

普外科重症监护病房革兰阴性菌血流感染病原学及死亡危险因素分析*

王遯宇¹ 罗茜² 李用国¹ 袁喆¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院感染科·重庆市传染病寄生虫病学重点实验室, 重庆 400016; 2. 重庆市第五人民医院感染科, 重庆 400062)

【摘要】 目的 探讨普外科重症监护病房(SICU)革兰阴性菌血流感染的病原学及死亡危险因素。方法 回顾性分析重庆医科大学附属第一医院 2016 年 1 月—2020 年 12 月 SICU 革兰阴性菌血流感染病例 122 例, 双纸片协同试验确认超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)的产生, 改良 Hodge 试验确认碳青霉烯类耐药; 二元 Logistic 回归分析寻找影响患者死亡的独立危险因素。SPSS 22.0 统计软件统计数据。结果 SICU 革兰阴性菌血流感染的多重耐药(MDR)发生率、感染性休克患病率及患者死亡率均较高。腹部及肺部为继发性血流感染的主要来源。纳入患者几乎均符合脓毒症诊断标准, 感染性休克发生率为 81.8%, 肝胆外科及胃肠外科转入患者是 SICU 革兰阴性菌血流感染的主要来源。大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌是主要的临床分离菌及多重耐药菌(MDRO)。其中大肠埃希菌对阿米卡星、替加环素、 β 内酰胺/ β 内酰胺酶抑制剂和碳青霉烯类药物以外的抗菌药物均表现较高耐药率; 而肺炎克雷伯菌对常见抗菌药物均表现较高耐药率, 仅替加环素和米诺环素敏感。感染性休克、凝血酶原活动度和高血压是影响患者死亡的独立危险因素。结论 SICU 革兰阴性菌血流感染人群易患 MDRO 感染及感染性休克且死亡率高, 应充分认识其严重性。积极控制感染源、识别危险因素、重点监测和应对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌及其耐药形式并合理优化抗菌药物的使用尤为重要。

【关键词】 重症监护病房; 革兰阴性菌; 血流感染; 病原学; 危险因素

【中图分类号】 R446.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.10.015

Microbiology and risk factors for death of Gram-negative bacterial bloodstream infections in a general surgery intensive care unit

WANG Aoyu¹, LUO Qian², LI Yongguo¹, YUAN Zhe¹

(1. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Infectious Diseases, Chongqing 400016, China;

2. Department of Infectious Diseases, The Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400062, China)

【Abstract】 **Objective** By analyzing the microbiology and risk factors for death of Gram-negative bacterial bloodstream infections (BSIs) in the general surgical intensive care unit (SICU), we provided a reference for the rational treatment of BSIs in this population. **Methods** Retrospective analysis of 122 cases of Gram-negative bacterial BSIs in SICU from January 2016 to December 2020 in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. Double-Disk Synergy Test confirmed the production of Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs). Modified Hodge Test confirmed carbapenem resistance. Binary logistic regression analysis was performed to find the risk factors affecting patient Death. All statistical analyses were done using SPSS 22.0. **Results** High rates of multi-drug resistance (MDR), septic shock, and mortality are manifested in the SICU population. The abdomen and lungs are the primary sources of secondary BSIs. Septic shock, prothrombin activity, and hypertension are independent risk factors for patient Death. Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae are the primary clinical isolates and multi-drug resistant organisms (MDRO). Escherichia coli showed high resistance rates to antibacterial drugs other than amikacin, tigecycline, β -lactam/ β -lactamase inhibitors, and

基金项目: 重庆市自然科学基金项目(CSTC2009BB5061); 重庆市人事部科研基金项目(09958013)

通讯作者: 袁喆, 主任医师、硕士生导师, E-mail: yuanzhe-1030@163.com

引用本文: 王遯宇, 罗茜, 李用国, 等. 普外科重症监护病房革兰阴性菌血流感染病原学及死亡危险因素分析[J]. 西部医学, 2024, 36(10): 1491-1496. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.10.015

carbapenems. In contrast, *Klebsiella pneumoniae* showed high resistance rates to common antibacterial drugs, with only tigecycline and minocycline being sensitive. **Conclusion** Patients with Gram-negative bacterial BSIs in the SICU are vulnerable to MDRO infections and septic shock with high mortality, the seriousness of which should be fully recognized. Active control of the source of infection, identification of risk factors, focused surveillance and response to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and their resistant forms, and rational optimization of antimicrobial drug use are significant.

