



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.010

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.010

· 论著 ·

某三甲医院老年血流感染患者的病原菌分布及耐药性分析

陆邦超 周万青 黄靓 肖云云

【摘要】 **目的** 探讨我院老年血流感染(BSI)患者病原菌的分布特点及耐药性,为老年 BSI 患者的抗生素治疗提供实验依据。**方法** 纳入 2019 年 1 月~12 月我院年龄 ≥ 60 岁的 BSI 患者 552 例,回顾性分析其血培养标本阳性的病原菌分布情况及耐药性。**结果** 552 例老年 BSI 患者送检的血培养阳性标本中分离出病原菌共 567 株,主要来自 ICU、急诊科和消化内科。567 株病原菌中,革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌分别占 51.32%、46.21% 和 2.47%,排名前 5 位的病原菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、人葡萄球菌、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌。检出的大肠埃希菌中产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌株的阳性率为 92.9%,对头孢菌素的耐药率较高(27.6%~66.3%),对 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂(4.1%~8.3%)和碳青霉烯类抗生素(0~2.0%)的耐药率均较低。检出的肺炎克雷伯菌中产 ESBLs 菌株的阳性率为 45.3%,对碳青霉烯类抗生素(9.5%~53.5%)、多粘菌素 B(4.0%)、替加环素(2.1%)的耐药率均较低。检出的革兰氏阳性菌对青霉素、苯唑西林、复方磺胺甲噁唑、环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星均高度耐药,但对利奈唑胺、万古霉素、替加环素等均敏感。检出的鲍曼不动杆菌为泛耐药菌株,仅对多粘菌素 B 和替加环素的耐药率较低,分别为 0 和 6.2%。**结论** 我院老年 BSI 患者科室分布广泛,病原菌种类较多,且耐药菌株检出率较高。应结合老年患者的体质特点,加强对院内血培养阳性病原菌及耐药性进行分析,有利于临床合理使用抗菌药物。

【关键词】 老年; 血流感染; 病原菌; 耐药性**【中图分类号】** R515.3 **【文献标识码】** A

血流感染(BSI)是病原微生物(细菌、真菌等)进入血液而发生的全身感染性疾病^[1]。BSI 病死率高,是严重威胁老年患者生命的疾病之一。对老年 BSI 患者尽早给予有效的抗菌药物治疗,可以缓解病情,改善预后^[2]。因此,本研究通过分析我院近期老年 BSI 患者常见病原菌分布及抗菌药物的耐药情况,可为合理地经验性临床用药提供依据。

对象与方法

1. 对象:纳入 2019 年 1 月~12 月于我院住院的年龄 ≥ 60 岁且发生 BSI 的患者 552 例,其中男 248 例,女 304 例,年龄 60~92 岁,平均年龄(70.7 \pm 6.4)岁。BSI 的诊断标准参照 1996 年美国疾病控制与预防中心制定的《医院感染定义》,需符合下列标准之一:

(1)血培养结果至少 1 次为阳性,阳性病原体与其他感染部位无关;(2)体温 > 38 °C 或 < 36 °C,有寒颤或低血压症状,且满足下列条件之一:①血培养结果为皮肤寄生菌(如类白喉杆菌、芽孢杆菌、丙酸杆菌、凝固酶阴性葡萄球菌或微球菌),需有不同时间 2 次或 2 次以上的同一病原菌的血培养阳性;②若血培养结果为上述皮肤菌群,且只有 1 次阳性,需临床症状符合 BSI,且使用针对该菌的抗菌药物治疗后,患者症状得到改善;或患者有血管内装置,静脉导管培养为同一病原菌,经拔除装置后临床症状得到改善。

2. 方法:(1)主要试剂及仪器:Bact Alert 3D 血培养仪、Vitek 2 Compact 及配套鉴定药敏板卡(法国梅里埃公司)。(2)质控菌株:金黄色葡萄球菌 ATCC 25923、大肠埃希菌 ATCC 25922、肺炎克雷伯菌 ATCC 70060、粪肠球菌 ATCC 29212、铜绿假单胞菌 ATCC 27853 均购于国家卫生健康委员会临床检验中心。(3)菌株鉴定及药敏试验:参照《全国临床检验操作规程》对纳入研究对象的血标本进行病原菌培养分离,采用法国生

