

2017—2020 年某院恶性血液病患者院内感染病原菌及耐药性分析

高灵素,何靓,袁婷婷,丁美琪

六安市人民医院/安徽医科大学附属六安医院,安徽 六安 237005

摘要: **目的** 分析某院恶性血液病患者院内感染病原菌分布、耐药性及易感因素,为临床抗感染治疗及院感防控提供参考依据。 **方法** 回顾性分析 2017 年 1 月—2020 年 12 月六安市人民医院收治的 882 例恶性血液病患者的病例资料。统计恶性血液病患者院内感染发生情况及病原菌分布特征,分析恶性血液病院内感染患者耐药情况。依据恶性血液病患者是否发生院内感染分为感染组和未感染组,对比感染组和未感染组临床资料,并采用多因素 logistic 回归分析恶性血液病患者院内感染发生的影响因素。 **结果** 2017 年 1 月—2020 年 12 月该院共收治恶性血液病患者 882 例,发生院内感染 203 例,发生率为 23.02%。恶性血液病院内感染患者中,肺部感染占比最高为 78.33%;203 例恶性血液病院内感染患者共检出菌株 53 株,其中革兰阴性菌、革兰阳性菌及真菌占比分别为 58.49%、33.96%、7.55%。耐药分析显示:革兰氏阴性菌中大肠埃希菌对青霉素 G、头孢曲松、莫西沙星、氨苄西林的耐药性均大于 50%,肺炎克雷伯菌对头孢唑啉的耐药性最高为 100.00%;革兰氏阳性菌中金黄色葡萄球菌青霉素 G 的耐药性最高为 83.33%,表皮葡萄球菌对青霉素 G 的耐药性最高为 85.71%。感染组住院时间、粒细胞缺乏占比、抗生素使用时间 ≥ 7 d 占比高于未感染组 ($P < 0.05$),白蛋白、血红蛋白及血小板计数则低于未感染组 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,粒细胞缺乏 ($OR = 3.476, 95\% CI: 1.730 \sim 6.985$)、抗生素使用时间 ≥ 7 d ($OR = 3.086, 95\% CI: 1.431 \sim 6.655$)、血小板计数偏低 ($OR = 2.954, 95\% CI: 1.309 \sim 6.662$) 均为影响恶性血液病患者院内感染发生的危险因素 ($P < 0.05$)。 **结论** 恶性血液病患者院内感染部位以肺部感染占比最高,检出病原菌以革兰阴性菌为主,多数病原菌存在不同程度的耐药,在临床治疗中需根据药敏结果有针对性地进行合理用药,并针对影响恶性血液病患者院内感染发生的危险因素给予合理有效的干预以降低感染的发生率。

关键词: 恶性血液病;院内感染;病原菌分布;耐药性;易感因素

中图分类号: R552 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2023)10-1270-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2023.10.029

血液病为一类原发于造血系统和主要累及造血系统的疾病,是由遗传、生物及免疫等多种因素影响所引发的^[1]。恶性血液病主要包括白血病、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血等,而院内感染是恶性血液病常见并发症,且感染具有起病急、进展快、病情危重等特点。及时、有效的抗菌药物治疗对降低感染相关死亡风险、预后改善方面至关重要^[2-3]。经验性抗感染治疗不可机械性的套用,需依据不同地区、不同患者及不同感染部位病原菌的分布及其药敏实验结果及时进行调整^[4-5]。为了解恶性血液病患者院内感染病原菌分布、耐药性及易感因素,本研究通过回顾性分析 2017 年 1 月—2020 年 12 月六安市人民医院收治的 882 例恶性血液病患者的病例资料,针对上述所提出的问题进行探讨,以便对该类患者的临床治疗及院感防控提供一定的参考依据。

基金项目: 安徽省重点研究和开发计划项目(1804h08020228)

