

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20217770

· 论 著 ·

2016—2019 年河北省儿童血培养检出病原菌及其耐药性变迁

温海楠¹, 谢守军¹, 刘晓雷², 强翠欣³, 李志荣³, 孙倩², 魏宏莲², 张琳², 时东彦², 孙立红¹, 刘焱超¹, 杨靖³, 赵建宏^{2,3}

(1. 承德医学院附属医院检验科, 河北承德 067000; 2. 河北医科大学第二医院检验科, 河北石家庄 050000; 3. 河北省临床检验中心, 河北石家庄 050000)

[摘要] 目的 了解河北省细菌耐药监测网 74 所医院 2016—2019 年儿童患者血培养病原菌的分布及耐药性变迁。方法 应用 WHONET 软件回顾性分析 45 所三级医院、29 所二级医院儿童患者血培养病原菌分布及药敏特点; 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。结果 剔除重复菌株后, 2016—2019 年儿童住院患者血培养分离菌株共 7 591 株, 革兰阳性菌占 71.7%, 革兰阴性菌占 28.3%。在本研究定义的 4 个年龄段内, 金黄色葡萄球菌、嗜麦芽窄食单胞菌所占比率随年龄增加而增多。肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率为 7.8%~35.5%。4 年间, 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)检出率呈上升趋势(由 12.9% 上升至 30.1%), 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)检出率呈下降趋势(由 81.7% 下降至 75.2%)。结论 河北省儿童住院患者血培养病原菌以革兰阳性菌为主, 与成人血培养病原菌分布不同, 病原菌存在年龄分布差异, 临床经验性治疗儿童血流感染时应注意儿童血培养的特点。

[关键词] 血流感染; 儿童; 血培养; 病原菌; 耐药性

[中图分类号] R378

Change in isolation and antimicrobial resistance of pathogens from blood culture of children in Hebei Province from 2016 to 2019

WEN Hai-nan¹, XIE Shou-jun¹, LIU Xiao-lei², QIANG Cui-xin³, LI Zhi-rong³, SUN Qian², WEI Hong-lian², ZHANG Lin², SHI Dong-yan², SUN Li-hong¹, LIU Yan-chao¹, YANG Jing³, ZHAO Jian-hong^{2,3} (1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 3. Hebei Province Center for Clinical Laboratory, Shijiazhuang 050000, China)

[Abstract] **Objective** To understand the distribution and antimicrobial resistance changes of pathogens from blood culture of children in 74 hospitals of monitoring network of antimicrobial resistance of pathogen in Hebei Province from 2016 to 2019. **Methods** WHONET software was used to retrospectively analyze the distribution and antimicrobial susceptibility characteristics of pathogens from blood culture of children in 45 tertiary hospitals and 29 secondary hospitals. **Results** After eliminating repeated strains, a total of 7 591 strains were isolated from blood culture of hospitalized children from 2016 to 2019, Gram-positive bacteria and Gram-negative bacteria accounting for 71.7% and 28.3% respectively. In the four age groups defined in this study, the proportion of *Staphylococcus aureus* and *Stenotrophomonas maltophilia* increased with age. Resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to imipenem and meropenem were 7.8% - 35.5%. In the past 4 years, isolation rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) showed an upward trend (from 12.9% to 30.1%), isolation rate of methicillin-resistant coagulase

[收稿日期] 2021-01-10

[基金项目] 国家科技部科技基础资源调查项目(2019FY101204)

[作者简介] 温海楠(1987-), 女(满族), 河北省承德市人, 主管检验师, 主要从事临床微生物诊断及耐药机制研究。

[通信作者] 赵建宏 E-mail: zhaojh_2002@yahoo.com

negative staphylococcus (MRCNS) showed a downward trend (from 81.7% to 75.2%). **Conclusion** Gram-positive bacteria are the main pathogens of blood culture of hospitalized children in Hebei Province, distribution of pathogens is different from that of adult blood culture. Distribution of pathogens varied with age, attention should be paid to the characteristics of blood culture of children in clinical empirical treatment of blood stream infection in children.

[Key words] blood stream infection; child; blood culture; pathogen; antimicrobial resistance

血流感染是一种严重的全身感染性疾病,近年来在儿童中发病率上升,由 14/1 000 上升至 50/1 000^[1],且病情进展更为迅速,病死率高达 16%^[2]。血培养作为诊断血流感染的金标准,能够为血流感染提供准确的病原学及用药依据,但所需时间较长,及早、正确的诊断和最适宜的抗菌治疗是降低患者病死率、改善预后的关键。不同地区、不同人群血流感染病原菌分布及耐药性存在差异,定期分析总结本地区血流感染病原菌分布及药敏谱型能够为临床早期治疗提供依据,对不同时间段数据进行分析,了解病原菌及耐药性变化趋势能够为血流感染的预防、经验治疗及遏制细菌耐药提供方向。儿童身体机能、用药情况等与成人存在较大不同,掌握儿童血培养病原菌分布及耐药特征对于有效治疗至关重要。本研究对河北省近 4 年儿童血培养病原菌分布及耐药性变迁进行分析,为临床经验性治疗儿童血流感染提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 2016 年 1 月—2019 年 12 月河北省 74 所医院(包括 29 所二级医院、45 所三级医院)儿童患者血培养分离的病原菌及相关病历资料。将 14 岁及以下年龄人群分为 4 个年龄段,1~28 d(新生儿)、29 d~12 个月(婴儿)、~5 岁、~14 岁分别进行统计。剔除同一患者分离的重复菌株。