基金项目:江苏省南京市医学科技发展资金资助项目(QRX17143)

作者单位:210008 南京,南京大学医学院附属鼓楼医院老年科(陆邦超、黄靓、肖云云),检验科(周万青)

通讯作者:周万青,E-mail:zwq_096@163.com

物梅里埃公司 VITEK2 全自动微生物分析系统进行细菌鉴定和药敏分析,药敏试验结果判断参考 2019 年美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准。

3. 统计学处理:应用 WHONET 5.6 软件进行耐药数据统计。计数资料以例数和百分比表示。

结 果

1. 病原菌分布情况:552 例老年 BSI 患者血培养阳性标本共分离致病菌 567 株,其中革兰阳性球菌 291 株(51.32%)、革兰阴性杆菌 262 株(46.21%)、真菌 14 株(2.47%)。革兰阳性球菌以人葡萄球菌、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、头状葡萄球菌、屎肠球菌为主。革兰阴性杆菌以大肠埃希氏菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌为主。见表 1。按菌株数量前 5 位的依次为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、人葡萄球菌、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌。

表 1 552 例老年 BSI 患者血培养阳性标本中 567 株病原菌分布情况

病原菌	株数	构成比(%)
革兰阴性杆菌	262	46.21
大肠埃希菌	98	17.28
肺炎克雷伯菌	86	15.17
鲍曼不动杆菌	20	3.53
铜绿假单胞菌	11	1.94
奇异变形杆菌	7	1.23
阴沟肠杆菌	7	1.23
产气肠杆菌	6	1.06
粘质沙雷菌	5	0.88
其他	22	3.88
革兰阳性球菌	291	51.32
人葡萄球菌	63	11.11
表皮葡萄球菌	61	10.76
金黄色葡萄球菌	32	5.64
头状葡萄球菌	28	4.94
屎肠球菌	26	4.59
溶血葡萄球菌	18	3.17
粪肠球菌	12	2.12
科氏葡萄球菌	6	1.06
其他	45	7.94
真菌	14	2.47
合计	567	100.00

2. 不同科室病原菌分布情况:病原菌数量前 5 位的科室依次为 ICU、急诊科(含监护病房)、消化内科、心胸外科(含监护病房)和老年科。见表 2。

3. 主要病原菌的耐药性分析:血培养革兰阴性菌主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌,其在各科室分布情况见表 3。大肠埃希菌中产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)菌株 91 株,检出率为 92.9%(91/98);肺炎克雷伯菌中产 ESBLs 菌株 39 株,检出率为

表 2 不同科室病原菌分布情况

科室	株数	构成比(%)
ICU	135	23.81
急诊科(含监护病房)	63	11.11
消化内科	53	9.35
心胸外科(含监护病房)	46	8.11
老年科	41	7.23
普通外科(含监护病房)	33	5.82
感染科	23	4.05
神经外科(含监护病房)	21	3.70
血液内科	15	2.65
肿瘤科	15	2.65
其他科室	122	21.52
合计	567	100.00

45.3%(39/86);鲍曼不动杆菌为泛耐药菌株,仅对多粘菌素 B、替加环素耐药率较低。见表 4。血培养革兰阳性病原菌主要为人葡萄球菌、表皮葡萄球菌、金黄色

表 3 主要革兰阴性菌的科室分布情况(株)

科室	大肠埃希菌	肺炎克雷白菌	鲍曼不动杆菌
ICU	11	20	13
急诊科(含监护病房)	24	10	0
消化内科	19	6	0
心胸外科(含监护病房)	2	13	3
老年科	3	5	1
普通外科(含监护病房)	10	8	1
感染科	1	1	0
神经外科(含监护病房)	1	7	2
血液内科	2	0	0
肿瘤科	6	0	0
其他科室	19	15	0
合计	98	86	20

表 4 主要革兰阴性杆菌的耐药性分析(%)

