

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.09.010

239 例碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌血流感染病例的临床分析*

李 晨, 邹来玉, 陈林均, 吴文伟, 刘 青[△]

福建医科大学附属协和医院感染科, 福建福州 350001

摘要:目的 分析该院 2015—2019 年发生碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(CRE)血流感染患者的临床资料以及治疗、预后情况,探讨 CRE 血流感染的发生特点以及影响患者预后的因素。方法 收集该院 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日收治的 239 例住院期间发生 CRE 血流感染患者的病历资料,以发生 CRE 血流感染后 30 d 作为观察终点,分为存活组和死亡组,比较两组患者的临床特点及治疗上的差异。根据治疗药物种类不同,采用单药治疗的患者纳入单药治疗组,采用两种或两种以上敏感药物联合治疗的患者纳入联合治疗组。以 Kaplan-Meier(K-M)法绘制生存曲线,比较单药治疗组和联合治疗组之间生存率的差异。采用 COX 比例风险回归模型评估与死亡相关的独立危险因素。结果 死亡组、存活组在住院天数、此次入院前 3 个月是否有住院史、是否存在中性粒细胞缺乏、Pitt 菌血症评分、血流感染后 72 h 内是否发生感染性休克、发生血流感染前是否有手术操作、单药还是联合治疗方面的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。单药治疗组和联合治疗组的累积生存率比较,差异有统计学意义($P = 0.005$)。重症监护室(ICU)治疗、血流感染后 72 h 内休克、中性粒细胞缺乏为死亡的相关独立危险因素($P < 0.05$),住院天数长、联合治疗为保护因素($P < 0.05$)。结论 ICU 治疗、血流感染后 72 h 内休克、中性粒细胞缺乏为死亡的相关独立危险因素。联合治疗有利于降低患者的病死率,改善预后。

关键词:碳青霉烯耐药; 肠杆菌科细菌; 血流感染

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)09-1218-04

Clinical analysis of 239 cases of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant enterobacteriaceae bacteria*

LI Chen, ZOU Laiyu, CHEN Linjun, WU Wenwei, LIU Qing[△]

Department of Infection, Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

Abstract: Objective To analyze the clinical data, treatment and prognosis situation in the patients with bloodstream infection caused by carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) bacteria in this hospital during 2015—2019, and to investigate the occurrence characteristics of CRE bloodstream infections and the factors affecting the patients prognosis. **Methods** The medical data of 239 inpatients with CRE bloodstream infection in this hospital from January 1, 2015 to December 31, 2019 were collected. With 30 d after CRE bloodstream infection occurrence as the observation end point, the patients were divided into the survival and death groups. The differences in clinical characteristics and treatment were compared between the two groups. According to the different treatment drugs, the cases adopting the single drug treatment were included into the single medication group, while the cases adopting the two or more sensitive drugs were included into the combined medication group. The survival curve was drawn by the Kaplan-Meier (K-M) method. The difference in the survival rate was compared between the single medication group and combined medication group. The independent risk factors related with death were evaluated by adopting the COX proportional hazard regression model. **Results** There were statistically significant differences in the number of hospitalization days, hospitalization history in 3 months before admission, agranulocytosis, Pitt bacteremia score, septic shock within 72 h after bloodstream infection occurrence, surgical operation before bloodstream infection occurrence, single medication or combined medication between the death group and survival group ($P < 0.05$). The cumulative survival rate had statistical difference between the single medication group and combined medication group

* 基金项目:福建省教育厅中青年教育科研项目(JAT170227);福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目(2018-ZQN-41)。

作者简介:李晨,女,主治医师,主要从事感染性疾病的研究。△ 通信作者, E-mail: liuqfj@qq.com。

本文引用格式:李晨,邹来玉,陈林均,等. 239 例碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌血流感染病例的临床分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9):

($P=0.005$)。The ICU treatment, shock within 72 h of bloodstream infection and agranulocytosis were the death related independent risk factors ($P<0.05$)。The number of hospitalization days and the combined medication were the protective factors ($P<0.05$)。Conclusion The ICU treatment, shock within 72 h of bloodstream infection and agranulocytosis are the death related independent risk factor. The combined medication is conducive to reduce the death rate of the patients and improves the prognosis.

