

重型肝炎与肝硬化患者发生院内感染的危险因素及病原菌耐药性分析

刘理冠, 徐涛, 郑联圪, 陈先礼, 潘兴南 (解放军第一八零医院南京军区 肝病中心 福建 泉州 362000)

摘要: 目的 分析重型肝炎与肝硬化患者院内感染的危险因素及病原菌的耐药性, 以期对重型肝炎与肝硬化患者住院感染的预防及治疗提供帮助。方法 回顾性分析2013年9月至2015年9月本院重型肝炎与肝硬化患者2510例的临床资料, 选取发生感染者感染部位的分泌物进行细菌培养。采用法国生物梅里埃全自动微生物系统进行菌种鉴定, 药敏试验采用纸片扩散法(K-B法), 产ESBLs检测采用双纸片协同试验法。分析患者感染发生率与年龄、住院时间、病程、基础疾病、并发症、侵入性操作和使用抗菌药物间的关系。结果 重型肝炎与肝硬化患者2510例中发生感染122例, 感染率为4.86%; 重型肝炎与肝硬化住院患者感染发生率与年龄、住院时间、病程、基础疾病、并发症、侵入性操作和使用抗菌药物等密切相关, 感染部位以呼吸道为主, 占27.05% (33/122)。122例送检标本共分离出病原菌139株, 其中革兰阴性杆菌95株, 占68.35%; 革兰阳性球菌30株, 占21.58%; 真菌14株, 占10.07%, 以革兰阴性杆菌感染为主。革兰阴性杆菌对亚胺培南、阿米卡星较敏感, 对氨苄西林、派拉西林及诺氟沙星有较高的耐药率; 克雷伯杆菌对头孢他啶和头孢哌酮也较敏感。革兰阳性球菌对万古霉素均敏感, 无耐药菌株出现, 对青霉素、氨苄西林、头孢哌酮及红霉素的耐药率均较高。结论 患者年龄、住院时间、病程、基础疾病、并发症、侵入性操作及使用抗菌药物等是影响重型肝炎与肝硬化患者医院感染的主要危险因素。病原菌分布广泛, 主要以大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和克雷伯菌等革兰阴性菌为主; 感染部位以呼吸道为主; 革兰阴性杆菌对亚胺培南和阿米卡星较敏感, 革兰阳性球菌对万古霉素均敏感。

关键词: 重型肝炎; 肝硬化; 院内感染; 病原菌; 危险因素; 耐药性

Risk factors and analysis of drug resistance of nosocomial infection in patients with severe hepatitis and cirrhosis

LIU Li-guan, XU Tao, ZHENG Lian-qi, CHEN Xian-li, PAN Xing-nan (Department of Liver center, Nanjing Military Region of the 180th Hospital of PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China)

Abstract: Objective To analyze the risk factors and analysis of drug resistance of nosocomial infection in patients with severe hepatitis and cirrhosis. **Methods** Clinical data of 2510 cases with severe hepatitis and cirrhosis in our hospital from September 2013 to September 2015 were retrospectively analyzed, the bacterial culture of the infection sites was performed. The bacteria were identified by the automated microbiology system bioMerieux, drug susceptibility test was performed by disk diffusion method (K-B method), ESBLs was detected by double disk synergy test method. The relationship between the incidence of infection and age, length of stay, course of disease, basic diseases, complications, invasive operation and use of antibiotics were analyzed. **Results** Total of 122 among 2510 cases were infected, the infection rate was 4.86%. The incidence rate was closely related to age, hospital stays, course of disease, underlying diseases, complications, invasive procedures and the use of antibiotics. The infection sites were mainly in respiratory tract and accounting for 27.05% (33/122). Total of 139 clinical pathogens including 95 Gram-negative bacilli (68.35%), 30 Gram-positive cocci (21.58%) and 14 fungus (10.07%) were isolated from the 122 examined samples. Gram-negative bacilli were sensitive to imipenem and amikacin and had a high rate of resistance to ampicillin,

piperacillin faction and norfloxacin. Klebsiella was also sensitive to ceftazidime and cefoperazone. Gram-positive cocci was sensitive to vancomycin, non drug resistant strains occurred, but it had a high resistance rates to penicillin, ampicillin, cefoperazone and erythromycin. **Conclusions** Ages, hospital stays, course of disease, underlying diseases, complications, invasive procedures and the use of antibiotics were the mainly risk factors of the nosocomial infection in patients with severe hepatitis and cirrhosis. Clinical pathogens distributed widely, Gram-negative bacteria like Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, and Klebsiella were mainly included. The infection sites were mainly in respiratory tract. Gram-negative bacilli were sensitive to imipenem and amikacin and Gram-positive cocci were sensitive to vancomycin.

