文章编号：1001-8689(2019)02-0277-04

耐氨苄西林 / 舒巴坦鲍曼不动杆菌菌血症的危险因素及预后分析

赵丹　巫丽娟　刘敏雪　宋启飞　谢轶 *
(四川大学华西医院 实验医学科，成都 610041)

摘要：目的　探讨耐氨苄西林 / 舒巴坦鲍曼不动杆菌菌血症的危险因素及预后。**方法**　回顾分析 2016 年 1 月—2017 年 12 月华西医院 114 例鲍曼不动杆菌菌血症患者的临床资料。**结果**　① 114 例患者耐药 63 例 (55.26%)，非耐药 51 例 (44.74%)。②入住重症监护室 (ICU)、机械通气、多肽暴露、复方制剂暴露、抗真菌药物暴露是耐药鲍曼感染的影响因素但均不是独立危险因素。③单因素分析显示影响预后的危险因素：住院时间、氨苄西林 / 舒巴坦耐药，机械通气，复方制剂暴露、抗真菌药物暴露、RBC、HGB、PLT。多因素分析：合并 PLT 减低是预后独立危险因素。**结论**　合并 PLT 减低是影响鲍曼不动杆菌菌血症患者预后的独立危险因素。

关键词：鲍曼不动杆菌；氨苄西林 / 舒巴坦；危险因素；预后
中图分类号：R978　　**文献标志码**：A

Analysis of the risk factors and prognosis of ampicillin-sulbactam-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia

Zhao Dan, Wu Li-juan, Liu Min-xue, Song Qi-fei and Xie Yi
(Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041)

Abstract　**Objective**　To evaluate the risk factors and prognosis of ampicillin-sulbactam-resistant (CASR) *Acinetobacter baumannii* bacteremia. **Methods**　Analysing the clinical characteristics of 114 patients with infections caused by *A. baumannii* in West China Hospital from Jan 2016 to Dec 2017 by retrospective analysis. **Results** ① Among 114 patients, there were 63 (55.26%) patints with CASR *A. baumannii* and 51(44.74%) patients with non-CASR *A. baumannii*. ② ICU admission, mechanical ventilation, polypeptide, antibiotic compound, antifungal agents were the risk factors associated with CASR *A. baumannii* infection but not independent predictors.　③ Univariate analysis revealed that the risk factors influencing the prognosis of *A. baumannii* infection were as follows: Length of hospital stay, drug resistance of ampicillin-sulbactam, mechanical ventilation, antifungal drug exposure, laboratory parameters such as RBC, HGB and PLT. Multivariate analysis suggested that bacteremia with thrombocytopenia was an independent risk factor for death of *Acinetobacter baumannii*. **Conclusion**　Bacteremia with thrombocytopenia was an independent risk factor affecting the prognosis of *A. baumannii* patients

鲍曼曼不动杆菌是一种非发酵革兰阴性菌。CHINET 细菌耐药监测资料显示，自 2010 年起，鲍曼不动杆菌就在医院感染中占第 3 位，仅次于大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌，同时鲍曼不动杆菌耐药趋势日益严重。舒巴坦是对鲍曼不动杆菌具有一定抗菌活性的 β- 内酰胺酶抑制剂，当感染鲍曼不动杆菌时，常使用含舒巴坦的复合制剂治疗。国内常用的舒巴坦复方制剂主要有头孢哌酮钠 / 舒巴坦、氨苄西林钠 / 舒巴坦两种。中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [1] 指出舒巴坦合剂对鲍曼不动杆菌的抗菌活性作用主要来自舒巴坦，头孢哌酮和氨苄西林并不能增强舒巴坦的抗菌活性。且近年研究显示舒巴坦

收稿日期：2018-04-19
基金项目：国家自然科学基金 (No. 81000712)
作者简介：赵丹，女，生于 1990 年，检验师，主要从事微生物医学的研究，E-mail: 596443815@qq.com
* 通讯作者，E-mail: xie_yi_77@163.com

复方制剂对鲍曼不动杆菌抗菌耐药性处于高水平。本研究主要探讨耐氨苄西林钠 / 舒巴坦复方制剂鲍曼不动杆菌菌血症的危险因素及其临床结局，为监测氨苄西林钠 / 舒巴坦对鲍曼不动杆菌菌血症治疗和预后，改善临床结局提供数据。

