

# 48例厌氧菌血流感染的临床特点及耐药性分析

王艳 张会英 吴俊 刘颖 梁倩

【摘要】目的 探讨厌氧菌血流感染的临床特点及耐药性,提高厌氧菌血流感染的诊断和治疗。

方法 选取2012年1月至2015年12月本院48例厌氧菌血流感染者为研究对象,分析患者临床特征、细菌种类及耐药性。结果 消化系统疾病和外科术后感染是厌氧菌血流感染的主要原因。共检出53株厌氧菌,革兰阳性和革兰阴性厌氧菌的比例分别为47.17%和52.83%,其中消化链球菌属占20.75%,脆弱拟杆菌占15.09%,其他拟杆菌属占22.64%。革兰阴性厌氧菌的报阳时间多在48 h以内,早于革兰阳性厌氧菌。53株厌氧菌中对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南和万古霉素均100.00%敏感;拟杆菌属中仅7株对青霉素敏感,敏感率为35.00%和13株对克林霉素敏感,敏感率为65.00%;8株革兰阳性厌氧杆菌和12株革兰阳性厌氧球菌对甲硝唑敏感,敏感率分别为63.64%和85.71%。结论 厌氧菌血流感染以革兰阴性菌为主,血培养是临床厌氧菌感染的主要检测手段,加强厌氧菌监测和抗菌药物敏感试验可有效降低厌氧菌血流感染的发生率和病死率。

【关键词】厌氧菌;血流感染;耐药性

**Clinical characteristics and drug resistance of 48 cases with anaerobic bloodstream infections** Wang Yan, Zhang Huiying, Wu Jun, Liu Ying, Liang Qian. The Department of Clinical Laboratory, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Corresponding author: Wu Jun, Email: wujunpostbox@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics and the resistance of anaerobic bloodstream infections and to improve the diagnosis and treatment in anaerobic bacteremia. Methods Total of 48 cases with anaerobic bloodstream infections in our hospital were collected from January 2012 to November 2015. The clinical characteristics, pathogens distribution and drug resistance were analyzed, respectively. Results The most pathogenesis of anaerobic bloodstream infections were gastrointestinal tract diseases and surgical site infections. Total of 53 strains anaerobic bacteria were isolated, and the detection rates of Gram-positive and Gram-negative anaerobic bacteria were 47.17% and 52.83%, which included *Peptostreptococcus spp.* (20.75%), *Bacteroides fragilis* (15.09%) and other *Bacteroides spp.* (22.64%). The positive alarming time within 48 h of Gram-negative anaerobic bacteria was significantly shorter than that of Gram-positive anaerobic bacteria. Among the 53 strains anaerobic bacteria, 100.00% were susceptible to piperacillin-tazobactam, imipenem and vancomycin. Only 7 isolates of *Bacteroides spp.* were susceptible to penicillin (35.00%), 11 isolates were susceptible to clindamycin (65.00%). Eight isolates of Gram-positive bacilli (66.67%) and 11 isolates of Gram-positive cocci (86.67%) were susceptible to metronidazole. Conclusions The anaerobic bloodstream infections were majored in Gram-negative bacilli. Blood culture played a significant role in anaerobic blood infections. It was important to increase the detection rates of anaerobic bacteria and provide the antimicrobial susceptibility testing in order to reduce the incidence and mortality of anaerobic bloodstream infections.

【Key words】Anaerobic bacteria; Blood infections; Drug resistance

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.06.010

基金项目: 北京积水潭医院“学科新星”计划专项经费(No. XKXX201613)

作者单位: 100035 北京, 北京积水潭医院检验科

通信作者: 吴俊, Email: wujunpostbox@sina.com

血流感染是临床常见感染类型。近些年随着肿瘤、糖尿病及心血管疾病等高危人群的增加,导致内源性感染的主要条件致病菌——厌氧菌感染率上升,其导致的临床表现多样,病死率高<sup>[1-2]</sup>。血培养是血流感染诊断和治疗的重要依据<sup>[3]</sup>,在血培养阳性病原菌中厌氧菌构成比约为1%~17%<sup>[4-5]</sup>,由于厌氧菌培养技术的特殊性,国内尚缺乏完整、系统的厌氧菌血流感染流行病学资料。为进一步了解厌氧菌血流感染的临床特点、种类构成及耐药现状,本研究通过对2012年1月至2015年12月于本院住院患者中发生厌氧菌血流感染的48例进行回顾性分析,旨在为临床早期、快速、准确诊断和治疗提供依据,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

