

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.10.001

· 论 著 ·

## 2012—2016 年血液病患者血流感染病原菌分布及耐药性

张国扬, 吴裕丹, 谢双锋, 聂大年, 黄松音, 尹松梅, 徐凤琴, 马丽萍

(中山大学孙逸仙纪念医院, 广东 广州 510120)

**[摘要]** **目的** 了解血液病患者血流感染的临床特点、病原菌分布和耐药情况, 为临床合理使用抗菌药物提供依据。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月—2016 年 12 月发生血流感染的血液病患者临床资料, 包括感染部位、病原菌种类及对常用抗菌药物的耐药情况等。**结果** 血培养阳性血流感染患者共 308 例, 分离病原菌 337 株, 其中革兰阳性菌 119 株(35.3%), 主要为凝固酶阴性葡萄球菌和肠球菌属; 革兰阴性菌 215 株(63.8%), 主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌; 真菌 3 株(0.9%), 均为热带假丝酵母菌。血流感染患者分离菌株中革兰阴性菌所占比率逐渐增加, 最高达 71.6%。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦和碳青霉烯类抗生素的耐药率均 <20%。铜绿假单胞菌对阿米卡星、环丙沙星、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦和碳青霉烯类抗生素的耐药率均 <20%。主要革兰阳性菌对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺敏感率接近或达到 100%, 未检出耐万古霉素肠球菌(VRE)。热带假丝酵母菌对两性霉素 B 100% 敏感。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶菌株检出率分别为 55.6%、41.2%。8 株金黄色葡萄球菌中检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 5 株, 60 株凝固酶阴性葡萄球菌中耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌检出率为 86.7%。**结论** 血液病住院患者血流感染病原菌种类较多, 革兰阴性菌所占比例呈上升趋势, 且多重耐药菌检出率高, 应根据不同地区病原菌分布及耐药情况合理选择抗菌药物。

**[关键词]** 血液病; 血流感染; 病原菌; 耐药性; 医院感染

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)10-0853-07

## Distribution and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infection in patients with hematological diseases in 2012—2016

ZHANG Guo-yang, WU Yu-dan, XIE Shuang-feng, NIE Da-nian, HUANG Song-yin, YIN Song-mei, XU Feng-qin, MA Li-ping (Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

**[Abstract]** **Objective** To understand clinical characteristics, pathogenic distribution and antimicrobial resistance of bloodstream infection (BSI) in patients with hematological diseases, so as to provide evidence for rational application of antimicrobial agents. **Methods** Clinical data of hematological patients with BSI from January 2012 to December 2016 were retrospectively analyzed, including infection site, species of pathogens, resistance to commonly used antimicrobial agents and so on. **Results** A total of 308 patients were with BSI, 337 strains of pathogens were isolated from blood culture, 119 (35.3%) of which were gram-positive bacteria, mainly coagulase-negative staphylococcus and *Enterococcus*; 215 strains (63.8%) were gram-negative bacteria, mainly *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), and *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*); 3 (0.9%) were fungi, all were *Candida tropicalis*. The proportion of gram-negative bacteria isolated from patients with BSI increased gradually, up to 71.6%. Resistance rates of *E. coli* and *K. pneumoniae* to cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, and carbapenems were all <20%. Resistance rates of *P. aeruginosa* to amikacin, ciprofloxacin, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, and carbapenems were all <20%. Susceptibility rates of major gram-positive bacteria to vancomycin, teicoplanin, and linezolid were close to or up to 100%, vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) was not found. Susceptibility rate of *Candida tropicalis* to amphotericin B was 100%. The detection rates of ex-

[收稿日期] 2017-12-11

[基金项目] 广东省自然科学基金项目(S2013010015539)

[作者简介] 张国扬(1993-), 男(汉族), 广东省湛江市人, 医师, 主要从事血液病及医院感染研究。

[通信作者] 马丽萍 E-mail: 18922182815@163.com 徐凤琴 E-mail: fengqin-xu@163.com

tended-spectrum  $\beta$ -lactamases in *E. coli* and *K. pneumoniae* were 55.6% and 41.2% respectively. Five strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* were detected among 8 strains of *Staphylococcus aureus*, and 86.7% of 60 strains of coagulase-negative staphylococcus were methicillin-resistant staphylococcus. **Conclusion** There are many kinds of pathogens causing BSI in hospitalized patients with hematological diseases, proportion of gram-negative bacteria has increasing tendency, detection rate of multidrug-resistant organisms is high, antimicrobial agents should be selected rationally based on the distribution and drug resistance of pathogens in different regions.

