

文章编号: 1005-8982(2016)01-0119-05

## 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

敬雪明<sup>1</sup>, 李铃<sup>1</sup>, 古雪<sup>1</sup>, 敬雨佳<sup>1</sup>, 李芸<sup>2</sup>, 梅小平<sup>1</sup>

(1. 川北医学院附属医院 风湿血液科, 四川 南充 637000; 2. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

**摘要:** **目的** 调查分析恶性血液病患者导管相关血流感染(CRBSI)的临床特点及危险因素, 为临床防治提供依据。**方法** 选取该院 2011 年 1 月 - 2015 年 1 月间留置中心静脉导管的 756 例恶性血液病患者的临床资料为研究对象, 调查 CRBSI 发生的相关性、病原菌分布、耐药性及危险因素。**结果** CRBSI 发病率为 8.0%; 股静脉置管感染率最高(38.4%); 股动脉与锁骨下静脉、颈内静脉及股静脉置管感染率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 颈内静脉与股静脉、锁骨下静脉置管感染率比较及锁骨下静脉与股静脉置管感染率比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 分离病原体 63 株, 其中革兰阳性菌 35 株(55.6%), 革兰阴性菌 26 株(41.3%); 革兰阳性菌对常用抗菌药物耐药率均较高, 但对利奈唑胺、万古霉素均敏感, 革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药率均较高, 对阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦、氨曲南及亚胺培南耐药性较低; 患者年龄、是否预防性使用抗菌药物、导管留置时间、置管部位、合并糖尿病与否及 APACHE II 评分等因素与恶性血液病 CRBSI 发生存在相关性, 其相对比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 恶性血液病患者 CRBSI 感染率较高, 感染病原菌以革兰阳性菌为主, 应结合药敏试验结果选用合理抗菌药物, 减少耐药菌株产生, 同时给予 CRBSI 危险因素评估后能更有效地预防 CRBSI 发生。

**关键词:** 恶性血液病; 中心静脉导管相关性血流感染; 危险因素

**中图分类号:** R733

**文献标识码:** B

## Clinical characteristics and risk factors of catheter-related bloodstream infections in patients with hematologic malignancies

Xue-ming Jing<sup>1</sup>, Ling Li<sup>1</sup>, Xue Gu<sup>1</sup>, Yu-jia Jing<sup>1</sup>, Yun Li<sup>2</sup>, Xiao-ping Mei<sup>1</sup>

(1. Department of Rheumatism and Hematology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**Abstract:** **Objective** To explore and analyze the clinical characteristics and risk factors of catheter-related bloodstream infections (CRBSI) in patients with hematologic malignancies in order to provide clinical basis for prevention and treatment. **Methods** In this research 756 patients with hematologic malignancies were selected as the subjects. They were hospitalized from Jan. 2011 to Jan. 2015 and indwelled with central venous catheter. The relevance, distribution of pathogens, drug resistance and risk factors in the occurrence of CRBSI were investigated. **Results** The incidence of CRBSI was 8.0%. The infection rate of femoral vein catheter was the highest (38.4%). The catheter infection rate of femoral artery was significantly different from that of subclavian vein, internal jugular vein and femoral vein ( $P < 0.05$ ). The catheter infection rate of internal jugular vein was significantly different from that of femoral vein and subclavian vein, and the infection rate of subclavian vein and femoral vein was statistically different ( $P < 0.05$ ). Totally 63 strains of pathogens were isolated, in which 35 (55.6%) were Gram-positive bacteria and 26 (41.3%) were Gram-negative bacteria. Gram-positive bacteria were highly resistant to commonly-used antibiotics, but sensitive to Linezolid and Van-

收稿日期: 2015-09-11

[通信作者] 梅小平, Tel: 13890786999

comycin; while Gram-negative bacteria were highly resistant to commonly-used antibiotics, and their resistance to Amikacin, Cefoperazone / Sulbactam, Aztreonam and Imipenem was low. There were correlations of CRBSI with the patient's age, prophylactic use of antibiotics, indwelling catheter time, catheter site, diabetes and APACHE II score ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Patients with hematological malignancies have high rate of CRBSI. The main pathogens are Gram-positive bacteria. Combined with susceptibility test results, doctors need to choose antimicrobial drugs rationally to reduce drug-resistant strains and assess CRBSI risk so as to effectively prevent the occurrence of CRBSI.

