

181例心脏外科患者发生血流感染危险因素分析

武元星 任建伟 朱光发

【摘要】目的 探讨心脏外科患者发生血流感染的危险因素,观察多菌种血流感染与单一阴性菌血流感染的临床特征,为预防心脏外科患者血流感染发生和治疗提供依据。**方法** 选取2018年1月至2021年10月首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科收治的血流感染者资料,总结病原体检出及分布;选取同时期心脏外科非感染者,与感染组患者根据年龄、性别进行1:1配比,分析血流感染组(包括革兰阴性菌和阳性菌的混合感染与单一阴性菌感染)与非血流感染组患者临床资料,计量资料比较采用 t 检验或非参数检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,将可能影响血流感染的指标进行多因素Logistic回归,分析血流感染及混合血流感染发生的危险因素。**结果** 同时期共收治心脏外科患者55 908例,发生血流感染者181例,感染率为0.3%(181/55 908)。血流感染组与非血流感染组间体外循环(CPB)时间($Z = 5.031$ 、 $P = 0.001$)和手术时间($Z = 3.830$ 、 $P = 0.001$)、是否接受体外膜肺氧合(ECMO)($\chi^2 = 11.569$ 、 $P = 0.001$)、主动脉内球囊反搏术(IABP)($\chi^2 = 30.685$ 、 $P = 0.001$)和连续性肾脏替代治疗(CRRT)($\chi^2 = 24.761$ 、 $P = 0.001$)支持、感染发生前使用碳青霉烯类($\chi^2 = 11.661$ 、 $P = 0.001$)、喹诺酮类($\chi^2 = 4.096$ 、 $P = 0.043$)、万古霉素($\chi^2 = 4.096$ 、 $P = 0.043$)以及联合使用抗菌药物($\chi^2 = 13.286$ 、 $P = 0.001$)差异均有统计学意义;多因素Logistic回归分析发现,CPB时间($OR = 5.031$ 、95%CI: 1.843~6.798、 $P < 0.001$)和手术时间($OR = 1.228$ 、95%CI: 1.056~1.427、 $P = 0.008$)、接受ECMO($OR = 4.180$ 、95%CI: 1.863~9.377、 $P = 0.001$)、IABP($OR = 4.017$ 、95%CI: 1.572~10.267、 $P = 0.004$)和CRRT($OR = 8.586$ 、95%CI: 2.494~29.560、 $P = 0.001$)操作、血流感染发生前使用碳青霉烯类($OR = 15.742$ 、95%CI: 5.699~43.478、 $P < 0.001$)、喹诺酮类($OR = 2.272$ 、95%CI: 1.057~4.886、 $P = 0.030$)、万古霉素($OR = 4.297$ 、95%CI: 1.199~15.400、 $P = 0.025$)以及联合使用抗菌药物($OR = 4.520$ 、95%CI: 2.154~9.484、 $P = 0.001$)均为术后血流感染发生的危险因素。感染组较非感染组患者总住院时间显著延长,差异有统计学意义($Z = 8.033$ 、 $P = 0.001$);感染组患者住院期间死亡52例(28.7%),非感染组死亡17例(9.3%),两组病死率差异有统计学意义($\chi^2 = 21.935$ 、 $P = 0.001$)。血流感染组中37例(20.4%)患者为单一革兰阴性杆菌感染,28例(15.5%)患者为单一革兰阳性球菌感染,116例(64.1%)患者为革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌混合感染;共检出革兰阴性杆菌234株,以鲍曼不动杆菌(64株、27.3%)和肺炎克雷伯菌(56株、23.9%)最常见;共检出革兰阳性球菌145株,以表皮葡萄球菌(69株、47.6%)最常见。单因素分析结果显示,混合感染组与单一阴性菌感染组患者CPB时间($t = -4.010$ 、 $P = 0.001$)和手术时间($t = -8.532$ 、 $P = 0.001$)、接触3种($\chi^2 = 11.723$ 、 $P = 0.001$)及3种以上($\chi^2 = 4.618$ 、 $P = 0.032$)侵入性血管内装置治疗、感染发生前使用碳青霉烯类($\chi^2 = 11.661$ 、 $P = 0.001$)、万古霉素($\chi^2 = 4.096$ 、 $P = 0.043$)、利奈唑胺($\chi^2 = 15.174$ 、 $P = 0.001$)、多黏菌素($\chi^2 = 6.353$ 、 $P = 0.012$)以及联合使用抗菌药物($\chi^2 = 13.286$ 、 $P = 0.001$)差异均有统计学意义。多因素Logistic回归分析结果显示,CPB时间($OR = 4.851$ 、95%CI: 1.190~1.313、 $P = 0.015$)和手术时间($OR = 14.764$ 、95%CI: 1.363~17.264、 $P = 0.014$)、接触3种($OR = 1.257$ 、95%CI: 1.046~1.510、 $P = 0.015$)及3种以上($OR = 1.006$ 、95%CI: 1.001~1.012、 $P = 0.032$)侵入性血管内装置、混合感染发生前使用碳青霉烯类($OR = 4.765$ 、95%CI: 1.770~12.828、 $P = 0.002$)、万古霉素($OR = 7.750$ 、95%CI: 1.277~4.203、 $P = 0.026$)、利奈唑胺($OR = 3.925$ 、95%CI: 1.665~9.254、 $P = 0.002$)、多黏菌素

