

- 细胞癌患者系统化疗效果评价的比较[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(6): 411-414.
- [10] 朱笑生, 刘文超. 原发性肝癌全球流行情况和危险因素的新进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(14): 2297-2301.
- [11] 张为家, 苏小岩, 李爽, 等. 肝动脉介入栓塞化疗联合陀螺刀放疗治疗不能手术原发性肝癌 108 例的疗效分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(6): 1191-1194.
- [12] 王一焯, 苟庆, 许荣德, 等. 肝动脉化疗栓塞与单纯栓塞治疗原发性肝癌近期疗效的回顾性比较[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(5): 855-859.
- [13] 薛永举, 杨丽, 朱玉, 等. 血清白蛋白、胆碱酯酶及凝血酶原活动度对病毒性肝炎肝硬化的诊断价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(3): 306-308.
- [14] 张菊蓉. LC-HCC 患者血清 AFP、ChE 及血 NH₃ 水平与肝功能分级的关系[J]. 西南国防医药, 2018, 28(4): 348-351.
- [15] 付宏, 刘春柏, 刘相城. 血清甲胎蛋白联合胆碱酯酶检测在肝硬化合并肝癌患者诊断和病情评估中的应用价值[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(10): 730-734.
- [16] 刘洪金, 曾珍, 鲍春梅, 等. 原发性肝癌发生感染性并发症的危险因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 1033-1037.
- [17] 阙静. 肝硬化腹水并发 HRS 和低钠血症患者综合护理干预效果分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(2): 242-244.
- [18] 袁晓艳, 黄颖秋, 姜敏. 低钠血症对肝硬化患者病情和预后的影响[J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(11): 1003-1006.
- [19] 周红宇, 周昌文. 血清球蛋白、胆碱酯酶及其比值与肝硬化肝脏储备功能评估的研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2019, 31(4): 267-270.
- [20] 张小宝, 李华平, 陆春雷, 等. 失代偿期肝硬化患者血清钠水平与肝功能及并发症的关系[J]. 安徽医学, 2019, 40(6): 673-676.
- (收稿日期: 2022-03-10 修回日期: 2022-08-20)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 24. 028

肝硬化失代偿期患者并发社区获得性血流感染的临床特征分析^{*}

游成东¹, 李佩波², 何黎^{1△}

1. 重庆市秀山县人民医院感染科, 重庆 409900; 2. 重庆市公共卫生医疗救治中心结核病科, 重庆 400036

摘要:目的 探讨肝硬化失代偿期患者并发社区获得性血流感染(CABSI)的临床特点、病原菌分布情况、对常用抗菌药物的耐药情况及患者预后情况。方法 选取 2017 年 1 月至 2021 年 12 月于重庆市秀山县人民医院住院并诊断为肝硬化失代偿期并发 CABSI 患者为研究对象, 分析其发病诱因、临床表现特点、病原菌分布情况、耐药情况及临床预后等。结果 同期收治肝硬化失代偿期患者 618 例, 其中行血培养患者 490 例, 血培养阳性患者 41 例。共分离出 42 株病原菌, 革兰阴性菌 34 株, 主要以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌为主; 革兰阳性菌 8 株主要为金黄色葡萄球菌、链球菌属、肠球菌。血培养阳性患者中白细胞计数 $\geq 10 \times 10^9/L$ 者 13 例(31.7%), 中性粒细胞比率 $\geq 75\%$ 者 34 例(82.93%); 降钙素原 $> 0.5 \text{ ng/mL}$ 者 37 例(90.24%); 患者治愈好转率为 80.49%, 死亡及自动出院者占 17.07%。结论 肝硬化失代偿期患者极易并发 CABSI, 感染中毒症状不典型, 预后较差。病原菌以革兰阴性菌为主, 早期发现并予以经验性抗菌治疗, 后期根据药敏试验予以精准治疗可改善预后, 应对常见细菌进行动态耐药监测。

