

# 脓毒症早期发生血流感染患者的临床特点及危险因素分析

景佩<sup>1</sup> 刘勤富<sup>2</sup> 杨明月<sup>1</sup> 康宇婷<sup>3</sup> 赵志军<sup>3</sup> 杨晓军<sup>2</sup>

<sup>1</sup>宁夏医科大学临床医学院,银川 750004; <sup>2</sup>宁夏医科大学总医院重症医学科,银川 750004;

<sup>3</sup>宁夏医科大学总医院医学实验中心,银川 750004

通信作者:杨晓军, Email: yxjicu@163.com

**【摘要】** **目的** 分析宁夏医科大学总医院重症医学科脓毒症患者早期发生血流感染(BSI)的临床特点、发生的危险因素及预后情况。**方法** 采用前瞻性观察研究,纳入2019年11月1日至2021年8月31日宁夏医科大学总医院重症医学科收治的脓症患者,脓毒症诊断24 h内留取血培养。记录患者的一般资料、诊断脓毒症24 h内实验室检查指标、血培养结果,随访患者并观察患者预后相关指标,包括机械通气时间、重症监护病房(ICU)住院时间及28 d存活情况。根据患者血培养结果分为BSI组和非BSI组,对两组患者的一般临床特征进行单因素和多因素Logistic回归分析,筛选脓症患者早期发生BSI的危险因素。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),评价各危险因素对脓症患者早期发生BSI的预测价值。**结果** 共纳入脓症患者202例,其中BSI组62例,非BSI组140例。BSI组患者以合并腹腔感染为主(61.3%),非BSI组以合并肺部感染为主(49.3%)。BSI组脓症患者共分离出菌株76株,主要病原菌从多到少依次为大肠埃希菌26株(34.2%)、肺炎克雷伯菌11株(14.4%)、肠球菌7株(9.2%)、脆弱拟杆菌6株(7.9%)和金黄色葡萄球菌6株(7.9%)。BSI组与非BSI组之间的机械通气时间、ICU住院时间、28 d病死率比较差异均无统计学意义。单因素分析显示,两组间体温、急性生理学及慢性健康状况评分II(APACHE II)、入ICU前使用抗菌药物、腹腔感染、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、血肌酐(SCr)、总胆红素(TBil)、血小板计数(PLT)、血乳酸(Lac)及高降钙素原(PCT)水平比例比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。多因素Logistic分析显示,低PLT[优势比(OR)=1.004,  $P=0.019$ ]、高Lac(OR=1.314,  $P=0.002$ )、高体温(OR=1.482,  $P=0.027$ )、合并腹腔感染(OR=2.354,  $P=0.040$ )、入ICU前未使用抗菌药物(OR=2.260,  $P=0.049$ )是脓症患者早期发生BSI的独立危险因素。ROC曲线分析显示,PLT、Lac、体温、腹腔感染及入ICU前未使用抗菌药物预测脓症患者早期发生BSI的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.711、0.686、0.594、0.592和0.590, PLT、Lac和体温的最佳截断值分别为 $PLT 122.50 \times 10^9/L$ 、Lac 2.95 mmol/L和体温 $39.45^\circ C$ , 5项联合预测时的AUC最大,为0.754,敏感度为75.8%,特异度为68.8%。**结论** 脓毒症早期发生BSI患者的病情严重程度比非BSI患者更重;低PLT、高Lac、高体温、合并腹腔感染及入ICU前未使用抗菌药物是脓症患者早期发生BSI的独立危险因素,5项联合时具有良好的预测价值。

**【关键词】** 脓毒症; 血流感染; 重症监护病房; 危险因素; 预后

**基金项目:**宁夏回族自治区重点研发计划重大(重点)项目(2018BFG02008)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220225-00178

## Clinical characteristics and risk factors of early septic patients complicated with bloodstream infection

Jing Pei<sup>1</sup>, Liu Qin<sup>2</sup>, Yang Mingyue<sup>1</sup>, Kang Yuting<sup>3</sup>, Zhao Zhijun<sup>3</sup>, Yang Xiaojun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China;

<sup>2</sup>Department of Critical Care Medicine, Ningxia Medical University General Hospital, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China; <sup>3</sup>Medical Experimental Center, Ningxia Medical University General Hospital, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Corresponding author: Yang Xiaojun, Email: yxjicu@163.com