Key words: carbapenem-resistance; enterobacteriaceae bacteria; bloodstream infection; risk factors

随着碳青霉烯类抗菌药物广泛用于治疗由产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)或 AmpC 酶的肠杆菌科细菌引起的严重感染,碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(CRE)感染率呈不断上升趋势^[1]。CRE 感染患者由于缺少有效的治疗药物,临床病死率高,预后差,已成为当前国际细菌感染领域最为棘手的问题之一。本研究探讨了 CRE 血流感染患者的治疗、预后情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日本院收治的 239 例诊断为 CRE 血流感染患者的病历资料,采集的信息包括患者年龄、性别、基础疾病、症状、病原学结果、治疗方案、预后等。

1.2 方法 收集 239 例 CRE 血流感染患者的病历资料,探讨死亡相关的危险因素。所有病原学结果均由本院细菌实验室完成,所有菌株均采用法国生物梅里埃公司 VITEK 全自动微生物鉴定系统的革兰阴性杆菌鉴定卡进行细菌鉴定,药敏试验结果判断符合美国临床实验室标准化协会(CLSI)M100-S20 文件标准。患者发生 CRE 血流感染后 30 d 作为观察终点,如果患者在 30 d 时仍存活纳入存活组,反之纳入死亡组。根据治疗药物种类不同,采用单药治疗的患者纳入单药治疗组,采用两种或两种以上敏感药物联合治疗的患者纳入联合治疗组。

1.3 相关指标定义 患者发生血流感染的时间定义为第 1 次血培养阳性的血液标本采样时间,并作为 CRE 血流感染患者的观察起点。近期碳青霉烯类抗菌药物暴露定义为发生血流感染前 30 d 内静脉使用碳青霉烯类药物 48 h 以上。在病原学及药敏试验结果未明确前的治疗为经验性治疗,明确感染源后的治疗方案如果至少含有一种敏感药物为目标性治疗。目标性治疗包括联合治疗(两种或两种以上敏感药物联合治疗超过 48 h)和单药治疗(一种敏感药物治疗超过 48 h)^[2]。CRE 血流感染来源判断:其他部位先于血液检出 CRE 并伴随局部相应症状。

Charlson 合并症指数用来预测慢性病病死率,分值越高,病死率越高。计分方式是将指定的疾病经适当的加权后合计,加权分数分为 4 种:1 分、2 分、3 分及 6 分。Pitt 菌血症评分作为疾病严重程度的指标被广泛应用于感染性疾病的评估,范围为 0~14 分, ≥ 4 分通常提示病情危重和死亡风险增加。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理和统计分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或单因素方差分析,非正态分布的计量资料以 $M(IQR)$ 表示,组间比较采用秩和检验;以 Kaplan-Meier(K-M)法绘制生存曲线,随访终点为发生血流感染后 30 d;通过对数秩检验比较不同组间生存率的差异;采用 COX 比例风险回归模型评估与死亡相关的独立危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日本院住院患者中发生 CRE 血流感染共 239 例,到达观察终点时存活 115 例,死亡 124 例,病死率为 51.88%。239 例患者中男 164 例,女 75 例;年龄 1 个月至 94 岁,平均(51.9 \pm 19.8)岁;平均住院天数(41.00 \pm 31.23)d;发生血流感染时的平均住院天数(23.00 \pm 16.75)d;157 例患者在住院期间入住过重症监护室(ICU)。239 例患者的科室分布如下:重症医学科 76 例,血液科 69 例,心外科 46 例,烧伤科 17 例,其他科室(包括神经外科、神经内科、小儿科、泌尿外科、肾内科等)31 例。

死亡组及存活组在住院天数、此次入院前 3 个月是否有住院史、是否存在中性粒细胞缺乏、Pitt 菌血症评分、血流感染后 72 h 内是否发生感染性休克、发生血流感染前是否有手术操作、单药还是联合治疗方面的差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

CRE 药敏试验结果中常见的敏感药物包括替加环素、阿米卡星、复方磺胺甲噁唑、多黏菌素 B、喹诺酮类药物等。单药治疗组治疗方案中排名前 3 位的是替加环素(57 例)、阿米卡星(7 例)、多黏菌素 B(4 例)。联合治疗组治疗方案中排名前 3 位的是替加环素联合多黏菌素 B(24 例),替加环素联合碳青霉烯类(23 例),替加环素联合阿米卡星(14 例)。

2.2 病原学结果 239 例送检标本中检出碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)212 例,大肠埃希菌 14 例,阴沟肠杆菌 10 例,产酸克雷伯菌 2 例,产气肠杆菌 1 例。不论存活组还是死亡组,肺部、腹腔及深静脉置管都是 CRE 血流感染的主要来源,两组之间的差异无统计学意义($P>0.05$),提示感染来源可能不是影响患者预后的危险因素。见表 2。

