

论著·临床研究

恶性血液肿瘤患儿化疗后感染产 ESBLs 细菌 耐药性分析

郑卓军 汤永民

(浙江大学医学院附属儿童医院血液肿瘤科, 浙江 杭州 310003)

[摘要] **目的** 观察恶性血液肿瘤患儿化疗后血液培养产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)病原菌的检出率及其耐药性。**方法** 回顾性收集 2002 ~ 2008 年因化疗后严重感染的 3264 例恶性血液肿瘤患儿的临床资料,采取 Bact/ALTER 3D 720 全自动快速血培养仪对患儿的静脉血样进行培养,VITEK 60 细菌检测仪进行菌株鉴定及药敏试验,结果按美国 NCCLS 标准判读。**结果** 检出大肠埃希菌 58 例,肺炎克雷伯杆菌 51 例,其中产 ESBLs 菌株分别为 38 例和 19 例,产 ESBLs 病原菌总检出率为 52.3% (57/109)。产酶菌株对常用抗生素耐药率明显高于未产酶菌株,两者对亚胺培南、哌拉西林-他唑巴坦及阿米卡星保持高敏感性。**结论** 恶性血液肿瘤化疗后感染患儿产 ESBLs 病原菌检出率较高;产 ESBLs 细菌对常规抗生素耐药性高,病原菌培养及药物敏感性试验能有效指导临床抗菌治疗。

[中国当代儿科杂志, 2012, 14(7): 518 - 520]

[关键词] 恶性血液肿瘤; ESBLs; 耐药性; 儿童

[中图分类号] R725.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008 - 8830(2012)07 - 0518 - 03

Drug resistance of extended-spectrum- β -lactamases-producing bacteria in children with hematological malignancy after chemotherapy

ZHENG Zhuo-Jun, TANG Yong-Min. Division of Hematology-oncology, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Tang Y-M, Email: YMTANG@zju.edu.cn)

Abstract: Objective To study the prevalence and drug resistance of extended-spectrum- β -lactamases (ESBLs) - producing bacteria in blood culture isolated from children with hematological malignancy after chemotherapy. **Methods** Blood samples taken from 3264 children with hematological malignancy and severe infection following chemotherapy between 2002 and 2008 were cultured using the Bact/ALTER 3D blood culture system. VITEK 60 automicroscan was used to identify viral species and to conduct drug resistance tests. The results were indentified according to National Committee for Clinical Laboratory Standard guidelines. **Results** Fifty-eight strains of *Escherichia coli* and fifty-one strains of *Klebsiella pneumoniae* were isolated. Thirty-eight strains of *Escherichia coli* and nineteen strains of *Klebsiella pneumoniae* were ESBLs-producing and these ESBLs-producing strains were less susceptible than those that were non-ESBLs-producing to most antibiotics. Both ESBL- and non-ESBL-producing strains were susceptible to imipenem, piperacillin/tazobactam and amikacin. **Conclusions** The prevalence of ESBLs-producing bacteria is high in childrn with hematological malignancy and infection following chemotherapy. ESBLs-producing bacteria are resistant to common antibiotics, suggesting that antibiotic treatment based on the result of antimicrobial susceptibility test is necessary in these children. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(7): 518 - 520]

Key words: Hematological malignancy; Extended-spectrum- β -lactamases; Drug resistance; Child

儿童恶性血液肿瘤占儿童恶性肿瘤发病率第 1 位。近 20 年来,化学治疗的不断进步,使血液病患儿的预后较前明显改善,但肿瘤所致的免疫缺陷以及在化疗、放疗过程中引起的粒细胞缺乏、吞噬细胞功能障碍使患儿更易并发严重感染,因此感染性

休克的死亡率在恶性血液肿瘤患儿中居高不下^[1-2],其中诱发感染的产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)细菌的多重耐药性给治疗带来了困难^[3],本研究对我院 7 年来血液肿瘤病房住院患儿合并感染的产 ESBLs 细菌进行了耐药性研究,为今后临床诊疗提供参考。

[收稿日期] 2012 - 01 - 16; [修回日期] 2012 - 03 - 02

[作者简介] 郑卓军,男,硕士研究生,住院医师。现工作单位:常州第一人民医院血液科,邮编:213003。

[通信作者] 汤永民,教授。

1 资料与方法

1.1 研究对象

对 2002 ~ 2008 年入住我院血液肿瘤科、诊断为恶性血液肿瘤并在治疗中出现严重感染征象或趋势的患儿共 3264 例行血培养,其中男 1710 例,女 1554 例,男女比例为 1:0.91;年龄 2 岁 1 个月至 15 岁 10 个月,中位年龄 9 岁 2 个月。临床表现包括初次体温升高大于 39℃ 且持续不退,伴或不伴畏寒、寒战;体温升高大于 38.5℃,予物理降温或解热药后未正常,并有进一步上升趋势;局部皮肤软组织出现化脓性炎症、坏死。