抗生素	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌		鲍曼不动杆菌	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
氨苄西林	86.7	12.2	-	-	-	-
头孢哌酮/舒巴坦	8.3	72.9	54.3	39.5	63.2	21.1
氨苄西林/舒巴坦	66.3	23.5	70.9	27.9	75.0	20.0
哌拉西林/他唑巴坦	4.1	87.8	57.0	41.9	80.0	20.0
头孢他啶	34.7	64.3	59.3	38.4	80.0	20.0
头孢曲松	66.3	33.7	65.1	34.9	80.0	5.0
头孢吡肟	27.6	62.2	57.0	41.9	80.0	20.0
头孢替坦	4.1	93.9	50.6	49.4	-	-
氨曲南	51.0	49.0	60.5	39.5	-	-
厄他培南	0	100.0	9.5	90.5	-	-
亚胺培南	2.0	98.0	53.5	46.5	80.0	20.0
阿米卡星	3.1	96.9	41.9	58.1	70.0	30.0
庆大霉素	35.7	63.3	50.0	46.5	68.4	26.3
妥布霉素	15.3	64.3	47.7	48.8	68.4	31.6
环丙沙星	70.4	23.5	69.8	26.7	80.0	20.0
左旋氧氟沙星	60.2	11.2	61.6	25.6	80.0	20.0
复方新诺明	55.1	44.9	50.0	47.7	80.0	20.0
多粘菌素 B	-	-	4.0	96.0	0	100.0
替加环素	-	-	2.1	21.3	6.2	18.8

色葡萄球菌、头状葡萄球菌和屎肠球菌,其在各科室分布情况见表 5。在金黄色葡萄球菌中,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的检出率为 28.1% (9/32),而甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)的检出率则高达 73.5% (129/176)。见表 6。

表 5 主要革兰阳性菌的科室分布情况(株)

科室	人葡萄球菌	表皮葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	头状葡萄球菌	屎肠球菌
ICU	14	23	9	16	9
急诊科 (含监护病房)	7	4	2	4	3
消化内科	3	0	0	1	3
心胸外科 (含监护病房)	6	8	1	0	0
老年科	8	5	4	4	1
普通外科 (含监护病房)	2	2	0	0	4
感染科	3	5	2	0	1
神经外科 (含监护病房)	1	6	0	2	2
血液内科	6	1	1	0	0
肿瘤科	0	2	1	0	0
其他科室	14	5	12	1	3
合计	63	61	32	28	26

讨 论

我国于 2001 年已进入老龄化社会,目前,我国老年人口占总人口的 17.17%,数量达 2.48 亿。老年人是最脆弱的住院人群之一,也是最迅速增长的患者群体之一。据统计,超过 50% 的 BSI 发生在 65 岁及以上人群中,老年 BSI 患者 30 天死亡率达 11% ~ 50%^[3]。老年患者由于生理防御机能下降(如皮肤变薄、支气管黏膜萎缩,纤毛运动减退;牙齿松动、脱落,各种消化

酶分泌减少,胃肠蠕动减退;排尿困难、尿滞留等)增加细菌定植风险^[4]。机体免疫功能老化(如胸腺萎缩和免疫细胞数量下降)导致免疫细胞吞噬和清除病原菌功能降低^[5]。另外,多种慢性疾病共存^[6]、长期卧床、使用广谱抗菌药物、化疗及各种侵入性操作的广泛使用,也使 BSI 的发病率和病死率明显增加。Honda 等^[7]报道,约 1/3 的老年 BSI 患者存在不适当的经验性抗菌治疗,严重的 BSI 会导致患者死亡,因此早期充分的经验性抗菌药物治疗在老年 BSI 患者中尤为重要。

血培养是 BSI 病因学诊断的重要方法^[8]。本研究结果显示,我院老年 BSI 患者血培养阳性病原菌主要分布在 ICU、急诊科、消化内科、心胸外科、老年科等科室。ICU 和急诊科患者病情严重,合并多种并发症,存在各种插管及侵入性操作,故各种病原菌均有感染且数量众多。消化内科老年患者因为消化道疾病及营养不良,肠道黏膜水肿、淤血,肠壁通透性增加引发细菌易位,以革兰阴性杆菌(尤其是大肠埃希菌)多见。老年科患者年龄偏大,长期住院卧床,多病共存,广谱抗菌素反复使用,使得医院获得性 BSI 的发病率明显增加。另外,我院心胸外科力量较强,床位多,还配置术后监护病房,心胸外科老年 BSI 患者病原菌主要来源于口腔及呼吸道定植菌,以肺炎克雷伯菌、人葡萄球菌、表皮葡萄球菌多见。