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.04.003

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81970067)

作者单位: 100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 朱光发, Email: gfzhu6388@sina.com

($OR = 1.987$ 、 $95\%CI: 1.985 \sim 3.451$ 、 $P = 0.020$)以及联合使用抗菌药物($OR = 1.466$ 、 $95\%CI: 1.012 \sim 1.976$ 、 $P = 0.012$)均为发生混合血流感染的危险因素,且发生混合血流感染后住院时间显著延长,差异有统计学意义($Z = -1.576$ 、 $P = 0.001$)。结论 心脏外科发生血流感染以及混合血流感染者多与侵入性血管内装置植入和抗菌药物使用有关,并可导致患者住院时间延长及病死率增加,严重影响患者预后。需关注手术操作及抗菌药物的合理使用,以期降低心脏外科血流感染的发生。

【关键词】血流感染;血管内装置植入;病原学;危险因素;预后

Risk factors of patients with bloodstream infection in cardiac surgery Wu Yuanxing, Ren Jianwei, Zhu Guangfa. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Zhu Guangfa, Email: gzfzhu6388@sina.com

【Abstract】**Objective** To investigate the risk factors of the occurrence of bloodstream infection, and to analyze the difference of clinical characteristics between multi-bacterial bloodstream infection and single negative bacteria, to provide evidence for the prevention and treatment of bloodstream infection in cardiac surgery. **Methods** Medical records of patients with bloodstream infection in Department of Cardiac surgery, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University from January 2018 to October 2021 were selected to summarize the detection and distribution of pathogens. Non-infection patients were selected with 1 : 1 according to the age and gender of patients in infection group during the same period. The clinical data of the bloodstream infection group (including the multi-bacterial infection and single infection of Gram-negative bacteria and Gram-positive bacteria) and the non-infection group were analyzed, respectively. The measurement data were analyzed by t test or non-parametric test, and the counting data was analyzed by χ^2 test. The indicators that may affect bloodstream infection were analyzed by multivariate Logistic regression, the risk factors of bloodstream infection and mixed bloodstream infection were analyzed. **Results** During the same period, a total of 55 908 cardiac surgery patients were admitted, and 181 cases with bloodstream infection, with an infection rate of 0.3% (181/55 908). The results showed that CPB time ($Z = 5.031$, $P = 0.001$) and operation time ($Z = 3.830$, $P = 0.001$), usage of ECMO ($\chi^2 = 11.569$, $P = 0.001$), IABP ($\chi^2 = 30.685$, $P = 0.001$) and CRRT ($\chi^2 = 24.761$, $P = 0.001$), exposure to carbapenems ($\chi^2 = 11.661$, $P = 0.001$), quinolones ($\chi^2 = 4.096$, $P = 0.043$), vancomycin ($\chi^2 = 4.096$, $P = 0.043$) and combined antibiotics ($\chi^2 = 13.286$, $P = 0.001$) before infection were statistically different between infection group and non-infection group. Multivariate Logistic regression analysis showed that CPB time ($OR = 5.031$, $95\%CI: 1.843-6.798$, $P < 0.001$) and operation time ($OR = 1.228$, $95\%CI: 1.056-1.427$, $P = 0.008$), usage of ECMO ($OR = 4.180$, $95\%CI: 1.863-9.377$, $P = 0.001$), IABP ($OR = 4.017$, $95\%CI: 1.572-10.267$, $P = 0.004$), CRRT ($OR = 8.586$, $95\%CI: 2.494-29.560$, $P = 0.001$), exposure to carbapenems ($OR = 15.742$, $95\%CI: 5.699-43.478$, $P < 0.001$), quinolones ($OR = 2.272$, $95\%CI: 1.057-4.886$, $P = 0.030$) and vancomycin ($OR = 4.297$, $95\%CI: 1.199-15.400$, $P = 0.025$) and combined use of antibiotics ($OR = 4.520$, $95\%CI: 2.154-9.484$, $P = 0.001$) before infection were all risk factors of postoperative bloodstream infection, with statistically significant differences. The total hospital duration of patients in infection group was significantly longer than that of non-infection group, with significant difference ($Z = 8.033$, $P = 0.001$). There were 52 deaths (28.7%) in infection group and 17 deaths (9.3%) in non-infection group, the mortality rate of the two groups was significantly different ($\chi^2 = 21.935$, $P = 0.001$). Among bloodstream infection group, 37 patients (20.4%) were infected with single Gram-negative bacilli, 28 patients (15.5%) were infected with single Gram-positive cocci, 116 patients (64.1%) were infected with Gram-negative bacilli and Gram-positive cocci. Total of 234 Gram-negative bacillus strains were detected, *Acinetobacter baumannii* (64 strains, 27.3%) and *Klebsiella pneumoniae* (56 strains, 23.9%) were the most common pathogens. Total of 145 strains of Gram-positive cocci were detected, among which *Staphylococcus epidermidis* (69 strains, 47.6%) was the most common. The results showed that CPB time ($t = -4.010$, $P = 0.001$) and operation time ($t = -8.532$, $P = 0.001$), exposure to 3 kinds of invasive endovascular devices ($\chi^2 = 11.723$, $P = 0.001$) and more than 3 kinds of invasive endovascular devices ($\chi^2 = 4.618$, $P = 0.032$), exposure to carbapenems ($\chi^2 = 11.661$, $P = 0.001$), vancomycin ($\chi^2 = 4.096$, $P = 0.043$), linezolid ($\chi^2 = 15.174$, $P =$

