

第四章

败血症

败血症(septicemia)是指病原菌侵入血流并快速繁殖后,其组分、毒素及代谢产物等所引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。临床表现一般为急性起病,有寒战、高热、呼吸急促、心动过速,以及皮疹、关节肿痛、肝脾肿大等。严重者可出现急性单个器官功能障碍,称之为重型败血症。病情进一步加重后可发展为感染性休克、弥散性血管内凝血(DIC)和多器官功能衰竭。败血症是一种严重的血流感染(bloodstream infection, BSI),早期合理使用抗菌药物可显著降低病死率。

一、病原学

1. 致病菌的分布 在不同地区以及抗菌药物应用情况不同,败血症的致病菌种类及其所占比例有很大差异。目前仍以大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、不动杆菌属及铜绿假单胞菌属等革兰阴性菌为主,但近年来葡萄球菌败血症也显著增加。此外,厌氧菌败血症也不容忽视,虽然所占比例曾一度下降,但近年来又开始增多,除了腹腔感染、外科手术、妇产科疾病等过去常见因素外,又出现了一些新的特点,如老年人居多,且半数为恶性肿瘤患者,尤以血液系统和消化道恶性肿瘤多见,其次为泌尿系统肿瘤,可能与免疫抑制剂的大量使用有关。更值得注意的是20世纪90年代以来,国内外医院真菌败血症呈显著增多趋势,可占到5%~12%,以白念珠菌为主,但非白念珠菌(如光滑念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌等)的构成比正在显著上升,如骨髓移植等患者非白念珠菌所占比例甚至大大超过白念珠菌,已引起临床医师的高度重视。

2. 致病菌的耐药性 随着抗菌药物的不断涌现和广泛应用,致病菌的耐药性也呈显著增加趋势。医院感染败血症的革兰阴性菌株产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)和头孢菌素酶(如AmpC酶)者尤为突出,ESBLs可以破坏除碳青霉烯类和 β -内酰胺酶抑制剂以外的大多数 β -内酰胺类抗生素,通常其菌株也对SMZ、氨基糖苷类、氟喹诺酮类等交叉耐药。产ESBLs细菌以克雷伯菌属、大肠埃希菌及其他肠杆菌最为常见,我国大多数地区均有检出,经济发达地区检出率更高。产AmpC酶细菌往往表现为对所有的第三代头孢菌素、头霉素、氨曲南等耐药,克拉维酸、舒巴坦、三唑巴坦等3种酶抑制剂对AmpC酶的抑制作用也很差。临床常见的高产AmpC酶细菌有肠杆菌属、枸橼酸菌属、沙雷菌属、不动杆菌属及铜绿假单胞菌等。近年来还出现一些泛耐药革兰阴性杆菌(如铜绿假单胞菌、不动杆菌等非发酵菌),再次引起临床医师的极大关注。与此同时,革兰阳性球菌中葡萄球菌和肠球菌耐药性亦明显增加,尤其是近年来出现的对万古霉素中介敏感的金黄色葡萄球菌(VISA)以及耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA),给临床带来极大的挑战。但

不同地区、不同医院耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)所占比例各不相同,近来有报道国内医院感染金黄色葡萄球菌败血症中50%左右为MRSA,但对万古霉素、去甲万古霉素敏感。肠球菌耐药性也呈上升趋势,尤其是出现了耐万古霉素肠球菌(VRE),其中以屎肠球菌为多见(高达60%),给临床治疗带来了困难。肺炎链球菌、草绿色链球菌和溶血性链球菌对青霉素敏感率也呈下降趋势,分别降至63.9%、79.4%和84.3%,更有约10%草绿色链球菌对万古霉素也不敏感。链球菌属对大环内酯类抗生素的敏感性亦下降。真菌败血症主要是由念珠菌所致,其中白念珠菌大多对氟康唑、两性霉素B、氟胞嘧啶敏感,而非白念珠菌对氟康唑的敏感性在下降,克柔念珠菌对氟康唑天然耐药。总之,各种致病菌的耐药性均在增加,但不同时期、不同地区(包括医院、病区)的菌株耐药水平各不相同。

二、发病机制

致病菌经各种途径进入血液循环后是否能引起败血症,与致病菌的数量、毒力、人体的免疫防御功能及遗传易感多态性相关。少量病菌进入血液循环后,如人体的免疫功能正常,可迅速被吞噬细胞、中性粒细胞等吞噬而清除,一般无明显毒血症表现。当人体抵抗力因各种慢性病、免疫缺陷等而减弱,或侵入的细菌毒力强、数量多,则细菌可在血液中大量生长繁殖而产生败血症。

1. 病原菌的致病力 金黄色葡萄球菌具有多种酶和毒素,如血浆凝固酶、 α 溶血素和肠毒素等,有助于细菌的生长、繁殖和扩散,导致严重的败血症,其产生的肠毒素F与中毒性休克综合征有关。大肠埃希菌等革兰阴性杆菌的内毒素能刺激炎症介质的释放,损伤血管内皮细胞和心肌、启动凝血系统、激活补体,因此可导致微循环障碍而发生休克、DIC等。铜绿假单胞菌分泌内、外毒素及蛋白分解酶,可造成坏死性皮肤损害及严重的脏器损伤。肺炎链球菌及肺炎克雷伯菌等具有荚膜,可对抗吞噬及体液中的杀菌物质。

