

血流感染病原学分析及与相关炎症因子的应用价值研究

何家花^{1,2}, 余成强², 李步荣¹

(1. 西安交通大学第二附属医院医学检验科, 西安 710004; 2. 商洛市中心医院医学检验科, 陕西商洛 726000)

摘要: 目的 分析血流感染(bloodstream infection, BSI)的病原学特点, 并研究与其相关炎症因子的应用价值, 为血流感染的诊断与治疗提供依据。方法 收集商洛市中心医院2018年1月~2019年11月住院成人患者血培养的结果, 回顾性分析阳性血培养的细菌分布特点、科室分布特点及病原菌的耐药情况, 然后选取130例血培养阳性病例作为实验组, 185例血培养阴性病例作为对照组, 比较两组间白细胞数(WBC)、中性粒细胞数(NEU#)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、超敏C反应蛋白(hsCRP)和降钙素原(PCT)的水平差异。并运用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价WBC, NEU#, NLR, hsCRP和PCT在血流感染中的诊断效能。结果 血培养共检出病原菌340株, 其中革兰阴性杆菌171株, 占50.29%; 革兰阳性球菌146株, 占42.94%; 真菌13株, 占3.82%; 其他细菌10株, 占2.94%。检出的病原菌居前列的依次是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和屎肠球菌。血培养阳性患者主要来源于重症医学科、神经外科、急诊医学科、神经内科及泌尿外科。产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌检出率分别是67.89%和27.27%, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐碳青霉烯类肠杆菌检出率分别为64.5%和0.68%。两组间WBC, NEU#, NLR, hsCRP和PCT水平比较差异均具有统计学意义($Z=-10.538 \sim -7.163$, 均 $P<0.05$)。PCT, NEU#, NLR, hsCRP和WBC的ROC曲线下面积(AUC)分别是0.849, 0.752, 0.752, 0.751和0.737。结论 商洛某三甲医院血流感染病原菌以革兰阴性菌为主, 病原菌耐药率较高。PCT, NEU#, WBC, NLR和hsCRP均可用于血流感染的辅助诊断, 但PCT优于其他检验项目。

关键词: 血流感染; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 降钙素原; 诊断效能

中图分类号: R515.3; R446.5 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2020)04-139-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.035

Pathogen Analysis of Bloodstream Infection and Study on the Application Value of Related Inflammatory Factors

HE Jia-hua^{1,2}, YU Cheng-qiang², LI Bu-rong¹

(1. Department of Medical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 2. Department of Medical Laboratory, Shangluo Central Hospital, Shaanxi Shangluo 726000, China)

Abstract: Objective To analyze the etiological characteristics of bloodstream infection(BSI) and study the application value of inflammatory factors related to it, so as to provide the basis for the diagnosis and treatment of bloodstream infection. **Methods** Date of blood culture of adult inpatients in Shangluo Central Hospital from January 2018 to November 2019 were collected. The bacterial distribution characteristics, department distribution characteristics and drug resistance of pathogenic bacteria in positive blood culture were analyzed retrospectively. Then 130 cases of positive blood culture were selected as the experimental group, and 185 cases of negative blood culture were selected as the control group, the differences of WBC, NEU#, NLR, hsCRP and serum PCT levels were compared between the two groups. The diagnostic efficacy of WBC, NEU#, NLR, hsCRP and PCT in bloodstream infection was evaluated by ROC. **Results** 340 pathogenic bacteria were detected in blood culture, including 171 gram-negative bacilli (50.29%), 146 gram-positive cocci (42.94%), 13 fungi (3.82%) and 10 other bacteria (2.94%). The pathogenic bacteria detected in the forefront were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, coagulase-negative *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium*. The patients with positive blood culture mainly came from the department of critical medicine, neurosurgery, emergency medicine, neurology and urology. The detection rates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase(ESBLs) were 67.89% and 27.27%, respectively. The detection rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) was 61.54%, and the detection rate of carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* was 0.68%. The difference of WBC, NEU#, NLR, hsCRP and PCT between the two groups was statistically significant($Z=-10.538 \sim -7.163$, all $P<0.05$). The AUC of PCT, NEU#, NLR, hsCRP and WBC were 0.849, 0.752, 0.752, 0.751 and 0.737 respectively.

