

抗生素合理干预对血流感染患者的预后研究

刘春林, 赵学峰*, 韩福郎, 吴清念, 黄德兵

(南方医科大学附属南海医院 检验科, 广东 佛山 528200)

【摘要】 目的:探讨抗生素干预对血流感染患者的预后影响。**方法:**收集本院血流感染患者及其临床资料,依据是否抗生素干预将其分成对照组和干预组,并分析对血流感染患者的临床预后。**结果:**共纳入201例血流感染患者,对照组104例,干预组97例。对照组和干预组在经验用药比例无统计学差异(96.2% vs 92.8%, $P=0.294$),对照组恰当使用抗生素比例低于干预组(68.3% vs 81.4%, $P=0.032$)。干预组住院时间显著少于对照组[(18.9±16.5) vs (20.6±14.7), $P=0.027$],干预组30 d死亡率低于对照组(6.2% vs 14.4%, $P=0.056$)。**结论:**抗生素干预能够改善患者预后,降低住院时间和死亡率。

【关键词】 抗生素干预; 血流感染; 预后

【中图分类号】 R978.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)07-0052-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.07.012

Impact of antimicrobial stewardship team intervention in patients with bloodstream infections

LIU Chun-lin, ZHAO Xue-feng*, HAN Fu-lang, WU Qing-nian, HUANG De-bing

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Nanhai Hospital of Southern Medical University, Guangdong Foshan 528200, China)

【Abstract】 Objective: To assess the impact of antimicrobial stewardship team (AST) intervention on clinical outcomes in patients with bloodstream infections (BSIs). **Methods:** Patients with bloodstream infections were enrolled in our hospital, of them were divided into control group and intervention group according to antimicrobial stewardship team (AST) intervention. Clinical outcomes were assessed in patients with bloodstream infections. **Results:** A total of 201 patients with bloodstream infections were included in the final analysis: 104 patients in the control group and 97 patients in the intervention group. Both groups did not differ in the proportion of empiric antimicrobial usage. The proportion of appropriate antimicrobial usage in the control group was lower in the intervention group (68.3% vs 81.4%, $P=0.032$). Compared to the control group, intervention group had decreased length of stay [(18.9±16.5) vs (20.6±14.7), $P=0.027$] and mortality (6.2% vs 14.4%, $P=0.056$). **Conclusion:** Antimicrobial stewardship programs may improve significantly antimicrobial usage with decreasing hospital length of stay and mortality.

【Key words】 antimicrobial stewardship team intervention; bloodstream infection; outcomes

血流感染是临床常见的感染性疾病,如治疗不及时,死亡率可高达30%,早期经验合理抗生素使用可以改善患者的预后^[1-2]。虽然获取病原菌和药敏试验相关信息有助于临床针对性地治疗,但临床不合理用药现象仍十分严重。据报道,患者在住院期间接受药物治疗过程中,不合理用药比例高达50%^[3-4]。这可能导致耐药菌的产生并增加艰难梭菌的感染风险,更重要的是延长患者住院时间以及治疗费用^[5-6]。因此,本研究观察抗生素干预对血流

感染患者的预后影响,以期临床提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2016年1—6月临床确诊血流感染患者作为研究对象,并按照干预模式将研究对象分成对照组和干预组。

患者血流感染诊断标准:至少1瓶血培养阳性且具备以下2项或2项以上体征:体温>38℃或

[收稿日期] 2017-06-09

[作者简介] 刘春林,男,检验师;研究方向:医院感染及细菌耐药机制研究;Tel: (0757)8120505; E-mail: liuchunalone@163.com

[通讯作者] *赵学峰,男,主任技师;研究方向:感染性疾病及血检止血;Tel: (0757)81210505; E-mail: zhaoxf123456@163.com

$<36^{\circ}\text{C}$; 心率 >90 次 $\cdot\text{min}^{-1}$; 呼吸频率 >20 次 $\cdot\text{min}^{-1}$ 或动脉二氧化碳分压 (PaCO_2) <32 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); 外周血白细胞计数 $>12.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 或 $<4.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 或未成熟粒细胞 >0.10 , 排除血培养单瓶阳性并分离以下常见皮肤污染菌如凝固酶阴性葡萄球菌、类白喉棒状杆菌、丙酸杆菌、微球菌。排除标准: 年龄 <18 岁; 重复菌株 (仅纳入首次分离菌株); 住院时间 <24 h; 从外院转诊患者 (在外院诊断血流感染), 感染真菌、厌氧菌患者。

