

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.23.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201110.1553.003.html\(2020-11-10\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201110.1553.003.html(2020-11-10))

重症患者多重耐药菌感染的影响因素及预测模型分析*

项彦斌,周燕,杜建成,郑曙光,陈建新

(兰溪市人民医院重症医学科,浙江金华 321100)

[摘要] **目的** 探讨重症患者多重耐药菌感染的影响因素及预测模型构建。**方法** 选取 2017 年 12 月至 2019 年 6 月该院 ICU 中的患者 198 例为研究对象,收集所有患者疑似感染标本并进行药敏试验,根据是否感染多重耐药菌分为观察组与对照组。比较两组 Charlson 并发症指数(CCI)、急性生理和慢性健康评分 II (APACH II)、急性生理评分(APS)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、免疫受损情况,统计患者机械通气、留置气管插管、留置深静脉置管、留置导尿及留置 ICU 时间,并收集患者进入 ICU 时白细胞计数、血清清蛋白、凝血结果、血清肌酐及 Child-Pugh 肝功分级情况,使用 Logistic 回归模型分析其独立危险因素,建立列线图预测模型并验证其效能。**结果** 观察组患者在 APACH II、APS、免疫受损比例、抗生素使用时间、机械通气时间、留置气管插管时间、留置 ICU 时间、凝血时间延长比例、Child-Pugh C 级比例上明显高于对照组($P < 0.05$),观察组有效首次使用抗生素比例明显低于对照组($P < 0.05$);APACH II ($OR = 2.404, P = 0.004$)、APS($OR = 1.681, P = 0.018$)、机械通气时间($OR = 2.528, P = 0.049$)、留置气管插管时间($OR = 7.058, P = 0.005$)、留置 ICU 时间($OR = 8.293, P < 0.001$)、凝血时间延长($OR = 14.591, P < 0.001$)是多重耐药发生的独立危险因素,列线图预测感染发生的 C-index 为 0.902(95%CI:0.867~0.966),列线图模型预测与实际观察的相关性较好。**结论** 基于 APACH II、APS、机械通气时间、留置气管插管时间、留置 ICU 时间、凝血时间延长建立的列线图可有效预测重症患者多重耐药菌的感染。

[关键词] 多重耐药菌;重症监护病房;感染;危险因素;列线图**[中图分类号]** R459.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)23-3966-05

Influcing factors and prediction model of multidrug-resistant bacterial infection in severe patients*

XIANG Yanbin, ZHOU Yan, DU Jiancheng, ZHENG Shuguang, CHEN Jianxin

(Department of Critical Medicine, Lanxi People's Hospital, Jinhua, Zhejiang 321100, China)

[Abstract] **Objective** To explore the influcing factors and prediction model of multidrug-resistant bacterial infection in severe patients. **Methods** A total of 198 patients in the ICU of this hospital from December 2017 to June 2019 were selected. All patients' suspected infection samples were collected and tested for drug susceptibility, the patients were divided into the observation group and the control group according to whether they were infected with multidrug-resistant bacteria. The ICU related information of two groups were compared, including Charlson complications index (CCI), acute physiology and chronic health evaluation II (APACH II), acute physiology score (APS), the sequential organ failure score (SOFA), immune damage, mechanical ventilation. Time of indwelling endotracheal catheterization, indwelling deep vein catheterization, indwelling catheter and indwelling ICU were recorded. And test results were collected on admission to ICU, including white blood cell count, serum albumin, coagulation results, serum creatinine and Child-Pugh liver function grade. Logistic regression was used to analyze its independent risk factors, and a nomogram prediction model was established and verified its effectiveness. **Results** APACH II grade, APS, immune damage ratio, antibiotic use time, mechanical ventilation time, indwelling endotracheal catheterization time, indwelling ICU time, prolong proportion of clotting time, Child-Pugh C grade proportion in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). APACH II score ($OR = 2.404, P = 0.004$), APS score

* 基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(20157340)。 作者简介:项彦斌(1983—),主治医师,本科,主要从事重症感染、多脏器功能衰竭研究。

($OR=1.681, P=0.018$), the indwelling mechanical ventilation time ($OR=2.528, P=0.049$), indwelling endotracheal catheterization time ($OR=7.058, P=0.005$), indwelling ICU time ($OR=8.293, P<0.001$), and coagulation time extension ($OR=14.591, P<0.001$) are independent risk factors for multiple drug resistance occurred. The C-index of the nomogram for predicting multidrug-resistant bacterial infection was 0.902(95% $CI:0.867-0.966$). The correlation between the prediction of the nomogram model and the actual observation is good. **Conclusion** Nomogram based on APACH II, APS, mechanical ventilation time, indwelling endotracheal catheterization time, indwelling ICU time, coagulation time can effectively predict multidrug-resistant bacterial infection in severe patients.

