

## 113例肠杆菌科细菌血流感染临床特征与病原分析

楼颂羔 张建松\*

(嵊州市中医院, 嵊州 312400)

**摘要:** **目的** 探讨肠杆菌科细菌血流感染临床特征和病原分布, 为经验抗菌治疗及合理用药管理提供参考。**方法** 回顾性调查2015年1月1日—2018年12月31日入住嵊州市中医院确诊为肠杆菌科细菌血流感染的所有成年病例共113例, 根据致病菌是否为多重耐药, 分为MDR组及非MDR组, 分析患者病情、感染状况、病原检测与药敏结果。**结果** 113例肠杆菌科细菌血流感染MDR组62例, 非MDR组51例。72例(63.7%)为社区获得感染, 79.6%(90/113)由腹腔和泌尿系感染继发; APACHE II、SOFA评分均值分别为13.5(±6.6)分、5.3(±4.5)分, 33例(29.2%)因感染入住重症监护室(ICU), 24例(21.2%)存在感染性休克。MDR组感染前2周内抗菌药物暴露比例显著高于非MDR组( $P<0.001$ ), 而平均CRP水平更低( $P<0.001$ )。临床分离菌以大肠埃希菌居首, 占50.4%(57/113), 肺炎克雷伯菌占36.3%(41/113), MDR组肺炎克雷伯菌比例明显低于非MDR组; 113株肠杆菌科细菌对亚胺培南、厄他培南、阿米卡星、哌拉西林/三唑巴坦等耐药率较低, 分别为8.0%、8.0%、8.8%和13.3%。36例(31.9%)治疗失败, 66例(58.4%)治疗有效, 11例(9.7%)治愈, 非MDR组治疗失败率(33.3%)略高于MDR组(29.0%), 但差异不具有统计学意义( $P=0.623$ )。**结论** 本院肠杆菌科细菌血流感染总体病情较重; 病原以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌为主, 对哌拉西林/三唑巴坦、阿米卡星、亚胺培南、厄他培南等耐药率较低; 血流感染前抗菌药物暴露是MDR的重要危险因素; 临床应重视感染灶的清除和引流、迁移灶的及时发现与干预, 这有利于提高治疗效果, 同时降低对抗菌药物的依赖。

**关键词:** 肠杆菌科细菌; 血流感染; 临床特征; 病原菌

**中图分类号:** R978.1 **文献标志码:** A

## The clinical characteristics and pathogens in 113 adult patients with Enterobacteriaceae bacteria blood infections

Lou Song-gao and Zhang Jian-song

(Shengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shengzhou 312400)

**Abstract Objective** To investigate the clinical characteristics and pathogen distribution of Enterobacteriaceae bloodstream infections, aiming to optimize antibiotic use and to promote antimicrobial stewardship. **Methods** A retrospective investigation was performed between January 1st, 2015 and December 31st, 2018, which enrolled all adult patients with Enterobacteriaceae bacteria blood infections discharged from Shengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine. A total of 113 patients were reviewed. The patients were divided into MDR group and non-MDR group according to whether the pathogenic bacteria were multi-drug resistant. The patients' condition, infection severity, pathogen detection, and drug sensitivity results were analyzed. **Results** There were 62 cases in the MDR group and 51 cases in the non-MDR group. 72 cases (63.7%) were community-acquired, and 79.6% (90/113) were secondary to abdominal and urinary tract infections. The mean scores of APACHE II and SOFA were 13.5(6.6) and 5.3(4.5), respectively. 33 cases (29.2%) were admitted to the ICU due to infections, and 24 cases (21.2%) had

