

• 论 著 •

ICU 患者血流感染特征及炎症因子的临床价值*

冯钧帅¹, 王贤东², 傅彩虹², 周慧茹², 李德红³, 李可可³, 魏莲花^{3△}

(甘肃省人民医院: 1. 感染科; 2. 重症医学科; 3. 检验科, 甘肃兰州 730000)

摘要:目的 探讨重症监护病房(ICU)血流感染患者的病原学特点及炎症因子的临床价值。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2018 年 10 月 ICU 血流感染患者 65 例, 根据细菌鉴定结果分为革兰阴性菌组(43 例)和革兰阳性菌组(22 例), 根据细菌药敏结果分为敏感菌组(21 例)和耐药菌组(44 例)。分别对各组炎症因子[血清降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞计数(WBC)]水平进行比较, 对所有患者血培养阳性时和转阴后的炎症因子水平进行比较。结果 ICU 血流感染以耐药的革兰阴性菌为主。检测出的革兰阴性菌以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及阴沟肠杆菌为主; 革兰阳性菌以金黄色葡萄球菌、屎肠球菌及表皮葡萄球菌为主。血流感染主要来源于深静脉导管相关性感染、肺部感染及腹腔感染。革兰阴性菌组血清 PCT 水平明显高于革兰阳性菌组($P<0.05$), 两组 IL-6、CRP、WBC 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。敏感菌组血清 PCT、IL-6 及 CRP 水平明显高于耐药菌组($P<0.05$), 两组 WBC 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者血培养转阴后血清 PCT、IL-6、CRP 及 WBC 水平明显低于血培养阳性时的水平($P<0.05$)。结论 ICU 血流感染以耐药的革兰阴性菌为主, 血清 PCT 检测对鉴别革兰阴性菌和革兰阳性菌有一定作用, PCT、IL-6、CRP 及 WBC 检测对判断耐药菌及血培养转阴有一定价值。

关键词:重症监护病房; 血流感染; 降钙素原; 白细胞介素-6; C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.002

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2020)14-1670-04

文献标识码:A

Characteristics in ICU patients with bloodstream infection and clinical value of inflammatory factors*

FENG Junshuai¹, WANG Xiandong², FU Caihong², ZHOU Huiru², LI Dehong³, LI Keke³, WEI Lianhua^{3△}

(1. Department of Infectious Disease; 2. Department of Intensive Medicine; 3. Department of Clinical Laboratory, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Objective To investigate the characteristics of etiology of ICU patients with bloodstream infection and the clinical value of inflammatory factors. **Methods** Sixty-five ICU patients with bloodstream infection from January 2015 to October 2018 were retrospectively analyzed and divided into the Gram-negative bacterial group (43 cases) and Gram-positive bacterial group (22 cases) according to the results of bacterial identification, and the sensitive bacteria group (21 cases) and drug-resistant bacteria group (44 cases) according to the results of drug susceptibility test. The levels of inflammatory factors such as PCT, CRP, IL-6 and WBC were compared between the groups. The levels of the inflammatory factors in blood culture positive and blood culture negative conversion were compared among all cases. **Results** ICU bloodstream infection was dominated by drug-resistant Gram-negative bacteria. The detected Gram-negative bacteria were mainly *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae*; Gram-positive bacteria were mainly *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* and *Staphylococcus*. Bloodstream infection mainly originated from deep venous catheter related infection, pulmonary infection and intra-abdominal infection. The serum PCT level in the Gram-negative bacteria group was significantly higher than that in the Gram-positive group ($P<0.05$), there was no statistically significant difference in the levels of IL-6, CRP and WBC between the two groups ($P>0.05$). The levels of serum PCT, IL-6 and CRP in the sensitive bacteria group were significantly higher than those in the drug-resistant bacteria group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(17JR5RA035)。

作者简介: 冯钧帅, 男, 副主任医师, 主要从事感染性疾病的诊疗研究。 △ 通信作者, E-mail: weilianhua0199@sina.com。

本文引用格式: 冯钧帅, 王贤东, 傅彩虹, 等. ICU 患者血流感染特征及炎症因子的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1670-

WBC level between the two groups ($P>0.05$). The levels of serum PCT, IL-6, CRP and WBC after blood culture negative conversion in all cases were significantly lower than those in blood culture positive ($P<0.05$).

Conclusion The bloodstream infection in ICU is dominated by drug-resistant Gram-negative bacteria. Serum PCT detection has a certain effect on the identification of Gram negative bacteria and Gram positive bacteria. The detection of PCT, IL-6, CRP and WBC has a certain value for judging the drug resistant bacteria and blood culture negative conversion.