0.001), polyclistin ($\chi^2 = 6.353$, $P = 0.012$) and combined antibiotics ($\chi^2 = 13.286$, $P = 0.001$) before infection were significantly different between multi-bacterial bloodstream infection and single negative bacteria group. Multivariate Logistic regression analysis showed that CPB time ($OR = 4.851$, 95%CI: 1.190-1.313, $P = 0.015$) and operation time ($OR = 14.764$, 95%CI: 1.363-17.264, $P = 0.014$), exposure to 3 ($OR = 1.257$, 95%CI: 1.046-1.510, $P = 0.015$) or more than 3 ($OR = 1.006$, 95%CI: 1.001-1.012, $P = 0.032$) invasive endovascular devices, usage of carbapenems ($OR = 4.765$, 95%CI: 1.770-12.828, $P = 0.002$), vancomycin ($OR = 7.750$, 95%CI: 1.277-4.203, $P = 0.026$), linezolid ($OR = 3.925$, 95%CI: 1.665-9.254, $P = 0.002$), polyclistin ($OR = 1.987$, 95%CI: 1.985-3.451, $P = 0.020$) and combined use of antibiotics ($OR = 1.466$, 95%CI: 1.012-1.976, $P = 0.012$) before infection were the risk factors of postoperative multi-bacterial bloodstream infection, and the differences were statistically significant. The length of hospital duration was significantly prolonged after multi-bacterial bloodstream infection, with significant difference ($Z = -1.576$, $P = 0.001$). **Conclusions** Bloodstream infection and mixed bloodstream infection of patients with cardiac surgery are mostly associated with invasive intravascular device implantation and antibiotic exposure, and can lead to prolonged hospitalization and increased mortality, which seriously affect the prognosis of patients. Therefore, it is necessary to pay attention to the surgical operation and the rational use of antibiotics to reduce the occurrence of blood flow infection in cardiac surgery.

【Key words】 Bloodstream infection; Implantation of intravascular devices; Etiology; Risk factors; Prognosis

近年来, 中心静脉导管 (central venous catheters, CVC)、外周中心静脉导管 (peripherally inserted central venous catheters, PICC) 和临时性血液透析导管等侵入性血管内装置 (intra-vascular devices, IVDs) 的使用是现代治疗手段的重要特征, 这些装置具有血流动力学监测、血液透析、全胃肠外营养和化疗药物的输注等广泛适应证^[1]。尽管IVDs的植入为临床诊疗带来诸多益处, 但其广泛应用也是造成医疗相关血流感染的重要原因^[2]。在全球范围内, 医院获得性感染 (hospital acquired infections, HAIs) 是患者住院期间发生的最常见不良事件之一, 其中血流感染占HAIs的15%~20%, 是住院患者病死率较高的重要原因^[3-4]。

既往研究认为术后血流感染大多与导管等操作有关, 并认为多以革兰阳性球菌为主, 但随着抗菌药物的预防性使用及耐药菌的筛选, 2022年CHINET中国细菌耐药监测^[5]公布的关于医院获得性感染仍以革兰阴性菌为主 (71%), 且耐药率呈逐年上升趋势, 尤其是耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌的出现, 使临床常用抗菌药物耐药率始终维持在高位, 而革兰阳性菌检出及对多种抗菌药物耐药率均偏低。革兰阴性菌感染尤其是肠杆菌科细菌和非发酵菌 (鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌等) 是HAI常见病原体, 常引起呼吸系统、血液系统和皮肤软组织等部位感染, 且对临床常用多种抗菌药物耐药率逐年增高^[6]。既往关于革兰阴性细菌感染的病原学分布在心脏外科手术血流感染者中是否具有特殊性的研究较少,

故本文拟探讨心脏外科血流感染发生的危险因素、混合血流感染与单一阴性菌感染的致病菌分布、与侵入性血管内装置植入和抗菌药物使用的关系, 为临床医生提供相应数据。使临床医生通过重视手术过程及抗菌药物暴露, 以期达到可能降低血流感染的发生, 改善患者预后, 为临床规范化管理血流感染者提供一定的理论依据, 报道如下。

资料与方法

一、研究对象

本研究对首都医科大学附属北京安贞医院行侵入性心血管手术治疗的心脏外科血流感染者的临床资料进行回顾性分析。本研究通过首都医科大学附属北京安贞医院伦理委员会伦理审查 (批号: 2023043X)。所有患者均签署知情同意书。

