

海南省类鼻疽病151例流行病学特征及其病原菌耐药性

曾增¹, 罗晓曼^{2#}, 符瑞佳³, 张楠³, 陈林², 陈少文², 林翀^{2*}, 符生苗^{1*}

1.海南医学院附属海南医院医学检验中心,海南 海口 570311;

2.海南医学院第二附属医院检验科,海南 海口 570216;3.海南医学院,海南 海口 571199

摘要: **目的** 分析海南省151例类鼻疽病例的流行病学特征及类鼻疽伯克霍尔德菌(*Burkholderia pseudomallei*, BP)耐药性情况,为类鼻疽病的诊断治疗以及合理预防提供依据。**方法** 收集海南医学院第二附属医院2013年1月1日—2022年8月31日门诊就诊和住院151患者和送检标本分离及鉴定的BP菌株类鼻疽病例的临床资料及其病原菌的耐药特性,并采用SPSS26.0软件进行统计学分析。**结果** 151例BP感染患者中,男性138例(91.4%),女性13例(8.6%),45~<60岁患者最多,共74例(49.0%);类鼻疽病发病时间集中于10月(19.2%)、11月(19.2%)、8月(9.9%)、7月(8.6%),确诊人数呈上升趋势且确诊时间均<10 d。来自内科(31.1%)、外科(26.5%)和重症医学科(20.5%)是收治类鼻疽病常见的科室。血液(49.0%)、痰液(9.9%)、伤口分泌物(8.6%)是检出BP的主要临床标本。BP感染患者以肺部感染(68.2%)、脓毒血症(35.1%)、局部化脓性感染(23.8%)位居临床表现的前列。类鼻疽病治疗有效率为74.8%,肝功能异常是影响类鼻疽病疗效的危险因素($\chi^2=5.010, P<0.05$),BP菌株对甲氧苄啶/磺胺甲恶唑(SXT)、多西环素(DOX)、亚胺培南(IPM)、头孢他啶(CAZ)、阿莫西林/克拉维酸(AMC)和四环素(TCY)的敏感率分别为98.7%、97.2%、96.7%、94.0%、93.2%和90.7%。**结论** 类鼻疽病容易造成误诊或漏诊,应加强本地区类鼻疽病流行性特征和危险因素的认识;BP对常用抗菌药物的敏感性呈现一定水平的下滑趋势,临床应规范用药并加强耐药性的监测,以提高类鼻疽病治疗的有效率。

关键词: 类鼻疽伯克霍尔德菌;类鼻疽病;肝功能异常;耐药性

中图分类号:R379.9 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2023)06-568-07

DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2023.06.02

Epidemiological characteristics and antimicrobial resistance of 151 cases of melioidosis in Hainan Province

ZENG Zeng¹, LUO Xiao-man², FU Rui-jia³, ZHANG Nan³, CHEN Lin², CHEN Shao-wen², LIN Chong², FU Sheng-miao¹

1. Medical Laboratory Center, Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570311, China;

2. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570216, China; 3. Hainan Medical University, Haikou, Hainan 571199, China

Corresponding authors: LIN Chong, E-mail: ly65399014@163.com; FU Sheng-miao, E-mail: smfu2000@126.com

Abstract: Objective To analyze the epidemiological characteristics of 151 cases of melioidosis and the drug resistance of *Burkholderia pseudomallei* (BP), in order to provide the basis for diagnosis, treatment and reasonable prevention of melioidosis. **Methods** A total of 151 inpatients and outpatients from the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University from January 1, 2013 to August 31, 2022 were collected, and clinical specimens were submitted for examination to isolate and identify BP strains. The clinical data of 151 cases of melioidosis and the drug resistance characteristics of pathogenic bacteria were retrospectively analyzed, and using SPSS26.0 software for statistical analysis. **Results** Among 151 cases with BP infection, there were 138 males (91.4%) and 13 females (8.6%); the most patients were aged from 45- <60 years old, accounting for 74 cases (49.0%); melioidosis incidence was concentrated in October (19.2%), November (19.2%), August (9.9%) and July (8.6%), and; the number of confirmed cases showed an increasing trend and the time for confirmation was <10 d; Internal medicine system (31.1%), surgery system (26.5%) and intensive care department (20.5%) were the common departments for treating melioidosis; blood (49.0%), sputum (9.9%) and wound secretion (8.6%) were the main clinical specimens for detecting BP; pulmonary infection (68.2%), sepsis (35.1%) and local suppurative infection (23.8%) were the top clinical manifestations in patients with BP infection; the effective rate of treating melioidosis was 74.8%; abnormal liver function was a risk factor for the curative effect of melioidosis ($\chi^2=5.010, P<0.05$); the sensitivity rates of BP strains to sulfamethoxazole-trimethoprim (SXT), doxycycline (DOX), imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), amoxicillin/clavulanate (AMC)