[**Key words**] hematological disease; bloodstream infection; pathogen; drug resistance; healthcare-associated infection

[Chin J Infect Control, 2018, 17(10): 853-859]

血流感染是最严重的感染性疾病之一,指各种病原微生物侵入血循环,在血液中繁殖,通过释放毒素和代谢产物,诱导细胞因子释放,从而引起全身感染、中毒和全身炎症反应,严重者可引起全身多器官功能障碍综合征<sup>[1-2]</sup>。血流感染已成为全球一项重大公共卫生问题,欧美地区血流感染发生率达 113/10 万人年~204/10 万人年,病死率为 15%~32%。国内血流感染病死率也达 28.7%,当出现脓毒症甚至感染性休克时病死率可高达 60%<sup>[3-5]</sup>。由于自身基础疾病特点以及应用糖皮质激素,进行化学治疗和造血干细胞移植等治疗,血液病患者机体免疫力较差,是发生感染的高危人群,其中血流感染是血液病患者常见的死亡原因。尽管血流感染患者早期一般经验性给予广谱抗菌药物或联合应用抗菌药物,但随着病原菌耐药性变迁,加之血培养阳性率低且耗时较长,无法及时指导使用抗菌药物,经验性使用抗菌药物不断受到挑战。目前,血流感染病原菌流行病学调查的大样本研究主要来自国外,且针对血液病患者的本研究较少。本研究拟针对 2012 年 1 月—2016 年 12 月本院发生血流感染的血液病住院患者病原菌特点、耐药情况进行回顾性分析,为指导临床正确选择抗菌药物提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 中山大学孙逸仙纪念医院 2012 年 1 月 1 日—2016 年 12 月 31 日发生血流感染的血液病住院患者。纳入标准:经过血培养确诊的发生血流感染的血液病患者。排除标准:临床资料不完整的患者,如病原菌培养结果、实验室检查结果等资料缺失的患者,血培养结果判定为污染的患者。年龄 $\geq 14$ 岁的患者为成人组,年龄 $< 14$ 岁的患者为儿童组。

1.2 诊断标准及定义 血液病的诊断符合《血液病学诊断及疗效标准》<sup>[6]</sup>。中性粒细胞缺乏(粒缺):患者外周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$ 。

血流感染的诊断标准参照卫生部《医院感染诊断标准(试行)》<sup>[2]</sup>,临床诊断包括体温 $> 38^\circ\text{C}$ 或 $< 36^\circ\text{C}$ ,同时合并下列情况之一:(1)有入侵门户或迁徙病灶;(2)有全身中毒症状而无明显感染灶;(3)有皮疹或出血点、肝脾大、血中性粒细胞增多伴核左移,且无其他原因可解释;(4)血压收缩压 $< 90$  mmHg 或下降 $> 40$  mmHg。在临床诊断基础上,符合下述两条之一即可确诊血流感染:(1)血培养分离出病原微生物;(2)血液中检测到病原体抗原。如果血培养分离出常见皮肤定植菌,需在不同时间进行血培养且至少两次培养出该菌株;对于单次血培养培养出机体常见定植菌的患者,如果临床症状符合血流感染,无其他因素或疾病引起这些症状,且采用针对该菌株敏感的抗菌药物治疗后,患者临床症状得到改善;或存在血管内装置,经更换或拔除装置后临床症状可改善,均可判断为血流感染;否则,判断为污染。混合血流感染(复数菌感染):单次血培养存在 $\geq 2$ 种病原菌感染,以及住院期间同一个患者反复不同病原菌所致血流感染,排除污染后统一称为混合血流感染。

1.3 菌株鉴定及药敏试验 采用 Bact/ALERT 3D 全自动血培养检测系统及其配套的血培养瓶进行血培养,细菌鉴定及药敏试验采用 Vitek 2 全自动微生物鉴定及药敏分析仪进行检测,药敏结果判断根据美国临床实验室标准化协会(CLSI) 2017 药敏试验标准。

