

GANRANXING

JIBING DE

WEISHENGWUXUE

感染性疾病的 微生物学

■ 宁永忠 李明 严岩 编著

■ 杨雪松 王辉 主审



化学工业出版社

第2版 第1次印刷

ISBN 7-309-05400-1

定价：48.00元（含增值税）

感染性疾病的 微生物学

主编 李伯康 副主编 尹志 陈惠

编者 陈惠 王健 周华



科学出版社

GANRANXING
JIBING DE
WEISHENGWUXUE

感染性疾病的 微生物学

■ 宁永忠 李明 严岩 编著

■ 杨雪松 王辉 主审



化学工业出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

感染性疾病的微生物学/宁永忠, 李明, 严岩编著.
北京: 化学工业出版社, 2013.3
ISBN 978-7-122-16501-5

I. ①感… II. ①宁…②李…③严… III. ①感染-
疾病-微生物检定 IV. ①R446.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 025747 号

责任编辑: 赵玉欣
责任校对: 王素芹

装帧设计: 史利平

出版发行: 化学工业出版社
(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 装: 北京云浩印刷有限责任公司
850mm×1168mm 1/32 印张 13½ 字数 453 千字
2013 年 5 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686)
售后服务: 010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 49.80 元

版权所有 违者必究

前言

笔者长年在临床微生物学领域工作。本书原本是笔者凌乱的读书笔记和浅显的心得体会。现在将之整理出来以备进一步反思。之所以不揣冒昧加以出版，是因为有时会想到，或许这些内容会对业界同仁有益。同时，也暗暗有所期盼，希望能听到共鸣和理性批判的声音。所谓鸢其鸣矣，求其友声！

就内容而言，本书以临床微生物学为中心，构建感染性疾病学与微生物学间、感染控制学与微生物学间的联系桥梁。感染性疾病的处置涉及五个领域：临床医学（主要是感染性疾病学）、临床药学、感染控制学、临床微生物学和感染性疾病护理学。笔者怀着沟通这五个领域的愿望，想构建一个彼此交流的平台。因此本书除面向临床微生物学工作者外，也面向临床医师、临床药师、感染控制从业者、护师等相关领域的同仁。实际工作中五领域同仁分工合作，责任明确，才能完胜感染性疾病的挑战。比如，临床医师的工作重点在流行病学信息、检查项目的适应证、诊治原则等，而临床微生物学则重在标本采集方法与注意事项、病原菌的分离、药敏试验和结果解释等。

就专业范围而言，本书针对临床细菌学和临床真菌学领域。没有病毒学和寄生虫学内容是笔者的遗憾。如果所引用内容涉及这两类病原，为保持原貌则会适当保留。在临床细菌学和临床真菌学中，本书侧重于对具体患者具体诊治有实用价值的临床和实验室信息；纯粹科研性信息则从略。

就检查而言，本书侧重于非靶向检查。靶向检查指临床指定检查某菌种（专用选择培养基分离、种特异性抗原抗体检查、种特异性核酸检查）。靶向检查的参考书籍和资料非常丰富，可以说绝大多

数教材和专业书籍都是以菌种为中心或以抗原、核酸为中心进行叙述的。而实际工作中的难点在非靶向检查（临床没有指定分离对象，实验室用标准培养基等检测），此时结果的不确定性较大。

笔者理解：就层面而言，专业书籍可分为操作类、资料类、专业理念类、哲学类几个层次。后者高远，笔者愚陋无能为力。前者也不是本书的目的。本书以集合资料为主，适度进行理论探讨。资料尽笔者所能多收集一些。其中部分资料信息的细节不同甚至彼此矛盾，笔者一仍其旧不做改动，以激发思考深化理解。理论探讨主要想体现临床微生物学作为一个专业学科的理论性，限于能力当止则止。临床微生物学专业在国内可谓先天不足，后天失调。其发展道路一直不太平坦，从业者知难而进，笔者自当呐喊。钟书老有言：“朝市之显学必成俗学。”现在恐怕不显之学也有庸俗之势，希望本书能够避开这个陷阱。