回顾性分析2012年1月至2015年12月本院住院患者中符合厌氧菌血流感染诊断标准的患者共计48例。多数患者伴有基础疾病,如恶性肿瘤,手术创伤,高血压和糖尿病等;所有患者均使用过抗菌药物治疗,其血液标本经全自动血培养仪检测,共分离出53株专性厌氧菌,去除同一患者重复分离株。

### 二、研究方法

1. 诊断标准:血流感染诊断标准参照2001年卫生部颁布的医院感染诊断标准<sup>[6]</sup>和Robert等<sup>[7]</sup>报道的标准:具有两项或两项以上全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的指标,有典型的血流感染症状,并且病原学诊断满足厌氧血培养阳性 $\geq 1$ 瓶。

2. 仪器与试剂: BACTEC™ 9120血培养仪及配套血培养瓶购自美国BD公司, VITEK-2 Compact全自动细菌鉴定仪及配套鉴定卡、API 20A 鉴定条、厌氧产气袋及E-test药敏检测条均购自法国生物梅里埃公司;普通血平板、厌氧血平板和含5%羊血的MH平板均购自天津金章科技公司。

3. 检测方法:参照《全国临床检验操作规程》<sup>[8]</sup>第4版要求,采集血液20 ml分别注入需氧培养瓶和厌氧培养瓶,放入BD BACTEC™ 9120全自动血培养仪进行检测。仪器报警后查看生长曲线和报阳时间。阳性厌氧瓶直接涂片镜检,并转种普通血平板和厌氧血平板,分别在需氧和厌氧环境培养24~48 h,需氧环境不生长,厌氧环境生长,初

步考虑厌氧菌,取厌氧环境生长的细菌继续做二次耐氧试验,需氧环境不生长,厌氧环境生长,确定为厌氧菌,用VITEK-2 Compact 或API 20A进行鉴定。质控菌株为ATCC25923、ATCC25285和ATCC700057 进行室内质量控制。

4. 药敏方法和判别标准:采用E-test条进行最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)的测定,遵循美国临床和实验室标准协会(American Association for Clinical and Laboratory Standards, CLSI)<sup>[9]</sup>判别规定。

### 三、统计学处理

采用SPSS 19.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用例数和百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、厌氧菌血流感染者的临床特征

48例患者共检出53株厌氧菌,感染人群中内科患者占37.50%,其次是骨科(占20.83%),男性多于女性,病因多为消化系统疾病和外科术后感染,以一种厌氧菌感染为主,大部分患者均有明显的体温升高,白细胞增多、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)升高。结果见表1。

### 二、厌氧菌的血流感染

本院4年血流感染阳性平均检出率为9.05%(611/6 752),48例厌氧菌血流感染共检出53株厌氧菌,占血培养阳性病原菌的8.67%(53/611),其中革兰阳性厌氧菌25株,以消化链球菌属为主(占20.75%),革兰阴性厌氧菌28株,主要以拟杆菌属为主,脆弱拟杆菌占15.09%,其他拟杆菌属占22.64%,结果见表2。

### 三、血培养仪报阳时间分布

在仪器报阳时间分布上,革兰阳性厌氧菌主要在48 h之后报阳,24~48 h和48~72 h报阳率分别为32.00%(8/25)和52.00%(13/25);而革兰阴性菌主要集中在48 h内报阳,24 h内和24~48 h报阳率分别占17.86%(5/28)和53.57%(15/28),报阳时间早于革兰阳性菌,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.691$ 、 $P = 0.014$ ),详见表3。

### 四、厌氧菌的药敏试验结果分析

未发现对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南和

万古霉素耐药的厌氧菌。拟杆菌属对青霉素的敏感率最低, 仅为35.00%, 对克林霉素和甲硝唑敏感率分别为65.00%和90.00%, 其他革兰阴性厌氧

菌对抗菌药物的敏感性高于拟杆菌属。在革兰阳性厌氧菌中, 杆菌和球菌对甲硝唑的敏感率分别为63.64%和85.71%, 对克林霉素敏感率分别为81.82%和92.86%, 详见表4。