1　资料与方法

1.1　资料

回顾性分析 2016 年 1 月—2017 年 12 月华西医院住院治疗期间发生鲍曼不动杆菌菌血症患者的临床资料。主要包括：人口学特征、基础疾病、有创操作、抗生素暴露史、实验室检查、临床疗效及预后等情况。收集实验室检测指标主要包括：总蛋白水平、白蛋白水平、球蛋白水平、降钙素、急性 C 反应蛋白、红细胞计数、血红蛋白含量、血小板、白细胞计数、中性粒细胞和淋巴细胞。鲍曼不动杆菌菌血症诊断依据为血培养分离出鲍曼不动杆菌，且具有感染症状或体征如寒战高热。对于反复菌血症发作患者，仅纳入首次发作结果。排除同时有其他微生物血流感染的患者。

1.2　菌株鉴定及药敏试验

血培养仪为 3D(法国 Bio-Mérieux 公司)，常规方法进行细菌接种和药敏试验，菌株鉴定和药敏采用 VITEK II Compact 微生物自动鉴定仪 (法国 Bio-Mérieux 公司)，以及相应复合药敏板卡 VITEK 2 AST GN67(法国 Bio-Mérieux 公司)。结果解释参照美国临床实验室标准化研究协会 (CLSI) M100-S26 标准。

1.3　统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件分析，正态或近似正态分布计量资料采用 (均数 ± 标准差)($\bar{x}\pm s$) 表示，组间比较采用成组资料的 t 检验，计量资料构成比的比较采用 χ^2 检验，单因素分析提示数据具有统计学意义，则进一步通过多因素分析 (Logistic 分析) 对这些数据进行比较。P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料及临床特征

114 例鲍曼不动杆菌菌血症患者，其中耐氨苄西林 / 舒巴坦菌株感染 63 例 (耐药组)，非耐药菌株感染 51 例 (非耐药组)。耐药组男 41 例，女 22 例，平均年龄 (52.62±20.62) 岁，耐药鲍曼不动杆菌菌血症发生前平均住院时间：(37.63±33.04)d，基础疾病以胰腺炎、实体肿瘤、肺炎为主，分别占 17.5%、12.7% 和 11.1%。非耐药组男 35 例，女 16 例，平均年龄 (55.06±22.14) 岁，鲍曼不动杆菌菌血症发生前平均住院时间：(47.59±68.85)d，基础疾病以胰腺炎、实体肿瘤、脑血管意外为主，分别占 13.7%、11.8% 和 11.8%。两组间患者性别、年龄、疾病、已住院时长等资料比较，差异无统计学意义 (表 1)。

2.2　耐药鲍曼不动杆菌感染的危险因素

单因素分析显示耐药鲍曼不动杆菌感染的危险因素包括：机械通气 (P=0.016)，曾入住 ICU(P=0.006)，3 月内应用过抗菌药物，如多肽类抗生素 (P=0.028)、复方制剂 (P=0.026) 和抗真菌药物 (P=0.008)(表 1)。

多因素 Logistic 多元回归分析结果显示以上危险因素均不是耐药鲍曼不动杆菌感染的独立危险因素 (表 2)。

2.3　菌血症后实验室指标分析

发生菌血症后实验室指标单因素分析显示，耐药组患者与非耐药组患者比较，TP 水平 (P=0.026)、ALB 水平 (P=0.013)、RBC 水平 (P=0.004)、HGB 水平 (P=0) 均更低，死亡率也明显高于对照组 (P=0.014)(表 1)。

2.4　鲍曼不动杆菌菌血症预后危险因素单因素与多因素分析

鲍曼不动杆菌菌血症患者中存活者 85(74.56%)，死亡者 29 例 (25.44%)，经单因素分析，两组患者在人口统计学、基础疾病、此次使用抗生素种类等方面差异无统计学意义。影响预后的危险因素包括：住院时间 (P=0.012)、氨苄西林 / 舒巴坦耐药性 (P=0.01)，机械通气 (P=0.06)，复方制剂暴露史 (P=0.023)、抗真菌药物暴露史 (P=0.005)，发生菌血症后实验室指标如 RBC(P=0.016)、HGB(P=0.017)、PLT(P=0)(表 3)。

进一步多因素 Logistic 回归分析结果提示，感染后 PLT 计数是影响鲍曼不动杆菌菌血症患者预后的独立危险因素，鲍曼不动杆菌感染后，血小板计数越低，死亡率越高 (表 4)。

