

急性白血病患者血流感染的病原菌分布特点及耐药分析

向永胜 江炳东 杨波 王龙 徐晓东

【摘要】目的 探讨引起急性白血病患者血流感染的病原菌分布特点以及分析其耐药情况。**方法** 选择于2013年1月至2015年12月本院就诊并被诊断为急性白血病患者共100例, 分析其血培养阳性结果, 分析细菌种类和其药敏试验结果。**结果** 100株致病菌中, 真菌2株(2%), 革兰阳性菌(G^+ 菌)35株(占35%), 革兰阴性菌(G^- 菌)63株(占63%)。 G^+ 菌中以葡萄球菌最多(30株, 占30%); G^- 菌以肠杆菌科细菌最多(53株, 占53%)。葡萄球菌中, 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)占36.7%(11/30); 肠杆菌科细菌中, 产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌科细菌占17.31%(9/52)。对两种及两种以上抗菌药物耐药菌有92株, 占总致病菌的92%。 G^- 菌对氨苄西林/舒巴坦、头孢曲松、头孢唑林、复方磺胺甲噁唑以及氨基糖苷类等耐药率较高, G^+ 菌对青霉素、克林霉素、阿奇霉素以及红霉素等耐药率较高。**结论** 血流感染的病原菌种类较多, 耐药率较高, 治疗 G^- 菌感染, 头孢哌酮/舒巴坦、美罗培南、亚胺培南和哌拉西林/他唑巴坦等作为临床用药选择; 治疗 G^+ 菌感染, 左氧氟沙星、利奈唑胺和万古霉素等可作为临床经验性用药选择。

【关键词】 耐药; 急性白血病; 病原菌; 血培养

Distribution of pathogenic bacteria and the drug resistance in bloodstream infections of patients with acute leukemia Xiang Yongsheng, Jiang Bingdong, Yang Bo, Wang Long, Xu Xiaodong. Department of Hematology, Jingmen The First People's Hospital, Jingmen 448000, China
Corresponding author: Xu Xiaodong, Email: hyl197402@126.com

【Abstract】Objective To investigate the distribution of pathogenic bacteria and the drug resistance in bloodstream infections of patients with acute leukemia. **Methods** Total of 100 patients with acute leukemia from our hospital were collected from January 2013 to December 2015, and the positive results of blood culture were analyzed. And the bacterial species and their drug susceptibility were analyzed. **Results** Among the 100 strains of pathogenic bacteria, there were 2 strains (2%) of fungus, 35 strains of Gram-positive (G^+) bacteria (35%) and 63 strains of Gram-negative (G^-) bacteria (63%). Among the 35 strains of G^+ bacteria, the main bacteria was *Staphylococcus aureus*, accounting for 30%. Among 63 strains of G^- bacteria, the main bacteria was *Enterobacteriaceae*, accounting for 53%. Among *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant coagulase negative *Staphylococcus* (MRCNS) accounted for 36.7% (11/30). Among *Enterobacteriaceae*, extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) accounted for 17.31% (9/52). There were 92 strains of antibiotic resistant bacteria which resisted to two or more kinds of antibiotic, accounting for 92%. The rate of G^- bacteria resisted to ampicillin/sulbactam, ceftriaxone, cefazolin, compound sulfamethoxazole and aztreonam were relatively higher, while the rates of G^+ bacteria resisted to penicillin, clindamycin, azithromycin and erythromycin were relatively higher. **Conclusions** The species of pathogenic bacteria were various and their rates of resistance were higher. For treating G^- bacterial infection, cefoperazone/sulbactam, meropenem, imipenem, piperacillin/tazobactam could be clinical choices. For the treatment of G^+ bacterial infection, levofloxacin, linezolid and vancomycin could be taken.

