

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.014

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.014>

糖尿病合并血流感染耐药性的相关性

鲍强¹, 杨荣礼², 徐敏¹, 卢斌³, 高修银⁴, 陆召军⁵

- (1. 徐州医科大学研究生学院, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州医科大学附属医院老年医学科, 江苏 徐州 221002;
3. 徐州医科大学附属医院急诊科, 江苏 徐州 221002; 4. 徐州医科大学全科医学教研室, 江苏 徐州 221004;
5. 徐州医科大学公共卫生学院, 江苏 徐州 221004)

[摘要] **目的:** 探讨糖尿病合并血流感染的临床特点、病原菌分布及药物敏感性耐药性的变化, 以便为糖尿病合并血流感染患者临床诊治提供理论依据。**方法:** 收集2013年1月至2018年12月于徐州医科大学附属医院住院的549例糖尿病合并血流感染患者(DM组)的临床资料、病原菌分布、药敏结果及病情转归。同时以2013年1月至2018年12月住院的非糖尿病血流感染患者2 196例作为非DM组, 分别对两组间临床资料、菌群分布及耐药率进行比较, 同时对两组中主要致病菌对抗生素耐药率的变化进行趋势分析。**结果:** DM组549例共检出597株菌株, 非DM组2196例共检出2479株菌株; DM组检出革兰氏阳性菌比例低于非DM组, 检出革兰氏阴性菌株比例高于非DM组, 差异无统计学意义($P>0.05$); DM组检出金黄色葡萄球菌比例略高于非DM组, 差异有统计学意义($P=0.017$); 两组中的大肠埃希菌对于氨苄西林、头孢唑林、左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率均超过了50%; 非DM组中大肠埃希菌对碳青霉烯类抗生素耐药率明显高于DM组($P<0.05$), 且有逐年递增的趋势($P<0.05$)。**结论:** 糖尿病合并血流感染患者的病原菌以革兰氏阳性菌为主, 常见的革兰氏阳性细菌依次是表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和人葡萄球菌; 糖尿病和非糖尿病患者的血流感染致病菌对抗生素的耐药性存在一定差异, 耐药性变化趋势也有一定差异; 密切关注血流感染常见致病菌的耐药变化趋势, 有可能为临床合理使用抗生素提供指导作用。

[关键词] 血流感染; 病原分布; 耐药性

Correlation of drug resistance of diabetic patients with bloodstream infection

BAO Qiang¹, YANG Rongli², XU Min¹, LU Bin³, GAO Xiuyin⁴, LU Zhaojun⁵

- (1. College of Graduate, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221004; 2. Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221002; 3. Emergency Department of Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221002; 4. Department of General Medicine, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221004;
5. School of Public Health, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221004, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinical characteristics, distribution of pathogenic bacteria and changes of drug sensitivity resistance of diabetes with bloodstream infection in order to provide theoretical basis for clinical

收稿日期 (Date of reception): 2020-03-10

通信作者 (Corresponding author): 杨荣礼, Email: yrl6502@sina.com

diagnosis and treatment of patients with diabetes and bloodstream infection. **Methods:** The clinical data, pathogen distribution, drug sensitivity results, and disease outcomes of 549 patients with diabetes and bloodstream infection who were admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2013 to December 2018 were collected. At the same time, 2 196 patients with non-diabetic bloodstream infection who were hospitalized from January 2013 to December 2018 were used as a control group to compare clinical data, bacterial distribution, and drug resistance rates between the two groups. At the same time, the change trend of antibiotic resistance rate of main pathogenic bacteria in the two groups was analyzed. **Results:** A total of 597 strains were detected in 549 cases in the DM group and a total of 2 479 strains were detected in 2 196 cases in the non-DM group. The proportion of Gram-positive bacteria was lower in the DM group than that in the non-DM group, and the proportion of Gram-negative strains was higher than that in the non-DM group, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$); the proportion of *Staphylococcus aureus* detected in the DM group was slightly higher than that in the non-DM group, and the difference was statistically significant ($P=0.017$); the resistance rate of *Escherichia coli* in the two groups to ampicillin, cefazolin, levofloxacin and ciprofloxacin was over 50%; the resistance rate of *Escherichia coli* to carbapenem antibiotics in the non-DM group was significantly higher than that in the DM group ($P<0.05$), and there is an increasing trend year by year ($P<0.05$). **Conclusion:** Gram-positive bacteria are the main pathogens in patients with diabetes and bloodstream infections. The common Gram-positive bacteria are *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, and *Staphylococcus hominis*. There is a certain difference in antibiotic resistance between the bloodstream infection pathogens of diabetic and non-diabetic patients, and there is also a difference in the trend of drug resistance. Paying close attention to the trend of drug resistance of common pathogens in bloodstream infection may provide guidance for the rational use of antibiotics in clinical practice.