Key words: intensive care unit; bloodstream infection; procalcitonin; interleukin-6; C-reactive protein

血流感染(BSI)是一种由病原体进入血液循环,引起全身炎性反应及脏器、组织的损伤,严重危及生命的感染性疾病。脓毒症多合并 BSI,病死率逐年上升。细菌是引起 BSI 的主要病原体^[1]。重症监护病房(ICU)患者病情危重、免疫功能低下,常因中心静脉导管置入及有创检查广泛运用而导致免疫屏障破坏,使细菌容易侵入血流。ICU 的 BSI 发生率为 11%~45%,是导致患者死亡的主要原因,给患者造成了严重经济负担^[2]。对 ICU 优势细菌及 BSI 特征进行研究,有助于指导抗菌药物的合理使用。BSI 诊断的金标准为血培养,但血培养耗时长,易错过最佳的抗感染治疗时机。BSI 主要由革兰阴性菌和革兰阳性菌引起,二者引起的感染缺乏特异性,通常经验性使用广谱抗菌药物,使耐药菌日益增多,给临床治疗带来了极大的困难^[3]。研究表明,BSI 早期的诊断和抗菌药物合理使用可以降低患者病死率,而在早期脓毒症诊断及严重程度的判断方面,检测血清降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)及白细胞介素-6(IL-6)等具有重要的临床价值^[4]。PCT、CRP 等炎症因子与 ICU 患者 BSI 关系方面的研究较少,本研究通过分析 ICU 收治的 BSI 患者病原学特点及炎症因子[PCT、CRP、IL-6、白细胞计数(WBC)]检测结果,旨在为患者的治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2018 年 10 月本院 ICU 收治的 65 例 BSI 患者,其中男 39 例,女 26 例;年龄 18~78 岁,平均(50±16)岁。根据 BSI 患者血培养结果,按病原菌种类将患者分为革兰阴性菌组和革兰阳性菌组;按病原菌耐药性分为敏感菌组和耐药菌组。本研究通过本院伦理委员会审核。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:符合 BSI 诊断标准^[5];临床资料齐全。排除标准:由各种传染病及化疗等原因导致严重免疫功能缺陷者;存在严重血液系统疾病者;疑似血培养标本污染者;近期行手术治疗及血栓性疾病者。

1.3 方法 在患者不同部位各抽取静脉血 20 mL,置于 2 套培养瓶中,PCT、IL-6、CRP 及血常规检测各抽静脉血 3 mL(与血培养采血时差小于 10 min)。血

培养采用美国 BD 公司 FX200 血培养仪及 Phoenix100 全自动细菌鉴定/药敏仪进行细菌的培养、菌种鉴定和药敏试验,同时对感染灶部位留取标本培养,以明确感染源。PCT 及 IL-6 采用电化学发光法检测,仪器为美国罗氏 Cobas e411 全自动免疫分析仪,PCT 参考值<0.046 ng/mL,IL-6 参考值<7 pg/mL。CRP 采用日本 Olympus AU5400 全自动生化分析仪检测,CRP 参考值<5 mg/L。血常规采用日本 Sysmex XN-10 全自动血细胞分析仪检测,WBC 参考值为(3.5~9.5)×10⁹/L。

1.4 观察指标 (1)血培养病原菌分布。(2)血培养病原菌耐药率及感染源分布。(3)革兰阴性菌组和革兰阳性菌组炎症因子水平比较。(4)敏感菌组和耐药菌组炎症因子水平比较。(5)对所有患者血培养阳性时与转阴后的炎症因子水平进行比较。

1.5 统计学处理 采用 SAS9.4 统计软件进行数据处理和分析。非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血培养病原菌分布 ICU BSI 患者革兰阴性菌以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及阴沟肠杆菌为主;革兰阳性菌以金黄色葡萄球菌、屎肠球菌及表皮葡萄球菌为主。见表 1。

2.2 血培养病原菌耐药性及感染源分布 ICU BSI 病原菌以耐药的革兰阴性菌为主,见表 1。大部分分离的革兰阴性菌对青霉素类,喹诺酮类,第 1、2 代头孢菌素类抗菌药物耐药,部分对氨基糖苷类抗菌药物耐药,以产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)为主,但鲍曼不动杆菌几乎均产 ESBLs,并对碳青霉烯类药物耐药。革兰阳性菌对青霉素类、克林霉素及头孢菌素类抗菌药物普遍耐药,对糖肽类抗菌药物仍然敏感,部分对利福平及喹诺酮类抗菌药物耐药。BSI 的感染源主要为深静脉导管相关性感染,占 36.92%,其次是肺部感染,占 24.61%,第 3 位是腹腔感染,主要由重症胰腺炎、消化道穿孔及肠梗阻引起,占 13.84%。皮肤软组织感染(包括坏死性筋膜炎、皮肤开放性损伤及肛周