【Key words】 Intensive care unit; Gram-negative bacteria; Bloodstream infection; Microbiology; Risk factors

在重症监护病房(Intensive care unit, ICU),由于侵入性设备、患者病情危重及并发症等因素,血流感染不仅常见且与高死亡率及远期不良预后相关^[1-2]。流行病学研究^[3]表明,ICU 血流感染的死亡率可达 35%~50%。其中多重耐药革兰阴性菌(MDRGNB)在危重患者血流感染中的高检出率及导致的死亡率增加得到了强调^[4]。革兰阴性菌及其耐药株的血流感染是重症感染中值得重点关注的部分之一。

既往国内外的研究已对 ICU 血流感染的情况作了一些探讨。其中有研究^[5]强调了外科脓毒症较内科脓毒症更高的住院时间及死亡率。但近年来,仅少量胸心外科及经神外科 ICU 的研究报道了外科 ICU 血流感染的情况,而其病原学及临床特征与既往研究^[6-8]存在一定差异。普外科重症监护病房(Surgical Intensive Care Unit, SICU)涉及胃肠、肝胆等多个学科,作为外科危重患者血流感染的组成部分,其血流感染的病原学及临床特征却罕有报道。本研究探讨 SICU 人群革兰阴性菌血流感染的病原学分布及耐药情况,并据此对抗感染治疗提供一些依据,并在描述人群临床特征的基础上寻找影响该类患者死亡的独立危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日在重庆医科大学附属第一医院 SICU 住院的患者行回顾性分析,利用病历系统收集临床和微生物学资料,最终有 122 例患者被纳入本研究。血流感染临床诊断标准参考卫生部 2001 年颁布的《医院感染诊断标准(试行)》^[9]:体温 $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$,且(或)合并下列情况之一:①有明显感染灶或迁徙病灶。②无明显感染灶但有全身感染中毒症状。③有皮疹或出血点或肝脾大或中性粒细胞增多伴核左移而无其他可解释原因。④收缩压 $<90\text{ mmHg}$ 或较原收缩压下降超过 40 mmHg 。纳入标准:血培养为革兰阴性菌且满足上述“血流感染临床诊断标准”的患者。排除标准:①剔除重复的分离菌株。②同一患者多次发作的血流感染仅统计首次的临床和微生物学资料。本研究获得重庆医科大学生物医学伦理委员会批准。

且伦理委员会免除了参与者提供书面知情同意的需要。

1.2 菌株鉴定及药敏试验 VITEK2 compact 全自动药敏检测系统进行细菌鉴定、常规药敏检测及 MIC 值测定。《CLSI 2014 标准》判断耐药、中介和敏感^[10]。K-B 法确认对 β 内酰胺类抗菌药物敏感的菌株。双纸片协同试验确认超广谱 β -内酰胺酶(Extended spectrum β -lactamases, ESBLs)的产生。改良 Hodge 试验确认碳青霉烯类耐药。抗菌药物纸片均购自英国 OXOID 公司。MH 药敏平皿购自郑州安图生物技术公司。

1.3 其他相关标准 原发性血流感染定义为不能从其他部位找到阳性血培养来源的血流感染。继发性血流感染定义为已经存在明确的细菌感染病灶(包括动静脉导管),然后才出现由相同致病菌引起的血流感染;对继发性血流感染原发感染灶的评估采用《医院感染诊断标准(试行)》^[9]。多微生物血流感染是指在 3 d 内从同一血样本或同一患者不同血标本中分离出两种或多种致病菌株。对 3 类或 3 类以上(每类中的 1 种或 1 种以上)抗菌药物不敏感判定为多重耐药菌(Multidrug-resistant organism, MDRO)^[11]。脓毒症及感染性休克根据脓毒症生存运动 2021 标准诊断^[12]。