作者简介: 高灵素(1987-),女,安徽六安人,硕士研究生,主治医师,研究方向:恶性血液疾病。

通信作者: 丁美琪, E-mail: dmq1970@ sina.com。

1 资料与方法

1.1 资料来源 回顾性分析 2017 年 1 月—2020 年 12 月六安市人民医院收治的 882 例恶性血液病患者的病例资料,其中男 501 例、女 381 例,年龄 21 ~ 90 岁,平均年龄(58.51 ± 12.36)岁。原发病:急性白血病 476 例、多发性骨髓瘤 170 例、骨髓增生异常综合征 149 例、其他 87 例。本研究经该院医学伦理委员会批准同意。纳入标准:符合恶性血液病诊断标准^[6];入院治疗前未发生感染;临床资料完整。排除标准:合并严重器官衰竭者;合并精神疾病者;合并自身免疫性疾病者及其他类型恶性病者;临床资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 院内病原菌感染判断及病原菌鉴定 依据《医院感染诊断标准》^[7]对恶性血液病患者院内感染进行判断,并依据是否发生院内感染分为感染组和未感染组;将所采集的样本接种于平板上,经孵育后分离病原菌,并使用自动微生物鉴定仪(型号:JD6K3402,北京中西华大科技有限公司)对病原菌种类进行鉴定。

1.2.2 耐药监测 使用自动微生物鉴定仪联合标准

纸片扩散法^[8]进行药敏实验;质控菌株为肺炎克雷伯菌 ATCC46813、大肠埃希菌 ATCC27436、金黄色葡萄球菌 ATCC54182、表皮葡萄球菌 ATCC72154。

1.2.3 临床资料 收集影响恶性血液病患者院内感染发生的有关资料,主要包括性别、年龄、原发病、住院时间、是否合并糖尿病、是否使用激素、是否存在粒细胞缺乏、是否化疗、抗生素使用时间、白蛋白、血红蛋白及血小板计数等。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用 t 检验;计数资料以率(%)表示,用 χ^2 检验;多因素 logistic 回归分析影响恶性血液病患者院内感染发生的危险因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 恶性血液病患者院内感染发生情况 882 例恶性血液病患者共有 203 例发生院内感染,院内感染的发生率为 23.02%。其中,2017 年为 24.89%(57/229),2018 年为 21.81%(41/188),2019 年为 21.95%(81/369),2020 年为 25.00%(24/96)。

2.2 恶性血液病院内感染患者感染部位及病原菌分布特征 203 例恶性血液病院内感染患者中,肺部感染、败血症及软组织感染占比最高,分别为 78.33%、13.79%、3.45%,见表 1。203 例恶性血液病院内感染患者共检出菌株 53 株,其中 31 株为革兰阴性菌,占病原菌总株数的 58.49%,18 株为革兰阳性菌,占病原菌总株数的 33.96%,4 株为真菌,占病原菌总株数的 7.55%,见表 2。

表 1 恶性血液病院内感染患者感染部位分布

感染部位	例数	构成比(%)
败血症	28	13.79
肺部感染	159	78.33
软组织感染	7	3.45
牙周感染	2	0.99
扁桃体炎	1	0.49
肛周感染	3	1.48
泌尿道感染	3	1.48
合计	203	100.00

表 2 恶性血液病院内感染患者病原菌分布

病原菌	株数(株)	构成比(%)
革兰阴性菌	31	58.49
肺炎克雷伯菌	9	16.98
大肠埃希菌	12	22.64
鲍氏不动杆菌	2	3.77
铜绿假单胞菌	3	5.66
嗜麦芽寡养单胞菌	1	1.89

续表 2

病原菌	株数(株)	构成比(%)
奇异变形杆菌	2	3.77
其他	2	3.77
革兰阳性菌	18	33.96
金黄色葡萄球菌	6	11.32
溶血葡萄球菌	2	3.77
表皮葡萄球菌	7	13.21
肺炎链球菌	2	3.77
其他	1	1.89
真菌	4	7.55
热带念珠菌	2	3.77
克柔念珠菌	1	1.89
曲霉菌	1	1.89
合计	53	100.00

2.3 恶性血液病院内感染患者主要病原菌耐药情况 对肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌两种主要革兰阴性菌进行耐药性分析:肺炎克雷伯菌对头孢吡肟、头孢唑啉、左旋氧氟沙星、莫西沙星、万古霉素、氨苄西林、复方新诺明的耐药性均大于 50%;大肠埃希菌对青霉素 G、头孢曲松、莫西沙星、氨苄西林的耐药性均大于 50%;肺炎克雷伯菌对厄他培南和替加环素的耐药性最低均为 11.11%,对头孢唑啉的耐药性最高为 100.00%;大肠埃希菌对厄他培南、亚胺培南和替加环素的耐药性最低均为 0.00%,对氨苄西林的耐药性最高为 83.33%,见表 3。