[Key words] multi-drug resistant bacteria; intensive care units; infection; risk factors; nomograms

当前,因广谱抗生素滥用导致的多重耐药菌感染已成为全球性卫生安全问题,数据显示 2013 年美国有超过 2 万人因抗生素的滥用而死亡^[1],同时抗生素消耗量也已被证实与抗生素耐药具有线性关系^[2]。重症患者由于较高的抗生素使用率及复杂病情,导致抗生素耐药问题更为突出^[3]。为应对抗生素耐药的产生,抗生素管理指南要求重症监护病房(ICU)医生要遵守不必要的抗生素使用最小化原则^[4],但调查显示国内 ICU 仍有超过 90% 的重症患者使用抗生素治疗,定植或感染多重耐药菌的患者也超 50%^[5],且由于多重耐药菌检测时间较长,如何平衡抗生素使用与多重耐药菌感染是 ICU 医生的巨大挑战。本研究旨在通过对重症患者发生多重耐药的危险因素进行分析,并以此构建预测模型。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 12 月至 2019 年 6 月本院 ICU 患者 198 例为研究对象,存在多重耐药菌感染的为观察组(46 例),不存在多重耐药菌感染的为对照组(152 例)。纳入标准:(1)年龄大于 18 岁;(2)进入 ICU 前无明显感染表现;(3)临床资料完善。排除标准:(1) ICU 时间小于 24 h;(2)重复入住 ICU。本研究经过医院伦理委员会审批,患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 药敏实验

收集所有患者疑似感染标本,包括血、尿、痰、导管尖端、引流液、伤口分泌物,按检验操作规范进行分离、培养和鉴定,采用最小抑菌浓度法,参照美国临床实验室标准化协会指导原则判断是否耐药。质控菌

株为金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC700603 及铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.2.2 评价指标

收集所有患者 ICU 相关资料,包括 Charlson 并发症指数(CCI)、急性生理和慢性健康评分 II (APACH II)、急性生理评分(APS)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、免疫受损情况,统计患者机械通气、气管插管、留置深静脉置管、留置导尿及留置 ICU 时间,并收集患者进入 ICU 时检验结果(白细胞计数、血清清蛋白、凝血结果、血清肌酐及 Child-Pugh 肝功能分级)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计数资料以例数和构成比表示,采用 χ^2 检验,预期值低于 1 时使用 Fisher 确切概率法检验,等级资料使用秩和检验;计量资料不符合正态分布的以中位数(四分位间距)表示,采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;logistic 回归分析多重耐药发生的独立危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。建立复发列线图预测模型,并用一致性指数(C-index)量化模型预测性能,进行 Bootstrap 内部验证,绘制校正曲线。

2 结果

2.1 基本情况

观察组患者在 APACH II、APS、免疫受损比例、抗生素使用时间、机械通气时间、留置气管插管时间、留置 ICU 时间、凝血时间延长比例、Child-Pugh C 级比例上明显高于对照组($P<0.05$),观察组有效首次使用抗生素比例明显低于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 患者基本情况

项目	观察组($n=46$)	对照组($n=152$)	统计量	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	56.21 \pm 5.37	57.19 \pm 4.81	1.178	0.240
性别[$n(\%)$]				
男	30(65.22)	80(52.63)	2.265	0.132
女	16(34.78)	72(47.37)		

