

## 西藏地区败血症患者血液中病原菌分布及耐药性分析

谢本维 小平措 次罗 李世学 孟繁平

**【摘要】** 目的 了解高原地区医院感染败血症患者血液中病原菌的分布及耐药特征。方法 血液培养采用BD BACTEC 9120全自动血培养仪, 细菌的鉴定和药敏试验利用BD Phoenix仪和K-B法药敏试验。数据分析用WHONET 5.4和Excel 2003软件。结果 452例外周血标本中检出74株(16.3%)病原菌, 从中分离出革兰阴性菌27株(36.4%), 革兰阳性菌39株(52.7%), 真菌8株(10.8%)。引起败血症的主要病原菌依次为葡萄球菌(25株, 33.8%)、屎肠球菌(9株, 12.2%)、大肠埃希菌(7株, 9.5%); 对革兰阳性菌药敏耐药性相对较低的药物为氯霉素和万古霉素。对革兰阴性菌药敏耐药性较低的药物为亚胺培南、环丙沙星和阿米卡星。结论 革兰阳性菌是高原地区败血症的主要致病菌。葡萄球菌是最常见的病原菌, 肠球菌属和大肠埃希菌次之。病原菌对临床抗菌药物有较高的耐药性。万古霉素和亚胺培南分别为革兰阳性和阴性菌最为敏感的抗菌药物。

**【关键词】** 医院感染; 败血症; 病原菌; 耐药性

**Distribution and drug resistance of pathogens isolated from patients with septicemia in Tibet**  
XIE Ben-wei\*, XIAO Ping-cuo, CI Luo, LI Shi-xue, MENG Fan-ping. \*Department of Infection and Tuberculosis, Tibet Military General Hospital, Lhasa 850000, China  
Corresponding author: MENG Fan-ping, Email: mengfp@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the distribution and drug resistance of pathogens isolated from septicemia patients in Tibet. **Methods** The blood samples of inpatients were cultured with blood culture apparatus. The isolated bacteria were identified with BD Phoenix apparatus, and the drug resistance tests were conducted with K-B method. WHONET 5.4 and Excel 2003 were applied for data analysis. **Results** Among the 452 samples, 74 (16.3%) strains of pathogens were isolated, 27 (36.4%) were Gram-negative bacteria, 39 (52.7%) were Gram-positive bacteria and 8 (10.8%) were *fungi*. The most common pathogens were *Staphylococcus* (25 strains, 33.8%), *Enterococcus faecium* (9 strains, 12.2%) and *Escherichia coli* (7 strains, 9.5%). The drugs with low resistance to Gram-positive bacteria were vancomycin and chloramphenicol. And the drugs with low resistance to Gram-negative bacteria were imipenem, ciprofloxacin and amikacin. **Conclusions** The Gram-positive bacteria were the predominant pathogen of septicemia. The *Staphylococcus* was the most common one, the *Enterococcus faecium* and *Escherichia coli* had a certain proportion. And the pathogenic bacteria had higher resistance clinically to antibiotics. Among all antibiotics, vancomycin and imipenem were the most sensitive ones to Gram-positive bacteria and Gram-negative bacteria, respectively.

**【Key words】** Hospital infection; Septicemia Pathogenic bacteria; Drug-resistance

败血症是一种严重的全身感染, 起病急骤、病死率高。近年来, 由于广谱抗菌药物在临床的广泛以及不合理应用, 使得耐药菌株大量产生, 导致败血症的病原菌构成不断发生变化, 且病原菌耐药性不断提高, 多种病原菌出现多重耐药现象。了解败血症患者病原菌的分布及其耐药机制, 为临床及时准确地选择抗菌药物提供参考。由于青藏高原特殊的地理气候环

境, 海拔增高大气压降低, 因此空气稀薄、缺氧、空气干燥及紫外线强, 不利于细菌生长; 空气、泥土、水等中的细菌数量和种类远较内地为少且繁殖速度慢。伤口感染细菌临界数量大于平原地区, 伤口清创时间较平原地区长<sup>[1]</sup>。另一方面, 在高原环境, 担当人体免疫重任的T淋巴细胞会受到损害, 使机体非常容易遭受细菌感染。因此, 高原地区败血症的病原菌构成和耐药机制与低海拔地区有无差别, 目前国内外鲜有报道。本文对西藏军区总医院2010年1月至2012年12月败血症患者的病原菌构成和分布进行分析, 并对病原菌的耐药机制进行初步探讨。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.06.009