1.2 药敏试验及质量控制 按技术方案要求进行纸片扩散法,自动化仪器法遵循仪器使用说明书。药敏结果判读按照 2020 年美国临床实验室标准化协会(CLSI) M100 执行。

1.3 统计学方法 应用 WHONET 5.6 软件进行药敏分析,耐药率统计中仅含耐药菌株,不含中介菌株。应用统计软件 SPSS 19.0 进行数据分析,组间比较采用 R×C 卡方检验。样本量 < 40 或者有格子的期望

频数 < 1 时,采用 Fisher's 确切概率法。不同年份各病原菌检出率、耐药率变化趋势采用趋势卡方检验进行比较。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌分布 剔除重复菌株后,按门急诊、住院患者分别统计,2016—2019 年河北省门急诊儿童血培养仅分离病原菌 5 株,因数量过少,不再进行下一步统计分析。住院儿童血培养共分离病原菌 7 591 株,以革兰阳性菌多见,5 441 株,占 71.7%;革兰阴性菌 2 150 株,占 28.3%。嗜麦芽窄食单胞菌、鲍曼不动杆菌检出率有下降趋势(分别由 8.8% 下降至 1.3%,2.3% 下降至 0.9%),肺炎链球菌检出率增加(由 2.6% 升高至 6.6%),差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。见表 1。

2.2 不同年龄段儿童患者血培养前 8 位检出菌对 4 个年龄段的前 8 位病原菌进行统计分析。表皮葡萄球菌、人葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、肺炎链球菌、嗜麦芽窄食单胞菌在不同年龄段的构成比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);金黄色葡萄球菌、嗜麦芽窄食单胞菌所占比率随年龄增加而增多;不同年龄段的溶血葡萄球菌、大肠埃希菌所占比率比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.3 大肠埃希菌对抗菌药物的耐药性 大肠埃希菌对氨苄西林、哌拉西林、头孢呋辛、头孢曲松、复方磺胺甲噁唑的耐药率较高,均 > 45%;对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、阿米卡星的耐药率较低,均 < 10%,其中,大肠埃希菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率为 2.6%~7.0%。2016—2019 年,不同年份检出的大肠埃希菌对氨苄西林、哌拉西林、头孢呋辛、头孢吡肟的耐药率比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 1 2016—2019 年河北省儿童患者血培养病原菌分布[株(%)]

Table 1 Distribution of pathogens isolated from blood culture of children in Hebei Province, 2016 - 2019 (No. of isolates[%])

病原菌	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	χ^2 趋势	P
革兰阴性菌	820(34.5)	591(29.1)	367(24.3)	372(22.3)	32.053	<0.001
大肠埃希菌	156(6.6)	127(6.3)	92(6.1)	107(6.4)	0.082	0.775
肺炎克雷伯菌	98(4.1)	118(5.8)	91(6.0)	89(5.3)	3.673	0.055
铜绿假单胞菌	44(1.8)	46(2.3)	43(2.8)	28(1.7)	0.033	0.856
鲍曼不动杆菌	54(2.3)	30(1.5)	17(1.1)	15(0.9)	13.644	<0.001
嗜麦芽窄食单胞菌	209(8.8)	31(1.5)	11(0.7)	22(1.3)	174.349	<0.001
鲁氏不动杆菌	29(1.2)	15(0.7)	8(0.5)	9(0.5)	6.716	0.010
阴沟肠杆菌	28(1.2)	23(1.1)	20(1.3)	5(0.3)	5.346	0.021
沙门菌属	15(0.6)	13(0.6)	12(0.8)	9(0.5)	0.014	0.904
嗜水气单胞菌	9(0.4)	30(1.5)	3(0.2)	1(0.1)	/	/
脑膜炎奈瑟菌	6(0.3)	17(0.8)	4(0.3)	1(0.1)	/	/
其他革兰阴性菌	172(7.2)	141(6.9)	66(4.4)	86(5.2)	/	/
革兰阳性菌	1 557(65.5)	1 443(70.9)	1 145(75.7)	1 296(77.7)	30.068	<0.001
表皮葡萄球菌	650(27.3)	630(31.0)	438(29.0)	514(30.8)	3.950	0.047
金黄色葡萄球菌	199(8.4)	130(6.4)	138(9.1)	149(8.9)	1.289	0.176
人葡萄球菌	169(7.1)	145(7.1)	162(10.7)	151(9.1)	17.175	0.001
溶血葡萄球菌	164(6.9)	144(7.1)	95(6.3)	112(6.7)	0.259	0.611
屎肠球菌	65(2.7)	61(3.0)	34(2.2)	41(2.5)	0.828	0.363
肺炎链球菌	63(2.6)	58(2.9)	66(4.4)	110(6.6)	43.498	<0.001
松鼠葡萄球菌	37(1.6)	27(1.3)	12(0.8)	8(0.5)	12.369	<0.001
粪肠球菌	21(0.9)	36(1.8)	27(1.8)	19(1.1)	0.840	0.360
头状葡萄球菌	18(0.8)	19(0.9)	10(0.7)	18(1.1)	0.565	0.452
无乳链球菌	15(0.6)	27(1.3)	17(1.1)	26(1.6)	6.417	0.011
其他革兰阳性菌	156(6.6)	166(8.2)	146(9.7)	148(8.9)	/	/
合计	2 377(100.0)	2 034(100.0)	1 512(100.0)	1 668(100.0)	/	/

