

## 宁夏地区纹带棒杆菌感染临床特点及耐药性分析

李刚<sup>1,2</sup> 刘俊枫<sup>3</sup> 王文<sup>1,2</sup> 马红<sup>1</sup> 赵梅<sup>1</sup> 姚琳芳<sup>1</sup> 顾常梅<sup>1</sup> 贾伟<sup>1,2,\*</sup>

(1 宁夏医科大学总医院医学实验中心, 银川 750004; 2 宁夏病原微生物重点实验室, 银川 750004;

3 兰州大学第一医院传染病研究室, 兰州 730013)

**摘要:** **目的** 分析宁夏地区纹带棒杆菌(*Corynebacterium striatum*)感染的临床特点及耐药情况。**方法** 收集宁夏医科大学总医院2019年4月—2020年6月临床标本中分离的纹带棒杆菌, 通过基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪(MALDI-TOF MS)鉴定到种, 采用美国临床和实验室标准协会(CLSI)推荐的微量肉汤稀释法测定12种抗菌药物的最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)值, 并回顾性分析感染患者临床特点。**结果** 65例纹带棒杆菌感染男性42例(64.6%), ≥60岁23例(35.4%), 感染主要集中在肺部(50例, 76.9%), 以神经科(37例, 56.9%)和烧伤整形科(12例, 18.5%)为主; 多数有肺部感染(61例, 93.8%)和神经系统(49例, 75.3%)基础疾病; 进行机械通气、气管插管有创操作60例(92.3%); 对青霉素、头孢曲松、美罗培南、红霉素、环丙沙星、克林霉素耐药率在92.3%~100%; 对利福平和复方磺胺甲恶唑耐药率在32.3%~47.7%; 四环素与庆大霉素的耐药率较低, 仅为10.8%和4.6%; 对万古霉素、利奈唑胺均敏感。**结论** 纹带棒杆菌感染多发生于有肺部感染和神经系统疾病的男性患者, 进行机械通气、气管插管操作易促成该菌感染, 万古霉素、利奈唑胺对其仍具有很好的抗菌活性。

**关键词:** 纹带棒杆菌感染; 临床特点; 耐药性

**中图分类号:** R978.1 **文献标志码:** A

**DOI:**10.13461/j.cnki.cja.007409

## Clinical characteristics and drug resistance analysis of *Corynebacterium striatum* infection in Ningxia

Li Gang<sup>1,2</sup>, Liu Jun-feng<sup>3</sup>, Wang Wen<sup>1,2</sup>, Ma Hong<sup>1</sup>, Zhao Mei<sup>1</sup>, Yao Lin-fang<sup>1</sup>, Gu Chang-mei<sup>1</sup>, and Jia Wei<sup>1,2</sup>

(1 Medical Experimental Center of General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004; 2 Ningxia Key Laboratory of Pathogenic Microbiology, Yinchuan 750004; 3 Institute of Infection, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730013)

**Abstract Objective** To analyze the clinical characteristics and drug resistance of *Corynebacterium striatum* infection to provide evidence for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The 65 strains of *Corynebacterium striatum* detected in the General Hospital of Ningxia Medical University from April 2019 to June 2020 were identified by mass spectrometry (MALDI-TOF MS) and the minimal broth dilution method was used to detect the minimal inhibitory concentration (MIC) of 12 drugs and retrospectively analyze the clinical characteristics and risk factors of infected patients. **Results** 42 males (64.6%) were infected with *Corynebacterium striatum* in 65 cases, 23 cases (35.4%) were 60 years old or older. The infection was mainly concentrated in the lungs(50 cases, 76.9%), with neurology (37 cases, 56.9%) and burn plastic surgery (12 cases, 18.5%) mainly. Most had lung infections(61 cases, 93.8%) and basic diseases of the nervous system (49 cases, 75.3%). 60 cases (92.3%) underwent mechanical ventilation and tracheal intubation. The resistance rate to penicillin, ceftriaxone, meropenem, erythromycin,