1.4 统计分析 应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用频数分布及频率进行统计描述,率的比较使用卡方检验, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 血培养阳性的血流感染患者共 308 例,其中男性 177 例,女性 131 例,年龄 0.5~77 岁,中位年龄 12 岁;0.5~13 岁儿童组患者 170 例,中位年龄 4 岁,14~77 岁成人组 138 例,中位年龄 34.5 岁。住院时间 1~155 d,中位住院日数为 27 d,

平均住院日数为 31 d。患者疾病分布:急性淋巴细胞白血病占 47.4%,急性非淋巴细胞白血病占 22.1%,再生障碍性贫血占 4.9%,淋巴瘤占 5.8%,慢性粒细胞性白血病占 3.2%,地中海贫血占 4.2%,骨髓增生异常综合征占 1%,其他类血液疾病占 11.4%。患者接受治疗者(包括接受化学治疗)235 例(76.3%),造血干细胞移植者 20 例(6.5%),接受糖皮质激素/免疫抑制剂治疗者 13 例(4.2%),其他治疗者 40 例(13.0%)。中性粒细胞缺乏患者共 235 例(76.3%)。

**2.2 血流感染分类及原发感染部位分布** 308 例血流感染患者中继发血流感染患者 192 例(62.3%),原发血流感染 116 例(37.7%)。192 例继发血流感染患者中单个局部感染患者 148 例,以呼吸系统为主,其中肺部感染 107 例(34.7%),上呼吸道感染 12 例(3.9%),其他感染部位见于皮肤软组织、肠道、肛周等。发生≥2 个部位感染者有 44 例(14.3%)。见表 1。

**2.3 病原菌分布** 共分离病原菌 337 株,发生混合血流感染 26 例(8.4%),其中革兰阳性菌 119 株(35.3%),革兰阴性菌 215 株(63.8%),真菌 3 株(0.9%)。儿童组革兰阳性菌所占比例达 42.8%,高于成人组(26.8%)。分离革兰阳性菌以凝固酶阴

**表 1** 血液科住院患者血流感染分类及原发感染部位分布  
**Table 1** Classification of BSI and site distribution of primary infection in hospitalized patients in department of hematology

感染类型及感染灶	例次	构成比(%)
<b>继发血流感染</b>	<b>192</b>	<b>62.3</b>
肺部	107	34.7
上呼吸道	12	3.9
皮肤软组织	8	2.6
肠道	6	2.0
肛周	5	1.6
胆道	2	0.6
阑尾炎	2	0.6
扁桃体炎	3	1.0
口腔黏膜	3	1.0
多部位	44	14.3
<b>原发血流感染</b>	<b>116</b>	<b>37.7</b>
<b>合计</b>	<b>308</b>	<b>100.0</b>

性葡萄球菌(CNS)为主,占全部革兰阳性菌的 50.4%,主要为溶血性葡萄球菌、表皮葡萄球菌和人葡萄球菌,成人组以溶血性葡萄球菌为主,儿童组以表皮葡萄球菌为主;肠球菌属所占比例仅次于 CNS,占全部分离菌株的 3.9%。革兰阴性菌以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌为主,成人组以大肠埃希菌为主,儿童组以肺炎克雷伯菌为主。非发酵菌占全部革兰阴性菌的 34.0%。见表 2。

**表 2** 血液科住院患者血流感染病原菌分布及构成比

**Table 2** Distribution and constituent ratios of pathogens causing BSI in hospitalized patients in department of hematology

