

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.08.011

· 论 著 ·

糖尿病足溃疡病原菌分布及多重耐药菌感染的危险因素

李小磊, 芦永华, 黄新玲, 何文英, 李新梅, 李 静, 张红梅

(石河子大学医学院第一附属医院, 新疆 石河子 832008)

[摘要] 目的 了解糖尿病足溃疡患者病原菌分布及多重耐药菌(MDRO)感染相关危险因素,为临床有效防控糖尿病足溃疡 MDRO 感染提供参考依据。方法 选取 2011 年 1 月—2016 年 9 月某三甲综合医院内分泌科及骨科收治的糖尿病足溃疡患者。回顾性调查患者的糖尿病足感染情况,对 MDRO 感染的相关危险因素进行单因素及多因素 logistic 回归分析。结果 共收集糖尿病足溃疡患者 135 例,检出病原菌 122 株,其中革兰阴性(G^-)菌 75 株,占 61.48%;革兰阳性(G^+)菌 42 株,占 34.43%;真菌 5 株,占 4.10%。117 株细菌中检出 MDRO 76 株,MDRO 检出率为 64.96%,其中大肠埃希菌占 22.37%,金黄色葡萄球菌占 17.11%,铜绿假单胞菌占 15.79%。单因素分析提示,既往使用过抗菌药物、抗菌药物使用疗程 >10 d、抗菌药物联合使用种类 >2 种、因相同部位的伤口住院次数 >2 次/年、合并骨髓炎、神经缺血性伤口和 Wagner 3~5 级 7 个因素为糖尿病足溃疡患者 MDRO 感染相关危险因素($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,既往使用过抗菌药物、抗菌药物使用疗程 >10 d、因相同部位的伤口住院次数 >2 次/年、合并骨髓炎、神经缺血性伤口和 Wagner 3~5 级是糖尿病足溃疡患者 MDRO 感染的独立危险因素($P<0.05$)。结论 糖尿病足溃疡患者 MDRO 感染应以预防为主,在临床工作中应注意监测患者局部感染程度及病原菌变化,针对感染病原菌药敏结果合理使用抗菌药物,最大程度减少细菌耐药。

[关键词] 糖尿病足溃疡;病原菌;多重耐药菌;医院感染;危险因素

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)08-0708-05

Distribution of pathogens and risk factors of multidrug-resistant organism infection in patients with diabetic foot ulcer

LI Xiao-lei, LU Yong-hua, HUANG Xin-ling, HE Wen-ying, LI Xin-mei, LI Jing, ZHANG Hong-mei (First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832008, China)

[Abstract] **Objective** To understand distribution of pathogens and risk factors of multidrug-resistant organism (MDRO) infection in patients with diabetic foot ulcer (DFU), and provide reference for effective clinical prevention and treatment of MDRO infection in patients with DFU. **Methods** Patients with DFU and admitted to department of endocrinology and department of orthopedics in a tertiary first-class general hospital between January 2011 and September 2016 were surveyed. Occurrence of diabetic foot infection was surveyed retrospectively, risk factors for MDRO infection were analyzed by univariate and multivariate logistic regression analysis. **Results** A total of 135 patients with DFU were surveyed, 122 strains of pathogens were isolated, 75 (61.48%) of which were gram-negative bacteria, 42 (34.43%) were gram-positive bacteria, and 5 (4.10%) were fungi. Among 117 isolated strains, 76 were MDRO strains (64.96%), 22.37% of which were *Escherichia coli*, 17.11% were *Staphylococcus aureus*, and 15.79% were *Pseudomonas aeruginosa*. Univariate analysis suggested that 7 risk factors for MDRO infection in patients with DFU were history of antimicrobial use, antimicrobial treatment course >10 days, combined more than 2 kinds of antimicrobial use, No. of hospitalization >2 times per year due to wound at the same site, combined with

[收稿日期] 2017-10-20

[基金项目] 新疆生产建设兵团卫生科技项目(XJBTWK-201602)

