

- the course of neurological diseases[J]. *J Neurol*, 2014, 261(3):554-560.
- [11] REIBER H. Cerebrospinal fluid—physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases[J]. *Mult Scler*, 1998, 4(3):99-107.
- [12] 马瑞敏, 马森, 邵春青, 等. 两种判定鞘内合成方法的应用评价[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(23):2861-2864.
- [13] POLMAN C H, REINGOLD S C, BANWELL B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis; 2010 revisions to the McDonald criteria[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(2):292-302.
- [14] 李海峰. 多发性硬化 2017 版 McDonald 诊断标准的修订背景、内容及意义[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(6):321-330.
- [15] CHEN Y. Multiple cerebrospinal fluid bands with accompanying serum bands[J]. *Clin Chem*, 2014, 60(12):1582-1583.
- [16] GO R S, SWANSON K M, SANGARALINGHAM L R, et al. Clinical prevalence (diagnosed cases) of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the US: estimating the burden on health care[J]. *Leukemia*, 2016, 30(6):1443-1446.
- [17] WILLRICH M A V, MURRAY D L, KYLE R A. Laboratory testing for monoclonal gammopathies; focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma [J]. *Clin Biochem*, 2018, 51(1):38-47.
- [18] CHAUDHRY H M, MAUERMANN M L, RAJKUMAR S V. Monoclonal gammopathy-associated peripheral neuropathy: diagnosis and management[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(5):838-850.

(收稿日期:2020-09-04 修回日期:2021-02-09)

• 短篇论著 •

重症急性胰腺炎合并感染耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的危险因素分析

陈 嵌, 牛司强, 邱 菊, 夏吉荣[△]

重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016

摘要:目的 分析重症急性胰腺炎(SAP)合并感染耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)的危险因素。方法 选取该院 2011 年 4 月至 2019 年 12 月收治的 105 例 SAP 患者为研究对象。按照是否合并感染 CRE, 分为试验组(35 例)和对照组(70 例), 结合患者感染的临床特点, 采用单因素和多因素 Logistic 回归分析 SAP 合并感染 CRE 的危险因素。结果 试验组的病原菌包括肺炎克雷伯菌(42.86%)、大肠埃希菌(31.43%)、阴沟肠杆菌(20.00%)、弗氏柠檬酸杆菌(5.71%)。单因素分析结果显示, SAP 合并感染 CRE 与患者检出 CRE 前的住院天数, 合并胃肠、肾脏等基础疾病, 以及进行气管切开、血液滤过、穿刺引流术等治疗措施和并发休克、腹腔积液、腹腔内感染、皮肤及软组织感染有关($P < 0.05$)。多因素分析结果显示, 腹腔内感染、皮肤及软组织感染和血液滤过是 SAP 合并感染 CRE 的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 SAP 合并感染 CRE 受多种危险因素的影响, 临床治疗时应针对合并腹腔内感染和皮肤及软组织感染患者采取积极预防治疗措施, 尽量减少血液滤过等侵入性操作, 降低其感染发生率。

关键词:重症急性胰腺炎; 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌; 感染; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.026

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2021)05-0627-04

文献标志码:A

近年来,随着人们生活水平提高,伴随一些不健康的饮食和生活习惯,急性胰腺炎发病率呈逐年上升的态势^[1],而此疾病又常伴随较多并发症和严重感染,临床转归效果较差,特别是重症急性胰腺炎(SAP)病情发展迅速,病死率较高,尤其在病程晚期合并感染,其病死率可达 30%^[2-3],因此寻找具有针对性的临床干预措施来降低 SAP 病死率已是急待解决的问题。据研究报道 SAP 死亡大多由并发感染引起的,感染的病原菌主要是革兰阴性菌,其中主要是肠

