

血培养阳性报警时间联合未成熟粒细胞及C反应蛋白鉴别儿童凝固酶阴性葡萄球菌血流感染与污染

王淑慧 刘海英 林敏纯 湛亚星 邓秋连 钟华敏 关小珊 姚淑雯 曾兰兰

【摘要】目的 评估血培养阳性报警时间(TTP)与血液未成熟粒细胞百分比(IG%)、未成熟粒细胞计数(IG#)、C反应蛋白(CRP)、白细胞总数(WBC)和中性粒细胞百分比(NE%)等炎症指标联合检测对儿童凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)血流感染与污染的鉴别诊断价值。**方法** 回顾性分析广州市妇女儿童医疗中心2019年1月~12月收集的12 897份住院患儿血培养资料。根据美国疾病控制与预防中心2016年发布的医院感染监测定义,分为CoNS感染组(132例)和CoNS污染组(124例);以同期分离出金黄色葡萄球菌病例为感染阳性对照(SA对照组,27例)。通过ROC曲线分析TTP联合以上炎症指标对鉴别CoNS感染与污染的应用价值。**结果** 从血培养中分离出来的256株CoNS中以人葡萄球菌(76株、55.1%)、表皮葡萄球菌(38株、32.0%)和头状葡萄球菌(10株、7.0%)为常见,感染组与污染组CoNS种类构成比差异无统计学意义($\chi^2 = 6.0$, $P = 0.647$)。3组患者TTP、CRP、WBC、IG%、IG#及NE%差异均具有统计学意义($H = 82.7$ 、 13.0 、 11.3 、 25.8 、 25.7 、 8.5 , P 均 < 0.05)。CoNS感染组TTP显著早于污染组[22.4 (17.6, 31.1) h vs. 31.1 (25.3, 41.3) h, $U = 496.0$, $P < 0.001$], IG% [0.5 (0.3, 0.8) vs. 0.3 (0.2, 0.5), $U = 1 603.5$, $P < 0.001$], IG# [0.04 (0.02, 0.09) $\times 10^9/L$ vs. 0.03 (0.02, 0.05) $\times 10^9/L$, $U = 1 767.0$, $P < 0.001$], CRP [9.0 (1.1, 32.1) mg/L vs. 4.2 (0.6, 15.4) mg/L, $U = 1 964.0$, $P = 0.001$], NE% [48 (32.8, 65.0) vs. 44 (28.5, 59.5), $U = 2445.0$, $P = 0.036$]水平则均显著高于污染组,而两组患者WBC计数差异无统计学意义[10.1 (6.9, 13.3) vs. 9.2 (7.0, 11.6) $\times 10^9/L$, $U = 2 907.5$, $P = 0.645$]; CoNS感染组与SA对照组各指标差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。CoNS污染组与SA对照组各指标差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。ROC曲线分析显示, TTP鉴别CoNS感染与污染的曲线下面积最高(AUC = 0.913), 当最佳临界值为23.9 h时, 灵敏度和特异性分别为82.7%和85.2%; 其次是IG%, AUC为0.712, 最佳临界值为0.55%, 灵敏度和特异性达51.9%和79.7%; IG#、CRP和NE%的AUC则分别为0.679、0.645和0.595, 均低于0.7。TTP与IG%和CRP联合判断, AUC、灵敏度和特异性可提高至0.972、88.3%和94.2%, 准确度达91.4%, 阳性预测值和阴性预测值则分别为92.2%和87.0%。**结论** 儿童血培养鉴定为凝固酶阴性葡萄球菌的阳性报警时间在24 h内提示血流感染的可能, 而与IG%和CRP联合判断更能提高感染与污染的鉴别准确性。

【关键词】 凝固酶阴性葡萄球菌; 阳性报警时间; 未成熟粒细胞; 血流感染; 儿童

Evaluation on time of positivity for blood culture combined with immature granulocytes and C-reactive protein to identify bloodstream infection from contamination with coagulase-negative *Staphylococci* in pediatric patients Wang Shuhui, Liu Haiying, Lin Minchun, Chen Yaxing, Deng Qiulian, Zhong Huamin, Guan Xiaoshan, Yao Shuwen, Zeng Lanlan. Clinical Laboratory, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Liu Haiying, Email: xingliu haiying@aliyun.com