纳入标准^[7-10]: ①2018年1月至2021年10月于本院心脏外科接受侵入性心血管手术治疗, 围手术期接触侵入性血管内装置治疗 ≥ 48 h且年龄 ≥ 18 岁的成人患者; ②疑似血流感染者 (体温 ≥ 38.5 °C) 的血液需氧和 (或) 厌氧培养提示革兰阳性球菌和 (或) 革兰阴性杆菌 (连续两次结果均为阳性); ③撤除血管内装置治疗的患者即刻标本送检培养出革兰阳性球菌和 (或) 革兰阴性杆菌的患者, 根据其既往血液培养结果、临床表现和实验室检查等综合判断仍可考虑纳入研究; ④同一患者的同一部位培养出同一致病菌仅计数相同的两次血液培养阳性

结果,培养出不同细菌的患者按细菌种类不同分别计数(均符合血流感染诊断标准)。

选取同时期心脏外科非感染者,按照年龄、性别与发生血流感染组进行1:1配对分组,分析发生血流感染的影响因素与临床预后;回顾性分析心脏外科血流感染者的病原学分布特征;根据致病菌不同分为革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌同时感染组(混合感染组116例)与仅检出革兰阴性杆菌组(单一感染组37例),并进行侵入性血管内装置植入和体外循环等有创操作、抗菌药物使用等危险因素分析,比较不同感染类型对患者预后的影响。

二、研究方法

通过本院电子病历系统(HIS系统)收集符合纳入标准的血流感染者的完整病历资料,包括①一般情况:性别、年龄,基础疾病,是否转入重症监护室(intensive care unit, ICU),感染后住院时间(d)及总住院时间(d);②有创操作接触:手术时间(h),连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),主动脉内球囊反搏术(intra-aortic balloon pacemaker, IABP),体外循环(cardiac pulmonary bypass, CPB)及其时间(min),体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO);③感染发生前使用过抗菌药物:碳青霉烯类、头孢类、 β -内酰胺酶抑制剂、喹诺酮类、万古霉素、替加环素、替考拉宁、利奈唑胺、多黏菌素及联合使用抗菌药物(联合应用两类及以上);④住院结局:死亡(包括病情危重或生命体征不稳定放弃治疗而要求出院患者)或存活(包括经有效抗菌治疗后病情好转以及转至其他医院进一步诊疗预计转归良好者)。

三、统计学处理

应用SPSS 26.0软件进行数据处理和分析,符合正态分布的计量资料(体外循环时间和手术时间)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布计量资料(感染后住院时间和总住院时间)以中位数(四分位数)[M(P25, P75)]表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料中临床标本分离菌,术中应用体外循环,术后应用ECMO、CRRT和IABP等器官功能支持治疗,抗菌药物应用种类及例数采用[例(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析具有统计学意义的变量进一步通过多因素Logistic回归分析中确定与血流感染发生有关的危险因素,计算比值比(odds

ratio, OR)和95%置信区间(confidence interval, CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

研究纳入的55 908例心脏外科患者中有181例发生血流感染,感染发生率为0.3%。其中男性130例(71.8%),女性51例(28.2%),男女比例为2.5:1.0,65岁及以上患者76例(42.0%)。37例患者发生单一革兰阴性杆菌感染,28例发生单一革兰阳性球菌感染,116例患者发生革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌混合感染。

181例血流感染者共检出革兰阴性杆菌234株,以鲍曼不动杆菌(64株、27.3%)和肺炎克雷伯菌(56株、23.9%)最常见;革兰阳性球菌145株,以表皮葡萄球菌(69株、47.6%,包括耐甲氧西林表皮葡萄球菌4株)最常见。见表1。

二、发生血流感染影响因素

单因素分析发现,发生血流感染者和未发生血流感染者CPB时间($Z = 5.031$ 、 $P = 0.001$)和手术时间($Z = 3.830$ 、 $P = 0.001$),是否接受ECMO($\chi^2 = 11.569$ 、 $P = 0.001$)、IABP($\chi^2 = 30.685$ 、 $P = 0.001$)和CRRT($\chi^2 = 24.761$ 、 $P = 0.001$)支持治疗

表1 血流感染者病原学检出和分布

细菌种类	株数(%)
革兰阴性杆菌	
鲍曼不动杆菌	64 (27.3)
肺炎克雷伯菌	56 (23.9)
铜绿假单胞菌	52 (22.2)
阴沟肠杆菌	36 (15.4)
黏质沙雷菌	14 (6.0)
大肠埃希菌	12 (5.1)
革兰阳性球菌	
表皮葡萄球菌	69 (47.6)
头状葡萄球菌	18 (12.4)
溶血葡萄球菌	14 (9.7)
人葡萄球菌	14 (9.7)
金黄色葡萄球菌	13 (9.0)
粪肠球菌	12 (8.3)
屎肠球菌	3 (2.6)
腐生葡萄球菌	1 (0.8)
沃氏葡萄球菌	1 (0.8)

