

导管相关血流感染的急诊临床诊治

Catheter-related bloodstream infections diagnosis and treatment in emergency department

张泓¹

[关键词] 导管;血流感染;急诊

Key words catheter; bloodstream infections; emergency department

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.09.002

[中图分类号] R472 [文献标志码] A



专家介绍:张泓,主任医师,博士,博导,江淮名医,安徽省学术和技术带头人。安徽医科大学第一附属医院急诊医学科学学科带头人,安徽医科大学第一附属医院高新分院副院长,中华医学会灾难医学分会委员,中华医学会灾难预防分会委员,中华医学会急诊医学分会急性感染学组副组长,中国医师协会急诊医师分会委员,中国医师协会急救复苏专业委员会委员,中国医学救援协会教育分会副会长,中国研究型医院学会危重医学专委会常委,中国研究型医院学会心肺复苏学专委会常委,安徽省医学会灾难医学分会主委,安徽省医学会急诊医学分会副主委,安徽省卫健委创伤医疗质控中心主任,安徽省卫健委急诊医学质控中心

常务副主任,国家卫健委能力建设和继续教育急诊专家委员会委员,国家卫健委急诊医学质控中心专家委员会委员,中国医师协会急诊住院医师规范化培训专家委员会委员,中国急诊专科医联体副主席,国家卫生应急处置指导专家库专家。

随着医疗技术进步,侵入性操作日趋普遍,各种导管相关感染的发生机会随之增多。目前导管相关感染的诊治及预防已成为院内感染防控的重要工作内容。血流感染是严重的全身感染性疾病,而导管相关血流感染(catheter related bloodstream infection, CRBSI)则特指血管内置管引起的血流感染并发症^[1]。

1 导管相关感染病原微生物和危险因素

1.1 常见病原微生物

导管相关血流感染常见病原微生物有金黄色葡萄球菌、革兰阴性杆菌、真菌以及分枝杆菌。

①革兰阳性球菌是引起导管相关血流感染最主要的病原微生物。常见金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌等;其中金黄色葡萄球菌曾是 CRBSI 最常见的病原菌。②引起导管相

关血流感染其他的致病菌还有铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌以及嗜麦芽窄食单胞菌等^[2]。随着广谱抗生素应用日趋广泛,由真菌引起的 CRBSI 较前增多,其中以白色念珠菌引起的 CRBSI 最为多见。

1.2 特定人群 CRBSI 病原微生物特点

革兰氏阴性病原体在血液和非血液学恶性肿瘤患者 CRBSI 占主导地位,这可能与黏膜屏障改变引起肠道细菌易位有关。铜绿假单胞菌是烧伤患者导管相关感染最常见的革兰氏阴性菌;与输注污染的流体相关的血流感染通常也涉及革兰氏阴性杆菌,包括克雷伯氏菌,柠檬酸杆菌或非铜绿假单胞菌属。肠杆菌科通常与受污染的含葡萄糖的输注液相关。

1.3 危险因素

宿主、导管位置及微生物与导管相互作用等均可成为引起 CRBSI 的危险因素,有时甚至几种危险因素可同时存在并相互影响。

¹安徽医科大学第一附属医院急诊医学科(合肥,230022)
通信作者:张泓, E-mail: zhanghong20070703@163.com

1.3.1 宿主相关因素 主要与局部或全身免疫缺陷状态有关,包括:慢性病、骨髓移植、免疫缺陷尤其是中性粒细胞减少症、营养不良、使用全胃肠外营养、既往有血流感染史、儿科或高龄患者、皮肤完整性丧失患者如烧伤。

1.3.2 导管相关因素 ①导管留置时间:动脉导管大于4~6 d,外周静脉导管留置时间超过3~4 d,中心静脉导管一般大于6 d,则发生感染的风险增高^[3]。肺动脉导管建议留置3~4 d,而经外周静脉置入的中心静脉导管最长留置数周至数月。②导管类型:不同类型血管内导管引起CRBSI的风险不同。如与中心静脉导管相比较,外周静脉置入的导管引起血流感染风险低。用于肠外营养时,三腔导管的导管相关感染发生率高于单腔导管。③导管植入部位:中心静脉导管放置部位会影响感染风险,放置锁骨下部位的风险低于其他部位,特别是对可能需要通过颈内静脉置入血管通路的晚期肾病患者。外周静脉导管的导管放置部位同样会导致感染风险,如下肢的外周静脉导管感染风险比上部的高,手腕或上臂的外周静脉导管感染风险比手部的高。④导管材料:导管材料不同对微生物的黏附功能不一,如革兰阳性菌对聚氯乙烯、聚乙烯或硅胶导管亲和力高。使用有抗菌药物或抗生素涂层的导管,可显著降低细菌定植,但对血流感染的影响尚未明确。同时,有抗生素涂层的导管具有潜在的局限性,包括全身性过敏反应和发生耐药微生物的风险^[4]。⑤其他:可能增加感染风险的其他因素包括导管血栓形成,反复导管插入术,导管操作增加(包括导管修复),以及其他地方存在感染灶。