Keywords bloodstream infection; pathogen distribution; drug resistance

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是全球范围内发病率和病死率的较高的疾病,对全球健康构成极大的威胁。根据国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)于2019年发布的报告^[1]称:全球20~79岁的成年人,每11人中就有1人患有DM,每6秒就有1人死于这种疾病。由于老龄化、经济发展、城市化、西方化饮食在全球的普及以及不健康的生活作息方式等诸多原因,致使DM在全球呈现蔓延之势。而增长人数最为快速的地区恰恰是经济由低收入水平向中等收入水平过渡的亚洲,亚洲地区增长人数最多国家的则是印度和中国^[2]。

DM是一组以高血糖状态为共同特征的内分泌代谢性疾病,可引起慢性并发症,如视网膜病变、神经病变、肾病、下肢血管病变、大血管和微血管病变^[3]。而长期高糖状态导致的免疫反应受损以及DM所引起其他的潜在异常,如脂质代谢改变及神经病变,导致DM患者更容易发生感染^[4]。在DM合并的感染中,血流感染(blood stream infection, BSI)的预后相对较差,病死率相对较高。BSI的界定范围可从自限性感染到危机生命的脓毒症,全

球范围内的发病率及病死率都相对较高^[5]。针对BSI最有效的治疗方法即及时应用足量的敏感抗生素,及时应用足量敏感的抗生素不仅可以增加DM合并BSI患者的生存率,也可以避免了多重耐药菌株的产生^[6]。

本研究选取2013年1月至2018年12月徐州医科大学附属医院住院的DM合并BSI患者作为病例组,同时选取同期住院的非DM的BSI患者作为对照组,对两组患者临床资料、致病菌构成及其耐药性进行对比;同时对两组主要致病菌对抗生素的耐药率在2013年至2018年六年间变化进行分析,以便为本地区DM合并BSI患者及非DM的BSI患者制订更为精准合理的抗生素治疗方案。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析2013年1月至2018年12月徐州医科大学附属医院住院治疗的年龄 ≥ 18 岁DM合并BSI的患者549例,同期住院的年龄 ≥ 18 岁的非DM的BSI患者2 196例。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准

DM的诊断参照《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》的诊断标准^[7]; BSI诊断均符合《感染病学》(第3版)的诊断标准^[8]。

1.2.2 标本采集

血标本采集: 患者在应用抗生素前或出现体温 $>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时采集两侧肘正中静脉双管血10 mL, 立即注入血培养瓶中并尽快送细菌室检测。

1.2.3 细菌培养、鉴定和药敏试验

细菌的培养采用美国Becton Dickinson公司的培养基及全自动血培养仪(BACTEC FX-200)。细菌的药敏分析采用法国梅里埃公司药敏板及全自动微生物鉴定及药敏分析仪(VTK2XL 4219)。根据2016年美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)规定的药敏试验方法进行药敏试验: 标本接种于对应的培养基上, 置于合适的培养条件下, 根据《全国临床检验操作规程》(第四版)^[9]进行手工鉴定。使用法国生物梅里埃VTK2XL 4219药敏分析系统进行细菌鉴定及药敏分析。按照2016年的CLSI标准对结果进行判断。

1.3 统计学处理

细菌耐药数据分析应用WHONET5.6软件。其余临床资料采用SPSS 20.0软件进行数据分析。不同年份耐药比例趋势性检验采用趋势性 χ^2 检验; 检验水准均为 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般信息

收集DM合并BSI患者共549例为DM组, 非DM组为2196例同期住院的非DM的BSI患者。DM组中男328例(59.7%), 女221例(40.3%); 非DM组中男1347例(61.3%), 女849例(40.3%), 性别构成的组间差异无统计学意义($P=0.493$)。DM组与非DM组年龄, 院内、外感染差异无统计学意义($P>0.05$)。2013—2018年确诊的DM合并BSI患者与对照组差异无统计学意义($P=0.443$)。

DM组中1型DM共有8例(1.5%); 2型DM共有530例(96.5%); 妊娠DM2例(0.4%); 其他特殊类型人数9例(1.6%)。DM组病程 >10 年的患者225例(41.0%), 1~10年的患者210例(38.3%), 病程 <1 年的患者114例(20.8%)。DM组中既往使用胰岛素降糖的患者为175例(31.9%, 表1)。