注:/表示未进行统计分析。

表 2 2016—2019 年河北省不同年龄段儿童患者血培养前 8 位检出菌及构成比

Table 2 Distribution and constituent ratios of the top 8 pathogens isolated from blood culture of children of different age groups in Hebei Province, 2016 - 2019

细菌名称	1~28 d		29 d~12 个月		~5 岁		~14 岁		χ^2	P
	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)		
表皮葡萄球菌	1 003	35.7	373	27.5	627	24.9	229	25.2	88.476	<0.001
人葡萄球菌	202	7.2	130	9.6	231	9.2	64	7.1	11.894	0.008
金黄色葡萄球菌	158	5.6	116	8.5	233	9.3	109	12.0	46.411	<0.001
溶血葡萄球菌	205	7.3	106	7.8	154	6.1	50	5.5	7.506	0.057
大肠埃希菌	187	6.7	85	6.3	150	6.0	60	6.6	1.199	0.573
肺炎克雷伯菌	183	6.5	63	4.6	89	3.5	61	6.7	28.955	<0.001
肺炎链球菌	50	1.8	75	5.5	148	5.9	24	2.6	73.207	<0.001
嗜麦芽窄食单胞菌	34	1.2	44	3.2	143	5.7	52	5.7	90.097	<0.001
其他细菌	786	28.0	367	27.0	740	29.4	260	28.6	2.842	0.417
合计	2 808	100.0	1 359	100.0	2 515	100.0	909	100.0	/	/

注:/表示未进行统计分析。

表 3 2016—2019 年儿童患者血培养大肠埃希菌对常用抗菌药物耐药情况[株(%)]

Table 3 Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolated from blood culture of children, 2016–2019 (No. of isolates[%])

抗菌药物	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	χ^2	<i>P</i>
氨苄西林	150(86.0)	118(86.4)	79(81.0)	98(72.4)	9.394	0.024
哌拉西林	107(76.6)	89(76.4)	46(56.5)	57(61.4)	10.031	0.018
氨苄西林/舒巴坦	150(27.3)	119(35.3)	75(28.0)	101(25.7)	3.026	0.390
哌拉西林/他唑巴坦	156(9.0)	127(7.9)	87(6.9)	105(1.9)	5.410	0.143
阿莫西林/克拉维酸	76(13.2)	75(18.7)	39(20.5)	26(30.8)	4.137	0.244
头孢唑林	147(46.3)	116(44.0)	–	84(39.3)	1.058	0.594
头孢呋辛	93(66.7)	75(58.7)	64(46.9)	66(48.5)	8.185	0.042
头孢他啶	155(23.2)	127(25.2)	92(20.7)	107(19.6)	1.265	0.739
头孢曲松	91(63.7)	71(57.7)	78(51.3)	92(48.9)	4.820	0.186
头孢吡肟	156(44.9)	127(37.0)	92(26.1)	107(23.4)	16.546	0.001
头孢哌酮/舒巴坦	68(4.4)	55(7.3)	62(3.2)	60(3.3)	/	0.747*
氨曲南	95(44.2)	81(39.5)	45(24.4)	61(27.9)	7.551	0.056
亚胺培南	143(3.5)	115(7.0)	74(2.7)	95(3.2)	/	0.453*
美罗培南	153(3.3)	124(4.8)	78(2.6)	96(3.1)	/	0.876*
阿米卡星	151(2.0)	126(3.2)	91(0.0)	102(2.9)	/	0.136*
庆大霉素	156(35.3)	124(34.7)	80(40.0)	101(33.7)	0.895	0.830
妥布霉素	40(7.5)	35(11.4)	28(3.6)	52(19.2)	/	0.174*
左氧氟沙星	142(29.6)	122(32.8)	85(37.6)	102(25.5)	3.517	0.321
环丙沙星	139(33.8)	113(36.3)	58(41.4)	83(32.5)	1.398	0.709
复方磺胺甲噁唑	146(60.3)	118(61.0)	79(63.3)	93(60.2)	0.231	0.973

注：表格中菌株数为检测菌株数；* 表示采用 Fisher’s 确切概率法；– 表示药敏试验菌株 < 10 株；/ 表示无数据。

2.4 肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药性 肺炎克雷伯菌对哌拉西林、头孢唑林、头孢呋辛、头孢曲松、氨曲南、复方磺胺甲噁唑耐药率较高，均 > 50%；对亚胺培南、美罗培南的耐药率为 7.8%~35.5%。2016—2019 年，不同年份检出的肺炎克雷伯菌对氨苄西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、庆大霉素、左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率比较，差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。见表 4。

