

# 碳青霉烯耐药革兰阴性菌血流感染临床分布特征及危险因素分析

王丹英 张萍 史秋橙 杜小幸 俞云松

**[摘要]** 目的 分析我院革兰阴性菌血流感染临床分布特征及碳青霉烯药物耐药的危险因素。方法 连续收集我院血流感染患者分离的革兰阴性菌及相应的临床资料,根据是否对碳青霉烯类抗菌药物耐药,分为碳青霉烯耐药革兰阴性菌(CR-GNB)组和碳青霉烯敏感革兰阴性菌(CS-GNB)组,采用 logistic 回归分析 CR-GNB 血流感染发生的危险因素。结果 139 例革兰阴性菌血流感染中 26 例为碳青霉烯耐药菌,最常见的耐药菌为肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌。两组在血流感染发生前住院时长、性别、ICU 入住史、PICC 置管方面,差异均有统计学意义( $Z=-3.56$ ,  $\chi^2$  分别=4.22、22.08、5.62,  $P$  均 $<0.05$ ),进一步 logistic 回归显示,ICU 入住史、血流感染发生前住院时长是 CR-GNB 血流感染的危险因素( $OR$  分别=6.87、1.06,  $P$  均 $<0.05$ )。结论 应该加强病原菌耐药性监测,重点把控感染高发科室,严格控制入院及入 ICU 指征,缩短不必要的住院时间,以减少 CR-GNB 血流感染的发生。

**[关键词]** 碳青霉烯耐药革兰阴性菌; 血流感染; 临床分布特征; 危险因素

**Clinical distribution characteristics and risk factors of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria bloodstream infection** WANG Danying, ZHANG Ping, SHI Qiucheng, et al. Department of Infectious Disease, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China.

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical distribution characteristics and risk factors of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria bloodstream infections. **Methods** Gram-negative bacteria isolated from patients with bloodstream infection in our hospital and its related clinical data were collected. The Gram-negative bacteria were divided into two groups: carbapenem resistant Gram-negative bacteria (CR-GNB) group and carbapenem sensitive Gram-negative bacteria (CS-GNB) group. The risk factors of CR-GNB bloodstream infections were analyzed by multivariate logistic regression analysis. **Results** Of 139 cases with Gram-negative bacteria bloodstream infections, 26 strains of carbapene-resistant gram-negative bacteria were screened. The most common carbapene-resistant bacterias were *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*. There were statistical differences in length of hospital stay, gender, history of ICU stay, PICC catheter between the two groups before bloodstream infections ( $Z=-3.56$ ,  $\chi^2=4.22, 22.08, 5.62, P<0.05$ ). The logistic regression analysis showed that history of ICU, length of hospital stay were the risk factors of CR-GNB bloodstream infections ( $OR=6.87, 1.06, P<0.05$ ). **Conclusion** In order to reduce the incidence of CR-GNB bloodstream infection, we should focus on controlling infections in high incidence departments, strictly control admission and ICU indications and shorten the unnecessary hospitalization time.

**[Key words]** carbapenem-resistant Gram-negative bacteria; bloodstream infection; clinical distribution characteristics; risk factors

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.07.004

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科

通讯作者:俞云松,Email:yvys119@zju.edu.cn

革兰阴性菌是临床上血流感染最常见的病原菌,随着抗生素的广泛应用及新耐药机制的不断出现,碳青霉烯耐药革兰阴性菌(carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, CR-GNB)在近 10 年内呈急