2.2 菌株分析

DM组共检出菌株597株, 其中革兰氏阳性菌309株(51.8%), 革兰氏阴性菌287株(48.2%), 未检出真菌菌株。非DM组共检出菌株2479株, 其中革兰氏阳性菌1337株(53.9%), 构成比高于DM组; 检出革兰氏阴性菌1137株(45.9%), 构成比略低于DM组; 检出真菌5株, 与DM组相比, 差异均无统计学意义($P>0.05$, 表2)。

DM组检出的革兰氏阳性菌前五位的分别为表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*, SEP)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SAU)、人葡萄球菌(*Staphylococcus hominis*, SHO)、腐生葡萄球菌(*Saprophyticus*, SAP); DM组检出的革兰氏阴性菌前5位的分别为大肠埃希菌(*Escherichia coli*, ECO)、肺炎克雷伯杆菌(*Klebsiella pneumoniae*, KPN)、鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, ABA)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PAE)、阴沟肠杆菌(*E. cloacae*, ECL)。DM组除SAU构成比略高于非DM组, 差异有统计学意义($P=0.017$)外, 其余的致病菌构成比与非DM接近, 且差异无统计学意义($P>0.05$, 表3)。

2.3 DM组与非DM组之间主要致病菌药敏结果分析

2.3.1 DM组与非DM组中ECO的耐药率分析

DM组阿米卡星、头孢他定、头孢替坦、美罗培南、亚胺培南、氨曲南耐药率明显低于非DM组, 氨苄西林、庆大霉素、头孢唑啉、头孢噻吩、头孢噻肟、头孢曲松、氨苄西林舒巴坦耐药性占比明显高于非DM组, 差异均有统计学意义($P<0.05$, 表4)。

2.3.2 DM组与非DM组中SEP的耐药率

两组患者各抗菌药物耐药率差异均无统计学意义($P>0.05$, 表5)。

2.4 不同年份ECO对主要抗生素耐药率趋势分析

2.4.1 DM组

DM组中ECO对氨苄西林、氨苄西林舒巴坦、哌拉西林、哌拉西林他唑巴坦、头孢唑啉、头孢噻肟、头孢他定的耐药率逐年下降($P<0.05$); 对妥布霉素、头孢噻吩、头孢呋辛、头孢曲松、头孢唑肟的耐药率逐年上升($P<0.05$, 表6)。

2.4.2 非DM组

非DM组ECO对氨苄西林、氨苄西林舒巴坦、哌拉西林、庆大霉素、头孢唑啉、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢他定、环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率逐年下降趋势($P<0.05$)。对亚胺培南、美罗培

南、哌拉西林他唑巴坦、阿米卡星、妥布霉素、头孢噻吩、头孢替坦、头孢唑肟、头孢曲松的耐药率呈逐年上升趋势($P<0.05$, 表7)。

2.5 不同年份 SEP 对主要抗生素耐药率趋势分析

2.5.1 DM 组

DM组SEP对头孢西丁呈整体下降趋势, 且下降趋势有统计学意义($P<0.05$)。左氧氟沙星呈整体上

升趋势, 且上升趋势有统计学意义($P<0.05$, 表8)。

2.5.2 非 DM 组

2013—2018年各抗菌药物趋势性变化经趋势性 χ^2 检验结果显示, 青霉素、苯唑西林、庆大霉素、环丙沙星、阿奇霉素、四环素、氨苄西林、喹奴普丁/达福普丁、头孢西丁、头孢唑啉、头孢呋辛、美罗培南、亚胺培南呈整体下降趋势, 且下降趋势有统计学意义($P<0.05$, 表9)。

表1 患者基本资料

Table 1 Basic information of patients

一般信息	DM组	非DM组	P
性别/[例(%)]			0.493
男	328 (59.7)	1 347 (61.3)	
女	221 (40.3)	849 (38.7)	
年龄*/岁	64 (56~72)	65 (53~74)	0.998
院内外感染/[例(%)]			0.074
院内	207 (37.7)	920 (41.9)	
院外	342 (62.3)	1 276 (58.1)	
年份/[例(%)]			0.443
2013	67 (12.2)	281 (12.8)	
2014	115 (20.9)	377 (17.2)	
2015	81 (14.8)	316 (14.4)	
2016	96 (17.5)	416 (18.9)	
2017	96 (17.5)	417 (19)	
2018	94 (17.1)	389 (17.7)	
糖尿病类型/[例(%)]			
1型	8 (1.5)		
2型	530 (96.5)		
妊娠	2 (0.4)		
其他特殊类型	9 (1.6)		
糖尿病病程/[例(%)]			
<1年	114 (20.8)		
1~10年	210 (38.3)		
>10年	225 (41.0)		
既往使用胰岛素/[例(%)]			
是	175 (31.9)		
否	374 (68.1)		