收稿日期: 2019-06-13

作者简介: 楼颂羔, 男, 生于1978年, 副主任药师, 主要研究方向为感染性疾病治疗及抗菌药物临床应用管理。

E-mail: jw4210@163.com

\*通讯作者, E-mail: zjs701104@126.com

septic shock. The proportion of antimicrobial drug exposure in the MDR group was significantly higher than that in the non-MDR group ( $P<0.001$ ) and the mean CRP level was lower ( $P<0.001$ ). *Escherichia coli* accounted for 50.4% (57/113) of the clinical isolates, and *Klebsiella pneumoniae* accounted for 36.3% (41/113). The proportion of *Klebsiella pneumoniae* in the MDR group was significantly lower than that in the non-MDR group. The resistance rate of 113 Enterobacteriaceae bacteria to imipenem, ertapenem, amikacin, piperacillin/tazobactam were 8.0%, 8.0%, 8.8% and 13.3%, respectively. The treatment failure rate in the non-MDR group (33.3%) was slightly higher than that in the MDR group (29.0%) ( $P=0.623$ ). **Conclusion** In our hospital, Enterobacteriaceae bacteria blood infections were generally serious. The pathogens were mainly *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, with low drug resistance rate to piperacillin/tazobactam, amikacin, imipenem and ertapenem. Antimicrobial drug exposure before bloodstream infections is an important risk factor for MDR. Clinical attention should be paid to the removal and drainage of the infected site, the timely detection and intervention of migratory lesions, which improve the treatment effect and reduce the dependence on antibiotics.

**Key words** Enterobacteriaceae; Bloodstream infection; Clinical characteristics; Pathogens

肠杆菌科细菌是血流感染中常见的致病菌,具有病情进展迅速、病死率高的特点。随着广谱抗菌药物的广泛应用,细菌耐药性不断增强,特别是产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌科<sup>[1-2]</sup>、耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌迅速增长,极大的增加了临床救治难度及社会经济负担<sup>[3-5]</sup>。由于国内临床研究数据大多来自大型医院<sup>[1,6]</sup>,基层医院特别是本地区的研究数据缺乏,因此本文通过回顾性分析本院近几年来肠杆菌科细菌血流感染患者的临床特征,为经验性抗菌治疗及抗菌药物临床应用管理提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析2015年1月—2018年12月入住嵊州市中医院的肠杆菌科细菌血流感染患者的临床资料。病例纳入标准:至少1次血培养阳性并且伴有全身炎症反应综合征<sup>[1]</sup>。排除标准:(1)年龄<18岁;(2)血培养阳性但临床考虑污染者;(3)混合血流感染(包括一次血标本同时检出不同种细菌或连续多次血标本检出不同细菌者);(4)若患者多次血培养阳性,则取第1次<sup>[6]</sup>阳性血培养标本采样时的临床资料进行分析。

### 1.2 资料收集

记录患者年龄、性别、入住科室、基础疾病、感染来源与获得场所、2周内抗菌药物暴露、感染发生时临床表现及实验室指标[白细胞、中性粒细胞比例、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白蛋白、病原学及药敏结果]、发病时急性生理和慢性健康状况评分系统(APACHEII)评分、全身性感染相关性器官功能衰竭评分(SOFA)、抗菌治疗方案及患者临床预后。

### 1.3 定义

抗菌药物暴露定义为发病前2周内使用抗菌药物

超过5d。糖皮质激素治疗定义为泼尼松龙>20mg/d,时间>7d<sup>[7]</sup>。超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)的表型确证试验采用纸片扩散法。耐碳青霉烯类药肠杆菌(CRE)指对亚胺培南、美罗培南或厄他培南中任一种药物非敏感者。多重耐药菌(MDR)定义为细菌对潜在有抗菌活性的3类及以上抗菌药物耐药<sup>[8]</sup>。抗菌治疗适当性指治疗方案中至少有一个抗菌药物对病原菌敏感。治疗失败是指患者未愈自动出院或死亡,有效是指患者病情好转出院,治愈指患者痊愈出院。

### 1.4 统计学方法

应用SPSS 24.0统计软件对数据进行统计处理。计数资料采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率检验,计量资料进行正态性检验,正态分布采用 $t$ 检验,等级资料采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肠杆菌科细菌血流感染患者临床特征