杆菌科细菌^[4-5]。目前全球耐药菌泛滥, SAP 合并感染的耐药菌中又以多重耐药革兰阴性菌感染为主。耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)因其对大多数抗菌药物耐药率高而备受关注^[6-7]。CRE 是一类对碳青霉烯类抗菌药物耐药的肠杆菌科细菌^[8-9]。近年来,随着 CRE 感染率逐年增长,给临床治疗带来了巨大挑战,但目前对 SAP 合并感染 CRE 的临床特点和危险因素分析的报道较少。因此,本文对此问题进行了流行病学相关分析和探讨,以期预防 and 减少 SAP 合并感染 CRE,降低其病死率提供临床循证依据。

[△] 通信作者, E-mail: xjr196352@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过重庆医科大学附属第一医院电子病例系统和临床微生物数据库,收集 2011 年 4 月至 2019 年 12 月在院治疗的 105 例非重复性 SAP 患者的临床资料,按是否合并感染 CRE,分为试验组(35 例)和对照组(70 例)。同一病例住院后多次检出 CRE,纳入第 1 次检出结果。SAP 纳入标准:(1)符合 SAP 临床诊断标准^[10];(2)临床资料完整;(3)住院时间 > 2 d。CRE 的判断标准:仪器法药敏试验的耐药折点是亚胺培南或美罗培南 ≥ 4 μg/mL,厄他培南 ≥ 2 μg/mL。纸片扩散法的抑菌圈直径耐药折点是亚胺培南或美罗培南 ≤ 19 mm,厄他培南 ≤ 18 mm。

1.2 方法 回顾性分析所有患者的临床资料,以下列参数作为潜在危险因素进行比较分析:(1)一般住院资料和基础疾病,包括患者总住院天数、检出 CRE 前的住院时间、重症监护室(ICU)住院时间、抗菌药物使用史等,以及胃肠系统疾病、心血管系统疾病等;(2)住院期间合并的感染包括尿路感染、呼吸道感染、腹腔内感染、血流感染、皮肤及软组织感染;(3)侵入性操作包括外科手术干预、穿刺引流术、经内镜逆行性胆管造影术(ERCP)、导尿管、气管切开、血液滤过;(4)检出 CRE 前的抗菌药物使用情况。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS22.0 进行数据分析,计数资料用 *n* 或 % 表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 Logistic 回归方法确定 SAP 合并感染 CRE 的潜在危险因素。对单因素分析中 $P < 0.10$ 的变量

纳入多因素分析。计算优势比(OR)和 95%CI 来评估任何关联的强度。对危险因素进行多因素分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者年龄、性别比较 试验组 35 例,其中男 22 例、女 13 例,年龄 30~75 岁,平均(50.29 ± 12.45)岁。对照组 70 例,其中男 45 例、女 25 例,年龄 20~87 岁,平均(53.34 ± 16.88)岁。两组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 SAP 合并感染 CRE 的情况及特征 试验组的标本类型中以腹腔引流液为主[17(48.57%)],其次为血液[7(20.00%)],痰液[4(11.43%)]等。试验组感染的 CRE 以肺炎克雷伯菌(42.86%)和大肠埃希菌(31.43%)为主,其次为阴沟肠杆菌(20.00%)和弗氏柠檬酸杆菌(5.71%)。

2.3 SAP 合并感染 CRE 的相关危险因素分析 对试验组和对照组进行单因素分析,结果显示,检出 CRE 前的住院天数,伴胃肠、肾脏等疾病,合并腹腔内感染、皮肤及软组织感染、休克、腹腔积液等并发症,进行气管切开、穿刺引流术、血液滤过等侵入性操作治疗,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。进一步多因素分析,结果显示,腹腔内感染、皮肤及软组织感染和血液滤过是 SAP 合并感染 CRE 的独立影响因素($P < 0.05$),见表 2。

