

血培养阳性报警时间 对金黄色葡萄球菌血流感染患者预后的预测价值

苏冬梅^{1,2}, 黄燕¹, 刘一¹, 刘颖¹, 张波¹

(1. 中国人民解放军空军总医院呼吸内科, 北京 100142;

2. 合肥市第二人民医院呼吸内科, 安徽 合肥 230011)

摘要:目的 探讨血培养阳性报警时间(TTP)对金黄色葡萄球菌(SAU)血流感染预后的预测价值。方法 收集中国人民解放军空军总医院2013年1月—2016年6月血培养结果为SAU感染患者的临床资料及TTP值,用ROC曲线分析TTP在预测患者预后中的价值。结果 共纳入符合标准且资料完整的SAU血流感染患者63例,低TTP组($TTP \leq 21$ h)32例,高TTP组($TTP > 21$ h)31例。MRSA感染高TTP组24例,低TTP组10例,比较发现,MRSA感染更易发生于高TTP组($P < 0.05$),原发性感染灶来源于呼吸道高TTP组10例,低TTP组3例,发生率多见于高TTP组($P < 0.05$),迁徙性感染灶及经验性敏感抗生素治疗例数分别为19、28例 vs 10、16例,低TTP组大于高TTP组(均 $P < 0.05$)。住院期间病死率的比较,高TTP组大于低TTP组($P < 0.05$)。 $TTP > 21$ h、脓毒症及休克是患者住院期间死亡的独立危险因素。ROC曲线表明, $TTP \geq 21.375$ h是预测患者住院期间死亡的最佳切点,曲线下面积(AUC)为0.713,TTP预测的准确度为中等。结论 高TTP增加了SAU血流感染患者的病死率,TTP预测的准确度为中等。

关键词:血培养阳性报警时间;金黄色葡萄球菌;血流感染;预后

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.012

Value of time to positivity of blood cultures in predicting the prognosis of patients with bloodstream infection caused by staphylococcus aureus

SU Dongmei^{1,2}, HUANG Yan¹, LIU Yi¹, LIU Ying¹, ZHANG Bo¹

(1. Department of Respiratory Medicine, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China;

2. Department of Respiratory Medicine, The Second Hospital in Hefei, Hefei, Anhui 230011, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of time to positivity of blood cultures (TTP) in predicting the prognosis of patients with blood stream infection caused by staphylococcus aureus (SAU). **Methods** The clinical data and TTP of patients with SAU bloodstream infection from January 2013 to June 2016 in Air Force General Hospital were collected. Receiver-operating-characteristic (ROC) was used to analyze the diagnostic value of TTP in predicting the source and prognosis. **Results** Totally 63 concluded clinical data who met the enrolling criteria were enrolled, including 32 cases in the low TTP group and 31 cases in the high TTP group. There were 24 cases in the high TTP group with MRSA infection and 10 cases in the low TTP group with MRSA infection. It was found that MRSA infection was more likely to occur in the high TTP group ($P < 0.05$). There were 10 cases of high TTP group with infections originated from respiratory tract and 3 cases of low TTP group with infections originated from respiratory tract, the incidence rate of primary infection in the respiratory tract was higher in the high TTP group ($P < 0.05$). The migratory lesions and empirically sensitive antibiotics treatment in the low TTP group have 19 cases, 28 cases, respectively, which were higher than those in the high TTP group (19 cases, 28 cases, respectively) (all $P < 0.05$). Hospitalization mortality rate in the high TTP group was higher than that in the low TTP group.

通信作者:张波,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:免疫低下重症肺部感染, E-mail: zhangbohuxi@sina.com

[15] 张启光,王友强,王年芳.小切口松解治疗伸直型膝关节僵直[J].中国修复重建外科杂志,2008,22(3):378-379.

[16] 韦积华,韦庆军,肖仕辉,等.关节镜下微创松解术治疗膝关节交叉韧带重建术后伸膝装置粘连13例分析[J].中外医学研究,2012,10(14):108-109.

[17] ROBERTSON GA, COLEMAN SG, KEATING JF. The surgical treatment of knee stiffness following anterior cruciate ligament reconstruction[J]. Scott Med J, 2011, 56(3):156-160.

[18] BONG MR, DI CESARE PE. Stiffness after total knee arthroplasty [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2004, 12(3):164-171.

[19] YERCAN HS, SUGUN TS, BUSSIERE C, et al. Stiffness after total knee arthroplasty: prevalence, management and outcomes [J]. Knee, 2006, 13(2):111-117.

[20] SCHIAVONE PANNI A, CERCIELLO S, VASSO M, et al. Stiffness in total knee arthroplasty [J]. J Orthop Traumatol, 2009, 10(3):111-118.