脓肿)占 10.76%,导尿管所致泌尿系统感染占 7.69%,纵隔感染、肝脓肿、产褥感染、中枢神经系统感染、脓胸占 6.18%。

2.3 革兰阴性菌组和革兰阳性菌组炎症因子水平比较 本研究中革兰阴性菌组 43 例,革兰阳性菌组 22 例。革兰阴性菌组血清 PCT 水平明显高于革兰阳性菌组($P<0.05$),两组血清 CRP、IL-6 及 WBC 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 敏感菌组和耐药菌组炎症因子水平比较 本研究中敏感菌组 21 例,耐药菌组 44 例。敏感菌组血清 PCT、CRP 及 IL-6 水平明显高于耐药菌组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组 WBC 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.5 血培养阳性时和转阴后炎症因子水平比较 所有患者血培养转阴后血清 PCT、IL-6、CRP 及 WBC 水平明显低于血培养阳性时的水平($P<0.05$)。见表 4。

表 1 血培养病原菌分布及耐药率			
病原菌	<i>n</i>	耐药菌(<i>n</i>)	耐药率(%)
革兰阴性菌	43	29	44.62
大肠埃希菌	18	13	20.00
肺炎克雷伯菌	11	8	12.32
阴沟肠杆菌	6	3	4.62
鲍曼不动杆菌	4	4	6.15
铜绿假单胞菌	2	1	1.53
黏质沙雷菌	1	0	0.00
产酸克雷伯菌	1	0	0.00
革兰阳性菌	22	15	23.08
金黄色葡萄球菌	7	5	7.70
屎肠球菌	6	6	9.24
表皮葡萄球菌	3	3	4.61
草绿色链球菌	2	0	0.00
肺炎链球菌	2	0	0.00
溶血性葡萄球菌	1	1	1.53
唾液链球菌	1	0	0.00
合计	65	44	67.70

表 2 革兰阴性菌组和革兰阳性菌组炎症因子水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	PCT(ng/mL)	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9$ /L)
革兰阴性菌组	43	23.1(8.5,53.3)	684.5(104.0,3 088.0)	126.5(80.0,190.0)	12.1(5.4,16.8)
革兰阳性菌组	22	2.7(0.9,5.1)	371.5(88.4,873.0)	104.0(85.0,150.0)	12.6(9.6,14.8)
<i>P</i>		<0.001	0.435	0.315	0.868

表 3 敏感菌组和耐药菌组炎症因子水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	PCT(ng/mL)	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9$ /L)
敏感菌组	21	28.2(8.6,67.0)	1 976.0(261.0,4 082.0)	160.0(110.0,230.0)	9.1(4.3,13.7)
耐药菌组	44	6.3(2.4,20.3)	398.0(88.0,1 240.0)	98.0(80.0,150.0)	12.7(10.2,16.8)
<i>P</i>		<0.007	0.045	0.018	0.127

表 4 血培养阳性时和转阴后炎症因子水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

项目	<i>n</i>	PCT(ng/mL)	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9$ /L)
血培养阳性时	65	9.4(3.1,36.4)	495.5(97.3,2 825.0)	122.5(82.5,174.0)	12.3(7.2,16.5)
血培养转阴后	65	2.7(0.8,14.7)	75.0(39.5,204.5)	53.0(36.3,79.0)	9.5(7.3,12.0)
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.004

3 讨 论

BSI 是一种病死率高、极具威胁性的感染性疾病,早期诊断及合理使用抗菌药物尤为关键。表 1 结果提示,ICU BSI 细菌分布以耐药的革兰阴性菌为主,此结果与国内报道基本一致^[6]。本研究发现,深静脉导管相关性感染、肺部感染及腹腔感染是引起 BSI 的主要原因,与郭皓^[7]报道的结果基本一致。原发感染源干预是预防 BSI 发生的主要措施。

PCT 作为细菌感染指标已被广泛认可,美国食品药品监督管理局已批准 PCT 作为 ICU 患者进展为严

重脓毒症风险评估的一项可靠指标。CRP 在感染和炎症急性期于肝脏合成,在炎症急性期 CRP 的血清水平能够升高 1 000 倍。POVOA 等^[8]的研究提示,CRP 诊断感染的灵敏度和特异度分别是 93.4%和 86.1%。LOBO 等^[9]研究表明,303 例 ICU 患者 CRP 水平与器官衰竭、住院时间及病死率呈明显正相关。IL-6 是促炎性反应的起始因子,在有感染并发症患者中水平明显升高,其还与脓症患者病死率有关^[10]。