2 导管相关血流感染的发生机制

2.1 病原微生物引起导管相关感染的方式

①穿刺时皮肤表面细菌沿导管外壁侵入血管,经导管皮内段至导管尖端,定植,随后引起血流感染。②人体其他感染灶的微生物通过血行播散到导管,直接污染引起CRBSI。③微生物污染导管接头和腔,细菌从接头处沿导管内壁进入循环血流,细菌进入人体后大量繁殖,引起感染。④少数情况下,由污染的药物和液体直接输入体内所致。

2.2 感染途径

①皮肤定植:穿刺时或穿刺后皮肤表面的细菌经由皮下,进入导管皮内段至导管尖端,随后引起局部或全身感染;中心静脉导管相关感染的最常见来源是导管的皮内和血管内部分由患者皮肤的微生物定植,偶尔也来源于医务人员的手。②由于微生物污染导管接头处或导管腔,导致管腔内细菌繁殖,引起血流感染。③血源性播种:微生物从其

他感染灶通过血行播散到导管,引起感染;血源性播种可能来源于另一个感染灶的血流感染期间,如胃肠道,这种情况最有可能发生在重症患者或长期导管患者。如果是原发病灶引起的反复血流感染,此时管尖和血流可能均有相同致病菌,临床难以区别原发病灶还是来自导管的血流感染。④直接污染:由于输注液污染,如污染的血制品(库存血)、肠外营养液、泵注液或肝素冲洗液等导致。

3 临床表现

CRBSI缺乏特异性临床表现。发热是最敏感的临床表现,但不特异。导管插入部位的炎症或化脓表现有较高的特异性,但敏感性差。其他临床表现包括血流动力学不稳定、神志改变、导管功能障碍(如发生堵管等),以及经导管输注后骤然发生脓毒症的临床征象^[5]。此外,可能观察到与血流感染相关的并发症,如化脓性血栓性静脉炎、心内膜炎、骨髓炎及转移性感染。

4 实验室检查

临床怀疑CRBSI时,应对血液和导管进行培养,以便为早期诊断提供实验室依据。

4.1 快速诊断

用以CRBSI快速诊断的实验室技术包括革兰染色和吖啶橙白细胞试验;可将两种方法联用,以提高诊断的敏感性与特异性。

4.2 导管培养

导管培养是诊断CRBSI的“金标准”。要求分别对导管的尖端及导管皮下段进行定量或半定量法培养。如是多腔导管,则对每一个导管腔进行培养;肺动脉导管应对导管及其引导管的尖端同时培养。实验室方法有定性肉汤培养、半定量(平板滚动法)或定量(超声处理法)培养技术。后者是目前最可靠的诊断方法。结果判定标准为半定量培养结果 ≥ 15 CFU,定量培养结果 ≥ 100 CFU。

4.3 血培养

通常用于疑似导管相关感染,因病情或其他原因暂不宜拔除导管者。要求同时取外周静脉与导管内血进行培养,并将两者培养的菌落计数进行比较,导管血:外周血 $\geq 5:1$ 有助于诊断CRBSI。

5 诊断

导管相关血流感染缺乏特异性临床表现。目前诊断主要依据实验室检查结果。

5.1 临床表现

导管相关血流感染有发热、寒颤和(或)低血压等临床表现;发热虽是CRBSI最常见症状,但缺乏特异性;导管植入处的炎症征象不敏感。导管移除后全身炎症反应缓解虽提示考虑CRBSI,但不能作

为诊断依据。

5.2 实验室诊断依据

①从导管的尖端和至少 1 次外周血样培养出相同的微生物。②从至少 2 份血样培养出相同的微生物(1 份来自导管,另 1 份来自外周静脉),并且符合定量血培养或阳性差异时间(differential time to positivity,DTP)的标准。DTP 是指从导管内血样本检出的细菌生长比从外周静脉血标本检出的细菌生长早至少 2 h。③外周静脉与导管内血标本分别进行培养,比较两者的菌落计数,要求导管内血菌落数>外周静脉血培养的菌落数 5 倍以上。