[作者简介] 李小磊(1975-),男(汉族),河南省郑州市人,副主任医师,主要从事足踝外科研究。

[通信作者] 何文英 E-mail: hwy909@163.com

osteomyelitis, neuroischemic wound, and Wagner grade 3-5 ($P < 0.05$). Multivariate logistic analysis revealed that independent risk factors for MDRO infection in patients with DFU were history of antimicrobial use, antimicrobial treatment course > 10 days, No. of hospitalization > 2 times per year due to wound at the same site, combined with osteomyelitis, neuroischemic wound, and Wagner grade 3-5 ($P < 0.05$). **Conclusion** Prevention is the priority of MDRO infection in patients with DFU, monitoring of degree of focal infection and change in pathogens should be paid attention, antimicrobial agents should be used rationally according to susceptibility of pathogens, bacterial resistance needs to be reduced as much as possible.

[**Key words**] diabetic foot ulcer; pathogen; multidrug-resistant organism; healthcare-associated infection; risk factor
[Chin J Infect Control, 2018, 17(8): 708-712]

糖尿病足溃疡是糖尿病患者的严重并发症之一,糖尿病足溃疡所导致的截肢事件占各种非外伤性截肢事件总数的 50% 以上^[1]。糖尿病足溃疡感染的病原菌较为复杂,尤其是多重耐药菌(multi-drug-resistant organism, MDRO)占比较高,临床治疗较为棘手。对于糖尿病足溃疡患者而言,防大于治。目前国内对糖尿病足溃疡护理、治疗及经验用药相关文献较多,而对其 MDRO 感染危险因素的分析较少,本研究对 135 例糖尿病足溃疡患者感染病原菌分布情况及 MDRO 感染相关危险因素进行分析,结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2011 年 1 月—2016 年 9 月某三级甲等综合医院内分泌科及骨科收治的具有完整临床资料且满足世界卫生组织(WHO)对糖尿病足溃疡定义的患者^[2]。糖尿病足溃疡严重程度的判定采用 Wagner 分级,根据缺血和足溃疡的程度、范围以及是否合并感染分为 5 级^[3]。纳入标准应同时满足:(1)经临床确诊为糖尿病足溃疡;(2)不患有其他重要的合并症、并发症或器官衰竭性疾病;(3)能收集到完整的临床治疗和检查资料。排除标准为:(1)排除糖皮质激素的长期应用、恶性肿瘤的长期化学治疗等其他原因导致的足部溃疡感染;(2)因严重心脑血管等疾病转院或死亡,踝部以上溃疡者。

1.2 标本采集与鉴定 标本采集在患者入院后、抗菌药物使用前完成。采集标本前以碘伏消毒周围皮肤,并用无菌生理盐水冲洗溃疡灶,取感染创面内的组织或用灭菌棉拭子在溃疡基底部取材置于无菌试

管中,在 1 h 内送检。细菌鉴定采用法国生物梅里埃公司的 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析系统,试剂为法国生物梅里埃公司的细菌鉴定卡 GN、GP,药敏卡 GN09、GN16、GP67。药敏试验结果判断按照美国临床实验室标准化协会(CLSI)的标准进行判定。质控菌株采用大肠埃希菌 ATCC 25922、ATCC 35218、金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 及铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

1.3 MDRO 判断方法 MDRO 的判断标准参照《MDR、XDR、PDR 多重耐药菌执行标准定义——国际专家建议》^[4]。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差表示,单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析采用 logistic 回归分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 共收集符合纳入标准的糖尿病足溃疡患者 135 例,其中男性 70 例,女性 65 例,年龄 45~89 岁,平均(60.21 \pm 8.91)岁;糖尿病病程 7~22 年,平均(13.64 \pm 5.52)年。

