

大肠杆菌菌血症患者血液培养细菌生长速度与临床指标及预后的相关性研究

薄世宁 宁永忠 朱曦 么改琦

【摘要】 目的 探讨与大肠杆菌菌血症患者细菌快速生长相关的临床及实验室指标以及影响患者预后的危险因素。方法 回顾分析 2007 年 1 月至 2009 年 12 月在北京大学第三医院住院治疗的大肠杆菌菌血症患者的临床数据以及细菌学资料,应用血液培养阳性报警时间(TTP)作为反映细菌生长速度的指标,通过单因素分析研究细菌生长速度和临床指标之间的关系,并对影响患者住院病死率的风险因素进行 Logistic 多元回归分析。结果 共有 112 例大肠杆菌菌血症患者纳入本研究,其中 25 例在住院期间死亡,病死率为 22.3%。细菌快速生长(TTP≤7 h)组(20 例)中性粒细胞减少发生率(40.0%比 15.2%)、原发性菌血症发生率(40.0%比 18.5%)以及住院病死率(45.0%比 17.4%)均明显高于细菌缓慢生长(TTP>7 h)组(92 例,均 P<0.05)。死亡组(n=25)TTP≤7 h(36.0%比 12.6%)、活动性恶性肿瘤(44.0%比 24.1%)、中性粒细胞减少(36.0%比 14.9%)、产超广谱β内酰胺酶(ESBL)菌株(48.0%比 24.1%)的发生率均明显高于存活组(87 例,均 P<0.05)。应用 Logistic 多元回归分析显示,TTP≤7 h[相对危险度(OR)3.412,95%可信区间(95%CI)1.181~9.856,P=0.023]、产 ESBL 菌株(OR 2.545,95%CI 0.977~6.625,P=0.056)为影响患者住院病死率的独立危险因素。结论 大肠杆菌菌血症患者体外血液培养细菌生长速度与中性粒细胞减少以及原发性菌血症发生率相关,TTP≤7 h、产 ESBL 菌株是影响患者住院病死率的两个独立危险因素。

【关键词】 大肠杆菌菌血症; 血液培养阳性报警时间; 住院病死率

Correlation between in vitro bacterial growth velocity of blood of patients with clinical parameters and prognosis in patients with *Escherichia coli* bacteremia BO Shi-ning*, NING Yong-zhong, ZHU Xi, YAO Gai-qi. * Intensive Care Unit, Beijing University Third Hospital, Beijing 100083, China
Corresponding author: ZHU Xi, Email: xizhucm@163.com

【Abstract】 Objective To identify the clinical and laboratory parameters correlating with speed of bacterial growth in culture and independent risk factors of in-hospital mortality in patients with *Escherichia coli* bacteremia. Methods This retrospective study was conducted at Beijing University Third Hospital. The medical records and microbiological database of the patients diagnosed as *Escherichia coli* bacteremia between January 2007 and December 2009 were collected. The parameter of time to positivity (TTP) was used to be a surrogate marker of bacterial growth. Univariate analysis was used to identify relationship between clinical parameters and the speed of bacterial growth. Logistic multivariate analysis was used to identify risk factors of in-hospital mortality. Results The medical records of 112 patients during the study period were collected, 25 patients died during hospital stay, the overall in-hospital mortality rate was 22.3%. Univariate analysis indicated the rapid-growth (TTP≤7 hours) group (n=20) had higher incidence of neutropenia (40.0% vs. 15.2%), higher incidence of primary bacteremia (40.0% vs. 18.5%) and higher in-hospital mortality rate (45.0% vs. 17.4%) than those with slow bacterial growth (TTP>7 hours) group (n=92, all P<0.05). The death group (n=25) was found to have a higher incidence of TTP≤7 hours (36.0% vs. 12.6%), higher incidence of active malignancies (44.0% vs. 24.1%), higher incidence of neutropenia (36.0% vs. 14.9%), higher rate of isolation of extended spectrum β lactamases (ESBL)-producing strains (48.0% vs. 24.1%) than the survival group (n=87, all P<0.05). Logistic multivariate analysis suggested the significant predictors of in-hospital mortality included TTP≤7 hours [odds ratio (OR)=3.412, 95% confidence interval (95%CI)=1.181-9.856, P=0.023], ESBL-producing strains (OR=2.545, 95% CI=0.977-6.625, P=0.056). Conclusion In vitro *Escherichia coli* growth speed in the blood culture correlates with the incidence of neutropenia and primary bacteremia, and TTP≤7 hours and ESBL-producing strains may be the strong, independent risk factors of a worse prognosis in patients with *Escherichia coli* bacteremia.