(收稿日期:2016-12-12,修回日期:2017-03-02)

($P < 0.05$). TTP > 21 h, sepsis and shock were independent risk factors for death during hospitalization. The ROC curve showed that TTP ≥ 21.375 h is the best cut-point for predicting patient death during hospital stay, the area under the curve (AUC) is 0.713, the accuracy of the TTP prediction is moderate. accuracy of TTP prediction was moderate. **Conclusions** Higher TTP increased the mortality of SAU bloodstream infection and the accuracy was medium.

Key words: time to positivity; staphylococcus aureus; bloodstream infection; prognosis

金黄色葡萄球菌(SAU)是血流感染较为常见的致病菌,据中国耐药监测网 CHINET 血培养监测显示,金黄色葡萄球菌占 7.2%,居第 5 位^[1]。尽管目前针对 SAU 血流感染已有效的治疗方法,但其发病率及病死率仍居高不下。关于 SAU 血流感染患者的临床特征及预后方面的研究已多有报道,但评估细菌负荷对 SAU 血流患者预后的影响的研究仍较少,这种细菌负荷通常通过血培养阳性报警时间(TTP)的长短得以反映^[2-3]。血培养阳性报警时间是将血液标本开始培养到仪器产生微生物生长报警信号所用的时间,有研究表明它可以预测 SAU 血流感染患者的预后^[2,4-5]。由于地域差异及菌株流行趋势的不同,TTP 在 SAU 血流感染预后的诊断价值可能有差异。因此本研究旨在评估 TTP 与 SAU 血流感染患者预后的关系,为临床合理用药及早期防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾调查中国人民解放军空军总医院 2013 年 1 月—2016 年 6 月血培养分离出 SAU 感染的成年住院患者(年龄 > 16 周岁)的资料,共确诊 SAU 感染的患者 63 例,收集 63 例患者的临床资料及 TTP 值。对于多次血培养阳性的患者仅选取首次阳性结果纳入本研究。排除年龄 ≤ 16 周岁、混合感染及抽取血培养时使用抗生素的患者。

1.2 细菌培养鉴定和药物敏感实验 患者外周静脉采血 10 mL,将采血后的血培养瓶立即送入微生物室,放入 BACTEC FX 自动化血培养仪上机培养,仪器报警后将血培养标本转种培养 18 ~ 24 h,后采用法国生物梅里埃公司 VITEK 2 Compact 全自动细菌分析仪进行病原菌鉴定与药敏试验。细菌分离培养按《全国临床检验操作规程》,药敏实验按美国国家和临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的琼脂稀释法测定最低抑菌浓度。药敏结果参照 CLSI2013 标准判读^[6]。

1.3 方法 制定统一调查表,采用回顾性研究方法对确诊 SAU 血流感染患者的临床及微生物资料进行分析。从 BACTEC FX 自动化血培养仪连接的数据库中查询各菌株的 TTP 值。根据文献的方法^[5],以最接近 TTP 中位数的整数为切点,分为低

TTP 组(TTP ≤ 21 h)和高 TTP 组(TTP > 21 h),主要评价指标为两组患者的感染来源、迁徙性感染灶、住院期间病死率。用 ROC 曲线描述 TTP 在预测感染来源、病死率的价值。并以院内死亡为结局,探究影响 SAU 血流感染预后的危险因素。

1.4 统计学方法 采用 SPSS17.0 进行统计学分析,正态分布资料比较采用两样本均数 t 检验,非正态分布的资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作曲线(ROC 曲线),分析 TTP 在预测 SAU 血流感染患者住院期间病死率的价值。多因素分析采用 logistic 回归分析,计算比值比(OR)及 95% 可信区间, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 血培养标本共分离出 63 株符合标准的 SAU 菌株,其中 MRSA 菌株 34 株,未发现对万古霉素耐药的菌株。63 例患者的平均年龄为(59.86 ± 21.41)岁,男性 41 例,医院获得性感染为 48 例,住院期间死亡 23 例(36.5%)。

2.2 TTP 值与 SAU 血流感染患者的临床特征关系 经正态性检验,TTP 数据为非正态分布,范围为(7.9 ~ 96 h),中位时间为 20.5 h,以接近 TTP 中位整数(21 h)为切点,分为高 TTP 组(TTP > 21 h)31 例、低 TTP 组(TTP ≤ 21 h)32 例。MRSA 感染更易发生于高 TTP 组($P < 0.05$),原发感染灶来源于呼吸道的发生率多见于高 TTP 组($P < 0.05$),而导管相关性感染及皮肤软组织感染两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。经验性敏感抗生素治疗的比较,低 TTP 组大于高 TTP 组($P < 0.05$)。其他如年龄、性别等指标两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 TTP 值与 SAU 血流感染患者预后的关系 住院期间病死率的比较,高 TTP 组大于低 TTP 组($P < 0.05$)。迁徙性感染灶的发生率比较,低 TTP 组大于高 TTP 组($P < 0.05$)。脓毒症及休克两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.4 SAU 血流感染住院期间死亡的危险因素 以院内死亡为结局变量分为死亡组及存活组,单因素分析表明年龄 ≥ 65 岁、CWI ≥ 3 分、MRSA 感染、脓毒症及休克、TTP > 21 h 是 SAU 血流感染患者死亡