【Key words】 Drug resistance; Acute leukemia; Pathogenic bacteria; Blood culture

血流感染是由各种毒素和病原微生物侵入血循环后,在血液中释放毒素、代谢产物以及进行繁殖,同时诱导细胞因子释放引起的一种严重的全身感染性疾病^[1],免疫功能低下的急性白血病患者容易发生血流感染^[2]。近年来,发生血流感染的致病菌逐渐改变,革兰阴性(Gram-negative bacteria, G⁻)菌作为主要致病菌的地位已经逐渐被革兰阳性(Gram-positive bacteria, G⁺)菌所替代。随着抗菌药物的广泛使用,细菌的耐药性日趋严重,为血流感染的临床治疗增加了难度^[3]。本研究收集本院100例急性白血病患者血培养阳性结果,分析血流感染的病原菌分布特点以及分析其耐药,现报道如下。

资料与方法

一、菌株来源

收集2013年1月至2015年12月于本院血液科住院的急性白血病患者中发生感染的血液细菌培养标本420例,其中男性198例,女性222例,其年龄29~72岁,共检出致病菌感染100例,其中男性42例,女性58例。

二、主要仪器和材料

1. 仪器:采用意大利生物梅里埃有限公司全自动血培养分析系统的血培养分析仪,药敏检测以及细菌鉴定采用意大利生物梅里埃有限公司的全自动药敏细菌鉴定系统,超光谱β-内酰胺酶(extended-spectrum b-lactamases, ESBLs)以及耐甲氧西林葡萄球菌确证试验均采用由临床实验室标准化协会推荐的纸片扩散法(表型确证方法)。

2. 材料:质控菌株有金黄色葡萄球菌ATCC25923、铜绿假单胞菌ATCC27853、肺炎克雷伯菌ATCC700603和大肠埃希菌ATCC25922。

三、检测方法

细菌的分离、培养、鉴定、药敏试验均参照《临床检验操作规程》第3版^[4];确定耐药株以及判读药敏结果则参照美国临床实验室标准化委员会。

四、统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行描述性分析。

结 果

一、临床常见的细菌分布

本研究分离的100株血培养阳性细菌中,真

菌2株(2%), G⁺菌35株(35%), G⁻菌63株(63%)。G⁺菌中以葡萄球菌30株为主,占30%;30株葡萄球菌中,有11株凝固酶阴性葡萄球菌,占11%。单种细菌中以大肠埃希菌为主(8株,8%),其次为人葡萄球菌(6株,6%)以及肺炎链球菌(1株,1%),详见表1。

二、革兰阳性菌耐药情况

35株革兰阳性菌中,有6株耐甲氧西林葡萄球菌,并且全部为耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus*, MRCNS),占葡萄球菌的20%(6/30)。6株耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌对复方磺胺甲噁唑的耐药率达80%,对青霉素、

表1 100例急性白血病患者血培养阳性细菌分布

致病菌	株数	百分比(%)
革兰阳性菌	35	35
链球菌	4	4
咽峡炎链球菌	1	1
口腔链球菌	1	1
肺炎链球菌	1	1
缓征链球菌	1	1
葡萄球菌	30	30
金黄色葡萄球菌	4	4
凝固酶阴性葡萄球菌	11	11
缓慢葡萄球菌	3	3
沃氏葡萄球菌	2	2
人葡萄球菌	6	6
表皮葡萄球菌	2	2
肠球菌	1	1
尿肠球菌	1	1
革兰阴性菌	63	63
肠杆菌	21	21
大肠埃希菌	8	8
沙门菌伤寒血清型	2	2
粘质沙雷菌	1	1
阴沟肠杆菌	2	2
产酸克雷伯菌	2	2
肺炎克雷伯菌	11	11
荧光假单胞菌	1	1
铜绿假单胞菌	2	2
马耳他布鲁菌	1	1
亲水单胞菌	1	1
鲁曼不动杆菌	4	4
其他革兰阴性菌	7	7
真菌	2	2

