

• 临床检验研究论著 •

感染性心内膜炎血培养病原菌的分布及耐药性分析

陈中举, 李丽, 张蓓, 简翠, 田磊, 高随, 闫少珍, 孙自镛
(华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 湖北武汉 430030)

摘要:目的 对感染性心内膜炎患者血培养分离菌的分布及对常用抗菌药物的耐药性进行分析, 为临床合理选用抗菌药物提供依据。方法 采用 VITEK-2-Compact 系统鉴定细菌, 药敏试验采用纸片扩散法, 万古霉素对葡萄球菌的药敏试验采用 E-Test 方法, 数据分析应用 WHONET 5.6 软件。结果 共分离 141 株病原菌, 草绿色链球菌、凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌为最常见病原菌, 分别为 53 株、34 株和 18 株。草绿色链球菌对红霉素、克林霉素的耐药率均为 50%, 对青霉素、头孢曲松、头孢噻肟和左氧氟沙星的耐药率均低于 10%。凝固酶阴性葡萄球菌对青霉素类、头孢菌素类及红霉素的耐药率均大于 80%。金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率最高为 94.4%, 对左氧氟沙星和红霉素的耐药率分别为 27.8% 和 22.2%, 对其他抗菌药物的耐药率均小于 20%。耐甲氧西林的凝固酶阴性葡萄球菌和耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌的发生率分别为 85.3% 和 11.1%。结论 临床医生要密切关注分离菌的变迁及耐药性情况, 合理使用抗菌药物。

关键词: 心内膜炎, 细菌性; 链球菌, 草绿色; 葡萄球菌, 金黄色; 凝固酶; 抗药性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.16.008

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)16-1937-02

Pathogens distribution and drug resistance analysis in infective endocarditis

Chen Zhongju, Li Li, Zhang Bei, Jian Cui, Tian Lei, Gao Sui, Yan Shaozhen, Sun Ziyong

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong Science and Technology University, Wuhan, Hubei 430030, China)

Abstract: Objective To investigate the distribution and antibiotic resistance of pathogens in blood culture in infective endocarditis and give guidance of rational use of antibiotics in clinic. Methods Bacteria were identified by VITEK-2-Compact system. All of the isolates were tested by Kirby-Bauer susceptibility method. Vancomycin to Staphylococcus were tested by E-Test. The data were analyzed by Whonet 5.6. Results 141 strains of pathogenic bacteria were isolated. Streptococcus viridans ($n=53$), Coagulase negative Staphylococcus ($n=34$) and Staphylococcus aureus ($n=18$) were the three most common bacteria. Resistance rates of Streptococcus viridans to both of erythromycin and clindamycin were 50%. Resistance rates to penicillin, ceftriaxone, cefotaxime and levofloxacin were less than 10%. Resistance rates of coagulase negative Staphylococcus to penicillins, cephalosporins and erythromycin were more than 80%. Resistance rates of Staphylococcus aureus to penicillins was up to 94.4%, Which to levofloxacin and erythromycin were 27.8% and 22.2% respectively and to other drugs were less than 20%. The incidence of MRSA and MRCNS were 85.3% and 11.1% respectively. Conclusion Clinicians should pay close attention to the changes and resistance of pathogenic bacteria and use antibiotics rationally.

Key words: endocarditis, bacterial; Viridans streptococci; Staphylococcus aureus; coagulase; drug resistance

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)由于其危害比较严重,故准确的诊断及合理的抗菌药物使用方案对患者的治疗有很大的帮助,其中血培养检测病原菌是诊断 IE 的重要指标,本文对该医院 IE 患者的血培养病原谱进行总结并对主要病原菌进行耐药性分析,为临床治疗 IE 合理选择抗菌药物提供依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2007 年 1 月至 2011 年 12 月该院心内科确诊为感染性心内膜炎患者血培养分离菌株,剔除重复分离株。

