

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.18.013

文章编号: 1005-8982 (2018) 18-0067-05

静脉置管模式与 HM 患者 CRBSI 的病原菌 分布及耐药性评估的相关性研究 *

戢敏¹, 陈星¹, 刘娇¹, 王川林¹, 敬雪明¹, 梅怡晗², 李芸³, 梅小平¹

(1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 首都医科大学, 北京 100069;
3. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

摘要: 目的 探讨静脉置管模式与恶性血液病(HM)患者导管相关性血流感染(CRBSI)及耐药性评估的相关性研究。**方法** 回顾性分析 1 335 例在四家三级甲等医院血液肿瘤科住院的 HM 患者行静脉置管后发生 CRBSI 的病例资料。**结果** 股静脉置管模式的 CRBSI 感染率与锁骨下静脉、颈内静脉置管模式的 CRBSI 感染率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。CRBSI 发生率高与 HM 患者年龄、静脉穿刺次数、导管留置时间、规范换药与否、白细胞水平、是否合并糖尿病和激素及免疫抑制剂的使用与否相关($P < 0.05$)。头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星及亚胺培南西司他丁对革兰阴性菌耐药率 $< 20.00\%$; 鲍曼不动杆菌耐药率 $> 50.00\%$; 铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌耐药率均 $< 50.00\%$ 。万古霉素、利奈唑胺及替加环素对 3 种革兰阳性菌不耐药; 对利福平的耐药率 $< 20.00\%$; 对青霉素、苯唑西林、头孢哌酮/舒巴坦的抗菌药物敏感试验耐药率 $> 50.00\%$ 。**结论** 静脉置管模式与 CRBSI 有关, CRBSI 病原菌以革兰阴性菌分布最多, 对常用抗菌药物的耐药率较高。

关键词: 恶性血液病; 静脉置管模式; 导管相关性血流感染; 病原菌; 耐药性

中图分类号: R559

文献标识码: A

Catheter related bloodstream infections in patients with hematologic malignancies and drug resistance*

Min Ji¹, Xing Chen¹, Jiao Liu¹, Chuan-lin Wang¹, Xue-ming Jing¹,
Yi-han Mei², Yun Li³, Xiao-ping Mei¹

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. the Capital University of
Medical Sciences, Beijing, 100069, China; 3. West China Hospital, Sichuan University,
Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To investigate catheter-related bloodstream infections (CRBSI) in patients with hematologic malignancies (HM), and pathogenic distribution as well as drug susceptibility. **Methods** A totally of 1,335 cases which were admitted into four hospitals were involved in this study. Species of pathogens as well as clinical information were recorded. **Results** Femoral vein catheter exerted the lowest incidence of CRBSI compared with internal jugular vein catheter and subclavian vein ($P < 0.05$). Incidence of CRBSI was closely correlated with age, number of venipuncture, duration of catheter, standard treatment, WBC levels, diabetes mellitus and the usage of the hormone and immune inhibitor ($P < 0.05$). Incidence of drug resistance of gram-negative bacteria against Cefoperazone/Sulbactam, Amikacin and Imipenem was generally less than 20.00%. Incidence of drug resistance of Acinetobacter Baumannii was generally over 50.00%, while that of pseudomonas aeruginosa, klebsiella pneumoniae

收稿日期: 2017-08-04

* 基金项目: 四川省教育厅自然科学科研计划项目 (No: 17ZB0174)

[通信作者] 梅小平, E-mail: 1124377569@qq.com; Tel: 13890786999

and e. coli was less than 50.00%. No drug resistance of gram positive bacteria against Vancomycin, Rina Thiazole Amine and Tigecycline was identified. Incidence of drug resistance of pathogens against Rifampicin was less than 20.00%, while that against Penicillin, Benzene Azole Westwood, and Cefoperazone/Sulbactam was more than 50.00%. **Conclusion** Gram-negative bacteria is most common pathogen with prevailing drug resistance to various antibiotics in HM patients with venous catheters. Health care providers should standardize operations and choose appropriate antibiotics according to the pathogenic epidemiology.