基金项目:国家科技基础资源调查专项(No.2019FY101200);海南省重点研发项目(No.ZDYF2022SHFZ115)

#罗晓曼同为第一作者

作者简介:曾增(1995—),女,硕士研究生,研究方向:类鼻疽病防治。

罗晓曼(2000—),女,硕士研究生,研究方向:脑科学。

*通信作者:林翀, E-mail: ly65399014@163.com;符生苗, E-mail: smfu2000@126.com

and tetracycline (TCY) were generally more than 90%, with sensitivities of 98.7%, 97.2%, 96.7%, 94.0%, 93.2% and 90.7%, respectively. **Conclusions** It can be concluded that misdiagnosis or missed diagnosis of melioidosis is easy to occur, and the understanding of the epidemiological characteristics and risk factors in this area should be strengthened. The sensitivity of BP to commonly used antibiotics has shown a certain downward trend, clinical use should be standardized, and drug resistance monitoring should be strengthened to improve the efficacy of melioidosis treatment.

Keywords: *Burkholderia pseudomallei*; melioidosis; abnormal liver function; drug resistance

类鼻疽病是由类鼻疽伯克霍尔德菌(*Burkholderia pseudomallei*, BP)侵入人体引起感染的疾病。BP具有很强的致病性,被列为I级病原微生物,有作为生物武器的可能^[1],常见于潮湿土壤和受污染的水域,人体感染BP后潜伏期为1~20 d,或可延长至数月或数年^[2],因此,类鼻疽病常在病情严重时才被确诊。类鼻疽病易误诊或漏诊,主要是其在临床上无典型的症状,被称为“似百样病”。类鼻疽病在我国海南省、广东省雷州半岛^[3]和澳大利亚北部及泰国东北部等^[4]热带和亚热带地区最为普遍,其中海南省以BP分离率和人群感染率均为全国之最^[5]。有报道^[1,6-7],BP对国际推荐治疗类鼻疽病的头孢他啶、复方新诺明及碳青霉烯类药物等出现敏感性降低。因此分析BP耐药性是临床上治疗类鼻疽病的关键。本文收集海南医学院第二附属医院门诊和住院患者资料并进行分析,旨在为类鼻疽病的防治提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 对象来源 收集海南医学院第二附属医院2013年1月1日—2022年8月31日住院和门诊就诊患者和送检的临床标本分离鉴定所得BP菌株资料,剔除同一患者相同标本重复送检的菌株,最终将符合条件的151株BP菌株为研究对象。在151例类鼻疽病中,海南省患者141例,外省户籍患者10例。外籍患者中四川省武胜县、重庆市黔江区、安徽省旌德县和江苏省邳州市各2例,广东省茂名市和湖南省澧县各1例。

1.2 方法

1.2.1 流行病学调查 采用描述性流行病学方法对患者一般情况、常用抗菌药物的耐药情况进行调查分析;季节指数率通过简单平均法计算的周期内每个时期季节性影响的相对数来进行季节性分析。通过季节指数的大小来反映2013—2022年不同月份及不同季节类鼻疽病发病数的变化规律。季节指数率(%)=[各年同月(季)发病平均数/同年各月(季)发病总平均数]×100%,如果季节指数>100%表示流行季节,<100%表示淡季,=100%表示平均水平^[8];年龄分组参考WHO的划分标准分为<18岁、18~<45岁、45~<60岁、60~<75岁和≥75岁组。

1.2.2 疗效评定标准 依据我国抗菌药物的疗效判断的标准按痊愈、显效、进步、无效4级评定。痊愈:症状、体征、实验室检查及病原学检查4项均恢复正

常;显效:病情明显好转,但上述4项中有1项未完全恢复正常;进步:用药后病情有所好转,但不够明显;无效:用药72 h后病情无明显进步或有加重者。痊愈和显效2组合计为有效,可据此计算有效率。

1.2.3 肝肾功能异常 实验室检查评判标准参照人民卫生出版社2018年版《诊断学》^[9]:(1)肝功能异常为丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)高于正常范围(参考值:血清ALT 5~40 U/L,AST 8~40 U/L);(2)肾功能异常为血液中的肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)高于正常值范围(参考值:血清或血浆Cr男性53~106 μmol/L,女性44~97 μmol/L)。