2. 人体的免疫防御反应

(1) 皮肤及黏膜的防御作用:完整的皮肤及黏膜是防止细菌入侵的天然屏障。由于皮肤及黏膜的血管和淋巴组织丰富,局部如有炎症,细菌易从此处进入淋巴和血液循环。挤压炎症皮肤或脓肿,可使局部防御功能破坏,细菌更易入侵。严重烧伤时皮肤创面为细菌入侵敞开门户,皮肤坏死和血浆渗出又为细菌繁殖创造了良好的环境,因此败血症的发生率较高。尿路、胆道或胃肠道黏膜的破损除易引起细菌感染外,如同时有机械性梗阻如结石嵌顿、通道狭窄等则可因内容物或排泄物积滞、内脏压力增高、管壁紧张等而使细菌易于侵入血循环。

(2) 全身性免疫反应:各种不同的原发疾病可造成相应的免疫功能异常,不同的免疫功能缺陷有利于某些致病菌感染的发生,如:①各种黏膜分泌物中分泌型免疫球蛋白(IgA)减少,可使细菌易于入侵呼吸道或肠道等而发生感染,低丙种球蛋白血症者易发生肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌等感染。②急性白血病及肿瘤化疗时粒细胞减少,吞噬细胞功能障碍,易发生革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌及真菌感染。③多发性骨髓瘤及慢性淋巴细胞性白血病患者体液免疫受损,易感染有荚膜的细菌。④AIDS和器官移植者细胞免疫功能缺损,易感染寄生于细胞内的微生物,如单核细胞增多性李斯特菌、念珠菌、隐球菌和军团菌等感染。⑤脾切除及镰形细胞病患者因补体功能受损,也易感染有荚膜细菌。

各种慢性疾病,如肝硬化、糖尿病、肾病综合征等由于代谢紊乱、免疫球蛋白合成减少、粒细胞吞噬功能和单核-吞噬细胞系统功能减弱等而易招致细菌感染。肝硬化者因尚有侧支循环形成,从肠道入侵的细菌可直接进入体循环而引起败血症。

(3) 医源性因素:抗肿瘤药、糖皮质激素等免疫抑制剂以及放射治疗等均可削弱细胞免疫和体液免疫功能。广谱抗菌药物可使体内菌群失调,导致耐药的条件致病菌繁殖而造成严重的二重感染。各种原因引起的粒细胞减少是导致败血症的重要原因。各种创伤性诊断和治疗手段如插管检查、内镜检查、长期留置静脉导管、透析疗法和各种手术等都可导致细菌进入血液循环。由于接受这些检查及治疗的患者病情多数较重,机体防御功能差,而医院感染的细菌又常为耐药菌。因此,医源性感染是当前医疗实践中颇为严重的问题。

3. 败血症的病理生理 败血症的病理生理过程是一个多因素综合的结果,微生物及其胞壁产物包括革兰阴性菌的脂多糖(LPS)、革兰阳性细菌的肽聚糖、胞壁酸复合物以及真菌的多肽物质等,可激活细胞因子、补体、凝血系统,激肽、内啡肽,交感神经等系统,产生的各种生物活性物质相互作用、相互影响,引起一系列病理生理效应,其作用的靶器官是血管内皮细胞和微循环。当LPS等与宿主效应细胞,如中性粒细胞、单核细胞、吞噬细胞等接触数分钟至数小时,即可诱导一些细胞因子,如TNF- α 、IL-1、IFN和各种集落刺激因子的产生。其中,TNF- α 在革兰阴性杆菌败血症病理生理改变中起关键性作用。

4. 病理 病原菌的毒素可致组织和脏器细胞变性、坏死,心、肝、肾等脏器的实质细胞有混浊肿胀,灶性坏死和脂肪变性。毛细血管受损造成皮肤黏膜瘀点、皮疹和肺间质水肿。有些细菌如化脓性球菌引起的败血症,可形成肺、肝等迁徙性脓肿,并可引起骨髓炎、心内膜炎等。重型败血症可进一步发展为感染性休克、DIC、多器官衰竭,并出现相应的病理改变。

三、临床表现

败血症多起病急骤,发病前常有原发感染灶或引起感染的诱因,而无特异的临床表现,轻者仅具全身性感染症状,重者可造成心、肝、肾、肺等脏器损害及感染性休克、DIC发生。各种致病菌所造成的败血症,既具有相同的临床表现,彼此间又有一定的差异性。

(一) 主要临床表现

1. 毒血症 发热和寒战是败血症的常见症状,热型以弛张热和间歇热多见,少数呈稽留热、不规则热或双峰热,后者多见于革兰阴性杆菌败血症。部分患者体温不升甚至低于正常,以老年体弱者、慢性重症疾病及免疫力严重低下者多见,且预后不佳。一般全身感染症状严重,可伴有全身不适、肌肉酸痛、食欲不振、恶心、呕吐、腹胀、腹泻、头晕、头痛、神志淡漠、烦躁、谵妄或昏迷、贫血、肝脾肿大,严重者可出现黄疸、中毒性心肌炎、急性肾衰竭、DIC等。