笔者特别强调引文的重要性。原因有五：①业界优秀的书籍文献很多，本书在其基础上有所整合，并不想也不可能超越，因此通过原文重现，既可记录笔者的思考足迹和理念基础，又可体现临床微生物学理论、实践的复杂性和多样性；②资料集合可粗可细，求全又不可能，通过引文可以带出原文，这样既方便笔者取舍，又方便读者溯源；③最为重要的，笔者以为引文是科学文献形式上的最低要求，更是本质上的必然要求。科学文献不是自说自话，它是自然现象和客观规律的文字体现。标注引文可以让读者追踪每一个信息、规律、观点的出处，以考察其真实性和逻辑性。④当然，包括引文在内的西方学术规范，既有其内在缺点，又有其发生、发展的特定社会历史背景。不过它在现代学术交流中的有效作用是公认的，它是我们必须遵守的“规矩”。参见李零教授的《大音希声 善言不辨》（李零《花间一壶酒》，山西人民出版社，2010.5）。⑤退一步讲，明示引文出处既是对原作者的尊重，也可以避免因剽窃嫌疑而涉讼。

加注引文已经是西文科学书籍文献的惯例。有同事提醒笔者

《希氏内科学》就没有引文，笔者笑谓那只是特例。当你翻过多套英文专业书籍时，相信你会有同感。而且《希氏内科学》是教材，其英文名称是 *Cecil Textbook of Medicine*。教材或小开本的手册中文献简略或省略，在英文专业书籍中是可以接受的。国内很多专业书籍完全没有引文，或者只是象征性罗列，没有明确指向，窃以为不可。

特别感谢杨雪松老师、王辉老师的提携鼓励、宝贵意见和热情推荐，学生自当铭记终生！杨老师热心帮助解决出版事宜，让晚辈非常感动，特致敬意！

笔者在临床微生物学领域是后学晚辈，也是第一次执笔长篇。因为专业水平有限，经验不足，所以书中的错误、疏漏、不当之处在所难免。衷心希望诸位专家、同仁、读者朋友赐教指正，不胜感激之至。相关信息可以发至笔者的邮箱 (nyzvzvi@sohu.com)。

北京大学第三医院 宁永忠

北京市和睦家医院 李 明

北京大学第一医院 严 岩



目录

- 1 血行感染和菌血症 / 1
- 2 血管内插管相关性感染 / 26
- 3 其他血管相关性感染 / 40
- 4 感染性心内膜炎 / 42
- 5 心包炎 / 52
- 6 心肌炎和纵隔炎 / 56
- 7 咽喉部感染 / 59
- 8 鼻窦炎 / 68
- 9 耳炎和乳突炎 / 78
- 10 肺炎 / 87
- 11 其他下呼吸道感染 / 136
- 12 胸膜炎和胸腔积液 / 146
- 13 尿路感染和无症状菌尿 / 150
- 14 性传播疾病/感染 / 171
- 15 男性生殖道感染 / 177
- 16 女性生殖道感染 / 185
- 17 羊膜炎 / 204
- 18 乳房感染 / 207
- 19 口腔感染 / 209
- 20 感染性腹泻 / 215
- 21 细菌性食物中毒 / 236
- 22 其他消化道感染 / 239
- 23 腹腔内感染 / 242
- 24 腹膜透析感染 / 252
- 25 胆囊炎和胆管炎 / 258
- 26 细菌性/真菌性脑膜炎、脑脓肿 / 264
- 27 眼部感染 / 283

- 28 关节炎 / 297
- 29 骨髓炎 / 310
- 30 皮肤软组织感染 / 317
- 31 手术切口感染和手术后感染 / 334
- 32 肌炎 / 343
- 33 烧伤 / 345
- 34 糖尿病足感染 / 353
- 35 浅部真菌 / 360
- 36 脓肿 / 376
- 37 深部感染时的活检和组织标本 / 380
- 38 淋巴结炎和淋巴管炎 / 384
- 39 发热和脓毒症 / 386
- 40 新生儿感染 / 393
- 41 特殊人群感染 / 405

1 血行感染和菌血症

1.1 概述

血行感染 (bloodstream infection, BSI) 有社区获得, 也有医院获得。可以是原发性感染, 也可继发于既有感染。持续性菌血症和脓毒症是重度感染, 如果不立即进行处置, 可形成转移性感染 (metastatic infection), 甚至危及生命。院内菌血症^[1]发生率为出院人数的 0.3%, 病死率最高达 40%; 基础性疾病不同, 病死率不同, 如产科患者可低至 2%。血液标本是临床微生物学实验室最重要的标本之一。

