

引用本文: 苏冬梅, 赵雷, 董琳, 等. 铜绿假单胞菌血流感染 67 例临床及预后危险因素分析[J]. 安徽医药, 2021, 25(1): 201-204. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.01.051.

◇ 医院药学 ◇



铜绿假单胞菌血流感染 67 例临床及预后危险因素分析

苏冬梅, 赵雷, 董琳, 杨万春

作者单位: 合肥市第二人民医院呼吸与危重症医学科, 安徽 合肥 230011

通信作者: 杨万春, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为肺部感染, E-mail: 1225399339@qq.com

基金项目: 蚌埠医学院科研项目(BYKY2019300ZD)

摘要: **目的** 探讨院内获得性铜绿假单胞菌血流感染的临床特征并探究影响其预后的危险因素。**方法** 收集合肥市第二人民医院 2013 年 1 月至 2019 年 1 月血培养铜绿假单胞菌阳性临床病例及相应病人的临床、微生物资料, 分组比较多重耐药组(MDR)与非多重耐药组(非 MDR)、死亡组与存活组的临床特征, 探究其多重耐药及死亡的独立危险因素。**结果** 共纳入 67 例, 年龄(51±26)岁, 总住院死亡率为 44.8%(30/67), MDR 共 27 例。单因素分析显示, MDR 组急性生理与慢性健康状况评分(APACHE II 评分)、合并外科手术、TTP(血培养阳性报时间)、入住 ICU、有创机械通气、感染前 1 个月抗生素应用≥7 d、出现败血症及休克、死亡均高于非 MDR 组($P < 0.05$)。死亡组年龄≥70 岁、APACHE II 评分、入住 ICU、有创机械通气、合并外科手术、MDR、白蛋白 < 30 g/L、出现败血症及休克均大于存活组($P < 0.05$)。进一步多因素 logistic 回归分析显示 APACHE II 评分、合并外科手术是病人多重耐药及住院期间死亡的独立危险因素。白蛋白 < 30 g/L 是病人死亡的独立危险因素, 而经验性敏感抗生素治疗是降低死亡的因素。**结论** 铜绿假单胞菌血流感染多重耐药率高, 病情重, 病死率高, 经验性敏感抗生素治疗是病人存活的保护性因素。

关键词: 铜绿假单胞菌; 血流感染; 多重耐药; 危险因素; 预后

Analysis of clinical characteristics and prognostic risk factors of pseudomonas aeruginosa bloodstream infection in 67 cases

SU Dongmei, ZHAO Lei, DONG Lin, YANG Wanchun

Author Affiliation: Department of Respiratory Medicine, The Second People's Hospital in Hefei, Hefei, Anhui 230011, China

Abstract: Objective To explore the clinical characteristics and prognostic risk factors of hospital-acquired Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection. **Methods** The clinical and microbiological data of blood culture from the Pseudomonas aeruginosa-positive cases admitted to the Second People's Hospital in Hefei from January 1, 2013 to January 1, 2019 were collected. Comparisons were made between dead and survival group, and multidrug-resistant vs. non-multidrug-resistant group, multidrug-resistant and prognostic risk factors were explored. **Results** A total of 67 patients aged(51±26)years were enrolled in this study, including 27 multidrug-resistant strains. The total in-hospital fatality rate was 44.8%(30/67). Univariate analysis showed that the acute physiology and chronic health evaluation score (APACHE II score), combined with surgery, time to positivity, admission to ICU, invasive mechanical ventilation, antibiotics usage for more than 7 days a month before infection, the rate of sepsis and septic shock, mortality of the MDR group were higher than those of the non-MDR group($P < 0.05$). Patients in the death group were with age over 70 years old, their APACHE II score, ICU stay and invasive mechanical ventilation, combined with surgery, MDR, Albumin less than or equal to 30g/L, sepsis and shock were higher than those of the survival group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that APACHE II score, and surgical operation were the independent risk factors for patients with multi-drug resistance and hospital mortality. Albumin less than or equal to 30g/L was an independent risk factor for mortality during hospital stay, while the experience of susceptible antibiotic therapy was a factor in reducing fatality. **Conclusion** Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection has a high rate of MDR resistance. Patients showed severe clinical status and high mortality rate. and empirical sensitive antimicrobial treatment is a protective factor.

