溶液各接种 18 瓶,新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 和厌氧瓶 Bio-

FN plus 在每组抗菌药物溶液中各重复 5 瓶,需氧瓶 Bio-FA plus 在 6 组抗菌药物溶液中接种 30 瓶,厌氧瓶 Bio-FN plus 在 5 组抗菌药物中接种 25 瓶(光滑假丝酵母菌在厌氧瓶中无法生长,未进行该组的米卡芬净溶液实验)。接种后,立即将血液培养瓶放置到 BacT/Alert 3D 全自动血液培养仪器中进行培养,培养周期为 5 d。当血液培养瓶报阳后,取出阳性血液培养瓶并记录报阳时间,5 d 未报阳的血液培养瓶,记录为阴性结果。所有血液培养瓶均转种血液培养瓶板,孵育 18~24 h 后鉴定细菌种类,阳性瓶细菌必须为实验加入菌种,无污染菌。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分率表示,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 3 种培养瓶的细菌检出率比较 对照组标准需氧瓶 Bio-SA 均报阳,检出率为 100.0%,实验组 5 d 内均未报阳,检出率为 0.0%,两组标准需氧瓶 Bio-SA 培养的阳性检出率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。实验组需氧瓶 Bio-FA plus 检出率为 83.3%,厌氧瓶 Bio-FN plus 检出率为 100.0%,与标准需氧瓶 Bio-SA 检出率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 种培养瓶的细菌检出率比较[n(%)]			
分组	Bio-SA (n=18)	Bio-FA plus (n=30)	Bio-FN plus (n=25)
对照组	18(100.0)	30(100.0)	25(100.0)
实验组	0(0.0)	25(83.3)	25(100.0)
χ^2	32.111	3.491	—
P	<0.001	0.062	—

注:Bio-SA 和 Bio-FA plus 比较($\chi^2=31.304, P<0.001$);Bio-SA 和 Bio-FN plus 比较($\chi^2=43.000, P<0.001$);—表示无数据。

2.2 新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 对不同抗菌药物的检出时间比较 实验组新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 对头孢唑啉和哌拉西林/他唑巴坦检出时间与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 对头孢哌酮/舒巴坦、万古霉素、米卡芬净的检出时间与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),差值按照从小到大的顺序分别是头孢哌酮/舒巴坦<万古霉素<米卡芬净,其对亚胺培南 5 d 内均未报阳。见表 2。

2.3 新型树脂厌氧瓶 Bio-FN plus 对不同抗菌药物的检出时间比较 实验组新型树脂厌氧瓶 Bio-FN plus 对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦和亚胺

培南的检出时间与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。实验组新型树脂厌氧瓶 Bio-FN plus 对万古霉素和头孢唑啉的检出时间与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),差值分别为 0.72 h 和 0.96 h。见表 3。

表 2 需氧瓶 Bio-FA plus 对不同抗菌药物的检出时间比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, h]

抗菌药物	检出时间	差值	Z	P
头孢哌酮/舒巴坦		1.20	2.825	0.005
对照组	11.52(11.52, 11.52)			
实验组	12.72(12.60, 12.84)			
万古霉素		3.80	2.619	0.009
对照组	16.36(16.32, 16.48)			
实验组	20.16(19.20, 23.04)			
头孢唑啉		0.24	0.983	0.326
对照组	12.24(12.00, 12.51)			
实验组	12.48(12.24, 12.48)			
哌拉西林/他唑巴坦		0.00	0.454	0.650
对照组	12.24(12.12, 12.48)			
实验组	12.24(12.12, 12.36)			
米卡芬净		45.84	2.619	0.009
对照组	28.32(27.92, 28.44)			
实验组	74.16(64.44, 87.48)			
亚胺培南		—	—	—
对照组	12.72(12.24, 12.96)			
实验组	NG			

注:NG 表示超过 5 d 未报阳;—表示无数据。

表 3 新型树脂厌氧瓶 Bio-FN plus 对不同抗菌药物的检出时间比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, h]

抗菌药物	检出时间	差值	Z	P
头孢哌酮/舒巴坦		0.00	0.239	0.811
对照组	11.04(11.04, 11.37)			
实验组	11.04(11.04, 11.28)			
万古霉素		0.72	2.108	0.035
对照组	18.96(18.12, 19.34)			
实验组	19.68(19.20, 19.92)			
头孢唑啉		0.96	2.660	0.008
对照组	11.28(11.28, 11.76)			
实验组	12.24(12.12, 12.60)			
哌拉西林/他唑巴坦		-0.24	0.557	0.577
对照组	11.76(11.28, 11.88)			
实验组	11.52(11.28, 11.76)			
亚胺培南		0.24	0.216	0.829
对照组	12.24(12.12, 12.48)			
实验组	12.48(12.00, 12.60)			