**【Abstract】** **Objective** To analyze the clinical characteristics, risk factors and prognosis of early septic patients with bloodstream infection (BSI) in department of critical care medicine of Ningxia Medical University General Hospital. **Methods** Patients with sepsis admitted to department of critical care medicine of Ningxia Medical University General Hospital from November 1, 2019 to August 31, 2021 were included in a prospective observational study. Blood samples were collected for culture within 24 hours of sepsis diagnosis. General information, laboratory test indicators and blood culture results within 24 hours of sepsis diagnosis were recorded. Patients were followed up and prognostic indicators [mechanical ventilation time, length of intensive care unit (ICU) stay, and 28-day survival] were observed. According to blood culture results, patients were divided into BSI group and non-BSI group. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were performed on the general clinical characteristics of patients in the two groups to screen the risk factors of early BSI in septic patients. Receiver operator characteristic curve (ROC) was drawn to evaluate the predictive value of risk factors for early BSI in septic patients. **Results** A total of 202 septic patients were included in this study, with 62 patients in BSI group and 140 patients in non-BSI group. The majority of patients in the BSI group were

associated with abdominal infection (61.3%), and the majority of patients in the non-BSI group were associated with pulmonary infection (49.3%). A total of 76 strains were isolated from septic patients in BSI group, and the most common pathogens were *Escherichia coli* (26 strains, 34.2%), *Klebsiella pneumoniae* (11 strains, 14.4%), *Enterococcus* (7 strains, 9.2%), *Bacteroides fragilis* (6 strains, 7.9%) and *Staphylococcus aureus* (6 strains, 7.9%). There were no significant differences in mechanical ventilation time, the length of ICU stay and 28-day mortality between the BSI group and the non-BSI group. The difference of variables was statistically significant between two group according to Univariate analysis, which included body temperature, acute physiology and chronic health score II (APACHE II), use of antibiotics before admission to ICU, abdominal infection, hypersensitivity C-reactive protein (hs-CRP), serum creatinine (SCr), total bilirubin (TBil), platelet count (PLT), blood lactic acid (Lac) and hypercalcitonin (PCT). Multivariate analysis showed that low PLT [odds ratio (OR) = 1.004,  $P = 0.019$ ], high Lac (OR = 1.314,  $P = 0.002$ ), high body temperature (OR = 1.482,  $P = 0.027$ ), concomitant abdominal infection (OR = 2.354,  $P = 0.040$ ), no use of antibiotics before admission to ICU (OR = 2.260,  $P = 0.049$ ) were independent risk factors for early BSI in septic patients. The area under ROC curve (AUC) of PLT, Lac, body temperature, abdominal infection and no use of antibiotics before admission to ICU for predicting early BSI in septic patients were 0.711, 0.686, 0.594, 0.592 and 0.590, respectively. Youden index was used to calculate the optimal cut-off values, which was PLT  $122.50 \times 10^9/L$ , Lac 2.95 mmol/L, body temperature 39.45 °C, respectively. The highest level of AUC was 0.754, the sensitivity was 75.8%, and the specificity was 68.8%, which were observed when the 5 items were combined. **Conclusions** Early septic patients with BSI are more serious than those without BSI. Low PLT, high Lac, high temperature, concomitant abdominal infection and no use of antibiotics before admission to ICU are independent risk factors for early BSI in septic patients, and the combination of these five factors has good predictive value.

**[Key words]** Sepsis; Bloodstream infection; Intensive care unit; Risk factor; Prognosis

**Fund program:** Major (Key) Projects of Key Research and Development Plan of Ningxia Hui Autonomous Region (2018BFG02008)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220225-00178

血流感染 (bloodstream infection, BSI) 是指各种病原微生物和毒素侵入血液循环, 引起全身感染、中毒和炎症反应, 进一步导致多器官功能障碍的一种严重感染性疾病<sup>[1]</sup>, 是脓毒症的常见病因之一。在理想情况下, 机体的免疫系统可以清除侵入血液循环的细菌而不发生任何并发症。然而, 脓毒症患者由于宿主反应失调和免疫功能紊乱, 入血病原菌未能得到有效清除而导致感染进一步加重<sup>[2-4]</sup>。有调查显示, 约 40% 的脓毒症和脓毒性休克患者同时合并 BSI<sup>[5]</sup>, 危重症患者的病死率约在 30% 以上<sup>[6]</sup>。脓毒症患者在未明确诊断 BSI 及感染病原体类型的情况下, 早期往往给予经验性抗感染治疗, 但长时间的广谱抗菌药物治疗会在一定程度上增加耐药性<sup>[7]</sup>。本研究旨在分析脓毒症早期发生 BSI 患者的临床特点及相关危险因素, 从而加强对高度怀疑脓毒症合并 BSI 患者的相关病原学筛查, 以期为早期治疗提供参考和依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象:** 采用前瞻性观察性研究方法。纳入 2019 年 11 月 1 日至 2021 年 8 月 31 日宁夏医科大学总医院重症医学科收治的脓症患者。