1.4 统计学分析 所有统计分析均使用 SPSS 22.0。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)(正态分布资料)或中位数+四分位数间距[M(IQR)](偏态分布资料)来表示。计数资料用例数(n)及率[%]表示。计量资料的假设检验采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。计数资料的假设检验采用 Pearson 卡方检验或 Fisher 确切概率法。二元 Logistic 回归分析(向前法 LR)确定影响患者死亡的独立危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 纳入人群的平均患病年龄为 64 ± 13 岁。合并症以肿瘤(32.7%, 40/122)和高血压(30.0%, 37/122)为主。继发性血流感染占比 28.6%(35/122),其原发感染灶主要为腹部(腹腔+胆道)(45.7%, 16/35)及肺部(25.7%, 9/35)。患者几乎均

符合脓毒症诊断标准(99%, 121/122), 感染性休克发生率为 81.8%(100/122), 死亡率为 58.1%(71/122)。见表 1。

表 1 SICU 革兰阴性菌血流感染患者的临床特征 $[n(\times 10^{-2})]$

Table 1 Clinical characteristics of 122 patients with bloodstream infections in the general surgery intensive care unit

项目	数据
男性	78(63.9)
SOFA 评分[M(IQR)]	10(6)
慢性疾病	
实体肿瘤	40(32.7)
高血压	37(30.0)
糖尿病	20(16.3)
冠心病	11(9.0)
肝硬化	8(6.5)
慢性阻塞性肺疾病	2(1.6)
慢性肾衰竭	2(1.6)
管道	
气管插管	64(52.4)
深静脉导管	110(90.1)
导尿管	119(97.5)
继发性血流感染	35(28.6)
原发感染灶	
腹腔	12(34.2)
肺部	9(25.7)
深静脉导管	7(20.0)
胆道	4(11.4)
尿路	3(8.5)
脓毒症	121(99.0)
感染性休克	100(81.8)
死亡	71(58.1)

2.2 科室分布 肝胆外科及胃肠外科的转入患者是本中心 SICU 革兰阴性菌血流感染的主要来源, 分别占纳入患者的 55.7%(68/122)、28.6%(35/122)。余血管外科 4.0%(5/122), 泌尿外科 4.0%(5/122), 其他 7.3%(9/122)。

2.3 菌株分布 122 例纳入患者的血培养共得到 135 株临床分离株, 其中厌氧菌株占 6.6%(9/135)。大肠埃希菌(40.7%, 55/135)和肺炎克雷伯菌(18.5%, 25/135)为该类患者革兰阴性菌血流感染最常见的病原菌。见表 2。

有药敏记录的菌株共计 103 株(从 135 株中排除 32 例无记录菌株)。MDRO 占 40.7%(42/103), 其中产 ESBLs 菌株及碳青霉烯类耐药菌株分别占 19.4%(20/103)、21.3%(22/103)。产 ESBLs 大肠埃希菌(16.5%, 17/103)、耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(9.7%, 10/103)及耐碳青霉烯大肠埃希菌(4.8%, 5/103)最为常见。

2.4 耐药性 就大肠埃希菌而言, 未发现对阿米卡星和替加环素耐药的菌株, 其对氨苄西林耐药极高

表 2 SICU 血流感染的病原学分布 $[n(\times 10^{-3})]$

Table 2 Pathogenic distribution of Gram-negative bacterial bloodstream infections in the general surgery intensive care unit