*中位数(四分位间距)。

表2 引起血流感染致病菌构成

Table 2 Composition of pathogenic bacteria causing bloodstream infection

病原菌	DM组/[例(%)]	非DM组/[例(%)]	χ^2	P
革兰氏阳性	309 (51.85)	1 337 (53.93)	0.842	0.359
革兰氏阴性	287 (48.15)	1 137 (45.87)	1.013	0.314
真菌	0	5 (0.20)	—	0.59

表3 引起血流感染的主要革兰氏阳性及阴性菌分布及构成比

Table 3 Distribution and composition ratio of main Gram-positive and negative bacteria causing bloodstream infection

病原菌	DM组 (n=596)		非DM组 (n=2 479)		χ^2	P
	株数	构成比/%	株数	构成比/%		
革兰氏阳性菌						
表皮葡萄球菌	62	10.40	276	11.13	0.262	0.609
金黄色葡萄球菌	53	8.89	153	6.17	5.691	0.017
人葡萄球菌	52	8.72	247	9.96	0.840	0.359
溶血葡萄球菌	36	6.04	174	7.02	0.723	0.395
腐生葡萄球菌	24	4.03	80	3.23	0.940	0.332
革兰氏阴性菌						
大肠埃希菌	152	25.50	611	24.65	0.189	0.664
肺炎克雷伯菌	52	8.72	178	7.18	1.656	0.198
鲍曼不动杆菌	21	3.52	71	2.86	0.720	0.396
铜绿假单胞菌	13	2.18	59	2.38	0.083	0.773
阴沟肠杆菌	8	1.34	31	1.25	0.032	0.857

表4 DM组与非DM组中大肠埃希菌的耐药率结果

Table 4 Results of drug resistance rate of *Escherichia coli* in DM group and non-DM group

抗菌药物	耐药/[例(%)]		χ^2	P
	DM组(n=152)	非DM组(n=611)		
亚胺培南	2 (1.32)	161 (26.35)	45.410	<0.001
美罗培南	1 (0.66)	183 (29.95)	57.074	<0.001
厄他培南	1 (0.66)	0 (0.00)	0.568	0.451
氨苄西林	127 (83.55)	377 (61.70)	25.918	<0.001
氨苄西林舒巴坦	72 (47.37)	230 (37.64)	4.814	0.028
哌拉西林	73 (48.03)	279 (45.66)	0.274	0.601
哌拉西林他唑巴坦	20 (13.16)	113 (18.49)	2.408	0.121
阿米卡星	8 (5.26)	120 (19.64)	18.020	<0.001
庆大霉素	80 (52.63)	205 (33.55)	18.936	<0.001
妥布霉素	28 (18.42)	82 (13.42)	2.467	0.116

续表4

抗菌药物	耐药/[例(%)]		χ^2	P
	DM组(n=152)	非DM组(n=611)		
头孢唑啉	107(70.39)	376(61.54)	4.110	0.043
头孢噻吩	16(10.53)	13(2.13)	23.482	<0.001
头孢呋辛	21(13.82)	30(4.91)	15.478	<0.001
头孢替坦	3(1.97)	69(11.29)	12.370	<0.001
头孢噻肟	62(40.79)	158(25.86)	13.223	<0.001
头孢唑肟	10(6.58)	60(9.82)	1.534	0.215
头孢他定	35(23.03)	260(42.55)	19.571	<0.001
头孢曲松	58(38.16)	162(26.51)	8.042	0.005
左氧氟沙星	91(59.87)	322(52.7)	2.519	0.113
环丙沙星	101(66.45)	388(63.5)	0.459	0.498
氨曲南	70(46.05)	358(58.59)	7.771	0.005

表5 DM组与非DM组中表皮葡萄球菌的耐药率结果

Table 5 Results of drug resistance rate of *Staphylococcus epidermidis* in DM group and non-DM group

抗菌药物	耐药/[例(%)]		χ^2	P
	DM组(n=62)	非DM组(n=251)		
青霉素	54(87.1)	215(85.66)	0.085	0.770
苯唑西林	47(75.81)	184(73.31)	0.161	0.689
庆大霉素	14(22.58)	64(25.5)	0.226	0.634
利福平	10(16.13)	41(16.33)	0.002	0.969
环丙沙星	21(33.87)	119(47.41)	3.687	0.055
左氧氟沙星	17(27.42)	65(25.9)	0.060	0.807
莫西沙星	6(9.68)	30(11.95)	0.253	0.615
克林霉素	31(50)	146(58.17)	1.350	0.245
红霉素	46(74.19)	181(72.11)	0.108	0.742
阿奇霉素	6(9.68)	39(15.54)	1.387	0.239
喹奴普丁/达福普丁	0	6(2.39)	0.507	0.476
四环素	11(17.74)	55(21.91)	0.520	0.471
头孢唑啉	1(1.61)	20(7.97)	2.273	0.132
头孢呋辛	1(1.61)	20(7.97)	2.273	0.132
头孢西丁	12(19.35)	76(30.28)	2.936	0.087
美罗培南	1(1.61)	20(7.97)	2.273	0.132
亚胺培南	1(1.61)	20(7.97)	2.273	0.132
复方新诺明	40(64.52)	170(67.73)	0.232	0.630
利奈唑胺	0	0	—	—
万古霉素	0	0	—	—