2.5 铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药性 铜绿假单胞菌对亚胺培南、美罗培南、头孢他啶、阿米卡星的耐药率较低(<30.4%)。2016—2019 年，不同年

份检出铜绿假单胞菌对哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、氨曲南、亚胺培南、庆大霉素、左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率比较，差异均有统计学意义(*P* < 0.05)，其中 2017 年检出的铜绿假单胞菌对头孢他啶的耐药率较高(21.7%)，其余 8 种药物的耐药率下降。见表 5。

2.6 表皮葡萄球菌对抗菌药物的耐药性 表皮葡萄球菌对青霉素 G、苯唑西林的耐药率较高(74.7%~95.6%)。2016—2019 年，不同年份检出的表皮葡萄球菌对青霉素 G、苯唑西林、庆大霉素、红霉素、四环素、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑的耐药率比较，差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。见表 6。

表 4 2016—2019 年儿童患者血培养肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物耐药情况[株(%)]

Table 4 Antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood culture of children, 2016 - 2019 (No. of isolates[%])

抗菌药物	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	χ^2	<i>P</i>
哌拉西林	71(70.4)	81(77.8)	54(74.1)	64(73.4)	1.085	0.785
氨苄西林/舒巴坦	95(66.3)	113(79.6)	69(73.9)	82(62.2)	8.492	0.037
哌拉西林/他唑巴坦	98(24.5)	117(36.8)	91(39.6)	89(34.8)	5.631	0.132
阿莫西林/克拉维酸	52(36.5)	62(50.0)	46(50.0)	38(52.6)	3.159	0.375
头孢唑林	-	-	68(52.9)	70(55.7)	0.107	0.438
头孢呋辛	58(72.4)	65(73.8)	54(66.7)	40(65.0)	1.382	0.718
头孢他啶	98(53.1)	118(60.2)	91(53.8)	89(41.6)	5.621	0.133
头孢曲松	57(70.2)	64(68.8)	66(68.2)	63(61.9)	1.129	0.771
头孢吡肟	98(55.1)	118(56.8)	91(56.0)	89(46.1)	2.814	0.426
头孢哌酮/舒巴坦	42(14.3)	48(12.5)	56(37.5)	42(26.2)	11.520	0.009
氨基南	67(62.7)	80(68.8)	52(61.5)	64(53.1)	3.704	0.298
亚胺培南	93(12.9)	114(8.8)	85(31.8)	88(27.3)	22.705	<0.001
美罗培南	98(11.2)	116(7.8)	76(35.5)	83(30.1)	33.107	<0.001
阿米卡星	95(3.2)	115(0.9)	91(13.2)	89(21.3)	31.840	<0.001
庆大霉素	98(39.8)	116(29.3)	79(46.8)	81(49.4)	10.023	0.018
妥布霉素	29(17.2)	30(20.0)	28(14.3)	47(21.3)	0.639	0.906
左氧氟沙星	94(6.4)	115(11.3)	89(18.0)	88(22.7)	11.766	0.008
环丙沙星	94(10.6)	112(12.5)	75(24.0)	82(24.4)	10.043	0.018
复方磺胺甲噁唑	95(55.8)	109(67.9)	84(60.7)	82(50.0)	6.818	0.078

注:表格中菌株数为检测菌株数;-表示药敏试验菌株<10株。

表 5 2016—2019 年儿童患者血培养铜绿假单胞菌对常用抗菌药物耐药情况[株(%)]

Table 5 Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from blood culture of children, 2016 - 2019 (No. of isolates[%])

抗菌药物	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	χ^2	<i>P</i>
哌拉西林	43(48.8)	46(56.5)	26(11.5)	10(0.0)	22.073	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦	44(47.7)	46(56.5)	43(30.2)	28(3.6)	23.680	<0.001
头孢他啶	43(2.3)	46(21.7)	43(9.3)	28(7.1)	/	0.029*
头孢吡肟	44(47.7)	46(56.5)	43(9.3)	28(7.1)	35.259	<0.001
氨基南	40(55.0)	44(63.6)	20(20.0)	21(9.5)	23.537	<0.001
亚胺培南	43(7.0)	46(30.4)	43(4.7)	27(3.7)	/	0.001*
美罗培南	43(2.3)	46(10.9)	43(7.0)	28(3.6)	2.820	0.433
阿米卡星	42(2.4)	46(2.2)	43(4.7)	28(0.0)	/	0.836*
庆大霉素	44(47.7)	46(58.7)	26(23.1)	16(0.0)	21.363	<0.001
左氧氟沙星	39(53.8)	43(62.8)	40(27.5)	28(0.0)	33.859	<0.001
环丙沙星	43(51.2)	45(60.0)	43(25.6)	28(0.0)	32.466	<0.001

注:表格中菌株数为检测菌株数;*表示采用 Fisher's 确切概率法;/表示无数据。

表 6 2016—2019 年儿童患者血培养表皮葡萄球菌对常用抗菌药物耐药情况[株(%)]