1.2 临床资料

通过医院电子病历系统收集入选患者基本资料包括: 年龄、性别、免疫抑制剂、住院史、基础疾病、入住科室、发病场所、住院天数、用药情况、30 天预后等。

相关定义: ①住院史: 半年内至少住院 >3 d; ②免疫抑制剂使用: 入院前 3 个月内, 免疫抑制剂使用 >2 周以上; ③基础疾病包括: 糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、终末期肾病、心力衰竭、肝硬化、恶性实体肿瘤、血液病等; ④经验用药: 参照中国抗菌药物临床应用指导原则 (2015 年版) 以及本地区的耐药模式, 计算从入院直到获得鉴定或药敏结果前的所有用药。恰当使用抗生素参照文献^[7]并依据专家共识、药理学、患者状况等确定给药方案。

1.3 研究方法

1.3.1 菌株鉴定及药敏试验 采集研究对象静脉血 20mL 分别注入 BD 需氧瓶和厌氧瓶各 10mL, 在 BD9120 全自动血培养仪检测。菌株的鉴定及药敏采用美国 BD Phoenix100 全自动细菌鉴定药敏仪。

1.3.2 干预方法 对照组: 对血培养阳性瓶取培养液染色涂片检查, 通过打电话并录入 LIS 系统告知临床涂片结果, 同时接种平板培养, 进行鉴定和药敏试验, 最终正式报告菌名与药敏。

干预组: 对血培养阳性瓶取培养液染色涂片检查, 通过打电话并录入 LIS 系统告知临床涂片结果, 同时接种平板培养, 进行鉴定和药敏试验, 最终正式报告菌名与药敏。由感染性疾病医师、临床药剂师、微生物技师组成的抗生素管理团队, 每天早上 8~9 点审查药敏报告, 并通过 LIS 电子病历系统查询患者临床资料、肝肾功能、参照国内外专家共识、药物药理学特点确定患者给药方案, 并将这一信息添加到药敏报告单上。必要时, 通过电话联系或与主管医师面对面交流信息或反馈。

1.4 统计学方法

所有数据在 SPSS17.0 软件包处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分比 (%) 表示, 率的比较采用 χ^2 或 Fisher 精确概率法; 采用 Kaplan-Meier 法对两组患者生存情况进行分析并绘制生存曲线, 两条生存曲线的比较采用 log-rank 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本资料

研究期间, 共收集 228 例血流感染患者, 排除外院转诊患者 10 例、年龄 <18 岁 3 例、2 例住院时间 <24 h、混合感染 5 例、真菌感染 4 例、厌氧菌感染 3 例, 最终纳入 201 例血流感染患者。其中对照组 104 例, 平均年龄 (62.6 ± 18.1) 岁; 干预组 97 例, 平均年龄 (61.6 ± 17.2) 岁, 两组研究对象临床资料经比较, 除慢性肺部疾病、慢性心力衰竭、糖尿病差异具有统计学意义外 ($P < 0.05$), 其余项目差异均无统计学意义。见表 1。

表 1 血流感染患者临床资料比较 [n (%)]

变量	对照组 ($n=104$)	干预组 ($n=97$)	P 值
性别 (男)	56 (53.8)	57 (58.8)	0.483
免疫抑制剂使用	18 (17.3)	27 (27.8)	0.074
住院史	26 (25.0)	23 (23.7)	0.832
基础疾病			
慢性肾衰竭	54 (51.9)	55 (56.7)	0.497
肝硬化	35 (33.7)	32 (33.0)	0.920
慢性肺部疾病	39 (37.5)	54 (55.7)	0.010
糖尿病	2 (1.9)	10 (10.3)	0.012
慢性心力衰竭	25 (24.0)	38 (39.2)	0.021
实体肿瘤	27 (26.0)	17 (17.5)	0.148
血液病	8 (7.7)	7 (7.2)	0.898
入住 ICU	6 (5.8)	11 (11.3)	0.156
院内获得	59 (60.8)	62 (59.6)	0.861