收稿日期: 2021-03-12

基金项目: 国家科技基础资源调查专项(No. 2019FY101200)和国家自然科学基金(No. 81960386)

作者简介: 李刚, 男, 生于1982年, 副主任技师, 主要从事临床微生物感染与耐药性研究, E-mail: gone.lee@163.com

\*通讯作者, E-mail: Jiawei6365@126.com

ciprofloxacin, and clindamycin is 92.3% to 100%; the resistance rate to rifampicin and compound trimethoprim is 32.3% to 47.7 %; the resistance rate of tetracycline and gentamicin is low, only 10.8% and 4.6%; it is sensitive to vancomycin and linezolid. **Conclusion** *Corynebacterium striatum* infection mostly occurs in male patients with pulmonary infections and neurological diseases. Mechanical ventilation and tracheal intubation can easily promote this bacterial infection. Vancomycin and linezolid still have good antibacterial properties active.

**Key words** *Corynebacterium striatum* infection; Clinical features; Drug resistance

棒杆菌属(*Corynebacterium striatum*)是一群种类繁多、需氧、无芽孢、有特殊排列规则的革兰阳性杆菌,主要包括白喉棒杆菌、假白喉棒杆菌、溃疡棒杆菌、干燥棒杆菌、纹带棒杆菌等,大多数为条件致病菌<sup>[1]</sup>。同白喉棒杆菌相比,纹带棒杆菌既往很少引起关注,但是近年来在临床工作中由耐药纹带棒杆菌引起的院内感染呈逐年上升趋势,这些感染的范围已扩大到肺部感染<sup>[2]</sup>、颅内感染<sup>[3]</sup>、血流导管相关性感染<sup>[4]</sup>、骨髓炎、心内膜炎<sup>[5]</sup>和关节炎<sup>[6]</sup>等,尤其是免疫抑制患者<sup>[7]</sup>。而国内仅少量关于纹带棒杆菌相关研究,且早期通过纸片扩散法研究其耐药性,并无统一的判读标准。本文就2019年4月—2020年6月本院临床标本中分离到的65株纹带棒杆菌,对其临床特征进行分析,并通过微量肉汤稀释法检测12种临床常用抗生素的最低抑菌浓度(MIC),明确该地区纹带棒杆菌耐药谱,以更好的指导临床诊治。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集2019年4月—2020年6月经宁夏医科大学总医院确认为纹带棒杆菌感染患者信息。纳入标准:①镜下见革兰阳性杆菌;②同一部位 $\geq 2$ 次培养出该菌纯菌落,肺泡灌洗液与深部组织 $\geq 1$ 次培养出该菌纯菌落,最终用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)鉴定到种;③有感染征象(发热或血液学感染指标升高或见影像学感染病灶)。通过综合分析,为纹带棒杆菌感染,而不是标本污染或细菌定植。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 病原菌的培养鉴定

培养鉴定流程按照《全国临床检验操作规程》第四版<sup>[8]</sup>操作进行,最终用MALDI-TOF MS鉴定到种。

#### 1.2.2 抗菌药物敏感性分析

根据美国临床和实验室标准协会(CLSI)推荐的抗菌药物敏感性试验执行标准,采用微量肉汤稀释法检测12种药物包括青霉素、庆大霉素、利福平、头孢曲松、美罗培南、红霉素、环丙沙星、四环素、克林霉素、复方磺胺甲恶唑、利奈唑胺和万古

霉素的最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC),以2016年CLSI M45-ED3<sup>[9]</sup>文件作为折点判读标准。微量肉汤稀释法所用药敏板、阳离子调节的MH肉汤(CAMHB)加2%~5%溶解的马血(LHB)药敏接种培养液等相关试剂于温州泰康生物科技有限公司定制。质控菌株为大肠埃希菌ATCC25922以及肺炎链球菌ATCC49619,购自美国菌种保存中心。

