

· 公共卫生与预防医学研究 ·

社区获得性血流感染病原菌分布及预后危险因素分析

张晓慧,王 珏,陆燕飞,夏文颖,倪 芳,张 伟,许雨乔*

南京医科大学第一附属医院检验学部,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:分析社区获得性血流感染(community-acquired bloodstream infection, CABSI)的病原菌分布、耐药情况及预后危险因素,为临床医师诊断及治疗提供依据。方法:收集2017年1月—2019年12月CABSI患者分离的病原菌及临床资料,并按治疗28 d转归分为死亡组和存活组。用 χ^2 检验进行单因素分析,与死亡相关的变量采用Logistic二元回归进行多因素分析。结果:292例CABSI患者分离病原菌323株,其中革兰阴性菌192株,革兰阳性菌118株,真菌9株和厌氧菌4株。革兰阴性菌对头霉素类、碳青霉烯类和氨基糖苷类抗菌药物耐药率均在10%以下,金黄色葡萄球菌对庆大霉素和莫西沙星的耐药率小于20%,链球菌属对青霉素类耐药率为6.7%。292例患者中55例死亡,病死率为18.8%。单因素分析显示脑梗死、感染性休克、肺炎克雷伯菌感染、 α 溶血链球菌感染、降钙素原(procalcitonin, PCT)升高与患者死亡有关。脑梗死、感染性休克和PCT水平升高是CABSI患者预后相关的独立危险因素($P < 0.05$)。结论:CABSI患者病原菌对临床常用抗菌药物耐药率较低。脑梗死、感染性休克和PCT升高能显著增加患者病死率,临床医师应及时采取相应防治措施。

[关键词] 社区获得性;血流感染;危险因素

[中图分类号] R117

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)01-117-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20220122

血流感染(bloodstream infection, BSI)是严重的全身感染性疾病,常由细菌、真菌和病毒感染所致,因其较高的发病率和病死率而被广泛关注。研究显示我国每年有超过20万人发生不同程度BSI,病死率可达28.7%^[1]。目前国内有关BSI的研究主要为医院获得性血流感染,社区获得性血流感染(community-acquired bloodstream infection, CABSI)的研究尚少。因此本研究收集了南京医科大学第一附属医院2017年1月—2019年12月CABSI患者病原菌及临床资料,同时对可能影响28 d预后的相关危险因素进行分析。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2017年1月—2019年12月CABSI患者的临床资料共307例,有292例纳入本研究。去除同一患者分离的相同菌株,292例患者共分离323株病原菌(25例为2种菌混合感染,3例为3种菌混合感染)。

纳入标准:①社区或者入院48 h内发生血流感

染患者;②采集血培养同时检测降钙素原(procalcitonin, PCT)、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)患者;③BSI的诊断参考相关文献^[2]。排除标准:①病例资料不完整患者;②单瓶血培养报警且为凝固酶阴性葡萄球菌、微球菌等被认为污染菌患者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

血培养采用FX400全自动血培养仪(Becton Dickinson公司,美国)及配套的Bactec Plus/F树脂需氧培养瓶和Bactec Lytic/10含溶血素厌氧培养瓶。细菌鉴定采用VITEK-2 Compact全自动细菌鉴定仪(BioMérieux公司,法国)。细菌药物敏感试验采用VITEK-2 Compact全自动细菌鉴定仪或纸片扩散法(Oxiod公司,英国)。药敏结果按照美国CLSI M100-S29标准判读。质控菌株为大肠埃希菌ATCC 25922、铜绿假单胞菌ATCC 27853和金黄色葡萄球菌ATCC 25923。PCT采用IMMAGE800特定蛋白仪(Beckman公司,美国)检测,CRP采用Cobase602(Roche公司,瑞士)检测。

观察患者病原菌分布,对常用抗菌药物敏感性以及患者临床资料包括性别、年龄、科室、PCT、CRP、基础疾病及转归。

[基金项目] 国家自然科学基金(82102488)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: joe8165@163.com