3　讨论

鲍曼不动杆菌是医院感染的主要致病菌之一，其强大的获得耐药性能力导致多重耐药菌的产生，给临床上感染的治疗带来了很大的挑战。舒巴坦制剂是治疗鲍曼不动杆菌感染的有效药物，然而近年来鲍曼不动杆菌对舒巴坦显示出较强耐药性。CHINET 细菌耐药监测数据显示 2014 年 [2] 和 2016 年 [3]，鲍曼不动杆菌对氨苄西林 / 舒巴坦的耐药率分别是 64.5% 和 64.2%。不同地区不同医院鲍曼不动杆菌的耐药率

表 1 耐氨苄西林 / 舒巴坦鲍曼不动杆菌感染的单因素分析

Tab. 1 Univariate analysis of the risk factors for CASR *A. baumannii* infection

因素	非耐药组	耐药组	*P*
例数	51(44.74%)	63(55.26%)	
年龄 / 岁	55.06±22.14	52.62±20.62	0.545
性别 /(男 / 女)	36/15	41/22	0.532
住院天数	47.59±68.85	37.63±33.04	0.313
是否曾入住 ICU/%	21(41.2)	42(66.7)	0.006
基础疾病 /%			
胰腺炎	6(11.8)	11(17.5)	0.396
肺炎	5(9.8)	7(11.1)	0.821
COPD	1(2)	3(4.8)	0.767
实体肿瘤	6(11.8)	8(12.7)	0.88
血液系统疾病	2(3.9)	4(6.3)	0.877
肾脏疾病	3(5.9)	5(7.9)	0.954
肝脏疾病	4(7.8)	6(9.5)	1.000
脑血管意外	7(13.7)	5(7.9)	0.317
侵入操作 /%			
机械通气	27(52.9)	47(74.6)	0.016
导尿管	28(54.9)	41(65.1)	0.269
中央静脉导管	10(19.6)	18(28.6)	0.269
脑导管	18(35.3)	33(52.4)	0.068
中央静脉导管	4(7.8)	4(6.3)	1.000
抗生素暴露史 (<3 月，%)			
碳青霉素类	4(7.8)	13(18.1)	0.106
头孢菌素类	7(13.7)	6(9.5)	0.483
头霉素类	4(7.8)	7(11.1)	0.788
喹诺酮类	5(13.2)	10(15.9)	0.341
多肽	8(15.7)	21(33.3)	0.028
复方制剂	24(47.1)	42(66.7)	0.026
抗真菌药物	8(15.7)	24(38.1)	0.008
实验室指标			
TP(g/L)	58.62±8.94	54.05±12.0	0.026
Alb(g/L)	33.33±6.10	29.97±7.42	0.013
Glb(g/L)	32.57±37.00	23.86±9.06	0.074
PCT(ng/mL)	4.27±9.39	6.48±12.29	0.445
CRP(mg/L)	100.71±81.17	157.56±172.75	0.139
RBC(×10^{12}/L)	3.41±0.90	2.97±0.65	0.004
HGB(g/L)	103.02±25.15	86.63±19.25	0
PLT(×10^{9}/L)	174.08±115.99	141.48±108.52	0.125
WBC(×10^{9}/L)	10.31±6.75	9.74±6.85	0.658
中性粒 (×10^{9}/L)	9.96±9.78	11.84±16.26	0.47
淋巴细胞 (×10^{9}/L)	1.83±7.75	2.11±8.94	0.859
结局 /%			
死亡	7(13.7)	22 (34.9)	0.014

注：TP：总蛋白；Alb：白蛋白；Glb：球蛋白；PCT：降钙素原；CRP：C 反应蛋白；RBC：红细胞计数；HGB：血红蛋白；PLT：血小板计数；WBC：白细胞计数；NEUT：中性粒细胞计数；LYMPH：淋巴细胞计数

表 2 耐药鲍曼不动杆菌感染危险因素的多因素 Logistic 分析

Tab. 2 Multivariate logistic analysis of the risk factors for CASR *A. baumannii* infection

	B	S.E.	Wals	*P*	OR(95%*CI*)
ICU	0.807	0.518	2.422	0.120	2.241(0.811~6.189)
机械通气	0.227	0.537	0.178	0.673	1.254(0.438~3.592)
多肽类抗生素	0.572	0.528	1.175	0.278	1.773(0.630~4.990)
复方制剂	0.054	0.468	0.013	0.908	1.056(0.422~2.642)
抗真菌药物	0.907	0.520	3.034	0.082	2.476(0.893~6.865)

