

老年患者血流感染的病原学及危险因素分析

王瑞华¹ 冯贺强² 赵一鸣³ 鞠浩爽¹ 黄庆华¹ 宋玮¹, 徐萍¹

(1 天津市第五中心医院药剂科, 天津 300450; 2 天津市第五中心医院检验科, 天津 300450;

3 首都医科大学附属北京儿童医院药学部, 北京 100045)

摘要 目的 了解老年患者血流感染(BSI)的病原菌分布及耐药性,探讨导致其发生多重耐药菌感染的危险因素及相关预后,为临床治疗和预防提供依据。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月—2017 年 12 月天津市第五中心医院所有确诊为 BSI 的老年患者的临床血培养资料。**结果** 共 221 例老年 BSI 患者纳入研究,年龄在 60~74 岁之间的老年人比例最高(67.4%),患者主要分布在肾内科和消化科,基础疾病以心血管疾病、糖尿病、肿瘤性疾病多见。共检出病原菌 228 株,其中革兰阴性菌占 68.9%(157/228 株),革兰阳性菌占 25.0%(57/228 株),真菌占 4.8%(11/228 株),厌氧菌占 1.3%(3/228 株)。常见的病原菌依次为大肠埃希菌(37.3%),肺炎克雷伯菌(14.9%),金黄色葡萄球菌(8.8%),凝固酶阴性葡萄球菌(8.3%)和铜绿假单胞菌(5.7%)。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌中产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)株的比例分别为 52.9% 和 23.5%。未检出碳青霉烯类耐药大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌。金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌中甲氧西林耐药株的检出率分别为 20% 和 57.9%。未发现耐万古霉素和利奈唑胺的葡萄球菌。多因素回归分析显示,年龄 >65 岁、合并 3 种及以上基础疾病是多重耐药菌感染的危险因素,血红蛋白 <100g/L、合并 3 种及以上基础疾病、入住 ICU 是老年 BSI 患者死亡的独立危险因素。**结论** 老年 BSI 病原菌以革兰阴性菌为主,大肠埃希菌是最常见的病原菌。年龄 >65 岁、合并 3 种及以上基础疾病增加多重耐药菌感染的风险,血红蛋白 <100g/L、合并 3 种及以上基础疾病、入住 ICU 提示老年 BSI 患者预后不佳。

关键词: 老年患者; 血流感染; 耐药性; 多重耐药菌; 危险因素

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Etiology and risk factors analysis of bloodstream infections in elderly patients

Wang Rui-hua¹, Feng He-qiang², Zhao Yi-ming³, Ju Hao-shuang¹, Huang Qing-hua¹, Song Wei¹ and Xu Ping¹

(1 Department of Pharmacy, The 5th Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450; 2 Department of Laboratory Medicine, The 5th Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450; 3 Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045)

Abstract Objective To investigate the distribution and drug resistance of pathogens of bloodstream infections in elderly patients, particularly the risk factors and prognosis of multi-drug resistance bacteria infections, and provide evidence for clinical treatment and prevention of bloodstream infection (BSI). **Methods** Microbiological and clinical data were collected and reviewed retrospectively for the elderly patients with confirmed bloodstream infections who were treated as inpatients in the 5th Central Hospital of Tianjin from January 2014 to December 2017. **Results** A total of 221 patients were diagnosed. The elderly patients between 60 and 74 years old were dominant (67.4%). Patients mainly distributed in the nephrology and the gastroenterology departments. The most common basic illnesses were cardiovascular disease, diabetes, and tumor. A total of 228 pathogenic strains were detected, of which 68.9% were Gram-negative bacteria, 25.0% were Gram-positive bacteria, 4.8% were fungi, and 1.3% were anaerobes. The top five isolates were *Escherichia coli* (37.3%), *Klebsiella pneumoniae* (14.9%), *Staphylococcus aureus* (8.8%),

收稿日期: 2018-12-17

基金项目: 天津市滨海新区卫计委科技项目 (No. 2016BWKY003)