表 1 48 例厌氧菌血流感染者的临床特征

临床特征	数值
平均年龄 (岁)	58.35 ± 21.01
性别 (例, 男/女)	37/11
病房 [例 (%) ]	
普外科	6 (12.50)
泌尿外科	3 (6.25)
骨科	10 (20.83)
ICU	8 (16.67)
妇产科	3 (6.25)
内科	18 (37.50)
病因 [例 (%) ]	
呼吸系统疾病	5 (10.42)
消化系统疾病	11 (22.92)
泌尿生殖系统疾病	6 (12.50)
术后伤口感染	13 (27.08)
脓毒症	8 (16.67)
其他	5 (10.42)
感染类型 [例 (%) ]	
单独厌氧感染	40 (83.33)
混合感染	8 (16.67)
感染指标 [例 (%) ]	
体温 (> 38 ℃)	38.15 ± 1.20
WBC (10 × 10 <sup>9</sup> /L)	15.86 ± 8.32
CRP (mg/L)	97.33 ± 50.15
ESR (mm/h)	70.62 ± 30.96

讨 论

厌氧菌是引起血流感染的少见病原菌, 它在人体肠道、口腔、泌尿生殖道正常菌群中占优势, 当人体免疫功能减退、局部皮肤黏膜破坏, 或不适当地使用抗菌药物导致菌群失调时, 均可诱发厌氧菌的内源性感染<sup>[10]</sup>。研究显示<sup>[11]</sup>, 男性、高龄、恶性肿瘤、血液疾病、器官移植、胃肠道或妇科手

表 2 厌氧菌的血流感染情况

菌株种类	株数	构成比 (%)
革兰阳性菌	25	47.17
消化球菌属	3	5.66
消化链球菌属	11	20.75
放线菌属	2	3.77
痤疮丙酸杆菌	4	7.55
梭菌属	5	9.43
革兰阴性菌	28	52.83
韦荣球菌属	2	3.77
脆弱拟杆菌	8	15.09
其他拟杆菌属	12	22.64
普雷沃菌属	2	3.77
梭杆菌属	4	7.55
合计	53	100.00

表 3 厌氧菌的血培养仪报阳时间分布 [株 (%) ]

菌株种类	株数	时间分布			
		24 h	24~48 h	48~72 h	72 h
革兰阳性菌	25	1 (4.0)	8 (32.0)	13 (52.0)	3 (12.0)
革兰阴性菌	28	5 (17.9)	15 (53.6)	6 (2.1)	2 (7.1)

表 4 厌氧菌对抗菌药物的敏感率 [株 (%) ]

抗菌药物	菌株种类			
	拟杆菌属	其他革兰阴性菌	革兰阳性杆菌	革兰阳性球菌
青霉素	7 (35.00)	4 (50.00)	9 (81.82)	13 (92.86)
克林霉素	13 (65.00)	6 (75.00)	9 (81.82)	13 (92.86)
甲硝唑	18 (90.00)	8 (100.00)	8 (63.64)	12 (85.71)
哌拉西林/他唑巴坦	20 (100.00)	8 (100.00)	11 (100.00)	14 (100.00)
亚胺培南	20 (100.00)	8 (100.00)	—	—
万古霉素	—	—	11 (100.00)	14 (100.00)

注: “—”: 天然耐药, 无相关数据



术、糖尿病和免疫抑制剂使用等是厌氧菌血流感染的高危因素,本研究也证实患者平均年龄( $58.35 \pm 21.01$ )岁,以内科长期患有基础疾病的老年男性为主,11例患者确诊有消化系统疾病,与文献报道一致<sup>[11-12]</sup>。结合本院是以骨科患者为重点收治对象的特点,本研究中有10例厌氧菌血流感染来自骨科,以创伤、骨折内固定术或人工关节置换术后感染为主,与创伤或外科术后患者免疫力下降、皮肤正常定植菌群或肠道菌群的异位有关。

厌氧菌血流感染初期的临床表现与其他类型病原菌血流感染差异不大,以发热、白细胞升高、CRP和ESR的升高为主,如未及时控制感染,血流感染晚期,贫血、休克和血管内凝血等症状<sup>[12]</sup>也可能发生。例如拟杆菌属<sup>[12]</sup>引起的血流感染以血栓性静脉炎、播散性感染、高胆红素血症和高病死率(可达50%)为特点;而产气荚膜梭菌<sup>[13]</sup>引起的血流感染以溶血性贫血、血红蛋白血症、血红蛋白尿、弥散性血管内凝血为特点,因此早期进行厌氧菌培养鉴定对厌氧菌血流感染的治疗起到至关重要的作用。

