

DOI:10.13350/j.cjpb.200921

• 临床研究 •

重症肝炎患者合并感染的病原菌特征、免疫功能及感染因素分析

杨慧慧^{1*}, 田湑¹, 李武²

(1. 长沙市第一医院检验科, 湖南长沙 410000; 2. 湖南省中医药大学第一附属医院检验科)

【摘要】 目的 分析重症肝炎患者合并感染的病原菌特征、感染因素及免疫功能变化。方法 选择2017年1月—2019年12月本院收治的重症肝炎患者322例,其中发生感染72例,未发生感染250例;检测分析感染病原菌的分布特征及主要病原菌的耐药情况;检测分析感染患者与非感染患者T细胞亚群变化;采用Logistic回归分析法分析重症肝炎合并感染的危险因素。结果 72例重症肝炎合并感染患者的血液标本共培养出81株病原菌,其中革兰阴性菌占71.60%(58/81),以大肠埃希菌(25.93%)、肺炎克雷伯菌(17.28%)、铜绿假单胞菌(11.11%)为主;革兰阳性菌占19.76%(16/81),以葡萄球菌属(12.35%)为主;真菌占8.64%(7/81),以白色假丝酵母菌(6.17%)为主。药敏试验显示,大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌对环丙沙星、头孢噻肟、左氧氟沙星以及庆大霉素的耐药率均>40.00%,亚胺培南、美罗培南耐药率为0;铜绿假单胞菌对头孢噻肟、头孢吡肟、环丙沙星、左氧氟沙星、庆大霉素耐药率均>40.00%,哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦耐药率均为11.11%。感染组患者CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺百分率及CD4⁺/CD8⁺值均低于非感染组患者(均P<0.05)。经Logistic回归法分析,年龄>60岁、滥用抗生素、侵入性操作以及免疫功能低下均为重症肝炎患者发生感染的独立危险因素(均P<0.05)。结论 重症肝炎合并感染患者免疫功能低下,感染病原菌主要为革兰阴性菌。临床上需重点关注患者可能存在的危险因素,提高患者机体免疫力,降低病死率,改善预后。

【关键词】 重症肝炎; 病原菌感染; 药敏试验; 免疫功能; 独立危险因素

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2020)09-1098-04

[Journal of Pathogen Biology. 2020 Sep; 15(9): 1098-1101.]

Analysis of pathogens, immune function, and risk factors for infection in patients with severe hepatitis

* YANG Hui-hui¹, TIAN Tian¹, LI Wu² (1. Clinical Laboratory, Changsha First Hospital, Changsha, Hunan, China 410000; 2. Clinical Laboratory, The First Hospital of the Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan, China 410000)

【Abstract】 **Objective** To analyze the characteristics of pathogens, factors for infection, and changes in immune function in patients with severe hepatitis. **Methods** Subjects were 322 patients with severe hepatitis seen at this Hospital from January 2017 to December 2019. Seventy-two of the patients had an infection and 250 did not. Venous blood was collected to detect and analyze the distribution characteristics of pathogens and the drug resistance of main pathogens, as well as the changes in T cell subsets between patients with an infection and patients without an infection. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for severe hepatitis and an infection. **Results** Eighty-one strains of pathogens were isolated from blood samples from 72 patients with severe hepatitis and an infection. Gram-negative bacteria accounted for 71.60% (58/81) of those pathogens and were mainly *Escherichia coli* (25.93%), *Klebsiella pneumoniae* (17.28%), and *Pseudomonas aeruginosa* (11.11%). Gram-positive bacteria accounted for 19.76% (16/81) and were mainly *Staphylococcus* (12.35%). Fungi accounted for 8.64% (7/81) and were mainly *Candida albicans* (6.17%). Drug sensitivity testing indicated that the resistance of *E. coli* and *K. pneumoniae* to ciprofloxacin, cefotaxime, levofloxacin, and gentamicin was higher than 40.00%, and their resistance of imipenem and meropenem was 0%. The resistance of *P. aeruginosa* to cefotaxime, cefepime, ciprofloxacin, levofloxacin, and gentamicin was higher than 40.00%, and its resistance to piperacillin/tazobactam and cefoperazone/sulbactam was 11.11%. The number of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ cells and the CD4/CD8⁺ ratio in patients with an infection were significantly lower than those in patients without an infection ($t=11.021, 20.860, 6.181, 7.590, P<0.05$ for all). Logistic regression analysis indicated that age>60 years, misuse of antibiotics, an invasive procedure, and compromised immune function were independent risk factors for infection in patients with severe hepatitis ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with severe hepatitis and an infection had compromised immune function, and the main pathogens causing an infection were Gram-negative bacteria.