**Keywords:** hematologic malignancy; central venous catheter-related blood stream infection; risk factor

恶性血液病(hematological malignancies, HM)包括白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤及骨髓增生异常综合征<sup>[1]</sup>。由于疾病本身特点和反复使用化疗、放疗、激素治疗及免疫抑制剂治疗,机体免疫力低下,长期静脉化疗及放疗,导致血管壁硬化、狭窄和弹性差,给患者治疗带来许多困难,为减少因频繁静脉穿刺等给患者带来的痛苦,临床上常常采用血管内置导管技术治疗,但同时,也增加了病原菌侵袭机会,增加了患者发生导管相关血流感染(catheter-related bloodstream infections, CRBSI)风险,其引发的感染越来越受到医护人员的重视<sup>[2]</sup>。本调查以 756 例留置中心静脉导管的恶性血液病患者为研究对象,对导管血流感染、病原菌分布、耐药性及危险因素进行分析,现将调查结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析医院 2011 年 1 月 -2015 年 1 月 756 例留置中心静脉导管患者临床资料。其中,男 356 例,女 400 例;年龄 18 ~ 81 岁,中位 41.5 岁。共置入中心静脉导管 756 根,其中颈内静脉置管 386 例、锁骨下静脉置管 223 例、股静脉置管 97 例,股动脉 50 例;留置时间 4 ~ 45 d,平均(11.2 ± 8.8)d;发生 CRBSI 73 例;中心静脉导管插管总日数为 9 089 d。

### 1.2 导管相关性血流感染(CRBSI)的临床诊断

CRBSI 是指血管内置管所产生的感染,在患者应用中心静脉导管后 48 h 内出现,且有实验室检查报告确诊血流感染(BSI)或出现脓毒血症<sup>[3]</sup>,并符合下列情况之一即可诊断 CRBSI:①穿刺部位有脓液排出或有弥散性红斑,蜂窝组织炎表现;②沿导管皮下走行部位出现疼痛性弥漫性红斑并除外理化因素所致;③发热或者有寒颤,局部有压痛,无其他原因可解释;④病原菌培养:导管尖端 5 cm 送检,细菌数 ≥ 15 cfu/ 平板为阳性,穿刺部位血培养,细菌数 ≥

100 cfu/ml 或细菌数相当于对侧同时取血培养的 4 ~ 10 倍,或对侧培养出同种细菌,中心静脉导管血培养阳性比外周血早 2 h。同时符合 2001 年中华人民共和国卫生部颁布的《医院感染诊断标准(试行)》诊断标准<sup>[4]</sup>。CLABSI 发病率 = CLABSI 病例数 / 中心静脉导管插管总日数 × 1000‰。

### 1.3 置管方法

所有患者均选择颈内静脉、锁骨下静脉等穿刺进行 CVC (选择美国巴德公司生产的三向瓣膜式 CVC 导管,导管型号为 4Rr)。排除标准:年龄 < 18 岁,置管前存在发热等感染表现,所有患者或家属签署知情同意书,所有操作在手术室进行,采取局部麻醉,以颈内静脉或者股静脉等作为入路。

### 1.4 调查方式

依据相关管理规范和临床具体情况,制定统一调查表,将上述患者基本信息及临床相关资料,包括年龄、导管留置时间、部位、APACHE II、抗生素使用情况、致病菌等逐一登记。送检标本为全血、导管血和动静脉置管前段标本。

### 1.5 菌株分离、鉴定及药敏检测

菌株分离、鉴定及药敏检测出的菌株按全国临床检验操作规程<sup>[5]</sup>进行分离,鉴定用法国 BioMerieux 公司的 VITEK32 全自动分析仪进行。药物敏感实验采用 K-B 纸片扩散法,药敏纸片由杭州天和微生物试剂有限公司提供,所有药敏试验结果均按美国 CLSI2010 年版标准判定<sup>[6]</sup>。

### 1.6 质控菌株

大肠埃希菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)、肺炎链球菌(ATCC49619)。超广谱 β - 内酰胺酶(ESBLs)试验检测质控菌株为肺炎克雷伯菌 ATCC700603。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,计量资料用方差分析,计数资料用  $\chi^2$  检验,对发生感染的

相关因素进行单因素分析。

## 2 结果

### 2.1 CLABSI 发病率

756 例住院患者发生 CLABSI 73 例,中心静脉导管插管总日数为 9 089 d,CLABSI 发病率为 8.0‰。

### 2.2 CLABSI 部位分布及构成比

756 例患者进行置管,发生 CRBSI 73 例,感染率为 9.6%,股静脉置管感染率最高(38.4%),股动脉与锁骨下静脉、颈内静脉、股静脉置管感染率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );颈内静脉与股静脉、锁骨下静脉置管感染率比较,锁骨下静脉与股静脉置管感染率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。不同置管部位 CRBSI 比较见表 1。