作者简介: 何家花(1987-), 女, 在职硕士, 主管检验师, 从事临床微生物与分子生物学检测工作, E-mail: 745249229@qq.com。

通讯作者: 李步荣(1972-), 男, 医学博士, 主任检验师, 研究生导师, 主要从事病毒分子生物学诊断工作, E-mail: liburong@163.com。

Conclusion The main pathogens of bloodstream infection in a tertiary first-class hospital of Shangluo were Gram-negative bacteria and the overall drug resistance rate of pathogens was high. PCT, NEU#, WBC, NLR and hsCRP all can be used for auxiliary diagnosis of bloodstream infection, but PCT is superior to other test items.

Keywords: bloodstream infection; neutrophil-lymphocyte count ratio; procalcitonin; diagnostic efficacy

血流感染 (bloodstream infection, BSI) 是指病原微生物进入血液引起的全身一系列炎症反应的感染性疾病。血流感染患者, 若得不到及时处置, 病死率会明显增高^[1], 故早发现、早干预尤为重要。目前血流感染诊断的金标准仍是血培养, 但血培养耗时较长, 影响因素较多, 早期诊断临床常需结合病人症状及实验室其他检查综合判断, 并结合血流感染病原菌分布特点进行抗生素经验治疗。而血流感染病原菌的分布在不同医院、不同科室有所不同^[2-3]。鉴于此, 本研究进行了商洛地区血流感染的病原学分析, 并应用 ROC 曲线分析与血流感染相关的炎症因子的应用价值, 以指导商洛地区血流感染的早期诊断、早期治疗。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 1 月~2019 年 11 月在商洛某三甲医院住院的疑似血流感染并送检血培养的成人患者的临床资料进行回顾性分析。选取血培养阳性病例 (剔除同一患者重复送检) 130 例作为实验组, 疑似血流感染血培养阴性病例 185 例作为对照组。实验组: 男性 70 例, 女性 60 例, 年龄 23~90 岁, 平均年龄 59.67 ± 15.38 岁; 对照组: 男性 94 例, 女性 91 例, 年龄 23~91 岁, 平均年龄 58.95 ± 15.83 岁, 两组间年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。实验组纳入标准: 符合《医院感染诊断标准 (试行)》中的血流感染诊断标准^[4]。两组排除标准: ①年龄 ≤ 17 岁; ②血液病患者; ③肿瘤放化疗患者; ④实验室检查血培养, 白细胞数 (WBC), 中性粒细胞数 (NEU#), 淋巴细胞数 (LYM#), 超敏 C 反应蛋白 (HsCRP), 降钙素原 (PCT) 不全者; ⑤血培养, WBC, NEU#, LYM#, PCT, hsCRP 不同时在 24h 之内送检者。

1.2 仪器与试剂 梅里埃 BacT /ALTER 3D 120 血培养仪及其配套血培养瓶, 美国碧迪 Phoenix 100 细菌鉴定药敏仪及其配套试剂, 罗氏诊断产品有限公司 Cobas 6000-e601 电化学发光分析仪及其配套 PCT 检测试剂, 自动生化分析仪日立 2700 及上海科华公司 hsCRP 检测试剂, 希森美康全自动血液分析仪 XN-2000 及其配套试剂, 安图哥伦比亚血平板, 37℃ 培养箱。

1.3 方法 无菌操作采集静脉血于双相血培养瓶内置血培养仪内进行培养, 仪器报阳后转种相应培养平板 37℃ 培养箱培养 18~24h 后, 进行细菌鉴定和药敏试验。采用电化学发光法检测血 PCT,

免疫比浊法测 hsCRP, 采用希森美康全自动血液分析仪 XN-2000 检测 WBC, NEU#, LYM#, 并根据 NEU#, LYM# 结果计算出中性粒细胞 / 淋巴细胞比值 $NLR (NLR = NEU# / LYM#)$ 。所有仪器均定期校准, 每日质控均在控, 严格按照仪器 SOP 文件进行操作。**1.4 统计学分析** 使用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析, 计数资料用例数 (百分比) 或例数 (构成比) [$n(\%)$] 表示; 正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$), 采用独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料结果用中位数 (四分位间距) [$M(P_{25} \sim P_{75})$] 表示, 组间比较用 Mann-Whitney U 检验。采用 ROC 曲线评价 WBC, NEU#, NLR, PCT, hsCRP 在血流感染诊断中的诊断效能, 计算各个指标的曲线下面积 (area under curve, AUC)、最佳截断值、特异度及灵敏度。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 1 血流感染患者病原菌的分布构成 ($n=340$)