**1.1.1 纳入标准:** 入住重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 后诊断为脓毒症 (根据 2016 年美国重症医学会制定的脓毒症和脓毒性休克最新 Sepsis 3.0 标准<sup>[8]</sup>)。

**1.1.2 排除标准:** ① 年龄 < 18 周岁; ② 仅 1 次血培养阳性且根据临床和实验室指标视为污染菌 (凝固酶阴性葡萄球菌、棒状杆菌属及其他皮肤共生菌)。

**1.1.3 伦理学:** 本研究符合医学伦理学标准, 获得患者或其直系亲属的知情同意, 且通过宁夏医科大学总医院科研伦理委员会批准 (审批号: 2018-305)。

**1.2 研究分组:** ICU 患者在诊断脓毒症 24 h 内留取血培养 (至少 2 个部位) 和相关实验室指标, 并根据血培养结果分为 BSI 组和非 BSI 组。

**1.3 观察指标:** ① 一般资料: 性别、年龄、基础疾病 (既往有无实体恶性肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病)、手术情况、感染部位 (肺部、腹腔、泌尿系、皮肤软组织等) 及诊断脓毒症当日急性生理学及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA); ② 治疗情况: 血管活性药物、激素、肠内营养、血液净化、有创操作 (深静脉置管、留置尿管、气管插管)、入 ICU 前抗菌药物使用情况等; ③ 病原菌资料: 血培养病原菌种类; ④ 实验室检查指标: 脓毒症诊断 24 h 内血常规、凝血指标、肝肾功能、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6)、超敏 C-反应蛋白 (hypersensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 最差值; ⑤ 预后相关指标: 患者机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 存活情况。

**1.4 统计学方法:**采用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,寻找独立危险因素。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),评价各危险因素对脓毒症患者早期发生 BSI 的预测价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 BSI 组与非 BSI 组患者基本资料比较(表 1):**共纳入 202 例脓毒症患者,其中 BSI 组 62 例,非 BSI 组 140 例。两组患者的性别、年龄、基础疾病等一般资料比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );BSI 组体温及 APACHE II 评分均明显高于非 BSI 组(均  $P < 0.05$ )。

**2.2 BSI 组与非 BSI 组患者实验室检查指标比较(表 2):**BSI 组 hs-CRP、血肌酐(serum creatinine, SCr)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、血乳酸(lactic acid, Lac)水平、高 PCT 水平比例均明显高于非 BSI 组,而血小板计数(platelet count, PLT)水平明显低于非 BSI 组(均  $P < 0.05$ );两组间白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞比例(neutrophil percentage, NEU%)、IL-6 水平比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.3 BSI 组与非 BSI 组患者合并感染部位比较(图 1):**非 BSI 组患者以合并肺部感染为主,BSI 组以合并腹腔感染为主,且 BSI 组腹腔感染比例明显高于非 BSI 组( $\chi^2 = 5.845, P = 0.016$ );两组患者泌尿系统及皮肤软组织感染占比均较少,且组间比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.4 脓毒症患者早期发生 BSI 危险因素的多因素 Logistic 回归分析(表 3):**多因素 Logistic 分析结果显示,入 ICU 前未使用抗菌药物、早期高体温、合并

表 1 不同血培养结果两组脓毒症患者的基线资料比较

组别	例数 (例)	男性 [例(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	基础疾病[例(%)]				体温 [ $^{\circ}\text{C}, M(Q_L, Q_U)$ ]	入院前使用 抗菌药物 [例(%)]	手术 [例(%)]	使用血管 活性药物 [例(%)]
				心血管 疾病	脑血管 疾病	糖尿病	实体 恶性肿瘤				
BSI 组	62	34(54.8)	67.25 ± 15.95	24(38.7)	7(11.3)	9(14.5)	15(24.2)	38.5(37.8, 39.5)	38(61.3)	38(61.3)	42(67.7)
非 BSI 组	140	94(67.1)	67.20 ± 15.66	62(44.3)	17(12.1)	25(17.8)	40(28.6)	38.3(37.5, 38.9)	111(79.3)	104(74.3)	93(66.4)
$\chi^2/t/Z$ 值		2.802	0.000	0.424	0.018	0.291	0.339	-2.125	7.190	3.475	0.113
<i>P</i> 值		0.094	1.000	0.515	0.893	0.590	0.561	0.034	0.007	0.062	0.737

