

• 医院药学 •

2015—2019年天津医科大学肿瘤医院恶性肿瘤患者血流感染病原菌分布及耐药性分析

韩建庚¹, 王欣¹, 李峥², 张洁^{1*}

1. 天津医科大学肿瘤医院、国家肿瘤临床医学研究中心、天津市“肿瘤防治”重点实验室、天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 药学部, 天津 300060
2. 天津医科大学肿瘤医院、国家肿瘤临床医学研究中心、天津市“肿瘤防治”重点实验室、天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 检验科, 天津 300060

摘要: **目的** 探讨天津医科大学肿瘤医院恶性肿瘤患者血流感染病原菌分布及耐药情况, 为临床合理用药提供理论依据。**方法** 对2015—2019年天津医科大学肿瘤医院血培养结果进行回顾性分析。**结果** 2015年1月—2019年12月天津医科大学肿瘤医院经血培养分离出菌株1 471株, 在科室分布方面, 肝胆胰肿瘤科、胃肠肿瘤科、血液肿瘤科占比均超过10%; 在病原菌分布方面, 革兰阴性菌占67.7%; 革兰阳性菌占28.1%; 真菌占4.1%。革兰阴性菌以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌为主; 革兰阳性菌中, 以金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌、屎肠球菌为主; 在耐药性方面, 碳青霉烯类、哌拉西林他唑巴坦、氟喹诺酮类、阿米卡星对主要肠杆菌科细菌保持良好的敏感性。葡萄球菌属中, 表皮葡萄球菌中甲氧西林耐药菌株检出率高于金黄色葡萄球菌, 表皮葡萄球菌整体耐药率高于金黄色葡萄球菌。肠球菌属中, 屎肠球菌的整体耐药率高于粪肠球菌。**结论** 天津医科大学肿瘤医院肿瘤患者血流感染的病原菌以革兰阴性菌为主, 与其他肿瘤医院报道一致。耐药率低于2019年CHINET三甲医院细菌耐药监测数据。

关键词: 恶性肿瘤; 血流感染; 病原菌; 耐药性

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)04-0812-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.037

Distribution and drug resistance of pathogens causing bloodstream infections in patients with malignant tumors in Cancer Hospital of Tianjin Medical University from 2015 to 2019

HAN Jian-geng¹, WANG Xin¹, LI Zheng², ZHANG Jie¹

1. Department of Pharmacy, Cancer Hospital of Tianjin Medical University, National Cancer Clinical Research Center, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment, Tianjin Cancer Clinical Medical Research Center, Tianjin 300060, China
2. Clinical Laboratory, Cancer Hospital of Tianjin Medical University, National Cancer Clinical Research Center, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment, Tianjin Cancer Clinical Medical Research Center, Tianjin 300060, China

Abstract: **Objective** To investigate the distribution and drug resistance of pathogens causing bloodstream infections in patients with malignant tumor in Cancer Hospital of Tianjin Medical University, and to provide theoretical basis for clinical rational drug use.

Methods The blood culture results of Cancer Hospital of Tianjin Medical University from 2015 to 2019 were retrospectively analyzed. **Results** From January 2015 to December 2019, 1 471 strains of bacteria were isolated by blood culture in Cancer Hospital of Tianjin Medical University. In terms of department distribution, hepatobiliary and pancreatic oncology, gastrointestinal oncology, and hematology oncology accounted for more than 10%. In terms of pathogen distribution, gram-negative bacteria accounted for 67.7%, gram-positive bacteria 28.1%, and fungi 4.1%. Gram negative bacteria were mainly *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae*; gram positive bacteria were mainly *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus*

收稿日期: 2021-01-20

基金项目: 国家自然科学基金项目资助项目 (81703454)

作者简介: 韩建庚, 本科, 主管药师, 主要从事合理用药研究。E-mail: hanjiangeng@163.com

*通信作者: 张洁 (1971—), 女, 主任药师, 主要从事合理用药研究。E-mail: zhangjie@medmail.com.cn

faecalis and *Enterococcus faecium*. In terms of drug resistance, carbapenems, piperacillin tazobactam, fluoroquinolones and amikacin maintained good sensitivity to the main *Enterobacteriaceae*. Among *Staphylococcus*, the detection rate of methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* was higher than that of *Staphylococcus aureus*, and the overall resistance rate of *Staphylococcus epidermidis* was higher than that of *Staphylococcus aureus*. The overall resistance rate of *Enterococcus faecium* was higher than that of *Enterococcus faecalis*. **Conclusion** Gram negative bacteria are the main pathogens of bloodstream infection in cancer patients in Cancer Hospital of Tianjin Medical University, which is consistent with other cancer hospitals. The drug resistance rate was lower than the monitoring data of bacterial resistance in the top three hospitals of China in 2019.