续表 1 患者基本情况

项目	观察组($n=46$)	对照组($n=152$)	统计量	P
CCI[$M(Q_{25}, Q_{75})$]	1.0(0, 2.0)	1.0(0, 2.0)	0.486	0.627
APACH II ($\bar{x} \pm s$, 分)	13.71 \pm 1.29	12.53 \pm 1.34	5.309	<0.001
APS[$M(Q_{25}, Q_{75})$]	9.0(8.0, 12.0)	8.0(6.0, 10.0)	4.903	<0.001
SOFA[$M(Q_{25}, Q_{75})$]	4.0(2.0, 6.0)	4.0(2.0, 6.0)	0.573	0.319
免疫受损[$n(\%)$]	3(6.52)	1(0.66)		0.040
有效首次使用抗生素[$n(\%)$]	13(28.26)	70(46.05)	4.591	0.032
抗生素使用时间($\bar{x} \pm s$, d)	6.82 \pm 1.03	5.73 \pm 1.22	3.982	<0.001
机械通气时间[$n(\%)$]			3.962	<0.001
≤ 12 h	3(6.52)	52(34.21)		
$>12 \sim 24$ h	13(28.26)	51(33.55)		
>24 h	30(65.22)	59(38.82)		
留置气管插管时间[$n(\%)$]			6.897	<0.001
≤ 24 h	0	49(32.24)		
$>24 \sim 36$ h	8(17.39)	55(36.18)		
$>36 \sim 72$ h	15(32.61)	34(22.37)		
>72 h	23(50.00)	14(9.21)		
留置深静脉导管时间[$n(\%)$]			0.057	0.954
≤ 5 d	10(21.74)	29(19.08)		
$>5 \sim 10$ d	14(30.43)	52(34.21)		
>10 d	22(47.83)	71(46.71)		
留置导尿管时间[$n(\%)$]			2.446	0.014
≤ 5 d	11(23.91)	67(44.08)		
>5 d	35(76.09)	85(55.92)		
留置 ICU 时间[$n(\%)$]			4.767	<0.001
≤ 5 d	9(19.57)	60(39.47)		
$>5 \sim 10$ d	13(28.26)	76(50.00)		
>10 d	24(52.17)	16(10.53)		
白细胞计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	8.13 \pm 2.19	7.62 \pm 2.04	1.460	0.146
血清清蛋白($\bar{x} \pm s, g/L$)	29.02 \pm 4.12	30.19 \pm 3.89	1.763	0.079
凝血时间延长[$n(\%)$]	22(47.83)	15(9.87)	22.727	<0.001
血清肌酐大于 1.5 mg/dL[$n(\%)$]	1(2.17)	3(1.97)		1.000
Child-Pugh C 级[$n(\%)$]	15(32.61)	22(14.47)	7.643	0.006

2.2 多因素 logistic 回归分析

入 ICU 时 APACH II ($OR = 2.404, P = 0.004$)、APS ($OR = 1.681, P = 0.018$)、机械通气时间 ($OR = 2.528, P = 0.049$)、留置气管插管时间 ($OR = 7.058, P = 0.005$)、留置 ICU 时间 ($OR = 8.293, P < 0.001$)、凝血时间延长 ($OR = 14.591, P < 0.001$) 是多重耐药发生的独立危险因素, 见表 2。

2.3 预测模型及校正曲线

将多重耐药发生的独立危险因素纳入列线图, 见图 1。预测感染发生的 C-index 为 0.902 (95% CI: 0.867~0.966), 校正曲线显示列线图模型预测与实

际观察的相关性较好, 见图 2。

表 2 多重耐药发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	B	标准误	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
APACH II	0.877	0.303	8.392	0.004	2.404	1.328	4.353
APS	0.520	0.220	5.581	0.018	1.681	1.093	2.587
机械通气时间	0.927	0.470	3.889	0.049	2.528	1.006	6.353
留置气管插管时间	1.954	0.689	8.042	0.005	7.058	1.829	27.243
留置 ICU 时间	2.115	0.495	18.239	<0.001	8.293	3.141	21.894
凝血时间延长	2.680	0.754	12.622	<0.001	14.591	3.326	64.015