2. 过度换气和精神状态改变 过度换气是败血症极其重要的早期体征,甚至可出现在发热和寒战前,由于过度换气,可导致呼吸性碱中毒。早期精神状态改变仅表现为定向障碍或性格改变,后期可出现显著的感觉迟钝,甚至昏迷。常无神经系统的定位体征,精神状态改变尤易发生于婴幼儿、老年人及原有中枢神经系统疾患者。

3. 皮疹 部分患者可出现皮肤损害,表现多种多样,以瘀点最为多见,多分布于躯

干、四肢、眼结膜、口腔黏膜等处,为数不多。葡萄球菌和链球菌败血症可有瘀点、猩红热样皮疹、脓疱疹等。铜绿假单胞菌败血症可出现“牛眼样”皮损,称为坏疽性深脓疱(ecthyma gangrenosum),从水疱发展而来,皮损呈圆形或卵圆形,直径1~5 cm,边缘隆起,周围皮肤呈红斑和硬结或红晕样改变,中心为坏死性溃疡。

4. 关节症状 多见于革兰阳性球菌、脑膜炎球菌、产碱杆菌等败血症,表现为大关节红、肿、热、痛和活动受限,少数患者出现关节腔积液、积脓。

5. 肝脾肿大 多数患者仅出现轻度肝脾大,中毒性肝炎或肝脓肿时肝大显著,伴触痛,有压痛和叩击痛,部分患者有轻至中度黄疸。

6. 迁徙性病灶 为细菌栓子栓塞于身体各组织器官所致。多见于病程较长的革兰阳性化脓性球菌和厌氧菌败血症,少数革兰阴性杆菌如肺炎杆菌、鼠伤寒沙门菌等所致败血症也可引起迁徙性病灶或损害。较常见迁徙性病灶有皮下脓肿、肺脓肿、肝脓肿、化脓性关节炎、骨髓炎等。金黄色葡萄球菌、念珠菌等败血症还可发生感染性心内膜炎,伴有心脏扩大、心功能不全及血管栓塞等表现。

7. 感染性休克 见于1/5~1/3败血症患者,有些败血症起病时即表现为休克或快速(数小时内)发展为休克,但多数先有血流动力学改变(如血压不稳),数小时后才出现休克。表现为烦躁不安、面色苍白、口唇发绀、皮肤花斑、四肢厥冷、脉搏细速、尿量减少及血压下降。

(二) 常见败血症的临床特点

1. 金黄色葡萄球菌败血症 较常见(20%~30%),约半数以上为医院感染。原发病灶常为疖、痈、皲裂等皮肤及伤口感染或留置导管,而从呼吸道入侵者多数为机体防御功能低下的医院感染。常在原发病灶出现后1周内发生,急性起病,寒战高热,皮疹多见,形态多样,可有瘀点、荨麻疹、猩红热样皮疹及脓疱疹等。关节症状比较明显,主要为大关节,有疼痛,局部有时伴红肿。迁徙性损害是金黄色葡萄球菌败血症的特点,常见多发性肺部浸润,甚至脓肿形成,其次有肝脓肿、骨髓炎、关节炎、皮下脓肿等。有文献结合尸检报告,金黄色葡萄球菌败血症并发心内膜炎者可高达8%,多累及主动脉瓣。由于急性心内膜炎可侵犯正常心脏瓣膜,病理性杂音的出现不及亚急性者为多。因此,如患者发热不退,有进行性贫血、反复出现皮肤瘀点、有内脏血管栓塞、血培养持续阳性等,应考虑心内膜炎的存在,需进一步做超声心动图等检查以明确诊断。对于那些小的赘生物,或发生在右侧心瓣膜赘生物,经食管心脏超声更易发现。感染性休克较少见。

2. 凝固酶阴性葡萄球菌败血症 占10%~15%,其中70%以上为医院感染,尤其多发生于大医院,常见于体内异物留置者,如静脉导管、人工关节、人工瓣膜、起搏器等。血浆凝固酶阴性的表皮葡萄球菌存在于正常人体皮肤、黏膜表面,同时可黏附于人工假体装置及导管表面并繁殖,且分泌一种黏质覆盖在表面,黏附性强且具有抵抗吞噬细胞及抗菌药物的作用。临床表现无特异性,但表皮葡萄球菌耐药常见,以甲氧西林耐药株多见,病死率较高。

由于表皮葡萄球菌为正常皮肤表面的细菌,血培养阳性常难以鉴别是污染或感染所致。如患者有人工假体装置或免疫缺陷者,应多考虑感染;如假体装置局部疼痛、有压痛、导管进入皮肤处有红肿,人工关节功能障碍、人工瓣膜者有新出现的心脏杂音或多发性栓塞发生,都是感染的有力证据。