作者简介: 王瑞华, 女, 生于 1984 年, 硕士, 主管药师, 主要从事临床药学, E-mail: ruihua371519@163.com

coagulase negative *Staphylococcus* (8.3%), and *Pseudomonas aeruginosa* (5.7%). Proportion of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) producing strains in *Escherichia coli* was 52.9%, and proportion of ESBL-producing strains in *Klebsiella pneumoniae* was 23.5%. No carbapenem-resistant strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were found. The percentage of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) was 20% and the percentage of methicillin-resistant coagulase negative *Staphylococcus* (MRCNS) was 57.9%, respectively. Vancomycin or linezolid-resistant *S. aureus* or coagulase negative *Staphylococcus* were not detected. Multivariable regression analysis indicated that age>65 years old, combined with three or more underlying diseases were the risk factors for multi-drug resistance bacteria infections. HGB<100g/L, combined with three or more underlying diseases and ICU admission were the independent risk factors for the death of bloodstream infections in elderly patients. **Conclusion** The surveillance data indicated that Gram-negative bacteria played an important role in the bloodstream infections of elderly patients. *Escherichia coli* were the most common pathogens. These data suggested that age>65 years old, combined with three or more underlying diseases increased the risk of multi-drug resistance bacteria infections. The elderly patients with bloodstream infections, whose HGB was less than 100g/L, combined with three or more underlying diseases and admitted to ICU, had a poor prognosis.

Key words Elderly patients; Bloodstream infection; Drug resistance; Multi-drug resistance bacteria; Risk factors

血流感染 (bloodstream infection, BSI) 属于严重的感染性疾病之一, 常为重症, 具有较高的发病率及死亡率^[1]。近年来, 由于抗菌药物、免疫抑制剂的广泛应用, 以及侵袭性操作与手术的广泛开展, 使得临床 BSI 发病率逐年增高, 对临床治疗构成了严重威胁。老年患者由于身体功能减退、免疫力低下, 且常合并多种基础疾病, 是 BSI 的高危人群。早期恰当的初始抗微生物治疗对降低发病率和病死率至关重要^[2], 因此, 了解老年患者 BSI 的病原菌分布、耐药性及危险因素, 有助于初始治疗选用恰当的抗菌药物, 进行有效的抗感染治疗。为此, 本研究回顾性分析 2014 年 1 月—2017 年 12 月天津市第五中心医院发生 BSI 的老年患者的临床和细菌学资料, 以为临床诊治提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究材料

对天津市第五中心医院 2014 年 1 月—2017 年 12 月, ≥ 60 岁的住院患者血液培养结果进行回顾性分析。收集患者的年龄、性别、科室、疾病状态、菌种、微生物耐药性等数据。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 BSI 诊断标准

参照 2001 年中华人民共和国卫生部医院感染诊断标准 (试行)^[3], BSI 的临床诊断: 体温 >38℃ 或 <36℃, 可伴有寒战, 并合并下列情况之一: ①有入侵门户或迁徙病灶; ②有全身中毒症状而无明显感染; ③有皮疹或出血点、肝脾肿大、血液中性粒细胞增多伴核左移, 且无其他原因可以解释; ④收缩压 <90mmHg, 或较原收缩压下降 40mmHg 以上。病

原学诊断: 临床诊断基础上, 符合下述两条之一即可诊断: ①血液培养分离出病原微生物; ②血液检测到病原体的抗原物质。

1.2.2 排除标准

参照文献 [4], 常见的皮肤定植菌如类白喉杆菌、丙酸杆菌属、芽孢杆菌、微球菌属直接认定为污染菌, 不计入统计。对于凝固酶阴性葡萄球菌 (CNS), 如果在培养 72h 以上报警或单次培养阳性者不计入统计。去除同一患者同一次病程中所获重复菌株。

1.3 基础疾病相关定义

心血管系统疾病包括高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭、心肌病等; 脑血管疾病包括急性或慢性、出血性或缺血性脑部疾病; 慢性肺部疾病包括慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病、支气管哮喘等慢性疾病; 慢性肾脏疾病包括慢性肾小球疾病、慢性肾功能不全及终末期肾病; 慢性肝脏疾病包括慢性肝炎及肝硬化; 肿瘤性疾病包括血液系统恶性肿瘤和各种实体肿瘤。