1.2.4 抗微生物药物敏感性试验 参照2010年的临床实验室标准研究所(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)文件,药敏结果分为敏感(susceptible, S)、耐药(resistant, R)和中介(intermediate, I),BP常用抗菌药物为甲氧苄啶/磺胺甲恶唑(SXT)、多西环素(DOX)、四环素(TCY)、头孢他啶(CAZ)、亚胺培南(IPM)、阿莫西林/克拉维酸(AMC)。质控菌株大肠埃希氏菌ATCC25922来源于卫生部临床检验中心质控菌株。

1.3 统计学分析 采用SPSS26.0统计软件分析,计数资料以率和构成比表示,不符合正态分布的计量资料使用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,单因素分析采用方差分析,以 $P < 0.05$ 纳入多因素分析,多因素分析采用“二元logistic回归方法”,预测值≥60%为准确率较好;性别、地理分布、季节指数、临床特征和危险因素采用 χ^2 检验或Fisher确切概率检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BP病例情况 151株BP病例中,男性138例(91.4%),女性13例(8.6%),男女构成比差异具统计学意义($\chi^2=206.954, P < 0.01$);年龄45~<60岁组74例(49.0%),<18岁组3例(2.0%)最低。见表1。海南省本地患者141例,外省户籍患者10例。海南省类鼻疽病以东方市32例(21.2%)、海口市22例(14.6%)、万宁市15例(9.9%)的病例数排名靠前,文昌市和昌江县各9例,定安县和澄迈县各8例,琼海市、儋州市和乐东县各6例,陵水县5例,三亚市4例,临高县、保亭县和琼中县各3例,屯昌县2例。

2.2 BP病例发病情况 10、11、8和7月为类鼻疽病发病高峰期,共86例。6月和4月为低谷期,共8例。

季节指数10月和11月均为230.5%(29/12.58),8月为119.2%(15/12.58),7月为103.3%(13/12.58),以>100%为发病流行季节,以<100%为发病淡季。见表2。秋季(9—11月份)67例,冬季(12—2月份)31例,夏季(6—8月份)30例,春季(3—5月份)23例。秋季季节指数为177.5%(67/37.75)>100%为发病流行季节,其余冬、夏、春季节为发病淡季,分别为82.1%(31/37.75)、79.5%(30/37.75)和60.9%(23/37.75)。151例患者入院到确诊类鼻疽病为3~31 d,其中2013、2014、2016和2017年为5~<10 d占47.6%(20/42),2015、2018、2020、2021和2022年为0~<5 d占51.2%(44/86),2019年为0~<10 d占60.9%(14/23);2021年确诊病例数占居首位(36例),见表3。

表1 BP感染者的年龄分组

Table1 Age groups of BP infected patients

年龄分组/岁 Age group/Years	性别Gender		合计(构成比/%) Total (Proportion/%)
	男 Male	女 Female	
<18	3	0	3(2.0)
18~<45	28	3	31(20.5)
45~<60	67	7	74(49.0)
60~<75	32	3	35(23.2)
≥75	8	0	8(5.3)
合计Total	138	13	151(100.0)

2.3 BP病例科室和样本分布 151例BP患者涉及26个临床科室,其中内科、外科、重症医学科、急诊科、结核科、热带病科和院感染科分别占31.1%、26.5%、20.5%、8.6%、4.6%、4.0%和2.0%,儿科、干部保健科、皮肤科、放疗科均占0.7%。在151株BP中,来源血液、痰液、伤口分泌物、肺泡灌洗液、中段尿和脓液分别74、15、13、12、12和6株,胸水和穿刺液均为4株,引流液3株,关节液2株,组织标本、透出液、脑脊液、腹腔脓液、脓肿和心包积液均为1株。

2.4 BP病例临床特征 临床表现以肺部感染(68.2%)、脓毒血症(35.1%)和局部化脓性感染(23.8%)占居前三位;临床症状以发热(58.3%)、咳嗽咳痰(39.1%)和休克(29.8%)占居前三位。对BP患者的临床特征进行方差比较,呼吸困难($P<0.05$)和头痛、意识障碍($P=0.004$)具有统计学意义。见表4

2.5 影响类鼻疽病疗效相关因素分析 151例类鼻疽患者中,痊愈33例,显效80例,进步1例,无效35例(包括自动出院34例和死亡1例),另门诊复查2例,有效率为74.8%(113/151)。单因素分析,肾功能异常和肝功能异常是影响BP患者疗效的可疑危险因素($\chi^2=6.489, 5.010, P<0.05$),性别、糖尿病、低蛋白血症、高