3. 肠球菌败血症 在医院感染的败血症中可占10%左右,其中约77%为医院感染。泌尿生殖道、消化道及血管导管是其常见的入侵途径,易发生于消化道肿瘤及腹腔感染的患者。由于好发于免疫低下患者,且对多种抗菌药物耐药,病情多危重。

4. 革兰阴性杆菌败血症 约占40%,好发于医院感染。以胆道、呼吸道、泌尿道、肠道和大面积烧伤感染时多见。一般以突起寒战开始,发热以间歇热或弛张热多见,部分患者可有体温不升、双峰热、相对缓脉等。40%左右的患者可发生休克,约1/3患者于病程早期(1~5 d)出现,持续时间长,有低蛋白血症者更易发生。严重者出现多器官功能障碍,伴有心律紊乱、心力衰竭、ARDS、急性肾衰竭、DIC等,病情危重。肺炎克雷伯菌败血症还可出现迁徙性病灶。铜绿假单胞菌败血症以继发于严重免疫低下及大面积烧伤者更为多见,临床表现较一般革兰阴性杆菌败血症凶险,可有较特征性中心坏死性皮疹。革兰阴性杆菌败血症发生休克、DIC、黄疸等的发生率均较高。而关节痛、皮疹及迁徙性损害较革兰阳性菌败血症少见,多无转移性脓肿。

5. 厌氧菌败血症 占7%~10%,常因厌氧培养不普及而漏诊。易与需氧菌掺杂一起,引起复数菌败血症。患者多为新生儿及严重免疫低下患者,主要为腹腔感染,其次为女性生殖道、褥疮及呼吸道感染。临床表现与需氧菌败血症基本相似,可有高热毒血症状重,部分患者出现黄疸(10%~40%)和贫血,其脓性分泌物呈腐败性臭味,含有气体,并可有假膜形成。临床上也易发生感染性休克与DIC,易引起血栓性静脉炎,所产生的肝素酶可使肝素降解而促凝,有利于脓毒性血栓形成,脱落后可致迁徙性病灶。可引起较严重的溶血性贫血、心内膜炎等。

6. 真菌性败血症 好发于医院感染和免疫低下人群,主要是念珠菌。诱因为长期应用广谱抗菌药物、糖皮质激素、免疫抑制剂、留置导管及侵袭性检查等。病初进展常缓慢,临床表现无特异,早期全身毒血症症状较轻,常被原发病及伴发细菌感染表现所掩盖。当真菌播散时,全身各脏器、组织可有多发性小脓肿,病情常会迅速恶化,出现神志淡漠、嗜睡和感染性休克。眼底镜检查视网膜和脉络膜上常有小的、白色发亮的圆形隆起。除血培养外,痰、尿、咽拭子等培养常可获同一真菌。

7. 其他 单核细胞增多性李斯特菌引起的败血症常见于新生儿、老年人、孕妇和免疫功能缺陷者。健康带菌者可通过粪口传播。孕妇受染后可通过胎盘或产道传播给胎儿或新生儿,前者引起流产,后者导致新生儿严重的全身播散性感染。近年来发现婴幼儿鼠伤寒沙门菌败血症的病死率高达40%,以腹泻为早期症状,以后有多脏器损害,出现感染性休克、DIC、呼吸衰竭、脑水肿等临床表现。

(三) 特殊类型的败血症

1. 新生儿败血症 指出生后第一个月内感染的败血症。葡萄球菌、大肠埃希菌、B组溶血性链球菌等为常见病原。由母亲产道感染、吸入感染羊水、脐带或皮肤等感染而入侵。临床表现为食欲减退、呕吐腹泻、精神萎靡、呼吸困难、黄疸、惊厥等,仅部分患者有发热,由于新生儿血-脑屏障功能尚不健全,因此,25%~30%的患者感染可扩散到中枢神经系统。

2. 老年人败血症 好发于医院感染,以革兰阴性杆菌常见,肺部感染后发生败血症的机会较青年人多,从褥疮入侵者也不少。起病急骤,多以发热为主要表现,热型多样,可为稽留热、弛张热或不规则热,易出现神志改变,如谵妄、表情淡漠等;一旦出现少尿、低

血压等休克表现或 DIC 征兆,往往提示预后欠佳。若发生心内膜炎,预后更差。

3. 烧伤后败血症 常于烧伤后 36 h 组织液由外渗开始回收时细菌随之而入。国内有学者对 1 800 余例烧伤患者进行了调查,败血症发生率为 2.5%,多发生于急性感染期(23.4%),创面修复期(42.5%)和残余创面期(24.1%)。耐药的金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌是其顽固的病原菌,且常发生混合感染。临床表现较一般败血症为重,可出现过高热、休克、中毒性心肌炎、中毒性肝炎等,部分患者体温不升,病死率较高。

4. 医院感染败血症 不同时期、不同大小的医院,其医院感染败血症所占比例可有较大的差异。在 1 组 843 例败血症的文献报告中,医院感染败血症占败血症总数的 47.9%,其中绝大多数有严重的基础疾病,部分为医源性感染,如免疫抑制剂的应用、气管切开、导尿、静脉内留置导管、透析疗法和各种手术等。常见的病原菌为表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌等。由于患者的基础健康情况差,免疫功能低下,感染往往危重,且耐药情况严重,治疗效果差。

