

# 广东地区血液内科血流感染的病原菌流行病学分析

卓楚越 郭颖异 刘宁静 刘鲍默 肖书念 张依 郭晓纯  
李东霓 谭双玉 何南豪 麦颖 管婧 卓超

广州医科大学附属第一医院, 广州呼吸健康研究院, 呼吸疾病国家重点实验室, 广州 510030

通信作者: 卓超, Email: chaosheep@sina.com

**【摘要】** 目的 分析广东省 50 家医院血液内科血标本来源细菌的构成和耐药性, 了解血液内科血流感染(BSI)的流行病学特征。方法 基于国家细菌耐药监测网(CARSS)平台, 对 2019 年广东省 50 家医院血液内科、呼吸内科和 ICU 由血标本分离的病原菌分布和碳青霉烯类耐药革兰阴性菌(CRO)检出率进行分析, 同时对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌药敏特征分儿童组( $\leq 14$ 岁)和成人组( $> 14$ 岁)进行分析。参考 CLSI 2019 年 M100 文件标准判断结果。结果 共收集广东省 50 家医疗机构(三级医院 48 家)血液内科、呼吸内科、重症监护治疗病房(ICU)三个科室各 1618、1026、3626 株血标本分离菌完整微生物信息资料。其中血液内科革兰阴性杆菌占 71.8%, 革兰阳性球菌占 28.2%。血液内科分离前 5 位细菌是: 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、凝固酶阴性葡萄球菌和草绿色链球菌群。葡萄球菌属中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐甲氧西林的凝固酶阴性葡萄球菌(MRSCN)的检出率分别为 19.7% 和 80.6%, 未发现对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁耐药的菌株, 无利奈唑胺耐药的肠球菌。草绿色链球菌群对青霉素 G 的耐药率为 6.9%, 对头孢曲松和头孢噻肟耐药率均超过 25.0%。肠杆菌科细菌中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌儿童组耐药率普遍高于成人组。成人组肺炎克雷伯菌对美罗培南耐药率为 14.1%, 阴沟肠杆菌对碳青霉烯类耐药率超过 25.0%, 非发酵菌中铜绿假单胞菌对大部分抗菌药物敏感性超过 80.0%, 但儿童组对美罗培南的耐药率高于成人组(11.8% 对 6.5%)。鲍曼不动杆菌无对替加环素耐药菌株。科室之间比较, ICU 和呼吸内科血标本革兰阳性球菌比例高于血液内科。呼吸内科碳青霉烯类耐药大肠埃希菌(CREC)和碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)检出率最低, 分别为 0.3% 和 3.7%。血液内科碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌(CRPA)和碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌(CRAB)检出率最低, 分别为 8.3% 和 25.8%。ICU 整体碳青霉烯类耐药的革兰阴性杆菌检出率都最高。**结论** 血液内科血标本来源细菌构成比与重要细菌耐药性与呼吸内科、ICU 存在差异, 广东地区血液内科肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌及以草绿色链球菌群为主的链球菌属比例明显高于 ICU 和呼吸内科。

**【关键词】** 细菌耐药监测; 血流感染; 草绿色链球菌群

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.005

## Epidemiological analysis of pathogens causing bloodstream infections in department of hematology in Guangdong Province

Zhuo Chuyue, Guo Yingyi, Liu Ningjing, Liu Baomo, Xiao Shunian, Zhang Yi, Guo Xiaochun, Li Dongni, Tan Shuangyu, He Nanhao, Mai Ying, Guan Jing, Zhuo Chao

The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical, Guangzhou Institute of Respiratory Health, State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou 510030, China