阿奇霉素和红霉素耐药。除克林霉素、阿奇霉素、青霉素、红霉素外,4株甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(*methicillin sensitive Staphylococcus aureus*, MSSA)对其他药物均不耐药。链球菌对克林霉素、阿奇霉素以及红霉素耐药率较高,均高于70%。甲氧西林敏感凝固阴性葡萄球菌(*methicillin sensitive coagulase-negative Staphylococcus*, MSCNS)对复方磺胺甲噁唑耐药率、红霉素、阿奇霉素、克林霉素以及青霉素的耐药率均高于60%,详见表2。

三、革兰阴性菌耐药

63株革兰阴性菌中,肠杆菌科为主要菌科(21株);59株两种及两种以上的抗菌药物耐药菌,占93.65%。发现11株肺炎克雷伯菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南和阿米卡星均敏感,对氨苄西林/舒巴坦、头孢曲松、氨曲南、头孢唑林和复方磺胺甲噁唑的耐药率均高于60%,其中4株产ESBLs的肺炎克雷伯菌,其对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、妥布霉素、头孢噻肟、环丙沙星、左氧氟沙星和阿米沙星均敏感,对氨苄西林、头孢曲松、氨曲南及

头孢唑林全部耐药。35株大肠埃希菌对头孢曲松、头孢唑林、复方磺胺甲噁唑、环丙沙星及左氧氟沙星的耐药率均高于75%,其中2株亚胺培南耐药菌。

四、真菌耐药

血流感染阳性菌中,发现真菌1株,对伊曲康唑、氟胞嘧啶、伏立康唑、氟康唑和两性霉素B均敏感,经鉴定为热带假丝酵母菌。

讨 论

随着临床上青霉素等抗菌药物越来越广泛的使用,细菌对药物的耐药性逐渐变强,耐药率也不断提高,尤其是耐万古霉素肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等新型细菌的不断出现^[5],使得临床对细菌感染等疾病的治疗增加了又一难题。随着抗菌药物的不断使用,细菌耐药基因的不断变化,耐药基因在不同菌株之间的传播以及细菌自身耐药基因的产生使得细菌的耐药性不断增强^[6]。由于患者发生不同程度的免疫功能缺陷,急性白血病患者极易受到各种病原微生物的侵入,尤其在化疗之后,

表2 急性白血病患者血培养革兰阳性细菌中链球菌及葡萄球菌的耐药情况[株(%)]

抗菌药物	葡萄球菌			链球菌 (n=4)
	MSCNS (n=20)	MSSA (n=4)	MRCNS (n=6)	
头孢噻肟	—	—	—	0 (0)
头孢吡肟	—	—	—	0 (0)
氨苄西林	—	—	—	0 (0)
多西环素	4 (20)	0 (0)	2 (33)	—
万古霉素	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
青霉素	16 (30)	3 (75)	6 (100)	1 (25)
利奈唑胺	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
克林霉素	13 (65)	3 (75)	4 (66)	2 (50)
阿奇霉素	19 (95)	3 (75)	6 (100)	3 (75)
苯唑西林	10 (50)	0 (0)	6 (100)	—
红霉素	17 (85)	3 (75)	6 (100)	3 (75)
氯霉素	6 (30)	2 (50)	—	—
头孢西丁	—	—	6 (100)	—
庆大霉素	5 (25)	0 (0)	0 (0)	—
头孢唑林	2 (10)	0 (0)	—	—
复方磺胺甲噁唑	16 (80)	0 (0)	5 (83)	—
环丙沙星	8 (40)	0 (0)	2 (33)	—
左氧氟沙星	8 (40)	0 (0)	3 (50)	0 (0)
阿米沙星	2 (10)	0 (0)	—	—

注:“—”:未进行药敏试验;MSCNS:甲氧西林敏感的凝固酶阴性葡萄球菌;MSSA:甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌;MRCNS:耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌

