

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.01.006

· 论 著 ·

血流感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对患者预后的影响

周 龙, 乔 甫, 黄文治, 宗志勇

(四川大学华西医院, 成都 610041)

[摘要] 目的 了解耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染对患者住院时间、院内死亡以及不良预后的影响。方法 对 2009 年 1 月 1 日—2013 年 12 月 31 日华西医院血培养确诊为金黄色葡萄球菌感染的 357 例住院患者进行回顾性调查分析。结果 357 例患者, MRSA 感染 91 例, 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)感染 266 例。MRSA 组和 MSSA 组住院时间比较(29 d vs 23 d), 差异有统计学意义($P < 0.01$); 感染前 MRSA 组患者住院时间长于 MSSA 组($P < 0.01$), 感染后两组患者住院时间比较(17 d vs 16.5 d), 差异无统计学意义($P = 0.92$)。MRSA 组和 MSSA 组患者死亡率比较(13.19% vs 9.02%), 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.28, P = 0.26$); MRSA 组不良预后发生率为 29.67%, 高于 MSSA 组的 16.92% ($\chi^2 = 6.85, P = 0.01$)。多因素分析结果显示, MRSA 感染是患者预后不良的独立危险因素($P < 0.01$)。结论 MRSA 感染未增加患者住院时间, 但 MRSA 血流感染是患者不良预后的危险因素。

[关键词] 金黄色葡萄球菌; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌; 住院时间; 预后; 医院感染

[中图分类号] R378.1⁺1 R181.3⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2015)01-0027-04

Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection on the prognosis of patients

ZHOU Long, QIAO Fu, HUANG Wen-zhi, ZONG Zhi-yong (West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective** To understand the impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infection on the length of hospital stay, hospital mortality, and poor prognosis of patients. **Methods** 357 patients with *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) bacteremia in a hospital between January 1, 2009 and December 31, 2013 were surveyed and analyzed retrospectively. **Results** Of 357 patients, 91 were infected with MRSA and 266 with methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA). The length of hospital stay was statistically different between MRSA and MSSA group (29 d vs 23 d, $P < 0.01$); before infection, length of hospital stay of MRSA group was longer than MSSA group ($P < 0.01$); after infection, length of hospital stay was not statistically different between two groups (17 d vs 16.5 d, $P = 0.92$). Mortality of MRSA group and MSSA group was not statistically different (13.19% vs 9.02%, $\chi^2 = 1.28, P = 0.26$). The incidence of poor prognosis of MRSA group was higher than MSSA group (29.67% vs 16.92%, $\chi^2 = 6.85, P = 0.01$). Multivariate analysis results showed that MRSA infection was independent risk factor for poor prognosis ($P < 0.01$). **Conclusion** MRSA infection doesn't contribute to the prolongation of hospital stay, but MRSA bloodstream infection is a risk factor for poor prognosis of patients.

[Key words] *Staphylococcus aureus*; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; length of hospital stay; prognosis; healthcare-associated infection

[Chin Infect Control, 2015, 14(1): 27-30]

[收稿日期] 2014-07-22

[作者简介] 周龙(1991-), 男(汉族), 陕西省宝鸡市人, 硕士研究生, 主要从事流行病学研究。

[通信作者] 黄文治 E-mail: 330235268@qq.com

细菌耐药已经成为一个重大的公共卫生问题,细菌耐药导致患者治疗失败、病死率上升、医疗费用增加等,造成严重的社会经济负担^[1]。临床已发现对所有 β-内酰胺酶抗生素耐药的大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等。革兰阳性菌耐药情况也不容乐观,各级医疗机构广泛存在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),其他耐药、多重耐药、泛耐药细菌,严重威胁人类健康^[2]。由于不合理使用抗菌药物,我国细菌耐药情况非常严重。MRSA 具有感染率高、致病性强、耐药性高的特点,是医院和社区分离的重要病原菌^[3]。本研究旨在定量评价 MRSA 感染和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)感染对患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 2009 年 1 月 1 日—2013 年 12 月 31 日四川大学华西医院住院并经血培养确诊为金黄色葡萄球菌感染的 357 例患者的临床数据。