1.2 菌株鉴定 分离株按《全国临床检验操作规程》进行操作,使用法国生物梅里埃公司 VITEK-2-Compact 全自动鉴定仪进行鉴定。

1.3 药敏试验 采用 Kirby-Bauer 法进行,万古霉素对葡萄球菌的药敏试验采用 E-Test 方法,药敏纸片及 MH 药敏琼脂均为英国 Oxoid 公司生产, E-Test 试验条为法国生物梅里埃公司产品。药敏结果判断根据美国临床实验室标准化研究所(CLSI) 2011 年标准判断^[1],质量控制以金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、粪肠球菌 ATCC29212,均购自美国典型菌种保藏中心(ATCC)。

1.4 统计学处理 使用 WHONET 5.6 进行耐药率的分析。

2 结果

2.1 病原菌的分布 共分离菌株 141 株,其中革兰阳性球菌 108 株(76.6%)、革兰阴性杆菌 26 株(18.4%)、真菌 7 株(5.0%)。革兰阳性球菌中草绿色链球菌 53 株(37.6%)、凝固酶阴性葡萄球菌 34 株(24.1%)、金黄色葡萄球菌 18 株(12.8%),革兰阴性杆菌中大肠埃希菌 13 株(9.2%)、铜绿假单胞菌 5 株(3.5%)、肠杆菌属 3 株(2.1%)、不动杆菌属 2 株(1.4%)、嗜麦芽窄食单胞菌 2 株(1.4%)和拟杆菌 1 株(0.7%),见表 1。

2.2 常见病原菌耐药率 3 种常见病原菌(草绿色链球菌、凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌)对各种抗菌药物的耐药率、中介率见表 2,因革兰阴性杆菌及真菌的数量较少,未作分析。3 种细菌对利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁的耐药率和中介率均为 0%;草绿色链球菌对红霉素、克林霉素的耐药率均为 50%;对青霉素、头孢曲松、头孢噻肟和左氧氟沙星的耐药率均低于 10%。凝固酶阴性葡萄球菌对利福平、庆大霉素、左氧氟沙星、磷霉素和克林霉素的耐药率分别为 6.1%、20.6%、38.2%、41.2% 和 45.5%,对青霉素类、头孢菌素类及红霉素

的耐药率均大于 80%。金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率最高为 94.4%，对左氧氟沙星和红霉素的耐药率分别为 27.8% 和 22.2%，对其他抗菌药物的耐药率均小于 20%。耐甲氧西林的凝固酶阴性葡萄球菌和耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌的发生率分别为 85.3% 和 11.1%。

表 1 感染性心内膜炎病原菌分布及构成比

菌种分布	数量(n)	构成比(%)
革兰阳性球菌	108	76.6
草绿色链球菌	53	37.6
凝固酶阴性葡萄球菌	34	24.1
金黄色葡萄球菌	18	12.8
肠球菌	3	2.1
革兰阴性杆菌	26	18.4
大肠埃希菌	13	9.2
铜绿假单胞菌	5	3.5
肠杆菌属	3	2.1
不动杆菌属	2	1.4
嗜麦芽窄食单胞菌	2	1.4
拟杆菌	1	0.7
真菌	7	5.0

表 2 感染性心内膜炎常见病原菌的耐药率与中介率(%)

抗菌药物	草绿色链球菌(n=53)		凝固酶阴性葡萄球菌(n=34)		金黄色葡萄球菌(n=18)	
	R	I	R	I	R	I
青霉素	6.5	12.4	94.1	0.0	94.4	0.0
苯唑西林	—	—	85.3	0.0	11.1	0.0
氨苄西林/舒巴坦	—	—	84.8	0.0	11.8	5.9
头孢唑啉	—	—	85.3	0.0	11.1	5.6
头孢呋辛	—	—	85.3	0.0	11.1	0.0
头孢曲松	5.0	7.0	—	—	—	—
头孢噻肟	2.0	7.8	—	—	—	—
庆大霉素	—	—	20.6	5.9	11.1	0.0
利福平	—	—	6.1	3.0	11.1	0.0
左氧氟沙星	3.9	0	38.2	2.9	27.8	0.0
复方新诺明	—	—	55.9	0.0	0.0	0.0
磷霉素	—	—	41.2	11.8	0.0	5.9
克林霉素	50.0	0.0	45.5	9.1	16.7	0.0
红霉素	50.0	3.8	88.2	0.0	22.2	0.0
利奈唑胺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
万古霉素*	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
替考拉宁	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