患者的黏膜屏障被严重损伤,中性粒细胞急剧减少,再加上强效的广谱抗菌药物、糖皮质激素以及免疫抑制剂的大量使用,使得患者对于细菌的抵抗力急剧削弱^[7-10],感染的几率大大增加。在没有获得细菌培养结果之前,为了防止早期感染加重,临床上常大量使用广谱抗菌药物。但是因无针对性,常在大量杀死细菌的同时,细菌的耐药性也不断增加^[11-14],给治疗带来了更大的困难。因此,为更好地控制急性白血病患者血流感染,本研究对其血培养阳性结果进行分析,并观察记录细菌种类和其药敏试验结果。

本研究血液科急性白血病患者血培养阳性结果中,以革兰阴性菌为主(63%),其中,肠杆菌科细菌为革兰阴性菌中的主要细菌,这与Gang等^[15-17]研究结果相同,在革兰阳性菌中,葡萄球菌数最多,并且以凝固酶阴性葡萄球菌为主。在阳性单种细菌中,排名前4位的分别为大肠埃希菌、葡萄球菌、肺炎克雷伯菌和表皮葡萄球菌。近年来,抗菌药物的使用力度和范围在逐渐增强,移植手术的普遍开展以及静脉置管的广泛使用^[9],使得革兰

阳性菌的感染率呈不断上升趋势,血流感染阳性细菌的种类和药敏情况均发生了极大的改变。研究结果显示,革兰阳性菌血流感染达70%~80%,甚至超过革兰阴性菌。

随着革兰阳性菌院内感染比例不断增加,其耐药性也不断增强^[18-19]。耐万古霉素肠球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等新型细菌的不断出现,使得临床治疗细菌感染的难度不断增加。由于MRSA对碳青霉烯类、头孢类、 β -内酰胺类/ESBLs抑制剂复合类、青霉素类在体外可表现活性,但临床使用无效^[20],给临床上抗菌药物的用药带来了巨大挑战。本研究分离的35株革兰阳性菌中,有5株耐甲氧西林葡萄球菌,发现均为耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌,其对青霉素、阿奇霉素以及红霉素的耐药率高达100%,临床应用疗效较好的有多西环素、万古霉素以及利奈唑胺。

血流感染的革兰阴性菌中,大肠埃希菌最为常见,其也是产生ESBLs的主要菌株。ESBLs在质粒介导下,能够水解所有单环 β -内酰胺类氨曲南、头孢菌素以及青霉素^[21],但不能水解碳青霉烯以及水解

表3 急性白血病患者血培养革兰阴性菌种主要肠杆菌科细菌耐药情况 [株(%)]

抗菌药物	肺炎克雷伯菌 (n = 11)	产ESBLs肺炎克雷伯菌 (n = 4)	大肠埃希菌 (n = 35)	产ESBLs大肠埃希菌 (n = 6)	其他阴性菌 (n = 7)
复方磺胺甲噁唑	7 (63.6)	1 (25.0)	23 (65.7)	5 (83.3)	3 (42.9)
左氧氟沙星	3 (27.3)	0 (0.0)	23 (65.7)	6 (100.0)	0 (0.0)
环丙沙星	4 (36.4)	0 (0.0)	24 (68.6)	6 (100.0)	0 (0.0)
头孢唑林	7 (63.6)	4 (100.0)	25 (71.4)	6 (100.0)	5 (71.4)
阿米卡星	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (22.9)	3 (50.0)	0 (0.0)
庆大霉素	6 (54.5)	3 (75.0)	18 (51.4)	4 (66.7)	0 (0.0)
妥布霉素	2 (18.2)	0 (0.0)	10 (28.6)	2 (33.3)	0 (0.0)
头孢西丁	4 (36.4)	2 (50.0)	12 (34.3)	4 (66.7)	3 (42.9)
氨苄西林	3 (27.3)	3 (75.0)	9 (25.7)	3 (50.0)	3 (42.9)
头孢噻肟	4 (36.4)	0 (0.0)	16 (45.7)	4 (66.7)	2 (28.6)
头孢吡肟	6 (54.5)	3 (75.0)	15 (42.9)	6 (100.0)	2 (28.6)
氨曲南	7 (63.6)	4 (100.0)	16 (45.7)	6 (100.0)	4 (57.1)
头孢孟多	4 (36.4)	3 (75.0)	10 (28.6)	3 (50.0)	3 (42.9)
亚胺培南	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
头孢曲松	7 (63.6)	4 (100.0)	23 (65.7)	6 (100.0)	3 (42.9)
头孢他啶	6 (54.5)	3 (75.0)	15 (42.9)	5 (83.3)	3 (42.9)
头孢呋辛钠	4 (36.4)	4 (100.0)	15 (42.9)	4 (66.7)	4 (57.1)
头孢呋辛酯	5 (45.5)	2 (50.0)	12 (34.3)	4 (66.7)	3 (42.9)
氨苄西林/舒巴坦	7 (63.6)	4 (100.0)	17 (48.6)	2 (33.3)	5 (71.4)
美罗培南	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
头孢哌酮/舒巴坦	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (28.6)	3 (50.0)	3 (42.9)
哌拉西林/他唑巴坦	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (33.3)	3 (42.9)

