

恶性血液病儿童化疗后合并血流感染的病原菌分布及耐药情况分析

郑湧智 李健 乐少华 郑浩 华雪玲 陈再生 郑灵 陈彩 胡建达

福建医科大学附属协和医院小儿血液科,福建省血液病研究所,福建省血液病学重点实验室,福建省血液医学中心,福州 350001

通信作者:胡建达,Email:drjiandahu@163.com

基金项目:福建省血液医学中心建设项目[闽政办(2017)4号];国家临床重点专科建设项目[闽财指(2011)1006号];福建省临床重点专科建设项目[闽卫科教(2012)149号]

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.014

Bacterial distribution and drug resistance of pathogens of blood stream infection in children with hematological malignancies after chemotherapy

Zheng Yongzhi, Li Jian, Le Shaohua, Zheng Hao, Hua Xueling, Chen Zaisheng, Zheng Ling, Chen Cai, Hu Jianda

Department of Pediatric Hematology, Fujian Institute of Hematology, Fujian Provincial Key Laboratory, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Hu Jianda, Email:drjiandahu@163.com

血液系统恶性肿瘤占同时期儿童恶性肿瘤的40%以上,化疗是目前的主要治疗方法之一,而感染是治疗相关死亡最常见的原因^[1]。血流感染是儿童血液系统恶性肿瘤化疗相关感染中最重要的类型之一,病死率可达11.8%~40.0%^[2-3]。及时有效的初始经验性抗菌药物治疗是降低感染严重并发症发生率及病死率的关键,而对本单位/科室感染病原菌的流行病学及耐药性的了解是抗菌药物选择的基础^[4]。目前国内针对儿童血液肿瘤化疗后合并血流感染的病原学分布及耐药情况的报道较少,现对2013年1月至2017年1月我科收治的135例血液系统恶性肿瘤化疗后合并血流感染患儿的血培养结果及临床资料进行回顾性分析并报道如下。

病例与方法

1. 研究对象:回顾性分析福建医科大学附属协和医院小儿血液科2013年1月至2017年1月确诊的135例血液系统恶性肿瘤合并血流感染患儿的临床资料、病原菌及药敏试验结果。135例患儿中,男90例,女45例,中位年龄5岁(11个月~17岁)。基础病构成:急性淋巴细胞白血病(ALL)88例,急性髓系白血病(AML)29例,非霍奇金淋巴瘤7例,噬血细胞综合征7例,混合表型急性白血病3例,霍奇金淋巴瘤1例。

2. 血流感染的诊断标准及治疗原则:血流感染的诊断标准参照卫生部2001年制定的医院感染诊断标准(试行)^[5]。抗感染治疗在血培养结果报告之前参照中性粒细胞缺乏伴

发热及侵袭性真菌病相关指南^[4,6]及本单位常见病原菌耐药监测数据进行经验性抗感染治疗,之后根据病原菌及药敏报告结合临床情况调整抗生素。

3. 病原菌鉴定与药敏试验:应用美国BD公司BACTEC9120型和FX200型全自动血培养仪及配套培养瓶进行培养,分离所得病原菌采用法国梅里埃公司Microscan Walkway 40分析系统和Vitek-2 compact系统进行药敏试验检测。质控株为大肠埃希菌ATCC25922、金黄色葡萄球菌ATCC29213和铜绿假单胞菌ATCC27853,均由福建临床检验中心提供。根据美国临床和实验室标准协会(CLSI)的标准^[7]及常见细菌药物敏感性试验报告规范中国专家共识^[8]进行药敏结果判读。

结 果

一、血流感染基本特征

135例患儿共发生血流感染150例次,其中98例次发生于诱导化疗阶段,52例次发生于强化化疗阶段;132例患儿在发生血流感染时ANC $<0.5\times 10^9/L$,126例患儿在发生血流感染时留置中心静脉导管(CVAD)。150例次血流感染中,10例次在治疗过程中均未出现感染定位病灶,140例次患儿在诊断血流感染前或治疗过程中出现1个或多个感染定位病灶:最常见部位为呼吸道及肺部(83/150),其次为口腔(47/150)、肠道(32/150)、肛周(15/150)、皮肤软组织(12/150)、腹腔(6/150)。

