

- [4] POGORELIĆ Z, MRKLIĆ I, JURIC I, et al. Testicular torsion in the inguinal canal in children [J]. J Pediatr Urol, 2013, 9(6): 793-797.
- [5] 宋金起, 徐辉, 周亚男, 等. 隐睾扭转 6 例诊治分析 [J]. 大连医科大学学报, 2019, 41(3): 236-239.
- [6] DUPOND-ATHÉNOR A, PEYCELON M, ABBO O, et al. A multi-center review of undescended testis torsion: a plea for early management [J]. J Pediatr Urol, 2021, 17(2): 191.e1-191.e6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2020.12.004.
- [7] NAOUAR S, BRAIEK S, KAMEL REL. Testicular torsion in undescended testis: a persistent challenge [J]. Asian J Urol, 2017, 4(2): 111-115.
- [8] 王文杰, 张淮平, 谢向辉, 等. 儿童腹股沟管隐睾睾丸扭转的治疗和预后分析 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2020, 41(9): 687-691.
- [9] MANOHAR CS, GUPTA A, KESHAVAMURTHY R, et al. Evaluation of testicular workup for ischemia and suspected torsion score in patients presenting with acute scrotum [J]. Urol Ann, 2018, 10(1): 20-23.
- [10] 卢芳. 高频彩超诊断睾丸扭转 11 例分析 [J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2017, 31(3): 249-250, 封 3.
- [11] AFSARLAR CE, CAKMAKCI E, DEMIR E, et al. Novel prognostic grayscale ultrasonographic findings in the testis from a comprehensive analysis of pediatric patients with testicular torsion [J]. J Pediatr Urol, 2019, 15(5): 480.e1-480.e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2019.08.002.
- [12] PERETTI M, ZAMPIERI N, BERTOZZI M, et al. Mean platelet volume and testicular torsion: new findings [J]. Urol J, 2019, 16(1): 83-85.
- [13] 周振军, 赵富强, 张庆云, 等. 隐睾扭转 11 例诊疗分析 [J]. 山西医药杂志(下半月刊), 2010, 39(7): 640-641.
- [14] ITO T, MATSUI F, FUJIMOTO K, et al. Acquired undescended testis and possibly associated testicular torsion in children with cerebral palsy or neuromuscular disease [J]. J Pediatr Urol, 2018, 14(5): 402-406.
- [15] MELLICK LB, SINEX JE, GIBSON RW, et al. A systematic review of testicle survival time after a torsion event [J]. Pediatr Emerg Care, 2019, 35(12): 821-825.
- [16] 陈荣, 詹建飞. 腹股沟隐睾扭转坏死 1 例报告 [J]. 中华男科学杂志, 2019, 25(9): 862-863.
- [17] 张展, 方玲, 裴勖斌, 等. 小儿隐睾合并扭转的早期超声诊断 [J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25(2): 146-147.

(收稿日期: 2021-12-16, 修回日期: 2022-01-26)

引用本文: 李惠, 包洋, 黄纯兰. 血液科血流感染肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的耐药性及危险因素分析 [J]. 安徽医药, 2023, 27(3): 562-567. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.03.031.

◇ 临床医学 ◇



血液科血流感染肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的耐药性及危险因素分析

李惠, 包洋, 黄纯兰

作者单位: 西南医科大学附属医院临床研究所干细胞实验室, 四川 泸州 646000

通信作者: 黄纯兰, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为血液肿瘤及间充质干细胞再生, Email: huangcl880@163.com