表 1 一般资料在两组患者间比较

项目	存活组 (n=115)	死亡组 (n=124)	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	52.76 \pm 21.37	50.66 \pm 18.80	0.421
性别[n(%)]			
男	81(70.43)	83(66.94)	0.560
女	34(29.57)	41(33.06)	
住院天数($\bar{x} \pm s$, d)	51.47 \pm 18.40	30.43 \pm 17.78	<0.001
是否 ICU 治疗(n)			
是	76	81	0.901
否	39	43	
发生血流感染时住院天数 [M (IQR), d]	38(25)	27(18)	0.501
入院前 3 个月住院史(n)			0.039
是	71	92	
否	44	32	
30 d 内碳青霉烯类抗菌药物暴露 (n)			0.074
是	96	113	
否	19	11	
中性粒细胞缺乏(n)			<0.001
是	24	70	
否	91	54	
多重血流感染(n)			0.408
是	21	28	
否	94	96	
血流感染后 72 h 内发生感染性休克 (n)			<0.001
是	15	82	
否	100	42	
Charlson 合并症指数[M(IQR), 分]	3(1)	3(2)	0.353
Pitt 菌血症评分[M(IQR), 分]	3(1)	5(3)	<0.001
发生 CRE 血流感染前有侵入性操作(n)			
手术	50	71	0.033
气管插管机械通气	43	41	0.484
留置导尿管	36	30	0.219
深静脉置管	20	14	0.177
拔管并送检管头	40	36	0.340
经验性治疗方案[n(%)]			
至少一个敏感药物	47(40.87)	60(48.39)	0.243
目标性治疗(n)			
单药治疗	36	57	0.039
联合治疗	49	42	

2.3 生存情况 随着随访时间延长,联合治疗组累积生存率高于单药治疗组,差异有统计学意义(P =

0.005)。见图 1。

表 2 CRE 血流感染来源(n)

项目	存活组(n=115)	死亡组(n=124)	P
肺部	24	37	0.122
腹腔	7	8	0.908
深静脉置管	8	7	0.676
尿路	3	0	0.961
胆道	1	0	0.962
其他	72	72	0.473

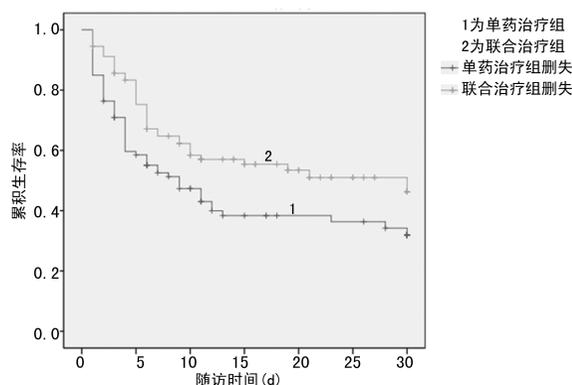


图 1 单药治疗组和联合治疗组的 K-M 生存曲线

2.4 死亡的相关危险因素分析 利用 COX 比例风险回归模型进行分析,寻找与 CRE 血流感染患者死亡相关的危险因素,见表 3。ICU 治疗、血流感染后 72 h 内休克以及中性粒细胞缺乏的 HR 大于 1,提示以上三者为死亡相关的危险因素(P<0.05)。住院天数、联合治疗的 HR 小于 1,说明这两者为保护因素,意味着住院天数越长,给予联合治疗的患者病死率更低(P<0.05)。

表 3 死亡的相关危险因素分析

项目	HR(95%CI)	P
年龄	0.999(0.986~1.013)	0.929
性别	0.942(0.631~1.404)	0.768
住院天数	0.961(0.950~0.972)	<0.001
ICU 治疗	2.501(1.352~4.624)	0.003
联合治疗	0.534(0.345~0.826)	0.005
入院前 3 个月住院史	1.269(0.814~1.976)	0.293
中性粒细胞缺乏	2.886(1.515~5.497)	0.001
多重血流感染	1.365(0.870~2.142)	0.176
Charlson 合并症指数	1.075(0.992~1.165)	0.077
血流感染后 72 h 内休克	1.925(1.570~2.359)	<0.001

注:HR 为风险比。

3 讨论

CRE 血流感染患者的病死率为 24%~72%^[3], CRE 防控形势严峻。本研究中,239 例送检标本的病原学情况与相关研究报道的 CRE 以肺炎克雷伯菌为