其中粒细胞缺乏者发生败血症较多,多数为血液系统肿瘤化疗或骨髓移植引起粒细胞缺乏者,感染入侵途径有肺炎、齿龈炎、皮肤软组织炎、肛周炎等,致病菌以不动杆菌属、铜绿假单胞菌、葡萄球菌及真菌多见。由于机体免疫明显低下,感染后病情进展迅速,病死率高。因此,持续粒细胞缺乏伴发热的患者需及时行血培养检查,并积极给予经验性抗菌药物治疗。

输液引起的败血症常与所输液体被污染或留置导管感染有关。液体内细菌以肺炎克雷伯菌及凝固肠杆菌生长最快,24 h 内细菌数可达 10^5 /mL ($> 10^6$ /mL 时液体可变混浊)。静脉高营养液中含有丰富的葡萄糖,真菌易于生长。全血则因存在抗体且保存于低温,细菌不易生长,若发生污染则多为耐药细菌,如大肠埃希菌或铜绿假单胞菌,病情极为严重。

导管相关性血流感染(catheter related blood stream infection, CRBSI)是指留置血管内导管或植入式静脉港的患者,临床出现脓毒症的表现,同时外周静脉血培养和导管尖端培养出相同的细菌或真菌;或者从导管内采集静脉血培养和外周静脉血培养出相同的细菌或真菌,且导管内采集静脉血标本定量培养的菌落计数是外周静脉血培养菌落计数的 5 倍以上,或导管内静脉血培养出现阳性结果早于外周静脉血培养 2 h 以上,则可诊断为 CRBSI。病原菌以凝固酶阴性葡萄球菌为最多,不动杆菌、铜绿假单胞菌以及念珠菌的分离率近年来有所增加。

四、实验室检查

1. 一般检查 外周血常规检查通常可见白细胞总数明显升高,一般为 $(10 \sim 30) \times 10^9/L$ 。中性粒细胞百分比增高,可出现核左移及细胞内中毒性颗粒。嗜酸性粒细胞减少或消失。机体反应较差者和少数革兰阴性杆菌败血症的白细胞总数可不升高,甚至降低,但中性粒细胞分类多数增高,此类患者预后往往较差。少数败血症患者可有血小板减少及凝血机制异常,此时应警惕 DIC 的发生。重型患者可出现脏器功能障碍,应注意其功能监测。

2. 病原学检查 血培养是确诊败血症的主要依据,目前国内已有多种全自动连续监测血液培养系统,如 BacT/Alert、Mini Vital 及 Bactec-9000 系列等。常用培养瓶种类

有标准需氧培养瓶、标准厌氧培养瓶、树脂或活性炭需氧培养瓶、树脂厌氧培养瓶、树脂儿童培养瓶及真菌培养瓶等。由于患者血液中病原菌浓度水平很低,为获得较高的阳性率,宜在抗菌药物应用前及寒战、高热时,10 min 内从不同部位采集血液标本 2~3 次,每次分送需氧菌和厌氧菌培养,必要时还可送真菌培养。厌氧血培养不仅可培养专性厌氧菌,还能培养出兼性厌氧菌,而部分兼性厌氧菌在需氧培养瓶中生长不佳。此外,如果患者使用过抗菌药物,要用含树脂或活性炭的中和抗生素培养瓶采样。每瓶采血量成人至少为培养基的 1/10 (5~10 mL),婴幼儿 1~2 mL,儿童 3~5 mL。对于导管相关性败血症,若为外周导管,应在无菌状态下拔除导管,并剪下 5 cm 导管头端进行半定量培养。若为中心静脉导管或静脉留置管,也可以从导管和外周静脉处同时采血做细菌定量培养,通常导管血样培养菌落计数是外周静脉的 5 倍以上,培养阳性时间比外周血快 2 h 以上,由此可判断为与导管密切相关。骨髓培养有较高的阳性率。对脓液、胸水、腹水等均应做涂片和培养,有相当高的参考价值。分离到细菌后应做药敏试验,体外细菌药敏试验与临床疗效的符合率一般为 80%。

值得注意的是,阳性血培养的意义一定要结合临床来判断。国外学者曾对 1 585 份阳性血培养的临床意义进行了前瞻性分析,发现其中 791 份(42.9%)为污染或导管定植,109 份(5.9%)的临床意义难以辨别,最容易造成污染的细菌是表皮葡萄球菌等革兰阳性杆菌,其次是草绿色链球菌,厌氧菌(如产气荚膜梭菌、丙酸杆菌属)等。另一方面,血培养阴性也不能完全除外败血症,尤其是采血前已用过抗菌药物者。当普通血培养阴性又疑似败血症时需采用特殊培养基,以培养出某些特殊病原,如 L-型细菌、军团菌、分支杆菌、巴通体及真菌等。