1.2 指南

(1) 综合指南 成人危重患者新现发热指南^[2]、LTCF 老年住院患者感染与发热评价指南^[3]、癌症粒缺患者抗微生物药物使用指南^[4]、严重脓毒症和脓毒症休克的处置指南^[5]。

(2) 血行感染临床指南 尚无。

(3) 血培养指南 CLSI M47^[6] 及其中译本^[7]、ASM Cumitech 1C: Blood Cultures IV^[8]、HPA BSOP37^[9]、中国指南^[10]。

(4) 重要文献 新生儿血行感染^[11,12]、儿童血行感染^[13]。

1.3 概念

(1) 血行感染 (bloodstream infection, BSI) 一般认为该词与菌血症同义。有观点^[14]认为血行感染包括细菌/真菌血症、严重脓毒症以及脓毒症休克。名词的不统一, 如 bacteremia、bloodstream infection、septicemia 同时存在于 pubmed, 已经引起混乱和业界重视^[15]。

(2) 菌血症 (bacteremia^①) HPA BSOP37 解释 Bacteremia 为血液

① Bacteremia 一词指“菌血”, 没有“症”的含义。大家习惯了“菌血症”的叫法, 没有混淆, 所以笔者仍用该译名。

中出现微生物 (organism)。这个解释有些笼统, 字面是细菌血症。菌血症分细菌血症 (bacteremia) 和真菌血症 (fungaemia)。分别指人体血液中出现细菌或真菌。HPA BSOP37 提到菌血症分三种: 暂时性、间歇性、持续性。

(3) 暂时性细菌血症 (transient bacteremia) HPA BSOP37 解释为血流中存在细菌, 只持续了几分钟。见于下列情况: 对感染组织或定植细菌的黏膜进行操作或外科处置、拔牙、尿路插管、口腔卫生差时的咀嚼活动、通便 (defaecation)、皮肤感染后承受压力时、静脉穿刺时针头或药物带入细菌、局部感染 (localised infections) 如肺炎链球菌肺炎或肾盂肾炎时。笔者知道的其他原因: 刷牙、膀胱镜或直肠镜、肠道有小损伤后蠕动时、胆囊施压等。笔者归纳该菌血症的特征: 偶发、暂时、自限。暂时性菌血症是无法采集标本捕获病原的。

(4) 间歇性细菌血症 (intermittent bacteremia) HPA BSOP37 解释为反复出现的暂时性细菌血症 (recurrent transient bacteremia)。典型情况见于未引流的腹腔内脓肿。也见于一些系统性感染或局部感染, 如肺炎链球菌肺炎后菌血症。发热期间或寒战后采血培养可能会错过间歇性菌血症, 因为细菌在此之前可能已经被免疫系统清除了。笔者知道的其他情况: 脑膜炎、肺炎、化脓性关节炎和骨髓炎等疾病早期; 血管外脓肿、扩散性蜂窝织炎、体腔感染 (如脓胸、腹膜炎)、化脓性关节炎; 特定类型感染如淋病奈瑟菌菌血症或脑膜炎奈瑟菌菌血症。笔者归纳该菌血症的特征: 反复发生的暂时性菌血症、最常见、很多感染会继发, 在三者中最常见。

(5) 持续性细菌血症 (continuous bacteremia) HPA BSOP37 提到这意味着感染很严重, 宿主防御能力已经不足以逆转感染。见于血管内感染如感染性心内膜炎和化脓性血栓性静脉炎。免疫抑制患者偶尔会出现与血管内感染无关的持续性菌血症。笔者理解持续性菌血症即细菌以较均匀速度释放入血。笔者知道的其他情况: 脓毒性休克; 某些感染如伤寒、布鲁菌感染、钩端螺旋体病 (leptospirosis) 等早期; 感染性动脉瘤; 血管内装置污染 (动静脉瘘管、血管内插管)。笔者归纳该菌血症的特征: 持续均匀、严重状态、血管内皮感染或血管内装置污染, 以感染性心内膜炎最常见。采集此类菌血症血液标本时, 时机相对次要, 套数更重要。一般至少 2 套^[16]。感染性心内膜炎^[17] 如果第一天培养没有报警, 则第二天再取 2 套, 一共取 4 套培养。该建议和 HPA BSOP37 建议一致。