Corresponding author: Zhuo Chao, Email: chaosheep@sina.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the epidemiology of bacterial bloodstream infections in patients submitted to hematologic wards in southern China. **Methods** A total of 50 teaching hospitals were involved based on the China Antimicrobial Resistance Surveillance System. The data of clinical isolates from blood samples were collected from January 1, 2019, to December 31, 2019. Antimicrobial susceptibility testing was conducted by the Kirby-Bauer automated systems, and the results were

interpreted using the CLSI criteria. **Results** The data of 1,618 strains isolated from hematologic wards in 2019 were analyzed, of which gram-negative bacilli and gram-positive cocci accounted for 71.8% and 28.2%, respectively. Of those, the five major species were most often isolated, including *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, coagulase-negative staphylococcus, and *Streptococcus viridans*. The prevalence rates of methicillin-resistant strains in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococcus were 19.7% and 80.6%, respectively. No gram-positive cocci were resistant to vancomycin, linezolid, and teicoplanin, and none of the enterococci were resistant to linezolid. The resistance rate of *S. viridans* to penicillin G was 6.9%, and those to ceftriaxone and cefotaxime were more than 25%. The resistance rate of *E. coli* and *K. pneumoniae* in Enterobacteriaceae was higher in children than that in adults. The resistance rate of *K. pneumoniae* to meropenem was 14.1%. The resistant rate of *Enterobacter cloacae* to carbapenem was more than 25%. *P. aeruginosa* was more sensitive to more antibiotics than 80%, but the resistance rate to meropenem in children was higher than that in adults (11.8% vs. 6.5%). The proportion of gram-positive cocci in the ICU and respiratory departments was higher than that in the hematology department. The detection rates of carbapenem-resistant *E. coli* and *K. pneumoniae* in the respiratory department were the lowest with 0.3% and 3.7%, respectively, while those of CRPA and CRAB in the hematology department were the lowest with 8.3% and 25.8%, respectively. The detection rate of all carbapenem-resistant organisms in the ICU was the highest among the three departments. **Conclusion** The etiology and drug resistance of bacteria from blood samples in the hematology department are different from those in the ICU and respiratory departments. The proportions of *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, and *S. viridans* dominating in the department of Hematology were significantly higher than those in the ICU and respiratory departments in Guangdong region.

**【Key words】** Bacterial resistance surveillance; Bloodstream infection; *Streptococcus viridans*  
DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.005

大多造血系统恶性肿瘤患者在接受化疗、造血干细胞移植(HSCT)后会发粒缺(粒缺)伴发热,发热几乎都由感染所致。在粒缺有关的各种感染中,血流感染(BSI)发生率高、危害重、病死率高,且导致BSI的病原体复杂,给临床抗感染治疗带来严峻挑战。据报道,接受HSCT治疗的患者BSI发生率可达30%~60%,病死率可达12%~42%<sup>[1]</sup>。

了解血液内科的临床微生物流行病学特征,包括病原菌构成比和重要细菌的耐药性,是血液内科对感染性疾病进行经验性治疗的重要依据。国内外学者曾对粒缺伴发热的病原流行病学进行了不同规模和不同时段的研究,发现病原学构成整体一致,即以革兰阴性杆菌为主。但因各地病患来源、用药习惯、感控措施和当地耐药菌背景等诸多不同,重要细菌耐药性存在一定差异。一项有关HSCT致BSI的病原流行病学全球多中心研究显示,碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌(CRO)发生率介于0~50%,差异性大<sup>[2]</sup>。因此,分析当地实时血液内科病原学流行病学资料,对本地医师进行经验性治疗更有指导意义。本研究我们分析2019年广东省50家医院血液内科血培养阳性病原体的构成比和对抗菌药的耐药性,并与各自医院呼吸科和重症监护治疗病房(ICU)血标本资料进行对比分析,了解血液内科BSI的病原谱特征,为临床经验性抗菌治疗提供准确的实验室依据。

## 对象与方法

1. 研究对象:基于国家细菌耐药监测网(CARSS)平台统计信息,对2019年1月1日至2019年12月31日广东省50家成员单位血液内科、呼吸内科和ICU血标本分离病原菌的构成和药敏数据进行收集和整理,剔除同一患者同一部位分离的重复菌株后进行分析。对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌分儿童组( $\leq 14$ 岁)和成人组( $> 14$ 岁)进行差异性分析。