关键词:肝硬化失代偿期; 社区获得性血流感染; 病原菌; 耐药

中图法分类号:R575.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)24-3420-04

肝硬化失代偿期患者肝细胞功能减退明显, 肝脏合成、解毒、代谢功能低下, 导致机体免疫功能受损, 极易被各种病原菌侵袭, 部分患者可发生血流感染^[1]; 且血流感染细菌多于社区获得, 约占 50%^[2-3]。肝硬化患者感染会加重患者健康和经济负担, 感染使其死亡风险增加 3 倍^[3]。导致感染易感性的主要内部因素是与肝硬化相关的免疫功能障碍, 胆汁流量减少, 以及肠道微生物组成和功能的变化。与肝硬化相

关的免疫功能障碍影响大多数先天免疫和适应性免疫谱系, 并伴有肠道免疫和屏障功能损伤, 因而使患者易发生肠道来源甚至其他来源(如皮肤、尿液和呼吸道)的感染^[4]。免疫反应低下导致临床表现往往不典型, 且仅有近 60% 的血培养结果呈阳性, 故临床中一旦发生血流感染, 病情可迅速进展, 极易诱发肝性脑病、消化道出血、多器官功能障碍等严重并发症^[5-6]。故早期及时发现并予以治疗, 可改善患者预

^{*} 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2018MSXM048)。

[△] 通信作者, E-mail: 601935919@qq.com。

后。在基层医院对肝硬化合并感染的诊治缺乏足够的认识,加之耐药细菌的感染率不断攀升,如不能及早识别和诊断,合理选用抗菌药物,极易导致患者疗效欠佳甚至危及生命。本研究通过对肝硬化失代偿期并发社区获得性血流感染(CABSI)患者的临床表现、病原学特点、耐药情况、治疗情况进行分析,为后续基层医院对肝硬化并发感染的临床治疗提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 1 月至 2021 年 12 月重庆市秀山县人民医院收治的肝硬化失代偿期患者 618 例,其中 CABSI 患者 41 例,收集该类患者临床资料、病原菌培养结果及治疗情况。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 肝硬化诊断标准参照 2019 年中华医学会肝病学分会制订的《肝硬化诊治指南》^[7]。血流感染诊断标准:(1)畏寒、发热;(2)不明原因急性发热或局部病灶经抗菌药物治疗无效;(3)中毒性休克;(4)外周血白细胞及中性粒细胞升高或明显减少;(5)血或骨髓培养细菌阳性。具备前 4 项中的 1 项加上第 5 项即可确诊^[8]。

1.2.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合肝硬化诊断标准;(2)符合血流感染诊断标准;(3)社区感染所致。排除标准:(1)医院内感染导致的血流感染;(2)合并原发性肝癌、心脏病、肾功能衰竭等疾病。

1.2.3 标本采集 在使用抗菌药物之前,床旁采集患者双份血液标本,并立即送检。

1.2.4 细菌培养及药敏试验鉴定 采用 VITEK2 全自动血培养仪进行,培养 5 d,无细菌滋生为阴性。药敏试验采用琼脂纸片扩散法。质控菌株:金黄色葡萄球菌 ATCC25923、铜绿假单胞菌 ATCC27853、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、大肠埃希菌 ATCC25922。

1.3 统计学处理 采用描述性统计方法计算相应的频数、构成比或发生率。

2 结 果

2.1 基本资料 618 例肝硬化失代偿期患者中,抽取血培养者 490 例,其中血培养阳性患者 41 例(8.37%),其中 1 例患者同时培养出肺炎克雷伯菌和肠球菌,1 例因病情危重放弃治疗,故未行药敏试验。其中乙型肝炎后肝硬化 23 例,酒精性肝硬化 10 例,自身免疫性肝硬化 1 例,未明确病因者 7 例;伴有发热患者 28 例;降钙素原>0.5 ng/mL 者 37 例,>2.0 ng/mL 者 25 例;并发肝性脑病者 4 例,并发肝功能衰竭者 6 例,消化道出血者 3 例。见表 1。

2.2 细菌分布 在 41 例肝硬化失代偿期并发 CABSI 患者中共分离出 42 株病原菌,革兰阴性菌 34 株(80.95%),革兰阳性菌 8 株(19.05%),无真菌分离。革兰阴性菌中以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌为主;其中产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)的大肠埃希菌 10 株,