血压、贫血、脑梗死、癌肿、肺结核、系统性红斑狼疮、吸毒、感染性心内膜炎均非影响BP患者疗效的可疑危险因素($P>0.05$),见表5。有效组和无效组的检出时限分别为6.00(5.00~13.00) d和6.00(5.00~10.00) d,年龄分别为55.00(49.00~62.00)岁和57.00(46.00~63.00)岁,也非影响疗效的可疑危险因素($Z=1.963, 0.227, P>0.05$)。多因素分析,肝功能异常是类鼻疽病疗效的独立影响因素($P<0.05$),肾功能异常不是类鼻疽病疗效的独立影响因素($P>0.05$),见表6。

2.6 BP分离株耐药性 对AMC、TCY、CAZ和IPM的耐药率分别为6.8%、6.0%、4.0%和2.6%,DOX和SXT的耐药率最低,分别为2.1%和1.3%;AMC、TCY、CAZ和IPM的耐药率分别高于2021年海南省细菌耐药监测网数据(简称省网数据)的6.8%、4.0%、1.5%和0.6%,对SXT耐药率则低3.8%。见表7。

表2 BP感染者的入院月份和季节指数

Table 2 Month of hospitalization and seasonal index for BP-infected patients

月份 Month	例数(构成比) Total (Proportion/%)	季节指数 Seasonal index/%
1	12(7.9)	95.4
2	9(6.0)	71.5
3	9(6.0)	71.5
4	6(4.0)	47.7
5	8(5.3)	63.6
6	2(1.3)	15.9
7	13(8.6)	103.3
8	15(9.9)	119.2
9	9(6.0)	71.5
10	29(19.2)	230.5
11	29(19.2)	230.5
12	10(6.6)	79.5

表3 2013—2022年BP感染者入院到确诊类鼻疽病的检出耗时及总病例数

Table 3 The detection time and total number of BP-infected patients from admission to confirmed melioidosis from 2013 to 2022

年份Year	入院至确诊时间/d					合计Total
	0~<5	5~<10	10~<15	15~<20	≥20	
2013	0	1	0	0	0	1
2014	3	6	1	0	3	13
2015	5	1	1	0	0	7
2016	2	3	0	1	1	7
2017	8	10	1	2	0	21
2018	5	2	1	2	1	11
2019	7	7	2	4	3	23
2020	8	4	3	0	4	19
2021	19	11	1	2	3	36
2022	7	4	0	1	1	13

表4 类鼻疽伯克霍尔德菌感染者的临床特征
Table 4 Clinical features of BP infected patients

临床特征 Clinical features	合计 Total	构成比 Proportion/%	F	P
临床表现 Clinical manifestation				
肺部感染 Pulmonary infection	103	68.2	3.410	0.066
脓毒血症 Septicopyemia	53	35.1	0.799	0.372
局部化脓感染 Local suppurative infection	36	23.8	1.783	0.183
慢性化脓性感染 Chronic suppurative infection	17	11.3	0.186	0.667
泌尿道感染 Urinary tract infection	15	9.9	0.082	0.775
败血症 Sepsis	13	8.6	1.343	0.248
神经系统感染 Infection of the nervous system	6	4.0	0.559	0.455
菌血症 Bacteremia	4	2.6	1.597	0.207
临床症状 Clinical symptoms				
发热 Fever	88	58.3	0.119	0.730
咳嗽、咳痰 Cough, Phlegm	59	39.1	0.427	0.514
休克 Shock	45	29.8	1.456	0.229
皮肤/软组织感染 Skin/Soft tissue infection	36	23.8	1.783	0.183
呼吸困难 Dyspne	35	23.2	68.071	<0.050
多器官功能障碍 Multiple organ dysfunction	29	19.2	3.435	0.065
畏寒、寒战 Chills	16	10.6	0.130	0.719
实质脏器脓肿 Parenchymal organ abscess	13	8.6	0.016	0.900
腹痛 Abdominal pain	10	6.6	0.028	0.868
胸痛 Chest pain	9	6.0	0.901	0.343
关节疼痛 Arthralgia	8	5.3	0.172	0.679
尿路刺激症状 Symptoms of urinary tract irritation	7	4.6	0.690	0.407
头痛、意识障碍 Headache, disturbance of consciousness	5	3.3	8.224	0.004
淋巴结肿大 Lymphadenectasis	2	1.3	0.190	0.663

表5 类鼻疽伯克霍尔德菌感染者疗效相关因素的单因素分析
Table 5 Univariate analysis of factors related to efficacy in BP infected patients