【Abstract】Objective To evaluate the value on time to positivity (TTP) for blood culture combined with inflammatory parameters including immature granulocytes percentage (IG%), immature granulocyte

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.01.010

基金项目: 广州市科技创新委员会项目 (No. 201804010447)

作者单位: 510120 广州市, 广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心检验科

通信作者: 刘海英, Email: xiangliu haiying@aliyun.com

count (IG#), C-reactive protein (CRP), white blood cells count (WBC) and neutrophil percentage (NE%) to identify bloodstream infection from contamination with coagulase-negative *Staphylococci* (CoNS) in pediatric patients. **Methods** Data of 12 897 inpatients with blood culture from January to December 2019 in Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University were collected and analyzed, retrospectively. According to the definition of nosocomial infection surveillance issued by Centers for Disease Control and Prevention of the United States in 2016, they were divided into CoNS infection group (132 cases) and CoNS contamination group (124 cases). Cases with *Staphylococcus aureus* positive at the same period were collected as positive control (SA group, 27 cases). ROC curve was used to analyze the application value of TTP combined with the above-mentioned inflammatory parameters to distinguish CoNS infection from contamination. **Results** Among the 256 strains of CoNS isolated from bloodstream, the top three common strains were *Staphylococcus hominis* (76 cases, 55.1%), *Staphylococcus epidermidis* (38 cases, 32.0%) and *Staphylococcus capitis* (10 cases, 7.0%). There was no significant difference of CoNS subspecies distribution between CoNS infection group and CoNS contamination group ($\chi^2 = 6.0$, $P = 0.647$). The parameters TTP, CRP, WBC, IG%, IG# and NE% of the three groups were significantly different ($H = 82.7, 13, 11.3, 25.8, 25.7, 8.5$; all $P < 0.05$). TTP of CoNS infection group was significantly lower than that of contamination group [22.4 (17.6, 31.1) h vs. 31.1 (25.3, 41.3) h; $U = 496.0$, $P < 0.001$]. IG% [0.5 (0.3, 0.8) vs. 0.3 (0.2, 0.5); $U = 1\ 603.5$, $P < 0.001$], IG# [$0.04 (0.02, 0.09) \times 10^9/L$ vs. $0.03 (0.02, 0.05) \times 10^9/L$; $U = 1\ 767.0$, $P < 0.001$], CRP [9.0 (1.1, 32.1) mg/L vs. 4.2 (0.6, 15.4) mg/L; $U = 1\ 964.0$, $P = 0.001$], NE% [48 (32.8, 65.0) vs. 44 (28.5, 59.5); $U = 2\ 445.0$, $P = 0.036$] were higher than those of contamination group, while WBC [$10.1 (6.9, 13.3)$ vs. $9.2 (7.0, 11.6) \times 10^9/L$] was not significantly different between the two groups ($U = 2\ 907.5$, $P = 0.645$). There was no statistical difference of those parameters between CoNS infection group and SA control group (all $P > 0.05$). There was significant difference in those parameters between CoNS contamination group and SA control group (all $P < 0.05$). ROC analysis showed that the value of TTP in identifying CoNS infection from contamination was the biggest area under the curve (AUC = 0.913) and the sensitivity and specificity were 82.7% and 85.2%, respectively, at the optimal Cut-off value of 23.9 hours. It was followed by IG% (AUC = 0.712), with the optimal critical value of 0.55%, the sensitivity of 51.9% and specificity of 79.7%. All the AUC of IG#, CRP and NE% were less than 0.7. The combination of TTP with IG% and CRP could improve the AUC, sensitivity, specificity, accuracy, PPV and NPV to 0.972, 88.3%, 0.942, 91.4%, 92.2% and 87.0%, respectively. **Conclusions** TTP within 24 hours indicates the possibility of CoNS as the pathogenic agent in blood culture for pediatric patients, and the combination of TTP with IG% and CRP could improve the diagnostic accuracy.