摘要: 目的 分析血液科血流感染病人产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性, 讨论该类病人的感染危险因素及预后, 为合理用药和改善预后提供依据。方法 选取西南医科大学附属医院血液科 2018 年 1 月至 2021 年 3 月血流感染肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的病人 103 例为研究对象, 按产 ESBLs 分为产 ESBLs 组(45 例)和非产 ESBLs 组(58 例), 分析其耐药性及感染危险因素; 按病人病情转归分为预后不良组(18 例)和对照组(85 例), 分析预后危险因素。结果 103 菌株中产 ESBLs 菌株对碳青霉烯类、阿米卡星、替加环素敏感性较好, 其耐药率均低于 0.2; 对于β内酰胺酶抑制剂的耐药率均低于 0.5; 对青霉素类、头孢类、氨基糖苷类耐药率大于 0.8。与非产 ESBL 菌株比, 产 ESBLs 菌株对除碳青霉烯类外(亚胺培南、美罗培南)的抗菌药物耐药率较高。年龄≥60 岁、有碳青霉烯类抗菌药暴露史、感染前 30 d 有联合抗真菌药物使用史是产 ESBLs 该类菌血流感染的独立影响因素(均 $P < 0.05$); 严重性粒细胞缺乏且大于 7 d、两种及以上细菌性血流感染、器官功能衰竭、低白蛋白水平是该类病人预后不良的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。结论 血液科产 ESBLs 的大肠埃希菌血流感染检出率较肺炎克雷伯菌高; 与非产 ESBL 菌株比, 产 ESBLs 菌株对多数抗菌药物耐药率较高; 有碳青霉烯类暴露史或联合抗真菌药物使用史的老年病人感染产 ESBLs 菌株的风险高; 对于多重细菌血流感染及合并器官衰竭病人, 需合理评估病人病情, 及时纠正粒细胞缺乏、低蛋白血症, 改善预后。

关键词: 肺炎克雷伯菌; 大肠埃希菌; β-内酰胺酶类; 抗药性; 细菌; 预后

Drug resistance and risk factor analysis of bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Department of Hematology

LI Hui, BAO Yang, HUANG Chunlan

Author Affiliation: Stem Cell Laboratory, The Clinical Research Institute, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China

Abstract: **Objective** To analyze the drug resistance, infection risk factors and prognosis of bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBLs) *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Department of Hematology, so as to provide basis for rational use of drugs and improvement of prognosis. **Methods** A retrospective study was carried on 103 patients who were infected with and *Escherichia coli* and were admitted to Department of Hematology of The Affiliated Hospital of Southwest Medical University from January 2018 to March 2021. The patients were assigned into producing ESBLs group ($n=45$) and non-producing ESBLs group ($n=58$) according to producing ESBLs and an analysis was made of the drug resistance and infection risk factors. The poor prognosis group ($n=18$) and the control group ($n=85$) were divided according to disease prognosis to analyze the prognostic risk factors. **Results** The ESBLs-producing strains of 103 strains were more sensitive to carbapenems, amikacin, and tigecycline, and their resistance rates were all lower than 0.2. The resistance rates to β -lactamase inhibitors were all lower than 0.5, to piperacillin, cephalosporins and aztreonam were greater than 0.8. Compared with non-ESBLs-producing strains, ESBLs-producing strains were resistant to antimicrobial drugs other than carbapenems (imipenem, meropenem). The independent influencing factors for bloodstream infection of producing ESBLs included age ≥ 60 years old, history of exposure to carbapenem antibacterial drugs, and history of combined antifungal drug use 30 days before infection (all $P < 0.05$). And independent risk factors for poor prognosis in such patients were severe agranulocytosis and greater than 7 days, two or more bacterial bloodstream infections, organ failure, and low albumin levels (all $P < 0.05$). **Conclusions** The detection rate of ESBLs-producing *Escherichia coli* bloodstream infections is higher in the Hematology Department than the detection rate of *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. Compared with non-ESBL-producing strains, the resistance rate of ESBLs-producing strains is higher to most antimicrobial drugs. Elderly patients with a history of carbapenem exposure or use of combined antifungal drugs are at higher risk of infection with ESBLs-producing strains. For patients of multiple bacterial bloodstream infections combined with organ failure, it is vital to rationally evaluate the patients' condition, control agranulocytosis and hypoproteinemia in time, and improve the prognosis.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; Beta-lactamases; Drug resistance, bacterial; Prognosis

产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的肠杆菌科细菌已成为感染的重要病原菌,其中以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主^[1]。血液科病人由于自身疾病及治疗特点易发生血流感染,且以革兰阴性菌为主要病原菌。目前,产ESBLs菌的多重耐药性为血液科临床治疗带来了挑战,增加病人死亡风险。本研究分析西南医科大学附属第一医院血液科肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌血流感染菌株药敏结果,探究血液科易感产ESBLs菌株的危险因素及血流感染病人预后,有助于评估病情及判断预后,指导临床合理用药和预防。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究选取西南医科大学附属第一医院血液科2018年1月至2021年3月103例血流感染肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的病人,收集其相关临床资料。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。住院病人符合血液病诊断标准^[2],出现明显的全身炎症反应综合征,同时一次或多次血培养出大肠埃希菌或肺炎克雷伯菌,则为医院肺炎克雷伯菌或大肠埃希