产 ESBL 的肺炎克雷伯菌 2 株,产 ESBL 的铜绿假单胞菌 1 株。革兰阳性菌中主要为链球菌属(包括肺炎链球菌、嗜链球菌、非解乳链球菌、产吡啶消化链球菌)、金黄色葡萄球菌、肠球菌。见表 2。

表 1 41 例肝硬化失代偿期并发 CABSI 患者基本情况		
项目	<i>n</i>	比例(%)
年龄(岁)		
18~<45	3	7.31
45~<60	24	58.54
≥60	14	34.15
性别		
男	39	95.12
女	2	4.88
肝硬化类型		
乙型肝炎	23	56.10
酒精性	10	24.39
自身免疫性	1	2.44
原因未明	7	17.07
降钙素原(ng/mL)		
>0.5	37	90.24
>2.0	25	60.98
白细胞计数≥10×10 ⁹ /L	13	31.71
中性粒细胞比率≥75%	34	82.93
C 反应蛋白≥100 mg/L	9	21.95

表 2 肝硬化失代偿期并发 CABSI 患者分离细菌情况		
细菌种类	<i>n</i>	比例(%)
革兰阴性菌		
大肠埃希菌	34	80.95
肺炎克雷伯菌	24	70.59
铜绿假单胞菌	7	20.59
嗜窄食麦芽单胞菌	1	2.94
豚鼠气单胞菌	1	2.94
革兰阳性菌		
金黄色葡萄球菌	8	19.05
肺炎链球菌	2	25.00
腐生葡萄球菌	1	12.50
肠球菌	1	12.50
非解乳链球菌	1	12.50
嗜链球菌	1	12.50
产吡啶消化链球菌	1	12.50

2.3 抗菌药物使用情况 19 例患者使用酶抑制剂,12 例使用碳青霉烯类抗菌药物(包括治疗过程中升级使用 2 例),其他抗菌药物包括万古霉素,二、三、四代头孢菌素,含酶抑制剂的 β 内酰胺类抗菌药物,左氧

氟沙星,阿米卡星等。常见细菌对抗菌药物耐药情况见表 3、4。

表 3 常见革兰阴性菌对抗菌药物的耐药率				
抗菌药物	大肠埃希菌(<i>n</i> =24)		肺炎克雷伯菌(<i>n</i> =7)	
	<i>n</i>	耐药率(%)	<i>n</i>	耐药率(%)
氨苄西林	22	91.67	7	100.00
头孢呋辛	5	20.83	1	14.29
氨曲南	4	16.67	0	0.00
美罗培南	0	0.00	0	0.00
头孢哌酮/舒巴坦	1	4.17	0	0.00
环丙沙星	12	50.00	2	28.57
甲氧苄啶/磺胺甲噁	12	50.00	0	0.00
氨苄西林/舒巴坦	21	87.50	2	28.57
头孢他啶	4	16.67	0	0.00
亚胺培南	0	0.00	0	0.00
头孢吡肟	3	12.50	0	0.00
头孢唑啉	16	66.67	2	28.57
左氧氟沙星	11	45.83	2	28.57
厄他培南	0	0.00	0	0.00
阿米卡星	0	0.00	0	0.00
哌拉西林/他唑巴坦	1	4.17	0	0.00
头孢替坦	0	0.00	0	0.00
妥布霉素	9	37.50	0	0.00
头孢曲松	11	45.83	2	28.50
庆大霉素	10	41.67	0	0.00

表 4 常见革兰阳性菌对抗菌药物的耐药率				
抗菌药物	链球菌属(<i>n</i> =4)		葡萄球菌属(<i>n</i> =3)	
	<i>n</i>	耐药率(%)	<i>n</i>	耐药率(%)
红霉素	3	75.00	2	66.67
奎奴普汀/达福普汀	1	25.00	0	0.00
四环素	0	0.00	1	33.30
庆大霉素	1	25.00	0	0.00
替加环素	0	0.00	0	0.00
苯唑西林	0	0.00	2	66.67
环丙沙星	0	0.00	1	33.33
利奈唑胺	0	0.00	0	0.00
青霉素	0	0.00	3	100.00
左氧氟沙星	0	0.00	1	33.33
利福平	1	25.00	0	0.00
万古霉素	0	0.00	0	0.00
克林霉素	0	0.00	1	33.33
莫西沙星	3	75.00	1	33.33
甲氧苄啶/磺胺甲噁唑	1	25.00	2	67.77