Key words: Severe hepatitis; Liver cirrhosis; Nosocomial infection; Pathogenic bacteria; Risk factors; Drug resistance

医院感染是指患者在住院期间发生的感染, 极难治愈, 病死率较高^[1]。每年全球超过10000人死于肝硬化, 重型肝炎与肝硬化患者长期服药, 机体免疫力下降, 更易发生医院感染^[2]。细菌感染是肝硬化患者最常见的并发症, 病死率极高^[3], 近年来呈高发趋势, 是继癌症、胸科疾病、心脏病和脑卒中后的第五大致死疾病^[4], 且大部分患者需要长期住院治疗, 不仅给患者本人带来身心双重折磨, 还会对患者的家庭造成严重的经济负担^[5]。本研究回顾性分析2013年9月至2015年9月本院122例重型肝炎与肝硬化住院感染患者的资料, 分析重型肝炎与肝硬化患者住院感染的相关危险因素及病原菌的耐药性, 以期对重型肝炎与肝硬化患者住院感染的预防及治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2013年9月至2015年9月本院重型肝炎与肝硬化住院患者共2510例, 发生感染122例, 其中男性1636例, 感染80例, 女性874例, 感染42例; 年龄32~79岁, 平均55.8岁。

1.2 研究方法 采用回顾性调查的方法了解患者的基本资料、基础疾病、住院情况及临床特点等信息。122例重型肝炎与肝硬化医院感染患者均符合《医院感染诊断标准》^[6]。一旦发现患者发生感染, 应第一时间隔离并加强医护人员的无菌操作, 同时对感染者周围环境进行彻底消毒, 避免其他患者受到感染或发生交叉感染。另外, 对于重型肝炎与肝硬化感染患者, 取其感染部位分泌物进行细菌培养, 革兰阳性菌菌落数 $\geq 10^4$ CFU/ml、革兰阴性菌菌落数 $\geq 10^5$ CFU/ml为阳性。采用法国生物梅里埃全自动微生物系统进行菌种鉴定, 药敏试验采用纸片扩散法(K-B法), 产超广谱 β -内酰胺酶(extended Spectrum Beta-Lactamases, ESBLs)检测采用双纸片协同试验法。结果判断按NCCLS 2004年版标准^[7]。

1.3 统计方法 应用SPSS 20.0统计软件进行数据分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重型肝炎与肝硬化住院患者的感染率 2013年9月至2015年9月本院2510例重型肝炎与肝硬化住院患者中发生感染122例, 感染率为4.86%, 与我国平均住院患者感染发生率(5%~6%)相近。

2.2 重型肝炎与肝硬化住院患者感染的危险因素 重型肝炎与肝硬化住院患者感染发生率在不同性别组间的差异无统计学意义($P = 0.057$); 与年龄、住院时间、病程、基础疾病、并发症、侵入性操作及使用抗菌药物等密切相关($P < 0.05$), 见表1。

2.3 感染部位分布 122例感染者感染部位分别在呼吸道、泌尿道、腹腔、皮肤软组织、胃肠道、血液及其他部位, 所占比重依次为27.05%、17.21%、18.85%、14.75%、12.30%、6.56%和3.28%, 可见呼吸道感染占较高比重, 见表2。

2.4 住院患者感染病原菌构成比 122例送检标本分离出临床病原菌139株, 其中革兰阴性杆菌95株, 占68.35%; 革兰阳性球菌30株, 占21.58%; 真菌14株, 占10.07%, 以革兰阴性杆菌感染为主。其中, 革兰阴性杆菌以大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌为主, 分别占24.46%、12.95%和17.27%; 革兰阳性球菌以肠球菌和表皮葡萄球菌为主, 分别占16.55%、3.6%; 真菌以白色念珠菌为主, 占7.19%, 见表3。

2.5 细菌对各种抗菌药物的耐药性分析 革兰阴性杆菌对亚胺培南和阿米卡星较敏感, 对氨苄西林、派拉西林及诺氟沙星有较高的耐药率; 另外, 克雷伯杆菌对头孢他啶和头孢哌酮也较敏感。革兰阳性球菌对万古霉素均敏感, 无耐药菌株出现, 对青霉