Key words: Pseudomonas aeruginosa; Bloodstream infections; Multidrug resistance; Risk factors; Prognosis

铜绿假单胞菌为条件致病菌,主要存在于自然界、人体皮肤及呼吸道、胃肠道等,以呼吸道和泌尿道感染多见。在一些医院,铜绿假单胞菌感染居于首位,且主要引起医院获得性感染^[1]。近年来,铜绿假单胞菌血流感染呈上升趋势,据全球耐药性监测网收集的1996—2016年45个国家涉及200余医疗中心的监测结果显示,铜绿假单胞菌血流感染占同期血流感染的5.3%^[2]。现回顾性分析合肥市第二人民医院院内获得性铜绿假单胞菌血流感染病人的临床资料,探究其相关的危险因素,为临床预防、诊治及改善预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 菌株来源于合肥市第二人民医院2013年1月至2019年1月血培养标本检验结果,血培养阳性的铜绿假单胞菌共104株,剔除同一病人重复分离的菌株,并纳入首次分离株进入研究,共纳入铜绿假单胞菌血流感染的病人67例,全面收集病人的临床及微生物学资料。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 纳入标准 ①年龄≥16岁住院病人;②临床资料完整;③≥1次血培养标本铜绿假单胞菌培养阳性同时存在相应血流感染的临床证据,同一病人多次培养的铜绿假单胞菌菌株取首次培养株纳入本研究。其他定义:①多重耐药(Multidrug-resistance, MDR)菌株:该菌株对具有抗铜绿假单胞菌活性的氨基糖苷类、青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、和氟喹诺酮类等抗菌药物耐药≥3类者(每一类抗生素中≥1种药物耐药)^[3]。②经验性敏感抗生素治疗^[4]:在首次血培养阳性结果前应用体外敏感的抗菌药物进行初次治疗。

1.3 细菌培养鉴定和药物敏感实验 相应感染病人的血培养标本送入微生物室,应用BACTEC FX自动化血培养仪并在仪器报警后记录相应菌株的TTP。采用法国生物梅里埃公司VITEK 2 Compact全自动细菌分析仪鉴定菌种,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,部分采用纸片扩散法。药敏判断折点参照2013美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准判读^[5]。整个培养过程严格按照《全国临床检验操作规程》操作。

1.4 方法 采用回顾性研究方法进行分析。微生物数据来源于医院的微生物室。根据药敏结果分为MDR组和非MDR组,分别对两组病人的基础疾病、危险因素、临床表现、实验室检查逐一进行单因素比较。将 $P < 0.05$ 的单因素进行多因素logistic回

归分析,探究病人多重耐药的独立危险因素。

以病人住院期间是否死亡为界点分为死亡组和存活组,分别对两组病人的一般资料、临床特征、实验室指标及治疗进行单因素分析,将 $P < 0.05$ 的单因素纳入多因素分析中,探究影响病人死亡的独立危险因素。

1.5 统计学方法 采用SPSS 17.0进行统计学分析,所有数据进行正态性检验,正态分布资料采用两样本均数 t 检验,非正态分布的资料采用Wilcoxon秩和检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类资料采用百分比表示。多因素分析用logistic回归分析,计算比值比(OR)及95%CI, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 共涉及67例铜绿假单胞菌血流感染病人,中位年龄51岁,年龄(53±25岁),男性43例(64.2%)。其中MDR者27例,死亡30例,总住院死亡率为44.8%(30/67),其中30d内死亡率28.4%(19/67),60d死亡率为34.3%(23/67),平均存活时间36.6d。主要分布科室:重症监护室(46.3%)、血液肿瘤科(22.4%)、呼吸与危重症医学科及外科(11.9%)。