二、标本采集前抗生素应用情况

150例次血流感染中,80例次(53.3%)因合并其他部位感染而无发热或外院转入等各种原因,在血培养前已应用头孢菌素或碳青霉烯类抗生素。诱导化疗期间98例次血流感染中,69例次血培养前已应用抗生素;强化化疗期间52例次血流感染中,11例次血培养前已应用至少1种抗生素;尤其是23例次嗜麦芽窄食单胞菌血流感染中,20例次在血培养前已应用碳青霉烯类抗生素。

三、病原菌构成

详见表1。血培养共检出病原菌150株,以革兰阴性菌(G⁻菌)为主(112/150,74.7%),革兰阳性菌(G⁺菌)次之(33/150,22.0%)。G⁻菌中,以非发酵菌常见(67/112,59.8%),肠杆菌科细菌次之(45/112,40.18%)。G⁺菌中,链球菌、葡萄球菌、肠球菌所占比例分别为57.6%(19/33)、30.3%(10/33)、12.1%(4/33)。前5位的病原菌分别为:嗜麦芽窄食单胞菌(23株,15.3%),铜绿假单胞菌(18株,12.0%),大肠埃希菌(16株,10.7%),肺炎克雷伯菌(16株,10.67%),绿色链球菌(13株,8.67%)。本组标本中未检出鲍曼不动杆菌。

表1 130例血液恶性肿瘤患儿化疗后血流感染致病菌分布情况

| 病原菌 | 株数 | 构成比 (%) | 病原菌 | 株数 | 构成比 (%) |
|----------|-----|---------|----------|----|---------|
| 革兰阴性菌 | 112 | 74.7 | 革兰阳性菌 | 33 | 22.0 |
| 嗜麦芽窄食单胞菌 | 23 | 15.3 | 绿色链球菌 | 13 | 8.7 |
| 铜绿假单胞菌 | 18 | 12.0 | 肺炎链球菌 | 4 | 2.7 |
| 肺炎克雷伯菌 | 16 | 10.7 | 表皮葡萄球菌 | 3 | 2.0 |
| 大肠埃希菌 | 16 | 10.7 | 人葡萄球菌 | 3 | 2.0 |
| 阴沟肠杆菌 | 7 | 4.7 | 缓症链球菌 | 2 | 1.3 |
| 木糖氧化产碱杆菌 | 6 | 4.0 | 屎肠球菌 | 2 | 1.3 |
| 少动鞘氨醇单胞菌 | 5 | 3.3 | 其他 | 6 | 4.0 |
| 洋葱伯克霍尔德菌 | 4 | 2.7 | 真菌 | 5 | 3.3 |
| 脑膜脓毒性黄杆菌 | 2 | 1.3 | 近平滑假丝酵母菌 | 1 | 0.7 |
| 恶臭假单胞菌 | 2 | 1.3 | 热带假丝酵母菌 | 2 | 1.3 |
| 非发酵菌不能分类 | 2 | 1.3 | 马尔尼菲青霉菌 | 1 | 0.7 |
| 其他 | 11 | 7.3 | 镰刀菌 | 1 | 0.7 |

四、主要G⁻菌的耐药情况

1. 肠杆菌科细菌的耐药情况:肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌中产超广谱β内酰胺酶(ESBL)菌株的检出率分别为37.5%(6/16)和56.2%(9/16)。肺炎克雷伯菌产ESBL菌株对大多数头孢菌素、氨基糖苷类抗菌素、氨基曲南及复方磺胺甲噁唑药物的耐药率均高于非产ESBL菌株;大肠埃希菌产ESBL菌株对头孢菌素、氨基曲南、复方磺胺甲噁唑、氨基糖苷类及喹诺酮类抗生素的耐药率均高于非产ESBL菌株。肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌均对四代以下头孢菌素耐药率较高,对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、阿米卡星及替加环素耐药率较低;而对喹诺酮类抗生素的耐药率前者明显低于后者(0对31.2%)。阴沟肠杆菌对一、二代头孢菌素耐药率达

