

• 论 著 •

终末期糖尿病肾病患者院内感染的病原菌分布及耐药性分析

梁训宏, 吴劲松, 程锦娥, 李文清, 吴伟元, 卢月梅

(深圳市人民医院检验科, 广东深圳 518020)

摘要:目的 分析终末期糖尿病肾病患者院内感染的病原菌分布及耐药性。方法 随机选取该院 96 例终末期糖尿病肾病患者, 收集其尿液、血液及痰液等标本, 对病原菌进行药敏试验鉴定。结果 全组病原菌感染率为 27.08%, 共分离 103 株病原菌, 其中 15 株真菌, 42 株革兰阴性菌及 46 株革兰阳性菌。真菌对氟胞嘧啶、两性霉素 B 及氟康唑的敏感率均为 100.00%, 对其他抗菌药物均能表现较高敏感率; 革兰阳性菌对万古霉素及替考拉宁敏感性均为 100.00%, 对青霉素、磺胺甲噁唑等敏感性较弱; 革兰阴性菌对哌拉西林及亚胺培南敏感性较高, 对氨基苄青霉素及头孢类抗菌药敏感性较弱。结论 由于终末期糖尿病肾病患者抵抗力低下与临床抗菌药物的滥用, 患者机体内菌群失调, 导致院内感染发生率高, 因此对其院内感染的病原菌分布及耐药性进行分析有一定临床意义。

关键词:终末期糖尿病肾病; 院内感染; 病原菌分布; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.23.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)23-3270-04

Analysis of pathogens distribution and drug resistance of nosocomial infection in patients with end-stage diabetic nephropathy

LIANG Xunhong, WU Jinsong, CHEN Jine, LI Wenqing, WU Weiyuan, LU Yuemei

(Clinical Laboratory, Shenzhen municipal People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

Abstract: **Objective** To analyze the pathogens distribution and drug resistance of nosocomial infection in patients with end-stage diabetic nephropathy. **Methods** 96 cases of end-stage diabetic nephropathy were randomly selected in our hospital. The specimens of urine, blood and sputum were collected. The pathogens were identified by the drug susceptibility testing. **Results** The infection rate was 27.08%. A total of 103 strains of pathogens were isolated, including 15 strains of fungi, 42 strains of gram-negative bacteria and 46 strains of gram-positive bacteria. The drugs susceptibility rates of the fungi to flucytosine, amphotericin B and fluconazole were 100%, and it also showed that the fungi had higher sensitivity to other common antibiotics; the drug susceptibility rates of gram-positive bacteria to vancomycin and teicoplanin were 100%, while its drug susceptibility ability to penicillin, streptomycin and others were weak; the drug susceptibility rates of gram-negative bacteria to piperacillin and imipenem were high, while its drug susceptibility ability to aztreonam and cephalosporin were weak. **Conclusion** The low resistance in the patients with end-stage diabetic nephropathy the abuse of clinical antiseptic drugs lead to the dysbacteriosis, resulting in a significant increase of the incidence of nosocomial infection, so the analysis of pathogens distribution and drug resistance of nosocomial infection has clinical significance.

Key words: end-stage diabetic nephropathy; nosocomial infection; pathogen distribution; drug resistance

糖尿病肾病(DN)是目前临床上糖尿病患者最为严重的一种不良事件,在我国具有较高的发病率,是终末期肾脏病的重要致病原因^[1-3],且终末期肾脏病的治疗较其他肾脏疾病的治疗更加艰难^[4],所以临床上应该密切留意 DN 的发生,这对防治终末期肾脏病具有十分重要的意义。终末期糖尿病肾病(ESDN)作为糖尿病患者末期的严重并发症,近年来其发病率逐渐上升。ESDN 最为常见的临床表现是患者尿蛋白显著上升,肾功能明显下降,甚至无法保持机体的良好运行,严重危及个人生命安全。ESDN 是 DN 患者死亡的重要原因之一,其 5 年内存活率约为 18%^[5]。目前临床上治疗 ESDN 主要是通过血液透析的形式,由于透析期间患者往往被要求做不同插管上的操作,变相提高了患者出现血液感染的风险^[6]。并且,由于 ESDN 患者糖脂代谢发生紊乱,其免疫功能较弱,亦导致其发生院内感染的可能较大^[7]。ESDN 患者院内感染以耐药菌感染为主,主要为革兰阴性菌、革兰阳性菌及真菌,治愈率较低,