3. 其他检查 近年来发现一些感染早期诊断相关的生物标志物,如血清降钙素原(procalcitonin, PCT)和中性粒细胞 CD64 的测定对全身严重感染和败血症的早期判断有一定临床参考价值,血清(1→3)- β -D 葡聚糖检测有利于念珠菌败血症的诊断。另实时 PCR 技术以及应用气相色谱测致病菌代谢产物方法,均有助于败血症的快速诊断。病程中如出现迁徙性病灶或心、肝、肾等损害及休克等,超声波、核素、X 线、心电图等相应检查也有助于诊断。

五、诊断与鉴别诊断

1. 诊断依据 凡急性发热患者,白细胞总数及中性粒细胞明显升高,而无局限于某一系统的急性感染;或有胆道、尿路等原发感染灶,但不能用以解释患者全身严重毒血症状时,应考虑败血症的可能。凡新近有皮肤感染、外伤,尤其是有挤压疮疖史者;或有尿路、胆道、呼吸道等感染病灶;或各种局灶感染虽经有效抗菌药物治疗,而体温仍未能控制者,均应高度怀疑有败血症的可能。若病程中出现皮疹、肝脾肿大、迁徙性脓肿或感染性休克等时,则败血症的临床诊断基本成立。血或骨髓培养阳性为败血症确诊的重要依据。

2. 鉴别诊断

(1) 变应性亚败血症:也称 Still 病,青少年多见。属变态反应性疾病,以发热、皮疹、关节痛和白细胞增多四大表现为特点,临床表现酷似败血症。但与败血症不同之处有:① 体温虽高,热程虽长,可长达数周至数月,但无明显毒血症状,且可自行缓解。② 皮疹虽短暂,但可反复多次出现。③ 血象中白细胞总数及中性粒细胞虽增多,但嗜酸性粒细

胞一般不减少,也不消失。④发热时血沉增快,黏蛋白增高。⑤反复血培养阴性,抗菌药物治疗无效。⑥糖皮质激素及吲哚美辛等非甾体类药物抗炎药物治疗有效。但该病没有特异性诊断手段,须除外其他疾病后尚可考虑。

(2) 恶性淋巴瘤:多见于青壮年,起病急,有不规则发热伴畏寒,常进行性消瘦、贫血及衰竭,肝脾进行性肿大,出血倾向较明显。外周血三系明显减少,血培养阴性,血液和骨髓涂片及淋巴结活检有助于诊断。

(3) 其他:尚需与风湿热、伤寒、粟粒性肺结核、部分病毒感染、系统性红斑狼疮、皮炎、疟疾、血小板减少性紫癜等鉴别。

六、预后

病死率达30%~40%。影响预后的因素主要有:①老年人和儿童病死率高。②医院感染败血症的病死率较高。③真菌败血症和复数菌败血症的病死率较高。④有严重并发症患者的病死率较高,如发生感染性休克者病死率为30%~50%,并发肾衰者病死率高达61.5%,发生迁徙感染者病死率也较高。⑤有严重基础疾病患者,如恶性肿瘤、肝硬化、糖尿病、AIDS等均增加了预后的严重性。⑥在药敏报告之前及时选用正确的抗菌药物可显著降低病死率。

七、治疗

败血症是全身性感染,病情发展迅速,损害遍及各组织和脏器,因此,除积极控制感染和治疗原发疾病之外,尚须针对其并发症如感染性休克、DIC、肾功能不全、ARDS等而采取相应的综合治疗措施。

(一) 一般治疗和对症治疗

卧床休息,给予高热量和易消化的饮食;高热时以物理降温为主,补充适量维生素,维持水、电解质和酸碱平衡,纠正低蛋白血症,必要时给予输新鲜全血、血浆和白蛋白等支持治疗。加强护理,尤其是口腔的护理,以免发生真菌性口腔炎。同时,还应注意继发性肺炎和褥疮等防治。

(二) 抗菌药物的治疗

1. 抗菌药物应用的原则及方法 败血症诊断一旦成立,在未获得病原学结果之前,应尽快给予经验性抗菌药物治疗,以后再根据病原菌种类和药敏试验结果调整给药方案。败血症的抗菌药物治疗可根据病情选用单药或两种有协同作用的抗菌药物联合应用,为了保证适当的血浆和组织的药物浓度,原则上应选用杀菌剂,静脉给药,剂量要足,疗程要长,一般在体温恢复正常、临床症状消失后,再继续用药7~10 d,真菌性败血症则继续用药至少14 d。如有迁徙性病灶或脓肿,则除穿刺、切开引流外,疗程须适当延长。

2. 抗菌药物的选择

(1) 经验性治疗:由于败血症病情危急,而病原菌常无法在短期内检出。因此,在败血症临床诊断初步确定,留取血或其他标本送培养后,应根据患者的基础疾病、原发感染灶、致病菌入侵途径和临床特征,并结合当地致病菌的流行和耐药情况,尽早给予经验性抗菌药物治疗。通常给予抗菌谱较广的一种或两种药物联合治疗,可选择一种合适的广谱青霉素(如哌拉西林、替卡西林,或哌拉西林/三唑巴坦、替卡西林/克拉维酸)或第2~4