2. 医疗机构纳入标准:仅接受医疗机构设置独立的血液内科、呼吸内科、ICU,合并设在综合科室(如大内科、肿瘤科等)的血液内科、呼吸内科不纳入分析。

3. 药敏试验检测方法:按照《全国细菌耐药监测网技术方案(2018版)》方案执行<sup>[3]</sup>。采用VITEK2 COMPACT、VITEK-MS、Microscan、Phoenix等系统进行细菌鉴定及自动化药敏试验,纸片扩散法使用英国OXOID公司及美国赛默飞世尔科技公司产品。药敏试验质控菌株为大肠埃希菌ATCC 25922、铜绿假单胞菌ATCC 27853、金黄色葡萄球菌ATCC 25923。

4. 药敏判断标准:参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2019年M100文件的判断标准<sup>[4]</sup>,替加环素按美国食品和药品监督管理局(FDA)推荐的

判断标准<sup>[5]</sup>。

5. 统计学处理:数据分析使用WHONET 5.6软件。统计学分析采用SPSS 26.0对不同科室单个菌种检出情况进行卡方检验或Fisher精确概率法,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 一、细菌分布

2019年广东省50家医院血液内科、呼吸内科、ICU各纳入分析的细菌总数为1618、1026和3626株(剔除同一患者分离的重复菌株)。血液内科革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌分别占28.2%(457/1618)和71.8%(1161/1618),其中肠杆菌科细菌以大肠埃希菌47.9%(391/817)、肺炎克雷伯菌35.0%(286/817)和阴沟肠杆菌5.9%(48/817)为主,非发酵菌以铜绿假单胞菌68.3%(205/300)、嗜麦芽窄食单胞菌11.7%(35/300)和鲍曼不动杆菌10.3%(31/300)为主。革兰阳性球菌主要为葡萄球菌属65.8%(301/457),其中凝固酶阴性葡萄球菌占76.4%(230/301)。其次为以草绿色链球菌群为主的链球菌属23%(105/457)和以尿肠球菌为主的肠球菌属7.2%(33/457)。

与ICU和呼吸内科相比,血液内科血标本分离菌种的比例与这两个科大多存在差异(表1)。血液内科凝固酶阴性葡萄球菌占比较低,但在链球菌属中,血液内科检出的草绿色链球菌群比例达67.6%(71/105),明显高于ICU( $P = 0.001$ )。肺炎链球菌在ICU和呼吸内科占比多,分别是20.8%(36/173)和21.3%(19/89),在呼吸内科的检出率明显高于其他两个科室( $P < 0.041$ )。血液内科肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和阴沟肠杆菌比例明显高于ICU和呼吸内科( $P < 0.001$ )。

#### 二、革兰阳性球菌对抗菌药物的耐药性

1. 葡萄球菌属:耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率为19.7%(14/71),耐甲氧西林的凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)检出率为80.6%(183/227)。葡萄球菌属中未发现对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁耐药的菌株。