R: 耐药; I: 中介; *: 对葡萄球菌使用 E-Test 方法检测; —: 无数据。

3 讨 论

血培养有病原菌生长是诊断 IE 的主要标准之一, 近年来有文献报道 IE 病原菌种类发生了变化, 草绿色链球菌引起 IE 的比例有所下降, 葡萄球菌、真菌引起 IE 的比例有上升的趋

势^[1-2]。厌氧菌、布鲁氏菌等少见菌的报道有所增加^[3-4], 但国内外流行病学研究表明近 30 年 IE 的病原谱并没有实质变化, 病原菌仍以草绿色链球菌为主^[5-6], 本研究显示草绿色链球菌引起 IE 的比例为 37.6%, 仍然排在第一位, 革兰阳性球菌同样比革兰阴性杆菌与真菌引起 IE 的比例高, 这与国内外报道相符。另外, HACEK 菌群^[7](嗜血杆菌属、放线菌属、人心杆菌属、艾肯菌属、金氏杆菌属)易导致心内膜感染, 约占全部 IE 感染的 5%~10%, 是导致普通人群(非静脉药物滥用者)心内膜炎的常见原因之一, 这些微生物都是口咽部的正常菌群, 生长缓慢, 因为培养条件苛刻且鉴定较有难度, 故在 IE 患者血培养中较难分离, 报道例数较少。

本研究显示 IE 致病菌中, 草绿色链球菌对青霉素的耐药率处于较低的水平为 6.5%, 说明青霉素依然是治疗草绿色链球菌引起 IE 较为有效的抗菌药物, 但结果同时显示草绿色链球菌对青霉素的中介率为 12.4%, 这足以引起检验工作者的重视, 因近些年随着广谱抗菌药物的广泛应用, 革兰阳性球菌对青霉素类抗菌药物的耐药性不断增加。表 2 显示凝固酶阴性葡萄球菌对青霉素、头孢菌素类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、红霉素、克林霉素等抗菌药物的耐药率均高于金黄色葡萄球菌, 这与耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌的发生率(85.3%)远高于耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌的发生率(11.1%)有很大关系, 因葡萄球菌 mecA 基因介导的青霉素结合蛋白(PBP2a)的改变, 造成对 β-内酰胺类抗菌药物的耐药, 同时也增加了对氨基糖苷类、大环内酯类抗菌药物的耐药性^[8]。凝固酶阴性葡萄球菌与金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率均高于 94%, 说明使用青霉素治疗葡萄球菌引起的 IE 已不合适, 对于耐甲氧西林葡萄球菌引起的 IE 应首选万古霉素等糖肽类抗菌药物或联合用药。而对于甲氧西林敏感葡萄球菌引起的 IE, 可选用的抗菌药物相对较多^[9-10]。

对 IE 的抗菌经验治疗, 既要考虑临床类型、又要兼顾病原菌的种类及耐药性, 多采取联合用药、疗程一般大于 4 周, 并根据血培养分离的病原菌及药敏结果及时调整抗菌药物^[11]。本研究一定程度上反映了武汉地区 IE 的病原菌分布及药敏情况, 对指导本地区临床用药选择有一定参考价值, 应积极加强本地区 IE 病原菌及其耐药性的检测和监测工作, 为临床提供更有利的数据支持和依据。