病原菌	儿童		成人		合计	
	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)
<b>革兰阳性菌<sup>a</sup></b>	<b>77</b>	<b>42.8</b>	<b>42</b>	<b>26.8</b>	<b>119</b>	<b>35.3</b>
金黄色葡萄球菌	7	3.9	1	0.6	8	2.4
表皮葡萄球菌	14	7.8	3	1.9	17	5.0
人葡萄球菌	9	5.0	5	3.2	14	4.1
溶血性葡萄球菌	12	6.7	6	3.8	18	5.3
沃氏葡萄球菌	3	1.7	2	1.3	5	1.5
藤黄微球菌	2	1.1	4	2.5	6	1.8
肠球菌属	8	4.4	5	3.2	13	3.9
肺炎链球菌	2	1.1	0	0.0	2	0.6
缓症链球菌	3	1.7	0	0.0	3	0.9
其他革兰阳性菌	17	9.4	16	10.2	33	9.8
<b>革兰阴性菌</b>	<b>102</b>	<b>56.7</b>	<b>113</b>	<b>72.0</b>	<b>215</b>	<b>63.8</b>
大肠埃希菌	23	12.8	31	19.7	54	16.0
肺炎克雷伯菌	27	15.0	24	15.3	51	15.1
铜绿假单胞菌	21	11.7	24	15.3	45	13.4
鲍曼不动杆菌	6	3.3	3	1.9	9	2.7
阴沟肠杆菌	4	2.2	8	5.1	12	3.6
嗜麦芽窄食单胞菌	7	3.9	7	4.5	14	4.1
温和/豚鼠/嗜水气单胞菌	2	1.1	5	3.2	7	2.1
其他革兰阴性菌	12	6.7	11	7.0	23	6.8
<b>真菌</b>	<b>1</b>	<b>0.5</b>	<b>2</b>	<b>1.3</b>	<b>3</b>	<b>0.9</b>
热带假丝酵母菌	1	0.5	2	1.3	3	0.9
<b>合计</b>	<b>180</b>	<b>100.0</b>	<b>157</b>	<b>100.0</b>	<b>337</b>	<b>100.0</b>

a:成人与儿童比较,P=0.002

2.4 病原菌变迁 血流感染患者分离菌株中革兰阴性菌所占比例逐渐增加,自 2013 年开始革兰阴性菌超过革兰阳性菌成为主要分离菌种,所占比例最高达 71.6%。革兰阴性菌所占比例以成人组增加为主,2014 年成人组革兰阴性菌所占比例最高达 86.7%,儿童组所占比例为 50%左右。见图 1。革兰阳性菌以 CNS 为主,其中溶血性葡萄球菌比例多数大于 10%,最高达 19.2%;表皮葡萄球菌逐年呈上升趋势,2015 年最高达 28.6%。革兰阴性菌中大

肠埃希菌在 2013 年以后总体呈下降趋势,所占比例最低为 15.1%;铜绿假单胞菌比例增加明显,由 5.3%增加至 30.2%;肺炎克雷伯菌所占比例波动于 20%左右。2016 年革兰阴性菌中肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌所占比例最高。见图 2。革兰阳性菌中,凝固酶阴性葡萄球菌分离比例各年度均较高,占 50%左右;革兰阴性菌中,铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌和鲍曼不动杆菌非发酵菌有逐年上升趋势,最高达 47.2%,见图 3。

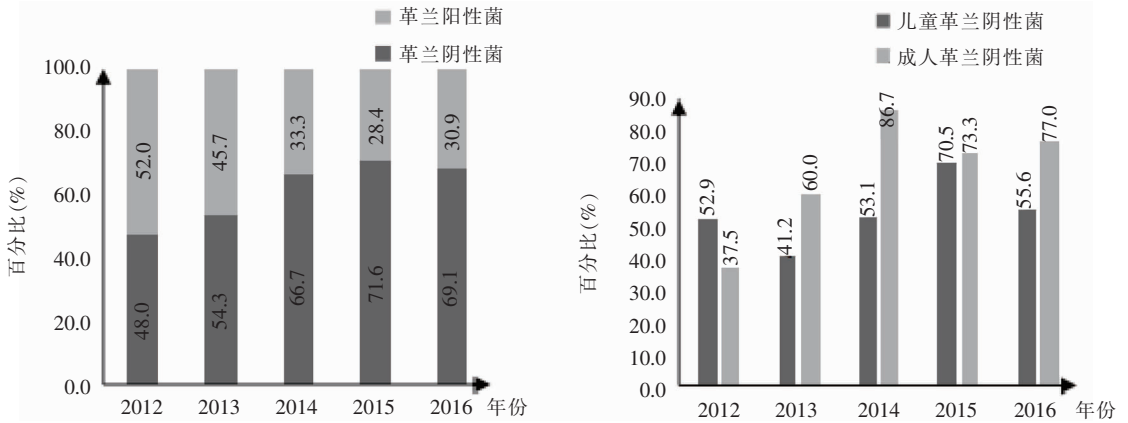


图 1 2012—2016 年血流感染患者分离革兰阳性菌和革兰阴性菌分布情况

Figure 1 Distribution of gram-positive and gram-negative bacteria isolated from patients with BSI in 2012 - 2016