1.4 多重耐药菌定义

参照文献 [5-6], 多重耐药菌 (multi-drug resistance bacteria, MDRO) 指对通常敏感的常用的 3 类及 3 类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌, 多重耐药也包括泛耐药和全耐药。临床常见 MDRO 有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌、产超广谱 β-内酰胺酶肠杆菌科细菌、耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌、多重耐药铜绿假单胞菌、多重耐药鲍曼不动杆菌等。

1.5 试验试剂和仪器

血培养仪为美国 BD 公司 Bact/Alert 3D 型血

液培养仪，菌种鉴定及药敏采用法国 Bio-Mérieux 公司 VITEK-2 Compact 全自动细菌分析仪。质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC25923，大肠埃希菌 ATCC25922，铜绿假单胞菌 ATCC27853。药敏结果按美国临床和实验室标准化协会 (CLSI) 指南进行室内质控，结果判读按照 2017 年版 CLSI 标准。

1.6 统计学处理

应用 WHONET 5.6 软件进行药物敏感结果分析；其余数据分析应用 SPSS 17.0 软件，计量资料呈正态分布者用 ($\bar{x}\pm s$) 表示，组间比较采用 *t* 检验；非正态分布者应用中位数及四分位数间距表示，采用 Mann-Whitney 检验；百分率的比较采用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 时差异有统计学意义。采用二分类 logistic 回归判断影响感染和预后的相关因素，将单因素分析时 $P<0.05$ 的因素纳入多元回归分析，以 $P<0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2014 年 1 月—2017 年 12 月共检出导致 BSI 的病原菌 228 株，分离自 221 例老年患者。其中男 118 例，占 53.4%，女 103 例，占 46.6%；患者年龄 60~95 岁，中位年龄为 70 岁；老年 (60~74 岁) 组 149 例，占 67.4%，老老年 (75~90 岁) 组 69 例，占 31.2%，高龄老年组 (>90 岁) 组 3 例，占 1.4%。分布科室见表 1。

老年 BSI 患者合并基础疾病情况：207 例患者合并 1 种或以上基础疾病，占 93.7%。常见疾病依次为：161 例合并心血管疾病 (72.9%)，92 例合并糖尿病 (41.6%)，57 例合并肿瘤性疾病 (25.8%)，39 例合并脑血管疾病 (17.6%)，35 例合并慢性肾脏疾病 (15.8%)，

25 例合并慢性肝脏疾病 (11.3%)，13 例合并慢性肺部疾病 (5.9%)。

2.2 菌种构成

221 例老年患者共分离到 228 株病原菌，7 例患者为混合感染 (2 种病原菌)，占全部 BSI 的 3.2%。其中革兰阳性菌 57 株，占 25%，以金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌多见；革兰阴性菌 157 株，占 68.9%，以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌为主；真菌 11 株，占 4.8%，均为假丝酵母菌属；厌氧菌 3 株，占 1.3%。菌株分布见表 2。

2.3 常见革兰阳性菌对抗菌药物的耐药率和敏感率

革兰阳性菌中，金黄色葡萄球菌中甲氧西林耐药株 (MRSA) 占 20%(4/20)，对青霉素、红霉素耐药率均在 80% 以上，对复方磺胺甲噁唑耐药率较低 (25%)。凝固酶阴性葡萄球菌中甲氧西林耐药株 (MRCNS) 占 57.9%(11/19)，对青霉素、红霉素耐药率在 70% 以上，对庆大霉素、利福平耐药率较低，均 <15.8%。葡萄球菌属中未发现对万古霉素和利奈唑胺耐药的菌株。具体见表 3。

2.4 常见革兰阴性菌对抗菌药物的耐药率和敏感率

革兰阴性菌中，大肠埃希菌中产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBL) 的菌株占 52.9%(45/85)，肺炎克雷伯菌中产 ESBL 的菌株占 23.5%(8/34)。大肠埃希菌和肺