项目 Category	有效 Effective	无效 Non-effective	有效率 Efficacy rate/%	χ^2/Z	P	项目 Category	有效 Effective	无效 Non-effective	有效率 Efficacy rate/%	χ^2/Z	P
性别 Gender				1.335	0.201	无 No	96	26	78.7		
男 Male	105	33	76.1			脑梗死 Cerebral infarction				1.251	0.263
女 Female	8	5	61.5			有 Yes	6	4	60.0		
糖尿病 Giabetes				0.708	0.400	无 No	107	34	75.9		
有 Yes	74	22	77.1			癌肿 Cancer				3.507	0.730
无 No	39	16	70.9			有 Yes	5	5	50.0		
低蛋白血症 Hypoproteinemia				0.180	0.671	无 No	108	33	76.6		
有 Yes	43	13	76.8			肺结核 Tuberculosis				1.004	0.228
无 No	70	25	73.7			有 Yes	8	1	88.9		
高血压 Hypertension				0.587	0.443	无 No	105	37	73.9		
有 Yes	21	5	80.8			系统性红斑狼疮 Systemic lupus erythematosus				2.779	0.156
无 No	92	33	73.6			有 Yes	1	2	33.3		
贫血 Anemia				0.880	0.350	无 No	112	36	75.7		
有 Yes	21	1	95.5			吸毒 Drug abuse				0.327	0.775
无 No	92	37	71.3			有 Yes	0	1	0		
肾功能异常 Abnormal renal function				6.489	0.011	无 No	113	37	75.3		
有 Yes	15	12	55.6			感染性心内膜炎 Infective endocarditis				0.327	0.775
无 No	98	26	79.0			有 Yes	0	1	0		
肝功能异常 Abnormal liver function				5.010	0.025	无 No	113	37	75.3		
有 Yes	17	12	58.6								

表6 类鼻疽伯克霍尔德菌感染者疗效相关因素的多因素分析
Table 6 Multivariate analysis of factors related to efficacy of BP infected patients

影响因素 Factors	β	SE	Wald χ^2	df	P	OR	OR(95%CI)	
							下限 Lower limit	上限 Upper limit
肝功能异常 Abnormal liver function								
有 Yes	0.969	0.381	6.485	1	0.011	2.636	1.250	5.558
无 No	0					1		
肾功能异常 Abnormal renal function								
有 Yes	0.550	0.384	2.059	1	0.151	0.173	0.818	3.678
无 No	0					1		
常量 Constant	-0.974	0.288	11.445	1	0.001	0.378		

表7 类鼻疽伯克霍尔德菌对常用抗菌药物的耐药性
Table 7 Resistance of BP to commonly used antibiotics

抗菌药物 Antibiotics	判读标准 MIC/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)			本研究的数据 Data of this study			2021年省网数据 Data from the provincial net in 2021		
	S	I	R	株数 n	S/%	R/%	株数 n	S/%	R/%
SXT	$\leq 2/38$	-	$\geq 4/72$	151	98.7	1.3	98	94.9	5.1
DOX	≤ 4	8	≥ 16	140	97.2	2.1	-	-	-
IPM	≤ 4	8	≥ 16	151	96.7	2.6	100	98.0	2.0
CAZ	≤ 8	16	≥ 32	151	94.0	4.0	122	97.5	2.5
TCY	≤ 4	8	≥ 16	151	90.7	6.0	53	98.0	2.0
AMC	$\leq 8/4$	16/8	$\geq 32/16$	148	93.2	6.8	2	100.0	0

注：“-”为无数据。Note:“-” indicates no data.

3 讨论

本研究结果显示,男性BP患者多于女性。有报道^[10],BP的致病性过程中,发现男性比女性更容易感染类鼻疽病,且在世界范围内,类鼻疽病例均以男性为主,泰国为58.5%,新加坡为84%^[11-12],与国外报道相近。本研究对象中感染BP患者为45~<60岁占首位。考虑可能与承担起家庭的重任相关。文献报道^[13],BP的感染人群分布于各年龄阶段,但 ≥ 45 岁是<45岁的4倍,郑婉婷等^[14]对海南省三家附属医院共收集227例类鼻疽病的流行病学调查结果发现,以40~<60岁的患者最多,与本研究结果基本一致。有文献报道,沿海地区BP的存在与其土壤类型以及含盐量具有明显的相关性^[15],并且海南岛北部和南部分别为亚热带和季风热带气候,东部和南部不仅是台风的着陆点,而且降雨量和风速较高,这些因素可能是海南作为中国BP主要的发病地的重要原因^[3-5]。BP作为条件致病菌常生存在水和土壤中,在这些恶劣的栖息地中存活足够长时间来与易感宿主接触^[16],在台风、暴雨等极端天气的大量降水下,栖息于深层泥土中的BP被转移至地表,增加了人体接触被感染的机会,另外BP也是一种植物内生菌,可在人体常食用的马铃薯、番茄、青瓜和生菜等植物中定植,使类鼻疽病更容易感染和传播^[17]。在本研究中出现有10株BP病例来自外省,经调查发现,10例患者均在海南省长时