【Key words】 Coagulase-negative *Staphylococcus*; Time to positivity; Immature granulocytes; Bloodstream infection; Pediatric patients

凝固酶阴性葡萄球菌 (coagulase-negative *Staphylococcus*, CoNS) 是存在于健康人体皮肤黏膜、口腔及肠道的正常寄生菌, 一直被认为无致病作用^[1]。但随着广谱抗菌药物、免疫抑制剂及介入性诊断技术等广泛应用, CoNS引起的感染病例日益增多, 已成为医院感染重要的条件致病菌, 同时也是导致血培养污染最常见的细菌^[2-3]。

血培养是血流感染的金标准, 血培养阳性报警时间 (time to positivity, TTP) 是指血液离体那一刻开始 (实际操作中从把血液标本放入血培养仪开始) 到产生阳性报警信号所用的时间, 其阳性报警时间长短与微生物种属、细菌初始浓度以及采血量等密切相关。TTP作为血液培养1个常用参数, 对血流感染的预测价值也越来越受到关注^[4-5]。未成熟

粒细胞 (immature granulocyte, IG) 为诊断感染性疾病的新检测指标, 包括早幼粒细胞、中幼粒细胞和晚幼粒细胞, 属于成熟白细胞发育的前阶段。未成熟粒细胞一般不存在于健康者外周血中, 但严重感染 (如血流感染) 可紧急动员骨髓分化产生粒细胞, 尤其是中性粒细胞, 并将未成熟粒细胞从骨髓释放到外周血, 因此, 外周血未成熟粒细胞 (核左移) 是反映炎症严重程度的一项重要指标^[6]。

本研究拟对纳入患儿临床资料和实验室的各炎症指标进行回顾性分析, 探讨血培养阳性报警时间TTP联合IG、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞计数 (white blood cell, WBC) 等常用炎症指标对血流感染与污染的鉴别诊断价值, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象与判断标准

1. 研究对象: 收集2019年1月~12月广州市妇女儿童医疗中心各病区住院患儿送检的12 897例血培养记录中遴选出的256例CoNS阳性且资料完整的病例。同时收集同一时期的凝固酶阳性金黄色葡萄球菌感染者27例作为阳性对照。

参考美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control, CDC)2016年发布的医院感染监测定义^[7], 纳入标准: ①从血培养样本中首次检出葡萄球菌属。②患儿血培养样本中并未分离出其他细菌或真菌。③同一患者多次送检的血培养仅计入首次培养结果。记录患者血培养CoNS的TTP及其对应的细菌种类, 同时收集其临床资料, 包括患者的诊断、临床表现、基础疾病、留置导管的使用、抽取血样本时的体温、实验室各项感染指标包括CRP、WBC、未成熟粒细胞百分比(percentage of immature granulocytes, IG%)、未成熟粒细胞绝对值(absolute value of immature granulocytes, IG#)、中性粒细胞百分比(percentage of neutrophils, NE%)、抗菌药物的应用以及疗效等。

本研究符合医学伦理学标准, 并经本院伦理委员会批准(批号: 2017021915)。

2. 判断CoNS血流感染标准^[8]: 至少符合以下1项: ①有败血症临床表现, 各实验室指标阳性, 初次血培养阳性标本采集时体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 或 $\leq 36^{\circ}\text{C}$ 、低血压; ②患儿一套或多套血培养和其留置血管导管同时分离到同种凝固酶阴性葡萄球菌; ③ ≥ 2 次血培养阳性且培养出相同菌种, 耐药谱亦相同, 抗菌药物治疗有效; ④另外 ≤ 1 岁患者具备以下至少1项症状或体征: 发热、寒颤、呼吸急促或暂停、脉搏徐缓, 实验室指标阳性(WBC升高或者降低但中性杆状粒细胞增多, IG、CRP、PCT等升高)。

3. 判断CoNS血流污染标准^[9]: 至少符合以下1项: ①无明显发热或发热可由其他原因解释(例如肿瘤、侵袭性操作、免疫性疾病等)且无明显感染征象或实验室检查结果不支持; ②由其他已知病原体引起的血流感染; ③使用菌株敏感抗菌药物仍治疗无效; ④连续多次多日分离出两种以上皮肤正常菌群; ⑤CoNS阳性样本72 h内又分离到另一种细

菌或真菌, 却未再分离到凝固酶阴性葡萄球菌。

二、研究方法

1. 分组: 纳入研究的临床资料共283例, 其中男197例、女86例, 参考美国CDC 2016年发布的医院感染监测定义将入组患者分为CoNS感染组132例, 污染组124例, 金黄色葡萄球菌(SA)对照组27例。

2. 样本采集: 尽可能在患儿发热初期时, 尤其是采用抗菌药物治疗前以无菌操作方法采集血液样本。儿童一般为1~3 ml, 血液离体后立刻注入儿童专用血培养瓶(美国BD公司); 同时抽取静脉血2 ml, 置乙二胺四乙酸(EDTA-K2)抗凝管混匀。