剧增加趋势,成为全球公共健康面临的巨大问题<sup>[1]</sup>。本次研究以本院革兰阴性菌血流感染患者为研究对象,收集相应资料,探讨CR-GNB血流感染临床分布特征及危险因素,为CR-GNB血流感染的防控和治疗提供依据。现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年3月至2017年1月浙江大学医学院附属邵逸夫医院的139例革兰阴性菌血流感染患者研究对象,其中男性71例、女性68例;年龄21~92岁,平均年龄(64.14±15.09)岁。血流感染诊断标准参照中华人民共和国卫生部医院感染诊断标准<sup>[2]</sup>。菌种鉴定及药敏分析仪器为VITEK 2 Compact全自动细菌鉴定及药敏分析系统(由法国梅里埃公司生产)。药敏判读标准及质控按照2015年版美国临床实验室标准化协会标准执行。碳青霉烯耐药定义参考2015美国疾病控制与预防中心指南,是指对以下任意一种碳青霉烯类抗生素(亚胺培南、美罗培南、厄他培南、多尼培南)耐药。

1.2 方法 收集139例革兰阴性菌血流感染患者的临床资料,包括患者的人口学资料(性别、年龄等)、病原学及药敏结果、基础疾病、入住科室、实验室检查、是否存在其他部位感染、临床转归情况等。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用 $t$ 检验,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示,采用非参数检验;计数资料以构成比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。进一步通过多因素logistic回归分析GR-GNB血流感染的危险因素,结果用OR和95%CI表示。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 药敏结果 根据药敏结果分为碳青霉烯耐药革兰阳性菌(CR-GNB)组26例和碳青霉烯敏感革兰阴性菌(carbapenem sensitive Gram-negative bacteria,CS-GNB)组113例。革兰阴性菌血流感染临床科室分布及碳青霉烯耐药情况见表1。

由表1可见,革兰阴性菌血流感染主要高发于急诊科、ICU、普外科、感染科和血液科。ICU、血液科CR-GNB血流感染比例最高,耐药菌株占比均超过40%。

表1 革兰阴性菌血流感染科室分布及碳青霉烯耐药菌株占比

科室	菌株数量占比/例(%)	耐药菌株占比/株(%)
急诊科	30(21.58)	3(10.00)
ICU	28(20.14)	13(46.43)
普外科	26(18.71)	2( 7.69)
感染科	11( 7.91)	1( 9.09)
血液内科	7( 5.04)	3(42.86)
泌尿外科	6( 4.32)	2(33.33)
消化内科	6( 4.32)	0
介入科	4( 2.88)	1(25.00)
骨科	4( 2.88)	0
呼吸内科	4( 2.88)	0
神经内科	3( 2.16)	1(33.33)
肿瘤内科	2( 1.44)	0
肿瘤外科	2( 1.44)	0
妇科	2( 1.44)	0
内分泌科	1( 0.72)	0
心内科	1( 0.72)	0
神经外科	1( 0.72)	0
眼科	1( 0.72)	0
合计	139(100 )	26(18.71)

### 2.2 病原菌分布及碳青霉烯耐药菌株占比见表2

表2 革兰阴性菌血流感染病原菌分布及碳青霉烯耐药菌株占比

病原菌种类	菌株数量占比/例(%)	耐药菌株占比/株(%)
大肠埃希菌	59( 42.45)	0
肺炎克雷伯菌	38( 27.34)	16(42.11)
鲍曼不动杆菌	14( 10.07)	8(57.14)
铜绿假单胞菌	9( 6.47)	2(22.22)
阴沟肠杆菌	5( 3.60)	0
产气杆菌	3( 2.16)	0
粘质沙雷菌	3( 2.16)	0
洋葱伯霍尔德菌	3( 2.16)	0
奇异变形杆菌	2( 1.44)	0
沙门菌	1( 0.72)	0
解甘露醇罗尔斯顿菌	1( 0.72)	0
克氏柠檬酸杆菌	1( 0.72)	0
合计	139(100 )	26(18.71)

由表2可见,本院血流感染最常见的阴性菌为大肠埃希菌,但并未出现耐药,而碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌比例高达57.14%,碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌则为42.11%。