基金项目: 国家自然科学基金(No. 30901795)

作者单位: 850000 拉萨市, 西藏军区总医院感染结核科(谢本维、小平措、次罗、李世学); 北京解放军第三〇二医院肝硬化诊疗中心(孟繁平)

通讯作者: 孟繁平, Email: mengfp@hotmail.com

## 资料与方法

### 一、标本来源

收集西藏军区总医院2009年1月至2011年12月怀疑败血症患者共452例的外周血液标本8~10 ml, 按操作规程留取及接种血液培养瓶<sup>[2]</sup>, 尽快将已采集血液的培养瓶放入BD BACTECMGIT 9120血液培养及检测仪。

### 二、方法

1. 细菌鉴定和药敏试验: 将血液标本置于BACTEC9120全自动血液培养仪中进行培养, 仪器阳性报警后, 阳性标本进一步用BD Phoenix全自动微生物鉴定仪进行菌株鉴定; 药敏试验用Mueller Hinton (M-H) 琼脂Kirby-Bauer (K-B) 法。埃希菌属和克雷伯菌属体外产超广谱β-内酰胺酶 (extended spectrum β lactamase, ESBLs) 的检测采用抑制剂增强纸片法确认。葡萄球菌体外甲氧西林 (methicillin resistant *Staphylococcus*, MRS) 耐药性检测用K-B法头孢西丁抗菌药物进行确认。药敏结果均根据临床实验室标准化委员会 (Clinical And Laboratory Standards Institute, CLSI) 2006年的标准报告。质控菌株选用大肠埃希菌 (ATCC25922)

和克雷伯菌 (ATCC700603)。

2. 真菌鉴定和药敏试验: 培养阳性血液接种法国科玛嘉念珠菌显色平板, 根据菌落特征、涂片革兰染色形态、所产色素等区分不同种念珠菌。念珠菌药敏采用K-B法。霉菌鉴定主要根据菌落特征、显微镜观察菌丝和孢子形态及进一步的生化反应鉴定。质控菌株白色念珠菌ATCC 64548和白色念珠菌ATCC 64550。

### 三、数据分析

利用WHONET 5.4和Excel 2003软件分析败血症患者血液中病原菌分布情况及耐药性的特征。

## 结 果

### 一、病原菌种类及构成比

452例外周血标本中共检出74株 (16.3%) 病原菌, 从中分离出革兰阴性菌27株 (36.4%), 革兰阳性菌39株 (52.7%), 真菌8株 (10.8%)。引起败血症最常见的病原菌依次为葡萄球菌 (25株, 33.8%)、尿球菌 (9株, 12.2%) 和大肠埃希菌 (7株, 9.5%)。真菌中引起败血症最常见的病原菌是白色念珠菌 (5株, 6.8%), 见表1。

表1 患者血液中分离的菌株的主要种类和构成比

| 菌株种类     | 株数 | 构成比 (%) |
|----------|----|---------|
| 革兰阴性菌    | 27 | 36.4    |
| 大肠埃希菌    | 7  | 9.5     |
| 肺炎克雷伯菌   | 5  | 6.8     |
| 铜绿假单胞菌   | 5  | 6.8     |
| 伤寒沙门菌    | 3  | 4.1     |
| 鲍曼不动杆菌   | 3  | 4.1     |
| 其他革兰阴性杆菌 | 4  | 5.4     |
| 革兰阳性菌    | 39 | 52.7    |
| 葡萄球菌     | 25 | 33.8    |
| 尿肠球菌     | 9  | 12.2    |
| 链球菌      | 4  | 5.4     |
| 其他革兰阳性菌  | 1  | 1.4     |
| 真菌       | 8  | 10.8    |
| 白色念珠菌    | 5  | 6.8     |
| 其他真菌     | 3  | 4.1     |

表2 所分离的主要革兰阳性菌的耐药率 [株 (%) ]

| 抗菌药物      | 葡萄球菌 (n=25) | 尿球菌 (n=9) | 链球菌 (n=4) |
|-----------|-------------|-----------|-----------|
| 青霉素G      | 24 (96.0)   | 8 (88.8)  | 3 (75.0)  |
| 头孢唑啉      | 7 (28.0)    | 4 (44.4)  | 1 (25.0)  |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 4 (16.0)    | —         | —         |
| 红霉素       | 17 (68.0)   | 7 (77.8)  | 2 (50.0)  |
| 氯霉素       | 2 (8.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 克林霉素      | 10 (40.0)   | 4 (44.4)  | 1 (25.0)  |
| 庆大霉素      | 10 (40.0)   | 5 (55.6)  | 3 (75.0)  |
| 左氧氟沙星     | 6 (24.0)    | 5 (55.6)  | 1 (25.0)  |
| 复方新诺明     | 7 (28.0)    | 6 (66.7)  | 2 (50.0)  |
| 万古霉素      | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