Keywords: hematologic malignancies; venipuncture mode; catheter related bloodstream infections; pathogenic bacteria; drug resistance

恶性血液病 (hematological malignancies, HM) 是起源于造血系统的恶性疾病, 因患者自身造血功能障碍和免疫功能低下, 机体免疫系统遭到严重破坏而引发的感染疾病。由于 HM 自身特点和需反复使用静脉置管模式进行化疗、静脉高营养、血液动力学检测、激素及免疫抑制剂治疗, 易导致导管相关性血流感染 (catheter-related bloodstream infection, CRBSI)。日益严重的 CRBSI 高发生率受到医务人员的高度关注^[1]。本研究以 HM 患者不同静脉置管模式所发生 CRBSI 进行分析, 目的是分析 CRBSI 的病原菌分布与药物敏感情况, 为指导临床合理治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月 -2017 年 4 月在四家三级甲等医院血液肿瘤科住院的 1 335 例 HM 患者行静脉置管后发生 CRBSI 病例资料。临床分离病原菌, 并对病原菌构成和耐药性进行分析。其中, 男性 650 例, 女性 685 例; 年龄 18 ~ 81 岁, 中位年龄 47.2 岁; 中心静脉置管 1 335 根, 其中颈内静脉置管 539 根, 锁骨下静脉置管 512 根, 股静脉置管 284 根; 置管留置时间 7 ~ 68 d, 平均 (15 ± 11.5) d; 病程 1 ~ 30 年, 平均 (4.12 ± 2.98) 年。患者及其家属签署知情同意书。

1.2 CRBSI 诊断标准

本研究采用中华医学会重症医学专业委员会制定的《血管内导管相关感染的预防与治疗指南 (2007)》诊断标准进行诊断^[2]。

1.3 静脉置管方法

选择三向瓣膜式 CVC 导管 (导管型号: 4Rr 行静脉置管, 美国巴德公司), 所有操作均在住院病房治疗室进行。采取局部麻醉后以颈内静脉、锁骨下静脉或股静脉作为入路。HM 患者在置管前有发热等感染表现者不得纳入研究对象。中心静脉置管为侵入性操作,

不规范操作行为 (包括导管维护过程中, 肝素帽和可来福接头使用不合理或更换不及时、消毒不严及更换、输液器连接时消毒不严格和不彻底等) 易将病原菌带入血液循环, 增加细菌感染几率。同一部位反复穿刺 3 次失败者应更换穿刺部位, 降低感染发生率。

1.4 调查方法

对所有患者临床资料进行回顾性分析 (包括患者性别、年龄、用药情况及静脉置管模式等)。分析 CRBSI 患者发生感染部位的分布、静脉置管模式、病原菌分布构成及耐药性。

1.5 标本采集

对暂时保留中心静脉置管模式患者, 怀疑有 CRBSI 发生可能时应同一时间采集 2 套血培养标本。对不再保留静脉置管模式 HM 患者, 怀疑 CRBSI 时从独立外周静脉中无菌采集 2 套血培养标本, 无菌条件下取出导管并距静脉置管导管尖端 5 cm 处剪下导管将导管尖端部分送微生物室进行半定量和定性培养。当患者在静脉置管导管部位出现红、肿、热及痛等感染征象并在穿刺部位有脓液分泌时, 用无菌棉拭子采样做细菌培养、分离鉴定及药物敏感试验, 再从双侧外周静脉无菌采集两套血标本培养。

1.6 病原学标本处理

所有分泌物或血液等标本采集和送检均由血液肿瘤科的医务人员完成, 由该院医学检验中心负责检测。对所标本均进行细菌培养与分离, 然后采用 VITEK32 型细菌菌种鉴定仪 (法国梅里埃生物公司) 对细菌种类做出鉴定。

1.7 病原菌的药敏试验

本研究采用 K-B 纸片扩散法进行病原菌药物敏感试验。根据临床常用抗菌药物选择英国 Oxoid 公司提供的药物敏感纸片。

1.8 统计学方法

数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件, 分类变量以百

分率 (%) 表示, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HM 患者静脉置管模式与 CRBSI 发生的关系