表 3 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药性分析

抗生素种类	肺炎克雷伯菌(9 株)		大肠埃希菌(12 株)	
	耐药株(株)	耐药率(%)	耐药株(株)	耐药率(%)
青霉素 G	/	/	8	66.67
头孢曲松	4	44.44	7	58.66
头孢吡肟	5	55.56	5	41.67
头孢唑啉	9	100.00	6	50.00
头孢他啶	4	44.44	3	25.00
厄他培南	1	11.11	0	0.00
亚胺培南	2	22.22	0	0.00
左旋氧氟沙星	6	66.67	4	33.33
莫西沙星	5	55.56	7	58.33
复方新诺明	4	44.44	6	50.00
红霉素	3	33.33	4	33.33
利奈唑胺	4	44.44	5	41.67
万古霉素	5	55.56	6	50.00
替加环素	1	11.11	0	0.00
氨苄西林	8	88.89	10	83.33
复方新诺明	5	55.56	6	50.00

对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌两种主要革兰阳性菌进行耐药性分析;金黄色葡萄球菌对青霉素 G、

左旋氧氟沙星、红霉素的耐药性均大于 50%;表皮葡萄球菌对青霉素 G、苯唑西林、红霉素的耐药性均大于 50%;金黄色葡萄球菌对万古霉素、替加环素的耐药性较低均为 0.00%,对青霉素 G 的耐药性最高为 83.33%;表皮葡萄球菌对利福平、替加环素的耐药性较低均为 0.00%,对青霉素 G 的耐药性最高为 85.71%,见表 4。

表 4 主要革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药性分析

抗生素种类	金黄色葡萄球菌(6 株)		表皮葡萄球菌(7 株)	
	耐药株(株)	耐药率(%)	耐药株(株)	耐药率(%)
青霉素 G	5	83.33	6	85.71
苯唑西林	3	50.00	5	71.43
庆大霉素	1	16.67	1	14.29
克林霉素	2	33.33	2	28.57
万古霉素	0	0.00	2	28.57
利福平	3	50.00	0	0.00
环丙沙星	2	33.33	3	42.86
左旋氧氟沙星	4	66.67	2	28.57
莫西沙星	2	33.33	1	14.29
复方新诺明	1	16.67	3	42.86
红霉素	4	66.67	5	71.43
替加环素	0	0.00	0	0.00

2.4 感染组和未感染组临床资料比较 感染组和未感染组在性别、年龄、原发病、是否合并糖尿病、是否使用激素、是否化疗间差异无统计学意义($P>0.05$);感染组住院时间、粒细胞缺乏占比、抗生素使用时间 ≥ 7 d 占比高于未感染组,白蛋白、血红蛋白及血小板计数则低于未感染组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 感染组和未感染组临床资料对比

因素	感染组 (<i>n</i> =203 例)	未感染组 (<i>n</i> =679 例)	χ^2 或 <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别(<i>n</i> ,%)			2.772	0.096
男	105(51.72)	396(58.32)		
女	98(48.28)	283(41.68)		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	58.02 \pm 11.87	58.65 \pm 10.59	0.723	0.470
原发病(<i>n</i> ,%)			1.672	0.095
急性白血病	119(58.62)	357(52.58)		
多发性骨髓瘤	38(18.72)	132(19.44)		
骨髓增生异常综合征	30(14.78)	119(17.53)		
其他	16(7.88)	71(10.46)		
住院时间(<i>d</i> , $\bar{x}\pm s$)	20.19 \pm 5.82	15.08 \pm 3.76	13.755	<0.001
合并糖尿病(<i>n</i> ,%)			1.549	0.213
是	10(4.93)	21(3.09)		
否	193(95.07)	658(96.91)		
使用激素(<i>n</i> ,%)			0.890	0.345