我院老年 BSI 患者感染的病原菌中,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌最为常见,与既往报道结果基本符合^[9]。Daga 等^[10]报道,大肠埃希菌 BSI 有 33.3% 的死亡率,且年龄为 60 ~ 75 岁和腹腔来源的菌血症为大肠埃希菌 BSI 感染严重程度的危险因素。ESBLs 是水解 3 代头孢菌素最常见的酶。在我院检出的大肠埃希菌中,ESBLs 阳性率为 92.8%,对头孢菌素耐药率很高(27.6%

表 6 主要革兰阳性球菌的耐药性分析(%)

抗生素	人葡萄球菌		表皮葡萄球菌		金黄色葡萄球菌		头状葡萄球菌		屎肠球菌	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
青霉素 G	97.0	3.0	98.6	1.4	100.0	0	97.1	2.9	96.4	3.6
苯唑西林	70.8	29.2	94.2	5.8	56.2	43.8	85.3	14.7	92.9	7.1
庆大霉素	0	94.0	26.1	68.1	6.2	78.1	32.4	47.1	28.6	71.4
利福平	3.0	97.0	11.6	88.4	0	96.9	0	97.1	-	-
环丙沙星	61.2	35.8	60.9	30.4	53.1	46.9	67.6	32.4	96.3	3.7
左旋氧氟沙星	64.2	35.8	66.7	29.0	50.0	50.0	67.6	32.4	95.7	4.3
莫西沙星	58.2	35.8	39.1	33.3	46.9	50.0	41.2	32.4	-	-
复方新诺明	58.2	41.8	61.4	38.6	0	100.0	11.8	88.2	-	-
克林霉素	17.7	80.6	31.3	67.2	24.1	75.9	36.4	60.6	-	-
红霉素	89.6	10.4	72.5	24.6	56.2	40.6	64.7	32.4	70.4	11.1
利奈唑胺	0	100.0	0	100.0	0	100.0	15.2	81.8	0	100.0
万古霉素	0	100.0	0	100.0	0	100.0	0	100.0	0	100.0
奎奴普汀/达福普汀	0	100.0	0	100.0	0	100.0	0	89.5	0	100.0
四环素	28.4	70.1	10.0	88.6	40.6	56.2	11.8	88.2	25.9	74.1
替加环素	0	100.0	0	100.0	0	100.0	0	100.0	0	100.0

~66.3%) ;对复方新诺明、左氧氟沙星、环丙沙星耐药(耐药率为 55.1%~70.4%) ;对 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦较敏感;对碳青霉烯类抗生素高度敏感。其次是肺炎克雷伯菌,ESBLs 阳性率为 45.3%,整体耐药水平高于大肠埃希菌,仅对碳青霉烯类抗生素、多粘菌素 B、替加环素敏感。所以,临床应高度注意这类细菌产 ESBLs 所导致的多重耐药,重症患者的抢先治疗首选碳青霉烯类抗生素^[11]。值得注意的是,本研究中肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率为 53.5%,对厄他培南的耐药率为 9.5%,分析原因可能为亚胺培南较厄他培南在我院临床广泛应用多年,已出现耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染问题,值得关注。

我院老年 BSI 常见的革兰阳性球菌为人葡萄球菌、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌。凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)成为院内老年 BSI 致病菌呈明显上升趋势。CNS 是存在于健康人皮肤、口腔及肠道的正常菌群。老年患者几乎都有严重的基础疾病,广谱抗生素及免疫抑制剂的应用、住院期间各种插管和静脉置管等侵入性操作使 CNS 有机会进入机体引起感染。检出的主要革兰阳性球菌病原菌对青霉素、苯唑西林、复方磺胺甲噁唑、环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星均高度耐药,但未检出利奈唑胺、万古霉素、奎奴普丁、替加环素耐药菌株。故临床上可以选用利奈唑胺、万古霉素、奎奴普丁、替加环素治疗,指南也将糖肽类药物万古霉素作为治疗侵袭性 MRSA 感染的首选药物^[12]。但是万古霉素有明显肾毒性及耳毒性,尤其是肾毒性,在老年患者中使用时需格外谨慎,需根据肾功能调整用药剂量,且密切关注血药浓度。利奈唑胺因在肺脏等组织中浓度较高,血中浓度较低,故不作为 BSI 治疗的推荐药物。我们在老年科革兰阳性菌 BSI 的临床治疗中应用替考拉林疗效确切,且不良反应较小,值得推荐。国外也有研究结果显示,在治疗持续性 MRSA 菌血症的老年住院患者时,替考拉宁与万古霉素同样有效,但替考拉宁的肾毒性较小^[13]。