对 1 335 例 HM 患者进行不同置管模式的临床治疗, 发生 CRBSI 115 例, 感染率为 8.61%。股静脉置管模式的 CRBSI 感染率与锁骨下静脉、颈内静脉置管模式的 CRBSI 感染率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=32.862, P=0.000$)。见表 1。

2.2 HM 患者 CRBSI 临床资料的单因素分析

HM 患者发生 CRBSI 临床资料经单因素分析, CRBSI 发生率高与 HM 患者年龄、静脉穿刺次数、导管留置时间、规范换药与否、白细胞总数、是否合并糖尿病和激素及免疫抑制剂的使用与否相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 HM 患者 CRBSI 病原菌分布及构成比

对 1 335 例 HM 患者送检标本 656 份, 剔除同一患者的重复菌株, 共检出病原菌 156 株, 以革兰阴性菌为主。

2.4 HM 患者 CRBSI 革兰阴性菌体外药物敏感试验结果

头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星及亚胺培南西司他丁对革兰阴性菌耐药率 $< 20.00\%$, 鲍曼不动杆菌耐药率 $> 50.00\%$, 铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌耐药率均 $< 50.00\%$ 。见表 3。

表 1 HM 患者静脉置管模式与 CRBSI 发生的关系

置管模式	调查 / 例	感染 / 例	感染率 / %	构成比 / %
颈内静脉	539	29 [†]	5.38	25.22
锁骨下静脉	512	38 [†]	7.42	33.04
股静脉	284	48	16.91	41.74

注: † 与股静脉比较, $P < 0.05$

表 2 HM 患者不同影响因素 CRBSI 感染率比较

因素	调查例数	感染率例 (%)	χ^2 值	P 值
性别				
男	650	58 (8.92)	0.150	0.000
女	685	57 (8.32)		
年龄				
≤ 60 岁	1 082	70 (6.47)	30.540	0.000
>60 岁	253	45 (17.78)		
导管留置时间				
≤ 10 d	236	7 (2.97)	11.630	0.000
>10 d	1 099	108 (9.83)		
穿刺次数				
<3 次	1 124	97 (8.63)	5.760	0.000
≥ 3 次	211	18 (8.53)		
规范换药				
是	1 286	107 (8.32)	3.860	0.000
否	49	8 (16.32)		
糖尿病				
有	190	26 (13.68)	7.230	0.000
无	1 145	89 (7.77)		
激素或免疫抑制剂治疗				
有	1 256	112 (8.92)	2.480	0.000
无	79	3 (3.79)		
白细胞总数				
≥ 4×10^9 个/L	564	22 (3.90)	25.020	0.000
< 4×10^9 个/L	771	93 (12.06)		

2.5 HM 患者 CRBSI 革兰阳性菌体外药物敏感试验结果

万古霉素、利奈唑胺及替加环素对 3 种革兰阳性菌不耐药; 对利福平耐药率 $< 20.00\%$; 对青霉素、苯唑西林及头孢哌酮/舒巴坦的抗菌药敏试验耐药率 $> 50.00\%$ 。见表 4。

表 3 HM 患者 CRBSI 革兰阴性菌体外药物敏感试验结果

革兰阴性菌	耐药 例 (%)							
	左氧氟沙星	头孢曲松	头孢哌酮/舒巴坦	头孢吡肟	阿米卡星	哌拉西林	亚胺培南	氨基糖苷
鲍曼不动杆菌 ($n=11$)	6 (54.55)	7 (63.63)	2 (18.18)	6 (54.55)	2 (18.18)	7 (63.63)	2 (18.18)	7 (63.63)
铜绿假单胞菌 ($n=19$)	8 (42.11)	8 (42.11)	3 (15.78)	5 (26.32)	3 (15.78)	6 (31.58)	4 (21.05)	10 (52.63)
肺炎克雷伯菌 ($n=22$)	6 (27.27)	9 (40.91)	4 (18.18)	8 (36.36)	3 (13.63)	3 (13.63)	0 (0.00)	7 (31.81)
大肠埃希菌 ($n=27$)	6 (22.22)	11 (40.74)	3 (11.11)	9 (33.33)	3 (11.11)	4 (14.81)	0 (0.00)	8 (29.63)