1.2 方法 采用回顾性研究的方法,对确诊为金黄色葡萄球菌感染患者的临床病历资料进行调查分析。将患者分为 MRSA 组和 MSSA 组,主要评价指标是住院时间、病死率和不良预后发生率。微生物学数据来自医院感染管理系统和实验室数据库。调查内容包括患者人口统计学变量:包括年龄和性别;基础疾病,包括糖尿病、高血压、呼吸衰竭、肾功能不全、心功能不全、肿瘤、结核病、血液病、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染;医院事件,包括入住急诊、外院转入、近 6 个月住院、入住重症监护室(ICU)和针对性使用抗菌药物情况;侵入性操作,包括手术、使用有创呼吸机、留置导尿管和中心静脉置管;以及住院时间等。

1.3 相关定义 本研究中,MRSA 感染和 MSSA 感染仅限于血培养阳性患者,不包括其他部位来源的感染。院内死亡定义为患者在住院期间任何原因的死亡。鉴于我国实际,由于经济或宗教风俗等原因,部分患者在病情进行性恶化、治疗无望的情况下,往往放弃继续治疗,选择自动出院。本研究将院内死亡和因治疗无望选择自动出院的患者统称为预后不良。“针对性使用抗菌药物”即为患者感染 MRSA 后使用了万古霉素或去甲万古霉素或替考拉宁;根据药敏试验结果选用敏感抗菌药物治疗 MSSA 感染者。

1.4 统计分析 应用 SPSS 13.0 统计软件对数据进

行分析。患者年龄的比较采用两样本均数 *t* 检验,住院时间的比较采用 Wilcoxon 秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,多因素分析用 logistic 回归($\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$), $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 357 例患者,MRSA 感染 91 例,其中男性 63 例,女性 28 例,平均年龄(51.46 ± 21.25)岁;MSSA 感染 266 例,其中男性 171 例,女性 95 例,平均年龄(44.90 ± 21.80)岁。院内死亡 36 例,预后不良 72 例。两组患者年龄、心功能不全、近 6 个月住院、入住 ICU、针对性使用抗菌药物、使用有创呼吸机、留置导尿管和中心静脉置管以及预后不良,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 MRSA 组和 MSSA 组患者特征
Table 1 Characteristics of patients with MRSA and MSSA infection

特征	MRSA 组 (n = 91)	MSSA 组 (n = 266)	χ^2	P
基础疾病				
糖尿病	15(16.48)	30(11.28)	1.67	0.20
高血压	23(25.27)	63(23.68)	0.09	0.76
呼吸衰竭	7(7.69)	24(9.02)	0.15	0.70
肾功能不全	21(23.08)	61(22.93)	0.001	0.98
心功能不全	1(1.10)	31(11.65)	9.26	<0.01
肿瘤	11(12.09)	45(16.92)	1.20	0.27
结核病	2(2.20)	4(1.51)	0.20	0.66
血液病	6(6.59)	12(4.51)	0.61	0.42
HIV	2(2.20)	3(1.13)	0.56	0.61
医院事件				
入住急诊	26(28.57)	59(22.18)	1.53	0.22
外院转入	40(43.96)	90(33.83)	3.00	0.08
近 6 个月住院	64(70.33)	143(53.76)	7.64	0.01
入住 ICU	46(50.55)	59(22.18)	26.28	<0.01
针对性使用抗菌药物	57(62.64)	230(86.47)	24.42	<0.01
侵入性操作				
手术	32(35.16)	94(35.34)	0.001	0.98
使用有创呼吸机	37(40.66)	54(20.30)	14.80	<0.01
留置导尿管	55(60.44)	98(36.84)	15.42	<0.01
留置中心静脉置管	39(42.86)	82(30.83)	4.38	0.04
预后				
院内死亡	12(13.19)	24(9.02)	1.28	0.26
预后不良	27(29.67)	45(16.92)	6.85	0.01

2.2 住院时间 MRSA 组和 MSSA 组住院时间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。感染前 MRSA 组患者住院时间长于 MSSA 组($P < 0.01$),感染后两组患者住院时间差异无统计学意义。见表 2。

表 2 MRSA 组和 MSSA 组患者住院时间比较 $M(P_{25} \sim P_{75})$

Table 2 Comparison in length of hospital stay between patients with MRSA and MSSA infection $M(P_{25} - P_{75})$

住院时间	MRSA(d)	MSSA(d)	Z	P
总住院时间	29(21~60)	23(15~42)	-3.05	<0.01
感染前住院时间	11(4~23)	3.5(0~13)	-4.19	<0.01
感染后住院时间	17(7~31)	16.5(8~29)	-0.10	0.92