表 1 SAP 合并感染 CRE 的单因素分析

变量	试验组(<i>n</i> =35)	对照组(<i>n</i> =70)	OR(95%CI)	<i>P</i>
一般住院资料				
总住院天数($\bar{x} \pm s, d$)	56.26 ± 4.36	41.91 ± 3.63	1.01(0.99~1.02)	0.085
检出 CRE 前的住院天数($\bar{x} \pm s, d$)	22.20 ± 2.05	14.57 ± 1.59	1.02(1.00~1.05)	0.047
入住 ICU 占比[<i>n</i> (%)]	28(80.00)	55(78.57)	1.09(0.40~2.98)	0.865
ICU 住院时间($\bar{x} \pm s, d$)	17.00 ± 1.97	11.80 ± 1.33	1.02(0.99~1.05)	0.119
休克[<i>n</i> (%)]	16(45.71)	16(22.86)	2.84(1.19~6.77)	0.018
多器官功能障碍[<i>n</i> (%)]	20(57.14)	29(41.43)	1.89(0.83~4.29)	0.130
腹腔积液[<i>n</i> (%)]	9(25.71)	6(8.57)	3.69(1.19~11.42)	0.023
胸腔积液[<i>n</i> (%)]	9(25.71)	16(22.86)	1.17(0.46~3.00)	0.746
抗菌药物使用史[<i>n</i> (%)]	28(80.00)	55(78.57)	1.09(0.40~2.98)	0.865
检出其他病原菌[<i>n</i> (%)]	27(77.14)	46(65.71)	1.76(0.69~4.47)	0.233
基础疾病[<i>n</i> (%)]				
胃肠系统疾病	8(22.86)	20(28.57)	4.89(1.36~17.60)	0.015
心血管系统疾病	8(22.86)	7(10.00)	2.67(0.88~8.09)	0.083
肾脏疾病	5(14.29)	2(2.86)	5.67(1.04~30.87)	0.045
呼吸系统疾病	3(8.57)	6(8.57)	1.00(0.23~4.26)	1.000
肝胆疾病	25(71.43)	37(52.86)	2.23(0.93~5.33)	0.071
住院期间合并的感染[<i>n</i> (%)]				
尿路感染	9(25.71)	11(15.71)	1.86(0.69~5.02)	0.223
呼吸道感染	29(82.86)	46(65.71)	2.52(0.92~6.91)	0.072

续表 1 SAP 合并感染 CRE 的单因素分析

变量	试验组(n=35)	对照组(n=70)	OR(95%CI)	P
腹腔内感染	33(94.29)	45(64.29)	9.17(2.03~41.44)	0.004
血流感染	17(48.57)	24(34.29)	1.50(0.66~3.41)	0.329
皮肤及软组织感染	8(22.86)	5(7.14)	3.85(1.16~12.84)	0.028
侵入性操作[n(%)]				
外科手术干预	6(17.14)	18(25.71)	0.60(0.21~1.67)	0.327
ERCP	7(20.00)	5(7.14)	3.25(0.95~11.12)	0.060
血液滤过	27(77.14)	33(47.14)	3.78(1.51~9.48)	0.004
穿刺引流术	27(77.14)	32(45.71)	4.01(1.60~10.04)	0.003
导尿管	27(77.14)	52(74.29)	1.17(0.45~3.03)	0.749
气管切开	9(25.71)	7(10.00)	3.12(1.05~9.25)	0.041
检出 CRE 前的抗菌药物使用情况[n(%)]				
青霉素类	5(14.29)	19(27.14)	0.45(0.15~1.32)	0.146
β-内酰胺酶抑制剂的复合剂	12(34.29)	22(31.43)	1.14(0.48~2.69)	0.768
头孢菌素类	25(71.43)	41(58.57)	1.77(0.74~4.24)	0.201
喹诺酮类	8(22.86)	11(15.71)	1.59(0.57~4.40)	0.373
碳青霉烯类	24(68.57)	37(52.86)	1.95(0.83~4.57)	0.127