(6) 非复杂性菌血症 MRSA 的指南^[18] 中定义为血培养阳性, 排

除心内膜炎；无移植假体；后续 2~4 天血液培养无病原菌生长；初始有效抗生素治疗 72 小时内退热；无感染播散的证据。反之则是复杂性菌血症。

(7) 插管相关性血流感染、输注液相关血流感染 (infusate related bloodstream infection) 见第 2 章。

(8) 脓毒症 (sepsis)、严重脓毒症 (sever sepsis)、脓毒症休克 (septic shock)、脓毒症综合征 (sepsis syndrome)、脓毒症血症 (septicaemia) 详见本书第 39 章。

(9) 假细菌血症 (pseudobacteremia) HPA BSOP37 解释为血液培养分离出患者血流中没有的微生物。意味着污染。污染常常发生在取血和实验室检查之间。有暴发的报告，通常是因为输入的液体被污染了，同时取血又不规范。

1.4 临床医师的理念和行为

确定是否为血培养检查的适应证；知晓皮肤正常微生物群和血流感染/菌血症的病原谱；确定血培养套数、每套组成；抽血时机；套间间隔；培养孵育时间等情况；开始的血培养 24 h 内阴性时，确定是否第二次采集；留取标本后择机启动经验治疗。

(1) 血液有氧培养的适应证

① 体温超过 38 °C 或系统性炎症反应综合征 SIRS^[19]。

② ASM Cumitech 1C: Blood Cultures IV, 2005 中的标准：体温 > 38 °C 或 < 36 °C；WBC > 10×10^9 /L 或 < 1×10^9 /L；低血压；局部感染：肺炎、泌尿系统感染 (UTI)、脑膜炎、骨髓炎；儿童或老年患者突然失去生命体征 (sudden failure to thrive)；老年患者伴 (疾病) 恶化、意识混乱；肾功能不全和无法解释的白细胞增多，意识状态改变；免疫受损患者。

③ 《血培养操作规范》^[20] 的标准：发热 ≥ 38 °C 或 ≤ 36 °C；寒战；白细胞增多 ($> 10 \times 10^9$ /L，特别是有核左移或杆状核增多)；粒细胞减少 (成熟多形核粒细胞 $< 1 \times 10^9$ /L)；血小板减少；皮肤、黏膜出血；昏迷；多器官衰竭；血压降低；呼吸加快。

④ 特定感染：感染性心内膜炎、不明原因发热 (FUO/PUO)、人工置入物导致感染 (如人工关节或人工瓣膜)、插管相关性血流感染 (CRBSI)、化脓性关节炎、肺炎 (HPABSOP37)、脑炎^[21]、细菌性脑膜炎^[22,23]、腹腔感染 (IAI)^[24]、皮肤软组织感染 (SSTI)^[25]。

由此可见适应证没有统一。参见其他相关文献^[26]。

⑤ 有文章^[27]就血培养阳性相关因素进行了研究, 可视为适应证研究。结果包括 3 个主要标准: $T > 39.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ (OR4.8)、疑似感染性心内膜炎 (OR6.5)、有血管内插管 (OR3.4)。这 3 项 $\text{OR} > 3$, 是强关联。10 个次要标准: 寒战 (OR2.3)、肌酐 $> 2.0\text{ mg/dl}$ (OR2.2)、中性粒细胞 $> 80\%$ (OR2.0)、 $T > 38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ (OR1.9)、低血压 (收缩压 $< 90\text{ mmHg}$) (OR1.8)、呕吐 (OR1.7)、 $\text{WBC} > 18\ 000\text{ 个/mm}^3$ (OR1.7)、杆状核粒细胞 $> 5\%$ (OR1.7)、血小板 $< 150\ 000\text{ 个/mm}^3$ (OR1.6)、年龄 > 65 岁 (OR1.5)。具备 1 个主要标准或同时 2 个次要标准提示有菌血症可能 (敏感性 97%、特异性 29%、PPV 阳性预测值 11%、NPV 阴性预测值 99%)。

⑥ 类似研究见: 淋巴细胞减少和中性-淋巴细胞比值^[28], 女性急性肾盂肾炎^[29], 尿路感染导致脓毒症时降钙素原^[30], CAP 时降钙素原^[31], 老年 UTI^[32]。

