

本文引用格式:段友红,梁友宝,乔林爽,等.重症监护病房多重耐药ESKAPE-E病原体血流感染临床特征及死亡影响因素分析[J].安徽医学,2023,44(6):655-661.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.06.007

重症监护病房多重耐药ESKAPE-E病原体血流感染临床特征及死亡影响因素分析

段友红 梁友宝 乔林爽 赵德根 常滋毓

[摘要] **目的** 探索多重耐药ESKAPE-E病原体血流感染危险因素和死亡风险。**方法** 回顾性分析2019年1月至2022年12月蚌埠市第一人民医院重症监护病房收治的61例ESKAPE-E血流感染患者的临床资料。分析61例患者血培养ESKAPE-E病原体菌株和耐药机制的分布以及主要检出菌的耐药率。依据患者血培养ESKAPE-E病原体是否存在多重耐药分为多重耐药组(35例)和非多重耐药组(26例),应用单因素分析比较两组患者的临床资料,筛选有意义的变量纳入多因素logistic回归,分析多重耐药ESKAPE-E血流感染的独立危险因素,并且采用Kaplan-Meier生存曲线比较两组患者的累积死亡风险;根据患者住院期间的临床结局分为死亡组(23例)和存活组(38例),运用单因素分析和Cox风险回归,探讨死亡患者的独立危险因素。**结果** 61例患者共检出革兰阴性杆菌感染51例,主要检出菌为大肠杆菌和肺炎克雷伯菌,对三、四代头孢(28.0%~56.0%)和喹诺酮类(48.0%~63.6%)呈现了较高的耐药率,头孢哌酮/舒巴坦和头孢西丁耐药率较低(<20.0%),肺炎克雷伯菌对碳青霉烯的耐药率达到了30.8%;多因素logistic回归显示≥3种合并症($OR=4.894$;95%CI:1.394~17.177)、不合理的经验性抗生素治疗($OR=3.843$;95%CI:1.065~13.857)是患者多重耐药ESKAPE-E血流感染的独立危险因素。Kaplan-Meier生存曲线显示与非多重耐药组相比,多重耐药组患者住院期间具有更高的死亡风险($\chi^2=5.928$, $P<0.05$);Cox风险回归显示休克($HR=3.523$;95%CI:1.024~12.115)、气管插管($HR=4.341$;95%CI:1.636~11.519)、不合理的经验性抗生素治疗($HR=3.823$;95%CI:1.091~13.396)是ESKAPE-E血流感染患者住院期间的独立死亡因素。**结论** 重症监护病房患者ESKAPE-E血流感染多重耐药风险高,≥3个合并症和不合理的经验性抗生素治疗是多重耐药ESKAPE-E血流感染的独立危险因素,休克、气管插管和不合理的经验性抗生素治疗是ESKAPE-E血流感染患者住院期间死亡的独立危险因素。

[关键词]重症监护病房;ESKAPE-E;血流感染;临床特征;危险因素

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.06.007

Analysis of clinical features and risk factors for death of multi-drug resistant ESKAPE-E pathogen bloodstream infection in intensive care unit

DUAN Youhong, LIANG Youbao, QIAO Linshuang, ZHAO Degeng, CHANG Ziyu

Department of laboratory, Bengbu first people's Hospital, Bengbu, Anhui 233000, China

Funding project: Bengbu Science and Technology Innovation Guidance Project (No.20200301)