主,其次为大肠埃希菌以及阴沟肠杆菌的结果相符^[3-4]。近年来国内外通过一些回顾性研究^[5-6],总结了一些影响 CRE 患者死亡结局的危险因素,并提出了治疗的新方案,以降低 CRE 患者的病死率,提高临床治疗成功率。例如:浙江大学医学院附属第一医院回顾性分析 2014 年 6 月至 2017 年 1 月确诊的 CRKP 血流感染患者的临床资料,发现慢性肺病、合并感染性休克、发病时序贯器官衰竭估计评分 ≥ 10.5 分提示预后差,血流感染前住院时间长的患者预后好^[5]。本研究发现,死亡组患者入院前 3 个月有反复住院史、中性粒细胞缺乏、血流感染后 72 h 内发生感染性休克的例数高于存活组,且 Pitt 菌血症评分高于存活组。ICU 治疗、血流感染后 72 h 内休克、中性粒细胞缺乏为死亡相关独立危险因素,与文献^[2,7-8]报道结果基本符合。此类人群病死率高,预后差,应积极根据药敏试验结果选择敏感药物进行联合治疗。CRE 检出率较高的科室在本院主要分布于血液科、重症医学科、心外科、烧伤科,共占 87.0%,与文献^[9]结果相符。这提示在上述 CRE 高发科室,重症患者发生院内感染时,经验性治疗需考虑 CRE 的可能。不论存活组还是死亡组,肺部、腹腔及深静脉置管都为血流感染的主要来源,提示寻找 CRE 血流感染源时要重视这些部位标本的送检,及时采取措施,例如拔管等,去除感染源,改善患者的预后。

目前国内外的指南均推荐联合用药,我国专家在 2015 年根据我国实际情况发表了《多重耐药革兰阴性杆菌感染诊治专家共识》^[10],为肠杆菌科细菌的治疗推荐了双联以及三联的联合治疗方案。本研究结果亦提示,与单药治疗相比,有效的联合治疗有利于降低患者的病死率^[2,6,11]。

目前治疗 CRE 的药物非常有限,虽然近两年增加了多黏菌素 B 及头孢他啶/阿维巴坦用于治疗 CRE,但这些药物价格贵,获得困难,无法作为常规治疗 CRE 的药物。因此,目前联合治疗还是以替加环素的治疗方案为主,本研究目标性治疗方案中的联合治疗方案,主要为替加环素联合多黏菌素 B 或碳青霉烯类或氨基糖苷类药物,这和本地的医保政策及药物可及性有较大关系,也符合目前国内外的专家共识推荐的以替加环素为基础的联合治疗方案^[10]。本研究收集的患者中仍有不少采用单药治疗,选择的方案主要以替加环素为主,这可能与部分临床医师对 CRE 的认识不足,仅以药敏试验结果选择治疗方案,以及患者存在其他药物使用的禁忌证或者经济较差无法负担等原因有关。加强全院 CRE 培训,以及成立院内的多重耐药菌管理小组,对泛耐药菌从实验室诊断、抗菌治疗以及医院感染控制各方面进行规范化管

理,有利于改善此类患者的预后。

综上所述,目前 CRE 感染率逐年上升,患者病死率高,针对高危人群,临床医师应积极送检标本进行病原学检查及药敏试验,根据药敏试验结果及时调整治疗方案,给予联合治疗,以降低患者病死率,改善预后。

参考文献

- [1] VAN DUIN D, DOI Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. Virulence, 2017, 8(4): 460-469.
- [2] DAIKOS G L, TSAOUSI S, TZOUVELEKIS L S, et al. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(4): 2322-2328.
- [3] 崔巧珍, 杨志宁, 王春雨. 院内血流感染常见病原菌耐药性监测[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(16): 2787-2790.
- [4] VILLEGAS M V, PALLARES C J, ESCANDÓN-VARGAS K, et al. Characterization and clinical impact of bloodstream infection caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in seven Latin American Countries[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0154092.
- [5] 尹章勇, 周华, 符一骐, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征和死亡危险因素分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(4): 388-395.
- [6] SALZBERGER B, FÄTKENHEUER G. Combination therapy for bloodstream infections with carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(10): 1020.
- [7] 查翔远, 陈诚, 陈贤, 等. 肺炎克雷伯菌血流感染 151 例临床特征及预后分析[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(12): 1279-1282.
- [8] CIENFUEGOS-GALLET A V, OCAMPO DE L A M, SIERRA V P, et al. Risk factors and survival of patients infected with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in a KPC endemic setting: a case-control and cohort study [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 830.
- [9] 郑少微, 李萍, 张正良, 等. 2005—2017 年中国 CHINET 常见革兰阴性菌对碳青霉烯类抗生素耐药的监测结果[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(1): 40-44.
- [10] 周华, 周建英, 俞云松. 多重耐药革兰阴性杆菌感染诊治专家共识解读[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(12): 984-987.
- [11] GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ B, SALAMANCA E, DE CUE-TO M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(7): 726-734.