表 1 重型肝炎与肝硬化住院患者住院感染相关危险因素及感染率

相关因素	调查例数	感染例数	感染率 (%)	χ^2 值	P 值
性别					
男	1636	80	4.89	8.14	0.057
女	874	42	4.81		
年龄 (岁)					
< 60	1103	21	1.90	11.76	0.041
≥ 60	1407	101	7.18		
住院时间 (周)					
< 3	1249	25	2.00	12.93	0.036
≥ 3	1260	97	7.70		
病程 (年)					
< 4	1214	23	1.77	12.25	0.038
≥ 4	1296	99	7.64		
基础疾病					
有	1326	102	7.69	14.65	0.027
无	1184	20	1.69		
并发症					
有	989	91	9.20	15.21	0.024
无	1521	31	2.04		
侵入性操作					
有	1535	102	6.64	13.57	0.032
无	975	20	2.05		
使用抗菌药物					
有	1638	31	1.89	15.14	0.025
无	872	91	10.44		

表 2 住院患者感染部位分布

感染部位	例数	构成比 (%)
呼吸道	33	27.05
泌尿道	21	17.21
腹腔	23	18.85
皮肤软组织	18	14.75
胃肠道	15	12.30
血液	8	6.56
其他	4	3.28
合计	122	100.00

素、氨苄西林、头孢哌酮和红霉素的耐药率均较高,见表4和表5。

3 讨论

医院感染是指患者在住院期间发生的感染,具有难治愈和死亡率高的特点^[8]。重型肝炎与肝硬化患者长期住院服药会导致机体免疫力下降,更易发生医院感染,应引起医护人员的重视^[9]。本次调查发现,本院2510例重型肝炎与肝硬化住院患者中发生感染122例,感染率为4.86%,与我国平均住院患者感染发生率(5%~6%)相近^[10]。

本研究发现,重型肝炎与肝硬化住院患者院内感染受多因素影响,与患者的年龄、住院时间、病程、基础疾病、并发症、侵入性操作及使用抗菌药物等有密切联系,重型肝炎与肝硬化住院患者年龄

表 3 住院患者感染病原菌构成比 (%)

病原菌	株数	构成比 (%)
革兰阴性菌	95	68.35
大肠埃希菌	34	24.46
铜绿假单胞菌	18	12.95
肺炎克雷伯菌	24	17.27
变形菌属	7	5.04
不动杆菌	12	8.63
革兰阳性菌	30	21.58
肠球菌	23	16.55
表皮葡萄球菌	5	3.60
金黄色葡萄球菌	2	1.44
真菌	14	10.07
白色念珠菌	10	7.19
热带念珠菌	4	2.88
合计	139	100.00

大于60岁、住院时间超过3周、病程超过4年、患有基础疾病、存在并发症、存在侵入性操作或未使用抗菌药物的感染率均较高。男性患者的感染率为4.89%,女性患者的感染率为4.81%,差异无统计学意义;随着年龄的增长,患者自身免疫力下降,病情复杂多变,增加了其住院感染的发生率^[11];随着住院时间的延长,住院感染发生率增高,说明医院环境卫生至关重要,病房规范化的空气消毒制度必不可少^[12];有基础疾病、并发症及侵入性操作等使得病原菌更容易入侵,是住院患者感染的危险因

表4 革兰阴性菌对抗菌药物的耐药率

药物类型	大肠埃希菌 (n=34)		克雷伯杆菌 (n=18)		铜绿假单胞菌 (n=24)	
	耐药株数	耐药率 (%)	耐药株数	耐药率 (%)	耐药株数	耐药率 (%)
阿米卡星	6	17.65	3	16.67	8	33.33
氨苄西林	32	94.12	17	94.44	24	100.00
哌拉西林	25	73.53	12	66.67	23	95.83
庆大霉素	28	82.35	11	61.11	17	70.83
阿米卡星	20	58.82	11	61.11	19	79.17
亚胺培南	7	20.59	3	16.67	8	33.33
头孢哌酮	30	88.24	8	44.44	19	79.17
头孢他啶	20	58.82	6	33.33	11	45.83
诺氟沙星	32	94.12	12	66.67	24	100.00

表5 革兰阳性菌对抗菌药物的耐药率

药物类型	肠球菌 (n=23)		表皮葡萄球菌 (n=5)	
	耐药株数	耐药率 (%)	株数	耐药率 (%)
头孢西丁	10	43.48	2	40.00
头孢唑肟星	15	65.22	5	100.00
青霉素	21	91.3	5	100.00
氨苄西林	10	43.48	5	100.00
庆大霉素	17	73.91	4	80.00
氯霉素	15	65.22	3	60.00
万古霉素	0	0.00	0	0.00
头孢西丁	10	43.48	2	40.00
丁胺卡那	5	21.74	1	20.00
红霉素	17	73.91	5	100.00