表 2 BSI 分离菌菌种分布及构成比
Tab. 2 Distribution of microorganisms isolated from BSI

病原菌	菌株数	构成比 /%
革兰阳性菌	57	25.0
金黄色葡萄球菌	20	8.8
凝固酶阴性葡萄球菌	19	8.3
屎肠球菌	12	5.3
粪肠球菌	1	0.4
其他革兰阳性菌	5	2.2
革兰阴性菌	157	68.9
大肠埃希菌	85	37.3
肺炎克雷伯菌	34	14.9
铜绿假单胞菌	13	5.7
鲍曼不动杆菌	7	3.1
阴沟肠杆菌	3	1.3
其他革兰阴性菌	15	6.6
真菌	11	4.8
白假丝酵母菌	6	2.6
热带假丝酵母菌	2	0.9
其他假丝酵母菌	3	1.3
厌氧菌	3	1.3
合计	228	100.0

表 1 221 例老年 BSI 患者分布科室
Tab. 1 Distribution of 221 cases of BSI in elderly patients

科室	病例数	构成比 /%
肾内科	36	16.3
消化科	32	14.5
普外科	29	13.1
泌尿外科	23	10.4
血液肿瘤科	21	9.5
重症医学科	18	8.1
呼吸科	10	4.5
内分泌科	10	4.5
骨科	8	3.6
神经重症科	7	3.2
其他科室	27	12.2
合计	221	100.0

表 3 常见革兰阳性菌对各种抗菌药物的耐药率和敏感率 (%)

Tab. 3 Susceptibilities of major Gram positive bacteria to selected antimicrobial agents(%)

抗菌药物	金黄色葡萄球菌 (n=20)		凝固酶阴性葡萄球菌 (n=19)	
	R/%	S/%	R/%	S/%
青霉素	85.0	15.0	100	0
苯唑西林	20.0	80.0	57.9	42.1
庆大霉素	45.0	50.0	15.8	84.2
利福平	30.0	70.0	10.5	89.5
环丙沙星	55.0	45.0	57.9	31.6
左氧氟沙星	55.0	45.0	68.4	31.6
莫西沙星	50.0	45.0	36.8	31.6
复方磺胺甲噁唑	25.0	75.0	63.2	36.8
克林霉素	60.0	40.0	47.4	52.6
红霉素	85.0	15.0	73.7	26.3
利奈唑胺	0	100	0	100
万古霉素	0	100	0	100
四环素	30.0	70.0	42.1	57.9

炎克雷伯菌这两种肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物 (亚胺培南、美罗培南) 和哌拉西林 / 三唑巴坦的耐药率均为 0, 对阿米卡星、头孢他啶、头孢吡肟以及头孢哌酮 / 舒巴坦的耐药率较低 (<17.6%)。铜绿假单胞菌对碳青霉烯类药物 (亚胺培南和美罗培南) 的耐药率为 7.7%, 对阿米卡星、哌拉西林、头孢他啶、头孢吡肟, 以及头孢哌酮 / 舒巴坦和哌拉西林 / 三唑巴坦这两种含 β -内酰胺酶抑制剂的的耐药率均

为 0 (表 4)。

2.5 MDRO 血流感染的危险因素分析

214 株 BSI 病原菌 (11 株真菌, 3 株厌氧菌除外) 中, MDRO 73 株, 占 34.1%, 分离自 209 例老年患者。将 209 例老年 BSI 患者根据细菌感染情况分为 MDRO 组与非 MDRO 组, 在单因素分析中 (表 5), 结果发现 MDRO 血流感染危险因素包括年龄、合并 3 种及以上基础疾病 ($P<0.05$)。以 MDRO 血流感染情况作为结局变量, 采用二分类 logistic 多因素回归分析方法对患者年龄 >65 岁、合并 3 种及以上基础疾病等两项相关因素按二分类 (是: 1, 否: 0) 进行赋值量化, 分析各因素与 MDRO 感染情况的关系, 详见表 6。结果显示: 年龄 >65 岁 ($OR=2.186$, $P=0.031$)、合并 3 种及以上基础疾病 ($OR=2.089$, $P=0.024$) 是 MDRO 血流感染的独立危险因素。