* **【通讯作者(简介)】** 杨慧慧(1975—),女,湖南怀化人,硕士,主管检验技师。研究方向:病原微生物学。E-mail:yhh1286@163.com

More attention needs to be paid to possible risk factors in patients with severe hepatitis, their immunity needs to be improved, their mortality rate needs to be reduced, and their prognosis needs to be improved.

【Key words】 Severe hepatitis; Pathogen infection; Drug sensitivity test; Immune function; Independent risk factors

重症肝炎为肝病持续发展的必经阶段,发病率和死亡率逐年升高,受到临床高度重视。重症肝炎主要表现为肝细胞坏死,肝功能衰竭等,造成患者免疫力大幅度降低,极大程度上增加了患者发生感染的风险^[1]。而相关研究提出,细菌、病毒、真菌等病原微生物会直接破坏肝细胞,与肝炎的发生存在一定关系,甚至进一步诱发肝炎患者出现其他脏器功能衰竭,预后差^[2-3]。因此,预防和控制重症肝炎患者感染的发生有助于防治病情恶化,避免病情陷入恶性循环,对患者预后意义重大。本研究拟分析该院 322 例重症肝炎患者的感染情况,病原菌分布特征以及耐药情况,并通过单因素/多因素分析感染的相关因素,以期为重症肝炎患者医院感染的预防及控制提供参考。

对象与方法

1 病例

2017 年 1 月—2019 年 12 月本院收治的重症肝炎患者 322 例,其中发生感染 72 例,未感染 250 例。感染患者中男性 52 例,女性 20 例;年龄 28~73 岁,平均年龄(43.2±16.8)岁;急性重型肝炎 5 例,亚急性重型肝炎 11 例,慢性重型肝炎 56 例。非感染患者中男性 182 例,女性 68 例;年龄 27~75 岁,平均年龄(43.6±16.3)岁;急性重型肝炎 19 例,亚急性重型肝炎 40 例,慢性重型肝炎 191 例。本研究经医院伦理委员会审查批准,患者及其家属均自愿签署知情同意书。

纳入标准:①符合《病毒性肝炎防治方案》^[4]中重症肝炎的相关诊断标准;②均行肝功能、肾功能、腹部 B 超以及凝血酶原时间等相关检查后确诊;③参照《医院感染诊断标准》^[5],感染患者在入院时均经体格检查、B 超以及血像检查等确认为未感染,且同时不存在感染潜伏,而在入院 48 h 经体征、血液报告以及细菌培养等检查后确诊出现感染或未感染。

2 方法

2.1 T 细胞亚群检测 患者入院 48 h 后采集空腹静脉血 5 ml,采用美国贝克曼库尔特公司生产的 Dx-FLEX 流式细胞仪检测 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺百分率及 CD4⁺/CD8⁺ 值。上述指标均低于正常值的患者为免疫功能低下。

2.2 病原学检查及其耐药性测定 在无菌操作下采集感染患者外周静脉血 5 ml,置于快速培养仪中进行培养;参照《全国临床检验操作规程》^[6],利用全自动微生物鉴定及药敏分析系统 VITEK 2 Compact 进行病