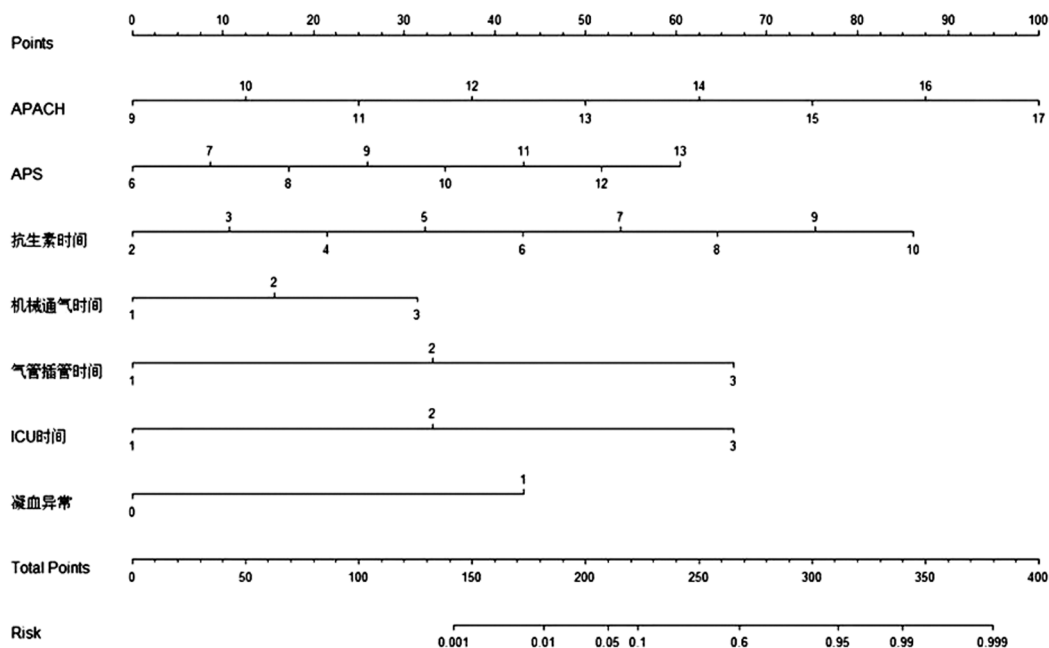


图 1 多重耐药发生的列线图

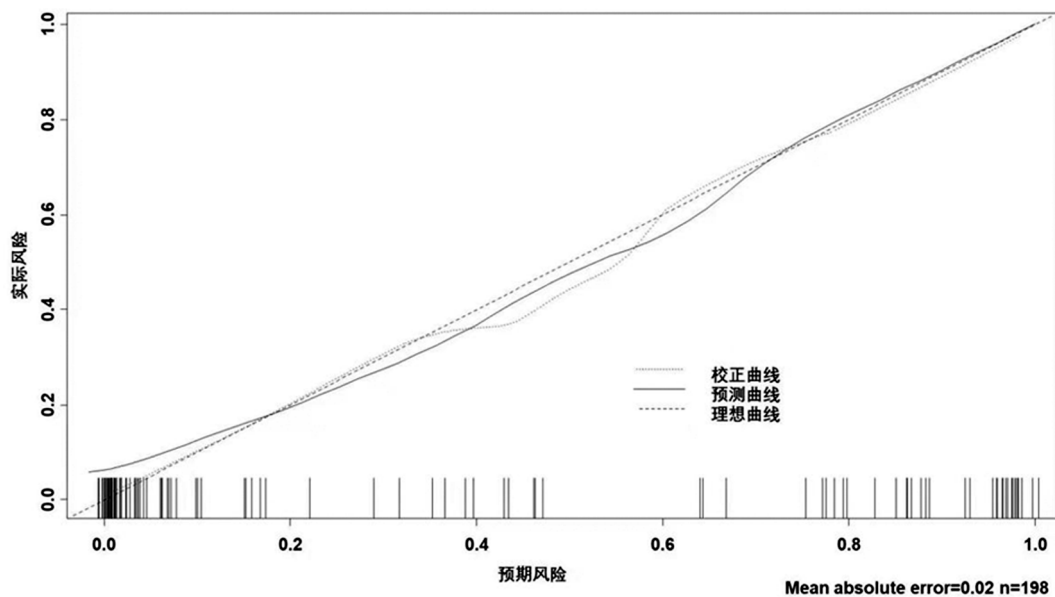


图 2 多重耐药的曲线图

3 讨论

多重耐药菌是指对使用的 3 类及以上抗菌药物同时耐药的细菌^[6],因感染多重耐药菌而发生重症感染或感染性休克已成为重症患者不良预后的首要原因,据统计多重耐药菌在重症患者中的致死率可高达 40%^[7],同时由于重症患者较高的侵入性治疗率及抗生素使用率,使得重症患者更容易发生多重耐药菌的感染。目前诊断多重耐药菌感染的金标准仍基于药敏试验,过长的检查周期对于指导治疗的意义有限,故临床缺乏有效的预测手段,列线图作为统计学图形预测工具,可提供更为适时、直观、个性化的预测结果。