2.6 老年 BSI 患者预后的危险因素分析

将 221 例老年 BSI 患者根据 90d 转归情况分为存活组与死亡组, 在单因素分析中 (表 7), 结果发现老年 BSI 患者死亡的危险因素包括血红蛋白、总蛋白、白蛋白、肿瘤病史、合并 3 种及以上基础疾病、入住 ICU ($P<0.05$)。以 90d 是否死亡作为结局变量, 采用二分类 Logistic 多因素回归分析方法对患者血红蛋白 <100g/L、总蛋白 <60g/L、白蛋白 <30g/L、肿瘤病史、合并 3 种及以上基础疾病、入住 ICU 等 6 项

表 4 常见革兰阴性菌对各种抗菌药物的耐药率和敏感率

Tab. 4 Susceptibilities of major Gram negative bacteria to selected antimicrobial agents

抗菌药物	大肠埃希菌 (n=85)		肺炎克雷伯菌 (n=34)		铜绿假单胞菌 (n=13)	
	R/%	S/%	R/%	S/%	R/%	S/%
氨苄西林	82.4	15.3	88.2	0	-	-
哌拉西林	50.6	31.6	25.8	71	0	75.0
头孢哌酮 / 舒巴坦	1.3	93.7	0	93.5	0	91.7
氨苄西林 / 舒巴坦	46.8	26.6	22.6	61.3	-	-
哌拉西林 / 三唑巴坦	0	95.3	0	100	0	76.9
头孢呋辛	55.3	40.0	26.5	67.6	100	0
头孢他啶	17.6	80.0	5.9	94.1	0	92.3
头孢曲松	52.9	47.1	23.5	76.5	-	-
头孢吡肟	15.3	76.5	5.9	94.1	0	100
氨基糖苷	29.1	69.6	12.9	87.1	16.7	50.0
亚胺培南	0	100	0	100	7.7	92.3
美罗培南	0	100	0	100	7.7	92.3
阿米卡星	1.2	98.8	0	100	0	92.3
庆大霉素	37.6	62.4	11.8	88.2	8.3	91.7
环丙沙星	54.4	40.5	12.9	87.1	15.4	84.6
复方磺胺甲噁唑	51.8	48.2	23.5	76.5	92.3	0

注: “-” 代表未检测

表 5 MDRO 血流感染危险因素的单因素分析
Tab. 5 Univariate analysis of risk factors for MDRO bloodstream infections

研究指标	总计 (n=209)	非 MDRO 组 (n=136)	MDRO 组 (n=73)	P
年龄 (岁), 中位数 (四分位数间距)	70[65~77]	69[63~76]	71[67~78]	0.042
性别 (男), n/%	112(53.6)	77(56.6)	35(47.9)	0.231
HGB(g/L), 中位数 (四分位数间距)	111.9[92.8~124.9]	109[93.2~124.2]	112.2[92.2~128.9]	0.537
TP(g/L), 中位数 (四分位数间距)	60.1[55.2~65.5]	60.1[54.9~65.1]	60.9[55.5~66.0]	0.350
ALB(g/L), 中位数 (四分位数间距)	32.4[28.2~35.5]	32.3[28.0~35.8]	32.4[29.2~35.0]	0.920
Cr(μmol/L), 中位数 (四分位数间距)	80.0[58.0~113.0]	84.0[59.5~146.5]	76.0[52.8~105.3]	0.057
PCT(ng/mL), 中位数 (四分位数间距)	3.4[0.7~17.6]	3.9[0.7~18.6]	2.0[0.6~16.5]	0.504
肿瘤病史, n/%	52(24.9)	32(23.5)	20(27.4)	0.537
2 型糖尿病, n/%	89(42.6)	53(39.0)	36(49.3)	0.149
合并 3 种及以上基础疾病, n/%	55(26.3)	29(21.3)	26(35.6)	0.025
入住 ICU, n/%	19(9.1)	11(8.1)	8(11.0)	0.491

注: HGB: 血红蛋白; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; Cr: 血清肌酐; PCT: 前降钙素原; ICU: 重症监护病房 (包括重症医学科和神经重症科)

表 6 MDRO 血流感染危险因素的多因素分析
Tab. 6 Multivariable analysis of risk factors for MDRO bloodstream infections

因素	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄 >65 岁	4.670	0.031	2.186	1.075~4.443
合并 3 种及以上基础疾病	5.087	0.024	2.089	1.101~3.962