【Key words】 *Escherichia coli* bacteremia; Time to positivity; In-hospital mortality

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.09.007

基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项基金资助项目(320.6700.09192)

作者单位:100083 北京大学第三医院危重医学科(薄世宁、朱曦、么改琦),检验科(宁永忠)

通信作者:朱曦,Email:xizhucm@163.com

血液培养阳性报警时间(TTP)是从接种血液标本开始到监测系统出现细菌生长报警信息之间的时间,其主要反映细菌体外培养生长速度。大肠杆菌是引起社区或医院获得性血行感染最常见的革兰阴性菌之一^[1-2]。有研究报道,血液培养时细菌定量是独立于患者基础疾病严重程度之外的影响病死率的危险因素^[3]。TTP可反映菌血症患者血液中的细菌含量,因而可以作为反映患者预后的一项独立危险因素^[4]。国外已有研究表明,在很多细菌(包括金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、大肠杆菌等)引起的菌血症中,细菌快速生长与病死率增加相关^[4-8]。本研究中将TTP作为反映细菌体外培养生长速度的指标,回顾性分析本院住院的大肠杆菌菌血症患者的临床资料,进一步研究大肠杆菌菌血症患者血液培养细菌生长速度与临床指标以及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象:回顾性分析 2007 年 1 月 1 日至 2009 年 12 月 31 日在本院住院的发生大肠杆菌单一菌种菌血症成人患者的临床资料。如患者住院期间先后多次血液培养均为大肠杆菌阳性,则只观察第一次阳性结果时的临床数据。排除年龄小于 18 岁,或多重细菌菌血症患者。

1.2 观察指标:①患者因素包括:年龄,性别,是否合并糖尿病、高血压、尿毒症、肝硬化、活动性恶性肿瘤、中性粒细胞减少,是否正在接受皮质醇激素或免疫抑制剂治疗等;②感染相关因素包括:原发性感染部位、是否院内感染、是否为产超广谱β内酰胺酶(ESBL)菌株、TTP、抽血前 24 h 内是否用过或正在应用抗生素;③侵入性操作和留置导管:抽血培养前 24 h 内侵入性操作如手术、中心静脉置管、内镜逆行胆管造影(ERCP)等,以及取血时患者是否留置中心静脉导管、导尿管等;④感染时患者临床表现:发热,寒战;⑤预后:住院病死率等。

1.3 血培养方法:在患者发热或寒战时抽取外周静脉血,分别注入需氧及厌氧培养瓶,立刻送微生物室,将培养瓶置于自动检测系统进行细菌培养,培养温度为 35℃。细菌培养仪为 BacT/ALERT 微生物检测系统(法国 BioMerieux 公司生产),培养时间不超过 6 d。经标准细菌培养及鉴定程序后,参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准,应用纸片法检测细菌体外药物敏感性以及是否为产 ESBL 菌株。

1.4 统计学分析:采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料比较应用 χ^2 检验。单因素分析挑选出与住院病

死率相关的指标后,以是否生存作为因变量,单因素分析筛选出的指标为自变量进行 Logistic 回归分析,变量筛选方法为逐步后退法(backward:Wald),进入标准为 $P < 0.05$,剔除标准为 $P > 0.1$ 。

2 结果

2.1 患者一般资料(表 1):112 例患者中男 58 例,女 54 例;年龄 20~90 岁,平均(63.6±16.4)岁;60 例为院内获得性感染,占有患者的 53.6%;33 例(29.5%)为产 ESBL 菌株。引起大肠杆菌菌血症最常见的原发性感染部位为腹腔感染(30.4%)、尿路感染(23.2%);25 例(22.3%)患者原发性感染部位不明,诊断为原发性菌血症;57 例(50.9%)患者在抽血前 24 h 内用过或正在应用抗生素。25 例患者在住院期间死亡,病死率为 22.3%。