2.4 治疗结局 41 例患者中,病情好转出院 33 例

(80.49%),死亡 5 例(12.20%),自动出院 2 例,转上级医院 1 例。死亡病例中主要合并肝性脑病、肝功能衰竭、消化道出血等严重并发症。

3 讨 论

肝硬化失代偿期以肝功能减退和门静脉高压为临床主征,多数患者合并有低蛋白血症、腹水、免疫功能低下。肝硬化失代偿期患者出现免疫功能低下可导致 T 淋巴细胞数量和功能下降,致使肠道损伤及肝脏对内毒素清除能力下降,细菌更加容易移位,出现内毒素血症或者全身炎症反应综合征并发严重感染。而细菌感染亦可加重门静脉高压,继而增加消化道出血的风险,病死率随之增加^[9]。与稳定期肝病患者相比,肝硬化失代偿期患者具有更高的感染风险^[10],自发性腹膜炎、肺炎、泌尿道感染发生率等均高于稳定期肝病患者,造成患者反复住院、生活质量下降、医疗费用增加等一系列不利影响^[11]。

CABSI 作为重症感染的常见类型,极易进展为感染性休克、多器官功能衰竭甚至危及患者生命。而血培养是明确病原菌诊断的首要方式,可明确病原菌种类和构成情况,为临床精准选择抗菌药物提供重要理论支撑^[12]。而感染作为肝硬化失代偿期的常见并发症,可导致肝功能进一步恶化,并发肝性脑病、消化道出血、肝肾综合征等严重疾病。故早期诊断、及时运用恰当有效的抗菌药物是治疗的关键。本研究中,最终因病情危重死亡及自动出院 7 例,均合并有肝性脑病、肝功能衰竭、消化道出血等严重疾病。对于感染症状不突出患者,需对患者进行综合评估,早期识别并采取有效治疗措施,可改善患者预后。

针对 CABSI,常用感染性指标有 C-反应蛋白、降钙素原、白细胞计数、中性粒细胞比率、白细胞介素等。相关研究表明,降钙素原>0.5 ng/mL 有助于脓毒症的诊断^[12-13];肝硬化患者多合并不同程度脾功能亢进,故白细胞水平升高并不明显。本研究中白细胞计数≥10×10⁹/L 患者仅占 31.71%,而中性粒细胞比率≥75%、降钙素原>0.5 ng/mL 患者分别 82.93%和 90.24%,对于血流感染的预测性较为敏感,这与相关研究结果类似^[14-16]。故对感染中毒症状不显著的患者,建议完善外周血常规、降钙素原等炎症指标检测,对中性粒细胞、降钙素原水平升高的患者应及时进行血培养,有助于明确病原菌。

本研究共培养出 42 株病原菌,其中革兰阴性菌占 80.95%,这与肝硬化失代偿期多合并腹水及肠道菌群失调、移位,而肠道菌群中以革兰阴性菌为主,加之免疫力低下,细菌极易入血导致 CABSI 有关^[17-18]。在细菌耐药方面,随着抗菌药物的广泛使用,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌耐药率维持在较高水平^[19-20]。本研究中所有血培养阳性患者均为 CABSI,但却发现产 ESBL 的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌分别有 10 株、2 株、1 株,大肠埃

希菌产 ESBL 菌株占有大肠埃希菌的 41.67%，这可能与肝硬化患者长期反复住院使用抗菌药物有一定关系。而从本研究药敏结果来看，革兰阴性菌和革兰阳性菌均有一定程度耐药。其中革兰阴性菌对左氧氟沙星、环丙沙星、头孢曲松耐药率较高，对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟耐药率较低，而对碳青霉烯类抗菌药物及阿米卡星尚不存在耐药，因而对于合并重症感染患者可优先选用四代头孢、含酶抑制剂 β 内酰胺类或者碳青霉烯类抗菌药物，待病情控制后可根据药敏结果进行降阶梯治疗。革兰阳性菌中未发现万古霉素耐药菌株，针对这类患者在选用抗菌药物时需谨慎选择万古霉素。但本研究革兰阳性菌检出率较低，故需更大样本研究予以论证。