病原菌	总计 (n=135)	原发性血流感染 (n=101)	继发性血流感染 (n=34)
非厌氧革兰阴性菌			
大肠埃希菌	55(40.7)	41(40.5)	14(51.8)
肺炎克雷伯菌	25(18.5)	14(13.8)	11(22.2)
铜绿假单胞菌	11(8.1)	9(8.9)	2(3.7)
阴沟肠杆菌	10(7.4)	8(7.9)	2(3.7)
鲍曼不动杆菌	6(4.4)	3(2.9)	3(11.1)
其它	19(14.0)	17(16.8)	2(7.4)
厌氧革兰阴性菌	9(6.6)	9(8.9)	0(0.0)

(83.7%); 对头孢唑林、头孢曲松、氨曲南、环丙沙星和左氧氟沙星耐药率较高($>50\%$); 对头孢哌酮/舒巴坦(18.6%)、哌拉西林/他唑巴坦(13.9%)、厄他培南(11.6%)、美罗培南(9.3%)及亚胺培南(9.3%)耐药率较低。相较于大肠埃希菌, 肺炎克雷伯菌对头孢哌酮/舒巴坦(42.8%)、哌拉西林/他唑巴坦(42.8%)、厄他培南(47.6%)、美罗培南(42.8%)和亚胺培南(38.0%)均表现出较高耐药率。此外, 分离出的肺炎克雷伯菌不仅均对氨苄西林耐药(100%), 对表中其它 β 内酰胺类、氟喹诺酮类及氨基糖苷类抗生素的耐药率也较高。然而, 未发现对替加环素耐药的肺炎克雷伯菌菌株; 此外, 其对米诺环素耐药率也较低(9.5%)。见表 3。

表 3 SICU 革兰阴性菌血流感染常见病原菌的耐药性 $[n(\times 10^{-2})]$

Table 3 Antimicrobial resistance of common pathogens of Gram-negative bacterial bloodstream infections in the general surgery intensive care unit

抗菌药物	大肠埃希菌(n=43)		肺炎克雷伯菌(n=21)	
	R	S	R	S
氨苄西林	36(83.7)	5(11.9)	21(100.0)	0(0.0)
头孢唑林	26(60.4)	9(20.9)	11(52.4)	7(33.3)
头孢他啶	16(37.2)	25(58.1)	11(52.4)	10(47.6)
头孢曲松	24(55.8)	19(44.1)	11(52.4)	10(47.6)
头孢吡肟	13(30.2)	30(69.7)	9(42.8)	12(57.1)
头孢西丁	10(23.3)	31(72.1)	11(52.4)	10(47.6)
氨曲南	22(51.2)	21(48.8)	9(42.8)	12(57.1)
哌拉西林/他唑巴坦	6(14.0)	35(81.4)	9(42.8)	12(57.1)
头孢哌酮/舒巴坦	8(18.6)	29(67.4)	9(42.8)	10(47.6)
阿米卡星	0(0.0)	43(100.0)	8(38.1)	13(61.9)
环丙沙星	23(53.5)	16(37.2)	8(38.1)	11(52.4)
左氧氟沙星	23(53.5)	15(34.9)	8(38.1)	13(61.9)
厄他培南	5(11.6)	36(83.7)	10(47.6)	11(52.4)
亚胺培南	4(9.3)	39(90.7)	8(38.1)	11(52.4)
美罗培南	4(9.3)	38(88.4)	9(42.8)	12(57.1)
米诺环素	15(34.8)	23(53.5)	2(9.5)	16(76.1)
替加环素	0(0.0)	43(100.0)	0(0.0)	21(100.0)
复方新诺明	19(44.2)	24(55.8)	3(14.2)	18(85.7)

2.5 影响患者死亡的危险因素 单因素分析显示年

龄、SOFA 评分、高血压、气管插管、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原活动度以及感染性休克对患者病死率的影响有统计学意义($P < 0.05$) (见表 4)。将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入二元 Logistic 回归分析,同时强制多重耐药(MDR)因素进入回归,结果显示,感染性休克、高血压以及凝血酶原活动度(Prothrombin Activity, PTA)为患者死亡的独立危险因素,见表 5。