表 1 2007 年至 2009 年 112 例大肠杆菌菌血症住院患者的一般资料

指标	数值
临床参数:年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	63.6±16.4
男性[例(%)]	58(51.8)
合并糖尿病[例(%)]	24(21.4)
合并高血压[例(%)]	19(17.0)
合并慢性阻塞性肺疾病[例(%)]	9(8.0)
合并冠心病[例(%)]	16(14.3)
合并慢性肾脏疾病[例(%)]	7(6.2)
合并慢性肝脏疾病[例(%)]	4(3.6)
合并活动性恶性肿瘤[例(%)]	32(28.6)
合并中性粒细胞减少[例(%)] ^a	22(19.6)
接受激素或免疫抑制剂治疗[例(%)]	8(7.1)
原发性感染部位 ^b :肺炎[例(%)]	12(10.7)
腹腔感染[例(%)] ^c	34(30.4)
尿路感染[例(%)]	26(23.2)
中心静脉导管感染[例(%)]	11(9.8)
其他部位感染[例(%)]	4(3.6)
原发性菌血症[例(%)]	25(22.3)
院内感染[例(%)] ^d	60(53.6)
产 ESBL 菌株[例(%)]	33(29.5)
TTP(M,h)	11.9
抽血前 24 h 内用过或正在应用抗生素[例(%)]	57(50.9)
侵入性操作和留置导管:侵入性操作[例(%)]	22(19.6)
留置中心静脉导管[例(%)]	41(36.6)
留置尿管[例(%)]	34(30.4)
临床表现:发热[例(%)]	101(90.2)
寒战[例(%)]	89(79.5)
预后:住院病死率[例(%)]	25(22.3)

注:ESBL:超广谱β内酰胺酶,TTP:血液培养阳性报警时间;a:中性粒细胞绝对值低于 $1.5 \times 10^9/L$;b:原发性感染部位指与血液培养病原菌相同的其他部位感染,该感染部位细菌入血引起菌血症,根据患者临床表现、实验室检查、影像学资料判断原发性感染部位,如果找不到确切的原发性感染部位的依据,则诊断为原发性菌血症;c:腹腔感染包括原发性或继发性腹膜炎、胆囊炎、胆管炎、腹腔脓肿等;d:院内感染包括住院期间发生的感染和在医院内获得而出院后发生的感染,但不包括入院前已开始或入院时已存在的感染

表2 2007年至2009年112例大肠杆菌血症住院患者细菌快速生长与缓慢生长两组间临床指标及病死率比较

组别	例数	活动性恶性肿瘤(例(%))	中性粒细胞减少(例(%))	正在接受激素或免疫抑制剂(例(%))	导管相关性感染(例(%))	原发性菌血症(例(%))	院内感染(例(%))	产ESBL菌株(例(%))	住院病死率(例(%))
快速生长组	20	8(40.0)	8(40.0)*	2(10.0)	3(15.0)	8(40.0)*	13(65.0)	9(45.0)	45.0(9)*
缓慢生长组	92	24(26.1)	14(15.2)	6(6.5)	8(8.7)	17(18.5)	47(51.1)	24(26.1)	17.4(16)

注:ESBL:超广谱β内酰胺酶;与缓慢生长组比较,*P<0.05

表3 2007年至2009年112例大肠杆菌血症住院患者死亡与生存两组间临床指标比较

组别	例数	TTP≤7h(例(%))	活动性恶性肿瘤(例(%))	中性粒细胞减少(例(%))	正在接受激素或免疫抑制剂(例(%))	导管相关性感染(例(%))	原发性菌血症(例(%))	院内感染(例(%))	产ESBL菌株(例(%))
死亡组	25	9(36.0)	11(44.0)	9(36.0)	4(16.0)	5(20.0)	6(24.0)	17(68.0)	12(48.0)
生存组	87	11(12.6)*	21(24.1)*	13(14.9)*	4(4.6)	6(6.9)	19(21.8)	43(49.4)	21(24.1)*