[Abstract] **Objective** To explore the risk factors and mortality risk of multi-drug resistant ESKAPE-E pathogens bloodstream infection. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 61 patients with ESKAPE-E bloodstream infections admitted to the Intensive Care Unit of the First People's Hospital of Bengbu from January 2019 to December 2022. The distribution of strains and resistance mechanisms of ESKAPE-E pathogens in blood cultures of 61 patients and the resistance rates of major detected bacteria were analyzed. The patients were divided into multi-drug resistant group (35 patients) and non-multi-drug resistant group (26 patients) according to the presence of multi-drug resistant ESKAPE-E pathogens in blood culture, and the clinical data of the two groups were compared using univariate analysis. Kaplan-Meier survival curves were used to compare the cumulative risk of death in the two groups. The patients were divided into a death group (23 patients) and a survival group (38 patients) according to their clinical outcomes during hospitalization. Univariate analysis and Cox regression were used to explore the independent risk factors of patients who died. **Results** A total of 51 Gram-negative bacilli were detected in 61 patients, with *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the top two positions. The main detected bacteria, *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae*, showed high resistance rates to third- and fourth-generation cephalosporins (28.0%~56.0%) and quinolones (48.0%~63.6%), while cefoperazone/sulbactam and cefoxitin showed lower resistance rates (<20.0%), and *Klebsiella pneumoniae* showed 30.8% resistance rate to carbapenems. Multifactorial logistic regression showed that ≥3 comorbidities ($OR=4.894$; 95%CI:1.394~17.177), and unreasonable empirical antibiotic therapy ($OR=3.843$; 95%CI:1.065~13.857) were independent risk factors for multi-resistant ESKAPE-E bloodstream infection in patients. Kaplan-Meier survival curves showed that patients in the multi-drug resistant group had a higher risk of death during hospitalization.

基金项目:蚌埠市科技创新指导类项目(编号:20200301)

作者单位:233000 安徽蚌埠 蚌埠市第一人民医院检验科

compared with those in the non-multi-drug resistant group ($\chi^2=5.928$, $P<0.05$). Cox regression showed that shock ($HR=3.523$; 95%CI:1.024~12.115), tracheal intubation ($HR=4.341$; 95%CI:1.636~11.519), unreasonable empirical antibiotic therapy ($HR=3.823$; 95%CI:1.091~13.396) were independent factors of death during hospitalization in patients with ESKAPE-E bloodstream infection. **Conclusion** Patients in the intensive care unit are at high risk of multi-drug resistant ESKAPE-E bloodstream infections. ≥ 3 comorbidities and unreasonable empirical antibiotic therapy are independent risk factors for multi-drug resistant ESKAPE-E bloodstream infections, and shock, tracheal intubation and unreasonable empirical antibiotic therapy are independent risk factors for death during hospitalization in patients with ESKAPE-E bloodstream infections.

[Key words] Intensive care unit; ESKAPE-E; Bloodstream infection; Clinical characteristics; Risk factors

抗生素耐药是人类健康的“十大威胁”之一,全世界每年至少有70万人死于抗生素耐药,据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)预测,2050年这一数字可能上升到1 000万,远远超过癌症和糖尿病等其它疾病的死亡率^[1-2]。鉴于如此严峻的形势,2017年WHO首次公布了一份对人类健康构成最大威胁的12个细菌家族的名单,其中就包括了ESKAPE病原体^[3]。即屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌属五种病原体的缩写,它由美国传染病协会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)于2008年创建。近年来大肠杆菌由于它极高的检出率和不断升高的耐药性也被列入名单,构成ESKAPE-E病原体^[4]。这些病原体可以逃脱机体免疫防御机制的杀伤,成为多重耐药菌,引发严重的、往往是致命的传染病,如血流感染和重症肺炎^[5-7]。重症监护病房(intensive care unit, ICU)感染患者中有20.0%是血流感染,这类患者如果感染源控制延迟、抗生素给药不及时,病情会逐渐恶化甚至死亡^[8]。目前国内对ICU血流感染的研究多集中在单一细菌或革兰阴性杆菌,而对危害巨大的ESKAPE-E病原体研究较少,因此本研究回顾性分析了本院ICU ESKAPE-E病原体血流感染临床资料,以期为临床感染防控提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2022年12月蚌埠市第一人民医院ICU收治的61例血感染ESKAPE-E病原体的患者。其中,男性41例(67.2%),女性20例(32.8%),年龄30~91岁,平均(70.98±13.63)岁。依据血培养ESKAPE-E病原体是否存在多重耐药将患者分为多重耐药组($n=35$ 例)和非多重耐药组($n=26$ 例),其中多重耐药组男性24例,女性11例,年龄30~91岁,平均(71.63±15.53)岁;非多重耐药组男性17例,女性9例,年龄54~87岁,平均(70.12±10.81)岁。两组患者性别和年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),基线资料可比。再根据住院期间临床结局将患者分为死亡组23例和存活组38例。纳入标准:①患