组别	例数 (例)	肠内营养 [例(%)]	激素 [例(%)]	血液净化 [例(%)]	气管插管 [例(%)]	深静脉置管时间 [h, $M(Q_L, Q_U)$ ]	尿管留置时间 [h, $M(Q_L, Q_U)$ ]	APACHE II 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$ ]	SOFA 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$ ]
非 BSI 组	140	88(62.8)	41(29.3)	23(16.4)	111(79.3)	96(9, 300)	154(82, 305)	15.0(11.0, 20.0)	8.0(5.0, 12.0)
$\chi^2/Z$ 值		0.903	1.388	0.605	0.239	-0.237	-0.738	-3.449	-1.892
<i>P</i> 值		0.342	0.239	0.437	0.625	0.813	0.461	0.001	0.058

注:BSI 为血流感染,APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II,SOFA 为序贯器官衰竭评分

表 2 不同血培养结果两组脓毒症患者的实验室检查指标比较

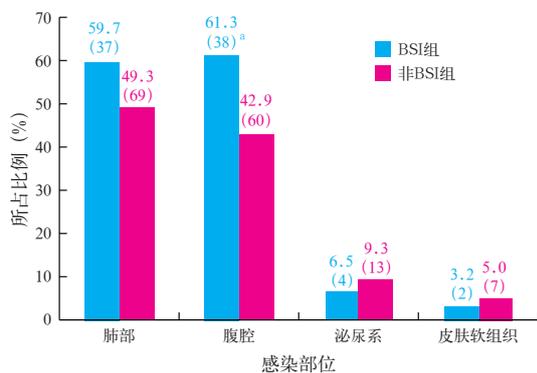
组别	例数 (例)	WBC [ $\times 10^9/\text{L}, M(Q_L, Q_U)$ ]	NEU% [ $M(Q_L, Q_U)$ ]	hs-CRP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	各水平 PCT 例数[例(%)]			
					<0.5 $\mu\text{g/L}$	0.5 ~ 1.9 $\mu\text{g/L}$	2.0 ~ 10.0 $\mu\text{g/L}$	>10.0 $\mu\text{g/L}$
BSI 组	62	11.44(5.60, 17.93)	88.5(81.7, 93.0)	1 780(1 370, 2 350)	5(8.1)	11(17.7)	8(12.9)	38(61.3)
非 BSI 组	140	11.12(6.02, 18.86)	87.1(80.5, 90.8)	1 500(1 060, 2 060)	5(3.6)	26(18.6)	46(32.8)	63(45.0)
$Z/\chi^2$ 值		-0.271	-1.090	-1.984				10.449
<i>P</i> 值		0.786	0.276	0.047				<0.050

组别	例数 (例)	IL-6 [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	SCr [ $\mu\text{mol/L}, M(Q_L, Q_U)$ ]	TBil [ $\mu\text{mol/L}, M(Q_L, Q_U)$ ]	PLT [ $\times 10^9/\text{L}, M(Q_L, Q_U)$ ]	Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]
非 BSI 组	140	417.0(141.0, 1 191.0)	88.4(58.3, 158.0)	27.8(14.6, 53.8)	164.0(121.0, 246.0)	1.9(1.3, 3.2)
<i>Z</i> 值		-0.441	-2.243	-2.171	-4.790	-4.222
<i>P</i> 值		0.659	<0.010	<0.050	<0.010	<0.010

注:BSI 为血流感染,WBC 为白细胞计数,NEU% 为中性粒细胞比例,hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白,PCT 为降钙素原,IL-6 为白细胞介素-6,SCr 为血肌酐,TBil 为总胆红素,PLT 为血小板计数,Lac 为血乳酸

腹腔感染以及低 PLT 和高 Lac 是脓毒症患者早期发生 BSI 的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )。