差异均有统计学意义;另外,两组患者感染发生前使用碳青霉烯类($\chi^2=11.661$ 、 $P=0.001$)、喹诺酮类($\chi^2=4.096$ 、 $P=0.043$)、万古霉素($\chi^2=4.096$ 、 $P=0.043$)以及联合使用抗菌药物($\chi^2=13.286$ 、 $P=0.001$)比例差异亦有统计学意义,见表2。

将单因素分析中有统计学意义的自变量纳入多因素Logistic回归分析,结果显示CPB时间($OR=5.031$ 、95%CI: 1.843~6.798、 $P<0.001$)和手术时间($OR=1.228$ 、95%CI: 1.056~1.427、 $P=0.008$)、接受ECMO($OR=4.180$ 、95%CI: 1.863~9.377、 $P=0.001$)、IABP($OR=4.017$ 、95%CI: 1.572~10.267、 $P=0.004$)和CRRT($OR=8.586$ 、95%CI: 2.494~29.560、 $P=0.001$)支持治疗、血流感染发生前使用碳青霉烯类($OR=15.742$ 、95%CI: 5.699~43.478、 $P<0.001$)、喹诺酮类($OR=2.272$ 、95%CI: 1.057~4.886、 $P=0.030$)、万古霉素($OR=4.297$ 、95%CI: 1.199~15.400、 $P=0.025$)以及联合使用抗菌药物($OR=4.520$ 、95%CI: 2.154~9.484、 $P=0.001$)均为术后血流感染发生的危险因素,见表3。

三、发生混合血流感染影响因素

单因素分析显示,混合感染组较单一感染组患者体外循环时间($t=-4.010$ 、 $P=0.001$)和手术时间($t=-8.532$ 、 $P=0.001$)、接触3种($\chi^2=11.723$ 、 $P=0.001$)及3种以上($\chi^2=4.618$ 、 $P=0.032$)侵入性血管内装置治疗的比例,感染发生前使用碳青霉烯类($\chi^2=11.661$ 、 $P=0.001$)、万

古霉素($\chi^2=4.096$ 、 $P=0.043$)、利奈唑胺($\chi^2=15.174$ 、 $P=0.001$)、多黏菌素($\chi^2=6.353$ 、 $P=0.012$)以及联合使用抗菌药物($\chi^2=13.286$ 、 $P=0.001$)比例差异均具有统计学意义,见表4。

将单因素中有统计学意义的自变量纳入多因素Logistic回归分析,结果显示CPB时间($OR=4.851$ 、95%CI: 1.190~1.313、 $P=0.015$)和手术时间($OR=14.764$ 、95%CI: 1.363~17.264、 $P=0.014$)、接触3种($OR=1.257$ 、95%CI: 1.046~1.510、 $P=0.015$)及3种以上($OR=1.006$ 、95%CI: 1.001~1.012、 $P=0.032$)侵入性血管内装置、混合感染发生前使用碳青霉烯类($OR=4.765$ 、95%CI: 1.770~12.828、 $P=0.002$)、万古霉素($OR=7.750$ 、95%CI: 1.277~4.203、 $P=0.026$)、利奈唑胺($OR=3.925$ 、95%CI: 1.665~9.254、 $P=0.002$)、多黏菌素($OR=1.987$ 、95%CI: 1.985~3.451、 $P=0.020$)以及联合使用抗菌药物($OR=1.466$ 、95%CI: 1.012~1.976、 $P=0.012$)均为发生混合血流感染的危险因素,见表5。

四、血流感染者预后

心脏外科术后发生血流感染者总住院时间为[24 (17, 35.5) d],未发生血流感染者总住院时间为[19 (14.5, 27) d],血流感染组较非感染组总住院时间显著延长($Z=8.033$ 、 $P=0.001$)。血流感染组和非感染组患者分别死亡52例和17例,全因病死率分别为28.7%和9.3%,差异有统计学意义($\chi^2=$

表2 血流感染组与非感染组患者临床特征

指标	感染组 (181例)	非感染组 (181例)	统计量	P值
接受CPB [例 (%)]	116 (75.8)	117 (67.5)	$\chi^2=1.811$	0.178 ^a
CPB [M (P25, P75), min]	207.0 (150.3, 270.3)	175.0 (146.0, 244.0)	$Z=5.031$	0.001
手术时间 [M (P25, P75), h]	8.0 (5.0, 10.5)	5.0 (3.2, 8.3)	$Z=3.830$	0.001
接受ECMO [例 (%)]	16 (10.4)	2 (13.5)	$\chi^2=11.569$	0.001 ^a
接受IABP [例 (%)]	39 (25.5)	5 (16.2)	$\chi^2=30.685$	0.001 ^a
接受CRRT [例 (%)]	30 (19.6)	3 (13.5)	$\chi^2=24.761$	0.001 ^a
抗菌药物应用 [例 (%)]				
碳青霉烯类	48 (31.4)	12 (54.0)	$\chi^2=26.868$	0.001 ^a
头孢菌素类	109 (71.2)	102 (70.3)	$\chi^2=0.738$	0.387 ^a
β -内酰胺类	77 (50.3)	53 (43.2)	$\chi^2=2.210$	0.322 ^a
喹诺酮类	11 (7.2)	4 (13.5)	$\chi^2=7.703$	0.006 ^a
万古霉素	92 (60.1)	13 (45.9)	$\chi^2=90.488$	0.001 ^a
多黏菌素	2 (1.3)	0 (0.0)	$\chi^2=2.013$	0.156 ^b
联合使用	89 (58.1)	34 (32.4)	$\chi^2=41.124$	0.001 ^a