表6 2013—2018年DM组大肠埃希菌对主要抗生素的耐药率

Table 6 Resistance rate of *Escherichia coli* to major antibiotics in DM group from 2013 to 2018

抗菌药物	耐药/[例(%)]						χ^2	P
	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年		
亚胺培南	0	1 (3.03)	0	0	1 (3.03)	0	0.035	0.851
美罗培南	0	1 (3.03)	0	0	0	0	1.096	0.295
厄他培南	0	0	0	0	1 (3.03)	0	0.612	0.434
氨苄西林	14 (100)	31 (93.94)	20 (90.91)	22 (95.65)	28 (84.85)	12 (44.44)	23.008	<0.001
氨苄西林舒巴坦	11 (78.57)	30 (90.91)	8 (36.36)	1 (4.35)	15 (45.45)	7 (25.93)	25.982	<0.001
哌拉西林	12 (85.71)	31 (93.94)	9 (40.91)	0	11 (33.33)	10 (37.04)	29.822	<0.001
哌拉西林他唑巴坦	4 (28.57)	6 (18.18)	6 (27.27)	0	2 (6.06)	2 (7.41)	7.154	0.007
阿米卡星	3 (21.43)	0	2 (9.09)	2 (8.7)	1 (3.03)	0	2.917	0.088
庆大霉素	11 (78.57)	15 (45.45)	12 (54.55)	13 (56.52)	20 (60.61)	9 (33.33)	2.012	0.156
妥布霉素	0	0	4 (18.18)	7 (30.43)	9 (27.27)	8 (29.63)	13.524	<0.001
头孢唑啉	11 (78.57)	30 (90.91)	16 (72.73)	17 (73.91)	22 (73.33)	11 (42.31)	11.425	0.001
头孢噻吩	0	0	0	0	8 (24.24)	8 (29.63)	20.994	<0.001
头孢呋辛	0	3 (9.09)	1 (4.55)	1 (4.35)	8 (24.24)	8 (29.63)	10.740	0.001
头孢替坦	0	0	0	0	3 (9.09)	0	1.860	0.173
头孢噻肟	11 (78.57)	30 (90.91)	6 (27.27)	0	8 (24.24)	7 (25.93)	35.571	<0.01
头孢唑肟	0	0	0	0	4 (12.12)	6 (22.22)	14.016	<0.01
头孢他定	7(50)	10 (30.3)	6 (27.27)	0	5 (15.15)	7 (25.93)	4.491	0.034
头孢曲松	0	3 (9.09)	10 (45.45)	16 (69.57)	19 (57.58)	10 (37.04)	15.991	<0.001
左氧氟沙星	9 (64.29)	20 (60.61)	15 (68.18)	13 (56.52)	17 (51.52)	17 (62.96)	0.279	0.597
环丙沙星	10 (71.43)	23 (69.7)	16 (72.73)	15 (65.22)	19 (57.58)	18 (66.67)	0.774	0.379
氨基糖苷	10 (71.43)	15 (45.45)	12 (54.55)	9 (39.13)	11 (33.33)	13 (48.15)	2.259	0.133

表7 2013—2018年非DM组大肠埃希菌对主要抗生素的耐药率

Table 7 Resistance rate of *Escherichia coli* to the main antibiotics in non-DM group from 2013 to 2018

抗菌药物	耐药/[例(%)]						χ^2	P
	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年		
亚胺培南	1 (1.41)	3 (3.16)	2 (1.96)	2 (1.74)	75 (64.66)	78 (69.64)	217.701	<0.01
美罗培南	0	2 (2.11)	0	0	109 (93.97)	72 (64.29)	258.326	<0.01
厄他培南	0	0	0	0	0	0	—	—
氨苄西林	61 (85.92)	87 (91.58)	93 (91.18)	105 (91.3)	17 (14.66)	14 (12.5)	236.748	<0.01
氨苄西林舒巴坦	56 (78.87)	76 (80)	24 (23.53)	4 (3.48)	0	70 (62.5)	52.198	<0.01
哌拉西林	60 (84.51)	85 (89.47)	24 (23.53)	3 (2.61)	64 (55.17)	43 (38.39)	54.204	<0.01
哌拉西林他唑巴坦	12 (16.9)	18 (18.95)	16 (15.69)	8 (6.96)	27 (23.28)	32 (28.57)	4.535	0.033
阿米卡星	12 (16.9)	12 (12.63)	9 (8.82)	5 (4.35)	43 (37.07)	39 (34.82)	27.472	<0.01
庆大霉素	43 (60.56)	49 (51.58)	53 (51.96)	60 (52.17)	0	0	137.754	<0.01