2. 肠球菌属:粪肠球菌对绝大部分抗菌药物的耐药率低于尿肠球菌。粪肠球菌对利奈唑胺、替考拉宁和万古霉素敏感;尿肠球菌对替考拉宁、万古霉素完全敏感。

3. 链球菌属:草绿色链球菌群对青霉素G耐药率为6.9%,对头孢曲松和头孢噻肟耐药率均超过25.0%。肺炎链球菌对青霉素G、莫西沙星、左氧氟

表1 2019年广东省50家医院不同科室血液标本分离的菌种分布

菌种	血液内科 (1618株)	呼吸内科 (1026株)	ICU (3626株)	P值
革兰阴性杆菌	1161(71.8)	536(52.2)	1566(43.2)	< 0.001
大肠埃希菌	391(24.2)	295(28.8)	565(15.6)	< 0.001
肺炎克雷伯菌	286(17.7)	107(10.4)	384(10.6)	< 0.001
铜绿假单胞菌	205(12.7)	21(2.0)	99(2.7)	< 0.001
阴沟肠杆菌	48(3.0)	7(0.7)	46(1.3)	< 0.001
嗜麦芽窄食单胞菌	35(2.2)	2(0.2)	52(1.4)	< 0.001
鲍曼不动杆菌	31(1.9)	21(2)	133(3.7)	< 0.001
其他	165(10.2)	83(8.1)	287(7.9)	0.023
革兰阳性球菌	457(28.2)	490(47.8)	2060(56.8)	< 0.001
葡萄球菌属	301(18.6)	350(34.1)	1541(42.5)	< 0.001
CNS	230(14.2)	285(27.8)	1339(36.9)	< 0.001
金黄色葡萄球菌	71(4.4)	64(6.2)	195(5.4)	0.101
链球菌属	105(6.5)	89(8.7)	173(4.8)	< 0.001
草绿色链球菌群	71(4.4)	49(4.8)	103(2.8)	0.001
肺炎链球菌	13(0.8)	19(1.9)	36(1.0)	0.041
其他链球菌	21(1.3)	21(2.0)	34(0.9)	0.020
肠球菌属	33(2.0)	32(3.1)	287(7.9)	< 0.001
尿肠球菌	20(1.2)	16(1.6)	178(4.9)	< 0.001
粪肠球菌	9(0.6)	13(1.3)	92(2.5)	< 0.001
其他	18(1.1)	19(1.9)	59(1.6)	0.233

注:ICU:重症监护治疗病房;CNS:凝固酶阴性葡萄球菌

沙星完全敏感。未发现万古霉素、利奈唑胺耐药的链球菌菌株。

#### 三、革兰阴性杆菌对抗菌药物的耐药性

1. 肠杆菌科细菌:产超广谱β内酰胺酶(ESBL)大肠埃希菌分离株在儿童组和成人组占比分别为47.6%和48.1%;成人组大肠埃希菌对厄他培南耐药率为2.8%,但儿童组对厄他培南完全敏感。在三种复合制剂中,儿童组对头孢哌酮/舒巴坦耐药率高于成人组(13.6%对8.8%),对阿莫西林/克拉维酸耐药率低于成人组(9.5%对15.0%)(表2)。产ESBL肺炎克雷伯菌菌株在儿童组占比高于成人组(42.9%对28.7%);儿童组对厄他培南的耐药率较高,为8%,成人组对亚胺培南和美罗培南的耐药率较高,分别为7.4%和14.1%(表3)。阴沟肠杆菌对美罗培南和亚胺培南的耐药率为42.3%和28.9%,对阿米卡星和哌拉西林/他唑巴坦耐药率分别为22.9%和24.4%;对左氧氟沙星、环丙沙星、氨曲南、头孢吡肟和头孢他啶的耐药率皆大于30.0%。

2. 非发酵革兰阴性杆菌:铜绿假单胞菌对多黏菌素完全敏感,儿童组对头孢哌酮/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸和头孢他啶耐药率小于30%,成人组对美罗培南、亚胺培南的耐药率低于儿童组,分别为6.5%对11.8%,7.3%对10.5%(表4)。鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南耐药率分别为25.8%、

表2 2019年广东省50家医院血液内科不同年龄患者大肠埃希菌对抗菌药物的耐药率及敏感率

抗菌药物	儿童组(25株)				成人组(366株)			
	50% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	90% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	R(%)	S(%)	50% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	90% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	R(%)	S(%)
阿米卡星	2	2	4.0	96.0	2	8	3.0	77.6
阿莫西林/克拉维酸	8	16	9.5	76.2	8	32	15.0	70.9
厄他培南	0.125	0.125	0.0	100.0	0.125	0.5	2.8	91.9
复方磺胺甲恶唑	16	16	92.0	8.0	16	16	65.8	34.2
美罗培南	NA	NA	NA	NA	1	1	7.9	92.1
哌拉西林/他唑巴坦	4	8	4.0	92.0	4	16	7.1	91.5
替加环素	0.5	0.5	0.0	100.0	0.5	2	0.0	99.0
头孢吡肟	0.5	16	24.0	72.0	2	32	22.9	65.8
头孢呋辛	32	64	57.1	38.1	32	64	54.9	40.4
头孢哌酮/舒巴坦	8	64	13.6	86.4	8	32	8.8	88.4
头孢曲松	32	64	54.2	45.8	2	64	50.0	49.7
头孢他啶	0.5	32	16.7	66.7	1	32	19.2	71.6
头孢西丁	4	16	9.1	86.4	4	64	15.7	75.8
亚胺培南	0.25	1	4.0	96.0	1	1	2.8	97.0
左旋氟沙星	1	8	45.8	25.0	2	8	50.3	14.5