革兰阴性菌是肝硬化失代偿期并发 CABS I 的主要病原菌，CABS I 患者病情较重，病死率高，极易并发肝性脑病、肝功能衰竭等致死性疾病。针对疑似并发 CABS I 的肝硬化失代偿期患者，建议早期根据当地细菌耐药情况、基础疾病及抗菌药物暴露情况综合评估后进行经验性选择有效抗菌药物。而该类患者中性粒细胞比率、降钙素原敏感性较高，故建议对怀疑并发感染的患者均可采集血标本，检测血常规相关指标，及时发现感染所在，并及早进行干预，待病原菌明确后可进行精准抗菌治疗，合理选择抗菌药物，救治成功率会更高。当然本研究样本量相对较少，需进一步扩大样本研究。

参考文献

- [1] 乔杰,王荣琦,南月敏.肝硬化患者感染的易感因素、类型及处理[J].中华肝脏病杂志,2021,29(10):1028-1030.
- [2] 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.
- [3] ALLEN A M,KIM W R,MORIARTY J P,et al. Time trends in the health care burden and mortality of acute on chronic liver failure in the United States[J]. Hepatology, 2016,64(6):2165-2172.
- [4] BONNEL A R,BUNCHORNTAVAKUL C,REDDY K R. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2011,9(9):727-738.
- [5] BELLOT P,FRANCES R,SUCH J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications[J]. Liver Int,2013,33(1):31-39.
- [6] 吴柳,洪灏,李维正,等.肝硬化患者合并细菌感染的临床特征分析[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(6):601-

- 606.
- [7] 中华医学会肝病学分会.肝硬化诊治指南[J].中华肝脏病杂志,2019,27(11):846-865.
- [8] 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].中华危重病急救医学,2015,27(6):401-426.
- [9] WILDE B,KATSOUNAS A. Immune dysfunction and albumin-related immunity in liver cirrhosis[J]. Mediators Inflamm,2019,2019:7537649.
- [10] PIANO S,SINGH V,CARACENI P,et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide[J]. Gastroenterology, 2019,156(5):1368-1380.
- [11] BARTOLETTI M,GIANNELLA M,CARACENI P,et al. Epidemiology and outcomes of bloodstream infection in patients with cirrhosis[J]. J Hepatol, 2014, 61(1): 51-58.
- [12] RODRIGUEZ-BANO J,DE-CUETO M,RETAMAR P, et al. Current management of bloodstream infections[J]. Expert Rev Anti Infect Ther,2010,8(7):815-829.
- [13] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会.降钙素原指导抗菌药物临床合理应用专家共识[J].中华医学杂志,2020,100(36):2813-2821.
- [14] 梁丽芬,周召刚,雷宇,等.154例肝硬化失代偿期患者并发血流感染的临床分析[J].中国感染与化疗杂志,2016,16(3):262-266.
- [15] 许春燕,郭锋,秦佳佳,等.血清降钙素原检测对肝硬化患者合并血流感染的临床价值[J].中国卫生检验杂志,2019,29(21):2638-2640.
- [16] 王耀辉,张英,朱建芸,等.血清降钙素原及中性粒细胞百分比对肝硬化失代偿期合并细菌感染的早期诊断价值[J].中山大学学报(医学科学版),2018,39(3):413-419.
- [17] HILLERT A,SCHULTALBERS M,TERGAST T L,et al. Antimicrobial resistance in patients with decompensated liver cirrhosis and bacterial infections in a tertiary center in Northern Germany[J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1):296.
- [18] 顾君娣,陆佳敏,江军,等.肝硬化腹水患者合并自发性细菌性腹膜炎病原菌及相关因素分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(19):2940-2943.
- [19] YANG Q,JIANG X Z,ZHU Y F,et al. Clinical risk factors and predictive tool of bacteremia in patients with cirrhosis[J]. J Int Med Res,2020,48(5):300060520919220.
- [20] BAJAJ J S,O'LEARY J G,TANDON P,et al. Nosocomial infections are frequent and negatively impact outcomes in hospitalized patients with cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2019,114(7):1091-1100.

(收稿日期:2022-02-25 修回日期:2022-08-08)