表 3 影响鲍曼不动杆菌菌血症患者预后的危险单因素分析

Tab. 3 Univariate analysis of the risk factors predicting death in patients with CASR *A. baumannii* bacteremia

因素	存活组	死亡组	*P*
例数 /%	85(74.56)	29(25.44)	
年龄 / 岁	52.41±20.86	57.52±22.29	0.266
性别 /(男 / 女)	59/26	18/11	0.466
住院天数	46.91±58.48	27.97±21.09	0.012
是否曾入住 ICU/%	43(50.6)	20(69)	0.086
耐氨苄西林 / 舒巴坦 /%	41(48.2%)	22(75.9%)	0.01
基础疾病 /%			
胰腺炎	15(17.6)	2(6.9)	0.271
肺炎	9(10.6)	3(10.3)	1.000
COPD	2(2.4)	2(6.9)	0.573
实体肿瘤	11(12.9)	3(10.3)	0.968
血液系统疾病	3(3.5)	3(10.3)	0.348
肾脏疾病	6(7.1)	2(6.9)	1.00
肝脏疾病	8(9.4)	2(6.9)	0,973
脑血管意外	8(9.4)	44(13.8)	0.401
侵入操作 (%)			
机械通气	51(60)	23(79.3)	0.06
导尿管	49(57.6)	20(69)	0.282
中央静脉导管	22(25.9)	6(20.7)	0.575
脑导管	38(44.7)	13(44.8	0.991
中央静脉导管	6(7.1)	2(6.9)	1
抗生素暴露史 (<3 月，%)			
碳青霉素类	9(10.6)	8(27.6)	0.055
头孢菌素类	8(9.4)	5(17.2)	0.42
头霉素类	10(11.8)	1(3.4)	0.34
喹诺酮类	9(10.6)	6(20.7)	0.165
多肽	22(25.9)	7(24.1)	0.852
复方制剂	44(51.8)	22(75.9)	0.023
抗真菌药物	18(21.2)	14(48.3)	0.005
此次抗生素使用 /%			
碳青霉素类	13(15.)	5(17.2)	1.00
头孢菌素类	6(7.1)	3(10.3)	0.876
喹诺酮类	14(16.5)	4(13.8)	0,963
多肽	3(3.5)	0	0.724
复方制剂	58(68.2)	22(75.9)	0.438
抗真菌药物	15(17.6)	7(24.1)	0.644
实验室指标			
TP(g/L)	56.65±11.21	54.48±10.02	0.357
Alb(g/L)	31.89±7.30	30.01±6.03	0.231
Glb(g/L)	29.07±29.25	23.92±10.76	0.357
PCT(ng/mL)	5.82±11.47	5.41±11.25	0.897
CRP(ng/mL)	141.93±154.32	128.21±142.75	0.724
RBC(×10^{12}/L)	3.26±0.85	2.91±0.59	0.016
HGB(g/L)	94.46±25.10	86.66±15.96	0.017
PLT(×10^{9}/L)	176.76±117.84	97.41±66.39	0
WBC(×10^{9}/L)	10.30±6.50	9.12±7.60	0.423
NEUT(×10^{9}/L)	10.78±11.07	11.62±19.79	0.779
LYMPH(×10^{9}/L)	2.48±9.68	0558±0.55	0.071

表 4　菌血症患者预后危险因素多因素分析

Tab. 4　Multivariate logistic analysis of the risk factors predicting death in patients with *A. baumannii* bacteremia

	B	S.E,	Wals	*P*	OR(95%*CI*)
住院时间	-0.016	0.010	2.794	0.095	0.984(0.965~1.003)
SAM	0.952	0.561	2.884	0.089	2.591(0.864~7.776)
机械通气	0.557	0.616	0.816	0.366	1.745(0.521~5.839)
复方制剂	0.897	0.625	2.064	0.151	2.453(0.721~8.344)
抗真菌药物	0.396	0.589	0.452	0.501	1.485(0.469~4.708)
RBC	0.236	0.859	0.076	0.783	1.266(0.235~6.814)
HGB	0.000	0.031	0.000	0.993	1.000(0.942~1.061)
PLT	-0.008	0.003	5.696	0.017	0.992(0.985~0.999)

也有不同，四川省耐药监测网报道 2015 年四川地区为 57.1%[3]，温州地区报道的血源感染鲍曼耐药率为 39.74%[4]，河北的血源感染鲍曼耐药率为 48.1%[5]。本研究中，鲍曼不动杆菌对氨苄西林 / 舒巴坦的耐药率为 55.26%，提示四川大学华西医院耐药水平较高。