2.2 病原菌分布 135 例患者共采集 169 份合格标本,培养出病原菌 122 株(已剔除同一患者检出重复菌株),其中革兰阴性(G^-)菌 75 株,占 61.48%;革兰阳性(G^+)菌 42 株,占 34.43%;真菌 5 株,占 4.10%。117 株细菌中检出 MDRO 76 株,MDRO 检出率为 64.96%,其中大肠埃希菌占 22.37%,金黄色葡萄球菌占 17.11%,铜绿假单胞菌占 15.79%。详见表 1。

表 1 糖尿病足溃疡患者病原细菌及 MDRO 检出情况

Table 1 Detection result of pathogens and MDRO in patients with DFU

病原菌	株数	MDRO 株数	MDRO 检出率(%)
G⁻ 菌	75	51	68.00
大肠埃希菌	23	17	73.91
铜绿假单胞菌	15	12	80.00
肺炎克雷伯菌	10	7	70.00
鲍曼不动杆菌	8	7	87.50
阴沟肠杆菌	7	4	57.14
奇异变形杆菌	5	3	60.00
其他 G ⁻ 杆菌	7	1	14.29
G⁺ 菌	42	25	59.52
金黄色葡萄球菌	19	13	68.42
粪肠球菌	11	6	54.55
表皮葡萄球菌	6	1	16.67
链球菌属	4	3	75.00
溶血葡萄球菌	2	2	100.00
合计	117	76	64.96

2.3 糖尿病足溃疡患者 MDRO 感染的危险因素分析 135 例糖尿病足溃疡患者中 MDRO 感染 76 例,非 MDRO 感染 41 例。

2.3.1 单因素分析 对糖尿病足溃疡患者 MDRO 感染的 15 个相关因素进行单因素分析,结果显示,既往使用过抗菌药物、抗菌药物使用疗程 >10 d、抗菌药物联合使用种类 >2 种、因相同部位的伤口住院次数 >2 次/年、合并骨髓炎、神经缺血性伤口和 Wagner 3~5 级 7 个因素是 MDRO 感染的危险因素(均 $P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 糖尿病足溃疡感染 MDRO 危险因素的单因素分析

Table 2 Univariate analysis on risk factors for MDRO infection in patients with DFU

危险因素	例数 (n = 135)	MDRO 感染例数 (n = 76)	非 MDRO 感染例数 (n = 41)	MDRO 感染发病率 (%)	χ^2	P
年龄(岁)						
45~	47	24	18	51.06	2.826	0.243
56~	52	27	15	51.92		
>70	36	25	8	69.44		
性别					1.579	0.209
男	77	37	15	48.05		
女	58	39	26	67.24		
糖尿病病程(年)					0.069	0.966
<10	40	22	11	55.00		
10~20	56	30	17	53.57		
>20	39	24	13	61.54		
空腹血糖(mmol/L)					3.748	0.053
≤10	81	51	20	62.96		
>10	54	25	21	46.30		
既往使用抗菌药物					5.926	0.015
使用	78	51	18	65.38		
未使用	57	25	23	43.86		
抗菌药物使用疗程(d)					20.362	0.000
1~	29	12	15	41.38		
5~	40	13	16	32.50		
10~	37	25	7	67.57		
15~	29	26	3	89.66		
抗菌药物联合使用种类					20.241	0.000
1	38	12	22	31.58		
2	47	28	12	59.57		
3	50	36	7	72.00		
溃疡病程(d)					0.832	0.842
1~	32	18	11	56.25		
5~	37	20	13	54.05		
10~	38	19	8	50.00		
15~	28	19	9	67.86		

续表 2 (Table 2, continued)

危险因素	例数 (n = 135)	MDRO 感染例数 (n = 76)	非 MDRO 感染例数 (n = 41)	MDRO 感染发病率 (%)	χ^2	P
因相同部位的伤口住院次数>2 次/年						
是	67	45	13	67.16	8.059	0.005
否	68	31	28	45.59		
合并神经病变						
是	69	39	19	56.52	0.264	0.608
否	66	37	22	56.06		
合并大血管病变						
是	63	35	20	55.56	0.08	0.778
否	72	41	21	56.94		
合并骨髓炎						
是	78	52	16	66.67	9.455	0.002
否	57	24	25	42.11		
2 处以上溃疡						
是	70	41	20	58.57	0.285	0.593
否	65	35	21	53.85		
神经缺血性伤口						
是	75	49	15	65.33	8.359	0.004
否	60	27	26	45.00		
Wagner 分级						
1~2 级	59	25	25	42.37	8.581	0.003
3~5 级	76	51	16	67.11		