表 4 SICU 阴性菌血流感染患者死亡的单因素分析 [$\bar{x} \pm s, n(\times 10^{-2})$]
Table 4 Univariate analysis of patient deaths with Gram-negative bacterial bloodstream infections in the general surgery intensive care unit

因素	存活($n=49$)	死亡($n=73$)	P
年龄	61±13	66±12	0.046
性别(男)	30(61.2)	48(65.8)	0.188
SOFA 评分[M(IQR)]	7(4.0)	10(4.0)	0.002
肿瘤	14(28.6)	26(35.6)	0.208
高血压	11(22.4)	26(35.6)	0.043
糖尿病	9(18.4)	11(15.1)	0.805
冠心病	4(8.2)	7(9.6)	1.000
肝硬化	4(8.2)	4(5.5)	0.718
慢性阻塞性肺疾病	1(2.0)	1(1.4)	1.000
慢性肾脏病	1(2.0)	1(1.4)	1.000
气管插管	19(38.8)	45(61.6)	0.001
深静脉置管	45(91.8)	65(89.0)	0.521
导尿管	5(10.2)	69(94.5)	0.570
白细胞总数($\times 10^9/L$)[M(IQR)]	14.07(10.46)	11.84(10.30)	0.057
中性粒细胞百分比($\times 10^{-2}$)[M(IQR)]	91.2(5.70)	91.05(9.35)	0.755
血小板($\times 10^9/L$)[M(IQR)]	102(70.00)	116(124.00)	0.934
降钙素原($\mu g/L$)[M(IQR)]	20.27(58.53)	16.63(47.17)	0.765
凝血酶原时间(s)[M(IQR)]	16.55(4.25)	18.95(4.28)	<0.001
部分凝血活酶时间(s)[M(IQR)]	42.70(15.53)	47.90(16.90)	0.014
凝血酶原活动度($\times 10^{-2}$)	64.91±19.07	51.98±17.27	<0.001
纤维蛋白原(g/L)	4.01±1.50	3.74±1.81	0.406
D-二聚体(mg/L)[M(IQR)]	9.47(10.62)	10.17(17.93)	0.108
纤维蛋白原降解产物(mg/L)[M(IQR)]	19.05(29.67)	22.45(31.17)	0.346
脓毒症	45(91.8)	64(87.7)	0.418
感染性休克	36(73.5)	64(87.7)	0.001
多重耐药	7(34.7)	25(34.2)	0.097

表 5 SICU 革兰阴性菌血流感染患者死亡的多因素 Logistic 回归分析
Table 5 Binary logistic regression analysis of patient deaths with Gram-negative bacterial bloodstream infections in the general surgery intensive care unit

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
高血压	1.383	0.614	5.074	0.024	3.988	1.197~13.286
凝血酶原活动度	-0.029	0.014	3.985	0.046	0.971	0.944~0.999
感染性休克	2.108	0.857	6.055	0.014	8.233	1.536~44.134

3 讨论

本研究结果表明, SICU 血流感染常见于合并高血压及肿瘤的老年患者。患病人群主要为胃肠外科及肝胆外科来源。腹部(45.7%)及肺部(25.7%)是

继发性血流感染的主要来源,这有别于某国际研究队列研究^[4]中,导管相关(21%)和肺部(21%)为继发性血流感染的主要来源而腹部(12%)次之的分布。对该类患者,腹腔感染和肺部感染的防治可能是控制继发性血流感染的重点。此外,本研究中,患者死亡率为 58.1%,略高于我国部分地区综合 ICU 报道的 33.8%~44.6% 的死亡率,高于国际研究^[3-4,13-14]中 36% 的死亡率。纳入患者中几乎均患有脓毒症,感染性休克占比 81.8%。