头霉素类药物,同时,ESBLs可被其抑制剂抑制。本研究血流感染革兰阴性菌中,肠杆菌科细菌为主要细菌种类,以大肠埃希菌以及肺炎克雷伯菌为主。其中,分别有4株肺炎克雷伯菌以及6株大肠埃希菌产生ESBLs,耐药率均高于同类细菌。产ESBLs的4株肺炎克雷伯菌对氨苄西林/舒巴坦、头孢曲松、氨曲南以及头孢唑林全部耐药,产ESBLs的6株大肠埃希菌对头孢吡肟、头孢唑林、环丙沙星以及左氧氟沙星等7种抗菌药物全部耐药,临床用药仍可考虑选择哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南以及阿米卡星^[22]。提示产ESBLs菌株耐药性较强,耐药率较高。由于碳青霉烯类抗菌药物的普遍使用、合并外膜蛋白缺失以及质粒型碳青霉烯基因KPC-2的产生,使得大肠埃希菌对其耐药率在近些年来不断上升。因此,医务工作者应该加强对抗菌药物使用的管控,禁止滥用抗菌药物,预防院内血流感染^[23]。

本研究发现1株不产生ESBLs的利奈唑胺耐药大肠埃希菌,除了对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星敏感,其对其他抗菌药物都耐药^[24-25]。血流感染中,本研究还发现2株真菌,证实其为热带假丝酵母菌,对伊曲康唑、氟胞嘧啶、伏立康唑、氟康唑以及两性霉素B均敏感。

综上所述,急性白血病患者血流感染细菌种类较多,耐药率较高,因此,应谨慎使用抗菌药物。其中,对于革兰阳性菌感染,左氧氟沙星、万古霉素、利奈唑胺等可作为临床选择性用药,对于革兰阴性菌感染,头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南以及亚胺培南等可作为临床经验性用药。

参 考 文 献

- 1 吴康丽,夏瑞祥. 急性白血病患者合并院内感染的临床分析[J]. 安徽医学,2014,(3):311-314.
- 2 Patel C, Stenke L, Varma S, et al. Multidrug resistance in relapsed acute myeloid leukemia: Evidence of biological heterogeneity[J]. Cancer,2013,119(16):3076-3083.
- 3 王群兴,叶湘,陈赛,等. 急性白血病患者医院感染病原菌分布及耐药性探讨[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(1):193-194.
- 4 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[M]. 北京:人民卫生出版社,2006,1023-1026.
- 5 Chauhan PS, Bhushan B, Singh LC, et al. Expression of genes related to multiple drug resistance and apoptosis in acute