### 2.3 CR-GNB血流感染危险因素单因素分析见表3

表3 CR-GNB血流感染危险因素单因素分析

指标	CR-GNB组 (n=26)	CS-GNB组 (n=113)
年龄/岁	63.88 ± 14.60	64.19 ± 15.26
男性/例(%)	18(69.23)*	53(46.90)
血流感染发生前住院时长/d	18.50(2.50 ~ 42.25)*	3(0 ~ 13.00)
基础疾病/例(%)		
肝胆胰疾病	3(11.54)	33(29.20)
糖尿病	3(11.54)	11( 9.73)
实体肿瘤	4(15.38)	25(22.12)
泌尿系统疾病	1( 3.85)	11( 9.73)
慢性肺部疾病	2( 7.69)	6( 5.31)
恶性血液系统疾病	3(11.54)	7( 6.19)
创伤	4(15.38)	6( 5.31)
其他	8(30.77)	30(26.55)
基础疾病≥3种/例(%)	5(19.23)	9( 7.96)
免疫功能受损/例(%)	2( 7.69)	12(10.62)
ICU入住史/例(%)	16(61.54)*	22(19.47)
侵袭性诊疗操作/例(%)	8(30.77)	16(14.16)
碳青霉烯暴露史/例(%)	6(23.07)	22(19.47)
血管内人工装置/例(%)		
CVC管	4(15.38)	11(9.73)
PICC管	5(19.23)*	6( 5.31)
28 d全因病死亡率/例(%)	13(50.00)	15(13.27)
0 ~ 14 d	9(34.62)	12(10.62)
15 ~ 28 d	4(15.38)	3( 2.65)

注: \*:与CS-GNB组比较,  $P < 0.05$ 。

由表3所见,CR-GNB组与CS-GNB组在男性、有ICU入住史、留置PICC管和血流感染患者发生前住院时长方面,差异均有统计学意义( $\chi^2$ 分别=4.22、22.08、5.62,  $Z = -3.56$ ,  $P$ 均 $< 0.05$ )。两组在年龄、基础疾病(肝胆胰疾病、糖尿病、实体肿瘤、泌尿系统疾病、慢性肺部疾病、恶性血液系统疾病、基础疾病 $\geq 3$ 种、免疫功能受损、侵袭性诊疗操作、碳青霉烯暴露史、CVC置管方面无统计学意义( $t = -0.09$ ,  $\chi^2$ 分别=3.44、0.08、0.58、0.93、0.22、0.09、0.17、0.20、3.29、

0.17、0.70,  $P$ 均 $> 0.05$ )。

### 2.4 CR-GNB血流感染危险因素多因素分析见表4 表4 CR-GNB血流感染危险因素多因素 logistic 回归分析

指标	B	Wald	OR	95% CI	P
血流感染前住院时长	0.06	12.27	1.06	1.03 ~ 1.10	$< 0.05$
ICU入住史	1.93	12.39	6.87	2.35 ~ 20.09	$< 0.05$

由表4可见,有ICU入住史、血流感染前住院时长是CR-GNB血流感染发生的危险因素( $OR$ 分别为6.87、1.06,  $P$ 均 $< 0.05$ )。

### 3 讨论

CR-GNB血流感染病死率高,国内外研究报道病死率为35%~55%左右<sup>[3,4]</sup>,本次研究28 d全因病死亡率高达50%,且死亡多见于血流感染发生后的14 d内,说明一旦CR-GNB入血,病情多进展迅速,十分凶险,因此对于临床医生来说,应该熟悉所在医院血流来源CR-GNB的临床分布特征及耐药的危险因素,以预防和控制感染的发生。