耐药鲍曼不动杆菌菌血症的危险因素通常包括宿主和暴露因素。在宿主方面，本研究中患者多合并严重基础疾病，包括恶性肿瘤、胰腺炎和肺炎等；暴露因素方面，菌血症前有多种抗菌药物 (如 β- 内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类等) 的暴露史、入住 ICU、机械通气及深静脉置管等多种侵入性操作。本文结果提示耐氨苄西林 / 舒巴坦鲍曼不动杆菌感染的危险因素有：入住 ICU、机械通气、近期抗生素 (多肽、复方制剂、抗真菌药物) 暴露。但多因素 Logistic 多元回归分析显示以上所有因素均不是耐氨苄西林 / 舒巴坦鲍曼不动杆菌感染的独立危险因素，可能因为对照组中也有相当一部分患者接受了以上危险因素，以及同一患者可能接受不止 1 项危险因素，这些因素之间会有交互作用，导致最终未能进入回归方程。与对照组相比，菌株耐药患者感染后 TP、ALB、RBC、HGB 水平低 (P<0.05)，病情严重，死亡率高 (34.9% vs 13.7%, P<0.05)，治愈率低，因此对于住院患者，仍然应该以预防为主。

临床结局分析表明，住院时间、耐药率、机械通气、抗生素暴露史 (复方制剂、抗真菌药物)、感染后 RBC、感染后 HGB、感染后 PLT 计数是鲍曼不动杆菌菌血症预后的影响因素。多元回归后感染合并 PLT 降低是影响鲍曼不动杆菌菌血症患者预后的独立危险因素 (P<0.05)。已有多项临床研究显示 [68]，菌血症感染患者常伴有 PLT 计数下降，尤其是重症感染，下降原因可能是血小板作为血液中一种免疫细胞，当发生菌血症时，免疫介导 PLT 破坏及骨髓抑制 PLT 的产生 [9]。在本研究中调查了鲍曼不动杆菌菌血症患者的血小板减少情况，幸存者 25.88%(22/85) 发生血小板减少 (PLT<100×10^9/L)，明显低于非幸存者的 75.86%(22/29)，差异有统计学意义 (P ＜ 0.01)。合并小板减少患者病死率增高的主要原因是可能该类患者更容易发生弥漫性血管内凝血。此外，有研究表明，血小板减少症是铜绿假单胞菌菌血症预后不良的一个重要危险因素 [10]，这也印证了血小板减少是影响菌血症患者预后的重要因素。

综上所述，鲍曼不动杆菌对氨苄西林 / 舒巴坦耐药率高，感染耐药的鲍曼不动杆菌后，患者死亡率升高，治愈率降低，因此对于住院患者，仍然应该以预防为主。初步研究显示感染合并 PLT 降低是影响鲍曼不动杆菌菌血症患者预后的独立危险因素。

参 考 文 献

[1] 陈佰义 , 何礼贤 , 胡必杰 , 等 . 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [J]. 中华医学杂志 , 2012, 92(2): 76-85.

[2] 张辉 , 张小江 , 徐英春 , 等 . 2005—2014 年 CHINET 不动杆菌属细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志 , 2016, 16(4): 429-436.

[3] 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.

[4] 龙姗姗 , 喻华 , 张欣 , 等 . 四川省细菌耐药监测网 2015 年四川省细菌耐药性监测结果分析 [J]. 中国抗生素杂志 , 2017, 42(7): 534-540.

[5] 郑周 , 詹玲玲 , 陈韩 , 等 . 2013 年—2016 年 1500 株鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药性分析 [J]. 中国卫生检验杂志 , 2017, (16): 2417-2420.

[6] 李继红 , 时东彦 , 袁玥 , 等 . 2253 株鲍曼不动杆菌耐药监测及临床价值评估 [J]. 河北医科大学学报 , 2017, 38(12): 1439-1442.

[7] 袁胜男 , 赵俊暕 , 韩晓燕 , 等 . 细菌与真菌感染对血小板的影响研究 [J]. 中华医院感染学杂志 , 2016, 26(22): 5083-5086.

[8] 徐立娜 , 徐长妍 , 贠振楠 , 等 . ICU 菌血症老年患者血小板与凝血功能检测的临床意义研究 [J]. 中华医院感染学杂志 , 2016, 26(2): 301-303.

[9] 陈涛 . 重症感染合并血小板减少症的影响因素及其相关