且复发率相对较高。同时由于抗菌类药物的滥用,患者的病原菌分布及耐药性情况发生改变,临床上正确地选择药物以降低其肾毒性,提高治愈率显得意义重大。本研究选取本院 96 例 ESDN 患者进行探讨,分析其出现院内感染的病原菌分布及耐药性情况。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 利用随机表法选取本院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月收治的 96 例 ESDN 患者,其中男 58 例,女 38 例,年龄为 21~69 岁,平均(42.27±4.13)岁;病程为 2~8 年,平均(3.05±1.53)年;住院天数 7~32 d,平均(18.03±4.27)d。本研究已获得本院医学伦理委员会批准,且患者均自愿签署知情同意书。

1.2 纳入排除标准 纳入标准:(1)患者存在糖尿病史;(2)经肾活检病理检查、血糖检测与其临床体征及表现确诊为 ESDN 者;(3)患者 1 d 内尿蛋白定量大于 150 mg。排除标准:(1)处

于妊娠期或哺乳期的患者;(2)合并慢性感染性疾病者;(3)伴有 IgA 肾病、急性肾损伤及膜性肾病等其他肾脏疾病者;(4)伴有糖尿病视网膜病、糖尿病周围神经病变、糖尿病足等糖尿病并发症者;(5)合并恶性肿瘤者;(6)伴有心肺功能不全者,肝功能不全;(7)合并心血管疾病者;(8)近期(3 个月内)采取磺脲类及中药制剂以降低血糖者;(9)伴有精神性疾病,治疗依从性较差的患者。

1.3 方法 收集全组患者临床一般资料,如性别、年龄以及抗菌药物使用情况等方面。对尿液、血液以及痰液等标本进行收集后做病原菌培养处理,并通过 VITEK-2 Compact 全自动微生物鉴定仪或 API 法对细菌进行鉴定分析。此外,通过 GN021 法对革兰阴性菌进行药敏试验鉴定,而利用 GP 法对革兰阳性菌进行药敏试验鉴定。试剂盒购自赛信通(上海)生物试剂有限公司,并严格根据试剂盒说明书指示进行处理。

1.4 统计学处理 采用 WHONET 5.3 分型软件以及 SPSS 21.0 统计学软件处理本研究数据,其中计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;而计数资料用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ESDN 患者病原菌感染分布情况 全组患者中出现感染者共 26 例,感染率为 27.08%,共分离出 103 株病原菌,其中 15 株(14.56%)真菌,42 株(40.78%)革兰阴性菌以及 46 株(44.66%)革兰阳性菌。全组患者病原菌感染分布情况见表 1,其合并病原菌感染相关性因素见表 2。

表 1 ESDN 患者病原菌感染分布情况

病原菌分布	株数(<i>n</i>)	占比(%)
真菌	15	14.56
白色假丝酵母菌	6	5.83
光滑假丝酵母菌	7	6.80
其他	2	1.94
革兰阴性菌	42	40.78
产气肠杆菌	3	2.91
阴沟肠杆菌	3	2.91
肺炎克雷伯菌	8	7.77
大肠埃希菌	13	12.62
褪色沙雷菌	3	2.91
铜绿假单胞菌	11	10.68
其他	1	0.97
革兰阳性菌	46	44.66
F 型溶血性链球菌	2	1.94
G 型溶血性链球菌	2	1.94
金黄色葡萄球菌	21	20.39
粪肠球菌	12	11.65
表皮葡萄球菌	7	6.80
其他	2	1.94