表 2 SAP 合并感染 CRE 的多因素分析

变量	OR	95%CI	P
总住院天数	1.00	0.98~1.02	0.824
检出 CRE 前的住院天数	1.00	0.96~1.04	0.905
肝胆疾病	3.03	0.85~10.84	0.088
胃肠道系统疾病	3.19	0.53~19.21	0.206
肾脏疾病	3.29	0.26~41.95	0.359
心血管系统疾病	4.22	0.76~23.46	0.100
休克	0.61	0.18~2.10	0.432
腹腔内感染	6.33	1.03~39.08	0.047
呼吸道感染	2.12	0.41~10.89	0.367
皮肤及软组织感染	7.77	1.41~42.76	0.018
腹腔积液	3.96	0.71~22.02	0.116
气管切开	1.12	0.27~4.59	0.880
穿刺引流术	2.92	0.73~11.63	0.130
ERCP	2.34	0.33~16.50	0.393
血液滤过	5.78	1.53~21.86	0.010

3 讨 论

SAP 是一类临床常见消化系统的严重急腹症,病情非常复杂,具有并发症多、风险大等特征^[11],尤其在疾病后期发生感染的概率和病死率均较高^[12]。SAP 患者合并感染的病原菌以革兰阴性菌为主,其中肠杆菌科细菌居多,其可引起呼吸道、泌尿道、腹腔和手术切口等多部位的感染,在临床分离的阴性菌中占比最高^[13]。碳青霉烯类抗菌药物作为治疗多重耐药肠杆菌科细菌感染的首选药物,已在临床治疗上广泛使用,近年来由于耐碳青霉烯酶基因的出现和播散,给临床抗感染治疗带来了很大困难。

本研究中,SAP 合并感染 CRE 患者中检出的细菌多来源于腹腔引流液,其中肺炎克雷伯菌最多(42.86%),大肠埃希菌次之(31.43%),与文献^[14]报道结果较一致,也与中国 CRE 的流行情况一致^[15-16]。根据 2019 年中国细菌耐药监测网数据显示,2005—2019 年,肺炎克雷伯菌对美罗培南和亚胺培南的耐药率分别从 2.9%和 3.0%上升至 26.8%和 25.3%,这可能与其耐药机制有关,它可在质粒间传播,甚至可在不同菌株,不同地区与不同患者之间广泛传播^[17]。

本研究的单因素分析中,SAP 合并感染 CRE 与患者检出 CRE 前的住院天数,合并胃肠、肾脏基础性疾病,进行气管切开、穿刺引流术等治疗操作,以及并发休克、腹腔积液等密切相关,是 CRE 感染的危险因素。但在本研究的多因素分析中显示上述变量均不是 SAP 合并感染 CRE 的危险因素($P > 0.05$),这可能与样本量少及患者的个体差异等原因有关。

多因素分析的结果显示,SAP 合并感染 CRE 的独立危险因素主要有 3 个:(1)SAP 合并腹腔内感染。产生的原因可能是 SAP 患者发病早期存在局部炎症反应导致机体有血容量不足的情况发生,从而对体内脏器功能造成损伤,严重影响胃肠道的正常功能^[18];同时治疗期间的禁食禁饮等治疗方式极易增强患者肠壁通透性,可引发肠道黏膜萎缩、绒毛脱落等,导致大肠杆菌等常驻菌群发生移位进入腹腔,引起腹腔内感染,对患者的机体造成更严重的损伤^[19-20];由于机体经过重创后,免疫力也下降,也更增加了 CRE 感染概率。(2)SAP 合并皮肤及软组织感染。本研究发现几乎所有皮肤及软组织感染的 SAP 患者,均同时伴随腹腔内感染的发生。(3)进行血液滤过治疗。炎

性因子“瀑布样”级联反应是 SAP 病程进展的关键^[21],在临床治疗中,血液滤过因可有效清除大量炎性介质,恢复机体促抗炎平衡,是抢救 SAP 合并肾脏损伤主要方法^[22]。但血液滤过治疗属于侵入性有创操作,需要进行穿刺插管建立有效的体外循环,而侵入性操作则极大增加了暴露于耐药菌的风险^[23-24]。此外,SAP 合并肾脏损伤的患者病情严重,自身免疫抵抗力较低,这些都增加了感染 CRE 的概率。