者年龄 ≥ 18 岁。②ICU住院时间 ≥ 72 h。③患者至少一次血培养检出ESKAPE-E病原菌,如果多次血培养阳性,以第一次阳性资料为准。排除标准:①合并其它非ESKAPE-E病原体血流感染。②妊娠期或哺乳期妇女。③入住ICU之前已有血流感染。④临床资料不完整。本研究经蚌埠市第一人民医院伦理委员会的批准(伦理审批文件号BBYY202101)。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 自行制作调查表,利用医院的信息系统采集患者的临床资料,包括性别、年龄、基础疾病和并发症、住院天数、血流感染前住院天数,治疗经历(手术史、透析、侵入性治疗、抗生素使用),临床结局。不合理的经验性抗生素治疗为经验性治疗阶段使用的抗生素在药敏报告发放后被证实为非敏感^[9]。多重耐药菌的定义参考《临床重要耐药菌感染传播防控策略专家共识》^[10]。本文涉及到的多重耐药菌有产超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamase, ESBLs)的肠杆菌,耐碳氢酶烯酶的肠杆菌(carbapenemase-resistant enterobacteriaceae, CRE)、鲍曼不动杆菌(carbapenemase-resistant acinetobacter baumannii, CRAB)和铜绿假单胞菌(carbapenemase-resistant Pseudomonas aeruginosa, CRPA)以及苯唑西林耐药的金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)。上述数据的收集、录入由检验科2名受过培训的人员进行,所有数据经过2遍整体核对,1遍抽样核对以确保数据的准确性。

1.2.2 菌株鉴定及药敏实验 入住ICU 48 h以后,无菌操作采集血培养标本,利用美国BD PHOENIX全自动微生物鉴定/药敏系统对分离菌株进行细菌鉴定和药敏,药敏实验严格遵照美国临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)制定的标准进行结果评判。质控菌株为大肠埃希菌ATCC25922、铜绿假单胞菌ATCC27853,金黄色葡萄球菌ATCC25923。

1.2.3 ESKAPE-E血流感染患者生存分析 以患者阳性血培养采集时间为观测起点,出院或死亡时间为观测终点做多重耐药组和非多重耐药组的Kaplan-

Meier 生存曲线。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,计数资料以频数和/或率表示,组间对比用 χ^2 检验;计量资料用 Shapiro-Wilk 法行正态性检验,不符合正态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较选择 Mann-Whitney U 检验。多重耐药组和非多重耐药组患者 ESKAPE-E 菌血流感染独立危险因素使用多因素 logistic 回归分析。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,采用 log-rank 检验对两组患者的累积死亡率进行分析;死亡组和存活组患者的死亡独立危险因素用 Cox 风险回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株分布 61 例患者检出 61 株病原菌,革兰阴性杆菌 51 株,占比 83.6%。菌株分布为大肠杆菌 25 株(41.0%)、肺炎克雷伯菌 13 株(21.3%)、金黄色葡萄球菌 7 株(11.5%),检出率占据前三位。鲍曼不动杆菌 6 株(9.8%)、肠杆菌属 5 株(8.2%)、屎肠球菌 3 株(4.9%)和铜绿假单胞菌 2 株(3.3%)。