菌血流感染。

1.2 研究分组及观察指标 103例病人分为产ESBLs组,非产ESBLs组,收集两组临床资料:性别、年龄、血液病、基础疾病(糖尿病、高血压、乙型病毒性肝炎)、感染前30d有住院史、抗生素暴露史、有侵袭性操作史,以及合并感染性休克、脏器衰竭、粒细胞缺乏时间、实验室相关指标(粒细胞数、降钙素原、白蛋白、D-二聚体)等,分析对比两组感染菌株耐药性差异,探讨与非产ESBLs比,易感产ESBLs的影响因素。103例病人按病情转归分组,将院内死亡和在病情恶化治疗无望时由于风俗或经济等原因选择放弃治疗、自动出院的病人分为预后不良组,余为对照组,探究血流感染肺炎克雷伯菌或大肠埃希菌病人的预后危险因素。

1.3 统计学方法 用SPSS 25.0统计分析。计数资料以例(%)表示,服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不服从正态分布的以中位数(第25、第75百分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示。单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析采用logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 103例病人中,男性50例,女性53例,年龄为47(27,56)岁,白血病占67.00%,淋巴瘤占9.70%,骨髓增生异常综合征占7.80%,再生障碍性贫血占3.90%,多发性骨髓瘤及噬血细胞综合征各占2.90%,原发性骨髓纤维化占1.90%,其他占3.90%。103例菌株感染病人中,产ESBLs组45例,非产ESBLs组58例。18例病人同时合并多种细菌血流感染,12例合并糖尿病,9例合并高血压,11例合并乙型病毒性肝炎,住院期间病情好转85例,预后不良18例。

2.2 产ESBLs菌组与非产ESBLs菌组药敏结果 该类产ESBLs肠肝科细胞对碳青霉烯类、阿米卡星、替加环素敏感性较好,其耐药率均低于0.2;对于β内酰胺酶抑制剂的耐药率均低于0.5;对青霉素类和头孢类耐药率高。在碳青霉烯类药物中,两组对于亚胺培南、美罗培南的均比较敏感;而对于其他抗菌药物,产ESBLs耐药率明显较高。见表1。

2.3 产ESBLs菌组与非产ESBLs菌组病人临床特点对比 与非产ESBLs菌组病人比,感染产ESBLs菌病人年龄≥60岁差异有统计学意义;感染产ESBLs菌病人更易发生感染性休克、器官功能衰竭,且病情预后不良。实验室指标中,两组间粒细胞严重

表1 血流感染肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌病人产与非产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)菌株对抗菌药物的耐药率比较/例

抗菌药物	例数	产ESBLs (n=45)	非产ESBLs (n=58)	χ ² 值	P值
阿米卡星	6	5	1	4.07	0.044
氨苄西林	71	45	26	36.02	<0.001
氨曲南	42	40	2	76.60	<0.001
头孢吡肟	46	43	3	87.76	<0.001
头孢唑林	52	45	7	78.38	<0.001
头孢他啶	45	42	3	80.06	<0.001
头孢曲松	48	45	3	91.57	<0.001
头孢呋辛	47	45	2	95.22	<0.001
厄他培南	9	7	2	4.66	0.031
亚胺培南	5	3	2	0.57	0.451
美罗培南	6	4	2	1.37	0.242
左氧氟沙星	38	33	5	45.58	<0.001
哌拉西林	69	45	24	39.38	<0.001
哌拉西林他唑巴坦	26	20	6	15.61	<0.001
头孢哌酮舒巴坦	14	12	2	11.63	<0.001
庆大霉素	26	22	4	23.68	<0.001
磺胺甲噁唑	39	30	9	28.18	<0.001
替加环素	6	5	1	4.07	0.045

缺乏差异无统计学意义(P>0.05),感染产ESBLs菌病人降钙素原及D-二聚体指标比非产ESBLs菌组高,血清白蛋白水平较低。见表2。

表2 血流感染肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌病人产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)菌组与非产ESBLs菌组临床特点对比