鲍曼不动杆菌也是我院老年 BSI 的主要致病菌。检出的鲍曼不动杆菌为泛耐药菌株,仅对多粘菌素 B、替加环素耐药率较低。其耐药机制复杂,包括:(1)鲍曼不动杆菌可通过染色体突变或质粒介导产生 β -内酰胺酶和苯唑西林酶(OXAs),对头孢菌素和碳青霉烯类抗生素耐药。(2)鲍曼不动杆菌分泌各种糖苷类修饰酶使药物结构钝化,对氨基糖苷类药物耐药。另外,鲍曼不动杆菌还可通过作用靶位的改变和药物外排泵功能对四环素、利福平、喹诺酮等耐药^[14]。近年来临床

医生多采用两种或两种以上的抗生素联合抗鲍曼不动杆菌治疗 BSI。最近一项 Meta 分析综合比较了多重耐药和泛耐药鲍曼不动杆菌感染各种治疗方案的有效性和安全性,结论推荐采用粘菌素联合舒巴坦组合作为鲍曼不动杆菌 BSI 的治疗方案^[15]。

总而言之,我院老年患者 BSI 的病原菌种类较多,分布科室较广,且耐药菌株检出率较高。临床医师应结合病原菌的耐药特征及老年患者体质特点,合理选择抗菌药物及治疗剂量,以提高治愈率。

参 考 文 献

- [1] 张丹,郑锐.前言-关注老年血流感染诊治进展[J].实用老年医学,2019,33(3):209-210.
- [2] Leibovici-Weissman Y, Tau N, Yahav D. Bloodstream infections in the elderly: what is the real goal? [J] Aging Clin Exp Res, 2021, 33(4): 1101-1112.
- [3] Yahav D, Eliakim-Raz N, Leibovici L, et al. Bloodstream infections in older patients[J]. Virulence, 2016, 7(3): 341-352.
- [4] Liang SY. Sepsis and Other Infectious Disease Emergencies in the Elderly[J]. Emerg Med Clin North Am, 2016, 34(3): 501-522.
- [5] Reunes S, Rombaut V, Vogelaers D, et al. Risk factors and mortality for nosocomial bloodstream infections in elderly patients[J]. Eur J Intern Med, 2011, 22(5): e39-e44.
- [6] Poolman JT, Anderson AS. Escherichia coli and Staphylococcus aureus: leading bacterial pathogens of healthcare associated infections and bacteremia in older-age populations[J]. Expert Rev Vaccines, 2018, 17(7): 607-618.
- [7] Honda H, Higuchi N, Shintani K, et al. Inadequate empiric antimicrobial therapy and mortality in geriatric patients with bloodstream infection: A target for antimicrobial stewardship[J]. J Infect Chemother, 2018, 24(10): 807-811.
- [8] Bae M, Kim HI, Park JH, et al. Improvement of blood culture contamination rate, blood volume, and true positive rate after introducing a dedicated phlebotomy team[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(2): 325-330.
- [9] 夏雨,张兵.7781例疑似血流感染患者的血培养标本病原菌分布及药敏结果分析[J].山东医药,2020,60(3):82-85.
- [10] Daga AP, Koga VL, Soncini JGM, et al. Escherichia coli bloodstream infections in patients at a university hospital: virulence factors and clinical characteristics[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 191.
- [11] Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with E coli or klebsiella pneumoniae bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 320(10): 984-994.
- [12] Catherine L, Arnold B, Sara EC, et al. Clinical Practice Guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18-e55.
- [13] Lin SH, Lai CC, Tan CK, et al. Comparative efficacy of vancomycin and teicoplanin in the treatment of hospitalised elderly patients with persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus(MRSA) bacteraemia[J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 37(2): 179-181.
- [14] 刘秋萍,徐凌.鲍曼不动杆菌耐药机制的研究进展[J].中国抗生素杂志,2018,43(10):1179-1187.
- [15] Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, et al. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR Acinetobacter baumannii infections: a systematic review and network meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(1): 22-32.

(收稿日期:2020-10-16)

(本文编辑:周三凤)