表9 2013—2018年非DM组中表皮葡萄球菌对主要抗生素的耐药率

Table 9 Resistance rate of *Staphylococcus epidermidis* to major antibiotics in non-DM group from 2013 to 2018

抗菌药物	耐药率/[例(%)]						χ^2	P
	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年		
青霉素	27 (93.1)	51 (92.73)	37 (90.24)	52 (94.55)	47 (95.92)	1 (4.55)	30.865	<0.001
苯唑西林	26 (89.66)	44 (80)	32 (78.05)	43 (78.18)	39 (79.59)	0	24.580	<0.001
庆大霉素	18 (62.07)	12 (21.82)	5 (12.2)	17 (30.91)	12 (24.49)	0	10.554	0.001
利福平	10 (34.48)	8 (14.55)	3 (7.32)	4 (7.27)	6 (12.24)	10 (45.45)	0.006	0.939
环丙沙星	15 (51.72)	37 (67.27)	15 (36.59)	22 (40)	21 (42.86)	9 (40.91)	4.787	0.029
左氧氟沙星	0	17 (30.91)	9 (21.95)	17 (30.91)	22 (44.9)	0	2.471	0.116
莫西沙星	0	14 (25.45)	3 (7.32)	8 (14.55)	5 (10.2)	0	1.237	0.266
克林霉素	13 (44.83)	31 (56.36)	27 (65.85)	35 (63.64)	32 (65.31)	8 (36.36)	0.134	0.714
红霉素	19 (65.52)	43 (78.18)	35 (85.37)	37 (67.27)	38 (77.55)	9 (40.91)	2.618	0.106
阿奇霉素	0 (0.00)	22 (40)	10 (24.39)	6 (10.91)	1 (2.04)	0	12.249	<0.001
喹奴普丁达福普丁	2 (6.9)	4 (7.27)	0	0	0	0	8.234	0.004
四环素	4 (13.79)	22 (40)	10 (24.39)	10 (18.18)	9 (18.37)	0	6.440	0.011
头孢唑啉	0	20 (36.36)	0	0	0	0	19.106	<0.001
头孢呋辛	0	20 (36.36)	0	0	0	0	19.106	<0.001
头孢西丁	25 (86.21)	25 (45.45)	10 (24.39)	2 (3.64)	0	14 (63.64)	32.652	<0.001
美罗培南	0	20 (36.36)	0	0	0	0	19.106	<0.001
亚胺培南	0	20 (36.36)	0	0	0	0	19.106	<0.001
复方新诺明	22 (75.86)	35 (63.64)	28 (68.29)	35 (63.64)	36 (73.47)	14 (63.64)	0.025	0.873
利奈唑胺	0	0	0	0	0	0	—	—
万古霉素	0	0	0	0	0	0	—	—

3 讨论

全国血流感染细菌耐药监测联盟(Blood Bacterial Resistant Investigation Collaborative System, BRICS)于2014年1月至2015年12月对于联盟下26家单位共4801株病原菌的统计显示, BSI的致病菌以革兰氏阳性菌(62.5%)为主^[10]。本研究结果亦显示无论是DM组还是非DM的BSI患者分离的菌株均以革兰氏阳性菌为主, 但两组中分离的革兰氏阳性菌株所占比例较BRICS公布的数据低。这种差异一方面考虑为本研究将BSI患者分组所致, 另一方面考虑与收集数据的地区、时间不同所致。

ECO是引起BSI的常见致细菌之一。本研究结果显示ECO在DM组与非DM组所分离致病菌中占比最多, 与中国细菌耐药监测网(China bacterial

resistance monitoring network, CHINET)公布的结果^[11]相似。本研究中药敏结果显示两组ECO对于氨苄西林、头孢唑林、左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率均超过50%, 与展冠军、张盼等^[12-13]研究结果相似; 耐药率趋势性分析显示两组中ECO对上述4种抗生素的耐药率并无上升趋势, 故尚可作为候选的经验性用药。相比于头孢唑林, ECO对于同为第一代头孢菌素类抗生素的头孢噻吩以及第二代头孢菌素类头孢呋辛的耐药率则较低, 但DM组耐药率要高于非DM组, 考虑与DM组患者易出现感染、经常住院治疗、使用广谱抗生素较为频繁有关; 耐药率趋势性分析则显示非DM组ECO除对头孢呋辛耐药率随年份有下降趋势, 其他均有随年份上升趋势。因此对于非DM的BSI患者, 头孢呋辛可作为一线用药, 而对于头孢噻吩应注意监测耐药率变化。第三代头孢菌素为ECO所致BSI