注: BSI 为血流感染; 与非 BSI 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

图1 不同血培养结果两组脓毒症患者合并感染部位比较

表3 脓毒症患者早期发生 BSI 危险因素的多因素 Logistic 分析

变量	$\beta$ 值	$s_e$	$\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-14.982	6.860	4.770	0.029	0.000	
低 PLT	0.004	0.002	5.541	0.019	1.004	1.001 ~ 1.008
高 Lac	0.273	0.089	9.473	0.002	1.314	1.104 ~ 1.564
高体温	0.394	0.178	4.865	0.027	1.482	1.045 ~ 2.103
合并腹腔感染	0.856	0.416	4.238	0.040	2.354	1.042 ~ 5.319
入 ICU 前未使用抗菌药物	0.815	0.415	3.859	0.049	2.260	1.002 ~ 5.096

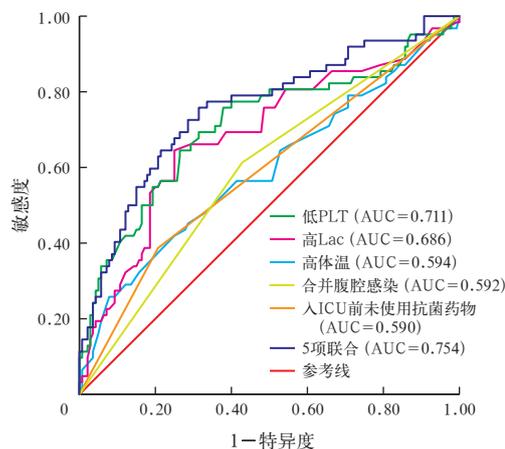
注: BSI 为血流感染, PLT 为血小板计数, Lac 为血乳酸, ICU 为重症监护病房, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项

2.5 脓毒症患者早期发生 BSI 危险因素的 ROC 曲线分析(表 4; 图 2): ROC 曲线显示, PLT、Lac、体温、腹腔感染及入 ICU 前未使用抗菌药物预测脓毒症患者早期发生 BSI 的 ROC 曲线下面积 (area under the ROC curve, AUC) 分别为 0.711、0.686、0.594、0.592 和 0.590, 5 项联合预测时 AUC 为 0.754, 敏感度为 75.8%, 特异度为 68.8%, 提示 5 项联合时具有较好的预测价值。

表4 低 PLT、高 Lac、高体温、合并腹腔感染、入 ICU 前未使用抗菌药物及 5 项联合对脓毒症患者早期发生 BSI 的预测价值

变量	AUC	95%CI	P 值	约登指数	截断值
低 PLT	0.711	0.628 ~ 0.795	<0.010	0.381	122.50
高 Lac	0.686	0.603 ~ 0.770	<0.010	0.395	2.95
高体温	0.594	0.504 ~ 0.683	0.034	0.179	39.45
合并腹腔感染	0.592	0.507 ~ 0.677	0.037		
入 ICU 前未使用抗菌药物	0.590	0.502 ~ 0.678	0.042		
5 项联合	0.754	0.678 ~ 0.839	<0.010		

注: BSI 为血流感染, PLT 为血小板计数, Lac 为血乳酸, ICU 为重症监护病房, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项



注: PLT 为血小板计数, Lac 为血乳酸, ICU 为重症监护病房, BSI 为血流感染, ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图2 低 PLT、高 Lac、高体温、合并腹腔感染、入 ICU 前未使用抗菌药物及 5 项联合预测脓毒症患者早期发生 BSI 的 ROC 曲线

2.6 脓毒症合并 BSI 患者的菌株分布(表 5): BSI 组中共分离出菌株 76 株, 以革兰阴性菌( $G^-$  菌)为主 [51 株 (67.1%)], 革兰阳性菌( $G^+$  菌)23 株 (30.3%), 真菌 2 株 (2.6%)。最常见的病原菌为大肠埃希菌, 其次是肺炎克雷伯菌、肠球菌、脆弱拟杆菌、金黄色葡萄球菌。

表5 脓毒症合并 BSI 患者菌株分布情况

病原菌类型	菌株数 (株)	构成比 (%)	病原菌类型	菌株数 (株)	构成比 (%)
$G^-$ 菌			$G^+$ 菌		
大肠埃希菌	26	34.2	肠球菌	7	9.2
肺炎克雷伯菌	11	14.4	金黄色葡萄球菌	6	7.9
鲍曼不动杆菌	5	6.7	星座链球菌	5	6.7
脆弱拟杆菌	6	7.9	凝固酶阴性葡萄球菌	2	2.6
迟缓埃格特菌	3	3.9	其他	3	3.9
真菌(白色念珠菌)	2	2.6	合计	76	100.0

