

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.04.004

神经康复病房肺部多重耐药菌感染的病原学特点及影响因素分析*

蒋 玮¹, 谭波涛¹, 文思阳², 李 浪¹, 宋云玲¹, 虞乐华¹, 贾 朗^{1△}
(重庆医科大学附属第二医院:1. 康复医学科;2. 检验科, 重庆 400010)

[摘要] 目的 分析神经康复病房多重耐药菌感染的病原学特点和危险因素。方法 选取 2016 年 6 月至 2020 年 6 月该院收治的 427 例并发肺部感染患者作为研究对象, 回顾性分析多重耐药菌的病原学特点。采用 logistic 回归分析相关危险因素。结果 剔除掉重复菌株后, 从 79 例患者中检出 95 株多重耐药菌, 其中革兰氏阴性菌 91 株(占 95.79%), 主要包括鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯肺炎亚种, 其对大多数抗菌药物耐药, 但对头孢哌酮/舒巴坦、替加环素敏感度较高。多因素回归分析结果显示, 气管切开[比值比(OR)=5.348, 95%置信区间(95%CI)=2.094~13.662, $P<0.05$]、清蛋白 <40 g/L(OR=2.311, 95%CI=1.241~4.301, $P<0.05$)、抗菌药物使用时间 >7 d(OR=9.405, 95%CI=4.545~19.460, $P<0.05$)是神经康复病房患者发生多重耐药菌感染的危险因素。结论 神经康复病房多重耐药菌感染以革兰氏阴性菌为主, 多重耐药菌感染的发生与低蛋白血症、气管切开、抗菌药物使用时间长等因素有关。

[关键词] 康复; 多重耐药菌; 感染; 危险因素

[中图分类号] R74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)04-0497-05

Etiological characteristics and influencing factors of pulmonary infection caused by multidrug-resistant bacteria infection in neurological rehabilitation wards*

JIANG Wei¹, TAN Botao¹, WEN Siyang², LI Lang¹, SONG Yunling¹, YU Lehua¹, JIA Lang^{1△}

(1. Department of Rehabilitation Medical Division; 2. Department of Clinical Laboratory Division, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the etiological characteristics and risk factors of multidrug-resistant bacteria infection in neurological rehabilitation wards. **Methods** From June 2016 to June 2020, a total of 427 patients complicated with pulmonary infection were selected as the research objects, and the etiological characteristics of multidrug-resistant bacteria were analyzed retrospectively. Logistic regression was used to analyze the related risk factors. **Results** After eliminating the repetitive strains, 95 strains of multidrug-resistant bacteria were detected from 79 patients, among which 91 strains were Gram-negative bacteria (95.79%), mainly including *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*. They were resistant to most antibacterial drugs, but were highly sensitive to cephalosporidone/schumatin and tigecycline. Multivariate regression analysis showed that tracheotomy (OR=5.348, 95%CI=2.094-13.662, $P<0.05$), the protein <40 g/L (OR=2.311, 95%CI=1.241-4.301, $P<0.05$), the use time of antibacterial drugs >7 days (OR=9.405, 95%CI=4.545-19.460, $P<0.05$) were the risk factors for patients with multidrug-resistant pulmonary infection in the neurological rehabilitation wards. **Conclusion** Gram-negative bacteria are the main infections of multidrug-resistant bacteria in neurological rehabilitation wards, and the occurrence of multidrug-resistant bacteria infections is related to factors such as hypoproteinemia, tracheotomy and long-term use of antibacterial drugs.

[Key words] rehabilitation; multidrug-resistant bacteria; infection; risk factor

多重耐药菌(MDROs)感染后治疗难度大, 易在 院内暴发流行, 严重影响患者安全和医疗质量。神经

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82002377); 重庆市科卫联合项目(2020MSXM116); 重庆医科大学附属第二医院“宽仁英才”项目。

作者简介: 蒋玮(1981-), 副主任护师, 硕士, 主要从事护理管理、神经源性膀胱方面的研究。△ 通信作者, E-mail: jialang@hospital.cqmu.edu.cn。

康复病房收治的患者以意识障碍、肢体活动障碍、吞咽言语障碍为主要表现,伴发肺部感染的概率较高,其卧床时间长,大量使用抗菌药物,抵抗力差,是 MDROs 感染的高危人群^[1]。康复治疗涉及较高频次的人员接触、设备共用等,会加剧 MDROs 扩散风险^[2]。MDROs 感染不仅会提高患者致死率,还影响患者整体功能的康复^[3]。了解神经康复病房 MDROs 感染的病原学特点及影响因素,对减少医院获得性感染和治疗患者耐药至关重要。本研究收集本院神经康复病房 2016 年 6 月至 2020 年 6 月收治的并发肺部感染患者 427 例作为研究对象,回顾性分析 MDROs 的病原学特点和相关危险因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料