相关因素按二分类 (是: 1, 否: 0) 进行赋值量化, 分析各因素与老年 BSI 患者预后的关系, 详见表 8。结果显示: 血红蛋白 <100g/L(OR=3.050, P=0.01)、合并 3 种及以上基础疾病 (OR=3.553, P=0.004)、入住 ICU(OR=8.652, P<0.001) 是老年 BSI 患者死亡的独立

表 7 老年 BSI 患者死亡危险因素的单因素分析
Tab. 7 Univariate analysis of risk factors for mortality of BSI in elderly patients

研究指标	总计 (n=221)	存活 (n=179)	死亡 (n=42)	P 值
年龄 (岁), 中位数 (四分位数间距)	70[65~77]	69[64~77]	71[67~78]	0.290
性别 (男), n/%	118(53.4)	93(52.0)	25(59.5)	0.376
WBC($\times 10^9/L$), 中位数 (四分位数间距)	10.0[6.6~13.8]	10.0[6.8~13.8]	9.4[6.0~15.2]	0.876
NEUT% (%), 中位数 (四分位数间距)	87.5[81.1~92.2]	86.6[79.9~91.8]	90.0[83.4~93.7]	0.107
HGB(g/L), 中位数 (四分位数间距)	109.8[91.8~124.7]	112.7[93.3~125.6]	98.1[78.5~120.6]	0.031
TP(g/L), 中位数 (四分位数间距)	59.8[55.2~65.3]	60.9[55.5~65.4]	56.6[52.2~64.5]	0.027
ALB(g/L), 中位数 (四分位数间距)	32.3[28.1~35.6]	32.7[29.5~35.9]	29.0[26.5~33.7]	0.001
Cr(μmol/L), 中位数 (四分位数间距)	80.0[58.0~113.8]	77[57.3~109.8]	99.5[61.8~254.8]	0.105
PCT(ng/mL), 中位数 (四分位数间距)	3.1[0.6~16]	2.5[0.5~15.0]	4.5[0.8~89.9]	0.101
肿瘤病史, n/%	57(25.8)	39(21.8)	18(42.9)	0.005
2 型糖尿病, n/%	92(41.6)	69(38.5)	23(54.8)	0.055
合并 3 种及以上基础疾病, n/%	59(26.7)	39(21.8)	20(47.6)	0.001
入住 ICU, n/%	25(11.3)	11(6.1)	14(33.3)	<0.001

注: WBC: 白细胞计数; NEUT%: 中性粒细胞百分率

表 8 老年 BSI 患者死亡危险因素的多因素分析
Tab. 8 Multivariable analysis of risk factors for mortality of BSI in elderly patients

因素	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
HGB<100g/L	6.615	0.01	3.050	1.304~7.135
合并 3 种及以上基础疾病	8.286	0.004	3.553	1.499~8.423
入住 ICU	16.406	<0.001	8.652	3.045~24.579

危险因素。
3 讨论
研究显示, BSI 的病死率约为 28.7%~38%^[7-8], 早期诊断和治疗是减少 BSI 死亡率的必要措施。多数情况下, 最初的抗感染治疗都是经验性的。因此, 了解老年患者 BSI 的危险因素、病原学特征及其耐药情况, 对于临床经验性抗菌治疗至关重要。

本研究显示,老年BSI患者中男性略多于女性,以60~74岁患者居多,占67.4%。患者主要分布在肾内科、消化科、普外科和泌尿外科,其原因可能与中心静脉置管、胃肠镜、鼻胃管、导尿等侵入性操作增多,导致细菌从管路进入血液从而引起BSI有关;也与老年人自身器官功能减退、抵抗力下降、住院时间延长等有关^[9]。因此,对于这些老年患者,临床医师应严格遵守侵入性操作指征,加强患者的营养支持,提高机体抵抗力,积极治疗基础疾病,尽可能缩短住院时间,以控制或减少BSI的发生。