2.2 血流感染病原菌分布

本次研究中, 引起血流感染病原菌分布主要以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌为主, 菌株分布在对照组与干预组差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 2。

表2 血流感染致病菌分布比较 [n (%)]

菌种	对照组 (n=104)	干预组 (n=97)	P 值
革兰阳性菌			
金黄色葡萄球菌	9 (8.7)	4 (4.1)	0.192
凝固酶阴性葡萄球菌	5 (4.8)	7 (7.2)	0.471
肠球菌属	2 (1.9)	6 (6.2)	0.158
链球菌属	7 (6.7)	4 (4.1)	0.417
革兰阴性菌			
大肠埃希菌	41 (39.4)	35 (36.1)	0.626
肺炎克雷伯菌	8 (7.7)	14 (12.4)	0.268
肠杆菌属	10 (9.6)	6 (6.2)	0.369
铜绿假单胞菌	12 (11.5)	8 (8.2)	0.436
其他	10 (9.6)	13 (13.4)	0.512

2.3 患者预后分析

本次研究中,以经验用药比例、恰当使用抗生素、住院天数、30 d死亡率以评估患者临床预后。对照组和干预组在经验用药比例差异无统计学意义 ($P=0.294$),对照组恰当使用抗生素比例低于干预组 ($P=0.032$)。干预组住院时间显著少于对照组 ($P=0.027$),接受抗生素干预患者30 d死亡率显著低于对照组 ($P=0.056$),见表3。进一步经生存曲线分析得知,干预组患者生存率更高 ($P=0.023$),见图1。

表3 血流感染患者临床预后分析

变量	对照组 (n=104)	干预组 (n=97)	P 值
经验用药 (n, %)	100 (96.2)	90 (92.8)	0.294
恰当使用抗生素 (n, %)	71 (68.3)	79 (81.4)	0.032
住院天数 (d, $\bar{x} \pm s$)	20.6 \pm 14.7	18.9 \pm 16.5	0.027
30 d内死亡 (n, %)	15 (14.4)	6 (6.2)	0.056

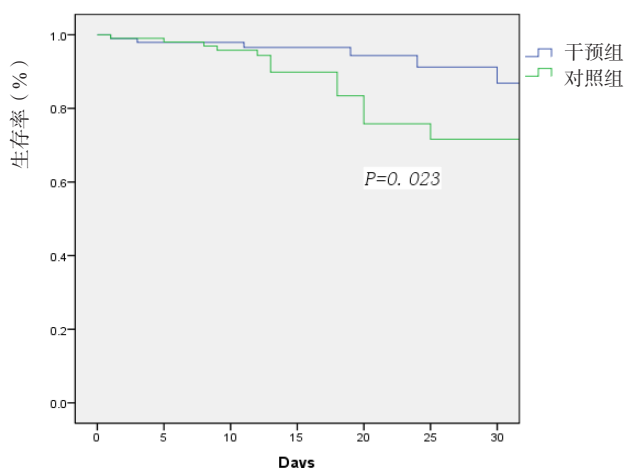


图1 两组血流感患者30 d内生存率比较

3 讨论

本研究结果提示,在明确血流感染病原菌以及药敏结果的同时,结合抗生素干预能使患者获益。相比对照组,抗生素干预组患者住院时间明显缩短、恰当使用抗生素比例提高了将近13%,而且改善了患者30 d生存率。

抗生素的使用在临床十分常见,据Kollef等^[8]报道,在住院期间,普通科室的患者接受抗生素治疗比例达40%,而这一现象在ICU病房更为明显达70%。在本研究中,在未获取病原菌以及药敏前,经验用药比例高达90%。虽然经验用药可能改善患者的预后,但不合理用药将导致治疗失败、延误病情,因而给予抗生素指导很有必要。