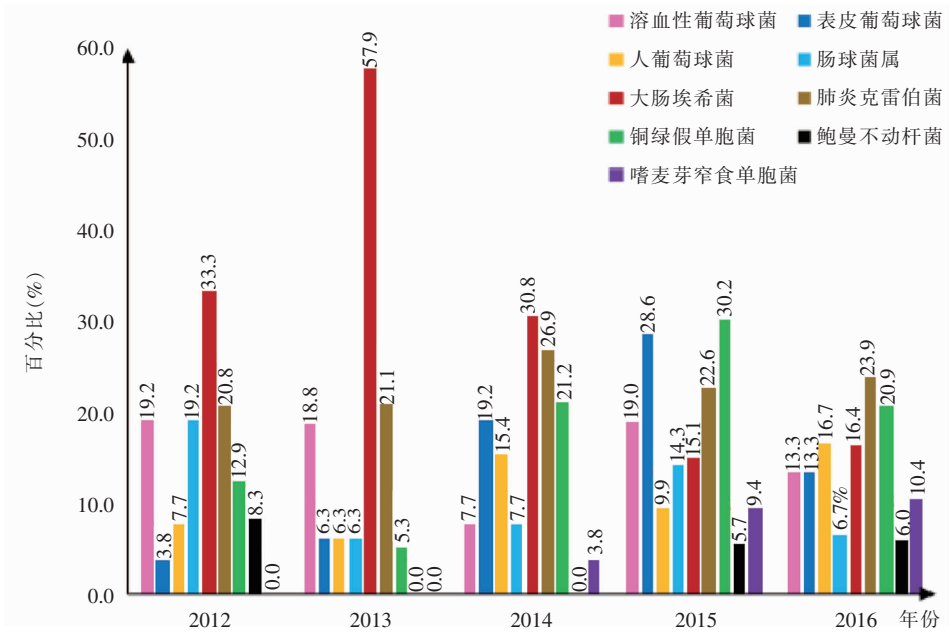


图 2 2012—2016 年血流感染革兰阳性菌和革兰阴性菌中主要菌种占比情况

Figure 2 Proportion of main gram-positive and gram-negative bacterial strains causing BSI in 2012 - 2016