3 讨 论

目前我国临床使用最广泛的进口血液培养瓶主要来源为 Bactec Plus 和 BacT/Alert 两大血液培养系统,两种血液培养瓶均具有较好的抗菌药物吸附能力,BacT/Alert 血液培养系统为过去常用血液培养瓶,是以碳粒为吸附剂的血液培养瓶,但近年来上市了新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus,其更新的树脂材质对抗菌药物的吸附能力比碳粒更强^[7-8]。本研究通过体外模拟实验评估新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 抗菌药物吸附能力,实验用抗菌药物为临床治疗重症患者的常用抗菌药物,包括万古霉素、亚胺培南、头孢唑林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、米卡芬净。本研究发现,实验组新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 对头孢哌酮/舒巴坦、万古霉素、米卡芬净的检出时间与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),差值按照从小到大的顺序分别是头孢哌酮/舒巴坦<万古霉素<米卡芬净,对亚胺培南 5 d 内未报阳。说明新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 对头孢唑林和哌拉西林/他唑巴坦的吸附能力较强,对头孢哌酮/舒巴坦的吸附效果较前两者稍弱,但是对亚胺培南完全没有吸附能力,该结果与 LOVERN 等^[9]和 CHEN 等^[10]研究结果一致;实验组新型树脂厌氧瓶 Bio-FN plus 对万古霉素和头孢唑林的检出时间与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),差值分别为 0.72 h 和 0.96 h。说明新型树脂厌氧瓶 Bio-FN plus 对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦和亚胺培南的吸附效果较强,对头孢唑林的吸附能力稍弱,其对亚胺培南具有较强的吸附能力,究其原因,可能是与培养瓶中的形成共价键和范德华力可吸附分子量较大的抗菌药物有关,新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 对碳青霉烯类抗菌药物的吸附需要严格的厌氧环境,吸附剂形成的共价键才能有效破坏碳青霉烯类抗菌药物的活性^[4]。MENCHINELLI 等^[11]研究发现,BD 公司的培养瓶对亚胺培南的吸附力较好,该结果可提示临床,在已知使用碳青霉烯类抗菌药物的情况下,可优先选择 BD 公司的培养瓶,若该实验室常用梅里埃公司的血液培养瓶,建议选择厌氧瓶 Bio-FN plus,或者同时送检需氧瓶和厌氧瓶,可在一定程度上提高检出率和避免漏检风险,CLSI 在 2007 年血液培养指南中就已经推荐血液培养应采血 2~3 套^[12]。本研究对治疗革兰菌阳性常用抗菌药物万古霉素的研究发现,对照组新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 和厌氧瓶 Bio-FN plus 对万古霉素均具有吸附能力,与实验组比较,检出时间的差值分别为 3.8 h 和 0.72 h,提示新型树脂厌氧瓶 Bio-FN plus 对万古霉素吸附效果更佳,与谢宁

等^[13]研究结果一致。差值只有 2~3 h,但是在危重感染患者中,即使这样有限的信息也可能对患者的治疗和护理起到关键作用。本研究对抗真菌药物米卡芬净的研究发现,新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 对米卡芬净均具有吸附能力,但吸附效果一般,实验组的检出时间与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且差值较大,达 45.84 h,与王萌等^[14]研究结果一致。导致真菌检出时间较长的原因,可能是新型树脂需氧瓶 Bio-FA plus 对米卡芬净的吸附能力有限,同时也可能是真菌的检出时间较细菌长^[15],如何提高真菌的检出时间有待进一步研究。

综上所述,新上市的新型树脂 BacT/Alert 血培养瓶对不同抗菌药物具有不一样的吸附能力,总体上吸附效果较好,体外模拟实验无法完全体现临床使用真实情况,临床应在考虑抗菌药物使用情况选择合适的培养瓶。

参考文献

- [1] LAMY B, SUNDQVIST M, IDELEVICH E A. Blood-stream infections standard and progress in pathogen diagnostics[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(2): 142-150.
- [2] LAMY B, DARGERÉ S, ARENDRUP M C, et al. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections: a state of the art[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 697.
- [3] FOLGORI L, LIVADIOTTI S, CARLETTI M, et al. Epidemiology and clinical outcomes of multidrug resistant, gram-negative bloodstream infections in a European tertiary pediatric hospital during a 12 month period[J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(9): 929-932.
- [4] CHUANG Y, KIM I H, HAN M, et al. A comparative evaluation of BACT/ALERT FA plus and FN plus blood culture bottles and BD BACTEC plus aerobic and anaerobic blood culture bottles for antimicrobial neutralization[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(12): 2229-2233.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. "Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; thirty first informational supplement" CLSI document M100-S31 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2021.
- [6] DAVID N, GILBERT, HENRY F. 桑福德抗微生物治疗指南新译[M]. 48 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 93-98.
- [7] FLAYHART D, BOREK A P, WAKEFIELD T, et al. Comparison of BACTEC plus blood culture media to BacT/Alert FA blood culture media for detection of bacterial pathogens in samples containing therapeutic levels of antibiotics[J]. J Clin Microbiol, 2007, (下转第 3437 页)