表 1 高、低 TTP 组患者的临床特征及预后

项目	TTP≤21 h(n =32)	TTP>21 h(n =31)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	57. 81 ± 19. 904	61. 97 ± 22. 996	(-0. 768)	0. 446
男性/例	22	19	0. 386	0. 535
医院获得性感染/例	24	27	1. 494	0. 222
入住 ICU/例	13	17	1. 275	0. 259
CWI≥3 分/例	18	24	3. 175	0. 075
MRSA 感染 ^a /例	10	24	13. 511	<0. 001
原发感染灶/例				
皮肤及软组织	15	9	2. 126	0. 145
导管相关性	4	4	1. 00	<0. 001
呼吸道 ^a	3	10	5. 035	0. 025
感染性心内膜炎	0	1	—	—
腹腔	1	1	—	—
并发症/例				
脓毒症及休克	14	13	0. 021	0. 884
多器官脏器功能衰竭	3	7	1. 186	0. 276
迁徙性感染灶 ^a /例	19	10	4. 661	0. 031
经验性敏感抗生素治疗 ^a /例	28	16	9. 628	0. 002
临床结局:院内死亡 ^a /例	5	18	12. 235	<0. 001

注:CWI 表示 Charlson 合并症评分;^a $P<0.05$ 。

表 2 SAU 血流感染预后危险因素分析/例

变量	死亡 (n=23)	存活 (n=40)	单因素分析			多因素分析		
			P 值	OR 值	95% CI 值	P 值	OR 值	95% CI 值
年龄≥65 岁 ^a	14	13	0. 028	3. 23	1. 11 ~ 9. 39	0. 130	3. 57	0. 69 ~ 18. 51
男性	15	26	0. 986	1. 01	0. 34 ~ 2. 96			
CWI≥3 ^a	20	22	0. 010	5. 46	1. 39 ~ 21. 34	0. 477	1. 98	0. 30 ~ 13. 04
MRSA 感染 ^a	18	16	0. 003	5. 40	1. 67 ~ 17. 50	0. 107	3. 41	0. 77 ~ 15. 09
医院获得性感染	19	32	1. 000	1. 19	0. 32 ~ 4. 48			
脓毒症及休克 ^a	15	12	0. 007	4. 38	1. 47 ~ 13. 05	0. 013	6. 53	1. 48 ~ 28. 71
不充分抗生素治疗	10	9	0. 081	2. 65	0. 87 ~ 8. 03			
TTP>21 ^a	18	13	<0. 001	7. 48	2. 27 ~ 24. 61	0. 022	6. 00	1. 29 ~ 27. 92

注:单因素分析^a $P<0.05$,不充分抗生素治疗指经验性治疗未用敏感抗生素。

的危险因素($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析表明脓毒症及休克($OR=6.53$; $95\%CI,1.48\sim28.71$)、 $TTP>$ ($OR=6.00$; $95\%CI,1.29\sim27.92$)是 SAU 血流感染患者死亡的独立危险因素。见表 2。

2.5 ROC 曲线分析 绘制 ROC 曲线结果表明, $TTP>21.375$ h 是预测 SAU 血流感染患者住院期间死亡的最佳切点,此时曲线下面积(AUC)为 0.713,灵敏度为 69.6%,特异度为 65.0%,准确度为中等(图 1)。TTP 值对 SAU 血流感染患者的感染来源、脓毒症及休克、发生迁徙性感染灶无诊断价值($P>0.05$)。

3 讨论

血培养是临床微生物检验的重要项目,是诊断患者存在血流感染的金标准,对于不明原因发热及发热待查的患者也有重要的诊断意义。微生物在血培养瓶中生长代谢时产生二氧化碳,随着二氧化碳的蓄积及时反馈到仪器,判定结果为阳性并发出报警信号,而时间的长短可能反应病情的严重程度,从而作为预后的预测因子。

本研究发现,MRSA 感染多见于高 TTP 组,提示 MRSA 感染 TTP 值大于甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)感染,与 Lai 等^[7]报道一致。同等培养条