注: BSI 为血流感染,  $G^-$  为革兰阴性,  $G^+$  为革兰阳性

2.7 预后(表 6): BSI 组和非 BSI 组患者的机械通气时间、ICU 住院时间略长于非 BSI 组, 28 d 病死率略高于非 BSI 组, 但两组比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

表6 不同血培养结果两组脓毒症患者预后指标比较

组别	例数 (例)	机械通气时间 [h, $M(Q_L, Q_U)$ ]	ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$ ]	28 d 死亡 [例 (%)]
BSI 组	62	85.0(38.5, 230.5)	10(4, 16)	26(41.9)
非 BSI 组	140	83.0(17.0, 172.5)	8(3, 14)	43(30.7)
$Z/\chi^2$ 值		-1.024	-0.720	2.499
P 值		0.306	0.471	0.114

注: BSI 为血流感染, ICU 为重症监护病房

### 3 讨论

BSI 是一种病原微生物侵入血液循环后在体内繁殖,导致人体产生炎症反应从而危及生命的全身感染性疾病。由于其高发病率和高病死率受到越来越多的关注。血培养阳性是诊断 BSI 的金标准。目前的研究显示,BSI 和非 BSI 脓毒症患者在临床特征和预后方面均有不同,通常认为 BSI 患者有较高的感染负荷,预后更差<sup>[9]</sup>,而早期给予有效的抗感染治疗可以降低病死率<sup>[10]</sup>。目前血培养周期一般为 3~7 d,耗时较长,因此寻找脓症患者早期发生 BSI 的危险因素并分析病原菌分布情况,加强对 BSI 高风险人群筛查,尽早明确诊断及治疗是改善预后的关键。

本研究共纳入 202 例脓症患者,男性多于女性,年龄大多在 65 岁以上,合并基础疾病以心血管疾病、实体恶性肿瘤及糖尿病为主,其中 BSI 患者占 30.7%,28 d 病死率为 41.9%。多因素 Logistic 分析显示,高体温、合并腹腔感染及入 ICU 前未使用抗菌药物是脓症患者早期发生 BSI 的独立危险因素。国内一项纳入 5 046 例患者的回顾性研究表明,对于合并胃肠道出血、创伤、胰腺炎、行外科手术、血管内置入导管、脓毒症、肺炎的危重患者,发生 BSI 的可能性越大<sup>[11]</sup>,而在血液恶性肿瘤患者中使用抗菌药物 $\geq 2$ 种、感染(胃肠道、直肠周围或泌尿道感染)是 BSI 的独立预测因子<sup>[12]</sup>。本研究中合并腹腔感染是脓症患者发生 BSI 风险最高的危险因素,张小彬等<sup>[13]</sup>和刘丹等<sup>[14]</sup>的研究也显示,脓症患者早期会出现肠屏障功能受损,且合并腹腔感染的脓症患者肠道屏障功能受损更重,肠黏膜通透性显著增加,肠道菌群更容易通过肠屏障入血,提示对于腹腔感染的脓症患者应警惕早期发生 BSI 的可能。

血小板是巨核细胞的一种无细胞核碎片,是机体生理性止血中不可缺少的成分,其表面具有多种病原菌识别受体,能快速识别病原菌,从而活化并启动关键的免疫防御体系。近年来有研究显示,在感染所致脓症患者中,过度活化的血小板会引起扩大的凝血级联反应,进一步促进炎症反应,给机体带来不利的影 响<sup>[14]</sup>;脓症患者 PLT 水平越低病情越严重,低 PLT 被认为是独立危险因素<sup>[16]</sup>。本研究显示,脓症患者早期发生 BSI 的风险与 PLT 呈负相关,在一定程度上可预警 BSI。PLT、Lac、体温、腹腔感染及入 ICU 前未使用抗菌药物的 AUC 分别为

0.711、0.686、0.594、0.592 和 0.590,5 项联合预测时的 AUC 为 0.754,提示 5 项联合在脓毒症合并 BSI 患者中表现出一定的预测效能。