综上所述,为避免 SAP 合并感染 CRE 的发生,应尽早针对腹腔内感染,皮肤及软组织感染和血液滤过这些危险因素采取一系列保护措施,制订避免继发感染的有效治疗策略和适宜的护理方法,同时严格执行有创操作的适应证和无菌技术,使患者避免处于器械相关感染风险之中,是有效降低 SAP 合并感染发病率的重要举措。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019,沈阳)[J]. 中华胰腺病杂志, 2019,19(5):321-331.
- [2] 梁新文,徐星莉,徐星榕. 重症急性胰腺炎患者继发胰腺感染的危险因素研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015,25(9):2080-2082.
- [3] WÖRSTLE S, HAPFELMEIER A, WÖHRLE C, et al. Changes in pathogen spectrum and antimicrobial resistance development in the time-course of acute necrotizing pancreatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(12): 2096-2103.
- [4] VILLATORO E, MULLA M, LARVIN M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010,12(12):29-41.
- [5] NICHOLSON L J. Acute pancreatitis, should we use antibiotics[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2011, 13(13): 336-343.
- [6] TEERAWATTANAPONG N, KENGKLA K, DILOKTHORNSAKUL P, et al. Prevention and control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in adult intensive care units: a systematic review and network meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(2): 51-60.
- [7] 叶淑瑶,李怡澜,李凤琴,等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药机制研究进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2018, 39(6): 494-500.
- [8] 刘家旭,汪志勇,刘家宇. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药机制及流行高危因素的研究进展[J]. 贵州医药, 2020, 44(4): 543-546.
- [9] 陈慧君,朱齐兵,叶丽君,等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分布及耐药性分析[J]. 中国医药, 2020, 15(6): 953-956.
- [10] SHAH A P, MOURAD M M, BRAMHALL S R. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management[J]. J Inflamm Res, 2018, 11(1): 77-85.
- [11] 成燕,范炜,杨薇,等. 41 例急性重症胰腺炎患者合并腹腔感染的危险因素分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(14): 2048-2052.
- [12] 朱理,代辉,张诗锐,等. 重症急性胰腺炎患者术后感染病原菌分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(15): 3473-3476.
- [13] 赵慧铮,师志云,李刚,等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药性分析与分子流行病学研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(3): 494-497.
- [14] 李进,黎敏,刘雯瑜,等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的耐药特征及基因分型[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(24): 3681-3684.
- [15] YU H, QU F, SHAN B, et al. Detection of the mcr-1 colistin resistance gene in carbapenem-resistant enterobacteriaceae from different hospitals in China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(8): 5033-5035.
- [16] ZHANG R, CHAN EW, ZHOU H, et al. Prevalence and genetic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae strains in China [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(3): 256-257.
- [17] 刘洁,杨晶,高立芳,等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药性及危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(8): 1223-1227.
- [18] 洪东焯,杨火保,沈阳辉,等. 重症急性胰腺炎腹腔感染的临床治疗探讨[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(1): 40-42.
- [19] 沈正宽,沈锋,喻文艺,等. 经鼻空肠管早期肠内营养对重症急性胰腺炎治疗转归的影响[J]. 贵州医药, 2018, 42(5): 610-611.
- [20] 吕舸,黄林,黄嘉正,等. 重症急性胰腺炎并发腹腔感染的相关危险因素及病原菌分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(10): 18-19.
- [21] 陈晨,成怡冰. 重症急性胰腺炎血液净化的选择[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(12): 989-993.
- [22] HU Y, XIONG W, LI C, et al. Continuous blood purification for severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(12): e14873.
- [23] 廖兰凯,廖雪莲,康焰,等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科防控现状及研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(11): 1750-1755.
- [24] MUSCARELLA L F. Risk of transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and related "superbugs" during gastrointestinal endoscopy[J]. World J Gastrointest Endosc, 2014, 6(10): 457-474.