病原菌	菌株数 (株)	构成比 (%)
革兰阴性杆菌	171	50.29
大肠埃希菌	109	32.06
肺炎克雷伯菌	22	6.47
阴沟肠杆菌	9	2.65
铜绿假单胞菌	6	1.76
产酸克雷伯菌	5	1.47
鲍氏不动杆菌	5	1.47
其它革兰阴性杆菌	15	4.41
革兰阳性球菌	146	42.94
表皮葡萄球菌	21	6.18
溶血葡萄球菌	18	5.29
人葡萄球菌	17	5.00
金黄色葡萄球菌	12	3.53
屎肠球菌	11	3.24
血链球菌	7	2.06
粪肠球菌	5	1.47
缓症链球菌	4	1.18
星座链球菌星座亚种	4	1.18
肺炎链球菌	4	1.18
其它革兰阳性球菌	43	12.65
真菌	13	3.82
白假丝酵母菌	5	1.47
清酒假丝酵母	2	0.59
其它真菌	6	1.76
其它	10	2.94

2 结果

2.1 血流感染患者的病原菌分布 见表1。血培养共检出阳性菌340株,其中革兰阴性杆菌171株(50.29%),革兰阳性球菌146株(42.94%),真菌13株(3.82%)和其他细菌10株(2.94%)。检出的病原菌居前列的依次是:大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、凝固酶阴性葡萄球菌(表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌、人葡萄球菌)、金黄色葡萄球菌、屎肠球菌。

2.2 血流感染检出的病原菌科室分布 检出的病原菌排列前五位的科室:重症医学科(19.27%)、神经外科(15.14%)、急诊医学科(12.39%)、神经

内科(10.55%)和泌尿外科(5.50%)。

2.3 血流感染病原菌耐药情况 共检出产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌74株,占大肠埃希菌的67.89%;产ESBLs肺炎克雷伯菌6株,占肺炎克雷伯菌27.27%;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)8株,占金黄色葡萄球菌61.54%;耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)1株,占肠杆菌科细菌的0.68%。

2.4 两组间WBC, NEU#, NLR, PCT, hsCRP水平比较 见表2。实验组的WBC, NEU#, NLR, PCT, hsCRP水平均高于对照组,两组各指标间比较差异均有统计学意义(均P<0.05)。

表2 两组间WBC, NEU#, NLR, PCT, hsCRP水平比较 [M(P₂₅ ~ P₇₅)]

指标名称	实验组 (n=130)	对照组 (n=185)	Z	P
WBC(×10 ⁹ /L)	11.80(8.88 ~ 16.71)	7.82(5.74 ~ 10.35)	-7.163	0.000
NEU#(×10 ⁹ /L)	10.34(7.05 ~ 14.97)	5.86(4.18 ~ 8.58)	-7.626	0.000
NLR	13.70(8.09 ~ 22.77)	6.39(3.27 ~ 9.95)	-7.617	0.000
PCT(ng/ml)	5.49(1.39 ~ 16.30)	0.27(0.11 ~ 0.88)	-10.538	0.000
hsCRP (mg/L)	14.44(12.70 ~ 16.00)	12.40(8.97 ~ 13.39)	-7.58	0.000

2.5 运用ROC曲线分析实验室指标的诊断效能见图1。PCT的AUC0.849,最佳截断值为1.37 ng/ml,特异度为81.1%,敏感度为76.2%; NEU#的AUC为0.752,最佳截断值为8.03 ×10⁹/L,特异度71.9%,敏感度70.8%; WBC的AUC为0.737,最佳截断值为8.86 ×10⁹/L,特异度64.9%,敏感度76.2%; NLR的AUC为0.752,最佳截断值为10.09,特异度75.7%,敏感度66.9%; hsCRP的AUC为0.751,最佳截断值为13.70 mg/L,特异度85.9.0%,敏感度60.8%。