5.3 鉴别诊断

排除其他感染,CRBSI 的诊断均需要排除其他来源的菌血症。

6 治疗

6.1 抗菌药物治疗

6.1.1 经验性(初始)抗感染治疗 指获得微生物培养和药敏试验结果之前施行的抗生素治疗。鉴于患者发生导管相关血流感染之后,易导致休克或加重器官功能损害,故经验性抗菌治疗越及时越好。CRBSI 的初始抗感染方案原则上基于流行病学资料、感染严重程度和可能的耐药风险^[6-7]。

①葡萄球菌是 CRBSI 最常见的病原菌,常见种类有表皮葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌。②在疑似 CRBSI 的情况下,对于病情危重、全身性感染、中性粒细胞缺乏、留置股静脉导管或已知存在革兰阴性杆菌感染灶,经验治疗应联合用药以覆盖 MDR 革兰阴性菌,如铜绿假单胞菌。经验治疗可选用第四代头孢菌素、碳青霉烯类、 β 内酰胺类- β 内酰胺酶抑制剂合剂,联合或不联合氨基糖苷类。③对于使用肠外营养、长期使用广谱抗生素、血液系统恶性肿瘤、骨髓移植或实体器官移植、股动/静脉插管的患者,经验性治疗可针对真菌(主要为念珠菌)进行治疗,首选棘白菌素类药物。

6.1.2 目标靶向抗感染治疗 指根据病原体阳性结果,对抗感染治疗方案进行调整。如培养结果为凝固酶阴性葡萄球菌(如表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌),致病力相对偏低,在移除导管后未给予抗生素治疗的情况下,这种感染也可能会消退^[8]。如移除导管后发热和(或)菌血症仍持续存在,需要继续治疗。对于安置有血管内装置的患者,应移除导管,并需要进行更长期的治疗。

①如是金黄色葡萄球菌引起的 CRBSI,依据对甲氧西林的耐药性分为甲氧西林敏感的金黄色葡

萄球菌和耐甲氧西林金葡萄菌。前者导致的 CRBSI 可根据药敏选择耐酶青霉素或头孢菌素;后者可选择糖肽类抗菌药物或利奈唑胺。对于有肾功能损害或肾损伤风险的患者,应用万古霉素治疗时临床应定期送检血药浓度,并适时调整药物剂量。疗程取决于 MRSA 血流感染类型、原发感染灶和迁徙性感染灶性质和对治疗反应,复杂性 MRSA 血流感染疗程一般为 4~6 周,非复杂 MRSA 血流感染在第 1 次血培养阴性后至少 2 周。②及时处理原发感染灶和迁徙性感染灶是血流感染治疗成功的前提与基础,需要移除导管。移除导管后,如果 72 h 再进行的血培养未发现微生物生长,则可以置入新的导管。③明确 MRSA 血流感染者,如合并肺脓肿、脓胸、肝脓肿、皮肤软组织感染、化脓性关节炎等,应强调及早有效的引流。对于免疫功能抑制、血流动力学不稳定、IE、感染性血栓形成,或经过 72 h 初始抗感染治疗后血培养依旧阳性者,应当选择拔除中心静脉导管。④对于金葡萄菌 CRBSI 的并发症(例如,感染性心内膜炎 IE),开始恰当的抗生素治疗和移除导管后 72 h,血培养结果为阳性是预测血源性并发症的有用指标。建议在发病后 5~7 d 进行食道超声心动检查检查以排除 IE。如果患者发生了血源性并发症,应接受 4~6 周的抗生素治疗。对于导管尖端培养呈金黄色葡萄球菌阳性但外周血培养呈阴性的患者,应予密切观察。也可进行为期 7 d 的抗生素治疗。同时反复血培养来评估菌血症的清除情况,密切监测持续性感染的征象。对于经导管血样血培养呈金黄色葡萄球菌阳性但外周血培养呈阴性的患者,也应予以密切观察并反复查血培养。如果这两种血样的重复培养结果均呈阳性,则需要进行 CRBSI 的治疗。如果仅导管血培养结果呈阳性,则最佳的处理方法尚不明确;最好是移除装置;如果不可行,可进行为期 14 d 的全身性抗生素治疗并重复血培养,或密切的临床观察并重复血培养^[9]。