1.2 方法

1.2.1 样本与仪器 所有患儿经颈静脉、肘正中静脉、股静脉或直接经深静脉置管取血,操作及送检过程严格遵守无菌原则。采用 Bact/ALTER 3D 720 全自动快速血培养仪对血样进行血培养,应用 VITEK 60 细菌检定仪进行菌株鉴定及药敏试验,以上仪器均由法国梅里埃公司生产。

1.2.2 产 ESBLs 菌检测试验 由 VITEK 60 细菌检定仪判读为产 ESBLs 可疑菌株后,采用头孢他啶和头孢他啶 + 棒酸、头孢噻肟和头孢噻肟 + 棒酸纸片行 K-B 法扩散试验,两组药敏纸片中任一加棒酸组的抑菌环直径与不加者相差 5 mm,即可确证该菌为产 ESBLs 细菌。质控菌株为大肠埃希菌 (ATCC25922) 和肺炎克雷伯菌 (ATCC700603) 菌

株,对所有鉴定用试剂及药敏分析用抗菌药物纸片进行质量控制,结果均符合预期结果和 NCCLS 颁布的药敏质控标准。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3264 例患儿中,分别检出大肠埃希菌及肺炎克雷伯杆菌 58 例和 51 例,其中产 ESBLs 菌株分别为 38 例和 19 例,产 ESBLs 菌总检出率为 52.3% (57/109)。未发现对亚胺培南耐药的菌株,大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌株历年检出率未见明显增减趋势,具体见表 1。大肠埃希菌产酶株对阿莫西林/克拉维酸钾、头孢三嗪、庆大霉素、左氧氟沙星、头孢唑啉及头孢他啶的耐药性显著高于未产酶株 ($P < 0.05$),两者对于阿米卡星及哌拉西林/他唑巴坦均保持良好敏感性,耐药率在 20% 左右,差异无统计学意义,见表 2。肺炎克雷伯菌产酶株对头孢三嗪、头孢唑啉、头孢他啶的耐药性显著高于未产酶株 ($P < 0.05$);对阿莫西林/克拉维酸钾、阿米卡星、庆大霉素、左氧氟沙星、哌拉西林/他唑巴坦的敏感性较好,与未产酶株差异无统计学意义,两者耐药率均低于 50%,见表 3。未发现对亚胺培南耐药菌株。

表 1 2002 ~ 2008 年大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌产 ESBLs 菌株检出情况 (%)

菌株	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
大肠埃希菌	40(2/5)	100(2/2)	50(2/4)	70(7/10)	89(8/9)	75(9/12)	50(8/16)
肺炎克雷伯杆菌	0(0/2)	100(2/2)	43(3/7)	16(3/19)	57(4/7)	50(3/6)	50(4/8)

注:括号内为产酶菌株与各年份总检出菌株比值。

表 2 2002 ~ 2008 年产 ESBLs 与非产 ESBLs 大肠埃希菌耐药率比较 (%)

细菌类型	阿莫西林/克拉维酸钾	阿米卡星	头孢三嗪	庆大霉素	左氧氟沙星	头孢唑林	哌拉西林/他唑巴坦	头孢他啶
产酶株	73(22/30)	21(8/38)	100(38/38)	84(32/38)	68(26/38)	100(38/38)	18(7/38)	100(38/38)
不产酶株	25(3/12)	5(1/19)	10(2/20)	60(12/20)	30(6/20)	10(2/20)	10(2/20)	0(0/20)
χ^2 值	8.311	2.576	49.590	4.194	7.821	49.590	0.709	58.000
P 值	0.040	0.109	<0.001	0.041	0.005	<0.001	0.400	<0.001

注:括号内药敏试验阳性菌株与参与药敏试验的菌株总数比值。

表 3 2002 ~ 2008 年产 ESBLs 与非产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌耐药率比较 (%)

细菌类型	阿莫西林/克拉维酸钾	阿米卡星	头孢三嗪	庆大霉素	左氧氟沙星	头孢唑林	哌拉西林/他唑巴坦	头孢他啶
产酶株	47(7/15)	5(1/19)	100(19/19)	37(7/19)	16(3/19)	100(19/19)	11(2/19)	90(17/19)
不产酶株	25(7/28)	3(1/32)	19(6/32)	16(5/32)	3(1/32)	28(9/32)	13(4/32)	16(5/32)
χ^2 值	2.088	0.145	31.493	2.983	2.645	24.874	0.045	26.506
P 值	0.148	0.704	<0.001	0.084	0.104	<0.001	0.832	<0.001

注:括号内药敏试验阳性菌株与参与药敏试验的菌株总数比值。

3 讨论

恶性血液肿瘤患儿的生存率较以往有极大提高,得益于放射、化学治疗的进步,但化学治疗和免疫抑制剂的应用增加了血液恶性肿瘤患儿临床感染几率,门诊及经验性抗菌药物的大量使用,易导致患儿菌群失调,且儿童本身免疫系统不完善,使感染导致的死亡成为儿童恶性血液病患者死亡的主要原因之一。