100.0%,而对三、四代头孢菌素、碳青霉烯耐药率较低,均对哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星及替加环素敏感。

2. 主要非发酵菌的耐药情况:铜绿假单胞菌对氨苄西林、头孢替坦的耐药率均为100.0%,对头孢他啶、亚胺培南的耐药率为11.1%,对头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南的耐药率为5.6%,对替加环素、阿米卡星及喹诺酮类药物耐药率均为0。木糖氧化产碱杆菌对多数四代以下头孢菌素及氨基糖苷类药物均耐药,对亚胺培南耐药率也达到66.7%,但对哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星及复方磺胺甲噁唑耐药率则在5.0%以下。嗜麦芽窄食单胞菌及洋葱伯克霍尔德菌对复方磺胺甲噁唑、米诺环素及左氧氟沙星耐药率均在5.0%以下。

五、主要G⁺菌的耐药情况

链球菌属对青霉素耐药率在80.0%以上,对头孢噻肟、红霉素及复方磺胺甲噁唑耐药率也在30.0%以上,10株葡萄球菌中5株为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),MRSA阳性菌株对复方磺胺甲噁唑、克林霉素耐药率明显高于阴性菌株。链球菌属及葡萄球菌属中均未检出对左氧氟沙星、万古霉素及利奈唑胺耐药菌株。2株屎肠球菌均未对左氧氟沙星、万古霉素、利奈唑胺及替加环素耐药,但菌株对其他抗菌药物耐药率都在90.0%以上。1株鸡鸭肠球菌和1株铅黄肠球菌均对万古霉素耐药,但对利奈唑胺敏感。

讨论

治疗相关感染是儿童血液系统恶性肿瘤最常见的并发症,其中血流感染是最重要的全身感染性疾病类型之一^[3]。及时准确的初始经验性治疗是控制感染和降低病死率的关键,而这有赖于对血流感染发生的危险因素、本单位及本科室病原菌分布特点及耐药性监测的充分认识^[9]。

血流感染可能与强烈化疗、基础病尚未达完全缓解(即诱导缓解期或疾病复发时更易发生)、留置CVAD以及化疗后可出现严重粒细胞缺乏、黏膜炎等危险因素相关^[3,10]。本组病例均存在1个或多个血流感染的危险因素,血流感染在诱导缓解及强化化疗期均有发生,诱导缓解期发生率高于强化化疗期;90%以上患儿发生血流感染时有中性粒细胞缺乏及留置CVAD。血流感染可无感染定位病灶,也可在诊断前或治疗过程中出现感染定位病灶,最常见的感染途径为呼吸道及肺部,其次为口腔及消化道,这与国内报道相似^[11]。

本组病例中检出的病原菌以G⁻菌为主(74.7%),其次为G⁺菌(22.0%)、真菌(3.3%),这与国内外报道相似^[2-3,10-11]。但与我院成人血液科所报道血流感染的病原菌分布相比有如下不同:非发酵菌比例明显升高(51.3%),尤其是嗜麦芽窄食单胞菌及铜绿假单胞菌比例明显升高,而无一例为鲍曼不动杆菌,这可能与如下因素有关:①本研究中的大部分患儿在血培养前已应用头孢菌素或碳青霉烯类抗生素,导致对这类抗生素较敏感的肠杆菌科阳性率下降,而对这类抗生素不敏感甚至耐药的非发酵菌阳性率升高;②喹诺酮类抗生素在儿童中极少使用,这可能使得对碳青霉烯类抗生素天然耐

药而对喹诺酮类抗生素敏感的嗜麦芽窄食单胞菌更容易在儿童中获得阳性结果;③本组大部分患儿化疗后骨髓抑制超过2~3周,住院时间长,并且绝大多数有留置CVAD,均为血液病患者感染或携带嗜麦芽窄食单胞菌的高危因素^[13]。