Key words: malignant tumor; bloodstream infection; pathogens; resistance

血流感染是指病原菌侵入血流所引起的严重的全身性感染性疾病, 可导致严重的脓毒血症和脓毒性休克, 危及患者生命^[1], 血流感染在恶性肿瘤患者中具有较高的发病率及病死率, 严重影响患者生存质量及预后^[2]。合理的早期经验性治疗能改善血流感染预后, 而经验性治疗需要参考本医院血流感染病原菌的分布及耐药特点, 因此本研究对天津医科大学肿瘤医院 2015 年 1 月—2019 年 12 月血培养病原菌的分布及耐药特点进行分析, 旨在为临床合理地开展抗感染治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

菌株来自天津医科大学肿瘤医院 2015 年 1 月—2019 年 12 月住院患者送检的血培养阳性标本, 剔除相同患者检出的相同菌株。

1.2 方法

血培养采用 Bactec FX400、Bactec 9120、Bactec 9050 型全自动血培养仪及配套的血培养瓶 (美国 BD 公司); 采用 VITEK 2-Compact 全自动鉴定及药敏分析仪 (法国生物梅里埃公司) 对细菌进行鉴定和药敏试验。真菌鉴定采用 VITEK 2-Compact 系统, 药敏试验采用 ATB FUNGUS 试剂盒。培养基为天津金章科技发展有限公司产品。

1.3 结果判断

采用临床和实验室标准协会 (CLSI) M100-S23、CLSI M27-A3 对结果进行判定。

1.4 质控菌株

质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853、阴沟肠杆菌 ATCC 700323、金黄色葡萄球菌 ATCC 29213、粪肠球菌 ATCC 29212、肺炎链球菌 ATCC 49619、白色念珠菌 ATCC 14053 和克柔念珠菌 ATCC 6258。

1.5 统计学分析

采用 Whonet 5.6 统计软件对数据进行分析处理。

2 结果

2.1 病原菌在科室间的分布

2015 年 1 月—2019 年 12 月血培养共分离出病原菌 1 471 株, 分布于各临床科室, 其中肝胆胰脾肿瘤科、胃肠肿瘤科、血液肿瘤科占比均超过 10%, 见表 1。

2.2 病原菌分布

分离菌株中, 革兰阴性菌 996 株, 占比 67.8%, 主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌; 革兰阳性菌 414 株, 占比 28.1%, 主要为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌和屎肠球菌; 真菌 61 株, 占比 4.1%, 主要为白色念珠菌, 见表 2。

2.3 主要革兰阴性菌耐药情况

大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌对阿米卡星、厄他培南、美罗培南、亚胺培南西司他丁的耐药率均低于 10%, 对氨苄西林的耐药率均高于 75%, 见表 3。

2.4 主要革兰阳性菌耐药情况

金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺、利福平耐药率低于 10%, 表皮葡萄球菌对苯唑西林、红霉素耐药率高于 75%, 见表 4。

粪肠球菌对氨苄西林、万古霉素、利奈唑胺耐药率低于 10%, 对红霉素耐药率高于 75%; 屎肠球

表 1 病原菌在科室间的分布

Table 1 Distribution of pathogens in different departments

科室	n/株	占比/%
肝胆胰脾肿瘤科	574	39.0
胃肠肿瘤科	234	15.9
血液肿瘤科	176	12.0
泌尿妇科肿瘤科	140	9.5
淋巴肿瘤科	88	6.0
乳腺肿瘤科	87	5.9
胸部肿瘤科	60	4.0
脑系肿瘤科	58	3.9
骨肿瘤科	40	2.7
甲状腺颌面肿瘤科	14	1.0
合计	1 471	100.0

表 2 病原菌分布

Table 2 Distribution of pathogenic bacteria

病原菌	n/株	占比/%
革兰阴性菌	996	67.8
大肠埃希菌	482	32.8
肺炎克雷伯菌	218	14.8
阴沟肠杆菌	61	4.2
其他	235	16.0
革兰阳性菌	414	28.1
金黄色葡萄球菌	98	6.7
表皮葡萄球菌	80	5.4
屎肠球菌	48	3.3
粪肠球菌	37	2.5
其他	151	10.3
真菌	61	4.1
白色念珠菌	38	2.6
其他	23	1.5
合计	1 471	100.0