1.3 统计学方法

采用WHONET 5.6软件和SPSS 20.0进行数据分析,不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量用Logistic二元回归进行多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌分布

2017年1月—2019年12月CABS患者共分离病原菌323株(去除同一患者分离的相同菌株),其中革兰阴性菌192株,革兰阳性菌118株,真菌9株,厌氧菌4株。CABS患者病原菌分布情况见表1,前5位的病原菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、链球菌属和铜绿假单胞菌。真菌以光滑假丝酵母为主。厌氧菌主要为脆弱拟杆菌。76.55%的病原菌分离自急诊科,以大肠埃希菌为主。

表1 CABS患者血培养主要病原菌分布及构成比

病原菌	数量	构成比(%)
大肠埃希菌	102	31.6
肺炎克雷伯菌	43	13.3
金黄色葡萄球菌	33	10.2
α 溶血链球菌	26	8.0
铜绿假单胞菌	11	3.4
真菌	9	2.8
厌氧菌	4	1.2
其他	95	29.4
总计	323	100.0

2.2 革兰阴性菌药物耐药性分析

本研究共分离革兰阴性菌192株,大肠埃希菌对头孢吡肟的耐药率为27%,对头孢替坦和碳青霉烯类抗菌药物耐药率均在10%以下。肺炎克雷伯菌对三代和四代头孢菌素耐药率小于30%,碳青霉烯类抗菌药物耐药率均为4.9%(表2)。

2.3 革兰阳性菌药物耐药性分析

本研究共分离革兰阳性菌118株。金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率为88.1%,对庆大霉素和莫西沙星的耐药率分别为9.5%和19.0%。链球菌属对青霉素类耐药率为6.7%,对莫西沙星、替加环素、利奈唑胺和万古霉素均敏感(表3)。

2.4 CABS患者预后影响单因素分析

292例CABS患者中,男165例,女127例,中位年龄63岁。患者多存在1种或2种以上原发基础疾

表2 CABS患者血培养革兰阴性菌药物耐药性分析

抗菌药物	大肠埃希菌(%)	肺炎克雷伯菌(%)
头孢唑林	66.7	32.1
头孢呋辛	65.9	33.3
头孢他啶	34.1	24.1
头孢曲松	65.3	33.3
头孢吡肟	27.0	17.2
头孢替坦	1.5	7.0
美罗培南	1.0	4.9
亚胺培南	1.0	4.9
哌拉西林/他唑巴坦	2.4	12.1
氨苄西林/舒巴坦	64.3	29.8
氨基糖苷	48.4	31.0
阿米卡星	0.8	10.9
左氧氟沙星	54.0	24.1

表3 CABS患者血培养革兰阳性菌药物耐药性分析

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(%)	α 溶血链球菌(%)
青霉素	88.1	6.7
氨苄西林	35.7	3.1
庆大霉素	9.5	—
环丙沙星	28.6	—
左氧氟沙星	28.6	2.2
莫西沙星	19.0	0
红霉素	61.9	63.4
氯霉素	57.1	—
替加环素	0	0
利奈唑胺	0	0
万古霉素	0	0

—:无相关数据。

病,按原发疾病比例高低依次为糖尿病(81例,27.7%)、高血压(81例,27.7%)、恶性肿瘤(48例,16.4%)、脑梗死(41例,14.0%)和心血管疾病(26例,8.9%)。恶性肿瘤以消化系统肿瘤为主(33例,68.8%),其中20.1%的患者有远处转移,93.8%的患者接受过手术治疗,接受放化疗治疗的患者分别为13例和8例。肿瘤转移、手术治疗、放疗和化疗与CABS患者预后均无关($P > 0.05$)。心血管疾病主要为心脏瓣膜病和冠心病患者。74.3%的CABS患者首发症状为高热和寒战。