本研究通过多因素 Logistic 回归分析,发现感染性休克($OR = 8.233, 95\% CI: 1.536 \sim 44.134$)为患者死亡的独立危险因素。对该类患者恰当的脓毒症管理及感染性休克防治可能具有重要意义。对于脓毒症的早期筛查,可考虑在临床评估时联合使用全身荧光反应综合征和快速序贯器官衰竭评分;对于已经发生脓毒症的患者,脓毒症生存运动强调了尽早经验性使用广谱抗生素及感染源控制的重要性。其中对于持续低血压考虑为感染性休克的患者,应迅速通过液体复苏恢复组织灌流并积极评估血流动力学状态和液体反应性^[12,15]。此外,高血压和 PTA 也是影响患者死亡的独立危险因素。PTA 由凝血酶原时间(PT)计算而来,可以反映凝血因子的活性。脓症患者由于凝血级联反应不受控制的激活常导致弥散性血管内凝血(Disseminated intravascular coagulation, DIC)。其中,血小板(PLT)计数下降和 PT 延长与脓毒症死亡率增加相关^[16-17]。虽然 PTA 的保护作用($OR = 0.971, 95\% CI: 0.944 \sim 0.999$)尚少文献报道,但对于 PTA 异常的患者,同时注意对 PT 和 PLT 的关注,并进行 DIC 的早期评估可能是有益的。遗憾的是,关于高血压与血流感染的相关性未见确切报道。

病原学方面,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌是导致 SICU 血流感染最常见的病原菌,这与部分 ICU 的报道^[18-19]有所区别,而与部分腹腔内感染中报道的大肠埃希菌和肺炎克雷伯的优势菌基本一致^[20-21]。这可能与感染部位及患者来源相关。无论药敏结果是否可获得,在该人群血流感染的诊治中,对于阴性菌部分,重点针对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌及其耐药形式是恰当的。

头孢菌素类、头霉素类以及氟喹诺酮类抗菌药物是革兰阴性菌感染的常见选择。本研究中大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对表 3 中所示三代头孢菌素、头霉素类以及氟喹诺酮类抗菌药物的耐药率明显高于全国细菌耐药监测网(CHINET)2021 报告^[22]的耐药率。在该类患者血流感染中,经验性使用这些药物的疗效可能有限,应结合药敏谨慎选用。

产 ESBLs 是肠杆菌科细菌最重要的耐药机制,在大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌中最为常见,并且在国内外多地区的检出率均呈上升趋势^[23]。本研究中,产 ESBLs 菌株占比 19.4%,以大肠埃希菌为主,与前述国内外报道的总体情况相一致。有研究^[24]指出,病情、住院天数、有创操作、血管内装置、全肠外营养、胃或空肠造口术、营养不良、抗生素暴露等为产 ESBLs 的危险因素,纳入患者无疑是产 ESBLs 的高风险人群。在轻中度或低风险来源的产 ESBLs 细菌的血流感染中, β 内酰胺类/ β 内酰胺酶抑制剂(BL/BLIs)是经验性用药的常见选择^[25-27]。在本研究中,大肠埃希菌对头孢哌酮/舒巴坦及哌拉西林/他唑巴坦耐药率分别为 18.6%、13.9%,高于 CHINET 2021 报告的 6.2%、4.6%,但总体较低;而肺炎克雷伯菌对头孢哌酮/舒巴坦及哌拉西林/他唑巴坦耐药率均为 42.8%,不仅高于报告的 26.6%、25.2%,而且总体较高。这两种药物的经验性用药在大肠埃希菌导致的血流感染中可能是有效的,但在肺炎克雷伯菌导致血流感染中治疗失败的风险较高。

对于产 ESBLs 肠杆菌科细菌的重度感染,碳青霉烯类药物是首选药物。这是由于碳青霉烯类抗生素对 ESBLs 高度稳定,不仅在不同的身体组织中高浓度分布而且缺乏细菌接种量效应^[28]。不过碳青霉烯类药物的使用与其耐药性之间的联系已在各种研究中得到证实,经验性使用应十分慎重^[29]。本研究中,大肠埃希菌对美罗培南、亚胺培南及厄他培南的耐药率分别为 9.3%、9.3%及 11.6%,高于 CHINET 2021 报道^[22]的 2%、1.8%及 1.9%,但总体较低;而肺炎克雷伯菌对上述药物的耐药率分别为 42.8%、38.0%及 47.6%,不仅高于 CHINET 2021 报道^[22]的 21.9%、20.8%及 19.2%,而且总体较高。这意味着因肺炎克雷伯菌导致经验性治疗失败的风险较高。