注:MIC:最低抑菌浓度;R:耐药率;S:敏感率;NA:不适用

表3 2019年广东省50家医院血液内科不同年龄患者肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药率及敏感率

抗菌药物	儿童组(27株)				成人组(259株)			
	50% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	90% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	R(%)	S(%)	50% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	90% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	R(%)	S(%)
阿米卡星	2	4	7.4	92.6	2	8	5.0	95.0
阿莫西林/克拉维酸	16	32	44.0	44.0	4	32	13.2	72.2
厄他培南	0.125	0.5	8.0	92.0	0.125	0.5	4.1	93.0
复方磺胺甲恶唑	16	16	59.3	40.7	1	16	44.7	55.3
美罗培南	NA	NA	NA	NA	1	16	14.1	85.9
哌拉西林/他唑巴坦	4	128	25.9	70.4	4	128	13.1	82.6
替加环素	0.5	1	0.0	100.0	0.5	2	1.5	97.0
头孢吡肟	1	32	33.3	63.0	1	32	20.8	76.8
头孢呋辛	64	64	58.3	41.7	2	64	25.9	72.3
头孢哌酮/舒巴坦	8	64	24.0	76.0	8	64	11.4	85.4
头孢曲松	2	64	50.0	46.2	1	64	24.3	75.1
头孢他啶	4	32	42.3	53.8	1	32	19.7	76.4
头孢西丁	4	64	24.0	76.0	4	32	12.6	87.4
亚胺培南	0.25	1	3.7	92.6	1	1	7.4	91.4
左氧氟沙星	1	8	26.9	46.2	1	8	21.7	47.7

注:MIC:最低抑菌浓度;R:耐药率;S:敏感率;NA:不适用

35.0%;对头孢哌酮/舒巴坦耐药率较低,为5.3%。嗜麦芽窄食单胞菌所测试的药物的耐药率皆低于20.0%(表5)。

三、不同科室血液标本分离的CRO检出率比较(图1)

血液内科、呼吸内科和ICU三个科室比较,血液内科碳青霉烯耐药的大肠埃希菌(CREC)的检出率最高,为3.8%,但碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌(CRPA)和碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(CRAB)检出率最低,分别为8.3%和25.8%。呼吸内科CREC和碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)检出率最

低,分别为0.3%和3.7%;血液内科的CREC、CRKP和CRAB对替加环素完全敏感。ICU中4.4%的CRKP对替加环素耐药。

## 讨 论

本研究为广东省首次进行的较大规模血液内科由血标本分离病原菌的流行病学分析,而且与同一医院呼吸内科和ICU相应的病原谱资料进行比较,以更清晰了解血液内科人群BSI的流行病学特征。从细菌构成比看,与既往国内外研究差异不大:革兰阴性杆菌以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿

表 4 2019 年广东省 50 家医院血液内科不同年龄患者铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药率及敏感率

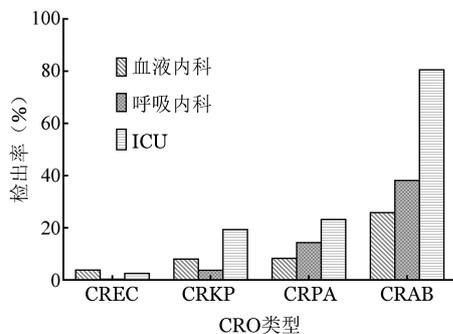
抗菌药物	儿童组(19 株)				成人组(186 株)			
	50% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	90% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	R (%)	S (%)	50% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	90% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	R (%)	S (%)
阿米卡星	2	4	0.0	100.0	2	8	1.6	98.4
多黏菌素 B	NA	NA	NA	NA	0.5	2	0.0	100.0
环丙沙星	0.25	0.5	0.0	100.0	0.25	1	5.5	87.9
美罗培南	0.5	16	11.8	88.2	0.5	2	6.5	90.5
哌拉西林/他唑巴坦	8	16	0.0	94.1	8	16	2.7	93.4
头孢吡肟	2	16	0.0	89.5	2	8	3.2	94.6
头孢哌酮/舒巴坦	8	32	6.2	81.2	8	16	5.0	92.1
头孢他啶	2	32	10.5	84.2	2	4	2.2	95.0
妥布霉素	1	1	0.0	100.0	1	2	0.7	97.9
亚胺培南	2	16	10.5	89.5	2	4	7.3	89.3
左氧氟沙星	1	1	0.0	94.7	1	2	6.6	85.8