2.2 67株铜绿假单胞菌的药敏情况 由下表可看出,多重耐药的铜绿假单胞菌对亚胺培南、美罗培南、哌拉西林表现出较高的耐药率,耐药率分别为77.8%(21/27)、74.1%(20/27)、63.0%(17/27),对阿米卡星、氟喹诺酮类耐药率相对较低(见表1)。

表1 67株铜绿假单胞菌多重耐药(MDR)情况/株

抗生素	MD	非MDR	抗生素	MDR	非MDR
阿米卡星	8	1	亚胺培南	21	2
哌拉西林	17	0	美罗培南	20	2
头孢他啶	12	0	环丙沙星	10	1
头孢吡肟	13	1	左氧氟沙星	9	0

2.3 MDR组与非MDR组的临床特点分析 单因素分析显示,在入住ICU、急性生理与慢性健康状况评分(APACHE II评分)评分、合并外科手术、TTP值、有创机械通气、感染前1个月抗生素应用≥7d、出现败血症及其休克、死亡方面,MDR组均高于非MDR组($P < 0.05$)。合并血液系统疾病,非MDR组高于MDR组($P < 0.05$),见表2。

将单因素中入住ICU、APACHE II评分、合并外科手术、合并血液系统疾病、TTP值、有创机械通气、感染前1个月抗生素应用≥7d纳入多因素logistic回归分析,结果显示:APACHE II评分 $[\beta = 0.142,$

表2 铜绿假单胞菌血流感染67例中多重耐药(MDR)组与非MDR组的临床特点及相关危险因素

项目	MDR组 (n=27)	非MDR组 (n=40)	$\chi^2(t)$ [Z]值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	58±23	46±27	(1.172)	0.086
男性/例	19	24	0.754	0.385
感染前住院时间/ [d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	24(11, 45)	20(12, 41)	[-0.719]	0.479
基础疾病				
血液系统疾病	6	24	9.304	0.002
实体肿瘤	9	10	0.551	0.458
临床情况及侵袭性操作				
入住ICU	14	6	10.454	0.001
健康状况评分 (APACHE II)	19±7	16±4	(2.806)	0.005
TTP值/ [h, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	19(15, 26)	14(10, 16)	[-4.586]	<0.001
白蛋白<30 g/L	7	13	0.333	0.564
合并外科手术	13	3	14.652	<0.001
有创机械通气	14	5	12.287	<0.001
感染前1个月 抗生素应用≥7 d	23	20	8.680	0.003
结局				
败血症及其休克	20	15	8.642	0.003
死亡	18	12	8.76	0.003

注:1.血液系统疾病包括血液系统肿瘤和恶性血液病。

2.血培养阳性报警时间(TTP):将血培养瓶放入仪器到产生阳性报警信号所用的时间,用h表示。

OR(95% CI) = 1.153(1.000~1.329), P = 0.049]、合并外科手术 [$\beta = 3.497$, OR(95% CI) = 33.008(1.981~59.967), P = 0.015]是病人多重耐药的独立危险因素。

2.4 死亡组与存活组的临床特点及危险因素的分析 67例病人,死亡30例,存活37例。单因素分析显示,死亡组年龄≥70岁、APACHE II评分、入住ICU、有创机械通气及合并外科手术、MDR、白蛋白<30g/L、败血症及休克均大于存活组(P<0.05)。与死亡组相比,经验性敏感抗生素治疗更多见于存活组(P<0.05)(均见表3)。

多因素 logistic 回归分析显示:APACHE II评分 [$\beta = 0.240$, OR(95% CI) = 1.271(1.021~1.583), P = 0.032]、合并外科手术 [$\beta = 2.974$, OR(95% CI) = 19.562(1.029~37.857), P = 0.048]、白蛋白<30 g/L [$\beta = 1.905$, OR(95% CI) = 6.722(1.182~38.231), P = 0.032]是病人死亡的独立危险因素。而经验性敏感抗生素治疗 [$\beta = -2.288$, OR(95% CI) = 0.101(0.013~0.776), P = 0.027]是降低死亡的因素(见表4)。