临床特点	产ESBLs(n=45)	非产ESBLs(n=58)	χ ² (t)[Z]值	P值
性别/例(%)			0.00	0.951
男	22(48.89)	28(48.28)		
女	23(51.11)	30(51.72)		
年龄/例(%)			4.58	0.032
<60岁	32(71.11)	51(87.93)		
≥60岁	13(28.89)	7(12.07)		
合并基础疾病/例(%)				
糖尿病	7(15.56)	5(8.62)	1.18	0.277
高血压	4(8.89)	5(8.62)	0.00	0.962
乙型病毒性肝炎	6(13.33)	5(8.62)	0.59	0.442
粒细胞严重缺乏大于7 d/例(%)	25(55.56)	22(37.93)	3.17	0.075
感染性休克/例(%)	18(40.00)	5(8.62)	14.39	<0.001
合并脏器衰竭/例(%)	12(26.67)	4(6.90)	7.55	0.006
合并多种细菌血流感染/例(%)	10(22.22)	8(13.80)	1.25	0.264
预后不良/例(%)	13(28.89)	5(8.62)	7.22	0.007
粒细胞数/例(%)			0.01	0.931
<0.5×10 ⁹ /L	9(20.00)	12(20.69)		
≥0.5×10 ⁹ /L	36(80.00)	46(79.31)		
降钙素原[μg/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	3.06(0.75, 16.21)	1.03(0.40, 4.51)	[2.51]	0.012
ALB/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	32.07±3.74	34.57±3.63	(0.39)	<0.001
D-二聚体[mg/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	2.10(1.49, 3.37)	1.33(0.79, 3.03)	[2.29]	0.022

注:ALB为血清白蛋白。

2.4 与感染非产 ESBLs 菌比, 分析易感产 ESBLs 菌株的危险因素 在 103 例血流感染肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌病人中, 分析可能导致病人易感产 ESBLs 的各个因素, 包括: 年龄、性别、基础疾病、感染前 30 d 的住院史、抗生素使用史及侵袭性操作史等。采用 χ^2 检验单因素分析, 本研究发现: 病人年龄 ≥ 60 岁、感染前 30 d 有住院史、抗生素暴露史、有碳青霉烯类使用史、联合真菌药物使用史, 均差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2, 3。将上述差异有统计学意义的因素进行多因素 logistic 回归分析, 发现年龄 ≥ 60 岁、感染前 30 d 有碳青霉烯类抗生素使用史、感染前 30 d 有联合抗真菌药物使用史是病人易感产 ESBLs 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌血流感染的独立危险因素, 见表 4。

表 3 血流感染肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌 103 例易感产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 菌株相关因素的单因素分析/例 (%)

因素	单因素分析/例 (%)		χ^2 值	P 值
	产 ESBLs (n=45)	非产 ESBLs (n=58)		
感染前 30 d 住院史	35 (77.78)	29 (50.00)	8.31	0.004
感染前 30 d 抗菌药使用史	33 (73.33)	20 (34.48)	15.31	<0.001
青霉素类	21 (46.67)	10 (17.24)	10.43	<0.001
头孢类	14 (31.11)	14 (24.14)	0.62	0.430
喹诺酮类	10 (22.12)	3 (5.17)	6.68	0.010
氨基糖苷类	1 (2.22)	1 (1.72)	0.03	0.856
碳青霉烯类	25 (55.56)	8 (13.79)	20.30	<0.001
联合抗真菌类	20 (44.44)	6 (10.34)	15.61	<0.001
感染前 30 d 侵袭操作史	41 (91.11)	50 (86.21)	0.59	0.442
手术	4 (8.89)	3 (5.17)	0.55	0.457
深静脉置管	26 (57.78)	25 (43.10)	2.18	0.140
留置导尿管	6 (13.33)	6 (10.34)	0.22	0.639
骨穿	32 (71.11)	45 (77.59)	0.56	0.453
胸穿	0 (0)	2 (3.45)	1.58	0.208
腰穿	8 (17.78)	14 (24.14)	0.61	0.435
腹穿	0 (0)	1 (1.72)	0.78	0.376

表 4 血流感染肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌 103 例易感产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 菌株危险因素的 logistic 回归分析