间居住经历,提醒临床医生在诊治过程中应注意在BP流行地区的旅居史,以避免类鼻疽病的漏诊或误诊。

结果显示,7、8、10、11月为BP患者入院高峰时间段,4、6月份为低谷时间段,说明7、8、10、11月为BP发病的流行季节。类鼻疽病秋季入院呈现高峰状态,春季则出现低谷状态,说明秋季是BP发病的流行季节。方瑶等^[18]对海南省170例的类鼻疽病患者研究发现,8—10月病例数居多,而海南省各地区降雨季多为8—10月,5—10月为海南的台风季节。BP常发生在雨水较多的季风季节,与本研究结果较为一致。

151例BP患者中,确诊类鼻疽病最长为31 d,可能BP入侵人体后潜伏期较长及缺乏特定的临床特征易被漏诊或误诊。2021年在确诊36例类鼻疽病病例中,有19例确诊时间<5 d,可能与近年实验室检测能力提升有关^[17,19-20]。从患者血液检出BP的阳性率最高(49.0%),其次为痰液、伤口分泌物、肺泡灌洗液、清洁中段尿、脓液,最低为组织标本和透出液。有研究表明^[21],BP患者发生菌血症占38%~73%,若采用全自动血液培养系统,48 h内检测可提升到93%,因此血液容易检出BP。BP侵入人体内后,不仅会引起局部炎症,还可通过淋巴和血液入血,分泌致死性毒素和坏死性毒素发展成败血症,之后逐渐累及患者的全身组织和器官,因此,患者的伤口分泌物、清洁中段尿和痰

液等各种临床标本中也可能检出BP。此次研究151例BP患者涉及临床26个科室,科室分布广,符合类鼻疽病“似百样病”的特点,因此,迫切需要实验室尽早明确病原菌以有助于临床诊断和治疗,同时,本次研究发现35例治疗无效,与谢甜等^[22]报道一致。

此次研究发现,151例类鼻疽病患者临床表现以肺部感染、脓毒血症、局部化脓性感染位居前列,与泰国和澳大利亚类鼻疽病的临床表现以肺部感染为主一致^[21]。对BP患者的临床特征进行组内方差比较,其中呼吸困难和头痛、意识障碍具有统计学意义。BP最常引起血流感染和肺部感染,肺部感染引发呼吸衰竭或脓毒血症发展至多器官功能障碍时均会出现呼吸困难的状况^[23]。类鼻疽与常见细菌引起的中枢神经系统感染无特征性差别,当机体免疫力过低病原菌通过血脑屏障时同样会出现神经功能损害^[24],表现出头痛、意识障碍的临床症状。

本研究分析显示,性别、糖尿病、低蛋白血症、高血压、贫血、脑梗死、癌肿、肺结核、SLE、吸毒、感染性心内膜炎、检出时限及年龄均不是影响类鼻疽病疗效的可疑危险因素($P>0.05$),而肝、肾功能异常是影响类鼻疽病疗效的可疑危险因素($P<0.05$),进一步进行多因素分析显示,肝功能异常是影响类鼻疽病疗效的独立影响因素($P<0.05$),表明肝功能异常的类鼻疽患者是影响疗效的因素,临床医生在BP患者诊疗过程中应着重关注患者的肝功能检验指标,以利于提高病人的治愈率。

本次研究显示,BP对SXT、DOX、IPM、CAZ、TCY和AMC的耐药率为1.3%~6.8%,与2021年省网数据比较,AMC、TCY、CAZ和IPM的耐药率分别高于省网数据的6.8%、4.0%、1.5%和0.6%,SXT耐药率低于省网的数据3.8%,但BP对常用抗菌药物的敏感率均在90%以上。类鼻疽诊治专家共识指出由于类鼻疽的临床治疗时间长,类鼻疽伯克霍尔德菌可能对氯霉素产生耐药性,对四环素、复方磺胺甲噁唑和 β -内酰胺类抗菌药物的敏感性也会降低^[25]。2021年省网BP数据中进行AMC和TCY的药敏试验总株数分别为2株和53株,说明本省使用不同的微生物鉴定系统中针对BP的常规药敏试验存在着MIC折点覆盖不到AMC和TCY的不利现象,本次对151株BP研究中,DOX和AMC的药敏试验株数分别为140株和148株,分别丢失10株和3株,造成数据少许丢失原因可能与本单位细菌鉴定系统的升级、实验人员的轮岗更新等因素有关。