全球耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(Carbapenem resistant Enterobacteriaceae, CRE)感染的形势严重,给抗感染治疗带来了巨大挑战,高毒性率(氨基糖苷类/粘菌素)、次优药代动力学(氨基糖苷类/粘菌素/替加环素)和已知耐药性的碳青霉烯类的药物组合是目前常见的治疗选择^[30]。本研究中,大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对替加环素的耐药率均为 0,可作为 β -内酰胺类药物无效或不能耐受时的替代方案,但因其血药浓度较低需注意联合用药^[31]。此外,大肠埃希菌对阿米卡星的耐药率分别为 0,可作为严重感染的联合方案之一,但因其固有的肾毒性作用^[32],应用于常并发急性肾损伤的血流感染患者应当尤为谨慎。

值得注意的是,本研究中,肺炎克雷伯菌对替加

环素及米诺环素以外的抗菌药物均表现不同程度的高耐药率,这与国内外报道^[22,33]的肺炎克雷伯菌严峻的耐药趋势相一致。重点加强对肺炎克雷伯菌感染及其耐药危险人群的监测、开展耐药表型及基因检测以及更加合理有效的抗菌药物使用管理等较为关键。

4 总结

SICU 革兰阴性菌血流感染患者易患 MDRO 感染及感染性休克且死亡率较高。防治腹部及肺部感染、恰当管理脓毒症及脓毒性休克以及关注凝血障碍对该类患者可能具有积极意义。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌及其耐药形式的防控应作为该类患者血流感染诊治的重点,同时注意建立耐药表型及耐药基因数据库,合理管控半合成四环素类、BL/BLIs、碳青霉烯类、阿米卡星等药物的使用。

【参考文献】

- [1] VINCENT J L, RELLO J, MARSHALL J, *et al.* International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units[J]. *Jama*, 2009,302(21):2323-2329.
- [2] MCNAMARA J F, RIGHI E, WRIGHT H, *et al.* Long-term morbidity and mortality following bloodstream infection; A systematic literature review[J]. *J Infect*, 2018,77(1):1-8.
- [3] XIE J, LI S, XUE M, *et al.* Early-and Late-Onset Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit; A Retrospective 5-Year Study of Patients at a University Hospital in China[J]. *J Infect Dis*, 2020,221(Suppl 2):184-192.
- [4] TABAH A, KOULENTI D, LAUPLAND K, *et al.* Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units; the EURO-BACT International Cohort Study[J]. *Intensive Care Med*, 2012,38(12):1930-1945.
- [5] REILLY A, ALI A B, SKALLY M, *et al.* Sepsis in surgical inpatients; under-recognised but with significant consequences [J]. *Ir J Med Sci*, 2021,190(2):763-769.
- [6] ABOUD C S, DE SOUZA E E, ZANDONADI E C, *et al.* Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae on a cardiac surgery intensive care unit; successful measures for infection control [J]. *J Hosp Infect*, 2016,94(1):60-64.
- [7] SAHU M K, SIDDHARTH B, CHOUDHURY A, *et al.* Incidence, microbiological profile of nosocomial infections, and antibiotic resistance patterns in a high volume Cardiac Surgical Intensive Care Unit [J]. *Ann Card Anaesth*, 2016,19(2):281-287.
- [8] CASSIR N, DE LA ROSA S, MELOT A, *et al.* Risk factors for surgical site infections after neurosurgery: A focus on the post-operative period [J]. *Am J Infect Control*, 2015, 43 (12):1288-1291.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[S]. *中华医学杂志*, 2001, (5):61-67.
- [10] FRANKLIN R, MATTHEW A B, KAREN B, *et al.* Perform-