3. 血培养: 微生物室收到血培养瓶后尽快经仪器扫描识别后直接放进BACTEC™FX自动化血培养仪(美国BD公司), 孵育7 d, 实时观察并记录生长曲线与阳性报警时间。当仪器提示阳性报警后, 及时转种血平板和巧克力平板(广州迪景微生物科技有限公司), 5% CO₂培养18~24 h, 分出单个菌落, 使用VETAK-2微生物全自动鉴定仪及其配套的鉴定卡(法国生物梅里埃公司)进行病原菌鉴定。

4. 其他项目检测: ①血常规: 采用XN-1000全自动血细胞分析仪及其原装配套试剂(日本Sysmex公司), IG采用鞘流技术、电阻抗技术和核酸荧光染色进行检测, 记录IG%、IG#、WBC及分类等相关参数。白细胞分类计数触犯复检规则的通过人工推片并经瑞氏染色后进行显微镜人工镜检, 仪器与人工分类计数进行比对, 确保其精密度。参考范围: IG%: 0~0.35%; IG: 0~0.04 × 10⁹/L; 其中IG% = IG#/WBC计数 × 100。②CRP: 采用上海奥普生物医药有限公司OTTOMAN-1000特种蛋白分析仪, 通过胶乳增强透射免疫比浊法检测, 参考范围0~8 mg/L。

三、统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。经Shapiro-wilk *W*检验, 年龄、TTP、IG#、IG%、CRP、WBC、NE%均为偏态分布计量资料, 以中位数(四分位数)[M(P25, P75)]表示; 组间比较采用Mann-Whitney *U*秩和检验, 多组间比较用Kruskal-Wallis *H*检验。计数资料采用例数(%)表示, 采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并确定最佳临界值, 计算曲线下面积(area under the curve, AUC), 灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测

值和准确度。 $AUC > 0.9$ 提示准确度高, $0.7 \sim 0.9$ 提示准确度中等, $0.5 \sim 0.7$ 提示准确度较低^[10]。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组患儿的一般资料

CoNS感染组、污染组患者和SA对照组年龄分别为1.74 (0.45, 5.01) 岁、2.08 (0.47, 4.90) 岁和1.3 (0.4, 8.00) 岁。3组患者性别、年龄差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

二、CoNS感染组和污染组患者CoNS种类

12 897份病例标本中共分离出CoNS 256株,

其中人型葡萄球菌所占比例最高 (55.1%) ; 其他依次为表皮葡萄球菌 (32.0%)、头状葡萄球菌 (7.0%) 和其他葡萄球菌 (溶血葡萄球菌和山羊葡萄球菌等其他葡萄球菌) 占5.9%。感染组和污染组患者CoNS种类分布构成比差异无统计学意义 ($\chi^2 = 6.0$ 、 $P = 0.647$) , 见表2。

三、三组患者TTP和炎症指标

CoNS感染组与污染组、SA对照组TTP、CRP、WBC、IG%、IG#和NE%差异均有统计学意义 ($H = 82.7$ 、13、11.3、25.8、25.7、8.5, P 均 < 0.05)。CoNS感染组患者TTP时间显著早于污染组 ($U = 1\ 603.5$ 、 $P < 0.001$)、IG% ($U = 1\ 603.5$ 、 $P < 0.001$)、IG# ($U = 1\ 767.0$ 、 $P < 0.001$)、CRP ($U = 1\ 964.0$ 、 $P = 0.001$)、NE% ($U = 2\ 445.0$ 、 $P = 0.036$) 则均显著高于污染组, 而两组患者WBC水平差异无统计学意义 ($U = 2\ 907.5$ 、 $P = 0.645$) , 见表3; CoNS感染组与SA对照组各指标差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05) ; 污染组与SA对照组各指标差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05) 。

表1 入组患儿的一般资料

组别	例数	性别 (男/女, 例)	年龄 [M (P25, P75), 岁]
CoNS感染组	132	92/40	1.74 (0.45, 5.01)
CoNS污染组	124	87/37	2.08 (0.47, 4.90)
SA对照组	27	18/12	1.30 (0.40, 8.00)
统计量	$\chi^2 = 0.643$		$H = 1.686$
P值	0.422		0.430