根据患者入院治疗28d后转归分为存活组($n=237$)和死亡组($n=55$),病死率为18.8%。单因素分析显示脑梗死、感染性休克、肺炎克雷伯菌感染、 α 溶血链球菌和PCT值与患者死亡相关($P < 0.05$,表4)。多因素显示脑梗死和感染性休克是与CABS患者死亡相关的独立危险因素($P < 0.05$,表5)。

表4 CABS患者死亡相关危险因素的单因素分析

影响因素	死亡组(n=55)	存活组(n=237)	χ^2/Z 值	P值
性别[男,n(%)]	31(56.4)	134(56.5)	0.384	0.981
年龄[岁,M(P_{25} , P_{75})]	66(54,79)	64(51,75)	-0.989	0.322
糖尿病[n(%)]	19(34.5)	62(26.3)	1.566	0.211
高血压[n(%)]	15(27.2)	66(28.0)	0.007	0.932
恶性肿瘤[n(%)]	11(20.0)	37(15.7)	0.395	0.530
心血管疾病[n(%)]	3(5.4)	23(9.7)	0.994	0.319
脑梗死[n(%)]	13(23.6)	28(11.9)	5.169	0.023
感染性休克[n(%)]	16(29.1)	32(12.5)	7.897	0.005
大肠埃希菌[n(%)]	19(34.5)	83(32.5)	0.004	0.974
肺炎克雷伯菌[n(%)]	13(23.6)	30(11.8)	4.284	0.038
金黄色葡萄球菌[n(%)]	6(10.9)	27(10.6)	0.010	0.919
α 溶血链球菌[n(%)]	0(0)	26(10.2)	6.624	0.010
铜绿假单胞菌[n(%)]	3(5.5)	20(7.8)	0.548	0.459
混合菌感染[n(%)]	8(14.5)	20(7.8)	1.920	0.166
耐药菌*[n(%)]	3(5.4)	15(5.9)	0.059	0.808
PCT[ng/mL,M(P_{25} , P_{75})]	3.19(0.6,41.4)	1.77(0.3,6.5)	-1.865	0.062
CRP[ng/mL,M(P_{25} , P_{75})]	90.0(69.0,90.0)	82.5(49.4,90.0)	-1.732	0.083
报阳时间[h,M(P_{25} , P_{75})]	9.0(3.0,14.0)	10.0(5.0,18.0)	-1.016	0.310
深静脉置管[n(%)]	3(5.5)	26(11.0)	1.513	0.219

*包括碳青霉烯耐药肠杆菌科、碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌、碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌和甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌。

表5 CABS患者死亡危险因素的多因素分析

变 量	B	WALD	OR值	95%CI	P值
脑梗死	1.643	11.004	5.171	1.959~13.654	0.001
感染性休克	0.018	6.307	3.277	1.298~8.276	0.012
PCT	0.018	8.722	1.018	1.006~1.031	0.003
CRP	-0.001	0.015	0.999	0.991~1.008	0.999
肺炎克雷伯菌感染	-0.142	0.001	0.868	0.301~2.503	0.793
α 溶血链球菌感染	-19.552	0.069	0.001	—	0.998

3 讨 论

本研究共从292例患者中分离获得323株病原菌,主要为革兰阴性菌,其次为革兰阳性菌。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、 α 溶血链球菌和铜绿假单胞菌是CABS患者最常见病原菌,与住院患者病原菌分布基本一致^[3]。真菌血流感染中光滑假丝酵母已上升至第1位,主要感染恶性肿瘤及术后置管患者,可能与近年氟康唑作为防治性用药有关^[4]。分离的厌氧菌主要为脆弱拟杆菌。62.01%的CABS患者首诊于急诊科,多以高热和寒战为首发症状就诊,急诊患者来源广且病种多样,医生用药时多缺乏明确诊断依据。本研究结果显示引起急诊患者血流感染的主要病原菌仍是大肠埃希菌,临床医师可依据药敏结果合理选择抗菌