### 2.3 CLABSI 病原菌分布及构成比

临床送检标本 219 例,剔除同一患者的重复菌株,获得临床分离病原体 63 株,其中革兰阳性菌 35 株

(55.6%),革兰阴性菌 26 株(41.3%),真菌 2 株(3.1%),CLABSI 病原菌分布及构成比用%表示,结果见表 2。

### 2.4 CLABSI G<sup>+</sup> 和 G<sup>-</sup> 菌对常用抗菌药物耐药率

革兰阳性细菌对常用抗菌药物耐药率均较高,但对利奈唑胺和万古霉素均敏感;革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药率均较高,对阿米卡星、

表 2 导管相关血流感染病原菌分布及构成比 %

病原菌	株数	构成比 %
G <sup>+</sup> 性菌	35	55.6
表皮葡萄菌	10	15.9
金黄色葡萄球菌	9	14.3
人葡萄球菌	4	6.3
溶血性葡萄球菌	8	12.8
肠球菌	4	6.3
G <sup>-</sup> 性菌	26	41.3
大肠埃希菌	5	7.9
肺炎克雷伯菌	3	4.7
鲍曼不动杆菌	8	12.8
铜绿假单胞菌	6	9.5
阴沟肠菌	4	6.3
真菌	2	3.1
白色假丝酵母菌	2	3.1
合计	63	100

表 1 导管相关血流感染部位分布构成比

感染部位	感染 / 例	构成比 %
颈内静脉	19	26.0
锁骨下静脉	24	32.9
股静脉	28	38.4
股动脉	2	2.7

表 3 导管相关血流感染主要革兰阳性菌对抗菌药物的耐药率

抗菌药物	肠球菌(n=4)		表皮葡萄球菌(n=10)		金黄色葡萄球菌(n=9)		溶血性葡萄球菌(n=8)	
	株数	耐药率 %	株数	耐药率 %	株数	耐药率 %	株数	耐药率 %
利奈唑胺	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
阿米卡星	3	75.0	9	90.0	9	100.0	8	100.0
头孢哌酮/舒巴坦	3	75.0	10	100.0	9	100.0	7	87.5
苯唑西林	3	75.0	6	60.0	6	66.7	5	62.5
青霉素	3	75.0	4	40.0	6	66.7	5	62.5
万古霉素	0	0.0	0	0.00	0	0.0	0	0.0
左氧氟沙星	4	100.0	9	90.0	9	100.0	7	87.5

表 4 导管相关血流感染主要革兰阴性菌对抗菌药物的耐药率

抗菌药物	铜绿假单胞菌(n=6)		鲍曼不动杆菌(n=8)		大肠埃希菌(n=5)		肺炎克雷伯菌(n=3)		阴沟肠菌(n=4)	
	株数	耐药率 %	株数	耐药率 %	株数	耐药率 %	株数	耐药率 %	株数	耐药率 %
阿米卡星	1	16.7	0	0.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
氨曲南	1	16.7	1	12.5	1	20.0	0	0.0	0	0.0
哌拉西林	1	16.7	6	75.0	4	80.0	1	33.3	2	50.0
头孢噻肟	3	50.0	4	50.0	4	80.0	1	33.3	1	25.0
头孢哌酮/舒巴坦	1	16.7	2	25.0	1	20.0	1	33.3	1	25.0
亚胺培南	0	0.00	1	12.5	0	0.0	0	0.0	1	25.0
左氧氟沙星	4	66.7	4	50.0	3	60.0	1	33.3	1	25.0

头孢哌酮 / 舒巴坦、氨曲南及亚胺培南耐药性较低, 见表 3、4。

### 2.5 CLABSI 危险因素单因素分析

患者年龄、是否预防性使用抗菌药物、导管留置时间、部位、留置导管与否、APACHE II 积分、是否合并糖尿病及血白细胞水平与恶性血液病 CRBSI 发生呈相关性, 其相对应比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 5 导管相关血流感染危险因素单因素分析