BP对许多常用的抗生素具有天然耐药性^[26],在国际治疗类鼻疽病的推荐方案中建议急性期使用CAZ静脉给药至少2周,危重病人或CAZ耐药时推荐IPM

或美罗培南;在治疗后期维持期口服至少3个月的SXT、AMC或DOX,DOX通常用于患者因SXT的非耐受性而出现肾功能损害、骨髓抑制或皮肤反应^[27],另外,针对BP耐药性的问题,有研究认为,AMC联合CAZ的序贯疗法可以有利于减少耐药菌株的产生^[7];也有学者提出^[28],将D-LL-31开发为辅助剂,并联合为辅可协同增强对BP的杀菌活性,提高治疗功效,说明流行性数据的完整性对经验性治疗非常重要。

综上所述,海南省作为中国类鼻疽病的主要发病地,需要各医疗机构进行深入的研究并做好类鼻疽病的流行病学特征、临床表现和潜在的危险因素等方面宣教工作,为临床减少漏诊或误诊病例提供实验室的技术支撑,与此同时,要重视BP对常用药耐药性的监测,为临床目标性治疗或经验性治疗类鼻疽病提供合理资料。

伦理审查与知情同意 本研究获得海南医学院第二附属医院伦理委员会审批(LW2022204)。患者基本信息的采集、流行病学调查和血样采集获得受检者或其家属的知情同意

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 钟成望,郑婉婷,肖莎.我国类鼻疽病的流行病学特征及诊疗的研究进展[J].中国热带医学,2020,20(11):1104-1107.
ZHONG C W, ZHENG W T, XIAO S. Epidemiological features, diagnosis and treatment of melioidosis in China[J]. China Trop Med, 2020, 20(11): 1104-1107.(in Chinese)
- [2] MARIAPPAN V, VELLASAMY K M, BARATHAN M, et al. Hijacking of the host's immune surveillance radars by Burkholderia pseudomallei[J]. Front Immunol, 2021, 12: 718719.
- [3] 黄奕江.类鼻疽病的诊断与治疗[J].临床内科杂志,2010,27(8):512-514.
HUANG Y J. Diagnosis and treatment of melioidosis[J]. J Clin Intern Med, 2010, 27(8): 512-514.(in Chinese)
- [4] WIERSINGA W J, CURRIE B J, PEACOCK S J. Melioidosis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(11): 1035-1044.
- [5] 陈海,朱雄,郑宵,等.海南省类鼻疽临床流行病学研究及其应用[J].中国科技成果,2020,21(7):67-69.
- [6] 谭云芳,黄增光,吴多荣,等.海南地区类鼻疽伯克霍尔德菌的药物敏感性分析[J].中国抗生素杂志,2017,42(5):401-407.
TAN Y F, HUANG Z G, WU D R, et al. Antimicrobial susceptibility of Burkholderia pseudomallei isolated from Hainan patients[J]. Chin J Antibiot, 2017, 42(5): 401-407.(in Chinese)
- [7] 陈林,吴智明,林翀,等.海南省细菌耐药监测网单位2013—2020年细菌耐药性变迁[J].中国热带医学,2021,21(9):855-860.
CHEN L, WU Z M, LIN C, et al. Bacterial resistance change in branches of bacterial resistance monitoring in Hainan, 2013-2020 [J]. China Trop Med, 2021, 21(9): 855-860.(in Chinese)
- [8] 孙婕.我院门诊量季节变动趋势分析[J].中国卫生统计,2009,26(2):177-178.
SUN J. Analysis of seasonal variation trend of outpatient quantity in our hospital[J]. Chin J Health Stat, 2009, 26(2): 177-178.(in Chi-