了解病原菌分布对于 BSI 患者的抗感染治疗具有一定指导意义。本研究中血培养阳性患者共分离出菌株 76 株,以 G<sup>-</sup>菌为主,主要病原体依次为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和肠球菌,真菌仅 2 株,其中大肠埃希菌占比高达 34.2%,这与杨明月等<sup>[17]</sup>的研究结果一致。2018 年中国细菌耐药监测网 CHINET 数据显示,大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌仍为 BSI 的主要病原体,对于重症患者,鲍曼不动杆菌导致的感染比例也在逐年增加,而铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌所致 BSI 未见明显波动<sup>[18]</sup>,Kern 和 Rieg<sup>[19]</sup>的研究显示,部分发达国家 BSI 患者感染的病原体主要以大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌为主。由此可见,病原菌分布受地区、人群的影响,对于本地区 BSI 病原菌分布还需动态监测,通过研究本地区病原体的分布特征,尽快建立本地区病原体谱,为临床早期合理使用抗菌药物提供指导。

本研究中,BSI 组与非 BSI 组脓毒症患者的 28 d 病死率、ICU 住院时间、机械通气时间等预后指标比较差异均无统计学意义。Yang 等<sup>[20]</sup>研究表明,血培养阳性组患者的住院时间更长,但早期病死率无明显差异,这与本研究结果相似;而 Kumar<sup>[21]</sup>的回顾性研究显示,血培养阳性患者的病死率高于阴性患者。本研究中两组患者预后未见明显差异,考虑因为血培养阳性的脓症患者可能根据病原学及药敏试验结果给予了更早期的靶向治疗,而血培养阴性患者的靶向治疗时机延迟,因此两者之间预后无明显差异,但对此结果还需进一步研究验证。

既往大多数 BSI 的相关报道为回顾性研究,其资料有限并易产生选择性偏倚,大多数临床医生往往在患者合并心率增快、寒战高热等全身炎症反应表现时开始采集血样送检,从而导致获得相关培养结果的时机延迟,在一定程度上导致治疗延误。本研究为前瞻性的观察研究,对纳入研究的所有患者在明确诊断脓毒症 24 h 内留取血培养,更积极地对脓症患者早期发生 BSI 进行筛查,并寻找相关危险因素,以期后续对脓毒症 BSI 高风险人群进行早期干预诊治。但本研究也存在不足之处:① 本研究为单中心研究,周期较短,纳入 BSI 患者样本量较小;② 本研究队列之间存在异质性,一些潜在混杂因素可能影响研究结果。