2.3 院内死亡单因素分析 以院内死亡为结局变量进行单因素分析,结果显示,年龄 ≥ 65 岁、女性、呼吸衰竭、入住 ICU、使用有创呼吸机、留置导尿管和中心静脉置管是院内死亡的相关危险因素。而 MRSA 感染与院内死亡,差异无统计学意义($P = 0.26$)。

2.4 院内死亡多因素分析 选取单因素分析有统计学意义的变量纳入 logistic 回归模型进行多因素分析,结果显示,年龄 ≥ 65 岁、女性、呼吸衰竭、使用有创呼吸机、入住 ICU 是院内死亡的独立危险因素,结果见表 3。

2.5 预后不良单因素分析 以预后不良为结局变量进行单因素分析,结果显示,MRSA 感染、年龄 ≥ 65 岁、女性、呼吸衰竭、心功能不全、入住 ICU、手术、使用有创呼吸机、留置导尿管和中心静脉置管、针对性使用抗菌药物是预后不良的相关危险因素。

2.6 预后不良多因素分析 logistic 回归多因素分析,结果显示,MRSA 感染、年龄 ≥ 65 岁、女性、呼吸衰竭以及中心静脉置管是预后不良的独立危险因素。结果见表 4。

表 3 院内死亡的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis on hospital death

特征	β	S_b	Wald χ^2	P	OR	OR95%CI
年龄 ≥ 65 岁	1.30	0.49	8.43	<0.01	3.67	1.53~8.82
性别(女性)	0.95	0.50	4.84	0.03	2.60	1.11~6.08
呼吸衰竭	1.51	0.57	8.32	<0.01	4.51	1.62~12.56
使用有创呼吸机	3.39	0.74	29.88	<0.01	29.67	8.80~100.04
入住 ICU	-2.05	0.76	10.90	<0.01	0.13	0.04~0.44
常量	-5.75	0.95	36.42	<0.01	0.003	

表 4 预后不良的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis on poor prognosis

特征	β	S_b	Wald χ^2	P	OR	OR95%CI
年龄 ≥ 65 岁	0.72	0.35	4.88	0.03	2.06	1.09~3.92
性别(女性)	1.09	0.36	12.69	<0.01	3.00	1.64~5.46
MRSA 感染	0.83	0.35	6.86	<0.01	2.30	1.23~4.30
呼吸衰竭	2.31	0.50	26.98	<0.01	10.06	4.21~24.04
中心静脉置管	0.68	0.34	5.15	0.02	1.97	1.10~3.53
常量	-4.33	0.65	45.06	<0.01	0.013	

3 讨论

本研究共调查 357 例金黄色葡萄球菌血源感染者,其中 91 例 MRSA 感染,266 例 MSSA 感染,研究表明,MRSA 感染与患者院内死亡和住院时间无关,但与不良预后相关。美国一项研究^[4]表明,MRSA 感染病死率为 21%,而敏感菌感染病死率为 8%。Cosgrove 等^[5]一项对 348 例金黄色葡萄球菌感染患者进行的队列研究结果显示,MRSA 组死亡率为 22.90%,MSSA 组死亡率为 19.80%,两组死亡率差异无统计学意义($P = 0.53$)。但 Cosgrove

等^[6]在该研究前做的一项 Meta 分析却证明 MRSA 感染比 MSSA 感染增加了死亡率,欧洲两个 Meta 分析^[6-7]表明,MRSA 感染增加死亡风险,OR (OR95%CI 分别为:1.93(1.54~2.42)和 2.03(1.55~2.65)。杨莉等^[8]研究表明,耐药菌与非耐药菌感染比较,患者病死率增加 2.17 倍。本研究 MRSA 感染与 MSSA 感染死亡率比较,差异无统计学意义,可能原因是临床医生经验性使用敏感抗菌药物治疗 MRSA 感染有效。严格来说,只有血培养阳性,实验室确诊为 MRSA 感染时,才针对性使用万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁等抗菌药物;而实际上,临床医生往往会根据临床经验、在实验室结