注:TTP:血液培养阳性报警时间,ESBL:超广谱β内酰胺酶;与死亡组比较,*P<0.05

2.2 细菌快速生长与缓慢生长两组患者临床指标比较(表2);112例大肠杆菌血症患者TTP最短2.0h,最长116.9h。所有患者TTP的频数分布图显示为偏态分布,中位数为11.8h(8.0,14.6)。研究细菌生长速度与患者临床指标的关系时,参考国外相关文献^[8],以TTP 7h作为分界值将患者分为细菌快速生长组(TTP≤7h)和细菌缓慢生长组(TTP>7h)两组。与细菌缓慢生长组比较,细菌快速生长组中性粒细胞减少发生率、原发性菌血症发生率以及住院病死率明显升高(均P<0.05)。

2.3 生存与死亡两组患者临床指标比较(表3):单因素分析显示,死亡组TTP≤7h、活动性恶性肿瘤、中性粒细胞减少、产ESBL菌株的发生率均明显高于生存组(均P<0.05)。以是否生存作为因变量,将此4个指标作为自变量行Logistic多元回归分析显示,TTP≤7h(相对危险度(OR)3.412,95%可信区间(95%CI)1.181~9.856,P=0.023)、产ESBL菌株(OR 2.545,95%CI 0.977~6.625,P=0.056)为影响患者住院病死率的独立危险因素。

3 讨论

本研究中引入TTP来反映细菌的生长速度。112例大肠杆菌血症患者的住院病死率为22.3%,与国外报道的20%基本一致。

本研究中参考了国外类似研究将TTP 7h作为细菌快速生长和缓慢生长的分界值,单因素分析显示,细菌快速生长(TTP≤7h)组中性粒细胞减少和原发性菌血症的发生率以及住院病死率均明显高于细菌缓慢生长(TTP>7h)组。中性粒细胞减少是肿瘤化疗过程中常见的并发症。中性粒细胞是机体防御体系的重要组成部分之一,主要起清除凋亡细胞和吞噬病原微生物的作用,其数量减少会明显降

低机体防御功能而导致感染加重。Bodey等^[9]研究表明,感染发生的频率以及严重程度与血液中的中性粒细胞数值呈负相关。本研究显示中性粒细胞减少与细菌快速生长相关,在多元回归分析中这一指标被剔除,说明它不是影响患者死亡的独立危险因素;但是死亡组患者中性粒细胞减少的发生率明显高于生存组,说明中性粒细胞减少与病死率具有一定的相关性。另一项影响细菌生长速度的指标是原发性菌血症。这种情况下我们分析入血的大肠杆菌可能有两种来源,其一是肠道菌群移位。早在20世纪70年代,王今达教授即通过实验验证了中医“肺与大肠相表里”的真实性与重要性,并提出了“肠道菌群移位入血导致内源性感染,序贯启动多器官损伤”的理论^[10]。大肠杆菌细菌移位在内重患者病情发展中起重要作用。Deitch等^[11]研究表明,在病情危重情况下,一些因素如肠道细菌过度繁殖、肠黏膜屏障改变以及免疫功能低下状态等可以促进肠道细菌移位。其二可能确实存在着我们没有发现的感染部位。本研究中原发性菌血症与细菌快速生长有关,但未发现对患者病死率的影响,具体机制不明。

本研究中细菌快速生长组的病死率明显高于缓慢生长组,约为2.6倍。Logistic回归分析显示,细菌快速生长(TTP≤7h)是影响患者住院病死率的独立危险因素之一,是对病死率影响较大的指标。由于TTP可反映血液中细菌数量的多少,推测选择越小的TTP值作为分界值,其对病死率影响就越大,因而OR值可能就越大。但是在临床实践中是否可以将TTP≤7h作为最合理的预警指标,仍需要深入的、大样本的研究来证实。

本研究还显示,产ESBL菌株是与病死率相关的独立危险因素,但它并不影响细菌生长速度。大肠

埃希菌及肺炎克雷伯菌在头孢菌素类抗生素的选择压力下,可通过产生或获得 ESBL 而出现耐药,或通过产生质粒介导的头孢菌素酶而出现耐药^[12]。产 ESBL 大肠杆菌的出现造成了临床抗生素选择压力,由于该菌株对多种抗生素尤其头孢菌素类抗生素耐药,限制了抗生素的应用,同时也造成临床上经验性抗生素治疗的失败。由产 ESBL 病原体引起的血行感染往往与治疗失败和病死率增加相联系。考虑其对病死率的影响主要有两方面原因:一方面,已证实延误恰当治疗是引起严重感染患者死亡的一项危险因素^[13-14];另一方面,产 ESBL 菌株的毒力增加,突出表现为血清抵抗(serum resistance)^[15]。致病菌是否为产 ESBL 菌株对于大肠杆菌菌血症患者病死率具有显著的影响,此结果与文献^[16]一致。