#### 2.1.1 基本资料

113例肠杆菌科细菌血流感染患者中,男性55例,女性58例,平均年龄(71.1 $\pm$ 13.6)岁;107例(94.7%)具有各类基础疾病,其中合并高血压患者62例(54.9%)、心脑血管疾病50例(44.2%)、糖尿病39例(34.5%)、实体肿瘤18例(15.9%)、肝硬化9例(8.0%)、慢性阻塞性肺疾病6例(5.3%)、慢性肾脏疾病3例(2.7%)。72例(63.7%)为社区获得感染,41例(36.3%)为医院获得感染。47例(41.6%)继发于腹腔感染,43例(38.1%)继发于泌尿系统感染,两者合计占79.6%(90/113),呼吸道感染8例(7.1%)、皮肤软组织感染6例(5.3%)、静脉导管感染5例(4.4%)、其他4例(3.5%)。血流感染前2周内抗菌药物暴露的有29例(25.7%),接受糖皮质激素治疗10例(8.8%)。

以上患者APACHE II、SOFA 评分分别为(13.5±6.6)分、(5.3±4.5)分, 90例(79.6%)SOFA评分>2分; 33例(29.2%)因感染入住重症监护室(ICU), 24例(21.2%)存在感染性休克。MDR组与非MDR组患者在年龄、性别、合并基础疾病、感染严重程度上差异均无统计学意义; 但MDR组医院获得感染比例明显更高( $P<0.01$ ), 同时2周内抗菌药物暴露患者比例也明显更高( $P<0.001$ ), 见表1; 单独分析41例医

院获得感染患者, MDR组有抗菌药物暴露患者比例为70%(21/30), 也显著高于非MDR组的9.1%(1/11) ( $P<0.001$ )。

2.1.2 实验室检查结果

113例患者中白细胞计数、中性粒细胞百分比(N%)、C-反应蛋白(CRP)、白蛋白(ALB)、血清肌酐值(Crea)平均值分别为(14.1±7.3)×10<sup>9</sup>/L、86.7%±10.9%、(137.3±85.0)mg/L、(31.7±6.1)g/L、

表1 MDR与非MDR肠杆菌科细菌血流感染患者临床基本特征比较

Tab. 1 Comparison of basic clinical features between MDR and non-MDR in patients with Enterobacteriaceae bacterial bloodstream infection