表2 CoNS感染组和污染组患儿所分离凝固酶阴性葡萄球菌种类 [株 (%)]

分组	例数	人型葡萄球菌	表皮葡萄球菌	头状葡萄球菌	其他葡萄球菌	χ^2 值	P值
CoNS感染组	132	76 (57.6)	38 (28.8)	10 (7.6)	8 (6.0)	6.0	0.647
CoNS污染组	124	65 (52.4)	44 (35.5)	8 (6.5)	7 (5.6)		
合计	256	141 (55.1)	82 (32.0)	18 (7.0)	15 (5.9)		

注: 两组间种类分布构成比比较采用行列 \times 表资料的卡方检验: $\chi^2 = 6.0$ 、 $P = 0.647$

表3 CoNS感染组、污染组和SA对照组的TTP和炎症指标 [M (P25, P75)]

组别	例数	TTP (h)	CRP (mg/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	IG (%)	IG# ($\times 10^9/L$)	NE (%)
CoNS感染组	132	22.4 (17.6, 31.1)	9 (1.1, 32.1)	10.1 (6.9, 13.3)	0.5 (0.3, 0.8)	0.04 (0.02, 0.09)	48 (32.8, 65.0)
CoNS污染组	124	31.1 (25.3, 41.3)	4.2 (0.6, 15.4)	9.2 (7.0, 11.6)	0.3 (0.2, 0.5)	0.03 (0.02, 0.05)	44 (28.5, 59.5)
SA对照组	27	16.4 (11.3, 26.1)	23.84 (3.68, 79.1)	11.2 (7.0, 13.6)	0.55 (0.5, 1.1)	0.08 (0.05, 0.16)	58.5 (40.8, 70.0)
H值		82.7	13.0	11.3	25.8	25.7	8.5
P值		< 0.001	0.001	0.004	< 0.001	< 0.001	0.014
U值 ^a		496.0	1 964.0	2 907.5	1 603.5	1 767.0	2 445.0
P值 ^a		< 0.001	0.001	0.645	< 0.001	< 0.001	0.036
U值 ^b		7.47	7.94	36.23	16.80	17.28	16.59
P值 ^b		0.547	0.517	0.120	0.174	0.060	0.178
U值 ^c		78.77	5.930	71.01	37.25	46.58	29.38
P值 ^c		< 0.001	< 0.001	0.010	0.010	< 0.001	0.020

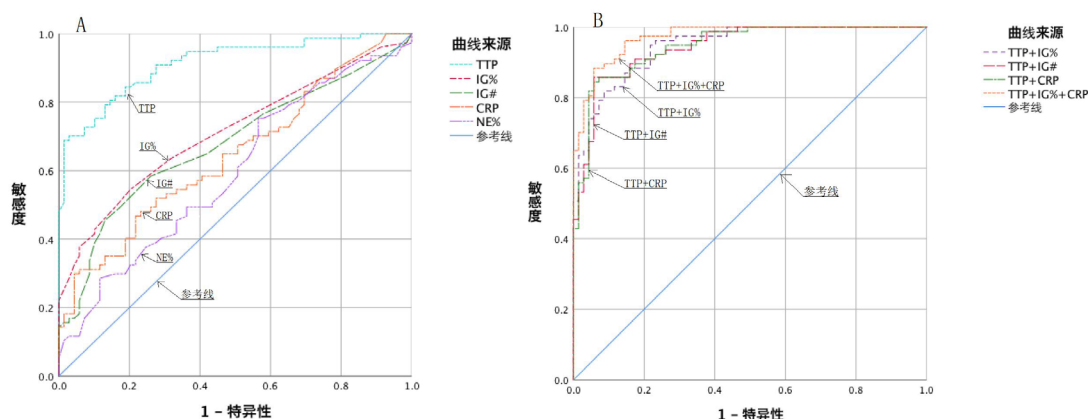
注: ^a: CoNS感染组 vs. 污染组; ^b: CoNS感染组 vs. SA对照组; ^c: 污染组 vs. SA对照组

四、TTP与炎症指标鉴别CoNS血流感染与污染的ROC曲线分析及效能评价

根据CoNS感染组与污染组具有统计学差异的指标,对TTP、IG%、IG#、CRP和NE%进行ROC曲线分析(图1A)。5项指标中,TTP的曲线下面积(AUC)最大,达0.913($P < 0.001$);当最佳临界值为23.9 h时,其灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确度分别为82.7%、85.2%、85.2%、81.3%和83.5% (214/256)。IG%的AUC为0.712($P < 0.001$),最佳临界值为0.55%,灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确度分别为51.9%、79.7%、53.9%、80.6%和65.6% (168/256)。而IG#、CRP和NE%的AUC则分别为0.679、0.645和0.595,均低于0.7。见图1和表4。