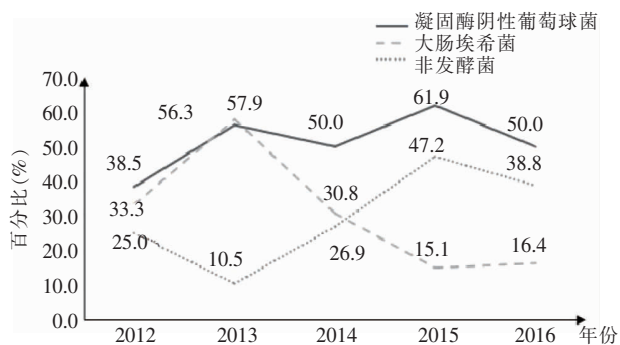


图 3 血流感染患者分离主要细菌变迁情况

Figure 3 Change in bacteria from patients with BSI

### 2.5 病原菌的耐药情况

2.5.1 主要革兰阳性菌耐药情况 8 株金黄色葡萄球菌中, 7 株对青霉素耐药, 5 株对克林霉素耐药, 2 株对四环素耐药, 1 株对利福平耐药, 对常见的头孢菌素类抗生素, 如头孢丙烯、头孢他啶耐药均为 2 株, 对头孢克洛、头孢曲松耐药均为 4 株, 未检出对喹诺酮类(左氧氟沙星、莫西沙星、环丙沙星)耐药的菌株。检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA) 5 株, 且 MRSA 均分离自儿童患者。60 株 CNS 中耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS) 52 株, 检出率 86.7%。溶血性葡萄球菌 18 株, 表皮葡萄球菌 17 株, 前者对青霉素、红霉素、阿奇霉素全部耐药, 后者耐药菌株均达 16 株, 两者对常用的克林霉素、庆大霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、亚胺培南、复方磺胺甲噁唑耐药菌株溶血性葡萄球菌分别为 9、16、16、12、10、17、12 株, 表皮葡萄球菌分别为 11、2、2、0、1、15、13 株。9 株屎肠球菌对头孢菌素、氨基糖苷类、克林霉素、复方磺胺甲噁唑天然耐药, 对四环素、利福平、喹诺酮类(左氧氟沙星、环丙沙星)、高水平链霉素和高水平庆大霉素协同耐药率高, 分别达 6、8、9、9、5 和 7 株。所有革兰阳性菌中, 除 1 株耐替考拉宁溶血性葡萄球菌外, 未检出对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、替加环素耐药的 CNS 和肠球菌属菌株。2012—2016 年各年度 MRCNS 分离率超过 70%。

2.5.2 主要革兰阴性菌及真菌耐药情况 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌分别检出产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)菌株 30 株(55.6%)、21 株(41.2%); 其中产 ESBLs 菌株儿童组 25 株(大肠埃希菌 13 株, 肺炎克雷伯菌 12 株); 成人组 26 株(大肠埃希菌 17 株, 肺炎克雷伯菌 9 株)。耐药情况见表 3。14 株嗜麦芽窄食单胞菌对碳青霉烯类药物天然耐

药, 对米诺环素、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑、头孢他啶、替卡西林/克拉维酸耐药率较低, 耐药菌株 ≤ 5 株。3 株真菌均为热带假丝酵母菌, 对氟康唑、伊曲康唑、沃尔康唑均耐药, 尚未发现对两性霉素 B 耐药菌株。

表 3 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

Table 3 Antimicrobial resistance of common gram-negative bacteria(%)

抗菌药物	大肠埃希菌 (n=54)	肺炎克雷伯菌 (n=51)	铜绿假单胞菌 (n=45)
阿莫西林	53.7	78.4	-
哌拉西林/他唑巴坦	3.7	5.9	11.1
氨苄西林/舒巴坦	48.1	33.3	-
头孢唑林	64.8	56.9	/
头孢呋辛	53.7	45.1	/
头孢曲松	53.7	45.1	-
头孢他啶	33.3	21.6	8.9
头孢噻肟	35.2	29.4	-
头孢哌酮/舒巴坦	11.1	7.8	11.1
头孢吡肟	22.2	15.7	11.1
头孢替坦	-	3.9	/
氨基曲南	40.7	23.5	-
亚胺培南	0.0	2.0	11.1
美罗培南	0.0	2.0	11.1
庆大霉素	46.3	31.4	11.1
阿米卡星	5.6	7.8	6.7
妥布霉素	18.5	13.7	6.7
米诺环素	5.6	9.8	-
左氧氟沙星	35.2	7.8	0.0
环丙沙星	37.0	17.6	0.0
呋喃妥因	3.7	21.6	/
复方磺胺甲噁唑	55.6	41.2	-

- :未做药敏试验; / :天然耐药

### 3 讨论

血液病患者是发生感染的高危人群, 具有感染率、病死率高的特点, 是医院血流感染重点监测的目标人群。医院临床科室中, 血液科是仅次于重症监护病房(ICU)血流感染发生率较高的科室<sup>[7]</sup>。血液病患者容易发生血流感染, 可能与患者免疫力低下、平均住院日长、使用化学治疗、中性粒细胞缺乏持续时间长、应用广谱抗菌药物后导致菌群失调, 以及接受侵袭性操作较多有关<sup>[8-11]</sup>。本研究患者的原发病以恶性血液肿瘤为主, 其中急性白血病占 69.5%, 近期接受化学治疗或造血干细胞移植治疗的患者占 82.8%, 平均住院日长达 31 d, 且 70% 以上患者伴有中性粒细胞缺乏, 上述因素均增加血液病患者发生血流感染的机会。