⑦ 有研究^[33]显示: 无须住院患者的血液培养阳性率显著减少, 仅仅 1.8%。这意味着轻症时可以不作血液培养。

⑧ 有文章^[34]对血培养阴性结果的预测因素进行了报道, 血培养阴性独立预测因素有:

a. 患者临床状态良好, 处于护理三个级别中的最低级别 (OR 4.2, 95% CI 1.8 ~ 9.5)。

b. 抽取血培养标本前 CRP 升高 $> 50\text{ mg/L}$ (OR 2.0, 95% CI 1.8 ~ 9.5)。

c. 抽取标本前 7 天内服用任何抗生素 (OR 2.0, 95% CI 1.1 ~ 3.5)。

⑨ 菌血症的预测评分包括感染可能性评分 (Infection Probability Score)、APACHE II、KARNOFSKY scoring systems^[35]。

⑩ 新生儿感染见第 40 章。

目前血培养的前提都是有症状提示。有风险因素时是否可以进行血培养未见讨论。近期一篇文献^[36]提到, 粒细胞缺乏症患者进行血培养监测, 发现部分患者在症状出现前, 血中病原已可经血培养分离。这提示我们, 高风险患者没有症状时, 可以进行血培养监测。期待后续的一步研究。

目前大陆的现状是血培养送检率不高, 1 000 张病床的综合性医院每天血液培养的数量在 20 份左右, 而香港同等规模的医院送检数量是我们的 10 倍以上。中国台湾地区某综合医院 2006 年一年血液培养 61 234 套。该院约 2 500 张床, 平均每年每张床大约培养 25 套。北京协

和医院 2009 年血液培养 7 000 余套, 东院床位数约 1 200 张, 平均每年每张床大约培养 6 套以上。而北医三院是 1 187 张床位, 2009 年每张床大约培养 2 套。上述比较可能不太科学, 但送检率低是明确的。这里固然有经济因素, 但送检意识不强恐怕是主要因素, 符合适应证的患者很多没有送检。

(2) 血液无氧培养的适应证:

① 有文章^[37]建议厌氧菌培养要针对有选择的患者。

② 疑似厌氧菌感染 (如患者腹腔有病变时)、免疫受损患者、已经发生的菌血症来源不明^[38]; 坏死性小肠结肠炎 (HPA BSOP37); 新生儿一般不进行无氧培养。

③ 研究^[39]显示: 无适应证时不必和有氧培养“捆绑”进行检查。该研究中 2 799 个 BACTEC 9 120 无氧瓶只有 4 例 (0.14%) 阳性; 3 428 个 BacT/ALERT 3D 无氧瓶只有 2 个 (0.06%) 阳性。该结果与历史数据相比显著下降, 因此目前不必常规进行无氧培养。

④ 另有研究^[40]显示: 10 年 114 000 套血培养中, 无氧瓶培养阳性率由 12.6‰ (1997—2001) 降到 7.0‰ (2002—2006); 厌氧菌菌血症患者由 122 个 (1997) 减少到 69 个 (2006)。该结果也支持不必常规进行无氧培养的结论。

(3) 正常微生物群

① 血液正常情况下是无微生物体液。因为取血一般是经皮或经导管, 所以这里将皮肤正常微生物群列出。血培养结果分析时, 要考虑污染菌可能, 而污染一般来自皮肤。

② 有书籍^[41]列出了皮肤正常微生物群: 由手表面 $10/\text{cm}^2$ 到会阴部或脸部 $10^5/\text{cm}^2$ 。主要种属: 血浆凝固酶阴性葡萄球菌 (主要是表皮葡萄球菌)、金黄色葡萄球菌、消化链球菌、真菌 (如马拉色菌) 等。正常人群中近 100% 定植表皮葡萄球菌和棒杆菌属, 约 25% 定植有金黄色葡萄球菌和分枝杆菌属, 不到 5% 的人定植化脓链球菌。干燥皮肤表面没有铜绿假单胞菌定植。该书没有详细描述具体部位, 笔者相信会阴部和上肢的菌种分布应该是不同的。笔者最关心两侧肘窝部位的分布, 这里常常是血培养取血的地方。定植菌常常是污染菌的来源。