近年厌氧菌血流感染呈上升趋势,Mishra等<sup>[14]</sup>报道显示,该机构内1993至1996年厌氧菌血症发生率为53例/年,1997至2000年发生率增加到75例/年,而2001至2004年发生率达91例/年,每10万住院日厌氧菌血流感染增加了74%。目前国内厌氧血培养的送检率较低<sup>[15]</sup>,大多数医院微生物实验室也未开展厌氧菌检测,导致国内厌氧菌血流感染数据缺乏。本研究显示,本院4年共检出48例厌氧菌血流感染病例,平均12例/年,占血培养阳性病原菌的8.67%,低于文献<sup>[14]</sup>报道水平,分析原因可能由于入组人群在标本采集前均使用过广谱抗菌药物,部分住院患者尚未实现双抽4瓶送检以及抽血后是否及时送到实验室等因素有关。Keukeleire等<sup>[16]</sup>总结10年厌氧菌血流感染的数据显示,拟杆菌属与副拟杆菌属占47.1%,其次梭菌属占14.4%及不产芽孢的革兰阳性杆菌占10.5%等。本研究显示,革兰阳性厌氧菌以消化链球菌属为主,革兰阴性厌氧菌以拟杆菌属为主,与文献<sup>[16-17]</sup>报道一致。

厌氧菌生长条件要求较高,故怀疑有厌氧菌感染时,血培养为首选检测手段。本研究发现,不同种属厌氧菌检出时间有一定差异,一般革兰阴性厌氧菌在上机后24~48 h内报阳,革兰阳性厌氧菌多在48 h以后报阳,差异具有统计学意义。而大部分

需氧菌和兼性厌氧菌血培养报阳时间 $\leq 24$  h<sup>[18]</sup>,因此,在排除污染菌及仪器假阳性报警的前提下,如果仅1瓶厌氧瓶报阳,且报阳时间超过24 h,血涂片革兰染色镜检有细菌存在时,应高度怀疑厌氧菌感染。

不同种类厌氧菌对抗菌药物敏感性不同,根据厌氧血培养结果及时调整治疗药物,病死率可由55.00%下降至17.00%<sup>[4]</sup>。青霉素、克林霉素和甲硝唑是治疗厌氧菌的首选药物,但由于抗菌药物的广泛使用,厌氧菌的耐药性也逐年增高,甚至出现对咪唑类和碳青霉烯类药物的耐药<sup>[19]</sup>,单靠经验用药已无法得到满意的治疗效果,应在经验用药的同时做药敏试验。研究证实青霉素抗革兰阴性厌氧菌感染的敏感性差<sup>[20]</sup>,尤其是脆弱拟杆菌是拟杆菌属中对青霉素耐药率最高的细菌<sup>[21]</sup>。本研究也证实青霉素对拟杆菌属和其他革兰阴性菌的敏感率仅为35.00%和50.00%,但对革兰阳性厌氧菌敏感率高达90.0%以上,与文献<sup>[22-23]</sup>报道结果一致,尤其对一些特殊部位的厌氧菌感染(如痤疮丙酸杆菌引起的人工关节置换术后的感染)仍具有实际意义。Karlowisky等<sup>[24]</sup>研究证实克林霉素对脆弱拟杆菌的耐药率从1992年的8.9%上升到2010年的34.1%,并且还有多重耐药株的出现。本研究显示克林霉素对拟杆菌属的敏感率仅为65.00%,因此,临床在经验性使用克林霉素抗厌氧菌治疗时应慎重考虑。除对革兰阳性杆菌敏感率为63.64%外,甲硝唑对其他厌氧菌的敏感率较高,因此,在抗革兰阳性厌氧菌时,临床应考虑到甲硝唑的耐药性。在所分离的厌氧菌中对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南和万古霉素均100.0%敏感。未发现多重耐药菌。由于厌氧菌血流感染的重症患者合并混合性感染的可能性大,因此,单独抗厌氧菌治疗效果有限,应联合使用广谱抗菌药物。

本研究局限性之处在于开展厌氧菌检测时间短,仅有4年数据共48例病例,且来源于一家医院,不具有代表性。综上,通过回顾性分析48例厌氧菌血流感染病例特点及病原学分析,为临床提高厌氧菌血流感染的治疗效果提供依据。另外,需要根据不同地区、不同医院用药不同,定期监测本部门或本地区厌氧菌耐药性。

## 参 考 文 献

- [1] 刘德华,张红娟,杜艳,等. 14 519例血流感染病原菌构成及耐药分析[J]. 中国抗生素杂志,2016,41(2):137-143.