本研究显示, 呼吸道是主要感染部位, 所占比例

最高达 38.6%，其他感染部位分别为皮肤软组织、肠道、肛周、口咽部等，与患者接受化学治疗，导致黏膜炎症呼吸道黏液纤毛系统损伤，以及住院时间较长，病原菌通过空气或飞沫传播的概率较高等有关。37.7% 的血流感染患者局部感染部位不明确，可能与患者化学治疗或者移植后肠道防御屏障受损，内源性及外源性病原菌通过肠道入血，而患者本身骨髓抑制(粒细胞缺乏)，导致机体杀灭病原菌能力下降，从而导致感染灶迁延不固定或不局限<sup>[12]</sup>。因此，临床工作中应重视发生局部感染的常见部位，早期采取口腔护理、肛周坐浴等干预手段，发生感染必要时给予经验性抗感染治疗。

血液病患者血流感染分离病原菌以革兰阴性菌为主(63.8%)，主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌；革兰阳性菌占 35.3%，以葡萄球菌属及肠球菌属为主，与国内报道<sup>[13-14]</sup>一致。本研究显示，自 2012 年开始革兰阴性菌检出比例逐渐升高，但仍低于全国耐药监测网同期的结果<sup>[14-15]</sup>。本研究成人组革兰阴性菌检出比例增高，儿童组则相对稳定。非发酵菌，如铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌及嗜麦芽窄食单胞菌检出比例逐年上升，而大肠埃希菌呈逐年下降趋势，可能与以下原因有关：(1)病房条件改善，以及临床工作人员医院感染预防意识提高，作为条件致病菌的大肠埃希菌感染率呈逐年下降趋势；(2)非发酵菌，特别是铜绿假单胞菌比例明显升高，与近年来我院接受化学治疗和造血干细胞移植血液病患者增多，骨髓抑制期延长，广谱抗菌药物应用时间延长等有关。

本研究显示，CNS 作为低毒力条件致病菌是革兰阳性菌中最常见的病原菌，肠球菌属是仅次于葡萄球菌属的革兰阳性菌，可引起呼吸道、泌尿生殖道、腹腔等多个部位的感染。近年来，革兰阳性菌感染有上升趋势，可能与侵入性操作开展增多有关，如经外周静脉置入中心静脉导管(PICC)的应用，粒缺伴发热患者治疗指南明确提出，导管相关性感染给临床治疗带来了严峻挑战<sup>[16]</sup>。儿童组革兰阳性菌感染占 42.8%，与其他医院报道数据相符(50%)<sup>[12,17]</sup>。虽然革兰阳性菌感染所占比例仍低于革兰阴性菌，但儿童组高于成人组，提示病原菌的分布及变迁与人群、疾病及治疗情况等因素有关。因此，在临床工作中，分析感染方面的数据时不仅应根据不同地区、不同疾病进行分类，还应根据不同人群、不同科室进行分类，从而更好地指导经验性抗感染治疗。

本研究显示，血液病患者血流感染病原菌中多重耐药菌占有较高的比例，尤其是产 ESBLs 的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌，检出率分别为 55.6%、41.2%，低于相关报道<sup>[18]</sup>。两者对青霉素类、头孢菌素和喹诺酮类耐药率较高(50%左右)，对头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦耐药率相对较低(低于 20%)，对亚胺培南和美罗培南敏感性最高，尚未发现耐碳青霉烯类大肠埃希菌。铜绿假单胞菌对头孢吡肟、头孢他啶、庆大霉素、环丙沙星、哌拉西林和碳青霉烯类的耐药率均低于 20%。

本研究显示，MRCNS 所占比例较高(86.7%)，金黄色葡萄球菌中 MRSA 检出率为 62.5%，高于全国耐药监测的平均检出率<sup>[14]</sup>。MRSA 及 MRCNS 对  $\beta$ -内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类和喹诺酮类等抗菌药物的耐药率均较高，其中溶血性葡萄球菌对红霉素、庆大霉素、环丙沙星、头孢曲松、亚胺培南等常用抗菌药物的耐药率为 88.9%~100%。肠球菌属对四环素、喹诺酮类、利福平、高水平庆大霉素及高水平链霉素协同耐药率高，其中屎肠球菌可达 55.6%~100%，尚未检出耐万古霉素肠球菌(VRE)。因此，结合本院的病原菌及耐药监测数据，对于临床表现复杂、有耐药菌感染史或耐药菌定植的重症患者，应采用降阶梯治疗策略，首先选择碳青霉烯类抗生素或抗假单胞菌  $\beta$ -内酰胺类抗生素联合氨基糖苷类抗生素或喹诺酮类抗菌药物，从而可以覆盖多重耐药革兰阴性菌；有革兰阳性菌感染风险患者应及时给予糖肽类抗生素及噁唑烷酮类抗生素<sup>[19-20]</sup>。MRSA 可存在及定植于皮肤、脐部和鼻腔等部位，儿童患者应加强接触隔离，同时医护人员需做好手卫生，预防交叉感染。