本研究结果显示,在 198 例重症患者中检测出多

重耐药菌的患者有 46 例。ALBERTI 等^[8]在对普通外科重症患者研究显示多重耐药菌感染的发生率为 19%,SINGH 等^[9]对接受肝移植的重症患者研究显示,多重耐药菌感染的发生率为 69%,这些研究表明不同地区、医院、原发疾病的多重耐药菌感染发生率不尽相同,但均应引起高度重视。以往研究还显示发生多重耐药的具体病原菌也不尽相同,王丹等^[10]研究显示国内 ICU 多重耐药的第一位的是耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌,约占 42.9%,其次为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌,但也有研究显示国内 ICU 主要多重耐药菌为产超广谱 β-内酰胺酶大肠埃希菌^[11]。

本研究多因素 logistic 回归分析显示,APACH

Ⅱ、APS、机械通气时间、留置气管插管时间、留置 ICU 时间、凝血时间延长是多重耐药发生的独立危险因素,重症患者病情越重则相关临床评分如 APACH Ⅱ、APS 则越高,患者自身生理功能,尤其是免疫功能也越低下,不利于抵抗微生物的感染;同时重症患者往往需要更多的有创治疗,有研究也显示接受中心静脉置管、气管插管、留置尿管可增加感染风险^[12],这与此类操作破坏正常生理完整性及局部免疫功能有关^[13];此外凝血时间延长可刺激内皮及单核细胞分泌促炎症因子,增加微循环障碍风险,同时有研究认为凝血异常可增加重症患者肝肾功能不全及肺部感染的风险,间接提高被感染风险^[14]。

列线图模型显示,使用上述独立危险因素作为预测变量具有较好的 C-index 水平,并与实际发生的相关性较好,经 1 000 次内部验证的校正曲线也表明列线图模型可有效预测重症患者多重耐药菌感染的情况,具有较好的临床应用价值。但本研究同样存在以下不足:单中心研究的局限性,未对不同基础疾病的重症患者进行分类,在某些标本如引流液、导管尖端等提取中可能存在一定偏差。

综上所述,基于 APACH Ⅱ、APS、机械通气时间、留置气管插管时间、留置 ICU 时间、凝血时间延长建立的列线图可有效预测重症患者多重耐药菌的感染。

参考文献

- [1] SOLOMON S L, OLIVER K B. Antibiotic resistance threats in the United States: stepping back from the brink[J]. *Am Fam Physician*, 2014, 89(12): 938-941.
- [2] GOOSSENS H, FERRECH M, VANDER S R, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study[J]. *Lancet*, 2005, 365(9459): 579-587.
- [3] ALBIGER B, GLASNER C, STRUELENS M J, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, may 2015[J]. *Eur Surveill*, 2015, 20(45): 1023-1230.
- [4] KOLLEF M H, MICEK S T. Antimicrobial stewardship programs: mandatory for all ICUs[J]. *Crit Care*, 2012, 16(6): 179.
- [5] 杨启文, 王辉, 徐英春, 等. 2009 年中国 13 家教学医院院内感染病原菌的抗生素耐药性监测[J]. *中华检验医学杂志*, 2011(5): 422-430.
- [6] JEAN S S, LEE W, LAM C, et al. Carbapenemase-producing gram-negative bacteria: current epidemics, antimicrobial susceptibility and treatment options[J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(3): 407-425.
- [7] SHANKAR-HARI M, PHILLIPS G S, LEVY M L, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock[J]. *J Am Med Assoc*, 2016, 315(8): 775.
- [8] ALBERTI C, BRUN-BUISSON C, BURCHARDI H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study[J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(2): 108-121.
- [9] SINGH N, GAYOWSKI T, RIHS J D, et al. Evolving trends in multiple-antibiotic-resistant bacteria in liver transplant recipients: a longitudinal study of antimicrobial susceptibility patterns[J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(1): 22-26.
- [10] 王丹, 朱丹, 陈虹, 等. 综合 ICU 住院患者多重耐药菌医院感染与经济负担[J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(7): 648-651.
- [11] 张丽红, 陈贤君. 重症监护病房多重耐药菌感染及耐药性变化趋势[J]. *中国消毒学杂志*, 2015, 32(12): 1209-1212.
- [12] 袁晓宁. 多重耐药菌的形成机理及其防控措施研究进展[J]. *中国消毒学杂志*, 2016, 33(8): 792-796.
- [13] 池细罐, 高世华, 陈家龙, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌医院感染危险因素[J]. *中国感染控制杂志*, 2014, 13(9): 534-537.
- [14] MCNEIL S A, MALANI P N, CHENOWETH C E, et al. Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(2): 195-203.

(收稿日期: 2020-03-18 修回日期: 2020-08-19)