注: “—”: 无相关数据

## 二、革兰阳性菌的耐药性

葡萄球菌、屎球菌和链球菌对青霉素G的耐药率均大于75%，而对红霉素耐药率均大于50%；屎球菌的耐药情况最为严重，对多种抗菌药物的耐药率大于50%；万古霉素对葡萄球菌、屎球菌和链球菌均敏感，见表2。

## 三、革兰阴性菌的耐药性

大肠埃希菌、克雷伯菌、铜绿假单胞菌对头孢三代的头孢曲松、头孢噻肟的耐药率几乎均大于60%，且均存在较严重的多药耐药现象。在导致败血症的3种最常见的革兰阴性菌中，铜绿假单胞菌的耐药情况最为严重，仅有亚胺培南、环丙沙星和阿米卡星的耐药性较低。亚胺培南对大肠埃希菌、克雷伯菌、假单胞菌均敏感，无耐药情况出现，见表3。

## 讨 论

败血症是导致患者死亡的重要原因之一，机体免疫功能低下是导致败血症发生的主要原因，侵入性诊疗、放化疗、免疫抑制剂以及长期广谱抗菌药物的应用是常见的诱发因素<sup>[3]</sup>。临床上经验性治疗败血症时，可根据患者症状和体征、发生原因等资料初步判断为革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌或真菌感染。血培养是进一步确诊败血症的重要依据。败血症作为临床常见的危重病，其病原菌的构成随年代、地域不同而不同<sup>[4]</sup>，及时了解本地域、本院病原菌及其耐药性对指导临床用药具有重要意义。

本研究结果显示，西藏军区总医院近两年血培养阳性率为16.3% (74/452)，其中革兰阳性菌占52.7%，革兰阴性菌感染占36.4%，真菌感染的比例亦较高，达到10.8%。在革兰阳性菌中，葡萄球菌占绝大多数，其次是屎球菌和链球菌属；而在革兰阴性菌中，埃希菌属占多数，其次是克雷伯菌和假单胞菌属。

本院血液标本中分离的病原菌以革兰阳性菌为主，此结果与近年来革兰阴性杆菌逐渐取代革兰阳

性球菌成为医院感染主要病原菌的报道不同<sup>[5]</sup>，而与王洪斌等<sup>[6]</sup>对于高原地区医院感染的报道一致。形成这种细菌变化差异的原因可能是与西藏军区总医院地处高原的特殊气候环境和细菌本身的生物学特性有密切关系。金黄色葡萄球菌、凝固酶（一）葡萄球菌、腊样芽胞杆菌等革兰阳性球、杆菌的营养要求不高，对环境抵抗力强，一般消毒剂不易被杀灭<sup>[7-8]</sup>，在寒冷的环境中可生存两年以上；而高原寒冷、缺氧、空气干燥、紫外线强的特殊气候有利于革兰阳性球、杆菌的生长繁殖和保存而成为优势菌。在各类革兰阳性菌中，糖肽类抗菌药物万古霉素的耐药率最低，均为0。氯霉素耐药率也非常低，喹诺酮类（左旋氧氟沙星）的耐药率除对于屎球菌耐药率较高外，对于其他阳性菌也保持较低的耐药率（30%以下），而其他抗菌药物的耐药率普遍较高。值得注意的是，肠球菌属占一定的比例，该属病原菌对多种抗菌药物具有天然耐药性，给败血症的治疗增加了难度。