危险因素	调查数 / 例	感染数 / 例	感染率 / %	$\chi^2$ 值	P 值
<b>年龄</b>					
≥60 岁	135	29	21.5	20.063	0.000
<60 岁	621	44	7.1		
<b>性别</b>					
男	356	35	9.8	0.020	0.903
女	400	38	9.5		
<b>置管时间</b>					
≥7 d	530	65	12.3	11.782	0.000
<7 d	226	8	3.5		
<b>置管部位</b>					
锁骨下静脉	223	24	10.8	39.152	0.000
颈内静脉	386	19	4.9		
股静脉	97	28	28.9		
股动脉	50	2	4.0		
<b>留置导管</b>					
是	156	25	16.0	7.227	0.007
否	600	48	8.0		
<b>APACHE II</b>					
≥17 分	216	36	16.7	17.037	0.000
<17 分	540	37	6.8		
<b>预防性用抗菌药</b>					
否	398	49	12.3	5.616	0.018
是	358	24	6.7		
<b>合并糖尿病</b>					
是	103	22	21.4	14.176	0.000
否	653	51	7.8		
<b>血白细胞</b>					
≥ $4 \times 10^9/L$	317	17	5.4	9.618	0.002
< $4 \times 10^9/L$	439	56	12.8		

## 3 讨论

中心静脉导管内置技术目前已成为恶性血液病

长期治疗手段之一, 广泛应用于输液、血流动力学监测、静脉营养等方面。然而作为一种有创诊疗手段, 随之而来的 CRBSI 发生率大幅增加, 成为目前具有潜在致命威胁的感染之一。据报道, CRBSI 的发生率为 7% ~ 10%<sup>[6]</sup>, 而恶性血液病的 CRBSI 的病死率为 20% ~ 60%<sup>[7]</sup>, 本调查结果与之相似。因此, 了解恶性血液病患者 CRBSI 病原菌分布, 才能及时针对性控制, 指导经验性抗菌药物治疗, 降低病死率。

本研究表明, 分离出 63 株病原菌中革兰阳性菌 35 株, 占 55.6%, 主要是表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和人葡萄球菌, 与国内王晓峰报道一致<sup>[8]</sup>。表皮葡萄球菌广泛存在于皮肤中, 能分泌黏液样多糖蛋白复合物, 有利于保护细菌生长, 对高浓度抗菌药物耐受, 清除困难。革兰阳性菌对多数抗菌药物耐药, 但对利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁均敏感。分离病原菌中, 革兰阴性菌 26 株占 41.3%, 主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌, 其对常用抗菌药物耐药率普遍较高, 对阿米卡星、头孢哌酮 / 舒巴坦、氨曲南及亚胺培南耐药性较低。另外, 真菌 2 株, 占 3.1%, 这可能与患者住院时间长、大剂量长期使用糖皮质激素、滥用广谱抗菌药物以及各种有创性操作等有关。

本资料分析显示, 股静脉置管感染率为 38.4%, 其感染率较其他部位置管感染率高, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。股静脉置管感染风险高于其他部位置管, 其原因可能是: ①股静脉在腹股沟区, 靠近尿道、肛门部, 易受尿液、粪便等污染, 另外股静脉血流缓慢, 易形成血栓, 有利于细菌侵入后生长, 因此, 股静脉置管发生感染的概率最高; ②颈部常被毛发覆盖, 汗液分泌旺盛, 发生感染的概率也较高。③锁骨下静脉感染率虽相对低于股静脉, 但感染风险位居次位, 因该部位置管易造成气胸及空气栓塞, 对置管技术要求较高, 长期留置可能引起锁骨下静脉狭窄及严重并发症, 股静脉血流速较慢, 需要尿激酶封管及和反复操作而增加了细菌经导管口侵入的机会。因此, 从减少感染和血栓并发症风险的角度来看, 中心静脉插管应尽可能避免选择股静脉, 对于锁骨下静脉与颈静脉, 目前尚无随机对照试验对并发症及发病率的比较, 需要做进一步的研究<sup>[9]</sup>。

本资料结果表明, 恶性血液病患者年龄、是否预防性使用抗菌药物、导管留置时间、部位、留置导管与否、APACHE II 积分、是否合并糖尿病及血白细胞水平与恶性血液病 CRBSI 发生存在相关性, 其相