的宜选药物^[14], 本研究两组中ECO对不同的第三代头孢菌素耐药率出现较大差异: 对头孢唑肟耐药率均低于10%; 对头孢他啶、头孢噻肟、头孢曲松耐药率均超过20%。这种耐药率差异可能与临床用药习惯有关。两组中ECO对头孢唑肟的耐药率虽然较低, 但均有随年份上升的趋势, 因此临床上可将头孢唑肟作为首选经验性用药, 且应持续关注耐药率的趋势变化。本研究中DM组的ECO对于碳青霉烯类抗生素耐药率低, 而非DM组中ECO对亚胺培南、美罗培南的耐药率明显高于DM, 且非DM组ECO对于亚胺培南、美罗培南的耐药率有逐年递增的趋势, 与张密等^[15]报道相一致。ECO对碳青霉烯类抗生素的产生耐药的机制可分为通过碳青霉烯酶机制和通过如AmpCs、细胞膜的改变等碳青霉烯酶以外的机制; 质粒是碳青霉烯耐药基因携带、传播的载体, 可造成产碳青霉烯耐药菌的快速播散^[16]。碳青霉烯类抗菌药物是治疗肠杆菌科细菌BSI的可选药物^[14], 同时也被视为药物治疗肠杆菌科细菌BSI的“最后防线”。为避免耐药性的产生和传播, 临床中对非DM感染ECO的BSI患者应根据药敏结果选择是否应用碳青霉烯类抗生素, 但可作为DM合并ECO的BSI患者的经验性用药。两组中ECO对阿米卡星的耐药率存在显著差异, DM组的耐药率相对较低, 为5.26%, 而在非DM组则为19.64%, 且非DM组ECO对阿米卡星耐药率存在上升趋势, CHINET报道则显示ECO对于阿米卡星的耐药率下降较为明显^[17], 这种趋势上差异可能是由于采样年份与样本来源不同所致。

SEP是一种能够产生生物膜的共生生物, 广泛存在于人的皮肤和黏膜以及动物和环境中的致病菌, 生物膜的形成使得细菌能够逃避宿主免疫系统^[18]。SEP是引起医院感染的主要因素之一, 特别是在与植入的医疗器械(包括血管导管)相关的感染中^[19]。本研究中两组最常见的革兰氏阳性致病菌均为SEP, 这与庄晓晶^[20]和翟群超^[21]等的报道基本一致, SEP检出率较高主要考虑为我院为地区中心三甲医院, 疑难危重患者转入较多, 各种侵入性操作实施较多所致。根据《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》^[14]提示: 苯唑西林为致病菌为SEP的BSI的宜选药物, 本研究两组中SEP对于对青霉素、红霉素、苯唑西林的耐药率均超过70%, DM组SEP对上述药物稳定维持于高耐药率, 因此临床中对DM患者不宜选用上述药物; 非DM组对青霉素、苯唑西林的耐药率随年份有下降趋势, 临床中对非DM患者可结合药敏结果使用。两组对

SEP的BSI的可选药物的第一、二代头孢菌素^[14]耐药率较低, 且均无增高的耐药趋势, 故可作为经验性用药。两组对于莫西沙星、阿奇霉素、喹奴普丁/达福普丁及碳青霉烯类耐药率维持在较低水平, 且耐药率都无随年份增长的趋势, 提示这些药物应为临床针对SEP感染的优先选择的药物。两组中SEP均未发现对万古霉素、利奈唑胺耐药现象, 提示临床面对重症或免疫力低下的BSI患者时可考虑使用。

综上, DM和非DM患者的BSI致病菌对抗生素的耐药性存在一定差异, 耐药性变化趋势也有一定差异, 临床医生应予以区别对待, 如对合并DM的ECO的BSI患者可将碳青霉烯类抗生素作为经验性用药, 而对非DM患者则应根据药敏结果选择是否使用。同时临床医师应密切关注本地区BSI常见致病菌的耐药趋势变化, 为临床合理使用抗生素方案提供指导作用。