Table 6 Antimicrobial resistance of *Staphylococcus epidermidis* isolated from blood culture of children, 2016 - 2019 (No. of isolates[%])

抗菌药物	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	χ^2	P
青霉素 G	590(95.6)	565(93.1)	327(93.9)	435(89.9)	12.392	0.006
苯唑西林	572(80.8)	605(74.7)	413(76.5)	470(76.4)	13.532	0.013
庆大霉素	636(23.4)	617(21.7)	434(29.0)	464(18.1)	15.868	0.001
万古霉素	642(0.0)	621(0.0)	426(0.0)	513(0.0)	/	/
利奈唑胺	576(0.0)	541(0.0)	414(0.0)	474(0.0)	/	0.177*
四环素	606(17.2)	557(20.6)	378(18.3)	442(20.6)	3.142	0.037
红霉素	639(84.8)	628(83.1)	437(81.7)	507(83.6)	12.134	0.007
替加环素	94(0.0)	108(0.0)	133(0.0)	198(0.0)	/	/
克林霉素	620(27.4)	610(26.1)	419(29.6)	491(27.7)	1.554	0.670
左氧氟沙星	326(28.8)	442(23.5)	300(32.3)	361(25.5)	7.988	0.046
环丙沙星	427(25.3)	339(20.6)	249(29.7)	304(23.7)	6.624	0.085
莫西沙星	209(7.7)	291(6.9)	232(8.6)	276(8.7)	0.839	0.842
复方磺胺甲噁唑	636(65.7)	592(57.8)	408(58.6)	461(55.1)	14.783	0.001

注:表格中菌株数为检测菌株数;*表示采用 Fisher's 确切概率法;/表示未进行统计分析。

2.7 金黄色葡萄球菌对抗菌药物的耐药性 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)与甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)菌株进行分析,发现 MRSA

对除复方磺胺甲噁唑药物外的其他 11 种药物的耐药率均高于 MSSA。未发现对利奈唑胺、替加环素、万古霉素耐药的菌株。见表 7。

表 7 2016—2019 年儿童患者血培养金黄色葡萄球菌对常用抗菌药物耐药情况[株(%)]

Table 7 Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from blood culture of children, 2016 - 2019 (No. of isolates[%])

抗菌药物	MRSA						MSSA					
	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	χ^2	P	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	χ^2	P
青霉素	91(100.0)	54(100.0)	41(100.0)	39(100.0)	/	/	87(81.6)	64(85.9)	52(67.3)	51(82.4)	6.942	0.073
庆大霉素	92(34.8)	56(21.4)	65(13.8)	53(9.4)	16.264	0.001	89(21.3)	67(16.4)	61(11.5)	66(19.7)	2.696	0.443
万古霉素	96(0.0)	58(0.0)	62(0.0)	58(0.0)	/	/	91(0.0)	66(0.0)	56(0.0)	72(0.0)	/	/
利奈唑胺	91(0.0)	58(0.0)	65(0.0)	55(0.0)	/	/	87(0.0)	64(0.0)	60(0.0)	70(0.0)	/	/
四环素	82(1.2)	47(0.0)	59(0.0)	48(0.0)	/	/	79(0.0)	57(0.0)	51(0.0)	57(0.0)	/	/
红霉素	96(95.8)	58(91.4)	65(90.8)	57(93.0)	/	0.530*	90(76.7)	66(69.7)	60(71.7)	72(80.6)	2.664	0.451
替加环素	12(0.0)	10(0.0)	11(0.0)	42(0.0)	/	/	12(0.0)	7(0.0)	21(0.0)	44(0.0)	/	/
克林霉素	94(64.9)	56(64.3)	64(50.0)	55(65.5)	4.569	0.206	88(29.5)	62(33.9)	55(25.5)	70(25.7)	1.428	0.704
左氧氟沙星	65(40.0)	31(22.6)	57(12.3)	56(16.1)	15.593	0.001	70(5.7)	46(0.0)	48(10.4)	63(7.9)	/	0.135*
环丙沙星	38(26.3)	33(9.1)	13(7.7)	12(33.3)	/	0.101*	39(5.1)	32(0.0)	23(4.3)	29(10.3)	/	0.297*
莫西沙星	53(34.0)	24(16.7)	52(17.3)	54(13.0)	8.231	0.041	51(2.0)	34(0.0)	37(8.1)	62(3.2)	/	0.324*
复方磺胺甲噁唑	86(44.2)	52(26.9)	57(19.3)	53(22.6)	12.885	0.005	79(45.6)	57(35.1)	47(21.3)	67(31.3)	8.182	0.042

注:表格中菌株数为检测菌株数;*表示采用 Fisher's 确切概率法;/表示无数据或未进行统计分析。

2.8 儿童患者血流感染多重耐药菌检出情况 对 2016—2019 年儿童血流感染分离的常见多重耐药菌进行监测,包括耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)、耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)、耐碳青霉烯类大肠埃希菌(CRECO)、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA)、MRSA、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS),4 年间,多重耐药菌的检出率存在以下趋势:CRKP 的检出率由 12.9% 上升至