#### 1.2.3 $\beta$ -内酰胺酶测定

将分离到的65株菌株用头孢硝噻吩纸片(重庆庞通医疗有限公司)测定其 $\beta$ -内酰胺酶。质控菌株:金黄色葡萄球菌ATCC29213阳性;金黄色葡萄球菌ATCC25923阴性,购自美国菌种保存中心。

#### 1.2.4 统计学方法

回顾性分析已确诊为纹带棒杆菌感染患者的病例,对其感染部位、科室分布、基础疾病、转归预后及易患因素进行分析。数据使用SPSS 26.0统计软件进行分析计数,用频数和百分数表示 $[n(\%)]$ ,对于符合正态分布连续变量采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,不符合正态分布的以中位数与四分位间距 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。

## 2 结果

### 2.1 感染部位

共检出158株纹带棒杆菌,剔除了同一患者同一部位分离株,共65株。纹带棒杆菌感染主要集中在肺部(50例, 76.9%),其余分别为皮肤软组织(8例, 12.3%)、动静脉导管(4例, 6.1%)和鼻腔分泌物、下肢手术取材于肩部手术取材各1例。

### 2.2 感染科室分布

纹带棒杆菌感染科室以神经科和烧伤整形科为主,分别为37例(56.9%)和12例(18.5%),其余为ICU 7例(10.7%)、急诊科6例(9.2%)、呼吸科2例(3.1%)和骨科1例(1.5%)。

### 2.3 基础疾病组成

纹带棒杆菌感染患者多数有肺部感染(61例, 93.8%)和神经系统疾病(49例, 75.3%),其余为外伤或手术(44例, 68.7%)、高血压(33例, 50.7%)、消化系统疾病(19例, 29.2%)、心血管疾病(16例,

25.6%)、肾脏疾病(13例, 20.0%)、大面积烧伤(9例, 13.8%), 恶性肿瘤、糖尿病和血液病都为3例(4.6%), 合并两种及两种以上基础疾病的患者59例(90.7%)。

### 2.4 易患因素

大多数患者有进行风险性操作与使用广谱抗菌药物( $\geq 7$  d), 见表1。

表1 纹带棒杆菌感染临床特点

Tab. 1 Risk factors of *Corynebacterium striatum* infection

临床特点	例数	比例/%
一般情况		
男性	42	64.6
年龄 $\geq 60$ 岁	23	35.4
住院天数(d)	23.5 $\pm$ 26.6	
入住ICU*	43	66.1
风险性操作		
动静脉穿刺置管	48	73.8
机械通气、气管插管	60	92.3
留置导尿	62	95.3
鼻胃导管	55	84.6
肠外营养( $\geq 3$ d)	24	36.9
使用糖皮质激素	17	26.2
使用免疫抑制剂	1	1.5
使用广谱抗菌药物( $\geq 7$ d)	60	92.3

\*ICU: 包括所有重症病房

### 2.5 转归与预后

65例纹带棒杆菌感染患者中48例(73.8%)经抗感染或手术清创治疗后好转出院。10例(15.4%)发展为呼吸衰竭, 自动出院。5例(7.6%)因脑卒中基础疾病致昏迷状态, 预后不良, 自动出院。2例发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、呼吸衰竭, 院内死亡。

### 2.6 药物敏感性试验结果

65株纹带棒杆菌对青霉素、头孢曲松、美罗培南、红霉素、环丙沙星和克林霉素耐药率较高, 达92.3%~100%, 未发现对万古霉素、利奈唑胺耐药, 见表2。

### 2.7 $\beta$ -内酰胺酶测定结果

65株纹带棒杆菌 $\beta$ -内酰胺酶检测结果均为阴性。

## 3 讨论

纹带棒杆菌广泛存在于人体皮肤和自然环境中, 早期鉴定仅笼统认定为革兰阳性杆菌, 当痰培养提示该菌时, 却被认为是标本污染。1980年首次被报道为慢性淋巴细胞白血病患者肺部感染病原菌<sup>[10]</sup>, 该菌引起院内感染暴发流行的报道越来越多<sup>[11]</sup>,