参考文献

- [1] Hoen B. Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditis; an update[J]. Heart, 2006, 92(11): 1694-1770.
- [2] Winston LG, Bolger AF. Morden epidemiology, prophylaxis, and diagnosis and therapy for infective endocarditis [J]. Curr Cardiol Rep, 2006, 8(2): 102-108.
- [3] Al Dahouk S, Schneider T, Jansen A, et al. Brucella endocarditis in prosthetic valves[J]. Can J Cardiol, 2006, 22(11): 971-974.
- [4] Shanson D. New guidelines and the development of an international consensus on recommendations for the antibiotic prophylaxis of infective endocarditis[J]. Int Health, 2010, 2(4): 231-238.
- [5] 李庆, 陈学兵. 星座链球菌致感染性心内膜炎 1 例[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(4): 511-512.
- [6] Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population based study in Olmsted County, Minnesota[J]. JAMA, 2005, 293(24): 3022-3028.
- [7] Feder HM, Roberts JC, Salazar JC, et al. HACEK endocarditis in infants and children: two cases and a literature(下转第 1940 页)

关系,随肿瘤分期的加重,血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 及 CA125 标记物水平逐渐上升,具有正相关性其秩相关系数 r , 及相应 P 值见表 2。

表 1 不同癌症分期患者血清肿瘤标记物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

癌症分期	CEA ($\mu\text{g/L}$)	NSE ($\mu\text{g/L}$)	CYFRA21-1 ($\mu\text{g/L}$)	CA125 (IU/mL)
肺癌 II 期	15.2 \pm 3.5	17.1 \pm 5.5	8.8 \pm 3.5	55.4 \pm 6.3
肺癌 III 期	22.4 \pm 4.6*	28.1 \pm 9.1*	12.8 \pm 6.1*	61.4 \pm 8.1*
肺癌 IV 期	31.3 \pm 6.7**	51.1 \pm 9.9**	19.5 \pm 2.7**	81.5 \pm 6.9**

*:与肺癌 II 期比较, $P < 0.05$; **:与肺癌 III 期比较, $P < 0.05$ 。

表 2 不同肿瘤分期患者同肿瘤标记物水平的相关性分析

项目	CEA	NSE	CYFRA21-1	CA125
r	1.519	1.350	0.981	0.899
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

3 讨 论

肺癌是临床常见恶性肿瘤,根据世界卫生组织学会研究的数据显示,肺癌的病死率基本与心脑血管疾病相同^[5],也是各种恶性肿瘤致死率的首位,研究发现早期诊断肺癌可以降低其病死率,提高患者生存率。但临床一直致力于寻找一种非侵袭检查方法,发现肿瘤标志物是一种较为理想的诊断方法,在肿瘤发现早期,也许影像学检测并未发现,此时可能肿瘤标记物已经相对升高,所以肿瘤标记物灵敏度较高,是较为理想的诊断方式。它同血液的定量具有明显的相关趋势,更利于肿瘤的分期^[6]。

癌胚抗原(CEA)是一种酸性的糖蛋白,对肺腺癌的诊断率非常高,它是人类胚胎抗原的特异性决定簇,所以它常被作为肺腺癌主要的诊断物^[7]。神经特异性烯醇化酶(NSE)广泛存在于哺乳动物体内,它主要含有 2 个 γ 亚单位,是一种糖酵解酶,通常来自于神经元,也有少量来自于神经细胞,它被临床认定为是诊断小细胞肺癌的重要标记物。CYFRA21-1 是一类结构蛋白,通常存在于肿瘤细胞质中,当肿瘤细胞凋亡或其被释放于血清时,检查可发现其于血清的水平显著升高,肿瘤诊断的阳性率可以达到 76%^[8],所以常被作为诊断肺鳞癌的重要肿瘤标记物。CA125 是一类常见的糖类抗原,主要广泛存在于癌组织中,在近年肺癌的诊断中也备受关注。

肿瘤标记物对于肺癌的诊断、疗效的分析及预后都有相当大的作用。事实上 CEA 是 1965 年在结肠组织中被发现的^[9],它自发现以来已被广泛应用于诊断中。有学者发现 CEA 在肿瘤诊断的阳性率高达 60%,尤其于肺癌中更加明显,若肿瘤转移及复发均可以明显地检测出。所以在临床检测中较为常用。

但同时也有研究发现,CEA、NSE、CYFRA21-1 这 3 项指标来检测小细胞癌的治疗效果,及放疗前后的肿瘤标志物变化,在一项关于小细胞肺癌的调查研究中发现,22 例胸部放疗