代头孢菌素,也可以再联合应用氨基糖苷类或氟喹诺酮类抗菌药物。若为严重免疫功能低下患者的医院感染,尤其是考虑到铜绿假单胞菌或肠球菌感染可能时,更应联合用药。对于持续粒细胞缺乏伴发热患者,疑有金黄色葡萄球菌感染时,还应加用万古霉素或去甲万古霉素治疗,治疗4~7d无效者,尚需考虑真菌败血症可能,而选用伊曲康唑注射液、两性霉素B脂质体、卡泊芬净、米卡芬净等抗真菌药物经验性治疗。新生儿败血症宜选用青霉素及头孢菌素类药物,如氨苄西林等或加用头孢曲松治疗,避免应用氨基糖苷类。有必要应用氨基糖苷类和万古霉素时需进行血药浓度及肾功能监测,应注意给药剂量和方法不同于成人。一旦病原菌明确,应根据药敏结果再适当调整用药。

(2) 葡萄球菌败血症:葡萄球菌败血症的治疗应采取个体化方案,根据药敏结果、患者基础情况以及有无迁徙性病灶、药物过敏史等,而选用合适药物治疗。一般对于甲氧西林敏感株,应首选半合成青霉素如苯唑西林或氯唑西林;若青霉素过敏或不能耐受半合成青霉素,可选用万古霉素或第一代头孢菌素;若有严重青霉素类过敏史者,可选用万古霉素(或去甲万古霉素)、替考拉宁、夫西地酸钠、克林霉素、磷霉素等药物治疗。对于MRSA及MRSE败血症首选万古霉素(或去甲万古霉素),当抗菌治疗效果不佳时,应监测血药浓度,并根据血药浓度调整剂量,同时应明确有无感染性心内膜炎和(或)其他部位迁徙性病灶,如果有迁徙性病灶宜延长治疗4周以上,或考虑外科手术治疗(心脏瓣膜置换术、脓肿引流术等)。如果持续血培养阳性,且 $MIC > 2 \mu g/mL$,提示对万古霉素的抗菌活性降低,应换用其他抗菌药物治疗。目前一些新药如脂肽类的达托霉素(daptomycin)、噁唑烷酮类的利奈唑胺(linezolid),以及链阳菌素类新药奎奴普汀-达福普汀(quinupristin/dalfopristin)有较好的疗效,尤其是达托霉素,也被推荐为治疗MRSA败血症的首选药物,尤其适用于万古霉素治疗失败、糖肽类不能耐受,或肾功能不全患者。

(3) 其他革兰阳性球菌败血症:以链球菌和肠球菌多见。A组溶血性链球菌通常对青霉素敏感,B组链球菌的敏感性略差,因此,治疗A组链球菌败血症时可单用青霉素G或阿莫西林,亦可选用第一代头孢菌素、红霉素或克林霉素等,而治疗差者宜加用氨基糖苷类。对青霉素敏感的肺炎链球菌首选青霉素G或阿莫西林,耐青霉素肺炎链球菌首选第三、四代头孢菌素、新喹诺酮类药物或万古霉素单用,或联合利福平治疗。肠球菌常对多种抗生素耐药,治疗时需联合用药,对青霉素敏感菌株,首选氨苄西林或青霉素与氨基糖苷类的联合;对青霉素耐药菌株可选择万古霉素(去甲万古霉素)或替考拉宁联合氨基糖苷类,但应警惕肾毒性的发生。对万古霉素耐药菌株,可试用大剂量氨苄西林,也可试用利福平、氟喹诺酮类等。对于难治性或多重耐药的革兰阳性球菌败血症还可选用新药利奈唑胺、达托霉素、奎奴普汀-达福普汀等治疗。

(4) 革兰阴性菌败血症:应参照体外药敏试验结果选择合适抗菌药物。临床常选用广谱青霉素类(哌拉西林、替卡西林、美洛西林、羧苄西林)、第三代头孢菌素(头孢曲松、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢他啶等)、第四代头孢菌素(头孢吡肟)、氨曲南、碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南、帕尼培南)或 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复合制剂(氨苄西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/三唑巴坦),可联合应用氨基糖苷类或氟喹诺酮类抗菌药物。但铜绿假单胞菌、不动杆菌等非发酵菌多为医院感染,对哌拉西林等大多耐药,可选用头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/三唑巴坦、碳青霉烯类等,或与阿米卡星、环丙沙星联合。产ESBLs革兰阴性杆菌所致者,可选用碳青霉烯类和 β -内

酰胺类抗生素/酶抑制剂复合制剂,而后者对产 ESBLs 细菌的抗菌活性因药物种类不同有一定差异,在我国产 ESBLs 菌株对应用较早的氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、替卡西林/克拉维酸等耐药率较高,而哌拉西林/三唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等体外活性尚好。部分患者还可根据药敏选用头霉素类(如头孢美唑、头孢西丁)治疗。有体外药敏试验结果参照,在选药时较为主动。产 AmpC 酶革兰阴性杆菌只对 β -内酰胺类抗生素中的第四代头孢菌素与碳青霉烯类敏感,对氨基糖苷类、喹诺酮类的敏感率也在 70%以上,而现有 β -内酰胺类抗生素/酶抑制剂复合制剂、头霉素对产 AmpC 酶细菌感染无效。对于耐药的铜绿假单胞菌,可选用抗假单胞菌 β -内酰胺类、氨基糖苷类、抗假单胞菌喹诺酮类,泛耐药者可加用多黏菌素;对于耐药鲍曼不动杆菌,可选用头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素、多西环素、替加环素、多黏菌素等;对于嗜麦芽窄食单胞菌,可选用复方磺胺甲噁唑、氟喹诺酮、氨曲南、替加环素。