2.2 多重耐药菌的分布 61 株病原菌中有 35 株多重耐药菌,分别为产 ESBLs 20 株,CRE 5 株,CRAB 5 株,CRPA 1 株,MRSA 4 株,未发现万古霉素耐药的屎肠球菌。

2.3 主要检出菌的耐药率 大肠杆菌和肺炎克雷伯菌对三、四代头孢的耐药率为 28.0%~56.0%,对喹诺酮类耐药率为 48.0%~63.6%,对头孢哌酮/舒巴坦和头孢西丁耐药率均低于 20.0%,大肠杆菌对碳青霉烯类耐药率低于 10.0%,而肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率则超过了 30.0%。见表 1。

2.4 多重耐药 ESKAPE-E 菌血流感染的危险因素分析

2.4.1 单因素分析 多重耐药组和非多重耐药组相比,结果显示 ≥ 3 种合并症、 ≥ 2 个其他部位感染、不合理的经验性抗生素治疗、血流感染前住院时间 4 个变量差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4.2 多因素 logistic 分析 以是否存在多重耐药 ESKAPE-E 血流感染作为因变量(否=0,是=1),以表 2 单因素分析有统计学差异的指标为自变量,构建多因素 logistic 回归模型。自变量赋值为 ≥ 3 种合并症(否=0,是=1); ≥ 2 个其他部位感染(否=0,是=1);不合理的经验性抗生素治疗(否=0,是=1),血流感染前住院时间为定量资料。结果显示, ≥ 3 种合并症($OR=4.894$; 95%CI: 1.394~17.177)、不合理的经验性抗生素治疗($OR=3.843$; 95%CI: 1.065~13.857)是多重耐药

表1 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药率

抗生素	大肠埃希菌 (n=25)		肺炎克雷伯菌 (n=13)	
	R(%)	S(%)	R(%)	S(%)
阿米卡星	12.00	88.00	38.46	61.54
庆大霉素	48.00	52.00	38.46	61.54
亚胺培南	0	100.00	30.77	69.23
美罗培南	4.00	96.00	30.77	69.23
氨苄西林	87.50	12.50	100.00	0
头孢唑林	73.91	9.43	63.63	36.37
头孢他啶	28.00	72.00	38.46	61.54
头孢噻肟	7.00	28.00	53.85	46.15
头孢吡肟	56.00	32.00	53.85	46.15
氨曲南	40.00	56.00	46.15	53.85
哌拉西林	87.50	12.50	53.85	46.15
阿莫西林/克拉维酸	8.33	83.33	30.77	69.23
氨苄西林/舒巴坦	28.00	44.00	38.46	53.85
哌拉西林/他唑巴坦	8.00	88.00	25.00	75.00
复方磺胺	68.00	32.00	53.85	46.15
氯霉素	16.67	75.00	30.77	69.23
环丙沙星	48.00	48.00	63.63	27.27
左氧氟沙星	48.00	48.00	63.63	27.27
莫西沙星	66.67	33.33	46.15	53.85
头孢哌酮舒巴坦	8.70	86.96	18.18	82.82
头孢西丁	13.64	81.82	20.00	80.00

注:R为耐药率;S为敏感率。

ESKAPE-E 菌血流感染独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 死亡风险分析

2.5.1 ESKAPE-E 血流感染患者 Kaplan-Meier 生存分析 随着住院时间的延长,ESKAPE-E 多重耐药组患者累积死亡风险显著高于非多重耐药组,差异具有统计学意义($\chi^2=5.928$, $P < 0.05$)。见图 1。