本研究显示,大肠埃希菌及肺炎克雷伯杆菌总产 ESBLs 菌总检出率为 52.3%,显著高于李瑞珍等^[4]报道的普通感染性患儿检出细菌的产酶率,说明在血液肿瘤患儿中,产 ESBLs 菌流行状况较普通感染性疾病患儿更严重。一般认为碳青霉烯类以及 β -内酰胺酶抑制剂如他唑巴坦等可用于治疗产 ESBLs 细菌所致的感染。本组中加入 β -内酰胺酶抑制剂哌拉西林-他唑巴坦保持了良好的敏感性,而阿莫西林-克拉维酸钾耐药率较高,产 ESBLs 菌株对亚胺培南全部敏感,与 Bell 等^[5]报道的结果相符,故亚胺培南及哌拉西林-他唑巴坦可作为治疗该类细菌感染的首选药物。氨基糖甙类药物阿米卡星的高敏感性,可能与该类抗生素存在较多不良反应,患儿较少使用有关,对于常规药物不能控制的,可考虑单药或联合应用;产 ESBLs 菌株对头孢唑啉、头孢三嗪、头孢他啶的耐药率均在 90%~100%,建议在治疗相关感染中避免使用该类药物。

产 ESBLs 的菌株耐药率要显著高于未产酶菌株,与 ESBLs 基因型的耐药特性密切相关。产 ESBLs 细菌基因型呈世界性流行,我国主要流行 CTX-M 型及 SHV 型,CTX-M 型 ESBLs 其 237 位的丝氨酸与超广谱酶的水解活性密切相关,耐药性常表现为对头孢噻肟耐药而对头孢他啶敏感;他唑巴坦对其的抑制能力要强于舒巴坦及克拉维酸钾^[6]。SHV 型则更倾向于水解头孢他啶。本研究中,未采用头孢噻肟,而采用与其抗菌谱及强度相仿的头孢三嗪,结果显示,产酶株对头孢他啶及头孢三嗪均高度耐药。产生此种情况的原因可能与门诊及病房长期使用广谱抗革兰阴性菌抗生素进而诱导产生 2 种或 2 种以上基因型菌株有关,与李万华等^[7]报道的产 ESBLs

细菌的耐药性检测情况类似。

有报道指出^[8],菌株流行区病原接触、预防性使用抗生素不当、经验治疗及长期小剂量使用碳氢酶烯类抗生素等都可能增加产 ESBLs 细菌感染风险。研究表明若先期治疗失败,抗生素的选择压力加大了菌株的耐药性变异,使单克隆菌株出现了新型耐药特性^[9],提示加强对院内环境、设施和侵袭性诊疗措施的管理,可以有效控制多重耐药菌的传播。对于免疫功能受损合并产 ESBLs 细菌感染败血症儿童,基于病原菌培养及药物敏感性试验正确使用抗生素控制感染显得尤为重要。

【参 考 文 献】

[1] 盛琦,陈同辛,张勤,赵惠君,袁晓军,姚慧玉. 治疗相关性白血病患者死亡原因分析[J]. 临床儿科杂志,2005,23(8):542-544.

[2] 潘秀丹,潘绍凡,李洵. 儿童白血病死亡分布特征及变化趋势[J]. 中国肿瘤,2004,13(11):709-711.

[3] 叶双岚,黄红勋. 超广谱 β -内酰胺酶细菌感染死亡病例调查及耐药分析[J]. 中国医院感染学杂志,2004,14(7):830-832.

[4] 李瑞珍,罗小平,马新瑜,何文军,罗德娟. 小儿感染性疾病产超广谱 β -内酰胺酶菌的耐药性及药物假敏感性分析[J]. 中国当代儿科杂志,2006,8(3):205-207.

[5] Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, Pfaller MA, Jones RN, SENTRY APAC Study Group. Prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-99) [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2002, 42: 193-198.

[6] 朱会英,曹洪涛,韩丽萍,孙立贵,邹小宁. 综合性医院抗菌药物应用调查分析与管理对策[J]. 中华医院感染学杂志,2003,13(2):152-155.

[7] 李万华,秦惠宏,张泓,孔菁,王春. 产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌儿童分离株的耐药性和基因型检测[J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(5):355-359.

[8] Kuster SP, Hasse B, Huebner V, Bansal V, Zbinden R, Ruef C, et al. Risk factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care university hospital in Switzerland [J]. Infection, 2010, 38(1): 33-40.

[9] Kang HY, Jeong YS, Oh JY, Tae SH, Choi CH, Moon DC, et al. Characterization of antimicrobial resistance and class 1 integrons found in *Escherichia coli* isolates from humans and animals in Korea [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(5): 639-644.

(本文编辑:万静)