项目		总计(n=113)	MDR组(n=62)	非MDR组(n=51)	检验值	P值
人口学资料	年龄	71.1±13.6	72.2±14.1	69.7±13.1	0.956	0.341 <sup>a</sup>
	性别[男性数量(%)]	55(48.7)	29(46.8)	26(51.0)	0.198	0.656 <sup>b</sup>
感染严重程度	APACHEII评分	13.5±6.6	14.1±7.0	12.8±5.9	1.087	0.280 <sup>b</sup>
	SOFA评分	5.3±4.5	5.1±4.7	5.5±4.3	-0.405	0.687 <sup>a</sup>
	感染性休克[数量(%)]	24(21.2)	13(21.0)	11(21.6)	0.006	0.938 <sup>b</sup>
	因感染入住ICU[数量(%)]	33(29.2)	20(32.3)	13(25.5)	0.620	0.431 <sup>b</sup>
	合并基础疾病[数量(%)]					
合并基础疾病[数量(%)]	高血压	62(54.9)	34(54.8)	28(54.9)	0.000	0.995 <sup>b</sup>
	心脑血管病	50(44.2)	30(48.4)	20(39.2)	0.954	0.329 <sup>b</sup>
	糖尿病	39(34.5)	22(35.5)	17(33.3)	0.057	0.811 <sup>b</sup>
	实体肿瘤	18(15.9)	12(19.4)	6(11.8)	1.204	0.273 <sup>b</sup>
	肝硬化	9(8.0)	3(4.8)	6(11.8)	1.008	0.315 <sup>b</sup>
	慢性阻塞性肺疾病	6(5.3)	4(6.5)	2(3.9)	0.031	0.861 <sup>b</sup>
	慢性肾脏疾病	3(2.7)	2(3.2)	1(2.0)	0.029	0.864 <sup>b</sup>
	感染场所[数量(%)]					
	社区获得	72(63.7)	32(51.6)	40(78.4)	8.705	0.003 <sup>b</sup>
	医院获得	41(36.3)	30(48.4)	11(21.6)	8.705	0.003 <sup>b</sup>
感染来源[数量(%)]	腹腔	47(41.6)	21(33.9)	26(51.0)	3.372	0.066 <sup>b</sup>
	泌尿道	43(38.1)	23(37.1)	20(39.2)	0.053	0.817 <sup>b</sup>
	呼吸道	8(7.1)	5(8.1)	3(5.9)	0.007	0.653 <sup>b</sup>
	皮肤软组织	6(5.3)	4(6.5)	2(3.9)	0.031	0.861 <sup>b</sup>
	静脉导管	5(4.4)	5(8.1)	0(0)	2.608	0.106 <sup>b</sup>
	其他	4(3.5)	4(6.5)	0(0)	1.783	0.182 <sup>b</sup>
	抗菌药物暴露[数量(%)]	29(25.7)	26(41.9)	3(5.9)	19.540	0.000 <sup>b</sup>
实验室结果	糖皮质激素治疗[数量(%)]	10(8.8)	7(11.3)	3(5.9)	0.455	0.500 <sup>b</sup>
	WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	14.1±7.3	13.9±7.4	14.3±7.2	-0.275	0.784 <sup>a</sup>
	N(%)	86.7±10.9	86.3±11.9	87.3±9.7	-0.512	0.610 <sup>a</sup>
	CRP(mg/L)	137.3±85.0	109.1±74.9	171.5±84.7	-4.149	0.000 <sup>a</sup>
	ALB(g/L)	31.7±6.1	32.6±5.9	30.6±6.3	1.787	0.077 <sup>a</sup>
临床分离菌[数量(%)]	Crea(μmol/L)	108.4±106	99.0±99.6	119.8±113.4	-1.038	0.302 <sup>a</sup>
	大肠埃希菌	57(50.4)	35(56.5)	22(43.1)	2.254	0.133 <sup>b</sup>
	肺炎克雷伯菌	41(36.3)	16(25.8)	25(49.0)	6.522	0.011 <sup>b</sup>
	其他肠杆菌科细菌	15(13.3)	11(17.7)	4(7.8)	2.382	0.123 <sup>b</sup>
	初始抗菌适当[数量(%)]	86(76.1%)	40(64.5%)	46(90.2%)	10.148	0.001
转归[数量(%)]	失败	36(31.9)	18(29.0)	17(33.3)	0.242	0.623 <sup>b</sup>
	有效	66(58.4)	39(62.9)	27(52.9)	1.143	0.285 <sup>b</sup>
	治愈	11(9.7)	5(8.1)	6(11.8)	0.117	0.733 <sup>b</sup>

注: <sup>a</sup>: *t*检验, <sup>b</sup>:  $\chi^2$ 检验

(108.4±106)μmol/L, 非MDR组患者平均CRP水平显著高于MDR组( $P<0.001$ ), 见表1。113例患者留取血培养标本当日有57例进行降钙素原(PCT)检测, 其中8例PCT>100ng/mL(8/57, 14.0%), 30例患者PCT>10ng/mL(30/57, 52.6%), 43例患者PCT>2ng/mL(43/57, 75.4%), 非MDR与MDR两组PCT结果比较见表2。