(4) 病原谱 病原谱是经验治疗的基础, 临床医师应该熟悉不同患者群病原的流行病学资料。

① 国外报道的病原谱:

a. 有文章^[42]对美国住院患者 (包括 ICU 和非 ICU 病房) 血流感染进行了总结。纳入 24 179 个病例。病原依次是血浆凝固酶阴性葡萄球

菌 (31.3%)、金黄色葡萄球菌 (20.2%)、肠球菌属 (9.4%)、假丝酵母菌属 (9.0%)、大肠埃希菌 (5.6%)、克雷伯菌属 (4.8%)、铜绿假单胞菌 (4.3%)、肠杆菌属 (3.9%)、沙雷菌属 (1.7%)、鲍曼不动杆菌 (1.3%)。

b. 社区获得性菌血症的病原^[43]：

i. 教学医院：敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA) 25%，耐新霉素金黄色葡萄球菌 (MRSA) 5%，肺炎链球菌 10%，肠球菌 10%，大肠埃希菌 14%，肺炎克雷伯菌 4%，铜绿假单胞菌 5%，奇异变形杆菌 6%，其他 21%。合计革兰阳性菌 59%，革兰阴性菌 41%。

ii. 非教学医院：MSSA 9%，MRSA < 1%，肺炎链球菌 15%，肠球菌 5%，大肠埃希菌 41%，肺炎克雷伯菌 9%，铜绿假单胞菌 4%，奇异变形杆菌 4%，其他 11%。合计革兰阳性菌 38%，革兰阴性菌 62%。

c. 西班牙研究^[44]显示，血流感染发生率为每年每 1 000 例住院患者中发生 10 例。社区获得、医院获得、保健相关感染的比例为 47%、22%、31%。最常见病原：肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、肠球菌属和血浆凝固酶阴性葡萄球菌。最常见感染源：呼吸道、腹腔内、未知。社区获得感染以肺炎链球菌为主；医院获得、保健相关感染都是以金黄色葡萄球菌为主。

② 国内报道的病原谱：有文献^[45]报道了上海华山医院 1998~2003 年血流感染的病原。该研究依据美国疾病控制中心 (CDC) 1996 年诊断标准，值得重视。文章显示：

a. 医院获得性血流感染：血浆凝固酶阴性葡萄球菌 16.9%、大肠埃希菌 16.9%、假丝酵母菌 14.1%、金黄色葡萄球菌 13.7%、肺炎克雷伯菌 13.2%、肠杆菌属 4.9%、不动杆菌属 4.4%、铜绿假单胞菌 3.9%、肠球菌属 2%、其他假单胞菌 1.5%、草绿色链球菌 1.0%、其他 7.4%。沙门菌属是 0。

b. 社区获得性血流感染：草绿色链球菌 16.9%、血浆凝固酶阴性葡萄球菌 15.5%、大肠埃希菌 15.5%、金黄色葡萄球菌 11.3%、沙门菌属 9.9%、肺炎克雷伯菌 7%、铜绿假单胞菌 5.6%、其他假单胞菌 5.6%、肠球菌属 2.8%、其他 9.9%。假丝酵母菌、肠杆菌属、不动杆菌属都是 0。

③ 由上面文献对比，可以看出社区获得与医院获得的不同。而国内和国际医院获得感染的病原相比，都是以血浆凝固酶阴性葡萄球菌为主；国内的假丝酵母菌属比例并不低；国内的肠杆菌科比例高，而肠球

菌属比例低。

④ 少见菌：有文章^[46]（这是 Ellen Jo Baron 的文章，值得重视）报告 1995~1997 共分离 24 株，包括 HACEK 和巴尔通体。CMPH2007 血培养一节附件^[47]列出了少见菌的特殊处理过程。

（5）时机

① 时机选择与菌血症性质有关。持续性菌血症，随时采集标本都可以。间歇性菌血症时，选择合适的时机很重要。

a. 体温高峰时或寒战后；或体温超过 38℃ 的任何时间。

b. 抗微生物药物使用前留取，使用药物者可以考虑停药 72 h 以上再择机留取标本。使用药物又不能停药者在血药浓度最低时留取，也就是下一次给药前留取。

② 抗生素影响：使用抗生素后阳性率会下降 45%^[48]。肺炎患者血液培养^[49]：用抗生素后，菌血症显著减少，分别是 16.6% (5/30) 对 0% (0/23) ($p < 0.05$)。