注:MIC:最低抑菌浓度;R:耐药率;S:敏感率;NA:不适用

表 5 鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌对抗菌药物的耐药率及敏感率

抗菌药物	鲍曼不动杆菌(31 株)				嗜麦芽窄食单胞菌(35 株)			
	50% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	90% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	R (%)	S (%)	50% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	90% MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	R (%)	S (%)
替加环素	0.5	4	0.0	81.0	NA	NA	NA	NA
米诺环素	1	16	23.5	70.6	NA	NA	NA	NA
妥布霉素	1	16	25.0	75.0	NA	NA	NA	NA
左氧氟沙星	0.25	8	20.0	76.7	1	8	10.5	89.5
环丙沙星	0.5	4	29.6	66.7	NA	NA	NA	NA
复方磺胺甲恶唑	1	16	33.3	66.7	1	4	10.5	89.5
美罗培南	0.25	16	35.0	65.0	NA	NA	NA	NA
亚胺培南	0.25	16	25.8	74.2	NA	NA	NA	NA
头孢吡肟	4	32	22.6	71.0	NA	NA	NA	NA
头孢他啶	4	64	24.1	65.5	4	32	18.8	68.8
头孢哌酮/舒巴坦	8	32	5.3	84.2	NA	NA	NA	NA
哌拉西林/他唑巴坦	4	128	32.0	68.0	NA	NA	NA	NA

注:MIC:最低抑菌浓度;R:耐药率;S:敏感率;NA:不适用



注:CREC:碳青霉烯类耐药大肠埃希菌;CRKP:碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌;CRPA:碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌;CRAB:碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌

图 1 2019 年广东省 50 家医院不同科室血液标本碳青霉烯类耐药革兰阴性菌检出率构成

假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌常见;革兰阳性球菌以葡萄球菌属(包括金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性

葡萄球菌)、肠球菌属(包括屎肠球菌和粪肠球菌)和链球菌属为主<sup>[6-8]</sup>。但从细菌构成比看,阴沟肠杆菌比例上升,以草绿色链球菌群为主的病原构成是本次研究的新发现。

草绿色链球菌群主要于人口腔中定植,正常人一般不引起疾病。在免疫功能正常时,因口腔黏膜损伤,细菌可入血,引起一过性 BSI,无明显危害,常规临床微生物检验一般将其视为污染菌而不予处理。但存在心脏瓣膜基础病变时,该类菌群可导致细菌性心内膜炎。血液内科患者因化疗引起的口腔黏膜炎和粒细胞减少,当预防性抗菌措施不力时,则容易导致该类细菌入血,有引起临床脓毒症的风险<sup>[9]</sup>。既往有报道在粒细胞减少( $\text{PMN} < 500/\text{mm}^3$ )合并 BSI 中,甲型链球菌分离比占 75%<sup>[10]</sup>。基于该类细菌不为血液内科医师熟知,而且因对多数抗菌药物敏感,在针对性抗感染治疗时被低估,可能延

误有效治疗而使病情加重。

阴沟肠杆菌为院内感染常见致病菌, 主要导致院内获得性肺炎、尿路感染等。既往其在血液内科 BSI 流行病学分析中, 因分离率低被重视度较少。但就细菌毒力而言, 阴沟肠杆菌强于鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌; 同时, 基于多种耐药机制的存在, 在抗生素选择性压力下, 容易诱导这些耐药机制表达, 而表现出多重耐药<sup>[11]</sup>。从本研究看, 阴沟肠杆菌对所有检出药物耐药性都超过 20.0%, 对碳青霉烯耐药率超过肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌。因此, 对于本地区血液内科存在 BSI 时, 经验性使用抗菌药物时, 应予以充分考虑其耐药性。