## 2.2 病原菌构成及耐药性情况

113例患者血培养阳性大肠埃希菌有57例(50.4%), 居首位, 其次为肺炎克雷伯菌41例(36.3%); 其他肠杆菌科细菌包括肠杆菌属细菌8例, 奇异变形菌3例, 克氏柠檬酸杆菌2例, 黏质沙雷菌1例, 沙门菌1例, 合计15例(13.3%), MDR组肺炎克雷伯菌比例显著低于非MDR组( $P=0.011$ )。113株肠杆菌科细菌对亚胺培南、厄他培南、阿米卡星、哌拉西林/三唑巴坦等耐药率较低, 分别为8.0%、8.0%、8.8%和13.3%, 对常用抗菌药物耐药率详见表3; 其中产超广谱酶(ESBLs)有26株, 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)9株, 分别占23.0%(26/113)和8.0%(9/113)。

表2 MDR与非MDR组降钙素原(PCT)结果比较  
Tab. 2 Comparison of PCT between MDR and non-MDR

PCT值/(ng/mL)	MDR组( $n=30$ )	非MDR组( $n=27$ )	$P$ 值
<0.5	7(23.3%)	2(7.4%)	0.347
0.5~2	3(10.0%)	2(7.4%)	
2~10	5(16.7%)	8(29.6%)	
10~100	11(36.7%)	11(40.7%)	
>100	4(13.3%)	4(14.8%)	

表3 113株引起血流感染的肠杆菌科细菌对常用抗菌药物耐药率[(数量(%))]  
Tab. 3 The resistance rate of 113 Enterobacteriaceae bacteria to antimicrobial agents [number(%)]

抗菌药物	大肠埃希菌( $n=57$ )	肺炎克雷伯菌( $n=41$ )	其他肠杆菌科细菌( $n=15$ )	合计( $n=113$ )
亚胺培南	1(1.8)	5(12.2)	3(20.0)	9(8.0)
厄他培南	1(1.8)	5(12.2)	3(20.0)	9(8.0)
阿米卡星	1(1.8)	7(17.1)	2(13.3)	10(8.8)
哌拉西林/三唑巴坦	1(1.8)	8(19.5)	6(40.0)	15(13.3)
头孢替坦	3(5.3)	8(19.5)	10(66.7)	21(18.6)
庆大霉素	10(17.5)	10(24.4)	4(26.7)	24(21.2)
头孢吡肟	12(21.1)	9(22.0)	7(46.7)	28(24.8)
氨曲南	19(33.3)	3(7.3)	6(40.0)	28(24.8)
头孢他啶	15(26.3)	9(22.0)	7(46.7)	31(27.4)
环丙沙星	19(33.3)	10(24.4)	4(26.7)	33(29.2)
头孢曲松	22(38.6)	11(26.8)	8(53.3)	41(36.3)

## 2.3 临床转归

113例患者中有36例(31.9%)治疗失败, 66例(58.4%)治疗有效, 11例(9.7%)治愈。其中MDR组治疗失败率为29.0%(18/62), 非MDR组治疗失败率为33.3%(17/51), 略高于MDR组, 但差异不具有统计学意义( $P=0.623$ )。

## 3 讨论

本研究纳入的病例男女比例约各占一半, 以老年患者为主, 94.7%患者合并基础疾病, 最常见的为高血压、心脑血管疾病、糖尿病等。约2/3为社区获得性感染, 腹腔与泌尿系为主要的感染源。由于腹腔与泌尿系感染最常见的致病菌为大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌<sup>[9-10]</sup>, 因此本研究血流感染病原菌也以大肠埃希菌为主, 占50.5%, 其次为肺炎克雷伯菌, 占36.3%, 与相关报道一致<sup>[11]</sup>。