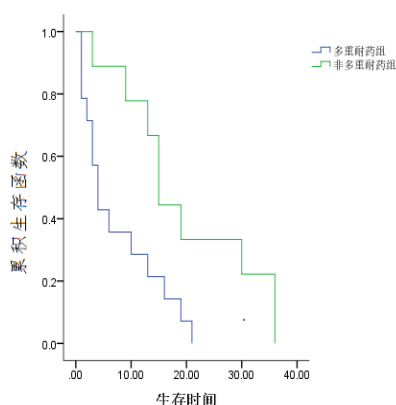


图1 ESKAPE-E 血流感染患者 Kaplan-Meier 生存分析

表2 多重耐药ESKAPE-E菌血流感染的单因素因素分析

变量	多重耐药组(<i>n</i> =35)	非多重耐药组(<i>n</i> =26)	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	24(68.57)	17(65.38)	0.069	0.793
年龄(岁)	73(63.85)	69.5(59.75,80.5)	-0.832	0.406
住院时间(d)	25(11.43)	19(11.25,28.25)	-0.729	0.466
基础疾病[例(%)]				
高血压	17(48.57)	8(30.77)	1.955	0.162
糖尿病	4(11.43)	6(23.08)	1.313	0.252
恶性肿瘤	3(8.57)	2(7.69)	0.015	0.901
低蛋白血症	19(54.29)	12(46.15)	0.395	0.530
脑血管疾病	10(28.57)	9(34.62)	0.254	0.614
肾脏疾病	11(31.43)	7(26.92)	0.146	0.703
肺部疾病	5(14.29)	4(15.38)	0.000	1.000
肝脏疾病	8(22.86)	3(11.54)	1.293	0.255
≥3种合并症	24(68.57)	9(34.62)	6.927	0.008
并发症[例(%)]				
休克	18(51.43)	15(57.69)	0.236	0.627
呼吸衰竭	16(45.71)	7(26.92)	2.243	0.134
1个其他部位感染	23(63.89)	13(50.00)	1.523	0.217
≥2个其他部位感染	12(34.29)	3(11.54)	4.163	0.041
侵入性治疗[例(%)]				
手术	5(14.29)	2(7.69)	0.154	0.694
机械通气	23(63.89)	15(57.69)	0.409	0.523
气管插管	12(34.29)	10(38.46)	0.113	0.737
透析	7(20.00)	6(23.08)	0.084	0.772
不合理的经验性抗生素治疗[例(%)]	22(62.86)	9(34.62)	4.761	0.029
血流感染前住院时间(d)	9.00(1.00,18.00)	3.50(1.00,10.50)	-2.039	0.041

表3 多重耐药ESKAPE-E菌血流感染多因素logistic回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
≥3种合并症	1.588	0.641	6.145	0.013	4.894	1.394~17.177
≥2个其他部位感染	0.305	0.817	0.139	0.709	1.356	0.273~6.729
不合理的经验性抗生素治疗	1.346	0.654	4.230	0.040	3.842	1.065~13.857
血流感染前住院时间	0.024	0.015	2.610	0.106	1.024	0.995~1.055
常数	-1.578	0.628	6.316	0.012		

2.5.2 单因素分析 死亡组和存活组相比,结果显示年龄、≥3种合并症、休克、呼吸衰竭、机械通气、气管插

2.5.3 Cox风险回归分析 以患者住院期间是否死亡为因变量(存活=0,死亡=1),以表3单因素分析 $P < 0.05$ 的指标为自变量,建立Cox风险回归模型。自变量赋值为≥3种合并症(否=0,是=1);休克(否=0,是=1);呼吸衰竭(否=0,是=1);机械通气(否=0,是=1);气管插管(否=0,是=1);不合理的经验性抗生素治疗(否=0,是=1),年龄和血流感染前住院时间为定量资料。结果显示,休克($HR=3.523$;95%CI:1.024~12.115)、气管插管($HR=4.341$;95%CI:1.636~11.519)、不合理的经验性抗生素治疗($HR=3.823$;95%CI:1.091~13.396)是

管、不合理的经验性抗生素治疗、血流感染前住院时间8个变量差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。影响患者死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。见表5。