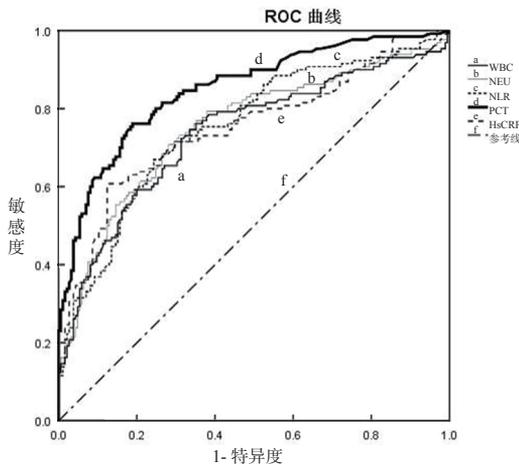


图1 WBC, NEU#, LYM#, PCT, hsCRP 诊断血流感染的ROC曲线

3 讨论

血流感染是住院患者尤其是危重患者、免疫功能低下患者死亡的重要原因^[5]。治疗的关键点依旧是早期根据血流感染的病原菌分布特点进行经验性

抗菌治疗。本研究显示商洛地区血流感染以革兰阴性杆菌为主,阳性球菌次之,真菌最少,与李春香等^[6]人的研究一致。分离的病原菌中大肠埃希菌最多,其次是肺炎克雷伯菌、凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、屎肠球菌,与姜可伟等^[7]研究2008~2011年北京大學人民醫院外科血流感染病原菌的分布及耐药性分析报道大致相同,与陈森等^[8]研究2014~2017年医院血流感染病原菌分布及耐药性变迁一文报道有所不同。其原因可能与血流感染病人的基础疾病及其所来源科室有关,也可能与采血时机不当导致部分未检出有关,也可能是病原菌分布的区域性特点所致。这也意味着临床医生在疑似血流感染经验治疗时需结合基础疾病、病原菌的地域性特点以便早期经验治疗准确、有效。该研究血流感染血培养阳性最多的科室是重症医学科、其次是神经外科、急诊医学科及神经内科,而后三个科室均设有监护病房,故整体来看重症病人并发血流感染的机会更大,这可能与病人基础疾病重、有创操作多、静脉置管、机体免疫功能差及免疫屏障功能受损等有关。

本研究显示检出的67.89%的大肠埃希菌及27.27%的肺炎克雷伯菌产ESBLs,与胡田雨等^[9]人的研究相比产ESBLs的大肠埃希菌和MRSA的检出率较高,产ESBLs肺炎克雷伯菌的检出率较低。但有研究指出产ESBLs肠杆菌引起的血流感染的30天死亡率明显高于非产酶细菌引起的血流感染死亡率^[10],故产ESBLs肠杆菌细菌所致的血流感染仍

需高度关注。

血流感染会引起机体一系列炎症因子的变化,比如PCT, hsCRP, WBC, NEU#, NLR等,监测这些炎症因子的变化来辅助诊断血流感染可以弥补血培养耗时长、灵敏度低等不足。本研究血培养阳性组PCT, WBC, NEU#, hsCRP, NLR均高于血培养阴性组,且差异具有统计学意义也证实了这一点,因此可以通过检测这些实验室指标的变化来早期辅助诊断血流感染。本实验运用ROC曲线分析显示:PCT, NEU#, NLR, hsCRP, WBC的AUG分别是0.849, 0.752, 0.752, 0.751和0.737,说明这四个指标在血流感染诊断中均有一定价值,PCT诊断效能优于其他四项指标,与国内外研究一致^[11-12]。由于血流感染引起机体的复杂变化,尚无单一标志物可以进行精确的诊断,因此实验室诊断指标的最佳组合可以提高血流感染的诊断效能^[13],这也将成为今后研究的方向。

综上所述,商洛某三甲医院血流感染病原菌以革兰阴性菌为主,病原菌耐药率较高。在早期血流感染诊断中可联合检测PCT, NEU#, NLR, hsCRP和WBC,尤其需重视PCT的检测结果。同时在血流感染早期经验治疗时除了依据权威指南的推荐还需兼顾本地区的流行病学数据。