表 2 ESDN 患者合并病原菌感染相关性因素[*n*(%)]

相关因素	年龄(岁)		病程(年)		住院天数(d)		白蛋白(g/L)		肾功能		糖化血红蛋白(%)	
	<35	≥60	<3	≥3	<15	≥15	<30	≥30	代偿期	失代偿期	<7.5	≥7.5
感染人数	12(1.72)	14(45.16)	8(19.51)	18(32.73)	6(17.14)	20(32.79)	19(33.93)	7(17.50)	5(16.67)	21(31.82)	6(15.79)	20(34.48)
χ^2	6.85		5.35		6.12		6.45		6.23		7.98	
<i>P</i> *	0.03		0.04		0.03		0.03		0.03		0.01	

注:单因素内部比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 真菌的敏感率情况 真菌对氟康唑、两性霉素 B 及氟胞嘧啶的敏感率均为 100.00%,对其他常见的抗菌药物也均能表现出相对较高的敏感率。

表 3 主要革兰阳性菌的敏感率情况[*n*(%)]

抗菌类药物	粪肠球菌	金黄色葡萄球菌	表皮葡萄球菌
万古霉素	12(100.00)	21(100.00)	7(100.00)
替考拉宁	12(100.00)	21(100.00)	7(100.00)
青霉素	2(16.67)	5(23.81)	4(57.14)
复方磺胺甲噁唑	7(58.33)	12(57.14)	3(42.86)
链霉素	4(33.33)	10(47.62)	4(57.14)
氨苄西林	9(75.00)	6(28.57)	2(28.57)
庆大霉素	5(41.67)	5(23.81)	5(71.43)
头孢丙烯	7(58.33)	15(71.43)	4(57.14)
头孢唑啉	10(83.33)	17(80.95)	2(28.57)

2.3 主要革兰阳性菌的敏感率情况 革兰阳性菌对万古霉素

及替考拉宁的敏感率均为 100.00%,对青霉素、磺胺甲噁唑、链霉素、氨苄西林、庆大霉素、头孢丙烯及头孢唑啉的敏感性较弱。见表 3。

2.4 主要革兰阴性菌的敏感率情况 革兰阴性菌对哌拉西林及亚胺培南的敏感性较强,对氨基南以及头孢类抗菌药的敏感性较弱。见表 4。

表 4 主要革兰阴性菌的敏感率情况[*n*(%)]

抗菌类药物	铜绿假单胞菌	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌
哌拉西林	8(100.00)	13(100.00)	8(72.73)
亚胺培南	8(100.00)	13(100.00)	9(81.82)
氨基南	3(37.50)	5(38.46)	8(72.73)
头孢他啶	2(25.00)	6(46.15)	3(27.27)
头孢唑啉	5(62.50)	8(61.54)	7(63.64)
头孢曲松	6(75.00)	4(30.77)	4(36.36)
头孢美唑	4(50.00)	7(53.85)	4(36.36)
头孢噻肟	6(75.00)	13(100.00)	7(63.64)
头孢吡肟	7(87.50)	10(76.92)	5(45.45)

3 讨 论

ESDN 患者常规的治疗方法是采用血液透析,而此类方法不免存在一定的弊端,因其要求临床做插管的处理,容易引起患者出现免疫功能下降的情况,进而提高其发生院内感染的风险^[9-10]。分析其原因,可能与以下几点因素有关:(1)ESDN 患者长时间处于血糖代谢异常的状态,微小血管硬化等病变导致机体功能较弱、重要脏器供血局限,物质代谢发生紊乱,机体免疫功能下降,从而引起病原菌的异常繁殖;(2)ESDN 患者的高血糖作为理想的培养基,利于尿道病原菌的生长与繁殖;(3)ESDN 患者伴有周围神经病变的情况下,易引起传导障碍,进而引起膀胱收缩不足甚至排空障碍,导致尿潴留的情况发生,造成病原菌滋生;(4)ESDN 患者肾功能异常时,会降低尿量,减弱尿道冲刷作用,进而引起病原菌生长;(5)处在高血糖的状态下,会提高机体内血浆渗透压,降低中性粒细胞的趋化、吞噬及杀菌作用,进而减弱机体抗感染抵抗力,最终引起病原菌滋生;(6)此外,ESDN 患者过度进行激素治疗亦会引起细菌真菌的滋生。