30.1% ($\chi^2_{趋势} = 18.220, P < 0.01$)、CRE 的检出率由 6.8% 上升至 18.5% ($\chi^2_{趋势} = 21.203, P < 0.01$); MRCNS 的检出率由 81.7% 下降至 75.2% ($\chi^2_{趋势} = 10.806, P < 0.01$); CRECO、MRSA、CRPA 检出率在 4 年间虽出现降低,但差异无统计学意义 ($\chi^2_{趋势}$ 分别为 0.355、0.563、0.637,均 $P > 0.05$)。见图 1。

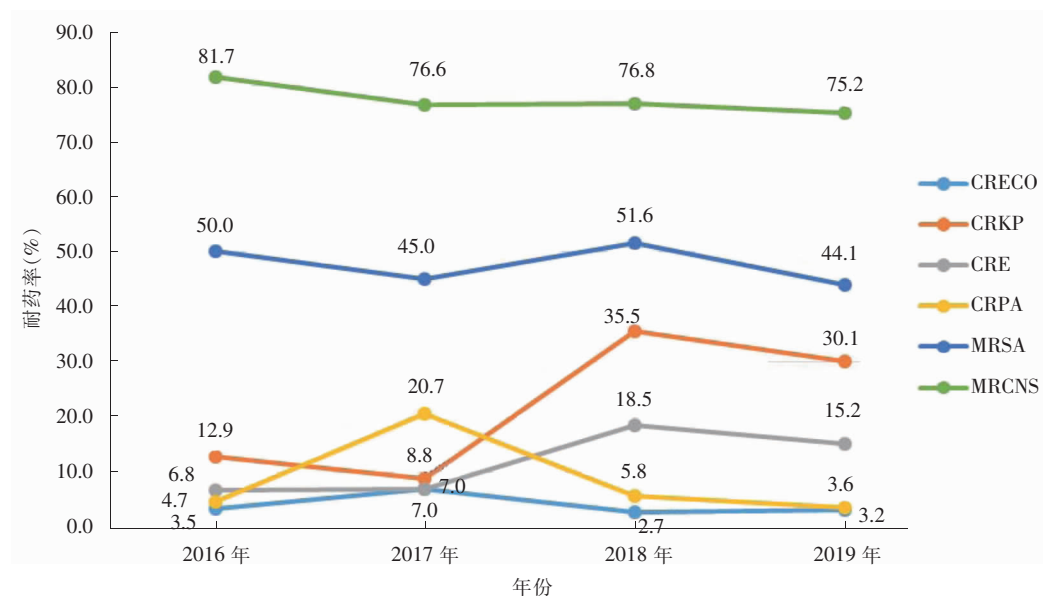


图 1 2016—2019 年河北省儿童血培养多重耐药菌检出率变化趋势

Figure 1 Changing trend in isolation rate of multidrug-resistant organism isolated from blood culture of children in Hebei Province, 2016 - 2019

3 讨论

2016—2019 年河北省儿童住院患者血培养共分离非重复菌株 7 591 株,革兰阳性菌占 71.7%,革兰阴性菌占 28.3%,方盼盼等^[3]对郑州某儿童医院血流感染病原菌分布进行分析时同样发现革兰阳性菌分离率较高(72.80%),与相关研究^[4-5]结果一致。在检出的前 10 位病原菌中肺炎链球菌为苛养菌,对标本采集及运送要求都较高,实验室分离培养相对困难,本研究结果显示,2016—2019 年肺炎链球菌检出率明显增加(2.6%~6.6%),可能与该省在细菌耐药监测网平台上对参加耐药监测的医院进行持续培训,逐步提高各级医院尤其是二级医院实验室人员检测水平,使临床规范采集及送检,从而使实验室检出率增加有关。值得注意的是,儿童与成人患

者血流感染病原菌构成明显不同,儿童血流感染凝固酶阴性葡萄球菌分离率较高,成人血流感染以革兰阴性菌最为多见。陈云波等^[6]对全国血流感染细菌耐药监测联盟 33 所成员单位的血流感染病原菌(包含成人与儿童分离菌株)进行分析,8 154 株病原菌中革兰阳性菌占 28.5%(2 325 株),革兰阴性菌占 71.5%(5 829 株),与本研究结果不同。韩善梅等^[7]对 2012—2017 年成人与儿童患者血培养标本分离的病原菌分析发现,成人血培养分离革兰阴性杆菌占 64.7%,儿童血培养分离菌以革兰阳性球菌为主,占 71.9%;See 等^[8]分析儿童患者血培养结果发现,革兰阳性菌占 78.6%,与本研究结果一致。分析成人与儿童患者血流感染病原菌分布差别可能的原因:首先,血流感染病原微生物种类与获得感染环境、原发病灶、入侵途径等有关,凝固酶阴性葡萄球菌等革兰阳性菌作为条件致病菌,儿童尤其新生