在病原菌种类方面,国内报道大部分是以革兰阴性菌为主^[10-12],少部分以革兰阳性菌为主^[13]。本研究结果显示,4年分离的全部菌株中,革兰阴性菌占68.9%,革兰阳性菌占25.0%,真菌占4.8%,厌氧菌占1.3%,分离菌以革兰阴性菌为主。其中所占比率最高的细菌是大肠埃希菌(37.3%),其他依次是肺炎克雷伯菌(14.9%)、金黄色葡萄球菌(8.8%)、凝固酶阴性葡萄球菌(8.3%)和铜绿假单胞菌(5.7%),与其他报道相比存在一定的差异,可见不同地区、不同医院BSI的病原谱,可能因为地域、疾病、抗菌药物的使用、侵袭性医疗操作等的不同而有所差别。此外,患者纳入标准对结果也有影响,一些研究将分离株等同于病原菌,没有排除污染菌株,也是统计结果不同的原因之一。

在分离的革兰阳性菌中,金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌是BSI主要的病原菌。其中,MRSA的检出率为20%,MRCNS的检出率为57.9%,低于CHINET报道的数据(35.3%和80.3%)^[14],MRCNS的检出率显著高于MRSA。近年来,原先认为非致病菌的CNS所导致的BSI明显增加,甚至成为心血管系统患者BSI优势分离菌。CNS为皮肤正常寄殖菌,属条件致病菌,可产生大量的细胞间质多糖黏附素与细胞外黏液样物质,通过不同途径吸附在导管表面,引起导管性感染,这种多糖黏附素不但能促使CNS对光滑表面的黏附,还能抵御机体的免疫吞噬,同时还是一种毒力因子^[15]。药物敏感试验结果显示,老年BSI患者血培养分离菌中,葡萄球菌属未发现对万古霉素和利奈唑胺耐药的菌株,金黄色葡萄球菌对复方磺胺甲噁唑保持较低的耐药率,凝固酶阴性葡萄球菌对庆大霉素、利福平保持较低的耐药率。

监测资料显示,肠杆菌科细菌中以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌最常见。产ESBL大肠埃希菌的检出率为52.9%,略高于2016年CHINET报道的45.2%;产

ESBL肺炎克雷伯菌的检出率为23.5%,与CHINET报道的25.2%相近^[14]。从细菌的耐药性来看,两种主要的肠杆菌科细菌大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌均未见对亚胺培南、美罗培南耐药菌株。目前,虽然尚未发现对碳青霉烯类药物耐药的肠杆菌科细菌,临床上还是应当根据患者病情严重程度及细菌敏感性慎重选用抗菌药物,而非一律选用碳青霉烯类药物治疗,以免造成抗菌药的滥用。另有大样本的回顾性研究显示,对ESBL阳性的革兰阴性杆菌经验性治疗采用碳青霉烯类药物与采用含 β -内酰胺酶抑制剂的头孢菌素类药物,病死率的差异无统计学意义^[16]。

铜绿假单胞菌是引发老年患者BSI最主要的非发酵菌。研究结果显示,铜绿假单胞菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率均为7.7%,对哌拉西林、头孢他啶、头孢吡肟、阿米卡星以及头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/三唑巴坦这两种含 β -内酰胺酶抑制剂的耐药率均为0。结果表明,随着碳青霉烯类药物的广泛应用,临床部分病原菌对这类药物的敏感性已经开始下降,应予以重视。

Logistic多因素回归分析结果提示,MDRO血流感染的危险因素为年龄>65岁及合并3种及以上基础疾病。既往多数研究已表明,高龄为耐药菌感染的独立危险因素^[17-18]。也有研究提示,合并慢性阻塞性肺疾病、长期卧床、中心静脉置管是老年患者发生耐药菌感染的独立危险因素^[19]。不同研究纳入的研究对象、感染病原菌组成、疾病复杂程度等情况均有差异,故得出的结论有所差异。对于本地区年龄>65岁的老年患者,若合并3种及以上基础疾病,应提高警惕,尽量做好感染防控措施及合理使用抗菌药物,延缓多重耐药菌株的产生,以改善临床转归。