对应比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。作者认为,患者导管留置时间越长,其发生 CRBSI 的概率越高,这是因为导管置入 24 ~ 48 h 即可出现导管内纤维蛋白沉积,随沉积的纤维蛋白逐渐增多,环导管内膜形成一层疏松的纤维蛋白鞘,纤维蛋白鞘是微生物良好的培养基,还可包裹病原体,保护病原体免受宿主细胞和抗菌药物破坏。穿刺部位的病原菌、治疗护理操作中受污染导管接头处的病原菌沿导管表面向体内迁移并完全生长起来约需 7 d 时间,7 d 内细菌尚未繁殖到一定数量,少量进入血液后被免疫系统及抗菌药物消灭,7 d 后当细菌繁殖到一定数量时释放入血引起菌血症及临床症状。随着 CVC 时间延长,导管表面可形成一层疏松的纤维蛋白鞘增多,皮肤穿刺部位的细菌可沿导管表面繁殖、迁移、黏附定植在导管上的条件更有利于病原菌繁殖,且不易受到宿主吞噬细胞及抗菌药物的作用;细菌生长繁殖进入血液,导致 CRBSI 的发病率增高,导管留置时间越长,发生 CRBSI 的风险越大。

本资料结果表明,恶性血液病患者 CRBSI 感染率与是否有糖尿病关系密切。这可能与患者对食物的摄入、消化、吸收和代谢受到影响,除了糖代谢减弱外,患者的脂肪和蛋白质代谢均会发生紊乱、营养状况差、抵抗力下降和抗体生成能力弱,加之患者长时间出现高血糖状态,高血糖是感染的独立危险因素之一<sup>[10-11]</sup>,其机制可能是在高血糖状态下,血浆渗透压升高,淋巴细胞分裂迟缓,中性粒细胞和单核-巨噬细胞系统功能受抑制,病原微生物的清除能力降低。同时高血糖可以引起机体免疫功能下降,如 NK 细胞活性和 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 数量下降,由于免疫功能失衡、脂肪酸缺乏、肺泡巨噬细胞中合成的溶菌酶减少,使之对细菌杀灭能力降低,从而诱发感染<sup>[10]</sup>。同时恶性血液病患者存在糖类、脂肪和蛋白质的过度消耗,从而出现低蛋白血症,导致机体营养状态进一步下降,进一步影响细胞因子合成,导致免疫功能下降更易并发 CRBSI 感染,这与 PARK C 等人报道相一致<sup>[12-13]</sup>。

本次调查研究也存在不足,首先,它是回顾性、单中心调查研究,可能会造成研究结论的局限性,不过 APACHE II 评分为把握总体病情提供了客观参照,部分补偿了某些重要因素,如血流动力学不稳定

等。其次,参照本次研究,在单因素分析中循环系统基础疾病、性别等在两组间也可能存在差异。最后,入住该我院的恶性血液病患者所占比例较高,并不能反映其他地区或整体情况,可能部分解释了本院的 CRBSI 病死率偏高的原因。

#### 参 考 文 献:

- [1] 杨大运, 齐战, 高少伟. 中心静脉导管相关性血流感染危险因素分析[J]. 中华医感染学杂志, 2013, 23(14): 3366-3368.
- [2] 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): 51-53.
- [3] 李美兰, 毛春节, 张莲莲. 导管相关性感染的发生及预防措施[J]. 中华医感染学杂志, 2014, 24(3): 660-663.
- [4] 中华人民共和国. 医院感染诊断标准 (试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [5] Clinical And Laboratory Standards Institute. Performance standards antimicrobial susceptibility testing; Twentieth informational supplement 2010 [S]. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
- [6] Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection:2009 update by the infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(1): 1-45.
- [7] Valles J, Ferrer R. Bloodstream infection in the ICU [J]. Infect Dis Clin North Am, 2009, 23(3): 557-569.
- [8] 王晓峰, 蔡福景, 孙庆丰, 等. 血管内导管相关性血流感染的病原菌分布及耐药分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(11): 2437-2439.
- [9] 杜渊, 杜浩昌, 李春庆, 等. 带涤纶套中心静脉长期导管在血液透析患者中的生存状况及影响因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(27): 3400-3402.
- [10] Dalrymple LS, Johansen KL, Chertow GM, et al. Infection-related hospitalizations in older patients with ESRD[J]. Am J kidney Dis, 2010, 56(3): 522-530.
- [11] Hennessey DB, Burke JP, Ni-dhonocho T, et al. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection follow a multi-institutional study[J]. Ann Surg, 2010, 252(2): 325-329.
- [12] Park C, Hsu C, Neelakanta G, et al. Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with surgical site infection after liver transplantation[J]. Transplantation, 2009, 87(7): 1031-1036.
- [13] 周薇, 何佩仪, 刘丽兰, 等. 集束化管理方案预防 PICC 导管相关性血流感染的效果分析[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(17): 2963-2966.

(王荣兵 编辑)