参考文献

1. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, et al. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020: 108086.
2. Nanditha A, Ma RC, Ramachandran A, et al. Diabetes in Asia and the Pacific: implications for the global epidemic[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(3): 472-485.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1): S14-S31.
4. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, et al. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(3): 513-521.
5. Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Causes and outcomes of sepsis in southeast Asia: a multinational multicentre cross-sectional study[J]. *Lancet Glob Health*, 2017, 5(2): e157-e167.
6. Yo CH, Lee MT, Gi WT, et al. Prognostic determinants of community-acquired bloodstream infection in type 2 diabetic patients in ED[J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(12): 1450-1454.
7. 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344. Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2018, 38(4): 292-344.
8. 李兰娟, 王宇明. 感染病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社,

- 2015: 368-378.
- LI Lanjuan, WANG Mingyu. Infectious diseases[M]. 3th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 368-378.
9. 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 37-39.
SHANG Hong, WANG Yusan, SHEN Ziyu. National guide to clinical laboratory procedure[M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 37-39.
 10. 陈云波, 嵇金如, 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.
CHEN Yunbo, JI Jinru, YING Chaoqun, et al. Distribution and antimicrobial resistance profile of clinical bacterial isolates from blood culture in China, 2014-2015[J]. Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases, 2019, 12(1): 24-37.
 11. 李光辉, 朱德妹, 汪复, 等. 2011年中国CHINET血培养临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(4): 241-247.
LI Guanghui, ZHU Demei, WANG Fu, et al. Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria isolated from bloodstream infections in CHINET program in China during 2011[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2013, 13(4): 241-247.
 12. 展冠军, 陆瑾, 孙进华, 等. 大肠埃希菌所致血流感染的临床特点及其耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志. 2019. 19(4): 381-385.
ZHAN Guanjun, LU Jin, SUN Jinhua, et al. Clinical features and antibiotic resistance of bloodstream infection caused by Escherichia coli[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2019, 19(4): 381-385.
 13. 张盼, 谢守军, 温海楠. 1113株血流感染分离病原菌状况及耐药性特征[J]. 临床荟萃, 2019, 34(2): 148-153.
ZHANG Pan, XIE Shoujun, WEN Hainan. Distribution and drug resistance analysis of 1113 strains of bloodstream infection[J]. Clinical Focus, 2019, 34(2): 148-153.
 14. 国家卫生计生委印发抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[J]. 中国医药生物技术, 2015, 10(5): 477.
Guiding Principles for Clinical application of antimicrobial agents (2015 version)[J]. Chinese Medicinal Biotechnology, 2015, 10(5): 477.
 15. 张密, 黄建安, 陈延斌. 大肠埃希菌血流感染的临床特点分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(18): 1414-1417.
ZHANG Mi, HUANG Jianan, CHEN Yanbin. The clinical characteristics analysis of Escherichia coli bloodstream infection[J]. National Medical Journal of China, 2016, 96(18): 1414-1417.
 16. Goodman KE, Simner PJ, Tamma PD, et al. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14(1): 95-108.
 17. 胡付品. 2005—2014年CHINET中国细菌耐药性监测网5种重要临床分离菌的耐药性变迁[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 93-99.
HU Fupin. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005—2014[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2017, 17(1): 93-99.
 18. Kleinschmidt S, Huygens F, Faoagali J, et al. Staphylococcus epidermidis as a cause of bacteremia[J]. Future Microbiol, 2015, 10(11): 1859-1879.
 19. Deplano A, Vandendriessche S, Nonhoff C, et al. National surveillance of Staphylococcus epidermidis recovered from bloodstream infections in Belgian hospitals[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(7): 1815-1819.
 20. 庄晓晶, 丁海燕, 林晓荣. 2型糖尿病合并血流感染者临床特征和病原菌分布[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(4): 328-333.
ZHUANG Xiaojing, DING Haiyan, LIN Xiaorong. Clinical characteristics and distribution of pathogens in patients with type 2 diabetes complicated with bloodstream infection[J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases (Electronic Version), 2019, 13(4): 328-333.
 21. 翟群超, 叶山东, 黄海泉, 等. 2型糖尿病合并血流感染的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(12): 1084-1087.
ZHAI Qunchao, YE Shandong, HUANG Haiquan, et al. Analysis of pathogens distribution and drug resistance in type 2 diabetic patients complicated with bloodstream infections[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2015, 23(12): 1084-1087.

本文引用: 鲍强, 杨荣礼, 徐敏, 卢斌, 高修银, 陆召军. 糖尿病合并血流感染耐药性的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(5): 1064-1074. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.014

Cite this article as: BAO Qiang, YANG Rongli, XU Min, LU Bin, GAO Xiuyin, LU Zhaojun. Correlation of drug resistance of diabetic patients with bloodstream infection[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(5): 1064-1074. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.014