2.3.2 多因素 logistic 回归分析 对 7 个单因素分析有统计学意义的危险因素进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,既往使用抗菌药物、抗菌药物使用疗程 > 10 d、因相同部位的伤口住院次数

>2 次/年、合并骨髓炎、神经缺血性伤口和 Wagner 3~5 级是糖尿病足溃疡患者 MDRO 感染的独立危险因素($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 糖尿病足溃疡患者 MDRO 感染危险因素的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis on risk factors for MDRO infection in patients with DFU

相关因素	β	sb	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
既往使用抗菌药物	0.549	0.132	17.298	0.001	1.821	1.403	2.401
抗菌药物使用疗程>10 d	1.203	0.493	5.954	0.012	3.197	1.252	8.353
因相同部位的伤口住院次数>2 次/年	1.028	0.521	3.893	0.021	2.985	1.286	8.063
合并骨髓炎	1.201	0.608	3.901	0.003	3.230	1.125	9.698
神经缺血性伤口	0.203	0.028	52.563	0.000	1.243	1.159	1.305
Wagner 3~5 级	1.195	0.451	7.021	0.009	2.992	1.249	7.451

3 讨论

本研究中 135 例糖尿病足溃疡患者培养出病原菌 122 株,排名前三位的分别为大肠埃希菌(23 株, 18.85%)、金黄色葡萄球菌(19 株, 15.57%)、铜绿假单胞菌(15 株, 12.30%);其中 G⁻ 菌占 61.48%, G⁺ 菌占 34.43%,分离病原菌以 G⁻ 菌为主,主要为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等,与近年来国内外的大多数报道较为一致^[5-8]。

糖尿病足溃疡患者由于本身基础疾病的原因,感染情况较为复杂,往往不易控制,临床上常采用多种广谱抗菌药物控制感染。随着广谱抗菌药物的长期、大量应用,易诱导细菌耐药基因突变,造成多重耐药菌的产生,加大了临床治疗的难度。因此,在临床工作中应注意监测患者的病原菌变化及局部感染情况,针对特定病原菌合理选用抗菌药物,最大程度减少细菌耐药^[9]。另外,对于病程较长者应注意防止复数菌感染,在糖尿病足溃疡治疗过程中,不同治疗阶段患足局部感染细菌的种类或者同种细菌对某

一种抗菌药物的敏感性也会发生变化,故应多次进行创面的细菌培养和药物敏感试验及时进行病原学和药物敏感性检测,有的放矢地使用抗菌药物,防止药物滥用^[10]。

糖尿病患者机体抵抗力下降,皮肤破损后并发骨髓炎的风险很高,抗菌药物是非手术治疗糖尿病足骨髓炎的基本方法,尤其慢性骨髓炎有慢性窦道形成,局部软组织存在纤维瘢痕、缺血、死骨、死腔形成,抗菌药物难以到达局部,所以需要长时间应用抗菌药物,增加了 MDRO 感染的风险^[11-12]。多次因同一伤口住院(>2 次/年)也是导致 MDRO 感染的独立危险因素。患者因同一溃疡多次入院,在反复住院过程中感染医院 MDRO 的概率也进一步加大。提示临床上除合理使用抗菌药物外,无菌操作、手卫生等各项环节应严格把关,减少不同患者之间的交叉感染。Kandemir 等^[13]发现神经缺血性伤口是 MDRO 感染的危险因素,和本调查结果一致。神经缺血性伤口并非普通伤口,神经缺血性伤口常以血管(包括微血管和大血管)循环障碍和神经病变为特征,溃疡部位血液灌流受阻,抗菌药物难以到达病变部位,局部抗菌药物浓度下降,抗菌作用随之减弱,溃疡局部长期低浓度抗菌药物更易诱导细菌耐药^[14]。而且,神经缺血性伤口常存在白细胞吞噬功能的降低和细胞因子、炎性因子的非正常表达,均将增加伤口愈合的难度,同时增加了重复感染的机会,使患者反复就医,随之而来的则是更长时间、更高强度的抗菌药物使用,如此以往,也必然以耐药菌的增多为代价^[15]。