③ 时机问题一直是一个难题^[50]。美国 Ellen Jo Baron 教授引用 Thomson et al. 1991 年文献（Baron 未列出具体出处，在 pubmed 中笔者也没有检索到）：发热高峰前 12~2.5 h 采血 9% 阳性；发热高峰前 2.5~0.5 h 采血 14% 阳性；发热高峰期采血 9% 阳性；发热高峰后 1~12 h 采血 11% 阳性。四者间差异没有显著性，但高峰前 2.5~0.5 h 取血阳性率相对较高。

④ 近期研究^[51]显示，体温高峰时采血进行血培养的阳性率比其他时刻阳性率略高，但增高没有显著性差异。因此，错过高峰期采血也可以。

⑤ 研究显示四成的粒缺患者菌血症症状前血培养即阳性^[52]。

⑥ 菌血症的菌种与患者入院的时间长短有关^[53]，大肠埃希菌多见于入院 2 周内，鲍曼不动杆菌和假丝酵母菌则多见于入院 3 周后。

⑦ AEIOP 建议，儿童粒缺发热时，不必考虑体温峰值，经验治疗前 15 min 采集标本^[54]。

（6）确定套数

① 24 小时内最少 2 套，一般为 3 套，危重患者、免疫受损患者、高度怀疑感染性心内膜炎等情况时可以为 4 套。

② 多套的目的：提高阳性率；判断分离株是否是病原菌。早期研究^[55]和近期研究^[56,57]都显示，增加套数会增加阳性率。判断血浆凝固酶阴性葡萄球菌是污染还是感染需要多套^[58]。参见相关综述^[59]。

③ 笔者所在北医三院 2008 年 88.3% 患者 24 h 内只送检 1 套。亟需

提高。

(7) 确定每套的组成

① 每套都是有氧瓶+无氧瓶；或首套为有氧瓶+无氧瓶，后续 1~3 套只采有氧瓶；视具体情况加真菌瓶、分枝杆菌瓶。

② 国内一般抽血套数不足，无氧瓶可以部分地弥补套数不足的缺点。

③ 假丝酵母菌属在普通细菌用有氧瓶中生长良好。

(8) 确定套间的时间间隔

① 同时抽取；或间隔 1 h 内；或间隔 1 h 以上；如果每天有 2 个以上的发热期，在两个发热期抽血，每个发热期的 2 套同时抽取。

② 早期文献^[60]显示同时取血和间隔一段时间取血没有显著性差别。

(9) 确定培养时间

① 普通培养时微生物学实验室默认时间是 5~7 天，医师可以不加注明；特殊培养时需要注明培养时间：真菌 2 周以上；布鲁菌 4 周；骨髓 4 周。

② 早期文献^[61]提示培养 5 天。

③ 近期文献^[62]显示：只有 0.5% 的有临床意义的阳性血培养结果在 5 天内没有检出，而且全部感染性心内膜炎患者都在 5 天内检出了病原体。

④ 另有文献^[63]显示，第一、二、三、四、五天分别检出 74%、20%、4%、2%、1% 的分离株。前 3 天可以检出 98%。

⑤ 针对 HACEK 菌群延长培养时间：有研究^[64]显示，延长培养时间的价值不大。215 个心内膜炎患者延长培养时间时只有 3 例结果有价值。24 个 HACEK 菌群菌株都在 5 天内分离。另有研究^[65]显示，在 59 203 个阳性血液培养结果中 HACEK 菌群共 35 株。407 个标本延长了培养时间，但无 HACEK 生长。该文章不建议为分离 HACEK 菌群而延长培养时间。

(10) 确定第二天是否需要采血 一般情况下，如果第一天采血情况理想，建议第二天不再采血，可以在第四天考虑再行采血。感染性心内膜炎时血液培养在第一个 24 h 内阴性，第二个 24 h 可以再行抽血。

(11) 尽一切可能寻找菌血症的感染源 感染源与病原谱、经验治疗息息相关。同时要留取相应疑似感染部位的标本进行微生物学检查，如呼吸道、泌尿道等部位的标本。热病所列感染源和病原谱^[66]：

① 感染灶不明，考虑原发、腹腔、皮肤来源。病原：需氧革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、链球菌等。