菌对万古霉素、利奈唑胺耐药率为 0%，对红霉素、左氧氟沙星耐药率高于 75%，见表 5。

3 讨论

3.1 病原菌在科室间的分布

本研究对天津医科大学肿瘤医院 2015 年 1 月—2019 年 12 月血培养结果进行回顾性统计研究，研究结果显示本院血培养病原菌主要来源于肝胆胰腺肿瘤科、胃肠肿瘤科、血液肿瘤科等，提示肝胆、胰腺、胃肠血液恶性肿瘤患者更易发生血流感染。上述几类疾病的患者由于化疗所需时程较长，临床通常采取外周中心静脉置管（PICC）进行给药，多次反复的侵入性操作，损害了皮肤黏膜保护屏障，加上无菌技术的不成熟，肿瘤患者存在粒细胞缺乏等免疫力低下状态，导致细菌入血引发血流感染^[3]。因此需要加强对上述人群 PICC 的监护管理，及时纠正因肿瘤和化疗导致的粒细胞缺乏等免疫力低下状态。

表 3 主要革兰阴性菌耐药情况

Table 3 Drug resistance of main gram negative bacteria

抗菌药	大肠埃希菌 (n=482)		肺炎克雷伯菌 (n=218)		阴沟肠杆菌 (n=61)	
	n/株	耐药率/%	n/株	耐药率/%	n/株	耐药率/%
阿米卡星	8	1.7	1	0.5	0	0.0
厄他培南	5	1.0	1	0.5	0	0.0
氨苄西林	393	81.5	213	97.7	58	95.0
氨曲南	147	30.5	16	7.3	14	23.0
复方新诺明	221	45.9	42	19.3	9	14.4
环丙沙星	252	52.3	24	11.0	3	5.0
美罗培南	4	0.8	1	0.5	0	0.0
哌拉西林/他唑巴坦	56	11.6	15	6.9	6	9.8
庆大霉素	199	41.3	16	7.3	0	0.0
头孢吡肟	198	41.1	4	1.8	0	0.0
头孢他啶	113	23.4	15	6.9	7	11.5
头孢替坦	15	3.1	3	1.4	15	24.6
亚胺培南西司他丁	4	0.8	0	0.0	0	0.0
左氧氟沙星	253	52.7	22	10.1	3	5.0
头孢呋辛	254	52.6	44	20.2	31	50.8
诺氟沙星	223	46.3	31	14.2	0	0.0

3.2 病原菌分布

经对本院 2015 年 1 月—2019 年 12 月血培养数据分析，引起血流感染的首要致病菌为革兰阴性菌，以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌为主；引起血流感染的第二位致病菌为革兰阳性菌，以金黄色葡萄球菌、

表皮葡萄球菌、屎肠球菌、粪肠球菌为主。该结果与国内多家肿瘤专科医院报道一致^[4-6]。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌在人体多部位广泛定植，由于肿瘤患者经常同时伴有粒细胞缺乏、低蛋白血症等低免疫状态，在经过手术或其他侵入性诊疗操作后有

表4 主要葡萄球菌耐药情况

Table 4 Resistance rates of main part of *Staphylococcus* strains to antimicrobial agents

抗菌药	金黄色葡萄球菌 (n=98)		表皮葡萄球菌 (n=80)	
	n/株	耐药率/%	n/株	耐药率/%
苯唑西林	13	13.3	72	90.0
万古霉素	0	0.0	0	0.0
庆大霉素	23	23.5	20	25.0
红霉素	54	55.1	70	87.5
四环素	11	11.2	17	21.3
环丙沙星	14	14.3	52	65.0
左氧氟沙星	18	18.4	52	65.0
莫西沙星	18	18.4	53	66.3
克林霉素	31	31.6	28	35.0
利福平	0	0	7	8.8
利奈唑胺	0	0	0	0

表5 主要肠球菌耐药情况

Table 5 Resistance rates of main part of enterococcus strains to antimicrobial agents

抗菌药	粪肠球菌 (n=48)		屎肠球菌 (n=37)	
	n/株	耐药率/%	n/株	耐药率/%
氨苄西林	1	2.1	34	91.9
红霉素	37	77.1	35	94.6
环丙沙星	8	16.7	27	73.0
四环素	25	52.1	27	73.0
万古霉素	0	0.0	0	0
左氧氟沙星	7	14.6	37	100.0
利奈唑胺	0	0.0	0	0