3 讨论

血流感染是成人及儿童发病和死亡的重要原因,近40.0%的社区和院内获得性脓毒症和脓毒症休克由血流感染引起^[11-12]。在引发血流感染的致病菌中,ESKAPE-E病原体因其内在的抗药性和广泛获得多重耐药的能力危害巨大,美国疾病控制和预防中心(Center for Disease Control and Prevention, CDC)预测它们未来将是全球威胁^[13-14]。

表4 ESKAPE-E血流感染死亡患者单因素分析

变量	死亡组(n=23)	存活组(n=38)	χ^2/Z 值	P值
男性(例)	12	29	3.789	0.052
年龄(岁)	80(70,88)	68(58.25,76.5)	-2.940	0.003
住院时间(d)	18(11,54)	22(8.75,31.25)	-0.432	0.666
基础疾病[例(%)]				
高血压	8(34.78)	17(44.73)	0.587	0.446
糖尿病	4(17.39)	6(15.79)	0.000	1.000
恶性肿瘤	3(13.04)	2(5.26)	0.351	0.554
低蛋白血症	13(56.52)	18(47.37)	0.480	0.488
脑血管疾病	9(39.13)	10(26.32)	1.097	0.295
肾脏疾病	7(30.43)	11(28.95)	0.015	0.902
肺部疾病	4(17.39)	5(13.16)	0.006	0.937
肝脏疾病	5(21.74)	6(15.79)	0.059	0.809
≥3种合并症	17(73.91)	16(42.11)	5.838	0.016
并发症[例(%)]				
休克	19(82.61)	14(36.84)	12.086	0.001
呼吸衰竭	13(56.52)	10(26.32)	5.566	0.018
1个其他部位感染	14(60.87)	22(8.75,31.25)	0.052	0.819
≥2个其他部位感染	6(26.09)	9(23.68)	0.045	0.833
侵入性治疗[例(%)]				
手术	3(13.04)	4(10.52)	0.089	0.765
机械通气	19(82.61)	19(50.00)	6.486	0.011
气管插管	16(69.57)	6(15.79)	17.969	<0.001
透析	6(26.09)	7(18.42)	0.149	0.699
不合理的经验性的抗生素治疗[例(%)]	17(73.91)	14(36.84)	7.878	0.005
血流感染前住院时间(d)	12(1,31)	4(1,10.25)	-2.051	0.040

表5 ESCAPE-E血流感染死亡患者Cox风险回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	HR值	95%CI
年龄	-0.004	0.019	0.051	0.821	0.996	0.960~1.033
≥3种合并症	0.869	0.640	1.841	0.175	2.384	0.680~8.364
休克	1.259	0.630	3.992	0.046	3.523	1.024~12.115
呼吸衰竭	0.814	0.455	3.207	0.073	2.258	0.926~5.506
机械通气	0.954	0.710	1.803	0.179	2.595	0.645~10.439
气管插管	1.468	0.498	8.695	0.003	4.341	1.636~11.519
不合理的经验性抗生素治疗	1.341	0.640	4.393	0.036	3.823	1.091~13.396
血流感染前住院时间	-0.009	0.008	1.478	0.224	0.991	0.976~1.006

本研究检出菌中革兰阴性菌占了83.6%,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌检出率位居前二位,结果与国内外的文献资料相符,革兰阴性血流感染已成为全球公共卫生的重大威胁^[15-16]。61株菌中多重耐药菌35株,占比57.4%,其中绝大部分是产ESBLs和碳青霉烯耐药株,进一步证实了产ESBLs和碳青霉烯酶仍是包含肠杆菌科细菌在内的肠杆菌目细菌最重要的耐药机制^[17]。