原菌的分离鉴定以及药敏试验。

2.3 感染因素分析 收集患者的临床资料,包括年龄、性别、免疫功能抗菌药物、侵入性操作、肝肾疾病、腹水、胃肠道疾病等,分析其与继发感染的关系。

2.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。计量资料结果采用 *t* 检验,计数资料结果采用 χ^2 检验,重症肝炎合并感染的发生进行单因素分析和多因素 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 重症肝炎患者合并感染的病原菌分布特征及耐药性

72 例重症肝炎合并感染患者的血液标本共培养出 81 株病原菌;其中革兰阴性菌占 71.60%(58/81),以大肠埃希菌(25.93%)、肺炎克雷伯菌(17.28%)、铜绿假单胞菌(11.11%)为主;革兰阳性菌占 19.76%(16/81),以葡萄球菌属(12.35%)为主;真菌占 8.64%(7/81),以白色假丝酵母菌(6.17%)为主(表 1)。

表 1 重症肝炎患者合并感染的病原菌分布特征
Table 1 Distribution Characteristics of pathogenic bacteria in patients with severe hepatitis and infection

病原菌 Pathogen	株数 No.	构成比(%)
革兰氏阴性菌(n=58)	大肠埃希菌	21 25.93
	肺炎克雷伯菌	14 17.28
	铜绿假单胞菌	9 11.11
	鲍曼不动杆菌	7 8.64
	变形菌属	4 4.94
	其他	3 3.70
革兰氏阳性菌(n=16)	葡萄球菌属	10 12.35
	肠球菌属	4 4.94
	其他	2 2.47
真菌(n=7)	白色假丝酵母菌	5 6.17
	热带假丝酵母菌	2 2.47
合计	81	100.00

主要病原菌的药敏试验结果见表 2。其中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对环丙沙星、头孢噻肟、左氧氟沙星、庆大霉素的耐药率均 >40.00%,亚胺培南和美罗培南耐药率均为 0;铜绿假单胞菌对头孢噻肟、头孢吡肟、环丙沙星、左氧氟沙星、庆大霉素的耐药率均 >40.00%,哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦耐药率均为 11.11%(表 2)。

表 2 主要病原菌的耐药性
Table 2 Drug resistance analysis of main pathogens in patients with severe hepatitis and infection

抗菌药物 Antibacterial drug	大肠埃希菌 <i>E. coli</i> (n=21)		肺炎克雷伯菌 <i>k. pneumoniae</i> (n=14)		铜绿假单胞菌 <i>P. aeruginosa</i> (n=9)	
	耐药株数 No.	耐药率 Drug resistance rate (%)	耐药株数 No.	耐药率 Drug resistance rate (%)	耐药株数 No.	耐药率 Drug resistance rate (%)
哌拉西林/他唑巴坦	4	19.05	3	21.43	1	11.11
头孢他啶	7	33.33	4	28.57	3	33.33
头孢噻肟	9	42.86	6	42.86	4	44.44
头孢吡肟	8	38.10	5	35.71	4	44.44
头孢哌酮/舒巴坦	3	14.29	2	14.29	1	11.11
亚胺培南	0	0.00	0	0.00	3	33.33
美罗培南	0	0.00	0	0.00	3	33.33
环丙沙星	11	52.38	8	57.14	5	55.56
左氧氟沙星	10	47.62	7	50.00	4	44.44
庆大霉素	9	42.86	6	42.86	4	44.44
阿米卡星	3	14.29	2	14.29	3	33.33

2 感染与非感染患者 T 淋巴细胞亚群比较

采用流式细胞仪检测血液 T 淋巴细胞亚群, 结果见表 3。感染组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 百分率及 CD4⁺/CD8⁺ 值与非感染组患者比较差异均有统计学意义(均 P<0.05)。