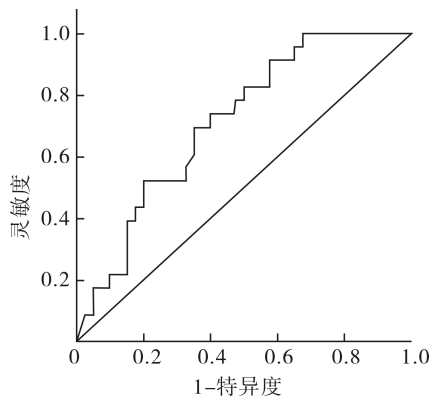


图1 ROC 曲线分析

件下,MRSA 菌株的倍增周期长于 MSSA 菌株^[8-9],考虑与微生物获得耐药性的适应性改变有关,从而使得耐药菌的 TTP 值大于敏感菌。因此根据 TTP 值可以初步判断 SAU 血流感染患者的菌株耐药类型,从而为抗生素治疗的调整提供依据。

本研究中,高 TTP 组与 SAU 血流感染患者病情严重、院内死亡密切相关,且是患者死亡的独立危险因素,对此国内外研究尚有争议。国外有研究表明,低 TTP(TTP < 12 h 或 14 h)是 SAU 血流感染预后不良的危险因素^[2,5],而黄磊等^[4]研究也表明低 TTP(TTP < 16 h)增加患者的死亡风险。但一项涉及 684 例 SAU 血流感染的多中心研究显示,除了低 TTP 组外,TTP 时间延长(TTP > 48 h)与患者 30 d 病死率相关^[10]。上述差异的产生除了考虑与菌株流行趋势及入选病例的差异有关外,TTP 值的延长可能与早期不易觉察的菌血症密切相关,临床易于忽视,经验性抗生素的不合理使用及过早降阶梯治疗可能导致病死率的提高。此外,本研究区分高、低 TTP 分组的切点为 21 h,高于文献报道^[5]。分析原因,本文中 MRSA 感染为 34 例(53.9%),占 SAU 血流感染一半以上,且同等培养条件下,MRSA 菌株生长速度慢,达到阳性报警时间相对较长,所以导致 TTP 分界切点增高。

血培养阳性报警时间受很多因素的影响,如接种菌量、血液容积、孵育条件、上机时间等^[11],但 TTP 作为 SAU 血流感染早期预警指标具有不可忽视的价值。台湾地区研究^[12]显示,TTP 值的缩短意味着 MRSA 感染治疗效果欠佳,与预后不良有一定关系,但本研究也提示 TTP 值增高也与预后不良相关,因此需要动态监测 TTP 值,并结合临床特征及炎症因子等指标为临床治疗提供依据,从而改善患者的预后。

本研究尚有不足之处,首先是回顾性研究,选择偏倚不可避免;其次是研究的主要资料集中于近 3 年,样本量有限,尚不能进一步分组,探究不同 TTP 分段对 SAU 血流感染的影响;再次,未对菌株表型进行测定,探测 TTP 与菌株表型的关系。因此,未来还有待于进一步扩大样本量并进行多中心前瞻性研究,以提高 TTP 对 SAU 血流感染预后预测的精确度。

参考文献

- [1] 李光辉,朱德妹,汪复,等. 2012 年中国 CHINET 血培养临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志,2014,14(6): 474-481.
- [2] KHATIB R, RIEDERER K, SAEED S, et al. Time to positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: possible correlation with the source and outcome of infection[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(5): 594-598.
- [3] NORRIS CF, SMITH-WHITLEY K, MCGOWAN KL. Positive blood cultures in sickle cell disease: time to positivity and clinical outcome[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2003, 25(5): 390-395.
- [4] 黄磊,孙立颖,严岩. 血培养阳性报警时间预测金黄色葡萄球菌血流感染患者的临床特征与预后[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(20): 5107-5109, 5117.
- [5] MARRA AR, EDMOND MB, FORBES BA, et al. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(4): 1342-1346.
- [6] M100-S23, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement [S]. Wayne, PA: NCCLS, CLSI document, 2013.
- [7] LAI CC, WANG CY, LIU WL, et al. Time to blood culture positivity as a predictor of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. J Infect, 2011, 62(2): 190-191.
- [8] OKUMA K, IWAKAWA K, TURNIDGE JD, et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community[J]. J Clin Microbiol, 2002, 40(11): 4289-4294.
- [9] LAURENT F, LELIÈVRE H, CORNU M, et al. Fitness and competitive growth advantage of new gentamicin-susceptible MRSA clones spreading in French hospitals[J]. J Antimicrob Chemother, 2001, 47(3): 277-283.
- [10] KIM J, GREGSON DB, ROSS T, et al. Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: association with 30-day mortality[J]. J Infect, 2010, 61(3): 197-204.
- [11] 段京京,宁永忠,赵雪,等. 血培养阳性报警时间的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(1): 67-69.
- [12] HSU MS, HUANG YT, HSU HS, et al. Sequential time to positivity of blood cultures can be a predictor of prognosis of patients with persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(9): 892-898.

(收稿日期:2016-08-09,修回日期:2016-11-04)