- [2] Umemura T, Hamada Y, Yamagishi Y, et al. Clinical characteristics associated with mortality of patients with anaerobic bacteremia[J]. *Anaerobe*,2016,39(2):45-50.
- [3] 翟如波, 李云慧, 孙跃岭, 等. 某院连续三年医院血流感染病原菌分布特征及耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(1):36-40.
- [4] Brook I. The role of anaerobic bacteria in bacteremia[J]. *Anaerobe*,2010,16(3):183-189.
- [5] 于清华, 陈安青, 罗玮. 血培养病原菌分布及耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(4):531-535.
- [6] 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.
- [7] Robert R, Deraignac A, Le Moal G, et al. Prognostic factors and impact of antibiotherapy in 117 cases of anaerobic bacteremia [J]. *Clin Microbiol Infect Dis*,2008,27(8):671-678.
- [8] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床经验操作规程[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社,2015,629-631.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 25th informational supplement. CLSI document M100-S25[M]. Wayne,PA: Clinical and Laboratory Standards Institute,2015.
- [10] 王左, 蒋栋能. 厌氧菌内源性感染的临床研究进展[J]. 检验医学与临床,2010,7(14):1517-1519.
- [11] Ngo JT, Parkins MD, Gregson DB, et al. Population-based assessment of the incidence, risk factors, and outcomes of anaerobic bloodstream infections[J]. *Infection*,2013,41(1):41-48.
- [12] Umemura T, Hamada Y, Yamagishi Y, et al. Clinical characteristics associated with mortality of patients with anaerobic bacteremia[J]. *Anaerobe*,2016,39(1):45-50.
- [13] Mishra R, Sinha N, Duncalf R. Beta lactamase producing *Clostridium perfringens* bacteremia in an elderly man with acute pancreatitis[J]. *Case Rep Crit Care*,2016,7078180.
- [14] Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, et al. Reemergence of anaerobic bacteremia[J]. *Clin Infect Dis*,2007,44(7):895-900.
- [15] 周春妹, 胡必杰, 谢红梅, 等. 质控督查对血培养双套送检率的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(12):1813-1814.
- [16] Keukeleire D, Wybol S, Naessens A, et al. Anaerobic bacteraemia: a 10-year retrospective epidemiological survey[J]. *Anaerobe*,2016,39(6):54-59.
- [17] Ng LS, Kwang LL, Rao S, et al. Anaerobic bacteraemia revisited: species and susceptibilities[J]. *Ann Acad Med Singapore*,2015,44(1):13-18.
- [18] 毛小琴, 周光, 赵梅, 等. 血培养仪阳性报警标本的多参数分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(22):5519-5521.
- [19] Boyanova L, Kolarov R, Mitov I. Recent evolution of antibiotic resistance in the anaerobes as compared to previous decades[J]. *Anaerobe*,2015,31(2):4-10.
- [20] Shilnikova II, Dmitrieva NA. Evaluation of antibiotic susceptibility of *Bacteroides*, *Prevotella* and *Fusobacterium* species isolated from patients of the N.N.Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russia[J]. *Anaerobe*,2015,31(2):15-18.
- [21] Eitel Z, Soki J, Urban E, et al. The prevalence of antibiotic resistance genes in *Bacteroides fragilis* group strains isolated in different European countries[J]. *Anaerobe*,2013,21(6):43-49.
- [22] Anita N, Zana R, Varja D, et al. Antimicrobial susceptibility of clinically isolated anaerobic bacteria in a university hospital centre split, Croatia in 2013[J]. *Anaerobe*,2015,31(2):31-36.
- [23] Shan NB, Tande AJ, Patel R, et al. Anaerobic prosthetic joint infection[J]. *Anaerobe*,2015,36(9):1-8.
- [24] Karlowsky JA, Walkty AJ, Adam HJ, et al. Prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group in Canada in 2010-2011: CANWARD surveillance study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2012,56(3):1247-1252.

(收稿日期: 2016-11-18)

(本文编辑: 孙荣华)

王艳, 张会英, 吴俊, 等. 48例厌氧菌血流感染的临床特点及耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017,11(6):573-577.