3 重症肝炎合并感染的相关因素

单因素分析重症肝炎患者感染的发生与年龄、性别、抗菌药物、侵入性操作、腹水、胃肠道疾病、免疫功能均存在一定关系(均 P<0.05)(表 4)。多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄>60 岁、滥用抗生药物、侵

人性操以及免疫功能低下均为重症肝炎患者发生感染的独立危险因素(均 P<0.05)(表 5)。

表 3 感染与非感染患者血液 T 淋巴细胞亚群比较
Table 3 Changes of immune function in patients with and without infection

组别 Group	CD ₃ (%)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈
感染组(n=72)	60.22±3.17 ^a	34.98±3.26 ^b	30.02±4.12 ^c	1.19±0.20 ^d
非感染组(n=250)	68.64±6.25	47.11±4.61	33.54±4.29	1.45±0.27

注(Note): 与非感染组比较(Compared with uninfected group), ^at=11.021, ^bt=20.860, ^ct=6.181, ^dt=7.590, 均 P<0.01。

表 4 重症肝炎合并感染的单因素分析
Table 4 Single factor analysis of high risk factors of severe hepatitis with infection

组别 Group	感染组 Infection group(n=72)	未感染组 Uninfected group(n=250)	χ ² 值	P 值
性别	男	52	120.557	0.000
	女	20		
年龄(岁)	≤60	58	63.604	0.000
	>60	14		
抗菌药物	规范	9	208.890	0.000
	滥用	63		
侵入性操作	是	64	19.523	0.000
	否	8		
腹水	是	66	13.531	0.000
	否	6		
胃肠道疾病	是	52	34.332	0.000
	否	20		
免疫功能	低下	59	78.153	0.000
	正常	13		

表 5 重症肝炎合并感染多因素 Logistic 回归分析
Table 5 Multi factor analysis of high risk factors of severe hepatitis with infection

独立危险因素 Independent risk factor	B	S. E	Wald	OR (95% CI)	P 值
年龄>60 岁	1.123	0.439	6.544	3.064(1.299~7.224)	<0.05
抗菌药物滥用	1.564	0.517	9.152	4.755(1.732~13.059)	<0.05
侵入性操作	1.386	0.643	4.646	3.982(1.134~13.988)	<0.05
免疫功能低下	1.421	0.4987	8.119	4.123(1.556~10.926)	<0.05

讨 论

重症肝炎患者肝功能异常,增加了出血及腹腔内漏出液的发生风险,还容易出现行动和呼吸困难等情况,临床表现为消瘦、贫血、乏力以及内分泌紊乱等,甚至发生凝血异常。患者门静脉高压则更容易造成脾脏肿大、静脉曲张,而有创性操作则增加了患者感染的风险^[7]。此外,随着病情的发展,患者肝内的枯否细胞吞噬功能显著下降、血清补体水平降低、肠壁通透性增加、肠道细菌分布异常,IgG在机体内的作用减弱、白细胞趋化性能降低,患者感染风险显著增高^[8-9]。重症肝炎合并感染患者普遍预后较差,病死率高。因此,及时规避感染相关因素,抵抗外来以及内源性的病原菌侵害,及时给予患者敏感、有效的抗菌药物治疗十分重要。

本研究结果显示,72例重症肝炎合并感染患者的血液标本共培养出81株病原菌,其中革兰阴性菌占71.60%,以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌为主;革兰阳性菌占19.76%,以葡萄球菌属为主;真菌占8.64%,以白色假丝酵母菌为主。表明重症肝炎合并感染以革兰阴性菌为主,可能是感染原发灶主要为革兰阴性杆菌容易寄生的位置有关^[10]。而大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等均为耐药性较强的病原菌,治疗难度增加。药敏试验结果显示,大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南均敏感,铜绿假单胞菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦的耐药率为11.11%。提示亚胺培南、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等药物可以作为重症肝炎合并感染的治疗首选。重症肝炎患者感染的病原菌具有多药耐药性,其中铜绿假单胞菌的耐药情况比较严重,可能与超广谱ESBLs、Ampc酶以及碳青霉烯酶等耐药酶的生成有关,提示在治疗时需紧密结合患者药敏试验结果合理使用抗菌药物。