因素	β 值	标准 误	P 值	OR 值	95%CI
年龄	1.35	0.61	0.026	3.84	(1.17, 12.57)
感染前 30 d 住院史	-0.38	0.23	0.633	0.69	(0.15, 3.23)
感染前 30 d 抗菌药使用史	-0.29	0.98	0.767	0.75	(0.11, 5.08)
青霉素类	0.55	0.70	0.433	1.73	(0.44, 6.81)
喹诺酮类	1.48	0.89	0.097	4.38	(0.76, 25.09)
碳青霉烯类	1.81	0.66	0.006	6.13	(1.69, 22.20)
联合抗真菌类	1.63	0.70	0.020	5.08	(1.29, 20.05)

2.5 血液科肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌血流感染预后的危险因素分析 根据病人病情转归, 用预后不良为结局变量进行单因素分析: 住院期间发生两种及以上细菌性血流感染、产 ESBLs 菌株感染、严重性粒细胞缺乏且大于 7 d、器官功能衰竭、降钙素原、白蛋白、D-二聚体水平与血液科肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌血流感染的不良预后有关 (均 $P < 0.05$), 见表 5。多因素分析发现, 病人严重性粒细胞缺乏且大于 7 d、发生两种及以上细菌性血流感染、器官功能衰竭、低白蛋白水平是该类病人预后不良的独立危险因素 (均 $P < 0.05$), 见表 6。

表 6 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌血流感染预后不良的 logistic 回归分析

因素	β 值	标准 误	P 值	OR 值	95%CI
脏器衰竭	1.95	0.83	0.019	7.00	(1.38, 35.44)
粒细胞严重缺乏大于 7 d	1.93	0.87	0.026	6.87	(1.26, 37.61)
合并多种细菌血流感染	1.91	0.83	0.022	6.78	(1.33, 34.66)
产 ESBLs	0.72	0.79	0.361	2.06	(0.44, 9.76)
降钙素原	-0.02	0.02	0.244	0.98	(0.94, 1.02)
ALB	-0.38	0.14	0.009	0.69	(0.52, 0.91)
D-二聚体	0.04	0.07	0.525	1.04	(0.92, 1.19)

注: ESBLs 为超广谱 β -内酰胺酶, ALB 为血清白蛋白。

3 讨论

由于疾病本身及医治特点, 血液科病人易发生血流感染, 且病死率高^[3]。研究发现, 血液科血流感染病人以革兰阴性菌常见; 而作为产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 的主要代表菌, 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌是革兰阴性菌的常见菌^[1,4-5]。产 ESBLs 菌的多药耐药性由质粒所介导, 不仅可通过医疗器械在病人互相传播, 还可通过质粒在细菌间传播, 其耐药性较高, 给临床带来了挑战^[6-7]。低质量抗生素的使用、抗菌药物的使用不当以及感染预防措施不佳可能增加耐药细菌的流行率, 为耐药菌的传播提供了有利条件^[8-9]。值得注意的是, 目前血液科病人产 ESBLs 大肠埃希菌或肺炎克雷伯菌的比例有上升趋势^[10]。因此, 对于血液科血流感染肠杆菌科菌株病人, 临床上需更加关注其耐药性及感染影响因素, 严格感染预防及控制, 规范临床用药。

本研究对该类产 ESBLs 菌病人进行分析发现, 与肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌 (27.9%) 比, 大肠埃希菌检出率较高 (55.6%), 符合报道^[11] 数据。研究药敏结果发现, 与非产 ESBLs 菌株比, 产 ESBLs 菌株对除碳青霉烯类外的抗菌药物耐药率较高, 且普遍对青霉素类、头孢类、氨基糖苷类^[12]。对如哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮-舒巴坦类的 β 内酰胺酶抑制剂

表5 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌血流感染预后不良的单因素分析

因素	对照 (n=85)	预后不良 (n=18)	$\chi^2(t)[Z]$ 值	P值
性别/例 (%)			0.15	0.702
男	42(49.41)	8(44.44)		
女	43(50.59)	10(55.56)		
年龄/例 (%)			0.11	0.741
<60岁	69(81.18)	14(77.78)		
≥60岁	16(18.82)	4(22.22)		
合并基础疾病/例 (%)	16(18.82)	7(38.89)	3.45	0.063
脏器衰竭/例 (%)	6(7.06)	10(55.56)	26.63	<0.001
粒细胞严重缺乏大于7 d/例 (%)	33(38.82)	14(77.78)	9.09	0.003
合并多种细菌血流感染/例 (%)	10(17.76)	8(44.44)	11.00	<0.001
是否产ESBLs/例 (%)			7.22	0.007
非产ESBLs	53(62.35)	5(27.78)		
产ESBLs	32(37.65)	13(72.22)		
粒细胞数/例 (%)			0.05	0.832
<0.5×10 ⁹ /L	17(20.00)	4(22.22)		
≥0.5×10 ⁹ /L	68(80.00)	14(77.78)		
降钙素原/[μg/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.05(0.39, 5.21)	4.38(2.38, 24.90)	[3.77]	<0.001
ALB/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	34.20±3.7	30.09±2.93	(4.46)	<0.001
D-二聚体/[mg/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.76(0.91, 2.91)	2.89(1.47, 5.62)	[2.58]	0.010