药物。

革兰阴性菌是CABS患者的主要病原菌,药敏结果显示社区患者分离的大肠埃希菌耐药率与2019年全国耐药水平^[5]接近,而肺炎克雷伯菌对大部分抗菌药物耐药率均低于住院患者,尤其是亚胺培南和美罗培南,显著低于全国的24.5%和25.9%。革兰阳性菌中金黄色葡萄球菌对庆大霉素和莫西沙星仍有较高的敏感性,链球菌属对青霉素类耐药率为6.7%,均可作为治疗的首选药物。本研究未发现对利奈唑胺和万古霉素耐药的革兰阳性菌。

292例CABS患者中55例在入院治疗28d内死亡,病死率为18.8%,高于全国CABS总病死率^[6],可能因为本院为综合性三级医院,患者病情严重且复杂,导致病死率高。CABS患者平均年龄65岁,多患有1种或2种以上基础疾病,以高血压和糖尿病多

见。此外脑梗死作为脑血管疾病,在老年人群中发病率呈增加趋势,且具有较高的发病率和病死率,是CABS患者的独立危险因素^[7]。已有研究表明高血压和糖尿病是患者发生脑梗死的危险因素^[8],而高血压和糖尿病也是CABS患者的主要基础疾病,因此对于CABS合并糖尿病或高血压患者,临床医师需预防脑梗死的发生,降低CABS患者病死率。机体感染病原体后,微生物及其毒素入血,对机体各个器官产生影响而引起感染性休克,是临床重症患者死亡的重要原因之一,病死率可达40%~50%^[9]。选择合适的抗菌药物和早期复苏组织灌注是改善患者预后的主要措施^[10]。根据指南患者一旦明确诊断为感染性休克,应在1 h内开始有效的静脉抗菌药物治疗^[11]。此外,最新研究证实外周血小板也与感染性休克患者预后相关,其数量越低患者预后越差^[12]。

大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌是引起CABS患者感染的主要病原菌,其中前三者在死亡组和生存组中的感染率无明显差异,但死亡组的肺炎克雷伯菌感染率显著高于生存组($P < 0.05$)。近十年肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率持续上升,是导致患者死亡率上升最快的病原菌之一^[13]。最新研究表明,相比经典肺炎克雷伯菌,高毒力肺炎克雷伯菌更易出现在血流感染中^[14],这也是导致死亡组感染肺炎克雷伯菌患者显著高于生存组的主要原因。此外,及时准确使用抗菌药物也能改善肺炎克雷伯菌引起的血流感染患者预后,如治疗不及时病死率可达20%~50%^[15]。本研究中共28例患者为混合菌感染,主要发生在恶性肿瘤和胆道结石患者,恶性肿瘤患者免疫低下,化疗以及介入性诊疗操作等已成为混合菌感染的高危因素^[16],胆管结石所致的不同程度胆道梗阻增加了肠道菌群入血可能。18例为耐药菌感染,因CABS患者感染的病原菌对抗菌药物的耐药率较低,耐药菌感染例数过少,导致其在死亡组和生存组的差异无统计学意义。

PCT水平能够有效预测血流感染发生,PCT > 2 ng/mL时患者很大可能出现脓毒血症^[17]。本研究结果证实PCT值与患者预后也密切相关,PCT水平升高患者预后较差。深静脉置管患者绝大部分为慢性肾功能衰竭患者,需以中心静脉置管作为维持性血液透析血管通路,分离的主要病原菌为金黄色葡萄球菌,与以往研究报道一致^[18]。因本研究中静脉置管患者病例数太少,两组差异无统计学意义。

综上所述,CABS患者对临床常用抗菌药物耐药率较低,合并脑梗死、感染性休克和PCT水平升高能显著增加患者死亡可能,临床医师应采取相应措施防治。

[参考文献]