注: CPB: 体外循环, ECMO: 体外膜肺氧合, IABP: 主动脉内球囊反搏术, CRRT: 连续性肾脏替代治疗; ^a: Pearson 卡方, ^b: 连续校正卡方

表 3 血流感染发生相关危险因素的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	β 值	<i>S.E.</i> 值	<i>Wald</i> χ^2 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
CPB时间	7.519	0.648	5.946	4.851	1.190~181.113	< 0.05
手术时间	2.916	1.285	4.392	14.764	1.363~17.264	< 0.05
接受ECMO	1.278	4.068	4.116	3.539	1.843~6.798	< 0.001
接受IABP	2.692	2.186	3.912	1.228	1.056~1.427	0.008
接受CRRT	1.432	0.154	4.321	8.586	2.494~29.560	0.001
碳青霉烯类使用	1.581	0.142	2.167	15.742	5.699~43.478	< 0.001
喹诺酮类使用	0.443	0.648	5.946	2.272	1.057~4.886	0.030
万古霉素使用	1.339	8.217	0.079	4.297	1.199~15.400	0.025
抗菌药物联合使用	7.542	5.128	1.345	4.520	2.154~9.484	0.001

注：CPB：体外循环；ECMO：体外膜肺氧合，IABP：主动脉内球囊反搏术，CRRT：连续性肾脏替代治疗

表 4 混合感染组和单一感染组患者临床特征

影响因素	混合感染组（116例）	单一感染组（37例）	统计量	<i>P</i> 值
CPB（ $\bar{x} \pm s$, min）	187.62 ± 62.14	208.51 ± 64.46	$t = -4.010$	0.001
手术时间（ $\bar{x} \pm s$, h）	6.17 ± 2.00	7.56 ± 2.14	$t = -8.532$	0.001
IABP [例（%）]	33（28.4）	6（16.2）	$\chi^2 = 2.210$	0.137 ^a
ECMO [例（%）]	11（9.5）	5（13.5）	$\chi^2 = 0.487$	0.485 ^b
CRRT [例（%）]	25（21.6）	5（13.5）	$\chi^2 = 1.150$	0.284 ^a
同时或先后接触侵入性血管内装置治疗 [例（%）]				
2种	28（24.1）	6（16.2）	$\chi^2 = 1.019$	0.313 ^a
3种	44（37.9）	3（8.1）	$\chi^2 = 11.723$	0.001 ^a
3种以上	19（16.4）	1（2.7）	$\chi^2 = 4.618$	0.032 ^b
抗菌药物应用 [例（%）]				
碳青霉烯类	28（24.1）	20（54.1）	$\chi^2 = 11.661$	0.001 ^a
头孢菌素类	83（71.6）	26（70.3）	$\chi^2 = 0.022$	0.881 ^a
β-内酰胺类	61（52.6）	16（43.2）	$\chi^2 = 0.980$	0.322 ^a
喹诺酮类	6（5.2）	5（13.5）	$\chi^2 = 2.925$	0.087 ^b
万古霉素	75（64.7）	17（45.9）	$\chi^2 = 4.096$	0.043 ^a
利奈唑胺	50（43.1）	3（8.1）	$\chi^2 = 15.174$	0.001 ^a
替加环素	6（5.2）	3（8.1）	$\chi^2 = 0.437$	0.509 ^b
多黏菌素	2（1.7）	0（0.0）	—	0.012 ^c
替考拉宁	7（6.0）	6（16.2）	$\chi^2 = 3.740$	0.053 ^b
联合使用	77（66.4）	12（32.4）	$\chi^2 = 13.286$	0.001 ^a

注：CPB：体外循环，ECMO：体外膜肺氧合，IABP：主动脉内球囊反搏术，CRRT：连续性肾脏替代治疗；^a：Pearson 卡方检验，^b：连续校正卡方检验，^c：Fisher’s 确切概率法

表 5 发生混合菌血流感染危险因素的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	β 值	<i>S.E.</i> 值	<i>Wald</i> χ^2 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
CPB时间	1.346	0.285	2.438	4.851	1.190~1.313	0.015
手术时间	2.907	5.218	2.230	14.764	1.363~17.264	0.014
同时或先后接触侵入性血管内装置治疗						
3种	0.731	1.285	3.790	1.257	1.046~1.510	0.015
3种以上	1.597	0.324	5.640	1.006	1.001~1.012	0.032
碳青霉烯类	1.106	0.753	4.392	4.765	1.770~12.828	0.002
万古霉素	3.498	0.504	3.214	7.750	1.277~4.203	0.026
利奈唑胺	3.289	0.612	3.798	3.925	1.665~9.254	0.002
多黏菌素	2.352	1.287	7.890	1.987	1.985~3.451	0.020
抗菌药物联合	4.507	1.246	1.906	1.466	1.012~1.976	0.012