表2 纹带棒杆菌的药物敏感性分析

Tab. 2 Drug sensitivity analysis of *Corynebacterium striatum*

抗菌药物	MIC <sub>90</sub> (mg/mL)	敏感(S)		中介(I)		耐药(R)	
		株数	%	株数	%	株数	%
青霉素	>32	0	0	0	0	65	100
庆大霉素	8	41	63.1	21	32.3	3	4.6
利福平	>32	44	67.7	0	0	21	32.3
头孢曲松	>32	0	0	0	0	65	100
美罗培南	>8	5	7.7	0	0	60	92.3
红霉素	>32	0	0	0	0	65	100
环丙沙星	32	0	0	0	0	65	100
四环素	16	49	75.4	9	13.8	7	10.8
克林霉素	>32	0	0	0	0	65	100
复方磺胺甲恶唑	16	34	52.3	0	0	31	47.7
利奈唑胺	0.25	65	100	0	0	0	0
万古霉素	0.5	65	100	0	0	0	0

临床检出率逐年增高, 现已成为重要的条件致病菌。

本研究中65例纹带棒杆菌主要在呼吸道标本检出(50株, 76.9%), 这与赵智凝等的研究一致<sup>[12]</sup>, 但与Asgin等<sup>[13]</sup>所报道主要在血液中检出(35例, 45.2%)和Suh等<sup>[14]</sup>所报道主要在尿液(24例, 35.8%)与皮肤脓肿(22例, 32.8%)中检出有所不同, 但未见该菌对人体某个组织部位有特别亲嗜性的相关报道。本研究中该菌感染主要集中在神经科和烧伤整形科, 分别为37例(56.9%)和12例(18.5%), 且大多数患者有肺部感染(61例, 93.8%)和神经系统疾病(49例, 75.3%), 这与大多数研究所报道的该菌感染好发于脑卒中、肺部感染患者相一致<sup>[12-14]</sup>; 国内孙杰源等<sup>[15]</sup>分析总结43例神经科患者, 认为该科患者常病情危重, 因气管插管、机械通气等因素, 引起不同程度的肺部感染, 或因颅内感染, 需长期给予广谱抗菌药物, 容易促成该菌感染。

本研究中纹带棒杆菌感染年龄分布未见明显差异, 这和相关报道<sup>[11]</sup>以老年患者为主有所不同。平均住院时长(23.5 $\pm$ 26.6) d, 有66.1%的患者入住ICU, 这些患者有更多机会接触医院环境和进行机械通气等风险性操作。本研究中进行机械通气、气管插管操作的占比92.3%, 有研究显示<sup>[16]</sup>机械通气治疗时气管插管的使用会破坏患者正常的呼吸道屏障, 使呼吸道黏膜受刺激, 痰液增多、喉头水肿、痰液不易排出, Souza等<sup>[17]</sup>认为纹带棒杆菌生物膜的产生使其能够依附于用于气管插管的仪器。本研究中进行动静脉穿刺置管操作有48例(73.8%), 从置管尖端

中培养出4例(6.1%),有研究发现该项操作易引起纹带棒杆菌菌血症<sup>[18]</sup>,这可能与该菌易在穿刺导管定植所致。

本研究显示使用大量激素、免疫抑制剂的患者并不多,这些特点有别于其他研究<sup>[19-20]</sup>中所描述的。Verroken等<sup>[21]</sup>研究发现近期使用广谱抗菌药物是纹带棒杆菌感染的危险因素,Wong等<sup>[22]</sup>提出纹带棒杆菌在反复使用广谱抗生素、侵入性医疗操作或慢性疾病患者中具有更强的致病性,本研究结果与其一致,使用广谱抗菌药物7 d以上的有60例(92.3%)。本研究中大多数患者经抗感染或手术清创治疗后好转出院(48例,73.8%),少部分患者最终发展为脓毒症、感染性休克或呼吸衰竭(10例,15.4%),这与相关研究发现经过积极有效的抗感染治疗,仅少量患者进展为菌血症甚至脓毒症<sup>[15]</sup>相一致。