- [1] 陈 森,江唯波,韩贤达,等. 2014-2017年医院血流感染病原菌分布及耐药性变迁[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(23):3532-3535
- [2] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志,2001,81(5):314-320
- [3] 潘 请,张昌峰,张 焰,等. 482份血培养阳性标本的细菌分布及耐药性分析[J]. 医学动物防制,2020,36(12):1123-1126
- [4] 黄廷廷,夏文颖,许雨乔,等. 真菌血流感染患者死亡率相关危险因素分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2020,20(5):465-469
- [5] 胡付品,郭 燕,朱德妹,等. 2019年CHINET三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2020,20(3):233-243
- [6] 周梦兰,杨启文,于淑颖,等. 血流感染流行病学研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志,2019,19(2):212-217
- [7] 曾汉斌,谢建萍. 左氧氟沙星对脑梗塞患者伴肺部感染的临床疗效及其对肺功能改善的影响[J]. 抗感染药学,2018,15(11):1860-1862
- [8] 张映琦,周华东,陈曼娥. 100例脑梗塞患者的危险因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2001,9(4):155-156, 172
- [9] JAWAD I, LUKŠIĆ I, RAFNSSON S B. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality[J]. J Glob Health, 2012,2(1):010404
- [10] DE BACKER D, CECCONI M, LIPMAN J, et al. Challenges in the management of septic shock: a narrative review[J]. Intensive Care Med, 2019,45(4):420-433
- [11] 武新慧,胡振杰. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)、重症血流动力学治疗(北京共识)—重症医生的左膀右臂[J]. 河北医科大学学报,2016(12):1478-1481
- [12] JIMENEZ-ZARAZUA O, GONZALEZ-CARRILLO P L, VELEZ-RAMIREZ L N, et al. Survival in septic shock associated with thrombocytopenia[J]. Heart Lung, 2021,50(2):268-276
- [13] CASSINI A, HOGBERG L D, PLACHOURAS D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-

(下转第146页)

[19] JACOT W, COTTU P, BERGER F, et al. Actionability of HER2-amplified circulating tumor cells in HER2-negative metastatic breast cancer: the Circe T-DM1 trial [J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1): 121

[20] DEUTSCH T M, RIETHDORF S, FREMD C, et al. HER2-targeted therapy influences CTC status in metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 182(1): 127-136

[21] BIDARD F C, FEHM T, IGNATIADIS M, et al. Clinical application of circulating tumor cells in breast cancer: overview of the current interventional trials [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(1/2): 179-188

[22] JAEGER B S, NEUGEBAUER J, ANDERGASSEN U, et al. The HER2 phenotype of circulating tumor cells in HER2-positive early breast cancer: a translational research project of a prospective randomized phase III trial [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0173593

[23] WALLWIENER M, HARTKOPF A D, RIETHDORF S, et al. The impact of HER2 phenotype of circulating tumor cells in metastatic breast cancer: a retrospective study in 107 patients [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 403

[24] GANCBERG D, DI LEO A, CARDOSO F, et al. Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(7): 1036-1043

[25] JORDAN N V, BARDIA A, WITTNER B S, et al. HER2 expression identifies dynamic functional states within circulating breast cancer cells [J]. *Nature*, 2016, 537(7618): 102-106

[收稿日期] 2020-03-02
(本文编辑:蒋 莉)

(上接第120页)

level modelling analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(1): 56-66

[14] 吴 旻, 陈 琼, 许湘飞, 等. 碳青霉烯类耐药高黏液型肺炎克雷伯菌分子流行病学和患者临床特征研究 [J]. *实用预防医学*, 2020, 27(12): 1525-1528

[15] DURDU B, HAKYEMEZ I N, BOLUKCU S, et al. Mortality markers in nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection [J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1892

[16] 陈 娜, 苏建荣. 血培养阳性混合菌感染的病原菌分布及耐药性分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(6): 512-515

[17] 朱英娟, 王春媛, 顾国忠, 等. 血流感染的病原学分布和危险因素及抗菌药敏感性分析 [J]. *当代医学*, 2020, 26(35): 175-177

[18] 马曦立, 刘 霞, 吴 鑫, 等. 慢性肾功能衰竭血液透析导管相关性血流感染病原菌耐药性及其影响因素 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(3): 385-389

[收稿日期] 2021-02-04
(本文编辑:蒋 莉)