糖尿病足溃疡的预后与其感染程度及感染是否得到控制密切相关,Wagner 1、2 级糖尿病足和单一细菌感染预后较好;而 3 级以上,尤其是 4、5 级糖尿病足常合并混合细菌感染,导致患者治疗时间长,反复清创或加大抗菌药物使用剂量或疗程,加之消耗性创面导致患者抵抗力下降,MDRO 感染概率明显增加^[16]。

总之,糖尿病足溃疡感染是多种因素相互作用的结果,随着糖尿病足患者人数的逐年增加,应引起高度重视。对于糖尿病患者,通过宣教糖尿病足知识及个人防护知识,积极控制血糖、血压,调整血脂,戒烟等方式进行早期干预,提高公众健康意识和对足部防护知识的认知。对于已发生糖尿病足的患者,应及早诊治,控制感染,积极有效的进行创面护

理,应用新的治疗手段,开展多学科协作治疗,最大程度地减少细菌耐药产生,避免病情进一步恶化,有效防止糖尿病足截肢的发生。

[参 考 文 献]

- [1] 张定伟,臧建成,王振军,等. Ilizarov 微循环重建技术治疗糖尿病足溃疡[J]. 医学与哲学, 2015, 36(8):19-26.
- [2] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(4):251-258.
- [3] 许樟荣. 解读《国际糖尿病足工作组关于糖尿病足感染的诊断与处理指南》[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(3):249-250.
- [4] 李春辉,吴安华. MDR、XDR、PDR 多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(1):62-64.
- [5] 冀笑燕,王鹏华,褚月颖,等. 糖尿病足溃疡感染多重耐药菌的临床特点及相关因素分析[J]. 临床荟萃, 2014, 29(2):134-137.
- [6] 马明坤,闫卫利,李绍红,等. 230 例糖尿病足部溃疡感染病原菌分布及药物敏感性分析[J]. 微生物学杂志, 2013, 33(3):97-101.
- [7] 李永恒,何利平,王椿,等. 糖尿病足合并感染患者 532 株病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(4):296-300.
- [8] 刘亚军,侯建红,袁明远. 糖尿病足感染病原菌分布特点研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(4):833-840.
- [9] 姜鹏,许樟荣. 糖尿病足溃疡合并感染的抗生素治疗进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(2):123-125.
- [10] 王伟,陈寅晨,蒋克春,等. 糖尿病足溃疡感染的诊治[J]. 国际内分泌代谢学杂志, 2012, 32(5):306-309.
- [11] 黄德斌,李晓行,邵芬,等. 糖尿病足发生多重耐药菌感染的危险因素分析[J]. 中国全科医学, 2012, 15(5C):1689-1692.
- [12] 阚全娥,杨慧慧,李全忠. 糖尿病足溃疡不同程度感染的影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(24):6151-6153.
- [13] Kandemir O, Akbay E, Sahin E, et al. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms[J]. J Infect, 2006, 54(5):439-445.
- [14] 关小宏,李宝军,杨彩哲,等. 糖尿病足主要感染细菌及抗感染治疗[J]. 河北医药, 2013, 35(2):260-261.
- [15] 姚勇军,刘凤琴. 浅谈多重耐药菌感染的临床预防与控制[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(9):1559-1560.
- [16] 李莎,吕丽芳,钟晓卫. 糖尿病足相关危险因素十年调查分析[J]. 中国全科医学, 2010, 13(8B):2539-2542.

(本文编辑:曾翠、陈玉华)