参考文献

- [1] 周华,李光辉,陈柏义,等.2014中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J].中华医学杂志,2014,94(24):1847-1855.
ZHOU Hua,LI Guanghui,CHEN Boyi,et al.Expert consensus on response strategy for bacterial infection in *Enterobacteriaceae* with broad-spectrum beta-lactamase in China[J].National Medical Journal of China,2014,94(24):1847-1855.
- [2] 王晶,马娟,范云,等.2015~2017年陕西省人民医院临床血流感染病原菌的分布及耐药性分析[J].现代检验医学杂志,2019,34(4):87-90,95.
WANG Jing,MA Juan,FAN Yun,et al.Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria of blood culture in Shaanxi Provincial People's Hospital from 2015 to 2017[J].Journal of Modern Laboratory Medicine,2019,34(4):87-90,95.
- [3] 王晓娟,赵春江,李荷楠,等.2011年、2013年和2016年医院内获得性血流感染常见病原菌分布及其耐药性分析[J].生物工程学报,2018,34(8):1205-1217.
WANG Xiaojuan,ZHAO Chunjiang,LI Henan,et al.Microbiological profiles of pathogens causing nosocomial bacteremia in 2011,2013 and 2016[J].Chinese Journal of Biotechnology,2018,34(8):1205-1217.
- [4] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001,81(5):314-320.
Ministry of Health,PRC. Diagnostic criteria for nosocomial infection(trial)[J].Chinese Medical Journal,2001,81(5):314-320.
- [5] BASSETTI M, RIGHI E, CARNELUTTI A. Bloodstream infections in the intensive care unit [J]. *Virulence*,2016,7(3):267-279.
- [6] 李春香,李忠原,李显彬,等.2015~2017年某三甲医院住院患者血培养病原菌分布及耐药性[J].中国感染控制杂志,2018,17(10):860-865.
LI Chunxiang,LI Zhongyuan,LI Xianbin,et al.Distribution and antimicrobial resistance of pathogens from blood culture of hospitalized patients in a tertiary first-class hospital from 2015 to 2017[J].Chinese Journal of Infection Control,2018,17(10):860-865.
- [7] 姜可伟,吕游,郭鹏,等.2008-2011年北京大学人民医院外科血流感染病原菌的分布及耐药性分析[J].中国实用外科杂志,2013,33(6):500-503.
JIANG Kewei,LÜ You,GUO Peng,et al.Surveillance of bacterial distribution and drug resistance in bloodstream infections inpatients of surgical department of Peking University People's Hospital during 2008-2011[J].Chinese Journal of Practical Surgery,2013,33(6):500-503.
- [8] 陈森,江唯波,韩贤达,等.2014~2017年医院血流感染病原菌分布及耐药性变迁[J].中华医院感染学杂志,2018,28(23):3532-3535.
CHEN Miao,JIANG Weibo,HAN Xianda,et al.The distribution of pathogenic bacteria and the change of drug resistance in nosocomial bloodstream infection in 2014~2017[J].Chin J Nosocomiol,2018,28(23):3532-3535.
- [9] 胡田雨,陈雪娥,金浩龙,等.某三甲综合医院医院获得性血流感染病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(8):1139-1143,1178.
HU Tianyu,CHEN Xue'e,JIN Haolong,et al.The microbial distribution and antimicrobial resistance of nosocomial bloodstream infections in a tertiary hospital[J].Chin J Nosocomiol,2018,28(8):1139-1143,1178.
- [10] HATTORI H,MAEDA M,NAGATOMO Y,et al.Epidemiology and risk factors for mortality in bloodstream infections:A single-center retrospective study in Japan [J].*Am J Infect Control*,2018,46(12):e75-e79.
- [11] LJUNGSTRÖM L, ANNA-KARIN P JACOBSSON G,et al.Diagnostic accuracy of procalcitonin,neutrophil-lymphocyte count ratio,C-reactive protein,and lactate in patients with suspected bacterial sepsis [J].*PLoS One*,2017,12(7):e0181704.
- [12] 吴琼,李丽娟,刘国梁,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值联合降钙素原检测在血流感染诊断中的价值[J].检验医学,2016,31(10):898-901.
WU Qiong,LI Lijuan,LIU Guoliang,et al.The value of neutrophil-lymphocyte ratio combined with procalcitonin in the diagnosis of bloodstream infection [J].*Laboratory Medicine*,2016,31(10):898-901.
- [13] SHAPIRO N I,TRZECIAK S, HOLLANDER J E,et al.A prospective,multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis [J].*Crit Care Med*.2009,37(1):96-104.