儿免疫防御功能尚未发育完善,当皮肤损伤或有其他医源性操作时易通过多种途径入血导致血流感染发生。其次,以表皮葡萄球菌为主的凝固酶阴性葡萄球菌作为皮肤正常菌群,在皮肤消毒不彻底采集血标本时易成为血培养常见污染菌,儿童尤其幼儿采血难度大,也大大增加污染的风险。凝固酶阴性葡萄球菌虽是血培养常见污染菌,但其引起的疾病也是不容忽视的,越来越多的证据表明凝固酶阴性葡萄球菌是中央和外周血管导管相关血流感染的最常见病原体^[9],在新生儿重症监护病房,早产儿和低体重儿 45%~75%的迟发血流感染是由凝固酶阴性葡萄球菌引起^[10],因此,采取有效措施区分污染菌和致病菌对于临床后期诊治至关重要。我国的相关卫生行业标准^[11]指出,血培养标本应从身体不同部位采集,若仅有单个培养瓶生长皮肤常见菌则污染的可能性大。《儿童血培养规范化标本采集的中国专家共识》^[12]中针对儿童血培养不规范的问题特别指出,儿童患者建议每次采集 2~3 套血培养标本,列表中特别指出体重>1 kg 的儿童需在不同穿刺点采集 2 套血培养标本。但由于采血困难、患者依从性差等原因,儿童血培养采集常不规范,单瓶送检多见,通过对该省部分医院血培养采集情况进行调查发现,对于儿童血培养仅个别医院能做到多(双)部位采血,大部分医院儿童血培养都采取单侧单瓶的采血方法,培养出皮肤表面常见菌如凝固酶阴性葡萄球菌时,难于区分是否为污染菌。若将污染菌作为病原菌报告给临床,会造成不必要的抗菌药物使用,增加患者负担,故规范儿童血培养的采集送检是实验室及临床迫切需要解决的问题,同时需严格设计,进一步追踪并确认凝固酶阴性葡萄球菌在本地区儿童血流感染中的意义。

细菌耐药性的产生使治疗难度增加,儿童用药有其特殊性,儿童与成人患者血流感染病原菌的抗菌药物耐药性存在明显差异^[7],故对儿童血流感染细菌耐药性进行动态监测十分必要。 β -内酰胺类药物由于其使用安全,在儿童血流感染中广泛应用,但近年来其耐药性的增加不容忽视。本研究结果显示,凝固酶阴性葡萄球菌及金黄色葡萄球菌对苯唑西林耐药率较高,与沈晓红等^[13]研究结果一致。该菌对苯唑西林耐药则表示菌株对除头孢洛林、头孢托罗外的其他 β -内酰胺类药物均耐药,MRSA 给临床治疗带来挑战,其血流感染患者病死率高达 39%,显著高于 MSSA 感染患者^[14]。虽然 MRCNS 及 MRSA 的检出率呈下降趋势,但仍高于成人血流

感染的检出率。查翔远等^[15]在对老年患者血流感染病原菌进行分析时发现,老年患者血流感染中 MRCNS 的检出率为 72.7%,MRSA 检出率为 36.4%,均低于本研究结果,可能与地区、患者年龄分布、用药差异等有关,具体原因尚需进一步研究。

儿童患者革兰阴性菌血流感染较革兰阳性菌感染病情更重,病死率更高^[16]。董琳等^[17]在对 399 例儿童血流感染患者进行研究时发现,医院获得性革兰阴性菌血流感染患儿病死率达 11.5%。碳青霉烯类药物作为治疗耐革兰阴性菌感染的最后一道防线,随着碳青霉烯类耐药菌株检出率的快速上升,已成为当前临床抗感染治疗的难题^[18]。CRE 引发的血流感染患者病死率高达 40%,对此类细菌及时关注并选用有效的抗菌药物至关重要^[19]。本研究结果显示,CRE 检出率 2016—2019 年分别为 6.8%、7.0%、18.5%、15.2%,高于其他相关研究^[20-21]有关儿童血流感染的研究结果,尤其 CRKP 由 2016 年的 12.9%增加至 2019 年的 30.1%,高于全国血流感染的分离率(17.5%)^[6],同时也高于河北省三级医院血流感染的分离率^[22]。CRKP 的高检出率及 CRE 上升趋势需引起特别关注,耐药率的显著增加可能与该类物质在儿童患者中的广泛应用,以及医院感染防控等因素有关,本地区 CRKP 中碳青霉烯酶基因检测以 KPC-2 为主^[23],CRKP 引起的血流感染患者病死率较高,早期确认 CRKP 碳青霉烯酶的类型具有重要意义,对具有不同耐药机制的感染菌株应采用不同的治疗方案。

本次研究发现该省部分实验室在药敏试验的药物选择上存在一些问题。CLSI 明确指出实验室药敏试验分组,A 组为实验室检测并常规报告的物质,如葡萄球菌对于红霉素、克林霉素、苯唑西林、头孢西丁、青霉素、复方磺胺甲噁唑等。但仍有少数实验室对 A 组物质不予选择,如本研究中 2016—2019 年分离的表皮葡萄球菌菌株数分别为 650、630、438、514 株,但对青霉素进行药敏试验的数量相对应的仅为 590、565、327、435 株,此类问题在肠杆菌目细菌、铜绿假单胞菌也存在。实验室对于常规检测但并未选择的物质势必给临床治疗带来障碍,使临床的物质选择受到限制。故实验室应按照标准选择物质进行敏感性试验,提升实验室的检测能力,最终为临床感染性疾病的诊治提供更准确的药敏依据。