- ance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth international supplement[S]. 2014, M100-S24.
- [11] MAGIORAKOS A P, SRINIVASAN A, CAREY R B, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria; an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(3):268-281.
- [12] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [13] WANG Y C, SHIH S M, CHEN Y T, *et al.* Clinical and economic impact of intensive care unit-acquired bloodstream infections in Taiwan: a nationwide population-based retrospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(11): e037484.
- [14] WU H N, YUAN E Y, LI W B, *et al.* Microbiological and Clinical Characteristics of Bloodstream Infections in General Intensive Care Unit: A Retrospective Study[J]. *Front Med (Lanshan)*, 2022, 9:876207.
- [15] FONT M D, THYAGARAJAN B, KHANNA A K. Sepsis and Septic Shock-Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(4):573-585.
- [16] IBA T, LEVY J H, WARKENTIN T E, *et al.* Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(11): 1989-1994.
- [17] SCHUPP T, WEIDNER K, RUSNAK J, *et al.* Diagnostic and Prognostic Significance of the Prothrombin Time/International Normalized Ratio in Sepsis and Septic Shock[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2022, 28:10760296221137893.
- [18] WALASZEK M, RÓŻAŃSKA A, BULANDA M, *et al.* Alarming results of nosocomial bloodstream infections surveillance in Polish intensive care units[J]. *Przegl Epidemiol*, 2018, 72(1): 33-44.
- [19] VALLÉS J, PALOMAR M, ALVÁREZ-LERMA F, *et al.* Evolution over a 15-year period of clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with community-acquired bacteremia[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(1):76-83.
- [20] HOLMES C L, ANDERSON M T, MOBLEY H L T, *et al.* Pathogenesis of Gram-Negative Bacteremia[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2021, 34(2):e00234-20.
- [21] ZHAO C, LIU S, BAI X, *et al.* A Retrospective Study on Bile Culture and Antibiotic Susceptibility Patterns of Patients with Biliary Tract Infections[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:9255444.
- [22] 全国细菌耐药监测网. CHINET 2021 年全年细菌耐药监测结果 [EB/OL]. [2022-02-11]. <http://www.chinets.com/Document>.
- [23] CHONG Y, SHIMODA S, SHIMONO N. Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Infect Genet Evol*, 2018, 61:185-188.
- [24] RUPP M E, FEY P D. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment[J]. *Drugs*, 2003, 63(4): 353-365.
- [25] BUSH K, BRADFORD P A. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(5):295-306.
- [26] GUDIOL C, CUERVO G, CARRATALÀ J. Optimizing therapy of bloodstream infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25(5): 438-448.
- [27] MUHAMMED M, FLOKAS M E, DETSIS M, *et al.* Comparison Between Carbapenems and β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors in the Treatment for Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(2): ofx099.
- [28] PEIRANO G, PITOUT J D D. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Update on Molecular Epidemiology and Treatment Options[J]. *Drugs*, 2019, 79(14): 1529-1541.
- [29] LESHNER M D, HALE C M, WIJETUNGE D S S, *et al.* Impact of removing ESBL designation from culture reports on the selection of antibiotics for the treatment of infections associated with ESBL-producing organisms[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2020, 41(5):604-607.
- [30] SHIELDS R K, NGUYEN M H, CHEN L, *et al.* Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8):e00883-17.
- [31] FALAGAS M E, KARAGEORGOPOULOS D E, DIMOPOULOS G. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of tigecycline[J]. *Curr Drug Metab*, 2009, 10(1):13-21.
- [32] RAMIREZ M S, TOLMASKY M E. Amikacin: Uses, Resistance, and Prospects for Inhibition[J]. *Molecules*, 2017, 22(12):2267.
- [33] BRINK A J. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2019, 32(6): 609-616.

(收稿日期:2023-01-28;修回日期:2024-03-10;编辑:王小菊)