可能发生细菌移位造成血流感染；表皮葡萄球菌多定植于皮肤表面，培养结果有可能出现假阳性，提示临床应结合报警时间、患者临床症状及其他监测指标，正确研读血流培养报告结果^[7]，同时采取双侧双瓶法留取血培养标本，降低血培养的假阳性率。

3.3 主要病原菌耐药情况

本研究结果显示碳青霉烯类、哌拉西林他唑巴坦、阿米卡星、头孢替坦对大肠埃希菌保持着良好的体外活性。对于大肠埃希菌引起的血流感染，可以选择哌拉西林他唑巴坦和头孢替坦进行治疗，并将美罗培南、亚胺培南西司他丁等碳青霉烯类抗菌药作为最后一道防线，仅在多重耐药的重症感染时应用，如此对于延缓细菌耐药有重大意义。氟喹诺酮类、阿米卡星、碳青霉烯类、哌拉西林他唑巴坦、

头孢吡肟、头孢替坦对肺炎克雷伯菌保持着良好的体外活性。但应用氟喹诺酮类药物可能会发生严重的、致残性的和潜在持续性不良反应，联用糖皮质激素将增加这些风险的发生^[8]，而糖皮质激素有助于改善肿瘤患者不良症状^[9]，是肿瘤治疗中的常用药物。因此，虽然氟喹诺酮类药物对肺炎克雷伯菌敏感性高，但仍然不宜作为一线用药。CHINET 三级医院细菌耐药监测数据提示，2015—2019 年我国分离肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率呈持续上升趋势^[10]，故在肺炎克雷伯菌的治疗上尽量减少不必要的碳青霉烯类药物暴露。对于肺炎克雷伯菌的治疗，不仅要关注有效性、安全性，还需要考虑药物暴露对细菌耐药的影响。

本研究结果显示表皮葡萄球菌整体耐药率高于金黄色葡萄球菌，分析其原因可能与表皮葡萄球菌滋生于表浅组织器官表面或表皮，促使其与抗菌药物具有较多接触机会，易产生耐药性^[11]。

本院肿瘤患者血培养分离菌构成与其他肿瘤医院相似，耐药率低于 2019 年 CHINE 三级医院细菌耐药监测数据^[10]，但耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的检出也给本院敲响警钟，血流感染虽然死亡率高，但亦不可过度应用高级别抗菌药，应加强医院病原菌构成及耐药的监测，才能有的放矢的选择合适的药物，减少不必要的抗菌药应用，从而减少耐药株的产生。本研究尚存在一定的局限性，仅完成了分离率高的病原菌的分布及耐药分析，待今后继续完善补充研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 易辉, 郑权. 2017—2018 年成都市温江区人民医院血流感染病原菌的分布及耐药性分析 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(9): 2849-2852.
- [2] Quiles Mi G, Menezes L C, Bauab K C, et al. Diagnosis of bacteremia in pediatric oncologic patients by in-house real-time PCR [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2015, doi: 10.1186/s12879-015-1033-6.
- [3] 陶凤英, 李革, 赵日敏. 化疗患者经外周中心静脉置管引起血流感染的分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(7): 1671-1672, 1683.
- [4] 张环, 樊璠, 毛彩萍. 2016—2019 年某肿瘤医院血培养病原菌分布及耐药性分析 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2020, 41(4): 312-315.
- [5] 倪苏娇, 宋晓玉, 胥萍瑶. 2012—2016 年四川省肿瘤医

- 院肿瘤患者血流感染病原菌种属分布及耐药性分析 [J]. 疾病监测, 2018, 33(12): 1058-1062.
- [6] 张树敬, 张菁, 凌云, 等. 恶性肿瘤患者血培养分离菌的分布及耐药性 [J]. 医药导报, 2017, 36(6): 683-686.
- [7] 赵宝泉. 2017—2018 年天津市宝坻区人民医院血流感染病原菌分布及耐药性分析 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 3164-3168.
- [8] 国家药品不良反应监测中心. 药物警戒快讯 2019 年第 1 期(总第 189 期) [EB/OL]. (2019-01-23) [2019-04-10]http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_jj_kx/201901/t20190123_46670.html.
- [9] 齐艳姝, 齐艳春, 吴丹, 等. 恶性肿瘤合并糖尿病患者化疗应用糖皮质激素的安全性分析 [J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(9): 25-26.
- [10] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3): 233-243.
- [11] 毛镭巢, 肖盟, 王贺, 等. 全国多中心细菌耐药监测网中血流感染相关金黄色葡萄球菌的分子流行病学研究 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(2): 120-125.

[责任编辑 刘东博]