注：CPB：体外循环

21.935、 $P=0.001$)。

混合感染组较单一感染组患者发生感染后住院时间显著延长[16 (22.5, 34.5) d vs. 11 (7, 18.5) d], 差异有统计学意义 ($Z=-1.576$ 、 $P=0.001$)。混合感染组和单一感染组患者住院期间分别死亡37例 (31.9%) 和11例 (29.7%), 两组病死率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.061$ 、 $P=0.805$)。

讨 论

近20年来, 医院获得性血流感染发病率一直呈上升趋势^[10-11]。据报道美国每年约有8万例新的导管相关血流感染发生^[12]。本研究期间, 本院心脏外科共收治患者55 908例, 其中发生血流感染者181例, 116例 (64.1%) 患者为革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌混合感染。既往报道中导管相关血流感染以凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和肠球菌等革兰阳性菌最常见^[13]。本研究同样发现革兰阳性球菌血流感染以表皮葡萄球菌最常见, 可能与心脏外科患者接受血管内植入操作有关。欧洲大多数国家分离的革兰阳性球菌对甲氧西林耐药率较低, 且对万古霉素、去甲万古霉素、利奈唑胺、康替唑胺、替考拉宁、替加环素和利福平高度敏感^[14]。本研究发现, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林表皮葡萄球菌分离率同样不高, 可能与样本量较小有关。最近全球数据报道, 革兰阴性杆菌在血流感染的致病菌中逐渐增多, 其中以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌最常见^[15-16]。血流感染致病菌由革兰阳性球菌向革兰阴性杆菌转变的影响因素众多, 有研究发现可能与抗菌药物广泛使用、病情复杂程度增加、重症患者住院时间延长以及接触有创操作等有关^[17-18]。既往研究指出, 医院获得性碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染与中心静脉导管植入和留置尿管有关, 与细菌易形成生物被膜有关^[19]。本研究发现, 随着近年来抗菌药物的预防性使用以及耐药菌的筛选, 心脏外科血流感染中以革兰阴性杆菌为主, 因此对于血流感染的初始治疗, 尤其是存在以上危险因素的心脏外科术后患者, 一定需要选择可以覆盖阴性菌的抗菌药物。本研究共检出革兰阴性杆菌234株, 革兰阳性球菌145株, 在革兰阴性杆菌中以鲍曼不动杆菌 (27.3%) 和肺炎克雷伯菌 (23.9%) 最常见。鲍曼不动杆菌和肺炎克

雷伯菌属于条件致病菌, 在医院环境中广泛存在, 随着革兰阴性杆菌对临床常用抗菌药物的耐药性增加, 发生革兰阴性杆菌相关血流感染的风险也越来越高, 此外感染严重程度、接触有创操作、住院时间延长, 均与阴性菌血流感染发生密切相关^[15, 17]。

本研究发现体外循环时间和手术时间与血流感染发生相关, 且以混合感染居多; 另外, 同时或先后接触3种及以上侵入性血管装置治疗也同样与血流感染和尤其是混合血流感染相关, 给临床治疗带来极大困难。虽然既往研究证实免疫功能缺陷和中性粒细胞缺乏是导管相关血流感染的高危因素, 但目前仍缺乏有效的评估工具预测导管相关血流感染的发生, 故通过识别上述高危患者更早、更密集的治疗和监测, 努力降低心脏外科术后血流感染的发生率和提高住院患者护理质量至关重要^[20-21]。有研究指出, 对于临床明确诊断的导管相关血流感染者在3 d内尽早拔除血管内装置与更好的临床结局相关, 而延迟拔除动静脉导管与抗菌药物治疗时间延长、病死率增加相关^[7, 22]。如患者对血管内装置具有依赖性, 则选择合理的抗菌药物进行目标性治疗是必要的^[23]。故对于侵入性血管装置管理和抗菌药物的合理使用是降低血流感染发生的重要因素。接受侵入性心血管手术治疗的围手术期间不可避免应用抗菌药物以预防和治疗感染, 但既往研究发现术前抗菌药物的预防使用并不能减少术后感染的发生, 抗菌药物的不合理使用还可导致细菌耐药性增强, 出现多重耐药、全耐药病原体, 给临床抗感染治疗带来巨大挑战^[24-26]。本研究发现碳青霉烯类、万古霉素、利奈唑胺、多黏菌素以及联合用药接触史与发生血流感染有关, 且常表现为革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌混合感染。故围术期抗菌药物的合理使用对于血流感染发生至关重要, 应谨慎评估抗菌药物的使用指征。

有研究发现, 住院患者出现血流感染后, 住院时间延长, 患者经济负担增加, 从而导致病死率增高^[9]。本研究发现当患者发生血流感染后, 住院时间及病死率较未发生血流感染组显著升高; 在发生血流感染者中, 混合感染组较单一感染组住院时间显著延长, 但两组病死率均约为30%, 差异无统计学意义, 提示一旦发生血流感染将会严重影响患者预后。