PCT 对鉴别革兰阴性菌和革兰阳性菌有重要的价值。革兰阴性菌产生的脂多糖黏附于其他细胞时,

会释放大量的内毒素,内毒素会促进机体产生和释放 PCT。革兰阳性菌细胞壁的主要成分为磷壁酸,不能产生大量的内毒素使 PCT 水平升高。因此,革兰阴性菌和革兰阳性菌 BSI 患者的血清 PCT 水平有所不同^[11]。本研究发现,革兰阴性菌组血清 PCT 水平明显高于革兰阳性菌组($P<0.05$),两组血清 CRP、IL-6、WBC 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),这与刘阳桦等^[12]报道结果一致。彭胡等^[13]报道,PCT 诊断 BSI 的受试者工作特征曲线下面积为 0.88,与其他炎症因子比较,灵敏度和特异度更高,对早期诊断 BSI 有较大价值。以上结果表明,PCT 水平升高对诊断 BSI 有一定价值,同时还可以鉴别革兰阴性菌和革兰阳性菌感染。

抗菌药物的不规范使用可导致耐药菌增多。细菌暴露于抗菌药物的生长环境时,因获得耐药性而继续生存及繁殖,研究者在对敏感与耐药的鲍曼不动杆菌毒力研究中发现,耐药鲍曼不动杆菌菌株毒力要低于敏感菌株^[14],可能是因为部分耐药菌导致的炎症反应相对较轻。本研究中敏感菌组血清 PCT、CRP 及 IL-6 水平明显高于耐药菌组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组 WBC 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。目前较少有敏感菌和耐药菌炎症因子差异性方面的报道,敏感菌多为社区获得性,抗菌药物暴露少,其毒力较高。因此,PCT、CRP 及 IL-6 处于低水平时,感染耐药菌的概率大,处于高水平时可能为敏感菌感染,这对指导临床合理使用抗菌药物有一定价值。本研究发现,炎症因子水平在血培养阳性时明显高于正常水平,经治疗血培养转阴后炎症因子水平明显降低。陈其琪等^[15]也报道,BSI 细菌清除后 PCT、CRP 等各项指标水平明显下降,预示着 BSI 得到有效控制,细菌逐渐被清除。这对评价抗菌药物使用合理性及疗效判断有重要的临床价值。

4 结 论

ICU 的 BSI 以耐药的革兰阴性菌为主,血清 PCT 检测对鉴别革兰阴性菌和革兰阳性菌有一定作用。

参考文献

- [1] LAUPLAND K B. Defining the epidemiology of blood-stream infections: the gold standard of population based assessment[J]. *Epidemiol Infect*, 2013, 141 (10): 2149-2157.
- [2] REWA O, MUSCEDERE J, REYNOLDS S, et al. Coagulase-negative *Staphylococcus*, catheter-related, bloodstream infections and their association with acute phase markers of inflammation in the intensive care unit: an observational study[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2012, 23 (4): 204-

- 208.
- [3] MCCANN C D, MOORE M S, MAY L S, et al. Evaluation of real-time PCR and pyrosequencing for screening incubating blood culture bottles from adults with suspected bloodstream infection[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015, 81(3): 158-162.
- [4] VARDAKAS K Z, APIRANTHITI K N, FALAGAS M E, et al. Antistaphylococcal penicillins versus cephalosporins for definitive treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44 (6): 486-492.
- [5] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54 (6): 557-581.
- [6] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18 (3): 241-251.
- [7] 郭皓. ICU 血流感染危险因素和病原学分布及耐药性分析[J]. *河北医药*, 2015, 37 (6): 941-943.
- [8] POVOA P, COELHO L, ALMEIDA E, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study[J]. *Crit Care*, 2006, 10 (2): R63.
- [9] LOBO S M, LOBO F R, BOTA D P, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients[J]. *Chest*, 2003, 123 (6): 2043-2049.
- [10] KELLUM J A, KONG L, FINK M P, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the genetic and inflammatory markers of sepsis (genims) study[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167 (15): 1655-1663.
- [11] OZSUREKCI Y, OKTAY A K, BAYHAN C, et al. Can procalcitonin be a diagnostic marker for catheter-related blood stream infection in children[J]. *J Pediatr*, 2016, 92 (4): 414-420.
- [12] 刘阳桦, 吴敏. 细菌性血流感染所致脓毒症患者凝血-炎症生物标志物水平变化的临床意义[J]. *中国病原生物学杂志*, 2017, 12 (3): 270-273.
- [13] 彭胡, 王春燕, 邱厚兵, 等. 不同感染性指标对血流感染患者的早期诊断效果[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28 (3): 321-324.
- [14] 尹珍. 耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌致病性研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [15] 陈其琪, 是俊凤, 吕婕, 等. PCT 结合其他生化指标在 ICU 血流感染患者诊断中的应用[J]. *中国医药指南*, 2012, 10 (30): 7-9.