五、TTP与各炎症指标联合鉴别CoNS血流感染与污染的效能

根据单个指标的效能评价数据(表4),IG#、CRP曲线下面积虽低于0.7,但考虑到IG%、IG#均为未成熟粒细胞参数,而CRP是实验室较常见的炎症指标,因此将IG#、CRP一同纳入联合分析,而NE%的AUC因未达0.6则不予以纳入。ROC曲线显示(图1B),TTP联合IG%、IG#或CRP均能提高CoNS感染与污染的鉴别效能,但IG%与IG#所提高的效能完全一致(表5),考虑IG%易受WBC计数影响,故不纳入炎症联合指标。TTP联合IG%、CRP时,AUC为0.972($P < 0.001$),灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确度分别提高到88.3%、94.2%、92.2%、87.0%和91.4% (234/256)。



注: A: 各单项指标鉴别诊断BSI与污染的ROC曲线; B: TTP联合各指标鉴别诊断BSI与污染的ROC曲线

图1 TTP与炎症指标诊断CoNS血流感染与污染的ROC曲线图

表4 TTP与各炎症指标对CoNS血流感染和污染的鉴别效能

指标	临界值	AUC (95%CI)	灵敏度 (%)	特异性 (%)	PPV (%)	NPV (%)	P值	准确度 (%)
TTP (h)	23.9	0.913 (0.868~0.959)	82.7	85.2	85.2	81.3	< 0.001	83.5
IG%	0.55	0.712 (0.629~0.795)	51.9	79.7	53.9	80.6	< 0.001	65.6
IG# ($\times 10^9/L$)	0.05	0.679 (0.591~0.766)	59.0	75.0	50.0	83.3	< 0.001	60.5
CRP (mg/L)	21.9	0.645 (0.557~0.734)	51.4	82.2	47.5	79.2	0.002	66.0
NE%	67.0	0.595 (0.503~0.687)	28.4	88.0	60.5	50.6	0.048	42.5

表5 联合指标鉴别CoNS血流感染与污染的效能评价

联合指标	AUC (95%CI)	灵敏度 (%)	特异性 (%)	PPV (%)	NPV (%)	准确性 (%)
TTP + IG%	0.951 (0.920~0.982)	84.4	91.3	87.2	84.7	87.5
TTP + IG#	0.946 (0.914~0.979)	85.7	92.8	88.5	84.7	89.1
TTP + CRP	0.945 (0.911~0.979)	84.4	94.2	90.0	83.3	89.1
TTP + CRP + IG%	0.972 (0.951~0.993)	88.3	94.2	92.2	87.0	91.4
TTP + CRP + IG% + IG#	0.972 (0.952~0.993)	88.3	94.2	92.2	87.0	91.4

讨 论

随着免疫抑制剂、广谱抗菌药物的广泛使用以及介入性诊疗操作的不断增加, CoNS逐渐成为血培养中最常分离到的细菌^[11]。但凝固酶阴性葡萄球菌作为皮肤表面的正常菌群, 在抽血时极易污染血液样本而一同注入血培养瓶中, 从而导致血培养假阳性而误导抗菌药物使用。黄声雷等^[12]报道CoNS污染率为57.3% (212/370), 本研究对该单位2019年分离出CoNS进行统计分析发现, 其污染率为48.4% (124/256)。人葡萄球菌和表皮葡萄球菌是临床最易污染的CoNS菌种之一, 头状葡萄球菌以及溶血葡萄球菌也有一定比例, 与文献报道一致^[13]。由于血培养污染不可能完全避免, 故临床工作中应注意鉴别血培养中的CoNS是血流感染病原菌还是污染菌。