综上, 心脏外科术后一旦发生血流感染, 将严重影响患者住院时间及增加病死率, 血流感染特

别是混合感染大多与侵入性血管内装置植入和抗菌药物使用有关,尤其是感染前接触过碳青霉烯类、万古霉素及抗菌药物的联合使用。故临床医生在诊疗过程中应严格管理手术操作及导管应用,把握抗菌药物合理使用指征,以期降低血流感染的发生,缩短住院时间及降低病死率,进而改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: A systematic review of 200 published prospective studies[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2006,81(9):1159-1171.
- [2] Velasquez Reyes DC, Bloomer M, Morphet J. Prevention of central venous line associated bloodstream infections in adult intensive care units: A systematic review[J]. Intensive Crit Care Nurs, 2017,12(43):12-22.
- [3] Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, et al. Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem[J]. Clin Microbiol Infect, 2013,19(6):E281-E284.
- [4] Labib JR, Ibrahim SK, Salem MR, et al. Infection with Gram-negative bacteria among children in a tertiary pediatric hospital in Egypt[J]. Am J Infect Control, 2018,46(7):798-801.
- [5] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020年CHINET中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021,21(4):377-387.
- [6] Medina E, Pieper DH. Tackling threats and future problems of multidrug-resistant bacteria[Z]. Cham: Springer International Publishing, 2016,398:3-33.
- [7] Cantón-Bulnes ML, Garnacho-Montero J. Practical approach to the management of catheter-related bloodstream infection[J]. Rev Esp Quimioter, 2019,32(Suppl 2):38-41.
- [8] 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.
- [9] Rahmani K, Garikipati A, Barnes G, et al. Early prediction of central line associated bloodstream infection using machine learning[J]. Am J Infect Control, 2022,50(4):440-445.
- [10] Timsit J, Ruppé E, Barbier F, et al. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement[J]. Intensive Care Med, 2020,46(2):266-284.
- [11] Weinstein RA, Gaynes R, Edwards JR, et al. Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative *bacilli*[J]. Clin Infect Dis, 2005,41(6):848-854.
- [12] Rupp ME, Majorant D. Prevention of vascular catheter-related bloodstream infections[J]. Infect Dis Clin N Am, 2016,30(4):853-868.
- [13] Cervera C, Almela M, Martínez-Martínez JA, et al. Risk factors and management of Gram-positive *bacteraemia*[J]. Infect Dis Clin North Am, 2009,34(Suppl 4):S26-S30.
- [14] Petrovic Fabijan A, Lin RC, Ho J, et al. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection[J]. Nat Microbiol, 2020,5(3):465-472.
- [15] Ruiz-Ruigómez M, Aguado JM. Duration of antibiotic therapy in central venous catheter-related bloodstream infection due to Gram-negative *bacilli*[J]. Curr Opin Infect Dis, 2021,34(6):681-685.
- [16] Surapat B, Montakantikul P, Malathum K, et al. Microbial epidemiology and risk factors for relapse in Gram-negative bacteria catheter-related bloodstream infection with a pilot prospective study in patients with catheter removal receiving short-duration of antibiotic therapy[J]. BMC Infect Dis, 2020,20(1):604.
- [17] Ruiz-Ruigómez M, Fernández-Ruiz M, San-Juan R, et al. Impact of duration of antibiotic therapy in central venous catheter-related bloodstream infection due to Gram-negative *bacilli*[J]. J Antimicrob Chemother, 2020,75(10):3049-3055.
- [18] Marshall J, Fraser VJ, Doherty J, et al. Between community and hospital: healthcare-associated Gram-negative bacteremia among hospitalized patients[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2009,30(11):1050-1056.
- [19] 沈自燕, 林少清, 杜兴冉, 等. 医院获得性肺炎克雷伯菌血流感染临床特征及预后影响因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020,14(3):198-205.
- [20] Beeler C, Dbeibo L, Kelley K, et al. Assessing patient risk of central line-associated bacteremia via machine learning[J]. Am J Infect Control, 2018,46(9):986-991.
- [21] 朱静轩, 喻玮, 嵇金如, 等. 基于全国血流感染耐药监测联盟的耐碳青霉烯类革兰阴性菌对替加环素的蒙特卡洛模拟研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2021,14(1):60-65.
- [22] Awadh H, Chafitari A, Khalil M, et al. Management of enterococcal central line-associated bloodstream infections in patients with cancer[J]. BMC Infect Dis, 2021,21(1):643.
- [23] Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC)[J]. Med Intensiva(Engl Ed), 2018,42(1):5-36.
- [24] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021,101(36):2850-2860.
- [25] Pierce GN, Resch C, Mourin M, et al. Bacteria and the growing threat of multidrug resistance for invasive cardiac interventions[J]. Rev Cardiovasc Med, 2022,23(1):15.
- [26] Nutman A, Tellapragada C, Giske CG, et al. New evidence for managing Gram-negative bloodstream infections[J]. Curr Opin Infect Dis, 2021,34(6):599-610.

(收稿日期: 2023-03-23)

(本文编辑: 孙荣华)

武元星, 任建伟, 朱光发. 181例心脏外科患者发生血流感染危险因素分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2023,17(4):230-237.