本组资料中,肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌中产ESBL菌株的检出率分别为37.5%和56.2%,产ESBL菌株对三代头孢菌素,如头孢曲松、头孢噻肟耐药率均在50.0%以上,因此三代头孢不适合作为儿童恶性血液病化疗后合并血流感染的经验性用药。但碳青霉烯类抗生素、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星对包括铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌在内的常见G⁻菌的敏感率基本能达到90.0%,因此仍可一线用于经验性抗感染治疗,与董琳等^[14]报道相似。但本组资料显示嗜麦芽窄食单胞菌在儿童恶性血液病化疗后合并血流感染中检出率较高,而嗜麦芽窄食单胞菌对碳青霉烯类抗生素天然耐药,对抗假单胞菌头孢菌素类、氨基糖苷类抗菌药物耐药率也很高^[13]。因此,对临床上应用碳青霉烯或β内酰胺酶加酶抑制剂(如哌拉西林/他唑巴坦)抗感染治疗无效患儿,也需警惕对头孢菌素及碳青霉烯类抗菌素天然耐药的假单胞菌等非发酵菌感染可能。

本组资料中,G⁺菌以链球菌属多见,其次为葡萄球菌属、肠球菌属,链球菌属对青霉素耐药率在80.0%以上,对头孢噻肟、红霉素及复方磺胺甲噁唑耐药率也在30.0%以上,10株葡萄球菌中5株为MRSA菌,MRSA阳性菌株对复方磺胺甲噁唑、克林霉素耐药率较高,但均未发现对万古霉素、替考拉宁及利奈唑胺耐药的菌株,这与文献^[15]报道相同。

总之,我科儿童血液恶性肿瘤化疗后血流感染的病原菌种类分布较广,以G⁻菌为主,嗜麦芽窄食单胞菌所占比例较高,临床上需警惕。

参考文献

- [1] Sung L, Lange BJ, Gerbing RB, et al. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2007, 110(10):3532-3539. DOI: 10.1182/blood-2007-05-091942.
- [2] Kuo FC, Wang SM, Shen CF, et al. Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia: Emphasis on gram-negative bacteria infections[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50(4):507-513. DOI: 10.1016/j.jmii.2015.08.013.
- [3] Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres--leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(5): 675-686. DOI: 10.1007/s00431-015-2525-5.
- [4] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.001.
- [5] 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. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2001.05.027.
- [6] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童血液系统疾病及恶性肿瘤侵袭性真菌病诊疗建议[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(6):426-429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.06.006.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fifth informational supplement. CLSI document M100-S25 [S]. Wayne, Pennsylvania: CLSI, 2015.
- [8] 王辉, 宁永忠, 陈宏斌, 等. 常见细菌药物敏感性试验报告规范中国专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(1):18-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2016.01.006.
- [9] 宋晓超, 杨海飞, 陈凯, 等. 2013-2018年恶性血液病患者血流感染病原菌与耐药性变迁[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(11):1641-1644+1692. DOI:10.11816/cn.ni.2018-180941.
- [10] Yao JF, Li N, Jiang J. Clinical Characteristics of Bloodstream Infections in Pediatric Acute Leukemia: A Single-center Experience with 231 Patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(17):2076-2081. DOI: 10.4103/0366-6999.213411.
- [11] 张家源, 陈玉梅, 邹尧, 等. 重症血液病患儿血流感染的临床分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 28(20):5136-5138. DOI: 10.11816/cn.ni.2014-135338.
- [12] 陈少楨, 林康呢, 肖敏, 等. 血液恶性肿瘤化疗后血流感染的病原菌分布及耐药情况分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(11): 951-955. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.010.
- [13] 周华, 李光辉, 卓超, 等. 中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(16):1203-1213. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.16.002.
- [14] 董琳, 张旭玉, 李婷婷, 等. 儿童革兰阴性菌血流感染的流行病学及细菌耐药特征[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(9):683-688. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.09.012.
- [15] 宋晓超, 杨海飞, 陈凯, 等. 2013-2018年恶性血液病患者血流感染病原菌与耐药性变迁[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(11):1641-1644+1692. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-180941.

(收稿日期:2018-08-10)

(本文编辑:刘爽)