本研究革兰阴性菌耐药率显示，血培养分离菌整体上呈现较高耐药性，除复方新诺明耐药率较高外，革兰阴性菌对头孢三代的头孢曲松、头孢噻肟的耐药率几乎均超过60%。青霉素类和一、二、三代头孢菌素以及单环类抗菌药物的耐药性升高受阴性杆菌中产生ESBLs的影响，据报道产ESBLs的菌株的耐药性高于非产酶株，是由于产酶菌株产生的β-内酰胺酶可与β-内酰胺环发生反应，抗菌药物被水解，从而失去了抗菌活性<sup>[9]</sup>。随着第三代头孢菌素的临床应用，TEM-1和SHV-1酶加快了突变的步伐<sup>[10-12]</sup>，形成各种ESBLs介导了病原菌对青霉素和一、二、三代头孢菌素以及单环菌素耐药，但对头霉素、碳青霉烯及酶抑制剂敏感。研究表明，亚胺培南对于各类革兰阴性菌的耐药率均为0，而阿米卡星也保持较低的耐药率，含酶抑制剂的哌拉西林/他唑巴坦对于出铜绿假单胞菌以外的其他阴性菌耐药率也比较低。因此，头霉素、酶抑制剂、碳青霉烯类的耐药性相对较稳定，同时也是临床所选

表3 所分离的主要革兰阴性菌的耐药率 [株 (%) ]

| 抗菌药物      | 大肠埃希菌 (n=7) | 克雷伯菌 (n=5) | 铜绿假单胞菌 (n=5) |
|-----------|-------------|------------|--------------|
| 阿米卡星      | 1 (14.2)    | 0 (0.0)    | 1 (20.0)     |
| 头孢曲松      | 5 (71.4)    | 3 (60.0)   | 4 (80.0)     |
| 头孢噻肟      | 6 (85.7)    | 2 (40.0)   | 6 (85.7)     |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 1 (14.2)    | 0 (0.0)    | 4 (80.0)     |
| 环丙沙星      | 2 (28.6)    | 1 (20.0)   | 1 (20.0)     |
| 庆大霉素      | 5 (71.4)    | 2 (40.0)   | 4 (80.0)     |
| 左氧氟沙星     | 4 (57.1)    | 1 (20.0)   | 4 (80.0)     |
| 复方新诺明     | 5 (71.4)    | 3 (60.0)   | 5 (100.0)    |
| 亚胺培南      | 0 (0.0)     | 0 (0.0)    | 0 (0.0)      |

择的目标,对重症患者进行经验治疗时可考虑选用此类药物。

西藏高原地区由于特殊气候环境和细菌本身的生物学特性以外,还由于当地病患及医护人员专业知识相对不足,抗菌药物滥用比较普遍有关。过量使用抗菌药物不仅导致耐药菌株的发生,其毒副作用还会导致患者的菌群失调。因此,控制抗菌药物的滥用,以药敏试验指导使用抗菌药物,尽量使用窄谱抗菌药物,以减少耐药菌株的发生。而血培养病原菌分布及耐药性的监测,是临床了解血培养病原菌和耐药动态的重要途径,临床不仅要把握好采血时机和采血量,而且实验室工作应予以重视,及时准确地检出产酶菌株和其他具有临床意义的耐药菌株,指导临床合理使用抗菌药物。

### 参 考 文 献

- 1 殷作明,李素芝,雷明全.高原高寒山地地区战时卫勤保障新模式初探.中华医院感染学杂志,2002,27(3):250.
- 2 叶应妩,王毓三主编.全国临床检验操作规程.3版.南京:东南大学出版社,2007:472-531.
- 3 张亚莉,耿穗娜,李中齐.235例败血症病原菌及其耐药特性分析.中华医院感染学杂志,2004,14(12):1425-1427.
- 4 余雪涛,方伟强.81例败血症患者致病菌及其耐药性分析.中国微生态学杂志,2002,14,(4):227-228.
- 5 邹桂玲,姚玉虹,石连仲,等.败血症患者血液中病原菌分布及耐药性分析.中华医院感染学杂志,2008,18(8):1183-1185.
- 6 王洪斌,何代平,蒋红梅,等.高原地区医院感染的细菌学研究.西南军医,2005,7(2):1-2.
- 7 Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev*,1997,10 (3):505-520.
- 8 Cimolai N. MRSA and the environment: implications for comprehensive control measures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2008,27 (7):481-493.
- 9 Emery CL, Weymouth LA. Detection and clinical significance of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in a tertiary-care medical center. *J Clin Microbiol*,1997,35(8):2061-2067.
- 10 Paterson DL, Hujer KM, Hujer AM, et al. Extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from seven countries: dominance and widespread prevalence of SHV- and CTX-M-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*,2003,47(11):3554-3560.
- 11 Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*,2001,14(4):933-951.
- 12 Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med*,2005,352(4):380-391.

(收稿日期:2013-04-26)

(本文编辑:孙荣华)

谢本维,小平措,次罗,等.西藏地区败血症患者血液中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,2013,7(6):834-837.

中华医学会