综上所述,本研究表明,本院ICU脓毒症发生BSI患者病原菌以G<sup>-</sup>菌为主,其主要病原体为大肠埃希菌;脓毒症早期发生BSI的患者比未发生BSI患者的病情更重;早期低PLT、高Lac、高体温、合并腹腔感染及入ICU前未使用抗菌药物是脓毒症患者发生BSI的独立危险因素,对上述患者应加强BSI的相关筛查。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Rogne T, Damås JK, Solligård E, et al. Genome-wide linkage analysis of the risk of contracting a bloodstream infection in 47 pedigrees followed for 23 years assembled from a population-based cohort (the HUNT study) [J]. Crit Care Med, 2020, 48 (11): 1580-1586. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004520.
- [2] 张文钊, 王志斌. 脓毒症免疫抑制相关效应T细胞亚群稳态失衡的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (1): 95-99. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210610-00858.
- [3] Huerta LE, Rice TW. Pathologic difference between sepsis and bloodstream infections [J]. J Appl Lab Med, 2019, 3 (4): 654-663. DOI: 10.1373/jalm.2018.026245.
- [4] 麦丽帕特·伊力艾克拜尔, 徐桂萍. 脓毒症的发病机制及个体化管理策略 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28 (4): 505-508. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.029.
- [5] Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, et al. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (2): 266-284. DOI: 10.1007/s00134-020-05950-6.
- [6] Savage RD, Fowler RA, Rishu AH, et al. The effect of inadequate initial empiric antimicrobial treatment on mortality in critically ill patients with bloodstream infections: a multi-centre retrospective cohort study [J]. PLoS One, 2016, 11 (5): e0154944. DOI: 10.1371/journal.pone.0154944.
- [7] 李拥玲, 曾艳辉. 2016—2018年某二甲医院住院患者血培养病原菌分布及耐药性特征 [J]. 实用检验医师杂志, 2021, 13 (1): 3-6. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.01.002.
- [8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [9] Sigakis MJG, Jewell E, Maile MD, et al. Culture-negative and culture-positive sepsis: a comparison of characteristics and outcomes [J]. Anesth Analg, 2019, 129 (5): 1300-1309. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004072.
- [10] Yang SC, Liao KM, Chen CW, et al. Positive blood culture is not associated with increased mortality in patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome [J]. Respiriology, 2013, 18 (8): 1210-1216. DOI: 10.1111/resp.12121.
- [11] Zhu SC, Kang Y, Wang W, et al. The clinical impacts and risk factors for non-central line-associated bloodstream infection in 5 046 intensive care unit patients: an observational study based on electronic medical records [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 52. DOI: 10.1186/s13054-019-2353-5.
- [12] Chen SZ, Lin KN, Li Q, et al. A practical update on the epidemiology and risk factors for the emergence and mortality of bloodstream infections from real-world data of 3 014 hematological malignancy patients receiving chemotherapy [J]. J Cancer, 2021, 12 (18): 5494-5505. DOI: 10.7150/jca.50802.
- [13] 张小彬, 刘丹, 王妍柏, 等. 血清肠型脂肪酸结合蛋白和D-乳酸水平在脓症患者早期肠道损伤中的临床意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (5): 545-550. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.005.
- [14] 刘丹, 刘伟, 王晓红, 等. 脓症患者肠屏障功能损伤的临床研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27 (7): 785-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.07.015.
- [15] McDonald B, Dunbar M. Platelets and intravascular immunity: guardians of the vascular space during bloodstream infections and sepsis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2400. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02400.
- [16] McMorran BJ, Marshall VM, de Graaf C, et al. Platelets kill intraerythrocytic malarial parasites and mediate survival to infection [J]. Science, 2009, 323 (5915): 797-800. DOI: 10.1126/science.1166296.
- [17] 杨明月, 杨小娟, 景佩, 等. 凝血功能联合APACHE II及SOFA评分对血流感染患者预后的预测价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (12): 1434-1439. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210910-01361.
- [18] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018年CHINET中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20 (1): 1-10. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2020.01.001.
- [19] Kern WV, Rieg S. Update of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens [J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26 (2): 151-157. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.10.031.
- [20] Yang L, Lin Y, Wang JY, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes between positive and negative blood culture septic patients: a retrospective cohort study [J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 4191-4205. DOI: 10.2147/IDR.S334161.
- [21] Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy [J]. Virulence, 2014, 5 (1): 80-97. DOI: 10.4161/viru.26913.

(收稿日期: 2022-02-25)

## • 科研新闻速递 •

### 2例转基因猪肾人体异种移植

转基因猪的异种移植已经成为解决人类移植器官短缺最有希望的方法之一。但是,目前最大的问题是移植后发生的超急性排斥反应。研究显示,通过基因编辑可以避免这一问题,例如将猪的 $\alpha-1,3$ -半乳糖苷转移酶基因敲除,并在猪肾包膜下植入自体胸腺组织。最近,有学者公布了2例移植了猪肾脏的案例。研究人员将此类 $\alpha-1,3$ -半乳糖苷转移酶基因敲除猪的肾脏移植到2例脑死亡的人体内,在研究期间,受者循环和呼吸活动通过呼吸机维持。研究人员进行了连续的肾活检,监测尿量和动态估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR),以评估肾功能和异种移植肾排斥反应。结果显示,2例受者的异种移植肾于再灌注后迅速开始产生尿液;在54h的研究期间内,受者1的动态eGFR从移植前的 $23\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 增加至移植后的 $62\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ ,受者2的动态eGFR从移植前的 $55\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 增加至移植后的 $109\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ ;移植后2例受者已处于稳态的血肌酐(serum creatinine, SCr)水平有所降低,受者1从 $174.15\text{ }\mu\text{mol/L}$ 降至 $72.49\text{ }\mu\text{mol/L}$ ,受者2从 $97.24\text{ }\mu\text{mol/L}$ 降至 $50.39\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。移植的肾脏外观保持粉红色,灌注良好,在整个研究过程中持续产生尿液。术后6、24、48和54h肾活检结果显示,未出现超急性排斥反应或抗体介导的排斥反应。2例受者异种移植肾每小时尿量是原有肾的2倍多。研究人员据此得出结论:来自猪的转基因异种移植肾在脑死亡的人体内仍能存活并发挥功能达到54h,没有超急性排斥反应的表现。

罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2022, 386: 1889-1898