续表 5

因素	感染组 (<i>n</i> =203 例)	未感染组 (<i>n</i> =679 例)	χ^2 或 <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
是	52(25.62)	197(29.01)		
否	151(74.38)	482(70.99)		
粒细胞缺乏(<i>n</i> ,%)			89.256	<0.001
是	106(52.22)	128(18.85)		
否	97(47.78)	551(81.15)		
化疗(<i>n</i> ,%)			2.361	0.124
是	128(63.05)	387(57.00)		
否	75(36.95)	292(43.00)		
抗生素使用时间(<i>n</i> ,%)			45.756	<0.001
≥ 7 d	132(65.02)	259(38.14)		
<7 d	71(34.98)	420(61.86)		
白蛋白(<i>g/L</i> , $\bar{x}\pm s$)	35.54 \pm 8.19	42.72 \pm 9.86	9.446	<0.001
血红蛋白(<i>g/L</i> , $\bar{x}\pm s$)	76.73 \pm 15.63	87.68 \pm 18.07	7.804	<0.001
血小板计数(<i>n</i> ,%)			36.663	<0.001
$>100\times 10^9/L$	116(57.14)	533(78.50)		
$<100\times 10^9/L$	87(42.86)	146(21.50)		

2.5 恶性血液病患者院内感染发生的危险因素 以粒细胞缺乏(是=1,否=0)、抗生素使用时间(≥ 7 d=1,<7 d=0)、住院时间、白蛋白、血红蛋白及血小板计数(均为连续变量)为自变量,恶性血液病患者是否发生院内感染为因变量(感染=1,未感染=0),进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,粒细胞缺乏($OR=3.476,95\%CI:1.730\sim 6.985$)、抗生素使用时间 ≥ 7 d($OR=3.086,95\%CI:1.431\sim 6.655$)、血小板计数偏低($OR=2.954,95\%CI:1.309\sim 6.662$)均为影响恶性血液病患者院内感染发生的危险因素($P<0.05$),见表 6。

表 6 影响恶性血液病患者院内感染发生的 logistic 分析

因素	β	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
粒细胞缺乏	1.246	0.356	12.250	<0.001	3.476	1.730~6.985
抗生素使用时间 ≥ 7 d	1.127	0.392	8.266	0.009	3.086	1.431~6.655
血小板计数偏低	1.083	0.415	6.810	0.018	2.954	1.309~6.662

3 讨论

恶性血液病患者由于自身基础疾病特点、化疗等影响,易使患者的黏膜屏障受损,进而增加感染的发生风险^[9]。若恶性血液病患者接受不合理的抗菌药物治疗可能导致感染相关死亡率增加,制定合理的抗菌药物治疗方案尤为重要^[10]。为进一步了解恶性血液病患者院内感染病原菌分布及耐药情况,本研究通过对 2017—2020 年该院 882 例恶性血液病患者的病例资料进行回顾性分析,为临床抗感染治疗及院感防控提供一定的参考依据。

本研究中,恶性血液病患者院内感染发生率为

23.02%,与相关研究结果类似,约 25.8%~30%^[11-12],提示恶性血液病患者院内感染发生率较高。本研究结果显示,恶性血液病院内感染患者中,肺部感染占比最高为 78.33%,提示恶性血液病院内感染患者感染部位以肺部感染较为常见。分析原因可能为恶性血液病患者由于自身抵抗力较低,清除呼吸道分泌物能力降低,同时多数患者需接受免疫抑制剂、化学药物治疗,可在一定程度上损伤呼吸道纤毛、纤维素等细菌清除系统,此外呼吸道与外界环境相通,病原菌易通过空气飞沫进入人体中,此外由于医院病原体复杂、人员流动大等多种因素影响,故易引起肺部感染^[13-14]。恶性血液病患者院内感染检出病原菌以革兰阴性菌为主,与既往 Christopheit 等^[15]研究结果一致。本研究结果表明,大肠埃希菌对青霉素 G、头孢曲松、莫西沙星、氨苄西林的耐药性均大于 50%,对厄他培南、亚胺培南和替加环素的耐药性最低均为 0.00%;肺炎克雷伯菌对厄他培南和替加环素的耐药性最低均为 11.11%,对头孢唑啉的耐药性最高为 100.00%;金黄色葡萄球菌对万古霉素、替加环素的耐药性较低均为 0.00%,对青霉素 G 的耐药性最高为 83.33%;表皮葡萄球菌对利福平、替加环素的耐药性较低均为 0.00%,对青霉素 G 的耐药性最高为 85.71%,提示恶性血液病院内感染患者多数病原菌存在不同程度的耐药,在临床治疗中需根据药敏结果有针对性地进行合理用药。多因素 logistic 回归分析显示,粒细胞缺乏、抗生素使用时间 ≥ 7 d、血小板计数偏低均为影响恶性血液病患者院内感染发生的危险因素,分析原因可能为,由于恶性血液病患者机体的造血功能多存在各种障碍,粒细胞数量水平相对较低,血小板计数也多处于较低水平,该类患者皮肤、呼吸道若遭受损伤,可大大增加病原菌侵入的概率,故粒细胞缺乏、血小板计数降低可增加恶性血液病患者院内感染的发生风险^[16-17]。长时间使用抗生素可破坏机体原有菌种的平衡,感染菌种可能逐渐变为优势菌种,进而暴发感染。因此在临床中需注意以上因素对恶性血液病患者的影响,以降低院内感染的发生率^[18-19]。