本研究中65株纹带棒杆菌对青霉素、头孢曲松、美罗培南、红霉素、环丙沙星和克林霉素耐药率在92.3%~100%;对利福平、复方磺胺甲恶唑耐药率在32.3%~47.7%;四环素与庆大霉素的耐药率较低,仅为10.8%和4.6%;对万古霉素、利奈唑胺均敏感。这与杨佩红等<sup>[23]</sup>研究结果中利福平、庆大霉素与四环素耐药率分别为2.5%、45.0%和62.5%不太一致,然而王雪冰等<sup>[24]</sup>研究中唐山地区利福平耐药率也达到51%,利福平耐药率的升高,值得临床医师注意。尤其是本地区出现青霉素、头孢曲松、红霉素、环丙沙星、克林霉素多重耐药现象较其他相关研究<sup>[25]</sup>更严重,这更容易导致临床上治疗失败和纹带棒杆菌感染迁延不愈,从而促进院内感染传播的发生。

65株纹带棒杆菌 $\beta$ -内酰胺酶检测均阴性,这与相关研究一致<sup>[12,23]</sup>,可能是青霉素结合蛋白(PBP)的改变导致纹带棒杆菌对 $\beta$ -内酰胺类的耐药。纹带棒杆菌耐药机制研究尚不完全清楚,有研究表明纹带棒杆菌对四环素、大环内酯类耐药与 $ermX$ 基因、 $tetAB$ 基因有关<sup>[26]</sup>,对喹诺酮类耐药与 $gyrA$ 基因突变有关<sup>[27]</sup>,对氨基糖苷类耐药与氨基糖苷乙酰转移酶AAC(3)-XI有关<sup>[28]</sup>。

总之,临床上对于有肺部感染和神经系统疾病的男性患者,特别是对于进行机械通气、气管插管操作和使用广谱抗菌药物的患者,当在下呼吸道等标本中反复分离出相同的纹带棒杆菌纯菌落,应当引起微生物实验室及临床医师的高度重视,警惕纹带棒杆菌在神经科等高发科室流行暴发,万古霉素、利奈唑胺对其仍具有良好的抗菌活性。