迄今为止, 大量文献报道TTP对于血培养中CoNS的临床意义有一定预测价值^[4-5, 14], 本研究也证实该观点。张玉等^[15]通过对160例患儿研究发现TTP判断儿童血流感染与污染的最佳临界值为17.35 h。本研究得出TTP的最佳临界值为23.9 h, 准确度为83.5%。郭健莲等^[16]报道137例血培养阳性样本中, CoNS血流感染组的TTP中位数为16.42 h, 而污染组TTP为38.18 h。爱尔兰一项研究显示入组血流感染致病菌的TTP均< 24 h^[14]; Pan等^[4]最新报道血流感染致病菌TTP为22.72 h。美国Pardo等^[17]认为, 培养48 h后几乎未检测到真正的血流感染, 因此建议在48 h后应将抗菌药物应用等级降级, 这个结果在Abdelhamid等^[11]研究中也得到验证。印度Vamsi等^[18]指出, 如果血液培养在36 h呈阴性, 则有99.14%可能保持阴性。这可能与不同地区的病例选择差异(如年龄、病种的纳入标准)及血流感染判断标准不同有关。以往认为TTP与患者血液里细菌初始浓度有关, 儿童接种血量较成人要少, 另外相当部分患儿入院前可能已经使用了抗菌药物, 因此儿童TTP时间可能会长于成人。但本研究结果表明, 儿童CoNS血流感染的TTP与成人基本一致, 一般在24 h以内阳性报警即可提示血流感染的可能, 而1天以上则考虑为污染。

近年研究发现, 外周血IG不仅在血液疾病诊断中发挥重要作用, 其对于炎症、感染性疾病的发生、发展同样具有临床意义。国外学者发现机体伴感染或全身炎症, 外周血循环中未成熟粒细胞的数量显著增

加^[19]。但各项研究对于评估血流感染与非感染的最佳临界值有所不同(0.3%~0.55%)^[20-22]。拉脱维亚学者Pavare等^[23]研究发现儿童IG%升高与血流感染有关。本研究中金黄色葡萄球菌和CoNS血流感染患儿IG%和IG#均高于正常, 但IG%对于CoNS感染与污染的鉴别效能稍优于IG#。此外, 本研究首次发现IG%为单个炎症指标中诊断CoNS血流感染性能最高, 以0.55%为临界值, 其敏感度为51.9%、特异性为79.7%, 准确性达到65.6%, 均高于同类参数白细胞甚至CRP。本研究分析IG可能与如血流感染等全身感染关系更为密切, 而其他炎症指标会因局部炎症而升高, 故患者IG%可辅助判断血培养CoNS阳性是感染菌还是污染所致。

WBC、NE%和CRP均为临床常用的炎症指标, 但WBC对于新生儿血流感染的诊断价值较低^[24], 而CRP对急性感染和组织损伤同样具有高敏感性, 在局部和慢性低度感染中亦可能为正常, 故其对血流感染的判断具有一定局限性^[25]。甚至有学者认为IG%对血流感染的鉴别效能等同WBC联合CRP^[26]。本研究表明, 儿童血培养鉴定为凝固酶阴性葡萄球菌的阳性报警时间在24 h内则提示血流感染的可能, 而与IG%、CRP联合判断更能将其鉴别CoNS感染与污染的准确性从83.5%提高至91.4%。鉴于CoNS在血培养中相当高的污染率, 为辅助临床有效鉴别, 建议临床微生物室将阳性报警时间TTP列入血培养阳性一级报告范围。IG作为感染性疾病诊断的新参数, 建议有条件的实验室列入血常规报告指标, 为临床对血培养CoNS阳性结果的判断提供有效信息。

参 考 文 献

- [1] 熊玉玲, 夏小荣, 朱玉林, 等. 儿童感染耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌耐药性分析及葡萄球菌盒染色体mec分子流行病学调查研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(10): 760-764.
- [2] 郑光辉, 张国军, 李方强, 等. 神经外科术后患者脑脊液培养凝固酶阴性葡萄球菌真感染诊断值的确定与临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(9): 707-710.
- [3] Pourakbari B, Sadr A, Ashtiani MT, et al. Five year evaluation of the antimicrobial susceptibility patterns of bacteria causing bloodstream infections in Iran[J]. Infect Dev Ctries, 2012, 6(2): 120-125.
- [4] Pan F, Zhao W, Zhang H. Value of time to positivity of blood culture in children with bloodstream infections[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2019, 2019: 5975837.
- [5] Ning Y, Hu R, Yao G, et al. Time to positivity of blood culture and its prognostic value in bloodstream infection[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(4): 619-624.
- [6] 谭超超, 黄莹, 张黎维, 等. 未成熟粒细胞预测急性胰腺炎持续性全