本次实验中发现,全组 96 例患者中共出现院内感染者 26 例,其感染率为 27.08%,稍低于既往研究报道^[11]。分析其原因,可能和近年来本院对抗菌类药物使用的高度重视有着一定的联系。其次,本研究中采取无菌肉汤管定性培养法对病原菌进行培养,并通过 VITEK-2 Compact 全自动微生物鉴定仪或 API 法对其细菌进行鉴定分析。研究人员在对 ESDN 患者进行常规血液透析时能够采取无菌处理的方法,亦在一定程度上降低患者出现院内感染的概率。本研究发现,年长者、病程较长、住院天数较长、低白蛋白、处于肾功能失代偿期、高糖化血红蛋白的患者病原菌感染率高于年轻者、病程较短、住院天数较短、高白蛋白、处于肾功能代偿期、低糖化血红蛋白者。分析其原因,考虑年长者免疫功能及防御屏障较差,病情频繁发作,住院时间较长,而长时间的住院会提高交叉感染的风险;患者白蛋白较低的情况下,机体营养状况较差,易提高病原菌感染率;同时,处于肾功能失代偿期的状态下,ESDN 患者肾功能衰竭较为严重,机体重要脏器功能较差,从而会诱发感染;此外,高糖化血红蛋白的患者因其较长时间糖代谢发生异常,增加微血管病变,引起组织损伤,并且由于含糖的组织是致病菌的良好培养基,更是增加感染的风险。

长时间过度使用抗菌类、激素类药物会导致机体菌群失调,甚至是双重感染的情况出现,进一步引起病原菌耐药性不佳^[12]。本研究结果显示,共分离出 103 株病原菌,其中 15 株(14.56%)真菌,42 株(40.78%)革兰阴性菌以及 46 株(44.66%)革兰阳性菌。真菌感染发生在 ESDN 患者中主要是因为抗菌类药物的滥用,加之其免疫功能较差,进一步加重机体菌群失调的情况,而最终导致真菌感染。本研究中真菌感染主要有白色假丝酵母菌及光滑假丝酵母菌。分析其原因,可能因本组患者住院天数较长,且过度使用广谱抗菌类药物导致其免疫能力较差而引起菌群失调。药敏试验显示,真菌对氟康唑、两性霉素 B 及氟胞嘧啶的敏感率均为 100.00%,对其他常见的抗菌药物也均能表现出相对较高的敏感率。可见,研究人员应合理按照药敏试验结果进行科学用药,避免使用不必要、不合理的抗菌类药物,有助于降低真菌耐药性的出现。

同时,药敏试验研究显示,革兰阳性菌主要有粪肠球菌、金黄色葡萄球菌及表皮葡萄球菌。其中,金黄色葡萄球菌对糖肽类药物的敏感性较强,但对 β -内酰胺酶类药物的敏感性较差。而 β -内酰胺酶类药物能够对金黄色葡萄球菌 *mecA* 基因编码 PBP2a 进行诱导,最终能够引起具有耐药性的超级细菌如 MRCNS 或 MRSA 等的生成。本次试验结果显示,革兰阳性菌中的粪肠球菌、金黄色葡萄球菌及表皮葡萄球菌对万古霉素及替考拉宁的敏感率均为 100.00%,对青霉素、磺胺甲噁唑、链霉素、氨苄西林、庆大霉素、头孢丙烯及头孢唑啉的敏感性较弱。提示临床中针对尚无证实为 MRCNS 或 MRSA 的患者可能使用替考拉宁或万古霉素是理想的选择,可以减少感染的可能性。并且,ESDN 患者在选择药物时应考虑药物的肾毒性作用,即便研究中发现革兰阳性菌中的粪肠球菌、金黄色葡萄球菌及表皮葡萄球菌对万古霉素及替考拉宁具有较高的敏感性,但二者均有着较高的肾毒性,为降低其肾损害,应慎重选择该药物。虽然亚胺培南具有较高的安全性,然而其价格较贵,同时在治疗期间易引起菌群失调等情况发生,故此,可考虑选择头孢类、哌拉西林等价格相对低廉且安全的抗菌类药物。