通过对 2016—2019 年河北省儿童血流感染病原菌及耐药性变迁的研究,发现儿童血流感染病原菌分布与成人明显不同,临床在儿童发生血流感染

时可根据监测结果考虑可能的病原菌进行治疗;对于凝固酶阴性葡萄球菌的高检出率,需通过实验室及临床规范采集双套血培养、规范消毒等方式进一步区分该类细菌是否为污染菌;对于耐药趋势上升的细菌(如 CRKP)需引起实验室及临床关注,采取措施遏制细菌耐药。

致谢:感谢 CARSS 网河北分中心成员单位,感谢 CARSS 网河北分中心工作组。

[参考文献]

- [1] Stoesser N, Moore CE, Pocock JM, et al. Pediatric bloodstream infections in Cambodia, 2007 to 2011[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(7): e272 - e276.
- [2] Folgori L, Livadiotti S, Carletti M, et al. Epidemiology and clinical outcomes of multidrug-resistant, Gram-negative bloodstream infections in a European tertiary pediatric hospital during a 12-month period[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(9): 929 - 932.
- [3] 方盼盼, 杨俊文, 高凯杰, 等. 2014—2019 年郑州某儿童医院血流感染病原菌分布及耐药性分析[J]. *中国药房*, 2020, 31(1): 98 - 103.
- [4] 冯小艳, 李军, 杨莉莉. 儿童血流感染患者病原菌及流行病学分析[J]. *成都医学院学报*, 2019, 14(3): 380 - 384, 388.
- [5] 刘敏雪, 黄丽英, 梁嘉慧, 等. 2017—2018 年南宁地区儿童血流感染病原菌分布及耐药性分析[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(4): 527 - 531.
- [6] 陈云波, 稽金如, 应超群, 等. 2014 至 2015 年全国血流感染细菌耐药监测报告[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(1): 24 - 37.
- [7] 韩善梅, 郑金聪, 陈国英, 等. 成人与小儿血流感染病原菌及耐药的对比分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(32): 18 - 20.
- [8] See LLC. Bloodstream infection in children[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(3 Suppl): S42 - S44.
- [9] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(3): 309 - 317.
- [10] Curtis C, Shetty N. Recent trends and prevention of infection in the neonatal intensive care unit[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2008, 21(4): 350 - 356.
- [11] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 临床微生物实验室血培养操作规范: WS/T 503—2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [12] 中国医师协会检验医师分会儿科疾病检验医学专家委员会. 儿童血培养规范化标本采集的中国专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(5): 547 - 552.
- [13] 沈晓红, 陈慧芬, 张军, 等. 2014 年至 2017 年上海地区新生儿血流感染病原菌分布及其耐药性分析[J]. *诊断学理论与实践*, 2018, 17(3): 266 - 271.
- [14] Nambiar K, Seifert H, Rieg S, et al. Survival following *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a prospective multinational cohort study assessing the impact of place of care[J]. *J Infect*, 2018, 77(6): 516 - 525.
- [15] 查翔远, 宋有良, 金正胜, 等. 老年血流感染患者 107 例病原菌分布和药敏分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(1): 77 - 81.
- [16] Pérez-González LF, Ruiz-González JM, Noyola DE. Nosocomial bacteremia in children: a 15-year experience at a general hospital in Mexico[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007, 28(4): 418 - 422.
- [17] 董琳, 张旭玉, 李嫦嫦, 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.
- [18] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(3): 241 - 251.
- [19] Amit S, Mishali H, Kotlovsky T, et al. Bloodstream infections among carriers of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: etiology, incidence and predictors[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(1): 30 - 34.
- [20] 詹志祥. 756 例儿童血培养病原菌的分布及主要病原菌耐药性分析[J]. *现代预防医学*, 2018, 45(8): 1524 - 1527.
- [21] 朱小燕, 黎兴盛, 李文莉, 等. 新生儿血流感染病原菌分布及耐药性分析[J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(1): 126 - 127, 175.
- [22] 李志荣, 赵建宏, 杨靖, 等. 2016—2017 年河北省三级医院血培养分离细菌分布及耐药性分析[J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(11): 1322 - 1326, 1331.
- [23] 杨靖, 时东彦, 赵建宏, 等. 不同底物在 CIM 试验检测革兰阴性杆菌碳青霉烯酶中的应用评价[J]. *临床检验杂志*, 2016, 34(8): 575 - 578.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:温海楠, 谢守军, 刘晓雷, 等. 2016—2019 年河北省儿童血培养检出病原菌及其耐药性变迁[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(9): 813 - 821. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20217770.

Cite this article as: WEN Hai-nan, XIE Shou-jun, LIU Xiao-lei, et al. Change in isolation and antimicrobial resistance of pathogens from blood culture of children in Hebei Province from 2016 to 2019[J]. *Chin J Infect Control*, 2021, 20(9): 813 - 821. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20217770.