果出来前就使用了敏感抗菌药物。另一个原因是由我国特殊的国情所决定的。在本次调查过程中,笔者发现很多患者家属或是出于经济原因或是宗教风俗原因,在患者病情进行性恶化、治疗无望的情况下,往往放弃继续治疗,选择自动出院。这部分患者不能直接纳入院内死亡病例,但均为预后不佳。基于此,本研究增加了一个指标即预后不良,单因素分析结果显示,在预后不良方面,MRSA 组和 MSSA 组比较,差异有统计学意义($P=0.01$),MRSA 组患者预后不良发生率高于 MSSA 组。经 logistic 回归分析,结果显示 MRSA 感染是患者预后不良的独立危险因素, $OR(OR95\%CI)$ 为 2.30(1.23~4.30)。

国内外多项研究表明,MRSA 感染与患者住院时间延长相关。Cosgrove 等^[5]研究表明,MRSA 组平均住院时间为 9 d,高于 MSSA 组的 7 d($P<0.05$); European Medicines Agency (ECDC/EMA) 一项报告显示,MRSA 感染增加了 41% 额外住院时间^[9]。杨莉等^[8]对我国 5 省市住院患者调查显示,耐药组平均住院日数(33.90 d)比敏感组(18.10 d)多 15.80 d,前者是后者的 1.87 倍;赵娟等^[10]临床分析的结果为 MRSA 组平均住院时间 65.20 d,高于 MSSA 组平均住院时间 37.00 d($P<0.05$)。本研究结果表明,MRSA 组患者住院时间长于 MSSA 组,两组差异有统计学意义($P<0.01$)。而感染前 MRSA 组患者住院时间长于 MSSA 组($P<0.01$),说明住院时间长是 MRSA 感染的危险因素;感染后两组患者住院时间差异无统计学意义,说明感染 MRSA 并未增加患者住院时间。MRSA 组总住院时间长于 MSSA 组是由于 MRSA 组患者感染前住院时间长于 MSSA 组。而 Ben-David 等^[11]研究发现,ICU MRSA 感染者和 MSSA 感染者感染前住院时间比较,差异有统计学意义($P<0.01$);感染后住院时间比较,差异也有统计学意义(21 d vs 11 d, $P<0.01$);而非 ICU MRSA 感染者感染前住院时间长于 MSSA 感染者(11 d vs 6 d, $P<0.01$),但感染后住院时间比较,差异无统计学意义(16 d vs 12 d, $P=0.30$)。本研究结果显示,MRSA 感染未增加住院时间,可能是由于本研究评价住院时间用的是感染后住院时间而非总的住院时间。

细菌耐药不仅是一个重要的临床问题,也是一个重大的公共卫生问题,由细菌耐药引起的健康、经济负担不容忽视。国内外多项研究^[4-10]已表明,相

较于敏感菌,MRSA 增加了患者额外死亡风险,延长了患者住院时间,增加了患者额外医疗费用。本研究也提示,MRSA 感染增加患者不良预后风险。因此,合理使用抗菌药物,减少细菌耐药产生,严格执行临床操作规程,控制医院感染尤为必要。

[参 考 文 献]

- [1] 肖永红. 全面应对细菌耐药的公共卫生危机[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(3): 1-4.
- [2] Isturiz R. Global resistance trends and the potential impact on empirical therapy[J]. Int J Antimicrob Agent, 2008, 32(S4): S201-S206.
- [3] 赵晓姬, 张素芬, 潘淑, 等. 216 例葡萄球菌感染分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(12): 1091-1093.
- [4] Lee S Y, Kotapati S, Kuti J L, et al. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2006, 27(11): 1226-1232.
- [5] Cosgrove S E, Qi Y L, Kaye K S, et al. The impact of methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2005, 26(2): 166-174.
- [6] Cosgrove S E, Sakoulas G, Perencevich E N, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(1): 53-59.
- [7] Whitby M, McLaws M L, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis[J]. Med J Aust, 2001; 175(5): 264-267.
- [8] 杨莉, 肖永红, 王进, 等. 抗菌药物耐药对住院费用影响分析[J]. 中国药物经济学, 2009, (1): 16-20.
- [9] European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency (ECDC/EMA). Joint technical report the bacterial challenge: time to react [C]. Stockholm: ECDC/EMA, 2009.
- [10] 赵娟, 江应安, 杨丽华, 等. 78 例耐甲氧西林葡萄球菌感染临床分析及其对预后的影响[J]. 临床内科杂志, 2010, 27(10): 685-687.
- [11] Ben-David D, Novikov I, Mermel L A. Are there differences in hospital cost between patients with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and those with methicillin-susceptible *S. aureus* bloodstream infection? [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2009, 30(5): 453-460.