综上所述,恶性血液病患者院内感染部位以肺部感染占比最高,检出病原菌以革兰阴性菌为主,多数病原菌存在不同程度的耐药,在临床治疗中需根据药敏结果有针对性地进行合理用药,并针对影响恶性血液病患者院内感染发生的危险因素给予合理有效的干预以降低感染的发生率。

参考文献

[1] Hou JZ, Ye JC, Pu JJ, et al. Novel agents and regimens for hematological malignancies: recent updates from 2020 ASH annual meeting[J]. J

Hematol Oncol, 2021, 14(1):66-69.

- [2] 徐鸟飞,唐晓琼,毛敏,等. 2017—2020 年血液病患者血流感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(9):1515-1520.
- [3] Ruiz-Camps I, Aguilar-Company J. Risk of infection associated with targeted therapies for solid organ and hematological malignancies[J]. Ther Adv Infect Dis, 2021, 8(6):701-705.
- [4] 李敏燕,王继红,王吉刚,等. 血液病住院患者血流感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(11):1261-1263.
- [5] 叶佩芝,陈惠珍,丁心桢. 某三甲医院全科病房多重耐药菌的流行病学特征分析[J]. 实用预防医学, 2022, 29(5):614-616.
- [6] 周剑峰,孙汉英,张义成. 血液病诊疗指南[M]. 北京:科学出版社, 2013:36-38.
- [7] 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.
- [8] Mongodi S, Via G, Girard M, et al. Lung ultrasound for early diagnosis of ventilator-associated pneumonia[J]. Chest, 2016;149(4):969-980.
- [9] Boll B, Schalk E, Buchheidt D, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)[J]. Ann Hematol, 2021, 100(1):239-259.
- [10] Allegra A, Tonacci A, Musolino C, et al. Secondary immunodeficiency in hematological malignancies: focus on multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia[J]. Front Immunol, 2021, 12(8):915-918.
- [11] 王新有,禹康,郭新红. 恶性血液病患者医院感染状况及危险因素分析[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(5):167-168.
- [12] 李慧丽. 恶性血液病医院感染的危险因素分析[J]. 临床检验杂志(电子版), 2018, 7(2):293-294.
- [13] Kin A, Schiffer CA. Infectious complications of tyrosine kinase inhibitors in hematological malignancies[J]. Infect Dis Clin North Am, 2020, 34(2):245-256.
- [14] 任娟,康建邦,马艳萍,等. 恶性血液病患者合并下呼吸道感染的病原菌分布及耐药性单中心分析[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(10):875-879.
- [15] Christopheit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)[J]. Ann Hematol, 2021, 100(2):321-336.
- [16] Wang LQ, Tan SYE, Wei GQ, et al. Weathering the storm: COVID-19 infection in patients with hematological malignancies[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2020, 21(12):921-939.
- [17] 张鹏鹏,王丽娜,李明,等. 恶性血液病粒细胞缺乏症患者医院感染的临床特征及危险因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(2):669-676.
- [18] Song Y, Himmel B, Ohmalm L, et al. The microbiota in hematologic malignancies[J]. Curr Treat Options Oncol, 2020, 21(1):2-6.
- [19] Ungaro R, Mikulska M. The skin and soft tissue infections in hematological patients[J]. Curr Opin Infect Dis, 2020, 33(2):101-109.

收稿日期:2022-10-16