表3 铜绿假单胞菌血流感染67例中死亡组与存活组的临床特点及危险因素的分析

项目	死亡组 (n=30)	存活组 (n=37)	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄≥70岁/例	15	5	10.533	0.001
男性/例	21	22	0.801	0.371
APACHE II评分/ (分, $\bar{x} \pm s$)	19.93±6.45	15.30±3.97	(3.610)	0.001
感染后住院时间> 4周/例	11	16	0.298	0.585
基础疾病/例				
糖尿病	7	3	1.944	0.163
慢性肾功能不全	6	2	2.112	0.146
临床情况及侵袭性操作/例				
入住ICU	17	3	18.655	<0.001
感染时体温≥39℃	14	22	1.091	0.296
白蛋白<30 g/L	14	5	8.963	0.003
血红蛋白<90 g/L	20	24	0.024	0.877
有创机械通气	16	3	16.679	<0.001
合并外科手术	12	4	7.765	0.005
多重耐药	18	9	8.764	0.003
治疗情况/例				
经验性敏感 抗生素治疗	10	25	7.782	0.005
联合用药	25	29	0.260	0.610
合并症/例				
败血症及休克	21	14	6.869	0.009

表4 铜绿假单胞菌血流感染67例中死亡组与存活组多因素 logistic 回归分析

变量	P值	回归 系数	标准 误差	Wald χ^2 值	OR值	95%CI
APACHE II评分	0.032	0.240	0.112	4.595	1.271	1.021~1.583
白蛋白<30 g/L	0.032	1.905	0.887	4.615	6.722	1.182~38.231
合并手术	0.048	2.974	1.503	3.917	19.562	1.029~37.857
经验性抗生素治疗	0.027	-2.288	1.038	4.861	0.101	0.013~0.776

3 讨论

近年来,铜绿假单胞菌血流感染逐渐呈上升趋势,且细菌往往呈多重耐药,需要临床医生高度重视^[6]。我院微生物室统计,绿假单胞菌血流感染占同期血流感染的5.59%(104/1 860),低于国内Mohnarin监测报道^[7],高于国外报道^[8]。104株中出现44株多重耐药,占42.31%,高于近年国外文献报道^[9],监测MDR的菌株对亚胺培南、美罗培南、哌拉西林表现出较高的耐药性,与近期文献监测结果相近^[10-11],考虑与临床上碳青霉烯类药物的广泛应用有关。MDR的铜绿假单胞菌血流感染病人住院期间病死率远远高于非MDR组,这与国内外研究一

致^[12-13],表明我院铜绿假单胞菌耐药情况严重,且感染病人预后极差,应引起高度重视。

目前国外对于多重耐药的铜绿假单胞菌血流感染的易感因素研究较少,研究点多关于耐碳青霉烯铜绿假单胞菌的血流感染^[14]。本研究中,是以MDR组与非MDR组作比较,多因素分析显示APACHE II评分、合并外科手术是病人多重耐药的独立危险因素,大致与国内文献报道一致^[15-16]。APACHE II评分分值越高,考虑病人疾病状态越差,从而易于耐药菌的入侵与感染。而合并外科手术以及随之而来的各种侵袭性操作破坏了机体的天然屏障。有报道显示合并腹部手术病人易于感染铜绿假单胞菌^[17],但本研究中因病例较少,尚无法对手术类型进行分层分析,未来尚需要扩大样本量进一步进行分层分析。

铜绿假单胞菌血流感染病人病死率高,本研究中病死率高达44.8%,高于相关文献报道^[18]。影响病人预后的因素较多,可分为宿主及医源性因素。宿主因素一般包括高龄、APACHE II评分、基础疾病如血液病及恶性肿瘤、出现感染性休克等,医源性因素包括外科手术、有创机械通气等各种侵袭性操作、入住ICU、多重耐药及初始不合理的抗生素治疗等^[12,15,19]。本研究中死亡多因素logistic回归分析显示:APACHE II评分、合并外科手术、白蛋白 < 30 g/L是病人死亡的独立危险因素。国外一项涉及187例院内获得性铜绿假单胞菌血流感染的研究结果显示经验性抗菌药物的联合使用可降低感染病人的死亡率^[4],而本研究的多因素分析也表明经验性敏感抗生素治疗可以降低病人的死亡风险,对于疑似感染的病人,应早期经验性使用敏感药物。