本研究113例患者中APACHE II、SOFA均值分别大于13分、5分, 将近30%的患者因感染入住ICU, 20%以上患者发生感染性休克, 80%患者符合脓毒症<sup>[12]</sup>; PCT大于>100ng/mL占14%(8/57), 大于2ng/mL占75.4%(43/57), 感染与多处文献比较更加严重<sup>[1,6,11]</sup>。而从细菌耐药率分析, 与上述文献和国内多中心细菌耐药监测数据<sup>[1,3,6,13]</sup>比较, 本院113株肠杆菌科细菌对第三、四代头孢菌素、喹诺酮类耐药率及产ESBLs比例更低, 与其他类主要抗菌药物耐药率相近。此外, MDR组2周内有抗菌药物暴露史的患者比例显著高于非MDR组, 即使在41例医院获得感染患者中也存在同样的现象, 可见近期抗菌药物暴露史是MDR感染重要危险因素。

113例肠杆菌科细菌血流感染患者治疗失败比例大于30%, 笔者意外发现, 尽管非MDR组抗菌药物敏感性更好, 但治疗失败率高于MDR组。逐一分析非MDR组治疗失败病例, 8例是由于感染后迅速引起多脏器衰竭、基础疾病恶化导致死亡; 4例初始抗菌治疗有效, 但由于感染灶未充分引流、消化道穿孔未及时修补而失败; 3例肺炎克雷伯菌致肝脓肿侵袭综合征<sup>[15]</sup>, 血流感染治疗有效, 最终因迁移病灶(2例累及肺部, 1例中枢)而治疗失败; 仅2例存在初始抗菌治疗不足; 可见感染源控制, 迁移病灶处理是治疗成功的关键。

综上, 本院113例肠杆菌科细菌血流感染总体病情较重, 病原以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌为主, 对哌拉西林/三唑巴坦、阿米卡星、亚胺培南、厄他培



南等耐药率低。临床应重视感染源的有效清除、感染灶的彻底引流以及迁移病灶的及时发现与处理,这有利于提高治疗效果同时降低对抗菌药物的依赖。

### 参考文献

- [1] 汤陈琪, 李骏强, 夏照帆, 等. 产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶肠杆菌科细菌血流感染的经验性治疗分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(26): 2076-2080.
- [2] Adama S S, Emilie R, Naouale M, *et al.* Very high prevalence of extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in bacteriemic patients hospitalized in teaching hospitals in Bamako, Mali[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172652.
- [3] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [4] Van Duin D, Kaye K S, Neuner E A, *et al.* Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A review of treatment and outcomes[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 75(2): 115-120.
- [5] Villegas M V, Pallares C J, Escandón-Vargas K, *et al.* Characterization and clinical impact of bloodstream infection caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in seven latin American countries[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0154092.
- [6] 曲俊彦, 康梅, 陆杨, 等. 成人耐碳青霉烯革兰阴性菌血流感染临床特征及死亡危险因素分析[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(3): 212-217.
- [7] 张银维, 周华, 蔡洪流, 等. 鲍曼不动杆菌血流感染临床特征和死亡危险因素分析[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(2): 121-126.
- [8] 周华, 周建英, 俞云松, 等. 多重耐药革兰阴性菌感染诊治专家共识解读[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(12): 984-987.
- [9] Qiao L D, Chen S, Yang Y, *et al.* Characteristics of urinary tract infection pathogens and their *in vitro* susceptibility to antimicrobial agents in China: Data from a multicenter study[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(12): e004152.
- [10] 楼颂羔, 徐领城, 李雷清, 等. 451例复杂性腹腔感染患者抗菌药物临床应用状况分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 30(5): 334-338.
- [11] 刘周, 徐晨, 姚杰, 等. 血流感染肠杆菌科细菌临床分布与耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(24): 5559-5561.
- [12] Rhodes A, Evans L E, Alhazzani W, *et al.* Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): 486-552.
- [13] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [14] 周华, 李光辉, 陈佰义, 等. 中国产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(24): 1847-1856.
- [15] 李春娜, 胡越凯, 邵凌云, 等. 肺炎克雷伯菌致肝脓肿侵袭综合征3例临床分析及文献复习[J]. 微生物与感染, 2016, 11(4): 247-251.