表 4 HM 患者 CRBSI 革兰阳性菌体外药物敏感试验结果

革兰阳性菌	耐药 例 (%)							
	左氧氟沙星	头孢曲松	头孢哌酮 / 舒巴坦	头孢吡肟	阿米卡星	哌拉西林	亚胺培南	氨曲南
鲍曼不动杆菌 (n=11)	6 (54.55)	7 (63.63)	2 (18.18)	6 (54.55)	2 (18.18)	7 (63.63)	2 (18.18)	7 (63.63)
铜绿假单胞菌 (n=19)	8 (42.11)	8 (42.11)	3 (15.78)	5 (26.32)	3 (15.78)	6 (31.58)	4 (21.057)	10 (52.63)
肺炎克雷伯菌 (n=22)	6 (27.27)	9 (40.91)	4 (18.18)	8 (36.36)	3 (13.63)	3 (13.63)	0 (0.00)	7 (31.81)
大肠埃希菌 (n=27)	6 (22.22)	11 (40.74)	3 (11.11)	9 (33.33)	3 (11.11)	4 (14.81)	0 (0.00)	8 (29.63)

3 讨论

静脉导管内置技术已成为 HM 患者长期、反复治疗的重要手段。作为一种有创造性的诊疗手段,也会导致静脉置管患者 CRBSI 的发生,威胁患者生命。敬雪明等研究发现,CRBSI 发生率为 7% ~ 10%^[3]。了解 HM 患者 CRBSI 病原菌分布和耐药状况,有利于及时针对性的控制 CRBSI,降低 HM 患者因静脉置管发生 CRBSI 所致的病死率^[4]。

本研究与国际上一致认为股静脉置管模式发生 CRBSI 风险相关报道基本一致。但 TEMPLETON 等^[5]认为,锁骨下静脉置管的 CRBSI 发生率最低。吴亿等^[6]表明,颈内静脉置管的 CRBSI 发生率最低,与本结果有差异。可见学者在锁骨下静脉或颈内静脉置管发生 CRBSI 感染率高低上存在争议。笔者认为颈内静脉置管模式 CRBSI 发生率高于锁骨下静脉置管模式,其原因可能与毛发较易污染、颈部长期暴露在空气中及吸痰时痰沫飞溅等因素密切相关。笔者与多数学者还是认同股静脉置管模式 CRBSI 发生率高于其他置管模式,这可能与股静脉靠近尿道、肛门且多汗,易受尿液、粪便及汗液等污染所致。另外也与股静脉回心血流缓慢,有利于病原菌侵入和生长等因素相关^[7]。

本研究结果表明,HM 患者是否有糖尿病与 CRBSI 高发生率关系密切,这可能与患者糖代谢障碍、免疫功能低下、长期高血糖状态密切相关。高血糖本身就是感染的独立危险因素之一^[8],易反复引起感染。同时 HM 患者需受长期或反复免疫抑制剂治疗和疾病本身粒细胞缺乏的影响,就更易并发 CRBSI 发生。

本研究结果与多数学者研究结果基本一致,从总体细菌分布来讲是以革兰阴性菌为主。从单一菌株来讲,表皮葡萄球菌是检出率最高的阳性菌株,这与琚国文等研究结果一致^[9]。复数菌感染是指 2 种以上病原微生物的感染,亦称混合性感染。本研究中也出现