- leukemia: Response to induction chemotherapy[J]. Exper Molecul Pathol,2012,92(1):44-49.
- 6 Franke NE, Niewerth D, Assaraf YG, et al. Impaired bortezomib binding to mutant $\beta 5$ subunit of the proteasome is the underlying basis for bortezomib resistance in leukemia cells[J]. Leukemia,2012,26(4):757-768.
- 7 王文松,钱美华,王曼玲,等. 急性白血病患者下呼吸道感染特点及危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(6):1290-1292.
- 8 金广霞. 778例急性白血病患者合并院内感染临床分析[D]. 安徽医科大学,2012,47(2):213-216.
- 9 倪婧,金广霞,夏海龙,等. 急性白血病患者合并感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 安徽医学,2013,34(12):1766-1768.
- 10 吴圣豪,郑翠苹,徐杰,等. 急性白血病感染败血症的危险因素分析及耐药性研究[J]. 环境与职业医学,2013,30(5):377-379.
- 11 Takeshita A. Efficacy and resistance of gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia[J]. Inter J hematol,2013,97(6):703-716.
- 12 梁利杰,梁华杰,孙慧,等. 急性白血病患者化疗后感染的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,(15):3744-3746.
- 13 葛国兴,王清,葛阳,等. 血液病患者医院感染病原菌谱分布及耐药性调查[J]. 中国消毒学杂志,2013,30(3):233-235.
- 14 严红,赵海军. 血液病患者院内感染的临床分析[J]. 安徽医药,2013,17(6):993-994.
- 15 Gang EJ, Hsieh YT, Pham J, et al. Small-molecule inhibition of CBP/catenin interactions eliminates drug-resistant clones in acute lymphoblastic leukemia[J]. Oncogene,2014,33(17):2169-2178.
- 16 Chen SH, Yang CP, Jaing TH, et al. Clinical impact of in vitro cellular drug resistance on childhood acute lymphoblastic leukemia in Taiwan[J]. Leuk lymphoma,2012,53(8):1536-1542.
- 17 Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia[J]. Lancet,2013,381(13):1943-1955.
- 18 Banihashem A, Ghasemi A, Ghaemi N, et al. Prevalence of transient hyperglycemia and diabetes mellitus in pediatric patients with acute leukemia[J]. Iran J Ped Hematol Oncol,2014,4(1):5-10.
- 19 Woo JS, Alberti MO, Tirado CA. Childhood B-acute lymphoblastic leukemia: A genetic update[J]. Exp Hematol Oncol,2014,3(1):16.
- 20 Guicciardi ME, Gores GJ. Life and death by death receptors[J]. FASEB J,2009,23(6):1625-1637.
- 21 Prasad S, Kim JH, Gupta SC, et al. Targeting death receptors for TRAIL by agents designed by mother nature[J]. Trends Pharmacol Sci,2014,35(11):520-536.
- 22 Greene LM, Nolan DP, Regan-Komito D, et al. Inhibition of late-stage autophagy synergistically enhances pyrrolo-1, 5-benzoxazepine-6-induced apoptotic cell death in human colon cancer cells[J]. Int J Oncol,2013,43(13):927-935.
- 23 Gill C, Dowling C, O'Neill AJ, et al. Effects of cIAP-1, cIAP-2 and XIAP triple knockdown on prostate cancer cell susceptibility to apoptosis, cell survival and proliferation[J]. Mol Cancer,2009,8(1):39.
- 24 Finlay D, Vámos M, González-López M, et al. Small-molecule IAP antagonists sensitize cancer cells to TRAIL-induced apoptosis: roles of XIAP and cIAPs[J]. Mol Cancer Ther,2014,13(2):5-15.
- 25 Bose P, Grant S. Mcl-1 as a therapeutic target in acute myelogenous leukemia (AML)[J]. Leuk Res Rep,2013,2(1):12-14.

(收稿日期: 2015-07-27)

(本文编辑: 孙荣华)