CRO 是当今微生物感染的焦点问题, 在血液内科 BSI 尤为突出。血液系统恶性肿瘤患者本身为 CRO 感染的高危人群, 而因接受化疗、放疗、HSCT 等治疗措施, 出现 CRO BSI 机会增加, 而且病死率较其他科室患者更高<sup>[12-14]</sup>。基于患者基础状况、医师用药习惯和当地院内感染控制措施, CRO 发生率在我国不同地区存在一定差异。据 CHINET 2019 年资料报道, 在全国 60 多家监测医疗机构中, CRKP 的发生率介于 1.8% ~ 62.1%, CRPA 的发生率介于 0 ~ 43.5%<sup>[15]</sup>。因此, 作为经验性治疗的依据, 本地本科室提供的流行病学数据更具参考价值。本研究显示, 广东地区 50 家医院血液内科 BSI 的 CREC、CRKP、CRPA 和 CRAB 比例分别为 3.8%、8.0%、8.3% 和 25.8%。略低于全国其他地区的监测数据。但是, 当将该数据与同一医院 CRO 发生高风险科室如呼吸内科和 ICU 相比, 血液内科 CREC 和 CRKP 比例都高于呼吸内科。虽然 CRPA 和 CRAB 比例低于呼吸内科和 ICU, 但因血液内科患者多为免疫功能低下群体, CRO 感染的死亡风险更高。

#### 参考文献

- [1] Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (12): 1826-1835. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025.
- [2] Averbuch D, Tridello G, Hoek J, et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(11):1819-1828. DOI: 10.1093/cid/cix646.
- [3] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 全国细菌耐药监测网技术方案(2018 版)[EB/OL]. <http://www.carss.cn/Notice/Details/416,2018-3-21>.
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. Twenty-ninth informational supplement, 2019, M100S, 29th ed.
- [5] U. S. Food and Drug Administration. FDA-identified interpretive criteria [S/OL]. [2020-02-08]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/tigecycline-injection-products>.
- [6] 张磊, 鲁怀伟, 刘会兰, 等. 2010-2014 年血液病患者细菌感染的微生物学及临床特点分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (5):383-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.006.
- [7] Mert D, Ceken S, Iskender G, et al. Epidemiology and mortality in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2019, 13 (8):727-735. DOI: 10.3855/jidc.11457.
- [8] 闫晨华, 徐婷, 郑晓云, 等. 中国血液病患者中性粒细胞缺乏伴发热的多中心、前瞻性流行病学研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (3): 177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.001.
- [9] Shelburne SA, Sahasrabhojane P, Saldana M, et al. Streptococcus mitis strains causing severe clinical disease in cancer patients [J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20 (5):762-771. DOI: 10.3201/eid2005.130953.
- [10] Kern WV, Roth JA, Bertz H, et al. Contribution of specific pathogens to bloodstream infection mortality in neutropenic patients with hematologic malignancies: Results from a multicentric surveillance cohort study [J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21 (6): e13186. DOI: 10.1111/tid.13186.
- [11] Hilty M, Sendi P, Seiffert SN, et al. Characterisation and clinical features of Enterobacter cloacae bloodstream infections occurring at a tertiary care university hospital in Switzerland: is cefepime adequate therapy? [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(3):236-249. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.10.022.
- [12] Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies [J]. *Virulence*, 2017, 8 (4):391-402. DOI: 10.1080/21505594.2016.1213472.
- [13] Zhang Y, Guo LY, Song WQ, et al. Risk factors for carbapenem-resistant K. pneumoniae bloodstream infection and predictors of mortality in Chinese paediatric patients [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):248. DOI: 10.1186/s12879-018-3160-3.
- [14] Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(9):1274-1283. DOI: 10.1093/cid/ciu052.
- [15] 复旦大学附属华山医院抗生素研究所. 各省市碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)的检出率(2019 年)[EB/OL]. <http://www.chinets.com/Chinet, 2020>.

(收稿日期:2020-10-16)

(本文编辑:刘爽)