- 身炎症反应综合征的临床价值: 附1 973例分析[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(12): 1123-1127.
- [7] Bloodstream Infection Event (Central line-associated bloodstream infection and non-central line-associated bloodstream infection) January 2017 [EB/OL]. [2017-07-03]. http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf.
- [8] 杨菲, 蔡成森, 张险峰, 等. 降钙素原鉴别血液科患者凝固酶阴性葡萄球菌血流感染与污染的临床价值[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(1): 48-52.
- [9] 伍婷婷, 曾吉, 景小鹏, 等. 血培养分离凝固酶阴性葡萄球菌的临床意义[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(11): 661-664.
- [10] 李志辉, 罗平主编. 常用统计分析教程[M]. 4版. 北京: 电子工业出版社, 2018: 452-455.
- [11] Abdelhamid SM. Time to positivity and antibiotic sensitivity of neonatal blood cultures[J]. J Glob Infect Dis, 2017, 9(3): 102-107.
- [12] 黄声雷, 胡必杰, 谢红梅, 等. 血培养报阳瓶数对凝固酶阴性葡萄球菌血流感染鉴别诊断的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(10): 2592-2594.
- [13] Kumar V, Shah AS, Singh D, et al. Ventricular shunt tube infection and changing pattern of antibiotic sensitivity in neurosurgery practice: Alarming trends[J]. Neurol India, 2016, 64(4): 671-676.
- [14] Huggard D, Powell J, Kirkham C, et al. Time to positivity (TTP) of neonatal blood cultures: a trend analysis over a decade from Ireland[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019: 1-7.
- [15] 张玉, 林雪霏, 刘伟江, 等. 血培养阳性报警时间对凝固酶阴性葡萄球菌血流感染的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(18): 2770-2772, 2782.
- [16] 郭健莲, 肖斌龙, 刘惠娜, 等. 血培养报阳时间在鉴别血流感染和采血污染中的应用[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(12): 803-806.
- [17] Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, et al. Time to positivity of blood cultures supports antibiotic de-escalation at 48 hours[J]. Ann pharmacother, 2014, 48(1): 33-40.
- [18] Vamsi SR, Bhat RY, Lewis LE, et al. Time to positivity of blood cultures in neonates[J]. J Pediatr Infect Dis, 2014, 33(2): 212-214.
- [19] Goag EK, Lee JW, Roh YH, et al. A simplified mortality score using delta neutrophil index and the thrombotic microangiopathy score for prognostication in critically ill patients[J]. Shock, 2018, 49(1): 39-43.
- [20] Ha SO, Park SH, Park SH, et al. Fraction of immature granulocytes reflects severity but not mortality in sepsis[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2015, 75(1): 36-43.
- [21] Ayres LS, Sgnaolin V, Munhoz TP. Immature granulocytes index as early marker of sepsis [J]. Int J Lab Hematol, 2019, 41(3): 392-396.
- [22] 代芳芳, 娄金丽, 王文静. 未成熟粒细胞在肝病和HIV相关感染诊断中的应用价值[J]. 北京医学, 2019, 41(6): 504-505.
- [23] Pavare J, Grope I, Gardovska D. Assessment of immature granulocytes percentage to predict severe bacterial infection in Latvian children: An analysis of secondary data[J]. Medicina (Kaunas), 2018, 54(4): 56-64.
- [24] Abdollahi A, Shoar S, Nayyeri F, et al. Diagnostic value of simultaneous measurement of procalcitonin, interleukin-6 and hs-CRP in prediction of early-onset neonatal sepsis[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2012, 4(1): e2012028.
- [25] Yang AP, Liu J, Yue LH, et al. Neutrophil CD64 combined with PCT, CRP and WBC improves the sensitivity for the early diagnosis of neonatal sepsis[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(2): 345-351.
- [26] Van der Geest PJ, Mohseni M, Brouwer R, et al. Immature granulocytes predict microbial infection and its adverse sequelae in the intensive care unit[J]. J Crit Care, 2014, 29(4): 523-527.

(收稿日期: 2020-03-18)

(本文编辑: 孙荣华)

王淑慧, 刘海英, 林敏纯, 等. 血培养阳性报警时间联合未成熟粒细胞及C反应蛋白鉴别儿童凝固酶阴性葡萄球菌血流感染与污染[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(1): 60-66.