注:ESBLs为超广谱β-内酰胺酶,ALB为血清白蛋白。

复方制剂而言,产ESBLs菌株的耐药性明显低于青霉素类、头孢类抗菌药物。因此,对感染产ESBLs菌的病人而言,酶抑制剂复合制剂的选择尤为重要^[13]。血流感染碳青霉烯耐药菌是血液科病人的不良预后因素^[14]。酶抑制剂复合制剂不仅耐药性低于青霉素类及头孢类,而且合理使用酶抑制剂复合制剂可以减少碳青霉烯类使用,延缓碳青霉烯类耐药菌株的产生。

对比感染产ESBLs菌组和非产ESBLs菌组病人临床资料,发现感染产ESBLs菌组病人年龄大于非产ESBLs菌组,更易发生感染性休克及器官功能衰竭,且在降钙素原、白蛋白水平以及D-二聚体等实验室指标上有明显差别。对易感产ESBLs菌株进行危险因素分析,年龄≥60岁,感染前30 d有住院史、有抗生素暴露史、有碳青霉烯类使用史、联合真菌药物使用史,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。由于血液科疾病特殊性,大多数血液科病人需进行骨穿及腰穿等侵袭性操作,本研究发现该类侵袭性操作差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素分析发现,年龄≥60岁、有碳青霉烯类抗生素暴露史、感染前30 d有联合抗真菌药物使用史是血液科该类菌株血流感染的独立危险因素。研究发现,有碳青霉烯类抗生素暴露史是感染产ESBLs大肠埃希菌的危险因素,本研究结果与其一致^[15]。老年病人,免疫低,对外界细菌侵袭的防御能力不足,易发生耐药菌株感染^[16]。既往有联合抗真菌药物使用史的病人是产

ESBLs菌株的危险因素,往往提示该类病人近期合并二重感染,感染产ESBLs菌株风险增加。患有疾病相关免疫抑制以及长期暴露于广谱抗生素的血液系统恶性肿瘤病人,感染ESBL表型和耐碳青霉烯类的肠杆菌科细菌的概率将大大增加^[17]。

根据血液科产ESBLs菌株血流感染病人预后为结局变量,探究病人预后危险因素。在实验室指标中,预后不良病人降钙素原、D-二聚体水平高于预后好转组,低表达白蛋白水平(均 $P<0.001$)。对103例病人进行危险因素分析,发现严重性粒细胞缺乏且大于7 d、发生两种及以上细菌性血流感染、器官功能衰竭、低白蛋白水平是该类病人的独立危险因素($P<0.05$)。然而,对于产ESBLs是否影响病人的预后存在争议。有研究表明产生ESBL的菌株可能预示血液系统恶性肿瘤病人不良预后^[18-19];而其他研究表明,大肠杆菌和肺炎克雷伯菌的产ESBLs对病人的短期预后几乎没有影响($P>0.05$)^[12],本研究与其一致。由于临床医生对粒细胞严重缺乏血液科病人的重视及合理用药,本研究发现粒细胞严重缺乏已不是影响该类病人预后的危险因素;但长时间粒细胞缺乏或者无法纠正的严重粒细胞缺乏是影响血液科血流感染者预后的独立危险因素。Ceken等^[20]研究发现肠杆菌科细菌引起血流感染的预后与粒细胞缺乏无关,与血流感染前粒细胞减少的时间长短相关,本研究结论与其相同。血清白蛋白被认为是感染相关的指标,当白蛋白水平降低,机

体易水肿,可促进感染扩散,与疾病的危重及预后相关。低白蛋白水平可增加血液科大肠埃希菌血流感染病人预后不良的风险^[21]。因此,对于实验指标粒细胞持续减少及白蛋白水平降低的病人,临床上需引起关注。对于多重细菌性感染的血液科病人,发生低蛋白血症或长时间粒细胞缺乏,临床医生需及时纠正低蛋白血症,改善粒缺状态,合理评估病情,规范使用抗菌药物。