(5) 厌氧菌败血症:首先要清除病灶或行脓肿引流以改变厌氧环境。抗菌药物可选用甲硝唑、替硝唑、氯霉素、克林霉素等。由于多为需氧菌或兼性厌氧菌的混合感染,因此,通常需同时对需氧菌进行有效的抗菌治疗。

(6) 真菌败血症:白念珠菌败血症可选用卡泊芬净、米卡芬净、两性霉素 B 及其脂质制剂、氟康唑、伊曲康唑注射液、伏立康唑、氟胞嘧啶等药物治疗,仍以两性霉素 B 抗菌作用最强,但因其毒性大,常限制其使用,氟胞嘧啶不宜单独使用。非白念珠菌则应根据药敏选用两性霉素 B 及其脂质制剂、卡泊芬净、米卡芬净等药物治疗,严重者可联合用药。

(7) 其他:单核细胞增多性李斯特菌对青霉素高度敏感,常选用青霉素或氨苄西林与庆大霉素联合。鼠伤寒沙门菌易于耐药,宜根据药敏结果选择用药,一般对第二、三代头孢菌素、氟喹诺酮类药物高度敏感。

(三) 治疗局部感染病灶及原发病

及早处理原发感染灶。化脓性病灶无论为原发性或迁徙性,应尽可能地切开引流,清除伤口内坏死组织和异物。胆道或泌尿道感染具有梗阻者应给予手术治疗。如果患者的免疫抑制状态是由于药物或疾病所致,则需停用或减量使用免疫抑制剂或有效治疗这些基础疾病(如白血病等)。如考虑败血症由静脉留置导管而致,目前主张应及早拔除或更换外周静脉导管和短期使用的中心静脉导管,对于长期留置导管而病情严重或有并发症者,也应拔除导管。多数导管相关性败血症患者拔除导管,并应用合适抗菌药物治疗后,24 h 内体温会降至正常。

八、预防

1. 控制传染源 对于医院高危患者常规监测 MRSA、MRSE 及其他多重耐药病原菌,以期早期发现和及时隔离携带者,由此可显著减少交叉感染及败血症的发生。对于医护人员慢性带菌者,也应暂时调离病房并给予积极治疗。避免滥用抗菌药物和免疫抑制剂,减少耐药菌株的产生及二重感染的发生。抗菌药物应用期间严密观察口腔、消化道、呼吸道、尿道等处有无真菌感染,如有发生,需及时处理。对于化脓性感染及已感染的伤口应积极治疗;疖、痈等皮肤感染切忌针挑或挤压,加强褥疮的防治。

2. 切断传播途径 医护人员必须严格执行消毒隔离制度及无菌操作规程,勤洗手,防止致病菌及条件致病菌在医院内的交叉感染。严格规范各种侵袭性操作,包括严格

掌握各种导管应用的指证,对留置血管导管应常规局部消毒、保持无菌防护和定期更换等。应尽量缩短患者住院时间,住院时间越长,发生医院感染败血症的危险性越大。

3. 保护易感人群 对糖尿病、慢性肝病、艾滋病等易导致感染的原发疾病应积极治疗。及时处理局部损伤,以免发生感染。加强围产期保健工作,产前应进行阴道分泌物检查,如培养发现B群溶血性链球菌应及时治疗,以免新生儿受染。对新生儿室、烧伤病房及血液恶性肿瘤接受化疗者或骨髓移植者宜采取防护性隔离,防止耐药金黄色葡萄球菌及铜绿假单胞菌等医院感染的发生。加强营养支持,提高机体免疫力。

4. 病原菌及其耐药性监测 建立和完善医院感染监控系统,通报各地区或单位细菌、真菌感染及其耐药情况,限制及轮替使用敏感的抗菌药物,减少耐药菌株的发生。建立全国性细菌、真菌耐药监测网,及时掌握细菌耐药性变迁动态,制定与指导临床合理使用抗菌药物的指南,及追踪和控制多重耐药菌株的流行。

(朱利平)

【参考文献】

- [1] Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter - related infection; 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2009, 49(1): 1~45.
- [2] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18~55.
- [3] Deen J, von Seidlein L, Andersen F, et al. Community-acquired bloodstream infections in developing countries in south and southeast Asia: a systematic review. Lancet Infect Dis, 2012, 12(6): 480~487.

【思考题】

1. 试述革兰阳性菌败血症和革兰阴性杆菌败血症的异同点。
2. 试述败血症的抗菌治疗原则。
3. 试述败血症的经验性治疗。