综上所述，血液病住院患者血流感染发生率高、病情发展快、被感染的细菌变迁快和耐药率高。研究<sup>[21-22]</sup>显示，不恰当的经验性抗菌药物治疗是血液病血流感染患者死亡的独立危险因素。因此，临床工作者需在综合评估感染部位、细菌及耐药危险因素等基础上，结合当地病原菌的分布情况，早期经验性给予有效的抗菌药物治疗，定期调查血流感染患者的流行病学资料，关注感染病原菌的耐药性变迁，正确使用抗菌药物。本研究仍存在一些局限，研究为单中心回顾性分析，样本量较小，可能存在选择偏倚，对于细菌变迁的原因、不同人群以及不同病种病原菌分布和耐药性差异需要增加数据进一步研究。

## [参 考 文 献]

- [1] Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management[J]. *BMJ*, 2016, 353: i1585.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.
- [3] Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(6): 501-509.
- [4] 杨祖耀, 詹思延, 王波, 等. 中国血流感染住院病死率的系统评价和 meta 分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2010, 42(3): 304-307.
- [5] Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, et al. Current epidemiology of septic shock: CUB-Réa Network[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(2): 165-172.
- [6] 张之南, 沈悌. 血液病学诊断及疗效标准[J]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 234.
- [7] 王芳, 赵静雅, 涂显春, 等. 医院获得性血流感染的流行病学研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(14): 3039-3041.
- [8] Pagano L, Tacconelli E, Tumbarello M, et al. Bacteremia in patients with hematological malignancies. Analysis of risk factors, etiological agents and prognostic indicators[J]. *Haematologica*, 1997, 82(4): 415-419.
- [9] Swati M, Gita N, Sujata B, et al. Microbial etiology of febrile neutropenia[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2010, 26(2): 49-55.
- [10] Klavs I, Bufon Luznik T, Skerl M, et al. Prevalence of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia-results of the first national survey, 2001[J]. *J Hosp Infect*, 2003, 54(2): 149-157.
- [11] 闫晨华, 徐婷, 郑晓云, 等. 中国血液病患者中性粒细胞缺乏伴发热的多中心、前瞻性流行病学研究[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(3): 177-182.
- [12] 张家源, 陈玉梅, 邹尧, 等. 重症血液病患者血流感染的临床分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(20): 5136-5138.
- [13] 曾利军, 尹秀云, 于农, 等. 恶性血液病患者血流感染病原菌分布与耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(11): 2434-2436.
- [14] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15(5): 401-410.
- [15] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2013 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2014, 14(5): 365-374.
- [16] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(16): 1546-1554.
- [17] 徐月波, 董琳, 刘琳, 等. 儿童医院获得性血流感染的临床特征和病原学分析[J]. *中华传染病杂志*, 2013, 31(4): 221-226.
- [18] 王舒莉, 崔渤莉, 孟月生, 等. 恶性血液病患者血流感染病原菌特点及危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(13): 3182-3184.
- [19] Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance; summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia [J]. *Haematologica*, 2013, 98(12): 1826-1835.
- [20] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5): 353-359.
- [21] 张国扬, 杨鹏凤, 王秀菊, 等. 血液病住院患者血流感染死亡危险因素分析[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2017, 38(4): 622-627.
- [22] Zhai W, Zhang X, Wei J, et al. A prospective observational study of antibiotic therapy in febrile neutropenia patients with hematological malignancies from multiple centers in Northeast China[J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 37: 97-103.

(本文编辑:孟秀娟、左双燕)