过复数菌感染,笔者仅就病原菌种类进行分析,未就复数菌感染的原因及发生率进行分析。

除高度关注检出率最高的阳性菌株外,还密切关注其引起 CRBSI 的其他细菌(如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌,居单一细菌中第 2 ~ 4 位)^[10]。笔者认为,CRBSI 的病原菌分布与来源可能与下列因素相关:①定植于皮肤表面微生物,最为多见的是通过静脉穿刺点进入导管隧道并到达导管尖端而感染^[11];②导管或导管接头部位与被污染设备等接触而感染^[12];③通过比较少见的血源性感染病原体黏附于导管尖端而定植;④输液污染感染,虽少见但却是植入式血管内装置 CRBSI 的最常见来源之一^[13]。资料显示,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌占据前 2 位,其对头孢吡肟和头孢曲松的耐药率较高,对阿米卡星、左氧氟沙星、头孢哌酮/舒巴坦及亚胺培南西司他丁耐药率较低;对第 3 代头孢菌素耐药率较高的原因可能与其产生 ESBLs 有关,从而降低抗菌药物的抗菌活性,导致抗菌能力降低^[14]。一旦检出能够产生 ESBLs 细菌菌株,可用碳青霉烯类和含 β -内酰胺酶抑制剂药物进行抗菌治疗^[15]。

本研究结果提示,表皮葡萄球菌在所有病原菌中占第 1 位。既往多数学者认为,从血液培养出凝固酶阴性葡萄球菌多为污染菌。但目前对其致病性日益引起人们重视,常常引起深静脉的 CRBSI。为排除人为操作所致误差或出现假阳性,革兰阳性球菌中的凝固酶阴性葡萄球菌均行两次血培养以提高检查结果的准确性。主要革兰阳性球菌对利福平的耐药率均较低,目前尚未检出耐万古霉素、利奈唑胺及替加环素的菌株,对产 β -内酰胺酶的细菌株引起的 CRBSI,可选用利奈唑胺或万古霉素来抗菌治疗。

综上所述,CRBSI 是院内常见感染形式之一,影响因素多。临床应密切关注该类感染,尽量选用出现

CRBSI 发生率较低的置管模式置管, 同时需及时对中心静脉导管具有感染征象的标本进行培养。医护人员应严格执行无菌操作, 减少 CRBSI 发病率。对菌种及时鉴定和药物敏感试验有利于合理选药, 有效降低病死率。

参 考 文 献:

- [1] 张晓芳, 刘方竹, 刘明建. 血流感染的危险因素分析及其与早期炎症因子相关性研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(11): 51-54.
- [2] 敬雪明, 李铃, 古雪, 等. 恶性血液病患者导管相关血流感染的临床特点及危险因素分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(1): 119-123.
- [3] 敬雪明, 李铃, 敬雨佳, 等. 恶性血液病化学药物治疗后粒细胞缺乏症并发医院感染的相关性研究 [J]. 重庆医学, 2016, 45(7): 957-961.
- [4] TEMPLETON A, SCHLEQEL M, FLEISCH F, et al. Multilumen central venous catheters increase risk for catheter-related bloodstream infection: prospective surveillance study[J]. *Infection*, 2008, 36(4): 322-327.
- [5] 杨春琴, 黄敏, 翁明祥. 血液透析患者导管相关性血流感染病原菌分布与危险因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(9): 2028-2032.
- [6] DALRYMPLE L S, JOHANSEN K L, CHERTOW G M, et al. Infection-related hospitalizations in older patients with ESRD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(3): 522-530.
- [7] HENNESSEY D B, BURKE J P, NI-DHONUCHU T, et al. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery; a multi-institutional study[J]. *Ann Surg*, 2010, 252(2): 325-329.
- [8] 琚国文, 毛莉莉, 刘春艳. ICU 患者导管相关性血流感染病原菌分布及耐药性研究 [J]. 中国消毒学杂志, 2016, 33(1): 57-59.
- [9] SAFDAR N, O'HORO J C, MAKI D G. Arterial Catheter-Related bloodstream infection: incidence, pathogenesis, risk factors and prevention[J]. *J Hosp Infect*, 2013, 85(3): 189-195.
- [10] DOBBINS B M, KITE P, KINDON A, et al. DNA fingerprinting analysis of coagulase negative staphylococci implicated in catheter related bloodstream infections[J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(11): 824-828.
- [11] O'GRADY N P, ALEXANDER M, BURNS L A, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(9): 162-193.
- [12] 李骏, 张久之, 万献尧. ICU 内中心静脉导管相关性血流感染病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(1): 41-44.
- [13] 周德君, 郑海斌, 赵晨晨. ICU 患者中心静脉导管相关性血流感染病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(10): 1185-1187.

(唐勇 编辑)