- nese)
- [9] 万学红, 卢雪峰. 诊断学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 341-369.
- [10] CHOWDHURY S, BARAI L, AFROZE S R, et al. The epidemiology of melioidosis and its association with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Pathogens, 2022, 11(2): 149.
- [11] LIMMATHUROTSAKUL D, WONGRATANACHEEWIN S, TEERAWATTANASOOK N, et al. Increasing incidence of human melioidosis in Northeast Thailand[J]. Am J Trop Med Hyg, 2010, 82(6): 1113-1117.
- [12] PANG L, HARRIS P N A, SEILER R L, et al. Melioidosis, Singapore, 2003-2014[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 24(1): 140-143.
- [13] CHENG A C, CURRIE B J. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management[J]. Clin Microbiol Rev, 2005, 18(2): 383-416.
- [14] 郑婉婷, 钟成望, 王清滢, 等. 227例类鼻疽病例的流行病学特征[J]. 中国热带医学, 2021, 21(2): 124-127.
ZHENG W T, ZHONG C W, WANG Q Y, et al. Epidemiological investigation of 227 cases of melioidosis patients[J]. China Trop Med, 2021, 21(2): 124-127.(in Chinese)
- [15] RIBOLZI O, ROCHELLE-NEWALL E, DITTRICH S, et al. Land use and soil type determine the presence of the pathogen *Burkholderia pseudomallei* in tropical rivers[J]. Environ Sci Pollut Res, 2016, 23(8): 7828-7839.
- [16] MOU S, JENKINS C C, OKARO U, et al. The *Burkholderia pseudomallei* hmqA-g locus mediates competitive fitness against environmental gram-positive bacteria[J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(1): e0010221.
- [17] 陈少金, 王立程, 朱雄, 等. 类鼻疽伯克霍尔德菌在青瓜和生菜幼苗中的定植情况研究[J]. 疾病监测, 2021, 36(9): 938-942.
CHEN S J, WANG L C, ZHU X, et al. Colonization of *Burkholderia pseudomallei* in cucumber and lettuce seedlings[J]. Dis Surveillance, 2021, 36(9): 938-942.(in Chinese)
- [18] 方瑶. 类鼻疽菌抑制巨噬细胞自噬逃逸清除的分子机制和流行病学研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
FANG Y. Molecular epidemiological research of *Burkholderia pseudomallei* in China and its molecular mechanism for immune-escape by inhibiting autophagy in murine macrophage[D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2016. (in Chinese)
- [19] 韩鹏定, 郭洁茹. 类鼻疽伯克霍尔德菌脓毒症合并糖尿病患者的抗感染治疗策略及用药分析[J]. 中国药师, 2020, 23(8): 1569-1571.
HAN P D, GUO J R. Anti-infective treatment strategies and drug use analysis for a patient with *Burkholderia pseudomallei* pyemia complicated with diabetes[J]. China Pharm, 2020, 23(8): 1569-1571. (in Chinese)
- [20] 王太成, 汪雪媛, 蓝雪饶, 等. 类鼻疽伯克霍尔德杆菌致脾脓肿病例报告的系统评价[J]. 中国热带医学, 2022, 22(7): 661-666.
WANG T C, WANG X Y, LAN X R, et al. Systematic review on case reports of the patients with splenic abscess infected by *Burkholderia pseudomallei*[J]. China Trop Med, 2022, 22(7): 661-666.(in Chinese)
- [21] GASSIEP I, ARMSTRONG M, NORTON R. Human melioidosis[J]. Clin Microbiol Rev, 2020, 33(2): e00006-e00019.
- [22] 谢甜, 王敏, 吴海洪. 持续静脉输注美罗培南治疗重症类鼻疽肺炎的效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(10): 157-160.
XIE T, WANG M, WU H H. Effect of continuous infusion meropenem in the treatment of severe melioidosis pneumonia[J]. China Med Her, 2020, 17(10): 157-160.(in Chinese)
- [23] 刘彪, 郑婉婷, 钟成望, 等. 海南1例类鼻疽病表现为脑部病变合并继发癫痫的临床特征[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(12): 1129-1133.
WU B, ZHENG W T, ZHONG C W, et al. Clinical characteristics of one case of melioidosis with brain lesions and secondary epilepsy in Hainan[J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(12): 1129-1133.(in Chinese)
- [24] 邹文辉, 李俊驹, 黄垂学. 中枢神经系统类鼻疽病的临床特点分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(3): 144-146.
ZOU W H, LI J J, HUANG C X. Analysis of clinical characteristics of central nervous system melioidosis (report of 12 cases)[J]. Chin J Clin Neurosurg, 2020, 25(3): 144-146.(in Chinese)
- [25] 中国微生物学会医学微生物学与免疫学专业委员会, 重庆市微生物学会临床微生物专业委员会. 类鼻疽诊断与治疗专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(10): 577-583.
- [26] BORTON D. Melioidosis: Emerging beyond endemic areas[J]. Nursing, 2022, 52(10): 29-34.
- [27] WEBB J R, PRICE E P, SOMPRASONG N, et al. Development and validation of a triplex quantitative real-time PCR assay to detect efflux pump-mediated antibiotic resistance in *Burkholderia pseudomallei*[J]. Future Microbiol, 2018, 13(12): 1403-1418.
- [28] WONGKAEWKHIAW S, TAWEECHASUPAPONG S, ANUTRAKUNCHAI C, et al. D-LL-31 in combination with ceftazidime synergistically enhances bactericidal activity and biofilm destruction in *Burkholderia pseudomallei*[J]. Biofouling, 2019, 35(5): 573-584.

收稿日期:2022-11-08 编辑:符式刚