综上所述,分析血液科血流感染产ESBLs肠杆菌科菌株,发现大肠埃希菌产ESBLs检出率比肺炎克雷伯菌检出率高;与非产ESBLs菌株比,产ESBLs菌株对除碳青霉烯类外的抗菌药物耐药率较高。血液科有碳青霉烯类暴露史或联合抗真菌药物使用史的老年病人感染产ESBLs菌株的风险高。对于多重细菌性血流感染及合并器官衰竭病人,需合理评估病人病情,及时纠正低蛋白血症和严重粒细胞缺乏状态,缩短粒细胞缺乏时间,改善预后。由于本研究总体样本量较少,需大样本、多中心、前瞻性的研究进行验证。

参考文献

- [1] TANG Y, XU C, XIAO H, et al. Gram-negative bacteria bloodstream infections in patients with hematological malignancies - the impact of pathogen type and patterns of antibiotic resistance: a retrospective cohort study [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 3115-3124.
- [2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007.
- [3] WANG YG, ZHOU JC, WU K S. High 28-day mortality in critically ill patients with sepsis and concomitant active cancer [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(12): 5030-5039.
- [4] TRECARICHI EM, PAGANO L, CANDONI A, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(4): 337-343.
- [5] 卓楚越,郭颖异,刘宁静,等. 广东地区血液内科血流感染的病原菌流行病学分析[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(12): 996-1001.
- [6] BIEHL LM, SCHMIDT-HIEBER M, LISS B, et al. Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients - review of the literature from a clinical perspective [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2016, 42(1): 1-16.
- [7] DE AG, DEL GP, POSTERARO B, et al. Molecular mechanisms, epidemiology, and clinical importance of β -lactam resistance in Enterobacteriaceae [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5090.
- [8] PITOUT JD, LAUPLAND KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern [J]. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(3): 159-166.
- [9] BEVAN ER, JONES AM, HAWKEY PM. Global epidemiology of CTX-M β -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype [J]. *Antimicrob Chemother*, 2017, 72(8): 2145-2155.
- [10] DE AG, FIORI B, MENCHINELLI G, et al. Incidence and antimicrobial resistance trends in bloodstream infections caused by ESKAPE and Escherichia coli at a large teaching hospital in rome, a 9-year analysis (2007-2015) [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(9): 1627-1636.
- [11] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2018年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(1): 1-10.
- [12] LIANG T, XU C, CHENG Q, et al. Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes of bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia Coli and Klebsiella pneumoniae in hematologic malignancy: a retrospective study from central south China [J]. *Microb Drug Resist*, 2021, 27(6): 800-808.
- [13] GUDIOL C, CUERVO G, CARRATALA J. Optimizing therapy of bloodstream infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25(5): 438-448.
- [14] LIU J, WANG H, HUANG Z, et al. Risk factors and outcomes for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia in onco-hematological patients [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2019, 13(5): 357-364.
- [15] WU UI, YANG CS, CHEN WC, et al. Risk factors for bloodstream infections due to extended spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2010, 43(4): 310-316.
- [16] ISENDAHL J, GISKE CG, TEGMAEK WK, et al. Risk factors for community-onset bloodstream infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: national population-based case-control study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(11): 1408-1414.
- [17] RUHNKE M, ARNOLD R, GASTMEIER P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(13): e606-e619. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70344-4.
- [18] YEHA, KANG CI, CHA MK, et al. Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia Coli in patients with cancer [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 42(5): 403-409.
- [19] KANG CI, CHUNG DR, KO KS, et al. Korean network for study of infectious diseases. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia Coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia in patients with hematologic malignancy [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(1): 115-121.
- [20] CEKEN S, ISKENDER G, GEDIK H, et al. Risk factors for bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae in cancer patients [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2018, 12(4): 265-272.
- [21] YIM M, SI L, QIN WD, et al. Predictive value of serum albumin level for the prognosis of severe sepsis without exogenous human albumin administration: a prospective cohort study [J]. *J Intensive Care Med*, 2018, 33(12): 687-694.

(收稿日期:2021-12-12,修回日期:2022-02-13)