根据老年BSI患者90d转归情况,将患者分成存活组及死亡组,结合患者的相关临床特征进行分析。多因素分析结果显示,血红蛋白<100g/L、合并3种及以上基础疾病、入住ICU是老年BSI患者死亡的独立危险因素。血红蛋白是机体运输氧气的载体,其水平降低会导致血液运送氧的能力下降,氧供不足会损害到组织器官,并可能加重组织缺血缺氧,这些因素共同导致了低血红蛋白水平与预后不良的关系^[20]。合并多种基础疾病的老年患者,各器官生理防御功能减退,自身免疫力降低,皮肤及黏膜的屏障作用减弱;入住ICU患者多病情危重,中心静脉置管及气管插管等侵入性操作增多,以及大量应用广谱抗菌药物。所有上述因素均加重了老年

BSI 患者细菌的侵袭和繁殖,进一步加重了病死风险。

综上所述,本研究显示,老年 BSI 病原菌以革兰阴性菌为主,大肠埃希菌是最常见的病原菌。年龄 >65 岁、合并 3 种及以上基础疾病增加多重耐药菌感染的风险,血红蛋白 <100g/L、合并 3 种及以上基础疾病、入住 ICU 提示老年 BSI 患者预后不佳。通过了解老年 BSI 患者病原菌分布、细菌耐药情况及危险因素,可以对高危人群进行目标性监控,并指导临床合理使用抗菌药物,减少细菌耐药。

参考文献

- [1] 骆俊,吴菊芳.血流感染诊断及治疗进展[J].中国感染与化疗杂志,2005,5(2):119-123.
- [2] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S M, *et al.* Nosocomial bloodstream infection in US hospitals: Analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(3): 309-317.
- [3] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001,81(5):314-320.
- [4] Horan T C, Andrus M, Dudeck M A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting[J]. *Am J Infect Control*, 2008, 36(5): 309-332.
- [5] 黄勋,邓子德,倪语星,等.多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J].中国感染控制杂志,2015,14(1):1-9.
- [6] 李春辉,吴安华. MDR、XDR、PDR 多重耐药菌暂行标准定义—国际专家建议[J].中国感染控制杂志,2014,13(1):62-64.
- [7] 杨祖耀,詹思延,王波,等.中国血流感染住院病死率的系统评价和 Meta 分析[J].北京大学学报(医学版),2010,42(3):304-307.
- [8] 田磊,王继军,景红梅,等.恶性血液病患者合并血流感染的临床和病原学特征[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(5):504-508.
- [9] Hall M J, Williams S N, DeFrances C J, *et al.* Inpatient care for septicemia or sepsis: A challenge for patients and hospitals[J]. *NCHS Data Brief*, 2011, 62(6): 1-8.
- [10] 查翔远,胡叶红,胡大霞,等.社区获得性血流感染流行病学特征和耐药分析[J].中国抗生素杂志,2018,43(5):535-541.
- [11] 刘玲,郭利敏,郭珊,等.肿瘤患者血流感染病原菌分布及耐药性分析[J].中国抗生素杂志,2018,43(5):548-552.
- [12] 查翔远,宋有良,金正胜,等.老年血流感染患者 107 例病原菌分布和药敏分析[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(1):77-81.
- [13] 刘永芳,陈金文,周凤,等.血流感染病原菌构成及其多重耐药性分析[J].中国抗生素杂志,2017,42(12):1056-1060.
- [14] 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.
- [15] 李华信,贾尚辉,马周建,等.血流感染患者的病原学分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(23):5839-5841.
- [16] Trivedi M, Patel V, Soman R, *et al.* The outcome of treating ESBL infections with carbapenems vs. non carbapenem antimicrobials[J]. *J Assoc Physicians India*, 2012, 60(8): 28-30.
- [17] 郦光晓.社区获得血流感染产 ESBLs 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌流行情况、危险因素及治疗分析[D].杭州:浙江大学,2015:1-21.
- [18] 申凤彩,解迪,韩钱鹏,等.ICU 血流感染病原菌特征及混合血流感染的危险因素分析[J].中华危重病急救医学,2015,27(9):718-723.
- [19] 付强.老年广泛耐药鲍曼不动杆菌血流感染及其预后的危险因素分析[D].北京:首都医科大学,2015:1-28.
- [20] 王迪.贫血及低蛋白血症对心衰患者预后的影响[J].中国卫生检验杂志,2014,24(4):538-539.