的患者中 12 例癌症转移,但较化疗前比较肿瘤标记物水平明显下降,而另外 10 例肺癌脑转移的患者放疗前后肿瘤标记物水平并无明显改变。另外有学者研究发现,联合检测血清 CEA、CA125、VEGF 有助于评估患者放疗疗效^[10],对于观察患者病情动态具有相当重要的价值。对于脑转移的患者使用血清肿瘤标记物检测其放疗疗效较为少见,且肿瘤标记物的水平变化并不是很显著,其原因可能同血脑屏障具有一定的相关性,肿瘤标记物均为大分子的物质,只有在血脑屏障破坏后才可能释放入血液,所以不应当使用肿瘤标记物来评价肺癌患者的脑转移情况。

总之,以往肺癌的诊断多使用影像学或细胞学检验,有时也使用组织病理检查,但肿瘤发生早,如影像学或组织学检验并不能明显地发现其阳性结果,并且取材具有一定的难度,会使细胞学或组织病理学检查的敏感程度降低。综上所述,肺腺癌患者体内肿瘤标记物水平同患者分期具有显著正相关性,针对肺腺癌患者检查肿瘤标记物可以有助于鉴别肺癌的分期,可以作为肺癌诊断的辅助指标。

参考文献

- [1] 张国云,周春宇,刘晓岚,等.非小细胞肺癌放疗前后血清肿瘤标记物的改变及其临床意义[J].中国实验诊断学,2011,15(5):851-852.
- [2] 林蕊艳,张新,李晓辉,等.间质性肺疾病血清肿瘤标记物升高的临床意义[J].中国临床药理学杂志,2011,27(8):623-625.
- [3] 阎飞,段力,李兴华,等.不同分期肺癌患者肿瘤标记物检测的临床意义[J].现代中西医结合杂志,2011,20(15):1873-1874.
- [4] 李晓强,杜娟,褚笑眉,等.痰液基薄层细胞学技术与传统涂片方法诊断肺癌价值的比较研究[J].国际检验医学杂志,2011,32(21):2512-2513.
- [5] 石明,黄勇,赵书林,等.微流控芯片电泳免疫激光诱导荧光检测人血清中肿瘤标记物癌胚抗原 CEA[J].分析化学,2009,37(21):819.
- [6] 于琳,光晓燕,张瑞女,等.白细胞介素-6 作为肿瘤标记物在卵巢癌诊治中的意义[J].河北医学,2011,17(6):751-754.
- [7] 任开明,石文君.血清 CEA 水平与肺腺癌 TNM 分期、治疗方法及生存率的相关性分析[J].山东医药,2011,51(42):73-74.
- [8] 吴勤如,何凤屏,何惠玲,等.血清癌胚抗原、细胞角蛋白 19 片段、神经元特异性烯醇化酶联合检测对肺癌的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2009,30(7):627-629.
- [9] 邵文.血清肿瘤标记物联合检测对胃癌诊断的方案优化[J].中国社区医师(医学专业),2011,13(18):206-207.
- [10] 王志勇,祁飞,孙丽伟,等.肿瘤标记物联合检测对胃癌淋巴结转移的预测价值[J].中华消化内镜杂志,2010,27(11):595-597.

(收稿日期:2011-12-18)

(上接第 1938 页)

review[J]. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22(6): 557-562.

- [8] 蔡朝阳,马筱玲.青霉素结合蛋白与金黄色葡萄球菌耐药性关系研究[J].国际检验医学杂志,2006,27(4):361-363.
- [9] Katayama Y, Zhang HZ, Chambers HF. PBP 2a mutations producing very high level resistance to beta lactams[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(2): 453-459.

- [10] 门兴平,刘岚.小儿感染性心内膜炎的研究进展[J].国际检验医学杂志,2011,32(17):1981-1983.
- [11] 李鑫慧.感染性心内膜炎的临床 40 例抗生素治疗体会[J].中国现代药物,2011,5(6):129-130.

(收稿日期:2011-12-05)