另外,值得注意的是,本研究显示大肠杆菌菌血症患者抽血前是否应用抗生素并不影响血液培养的细菌生长速度,但机制不明。此结果与 Passerini 等^[17]的研究结果相似,他们的研究表明,在抽血前使用抗生素对革兰阴性菌菌血症患者的 TTP 无影响,但是可以延长革兰阳性菌菌血症患者的 TTP。

本研究的不足之处首先为回顾性研究,故缺乏广泛的代表性,在解释研究结果时需谨慎,可能并不能代表其他医院;其次从抽血到开始培养的时间可能会影响 TTP 值,本院微生物室全天候随时接收标本,并立刻置入自动培养系统中进行细菌培养,因而在某种程度上去除此因素的干扰。

参考文献

[1] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals; analysis of 24 179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis, 2004, 39: 309-317.

[2] Javaloyas M, Garcia-Somoza D, Gudiol F. Epidemiology and prognosis of bacteremia; a 10-y study in a community hospital. Scand J Infect Dis, 2002, 34: 436-441.

[3] Kreger BE, Craven DE, Carling PC, et al. Gram-negative bacteremia ■ reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. Am J Med, 1980, 68: 332-343.

[4] Khatib R, Riederer K, Saeed S, et al. Time to positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia; possible correlation with the source and outcome of infection. Clin Infect Dis, 2005, 41: 594-598.

[5] Marra AR, Edmond MB, Forbes BA, et al. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. J Clin Microbiol, 2006, 44: 1342-1346.

[6] Peralta G, Rodriguez-Lera MJ, Garrido JC, et al. Time to positivity in blood cultures of adults with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. BMC Infect Dis, 2006, 6: 79.

[7] Martínez JA, Soto S, Fabrega A, et al. Relationship of phylogenetic background, biofilm production, and time to detection of growth in blood culture vials with clinical variables and prognosis associated with *Escherichia coli* bacteremia. J Clin Microbiol, 2006, 44: 1468-1474.

[8] Peralta G, Roiz MP, Sánchez MB, et al. Time-to-positivity in patients with *Escherichia coli* bacteremia. Clin Microbiol Infect, 2007, 13: 1077-1082.

[9] Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med, 1966, 64: 328-340.

[10] 王今达, 高天元, 崔乃杰, 等. 祖国医学“肺与大肠相表里”学说的临床意义及其本质的探讨——临床病例分析与实验研究. 中西医结合杂志, 1982, 2: 77.

[11] Deitch EA, Rutan R, Waymack JP. Trauma, shock, and gut translocation. New Horiz, 1996, 4: 289-299.

[12] 隆云, 杜斌, 刘大为, 等. 耐头孢他啶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌菌血症的危险因素及预后相关因素分析. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 485-488.

[13] Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. Am J Med, 2003, 115: 529-535.

[14] Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest, 2002, 122: 262-268.

[15] Sahly H, Aucken H, Benecí VJ, et al. Increased serum resistance in *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48: 3477-3482.

[16] Kim YK, Pai H, Lee HJ, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children; epidemiology and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46: 1481-1491.

[17] Passerini R, Riggio D, Radice D, et al. Interference of antibiotic therapy on blood cultures time-to-positivity: analysis of a 5-year experience in an oncological hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009, 28: 95-98.

(收稿日期: 2010-06-07)
(本文编辑: 李银平)

• 广告目次 •

① 深圳迈瑞: 监护仪 (封二)

② 广东天普药业: 天普洛安 (插页)

③ 珠海健帆: 血液灌流器 (插页)

④ 恩华药业: 力月西 (插页)

⑤ 天津红日药业: 血必净注射液 (插页)

⑥ 天津生化制药: 琥珀氢可 (插页)

⑦ 第 64 届中国国际医疗器械博览会 (插页)

⑧ 德尔格: Smart Care™ 智能化自动脱机系统 (插页)

⑨ 第一制药: 克倍宁 (封三)

⑩ 江苏新晨医药有限公司 (封底)