素^[13,14]。

重型肝炎与肝硬化住院患者的感染部位以呼吸道为主,其原因可能是:①患者多,病床少,甚至需要增加床位来满足需要,导致病房空气质量下降;②医护人员未及时发现呼吸道感染患者及进行有效隔离;③探访人员较多,未得到有效的控制和管理^[15]。因此笔者认为重型肝炎与肝硬化住院患者呼吸道感染与患者多、病床少、人员流动大及空气不流通等因素有关。所以,临床医师需注意观察,一旦发现患者出现感染,应第一时间将其隔离,并加强医护人员的无菌操作^[16],同时,对感染患者周围环境进行彻底消毒,避免发生交叉感染^[17]。

本研究对病原菌对各种抗菌药物的耐药性分析发现,重型肝炎与肝硬化患者住院感染以革兰阴性菌为主;由药敏结果看出,革兰阴性杆菌对亚胺培南和阿米卡星较敏感,对氨苄西林、哌拉西林及诺氟沙星有较高的耐药率,革兰阳性球菌对万古霉素均敏感,对青霉素、氨苄西林、头孢哌酮及红霉素的耐药率均较高。说明重型肝炎与肝硬化患者感染病原菌具有多药耐药特性,耐药菌株的出现,给感染的治疗带来很大困难^[18]。由于细菌耐药日益严重,应重视感染部位的细菌培养和药敏试验,定期反馈准确的细菌敏感性动态监测数据,对于指导临

床经验性应用抗菌药物十分重要^[19]。

综上所述,重型肝炎与肝硬化住院患者发生感染虽然治愈难度较大,但针对其特点仍可以采取积极措施进行有效防治^[20]。重型肝炎与肝硬化治疗的目的不仅是解除病痛,保护肝脏功能,而应尽可能找到并解除病因,防止再次复发^[21]。因此要求医务人员及早进行感染部位细菌的培养及药敏试验,根据结果对症下药,做到有的放矢,较好地控制感染。

参考文献

- [1] Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis[J]. J Hepatol,2012,56(Suppl):S1-S12.
- [2] Merli M, Lucidi C, Giannelli V, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2010,8(11):979-985.
- [3] Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis[J]. Gastroenterology,2010,139(4):1246-1256.
- [4] Taneja SK, Dhiman RK. Prevention and management of bacterial infections in cirrhosis[J]. Int J Hepatol,2011,2011:784540.
- [5] Fernández J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study[J]. Hepatology,2012,55(5):1551-1561.
- [6] 郑颖, 陈亮, 鲁艳. 重型肝炎与肝硬化患者医院感染病原菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,(17):4205-4207.

- [7] 陈敏. 重型肝炎和肝硬化患者多重病原菌感染病例的易感因素及感染病原菌分析[J]. 中国医药指南, 2014(4):86-87.
- [8] Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, et al. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis[J]. *World J Hepatol*, 2013, 5(1):16-25.
- [9] Bajaj JS, O'Leary JG, Wong F, et al. Bacterial infections in end-stage liver disease: current challenges and future directions[J]. *Gut*, 2012, 61(8):1219-1225.
- [10] 黄田葵. 肝硬化患者院内感染的特点及影响因素分析[J]. 中国医药指南, 2014(23):141-142.
- [11] 童秀萍, 洪小飞, 吴深宝, 等. 肝硬化合并感染患者的临床研究及危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(6):1317-1327.
- [12] Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications[J]. *Liver Int*, 2013, 33(1):31-39.
- [13] Weist R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond[J]. *Gut*, 2012, 61(2):297-310.
- [14] Alexopoulou A, Papadopoulos N, Eliopoulos DG, et al. Increasing frequency of gram-positive cocci and gram-negative multidrug-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Liver Int*, 2013, 33(7):975-981.
- [15] 王晓霞, 王安清, 邹连章, 等. 医院与社区获得性肺炎患者病原菌分布及耐药性对比分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(12):1797-1798.
- [16] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(3):397-417.
- [17] Weist R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond[J]. *Gut*, 2012, 61(2):297-310.
- [18] 李茉莉, 潘频华, 胡成平. 呼吸ICU医院获得性肺炎的病原学分布与致病菌耐药性的变迁[J]. 中南大学学报(医学版), 2013, 38(3):251-257.
- [19] Shizuma T, Fukuyama N. Investigation into bacteremia and spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis in Japan[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2012, 23(2):122-126.
- [20] 沈华江, 王志伟, 郭亚光, 等. 肝硬化及重型肝炎并发败血症患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(7):953-955.
- [21] 谢建伟, 王蔚蔚, 李继荣. 肝硬化合并院内感染危险因素的Logistic回归分析[J]. 中国热带医学, 2014, 14(8):978-980.

收稿日期: 2016-01-28

刘理冠, 徐涛, 郑联圻, 等. 重型肝炎与肝硬化患者发生院内感染的危险因素及病原菌耐药性分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2016, 8(3):64-68.