本研究分析对比了两组患者的部分免疫功能指标,结果显示,感染组患者CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺百分率及CD4⁺/CD8⁺值均显著低于非感染组患者(均 $P < 0.05$)。说明重症肝炎合并感染患者免疫功能下降更加显著。重症肝炎患者免疫功能下降使感染更易发生。Logistic回归分析显示,年龄 >60 岁、滥用抗生药物、侵入性操作以及免疫功能低下均为重症肝炎患者感染发生的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。错误地使用抗菌药物会在杀灭敏感细菌的同时,杀灭机体内有益菌,甚至会使对药物不敏感的条件致病菌大量繁殖,导致患者机体菌群失调、内环境紊乱,增加患者发生感染的风险^[11]。重症肝炎患者常需做腹腔穿刺、留置导尿

管、气管切开等侵入性操作,而侵入性操作所形成的创伤增加了腹腔与医疗器械、腹腔组织与空气接触的机会,从而增加了患者全身性感染或局部性感染的发生风险。免疫功能低下则表示患者体内免疫蛋白等成分缺乏,患者机体对外界病原体的清除能力减弱,因而容易造成病原菌定植^[12]。而年龄越大的患者机体各器官功能均逐渐出现衰败情况,感染的风险会因免疫功能降低而显著增加。

综上所述,重症肝炎患者合并感染的病原菌以革兰阴性菌为主,同时存在免疫功能低下情况。抗菌药物使用时间长、侵入性操作、年龄较大以及自身免疫功能低下等为重症肝炎患者发生感染的独立危险因素,因此需提高患者机体的免疫力,以期降低患者病死率,改善预后。

【参考文献】

- [1] 彭思璐,刘冰,罗大勇,等.慢性乙型肝炎患者感染病原菌分布与Notch信号通路蛋白异常研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(3):543-5.
- [2] 潘兆霞.重症肝炎并发感染的危险因素分析及护理[J].护士进修杂志,2014,29(20):1872-3.
- [3] 吴娟,贾琳,李元元,等.乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者器官功能衰竭的特点与预后[J].中华肝脏病杂志,2018,26(10):737-43.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华内科杂志,2001,40(1):62-8.
- [5] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].现代实用医学,2003,10(7):460-5.
- [6] 中华人民共和国卫生部医政司.全国临床检验操作规程[M].南京:东南大学出版社,1991.
- [7] 巴音达拉,陈凯,苏洪德,等.不同手术方式治疗肝硬化门静脉高压并发上消化道出血的对照研究[J].中西医结合肝病杂志,2017,27(5):286-8.
- [8] Patel EU, Cox AL, Mehta SH, et al. Hepatitis C IgG antibody avidity as a biomarker to estimate population-level incidence[J]. J Infect Dis, 2016, 214(3):344-52.
- [9] Song Y, Shen Y, Xia X, et al. Association between genetic polymorphisms of the IL28B gene and leukomonocyte in Chinese hepatitis B virus-infected individuals[J]. Peer J, 2017, 5(12):e4149.
- [10] 谢思露,向瑶,杨朝国.实时荧光定量PCR快速检测无菌性体液革兰阳/阴性细菌感染[J].现代预防医学,2019,46(8):1468-72.
- [11] 蒲珂,李庆国,李国栋,等.预防性应用抗生素对脑室-腹腔分流术后感染的影响[J].中华神经外科杂志,2019,35(3):298-301.
- [12] 刘佳.慢性乙型肝炎病毒感染对外周血单个核细胞中凋亡分子表达的影响及其与免疫功能的相关性[J].安徽医药,2017,21(10):1830-3.

【收稿日期】 2020-05-31 【修回日期】 2020-08-26