从病原菌分布可见,大肠埃希菌虽是最常见的革兰阴性菌,但并未出现碳青霉烯耐药,而肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌血流感染发生率与耐药比例则处于一个较高的水平。就碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌来说,国内外研究均提示近10年碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌血流感染发生率呈大幅增加趋势,特别是在发展中国家,如印度某教学医院8年的研究发现,2014年碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌血流感染发生率较2007年增加了44倍<sup>[5]</sup>。国内肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物的耐药率在10%~50%,随地区及医院等级差异明显,但总体呈快速上升趋势<sup>[6,7]</sup>,给临床带来极大挑战。鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药率一直居高不下,2013年我国208家医院1 862株血液分离的碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌比例为53.5%,远远超过其他阴性菌<sup>[8]</sup>。因此,医院应该重点加强肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌的耐药性监测,做好隔离与预防措施,降低碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌、碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌血流感染的发生率。

本次研究结果显示,ICU病房是CR-GNB血流感染最高发的科室,有ICU入住史更是CR-GNB血流感染发生的危险因素。探究原因,一是ICU患者多是病情危重,合并基础疾病或免疫功能低下,常使用多种抗菌药物,容易筛选出碳青霉烯耐药菌株。再者ICU患者留置血管内装置较普遍,且留置

时间长,容易出现导管相关性血流感染,本次研究也证实有血管内人工装置,特别是PICC置管的患者更易出现CR-GNB血流感染。还有可能存在耐药菌克隆播散,导致院内感染。除ICU入住史外,血流感染发生前住院时间长也是CR-GNB血流感染的危险因素,Ozsurekci等<sup>[4]</sup>的研究也证实了CR-GNB血流感染与感染发生前住院时长密切相关。这也提示医院在ICU实行有针对性的监测显得尤为重要,应做到早期监测、早期控制、早期隔离,同时也告诫临床医生应该严格掌握住院指征,缩短不必要的住院时间。

本次研究尚存在许多不足,首先样本量偏少,存在一定偏倚,其次本次研究为单中心研究,无多中心合作,且不同区域、不同等级医院抗生素耐药性和危险因素可能存在不同,不能代表其他区域的人群。

综上所述,CR-GNB血流感染形势严峻,全因病死率高。CR-GNB血流感染最常见的的病原菌为肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌,有ICU入住史,感染发生前住院时间长是CR-GNB血流感染的独立危险因素。对于医院和医务工作者,应该加强耐药性监测,重点把控感染高发科室,严格控制入院及入ICU指征,缩短不必要的住院时间,以减少CR-GNB血流感染的发生。

**参考文献**

1 Logan LK, Weinstein RA.The Epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae: the impact and evolu-

tion of a global menace [J].J Infect Dis, 2017, 215 (S1): S28-S36.

2 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行) [S].中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.

3 曲俊彦, 康梅, 陆杨, 等.成人耐碳青霉烯革兰阴性菌血流感染临床特征及死亡危险因素分析 [J].中国抗生素杂志, 2017, 42(3): 212-217.

4 Ozsurekci Y, Aykac K, Cengiz AB, et al.Bloodstream infections in children caused by carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible gram-negative microorganisms: Risk factors and outcome [J].Diagn Micr Infect Dis, 2017, 87(4): 359-364.

5 Alicino C, Giacobbe DR, Orsi A, et al.Trends in the annual incidence of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: a 8-year retrospective study in a large teaching hospital in northern Italy [J].BMC Infect Dis, 2015, 15(1): 415.

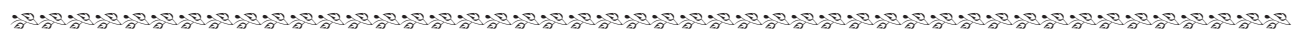
6 刘德华, 张红娟, 杜艳, 等.14519例血流感染病原菌构成及耐药分析 [J].中国抗生素杂志, 2016, 41(2): 137-143.

7 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等.2016年中国CHINET细菌耐药性监测 [J].中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.

8 Xu A, Zheng B, Xu YC, et al.National epidemiology of carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria isolated from blood samples in China in 2013[J].Clin Microbiol Infect, 2016, 22(S1): S1-S8.

(收稿日期 2018-04-17)

(本文编辑 蔡华波)



欢迎投稿

欢迎征订