Camins等^[9]报道,一项由临床药学、微生物学、感染学医师组成的多学科工作组干预内科病房患者接受哌拉西林他唑巴坦、左旋氧氟沙星、万古霉素这3种药物治疗使用情况,结果发现,干预后合理用药比例更高。另一项长达7年关于成人住院患者用药情况的抗生素干预研究提示,在干预期间降低了22%广谱抗生素的使用、艰难梭菌的发生率以及院内多重耐药菌的感染^[10]。类似的研究采用基于基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱法(MALDI-TOF MS)结合抗生素干预可以降低革兰阴性菌血流感染患者住院时间和医疗费用^[11]。然而在另一篇报道中,作者同样采用MALDI-TOF MS以及检测常见耐药基因(*mecA*、*vanA/B*、*blaKPC*)对血流感染患者进行抗生素干预。结果提示,减少了广谱抗生素的使用率,但住院时间、医疗费用、死亡率在干预前后无显著统计学差异^[12]。

应当看到,不同的研究设计包括基础疾病、疾病严重程度、合理用药定义等差异导致研究结论有所不同^[13-14]。在本次研究中,我们将微生物鉴定和药敏结果同时将用药方案整合在同一张报告单上,方便临床医师及时查看并反馈信息。国外已有学者报道,建立医疗信息系统包括抗生素药理学、病历资料、检验结果、护理记录等子系统,用于减少医疗差错和加强临床沟通,能更好地管理患者^[15]。据Bantar等^[16]报道,执行抗生素干预项目以来,更正了将近25%不恰当处方,尤其是增加了基于微生物报告单评语的处方。类似的,本研究结论提示,相比对照组,抗生素干预组患者住院时间明显缩短、恰当使用抗生素比例提高了将近13%,干预

组 30 d 死亡率要低于对照组, 而且干预组患者生存率更高 ($P=0.023$)。

本研究尚存在不足之处。其一, 由于收费信息系统的缺陷, 本研究没有评估抗生素干预后医疗费用是否有变化, 多篇报道显示, 抗生素干预可以显著降低医疗费用^[13-14,16]。其二, 本研究未能评估抗生素干预后细菌耐药率是否下降, 有待进一步的研究。

总之, 建立由临床药学、微生物学、感染学医师组成的抗生素干预团队具有重要意义。抗生素干预能够改善患者预后, 降低住院时间、医疗花费以及死亡率。

【参考文献】

- [1] Karchmer A W. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications[J]. Clin Infect Dis, 2000, 4(Suppl): S139-S143.
- [2] Cain S E, Kohn J, Bookstaver P B, et al. Stratification of the impact of inappropriate e-mpirical antimicrobial therapy for Gram-negative bloodstream infections by predicted prongosis[J].Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(1): 245-250.
- [3] Dunagan W C, Woodward R S, Medoff G, et al. Antimicrobial misuse in patients with positive blood cultures[J]. Am J Med, 1989, 87(3): 253-259.
- [4] Arbo M D, Snyderman D R. Influence of blood culture results on antibiotic choice in the treatment of bacteremia[J]. Arch Intern Med, 1994, 154(23): 2641-2645.
- [5] Shlaes D M, Gerding D N, John J F Jr, et al. Society for Healthcare epidemiology of America and infectious diseases Society of America Joint Committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals[J]. Clin Infect Dis, 1997, 25(3): 584-599.
- [6] Dellit T H, Owens R C, Mc Gowan J E Jr, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship[J].Clin Infect Dis, 2007, 44(2):159-177.
- [7] Mc Gregor J C, Rich S E, Harris A D, et al. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(3): 329-337.
- [8] Kollef M H, Fraser V J. Antibiotic resistance in the intensive care unit[J]. Ann Intern Med, 2001, 134(4): 298-314.
- [9] Camins B C, King M D, Wells J B, et al. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2009, 30(10): 931-938.
- [10] Carling P, Fung T, Killian A, et al. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2003,24(9): 699-706.
- [11] Perez K K, Olsen R J, Musick W L, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs.[J]. Arch Pathol Lab Med, 2013, 137(9): 1247-1254.
- [12] Banerjee R, Teng C B, Cunningham S A, et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(7): 1071-1080.
- [13] Mc Gregor J C, Rich S E, Harris A D, et al. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(3): 329-337.
- [14] Huang A M, Newton D, Kunapuli A, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(9): 1237-1245.
- [15] Wilson J W, Oyen L J, Ou N N, et al. Hospital rules-based system: the next generation of medical informatics for patient safety[J]. Am J Health Syst Pharm, 2005, 62(5): 499-505.
- [16] Bantar C, Sartori B, Vesco E, et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance[J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(2): 180-186.