此外,本研究发现革兰阴性菌以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌为主,其对哌拉西林及亚胺培南的敏感性较强,对氨曲南及头孢他啶、头孢美唑、头孢唑啉等头孢类抗菌药的敏感性较弱。分析其原因,可能由于肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等主要革兰阴性菌中具有超广谱 β -内酰胺酶,对常见抗菌药物如青霉素及喹诺酮类等存在较高的耐药性,不利于临床治疗,而对哌拉西林、亚胺培南及阿米卡星等抗菌药物具有较低的耐药性。研究报道指出,超广谱 β -内酰胺酶能够引起细菌细胞膜的通透性发生明显变化,可以进一步限制抗菌类药物进入细菌体内并与靶位进行结合^[13]。同时,超广谱 β -内酰胺酶能够引起其与抗生结合靶位的变化,可以进一步减轻抗菌类药物的药敏性。

同时,也有部分学者表明,患者年龄与院内并发症感染率密切相关^[14-15]。因随着年龄的增长,其免疫功能和自我恢复等能力低下,治疗期间并发症发生率较高,导致院内感染发生率增多。为有效、规范性预防或治疗,加深对病原学的了解程度以及对患者疾病进展的把握程度显得尤为重要。要最大限度减少患者出现院内感染的可能性,不仅需要临床工作者的足够重视,还应加强患者的免疫功能,高度重视医院感染管理的情况,有针对性且规范性地进行预防和控制;在抗感染治疗期间,往往需要先药敏试验后再根据患者实际情况进行有针对性的药物选择和规范性治疗,避免抗菌类药物的滥用,以有效控制患者院内感染的发生率。

综上所述,由于 ESDN 患者抵抗力低下和临床抗菌药物的滥用,患者机体内菌群失调,导致真菌感染的发生率升高,因此应当对其院内感染的病原菌分布及耐药性进行分析以指导临床用药。

参考文献

- [1] 李慧凛,齐尔,蒋更如,等.终末期糖尿病肾病血液透析和腹膜透析预后的比较研究[J].中国血液净化,2013,12(5):238-242.

[2] Ali TA, Salahuddin U, Shoukat A, et al. Existence of renal dysfunction in diabetics undergoing coronary artery bypass[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2016, 24(7): 653-657.

[3] Nylund K, Meurman JH, Heikkinen AM, et al. Oral health in predialysis patients with emphasis on periodontal disease[J]. *Quintessence Int*, 2015, 46(10): 899-907.

[4] 彭永挑, 逯富华, 陈妙旋, 等. 糖尿病肾病透析患者肺部感染危险因素分析[J]. *糖尿病新世界*, 2016, 19(22): 94-96.

[5] 零小妹, 刘婧. 治疗糖尿病肾病的药物研究现状[J]. *检验医学与临床*, 2014, 15(22): 3204-3205.

[6] Estrella MM, Kirk GD, Mehta SH, et al. Vitamin D deficiency and persistent proteinuria among HIV-infected and uninfected injection drug users[J]. *AIDS*, 2012, 26(3): 295-302.

[7] Greca LF, Pinto LC, Rados DR, et al. Clinical features of patients with type 2 diabetes mellitus and hepatitis C infection[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(3): 284-290.

[8] Senmaru T, Fukui M, Kuroda M, et al. Serum pepsinogen I/II ratio is correlated with albuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. *Endocr J*, 2013, 60(2): 161-166.