抗生素药敏实验结果显示,我院大肠埃希菌对亚

胺培南和美罗培南耐药率低于10.0%,肺炎克雷伯菌则超过了30.0%,CHINET 2020报道肺炎克雷伯菌对美罗培南和亚胺培南的耐药率2019~2020年间呈小幅下降趋势,处于23.2%~25.0%,我院的数据与之相比偏高^[18]。ESKAPE-E病原体广泛的多重耐药性主要是由于它多样的耐药机制:药物吸收减少、药物靶点改变、药物失活和药物外流泵激活。从分子水平上说,耐药基因通过基因突变、质粒介导、共轭或转化的水平转移以及转座子和整合子来传递耐药基因,从而导致耐

病菌的扩散传播^[19]。

多因素 logistic 回归结果显示,≥3 种合并症是多重耐药 ESKAPE-E 菌血流感染的独立危险因素。合并症在细菌耐药方面的影响国内外均有报道,任有亮在研究四肢骨感染时发现铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌及阴沟肠杆菌伴有不同合并症时抗生素耐药性有明显差异^[20];聂亚红等报道合并基础疾病患者是铜绿假单胞菌碳青霉烯耐药的独立危险因素^[21];国外也有文献报道合并 COVID-19 科室相对于非 COVID-19 科室,鲍曼不动杆菌多重耐药比率更高^[22]。但是合并症对细菌耐药性改变的具体机制文献中并没有涉及,目前尚无从得知。

本研究得出不合理的经验性抗生素治疗既是多重耐药 ESKAPE-E 菌血流感染的独立危险因素,也是 ESKAPE-E 血流感染患者死亡的独立危险因素。有研究^[23]显示碳青霉烯耐药的革兰阴性杆菌感染患者中,77% 接受的治疗不包含任何敏感抗生素,而非耐药组只有 53%,在多重耐药菌的病例中,不合理的经验性抗生素治疗超过 70%,被认为是死亡的风险因素之一。Kumar 和他的同事记录到,恰当的抗生素治疗每延迟一小时,患者的死亡风险会增加 10% 以上^[24]。由此可见,在启动 ICU 患者的抗菌治疗时,药物的选择通常是基于感染部位、临床严重程度和合并症的经验性治疗,关键因素是确定感染多重耐药菌的风险因素,以便合理使用抗生素。

K-M 生存曲线显示多重耐药组相对于非多重耐药组其生存期缩短,死亡风险大大增加。Cox 结果显示除不合理的经验性抗生素治疗外,休克和气管插管也是 ESKAPE-E 血流感染患者死亡的独立危险因素。ICU 里的休克多数为脓毒性休克,其潜在的微循环障碍和细胞损伤,可以导致器官灌注不足、重要脏器受损,机体对感染性病原体反应引起的微循环和细胞异常,其严重程度足以使死亡率大大增加^[25]。

气管插管是 ICU 里的常见操作,它本身只是个医疗行为,并不会直接导致死亡。气管插管操作不当会造成呼吸道粘膜损伤出血,还有可能把菌机械携带到下呼吸道引起肺部感染。如果消毒灭菌措施不合格,更有可能造成整个 ICU 内多重耐药菌的播散性感染,从而大大延长住院时间,甚至导致死亡^[26]。

综上,≥3 种合并症和不合理的经验性抗生素治疗是多重耐药 ESKAPE-E 血流感染的独立危险因素,休克、气管插管和不合理的经验性抗生素治疗是 ESKAPE-E 血流感染患者住院期间死亡的独立危险因素。本研究存在一定局限,主要是本研究为单中心回归性研究,样本量偏小,统计上存在偏倚,其得出的结