6.1.3 抗菌药物治疗疗程 抗菌药物应用疗程是影响疗效的重要因素。疗程长短多取决于感染的严重程度、是否发生严重并发症,以及病原微生物的种类。

①对于无并发症的 CRBSI 患者,移除导管或经导丝更换导管并开始适当抗生素治疗后血培养的结果呈阴性,则治疗的持续时间通常为 10~14 d(从获取阴性血培养结果第 1 日开始计算)。②对于移除导管后菌血症仍持续超过 72 h 的患者,需警惕是否发生菌血症相关并发症(如化脓性血栓性静脉炎、心内膜炎、骨髓炎、转移性感染),一般需持

续治疗4~6周,并根据感染性质及部位做出相应调整(如感染性心内膜炎4~6周,骨髓炎6~8周,感染性血栓性静脉炎4~6周)。^③念珠菌性导管相关感染,应结合药敏结果调整抗真菌药物。疗程依据临床症状和体征消失,且最后一次血培养阳性后2周。

6.2 其他治疗

6.2.1 导管的处理 如何处理导管应视为治疗导管相关全身性感染的第一步,方法有补救、更换或移除。对于仅有发热的患者,如血流动力学稳定、无持续血行感染的证据、无导管局部或迁徙感染灶,可不常规拔除导管,但应及时判断导管与感染表现的相关性,同时送检导管内血与周围血两份标本进行培养^[10]。病原体的性质对做出移除导管决定具有重要指导意义。

6.2.2 导管补救 导管补救仅涉及无并发症的CRBSI,并且有长期置导管的需求,同时病因为除金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、真菌或分枝杆菌以外的病原体^[11]。包括封管治疗、经导丝更换导管等措施。

7 预防

重视预防是管理导管相关血流感染的基石性措施。应对医护人员进行预防CRBSI的教育与培训,通过建立严格的管理与预防措施体系,制定标准化和规范性的操作流程,并建立合理的流程监督医疗过程,以切实降低血管内导管感染率^[12-13]。

综上所述,临床越来越重视导管相关血流感染。CRBSI诊断方法包括临床评估和病原学证据,并且这种病原体与其他部位的感染无关。CRBSI的治疗,包括对导管的处理(例如,补救、更换或移除),以及抗生素治疗(例如,先经验性给药,随后根据微生物培养和药敏试验结果加以调整)。洗手、皮肤消毒、无菌原则、规范操作及护理是预防CRBSI的重要措施^[14]。

参考文献

- [1] Gahlot R, Nigam C, Kumar V, et al. Catheter-related bloodstream infections[J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2014, 4(2):162-167.
- [2] Nagao M, Hotta G, Yamamoto M, et al. Predictors of *Candida* spp. as causative agents of catheter-related bloodstream infections [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 80(3):200-203.
- [3] OHoro JC, Maki DG, Krupp AE, et al. Arterial catheters as a source of bloodstream infection; a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(6):1334-1339.
- [4] 陈岳亮, 陈香萍, 庄一渝, 等. 氯己定敷料预防成人ICU患者导管相关性血流感染效果的 meta 分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(12):1461-1464.
- [5] Mervyn Singer, Clifford S. Deutschman, Christopher Warren Seymour, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- [6] Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, et al. Sepsis: a roadmap for future research [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(5):581-614.
- [7] 赵宗珉, 陈佰义. 血管内导管相关性血流感染的抗菌药物治疗[J]. *临床药物治疗杂志*, 2010, 8(3):16-19.
- [8] Hebeisen UP, Atkinson A, Marschall J, et al. Catheter-related bloodstream infections with coagulase-negative staphylococci: are antibiotics necessary if the catheter is removed? [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8:21.
- [9] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识 2011 年更新版[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2011, 8(3):372-384.
- [10] Theodoro D, Olsen MA, Warren DK, et al. Emergency Department Central Line-associated Bloodstream Infections (CLABSI) Incidence in the Era of Prevention Practices[J]. *Acad Emerg Med*, 2015, 22(9):1048-1055.
- [11] Dang FP, Li HJ, Tian JH. Comparative efficacy of 13 antimicrobial dressings and different securement devices in reducing catheter-related bloodstream infections [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(14):e14940.
- [12] Timsit JF, Rupp M, Bouza E, et al. A state of the art review on optimal practices to prevent, recognize, and manage complications associated with intravascular devices in the critically ill [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(6):742-759.
- [13] Harris PNA, McNamara JF, Lye DC, et al. Proposed primary endpoints for use in clinical trials that compare treatment options for bloodstream infection in adults: a consensus definition[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23:533-541.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 医院感染预防与控制评价规范[S]. 中华人民共和国卫生行业标准 WS/T 592-2018.

(收稿日期:2019-08-12)