[9] 赵媛媛, 夏瑗瑜, 喻业安, 等. 终末期糖尿病肾病维持性血液透析患者并发结核感染 11 例临床分析[J]. *中国医学创新*, 2012, 9(11): 123-124.

[10] 徐涛, 石梅, 邱云霞, 等. 终末期糖尿病肾病患者医院感染病原菌分布与耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(17): 3884-3886.

[11] Ito H, Yamashita H, Nakashima M, et al. Current metabolic status affects urinary liver-Type fatty-acid binding protein in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Med Res*, 2017, 9(4): 366-373.

[12] Sabatino A, Regolisti G, Cosola C, et al. Intestinal microbiota in Type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(3): 16.

[13] 刘婧, 包宇实. 糖尿病肾病终末期患者延续性护理需求与自我护理能力的相关性分析[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(17): 2482-2483.

[14] Dong XG, An ZM, Guo Y, et al. Effect of triptolide on expression of oxidative carbonyl protein in renal cortex of rats with diabetic nephropathy[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(1): 25-29.

[15] Kaur N, Kishore L, Singh R. Therapeutic effect of *Linum usitatissimum* L. in STZ-nicotinamide induced diabetic nephropathy via inhibition of AGE's and oxidative stress[J]. *J Food Sci Technol*, 2017, 54(2): 408-421.

(收稿日期: 2017-06-21 修回日期: 2017-09-13)

(上接第 3269 页)

[9] Lindsay B, Ochieng JB, Ikumapayi UN, et al. Quantitative PCR for detection of *Shigella* improves ascertainment of *Shigella* burden in children with moderate-to-severe diarrhea in low-income countries[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(6): 1740-1746.

[10] Cao Y, Wei D, Kamara II, et al. Multi-Locus sequence typing (mLST) and repetitive extragenic palindromic polymerase chain reaction (REP-PCR), characterization of *shigella* spp. over two decades in Tianjin China[J]. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2012, 3(4): 321-332.

[11] Pierce SE, Bell RL, Hellberg RS, et al. Detection and identification of *salmonella enterica*, *escherichia coli*, and *shigella* spp. via PCR-electrospray ionization mass spectrometry; isolate testing and analysis of food samples[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2012, 78(23): 8403-8411.

[12] Ojha Sc, Yean YC, Ismail A, et al. A pentaplex PCR assay for the detection and differentiation of *Shigella* species[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 27(2): 412370.

[13] Binet R, Deer DM, Uhlfelder SJ. Rapid detection of *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* in produce enrichments by a conventional multiplex PCR assay[J]. *Food Microbiol*, 2014, 40(2): 48-54.

[14] 吴海娟. 实时荧光 PCR 快速同时检测从业人员沙门菌和志贺菌结果分析[J]. *现代预防医学*, 2013, 40(12): 2323-2325.

[15] Ma K, Deng Y, Bai Y, et al. Rapid and simultaneous detection of *Salmonella*, *Shigella*, and *Staphylococcus aureus* in fresh pork using a multiplex real-time PCR assay based on immunomagnetic separation[J]. *Food Control*, 2014, 42(3): 87-93.

(收稿日期: 2017-06-21 修回日期: 2017-09-28)

医学统计工作的基本内容

按工作性质及其先后顺序, 可将医学统计工作分为实验设计、收集资料、整理资料、分析资料。实验设计是开展某项医学研究工作的关键, 包括医学专业设计和统计学设计, 医学专业设计的内容包括研究对象纳入和排除标准、样本含量、获取样本的方法、分组原则、观察(检测)指标、统计方法等。收集资料的方法包括各种试验、检测或调查, 要求资料完整、准确、及时、有足够数量、具有代表性和可比性等。整理资料包括原始资料的检查与核对、对资料进行分组与汇总等。分析资料即对资料进行统计学分析, 包括进行统计描述和统计推断。