论可能无法反应其它地区患者的临床情况,多中心大样本量的研究可能更具临床指导性。

参考文献

- [1] TIWARI V. Post-translational modification of ESKAPE pathogens as a potential target in drug discovery[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(3):814-822.
- [2] MANCUSO G, MIDIRI A, GERACE E, et al. Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens[J]. *Pathogens*, 2021, 10(10):1310.
- [3] MULANI M S, KAMBLE E E, KUMKAR S N, et al. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:539.
- [4] RUEKIT S, SRIJAN A, SERICHANTALERGS O, et al. Molecular characterization of multidrug-resistant ESKAPEE pathogens from clinical samples in Chonburi, Thailand (2017-2018) [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1):695.
- [5] 刘洋,陆燕飞,张晓慧,等.耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌血流感染病原学及预后危险因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(14):2081-2084.
- [6] SUN D, JEANNOT K, XIAO Y, et al. Editorial: horizontal gene transfer mediated bacterial antibiotic resistance[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:1933.
- [7] BREIJYEH Z, JUBEH B, KARAMAN R. Resistance of Gram-negative bacteria to current antibacterial agents and approaches to resolve it[J]. *Molecules*, 2020, 25(6):1340.
- [8] TIMSIT J F, RUPPÉ E, BARBIER F, et al. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(2):266-284.
- [9] 刘潺,加明明,刘兰,等.多重耐药鲍曼不动杆菌血流感染危险因素及死亡风险回顾性分析[J].《*武汉大学学报(医学版)*》. <https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2021.0786>
- [10] 杨启文,吴安华,胡必杰,等.临床重要耐药菌感染传播防控策略专家共识[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(1):1-14.
- [11] ADRIE C, GARROUSTE-ORGEAS M, IBN ESSAIED W, et al. Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy[J]. *J Infect*, 2017, 74(2):131-141.
- [12] ZHU S, KANG Y, WANG W, et al. The clinical impacts and risk factors for non-central line-associated bloodstream infection in 5046 intensive care unit patients: an observational study based on electronic medical records[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):52.
- [13] WADDINGTON C, CAREY M E, BOINETT C J, et al. Exploiting genomics to mitigate the public health impact of antimicrobial resistance[J]. *Genome Med*, 2022, 14(1):15.

- [14] GUPTA V, YE G, OLESKY M, et al. Trends in resistant Enterobacteriaceae and Acinetobacter species in hospitalized patients in the United States: 2013–2017[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):742.
- [15] 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.
- [16] 吴春婷,赵佳晖,叶晓芳,等.革兰阴性杆菌血流感染60例患者的临床资料分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2018, 17(3):243–246.
- [17] CASSINI A, HÖGBERG L D, PLACHOURAS D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015 : a population-level modelling analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19 (1) : 56–66.
- [18] 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.
- [19] DAS S, BOMBAYWALA S, SRIVASTAVA S, et al. Genome plasticity as a paradigm of antibiotic resistance spread in ESKAPE pathogens[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29 (27):40507–40519.
- [20] 任有亮.多中心四肢创伤性骨感染致病菌及其耐药性的流行病学研究[D].重庆医科大学,2020.
- [21] 聂亚红,田可港,孙玉娟,等.医院铜绿假单胞菌的临床特征及危险因素分析[J].中国抗生素杂志,2021,06:611–615.
- [22] GIANNITSIOTI E, LOUKA C, MAMALI V, et al. Bloodstream infections in a COVID-19 non-ICU department: microbial epidemiology, resistance profiles and comparative analysis of risk factors and patients' outcome[J]. Microorganisms, 2022, 10(7):1314.
- [23] MONTRUCCHIO G, COSTAMAGNA A, PIERANI T, et al. Bloodstream infections caused by Carbapenem-resistant pathogens in intensive care units: risk factors analysis and proposal of a prognostic score[J]. Pathogens, 2022, 11(7):718.
- [24] KUMAR A, ROBERTS D, WOOD K E, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock [J]. Crit Care Med, 2006, 34:1589 – 1596.
- [25] PATEL JJ, SHUKLA A, HEYLAND D K. Enteral nutrition in septic shock: a pathophysiologic conundrum[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2021, 45(S2):74–78.
- [26] 刘又宁.机械通气简史与机械通气相关肺炎[J].中华结核和呼吸杂志,2019,42(12):881–883.

(2022-11-23收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)