## 参考文献

- [1] 陈东科,孙长贵.实用临床微生物学检验与图谱[M].人民卫生出版社,2011:242-263.
- [2] Shariff M, Aditi A, Beri K. *Corynebacterium striatum*: An emerging respiratory pathogen[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2018, 12(7): 581-586.
- [3] Kammoun M M, Regaieg K, Bahloul M, et al. [*Corynebacterium striatum* meningitis][J]. *Med Mal Infect*, 2016, 46(8): 454-456.
- [4] Ramos J N, Souza C, Faria Y V, et al. Bloodstream and catheter-related infections due to different clones of multidrug-resistant and biofilm producer *Corynebacterium striatum*[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 672.
- [5] Rasmussen M, Mohlin A W, Nilson B. From contamination to infective endocarditis—a population-based retrospective study of *Corynebacterium* isolated from blood cultures[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(1): 113-119.
- [6] Hollnagel K, Willen J, Ellis M, et al. Chronic *Corynebacterium striatum* chronic septic arthritis in a patient referred for total knee arthroplasty[J]. *Case Rep Orthop*, 2020, 2020: 1392182.
- [7] Nudel K, Zhao X, Basu S, et al. Genomics of *Corynebacterium striatum*, an emerging multidrug-resistant pathogen of immunocompromised patients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(9): 1016.e7-1016.e13.
- [8] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].北京:人民卫生出版社,2015:569-842.
- [9] CLSI. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria, 3rd ed. CLSI guideline M45[S]. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2016.
- [10] Batson J H, Mukkamala R, Byrd R P, et al. Pulmonary abscess due to *Corynebacterium striatum*[J]. *J Tenn Med Assoc*, 1996, 89(4): 115-116.
- [11] Renom F, Gomila M, Garau M, et al. Respiratory infection by *Corynebacterium striatum*: Epidemiological and clinical determinants[J]. *New Microbes New Infect*, 2014, 2(4): 106-114.
- [12] 赵智凝,黄黎明,李鹏.纹带棒杆菌感染临床特征及耐药性分析[J].现代检验医学杂志,2019,34(5):106-108.
- [13] Asgin N, Otlu B. *Corynebacterium striatum* antimicrobial resistance and molecular epidemiology of isolated in a tertiary hospital in Turkey[J]. *Pathogens*, 2020, 9(2): 136.
- [14] Suh J W, Ju Y, Lee C K, et al. Molecular epidemiology and clinical significance of isolated from clinical specimens[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 161-171.
- [15] 孙杰源.神经外科危重患者耐药纹带棒杆菌肺部感染的临床特征及治疗[J].中国药物与临床,2019,19(13):2247-2249.
- [16] 杨贻清,潘成梅.ICU呼吸机相关性肺炎的原因分析及护理[J].中华全科医学,2014,12(1):146-147.
- [17] Souza C d, Faria Y V, Sant'Anna Lde O, et al. Biofilm

- production by multiresistant *Corynebacterium striatum* associated with nosocomial outbreak[J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2015, 110(2): 242-248.
- [18] Yanai M, Ogasawara M, Hayashi Y, *et al.* Retrospective evaluation of the clinical characteristics associated with *Corynebacterium* species bacteremia[J]. *Braz J Infect Dis*, 2018, 22(1): 24-29.
- [19] Severo C B, Guazzelli LS, Barra M B, *et al.* Multiple pulmonary nodules caused by *Corynebacterium striatum* in an immunocompetent patient[J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2014, 56(1): 89-91.
- [20] Qin L, Sakai Y, Bao R, *et al.* Characteristics of multidrug-resistant *Corynebacterium* spp. isolated from blood cultures of hospitalized patients in Japan[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2017, 70(2): 152-157.
- [21] Verroken A, Bauraing C, Deplano A, *et al.* Epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* at one Belgian university hospital[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(1): 44-50.
- [22] Wong K Y, Chan Y C, Wong C Y. *Corynebacterium striatum* as an emerging pathogen[J]. *J Hosp Infect*, 2010, 76(4): 371-372.
- [23] 杨佩红, 徐修礼, 周柯, 等. 纹带棒杆菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(15): 3415-3418.
- [24] 王雪冰, 陈东科, 董爱英, 等. 纹带棒杆菌临床分离株分子分型和耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(4): 471-477.
- [25] Hahn W O, Werth B J, Butler-Wu S M, *et al.* Multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* associated with increased use of parenteral antimicrobial drugs[J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(11): 1908-1914.
- [26] 杨雪静, 侯佳惠, 曹俊敏, 等. 纹带棒杆菌四环素、大环内酯类抗生素相关耐药基因的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(6): 899-902.
- [27] Alibi S, Ferjani A, Boukadida J, *et al.* Occurrence of *Corynebacterium striatum* as an emerging antibiotic-resistant nosocomial pathogen in a Tunisian hospital[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9704.
- [28] Galimand M, Fishovitz J, Lambert T, *et al.* AAC(3)-XI, a new aminoglycoside 3-N-acetyltransferase from *Corynebacterium striatum*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(9): 5647-5653.