综上所述,我院铜绿假单胞菌血流感染耐药情况严重,感染病人病情重、病死率高。对于疑似感染病人,应早期行目标治疗,以降低死亡率。

参考文献

- [1] KERR KG, SNELLING AM. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary [J]. *J Hosp Infect*, 2009, 73(4): 338-344.
- [2] DIEKEMA DJ, HSUEH PR, MENDES RE, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the sentry antimicrobial surveillance program [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(7). DOI: 10.1128/AAC.00355-19.
- [3] TAM VH, CHANG KT, ABDELRAOUF K, et al. Prevalence, resistance mechanisms, and susceptibility of multidrug-resistant bloodstream isolates of *pseudomonas aeruginosa* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(3): 1160-1164.
- [4] TSCHUDIN-SUTTER S, FOSSE N, FREI R, et al. Combination therapy for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203295. DOI: 10.1371/journal.pone.0203295.
- [5] CLSI. M100-S23, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement [S]. Wayne, PA: NCCLS, 2013.
- [6] STRATEVA T, YORDANOV D. *Pseudomonas aeruginosa* - a phenomenon of bacterial resistance [J]. *J Med Microbiol*, 2009, 58(Pt 9): 1133-1148.
- [7] 李耘, 吕媛, 薛峰, 等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarlin) 2011-2012年革兰阳性菌耐药监测报告 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(3): 251-259.
- [8] MAGILL SS, EDWARDS JR, BAMBERG W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(13): 1198-1208.
- [9] TUMBARELLO M, REPETTO E, TRECARCHI EM, et al. Multidrug-resistant *pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality [J]. *Epidemiol Infect*, 2011, 139(11): 1740-1749.
- [10] 张伟博, 孙景勇, 倪语星, 等. 2005—2014年CHINET铜绿假单胞菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(2): 141-145.
- [11] 陶春梅, 龚雅利. 铜绿假单胞菌280株基因型及耐药性分析 [J]. *安徽医药* 2019, 23(5): 1032-1035.
- [12] MATOS E, ANDRIOLO RB, RODRIGUES YC, et al. Mortality in patients with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis [J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2018, 51(4): 415-420.
- [13] MATOS E, ANDRIOLO RB, RODRIGUES YC, et al. Mortality in patients with multidrug-resistant *pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis [J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2018, 51(4): 415-420.
- [14] PAPANITRIOU-OLIVGERIS M, FLIGOU F, SPILIOPOULOU A, et al. Risk factors and predictors of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *acinetobacter baumannii* mortality in critically ill bacteraemic patients over a 6-year period (2010-15): antibiotics do matter [J]. *J Med Microbiol*, 2017, 66(8): 1092-1101.
- [15] 陈愉生, 吴春兰, 李鸿茹, 等. 铜绿假单胞菌血流感染56例临床分析 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(5): 529-535.
- [16] 杜晓露, 周华, 符一骐, 等. 铜绿假单胞菌血流感染患者细菌耐药性及预后影响因素分析 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(2): 118-124.
- [17] 白长森, 李丁, 张文芳, 等. 恶性肿瘤患者铜绿假单胞菌血流感染的临床分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(12): 806-809.
- [18] PARKINS MD, GREGSON DB, PITOUT JD, et al. Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection [J]. *Infection*, 2010, 38(1): 25-32.
- [19] PENG Y, BI J, SHI J, et al. Multidrug-resistant *pseudomonas aeruginosa* infections pose growing threat to health care-associated infection control in the hospitals of southern China: a case-control surveillance study [J]. *Am J Infect Control*, 2014, 42(12): 1308-1311.

(收稿日期: 2019-07-11, 修回日期: 2020-08-14)