选取本院 2016 年 6 月至 2020 年 6 月神经康复病房收治、并发肺部感染的患者 427 例作为研究对象。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)患者符合 MDROs 感染诊断标准;(2)入住神经康复病房时间 ≥ 7 d;(3)入院时无肺部感染相关症状;(4)临床资料完整。排除标准:(1)临床资料不全;(2)患者入住康复病房前已存在肺部感染;(3)入住康复病房时间 < 7 d。

1.1.3 相关定义

(1)肺部感染:肺内出现新的或进展性浸润影,且同时存在发热、中性粒细胞增多($> 10 \times 10^9/L$)或减少($< 4 \times 10^9/L$)、脓性痰等上述 2 种及以上的症状。(2)MDROs:对通常敏感、常用的 3 类及以上抗菌药物同时耐药的细菌,也包括泛耐药(XDR)和全耐药(PDR)细菌^[3]。(3)多重耐药定植菌:可培养出 MDROs,但患者临床上没有发热、白细胞升高、痰性状改变、降钙素原(PCT)增高和相关影像学变化。

1.2 方法

1.2.1 标本处理

本研究只统计原始的分离株,排除来自同一患者的重复分离株。标本按常规实验室诊断方案进行处理,包括形态学、生化和培养特征鉴定。使用分析特征指数生化检测试剂盒(bioMerieux,法国)鉴定纯化的分离株。抗菌药敏试验采用微量稀释肉汤法(最小抑菌浓度)进行,结果根据抗菌药敏试验性能标准[美国临床和实验室标准协会(CLSI) M100,2017 版]确定。此外,进行 MDROs 表型特征的测定。

1.2.2 资料收集

设计患者一般资料收集表,查阅患者病历资料。回顾性收集以下信息,包括患者姓名、性别、年龄、入住神经康复病房的时间、意识水平、有无糖尿病、血清

清蛋白的水平、有无入住重症监护室(ICU)、机械通气情况、治疗期间气管切开情况、导尿管留置情况、胃管留置情况、入住神经康复病房期间抗菌药物使用情况、抗菌药物使用时间等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件处理数据,计数资料以频数或百分比表示,单因素分析采用 χ^2 检验。将 χ^2 检验差异有统计学意义的变量纳为自变量,将是否发生 MDROs 感染作为因变量,以二元 logistic 回归进行多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料情况

在 427 例并发肺部感染患者中,首要诊断以脑出血、脑梗死、颅脑外伤、脊髓损伤、多处骨折为主,男 283 例,女性 144 例,平均年龄(61.5 ± 16.0)岁。79 例检出 MDROs,阳性率为 18.50%(79/427)。

2.2 病原学分析

79 例 MDROs 感染患者共分离出多重耐药(MDR)的病原菌 95 株,其中以革兰氏阴性菌为主(91 株,占 95.79%),见表 1。

表 1 肺部感染者检出 MDROs 构成比($n=95$)

项目	株数(n)	构成比(%)
革兰氏阴性菌	91	95.79
鲍曼不动杆菌	43	45.26
铜绿假单胞菌	35	36.84
肺炎克雷伯肺炎亚种	12	12.64
阴沟肠杆菌	1	1.05
革兰氏阳性菌	4	4.21
金黄色葡萄球菌	4	4.21

2.3 耐药性分析

革兰氏阴性菌对大多数抗菌药物呈不同程度的耐药,对头孢哌酮/舒巴坦、替加环素敏感度较高,见表 2。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的耐药情况见表 3。

2.4 MDROs 感染的单因素分析

高龄、男性、血清清蛋白水平 < 40 g/L、有入住 ICU 史、机械通气史、气管切开、胃管、尿管、抗菌药物使用 > 7 d 是感染患者发生 MDROs 感染的影响因素($P < 0.05$),见表 4。

2.5 肺部感染 MDROs 的多因素 logistic 回归分析

将单因素分析中有统计学意义的因素纳入多因素 logistic 回归方程,结果显示,血清清蛋白水平 < 40 g/L、气管切开、抗菌药物使用 > 7 d 是神经康复病房患者发生 MDROs 感染的危险因素($P < 0.05$),见表 5。

表 2 革兰氏阴性肺部感染 MDROs 耐药性分析

项目	鲍曼不动杆菌(n=43)		铜绿假单胞菌(n=35)		肺炎克雷伯肺炎亚种(n=12)	
	耐药株数(n)	耐药率(%)	耐药株数(n)	耐药率(%)	耐药株数(n)	耐药率(%)
哌拉西林	42	97.67	12	34.29	12	100.00
哌拉西林/他唑巴坦	42	97.67	13	37.14	11	91.67
头孢曲松	42	97.67	35	100.00	12	100.00
头孢他啶	42	97.67	10	28.57	12	100.00
头孢吡肟	42	97.67	11	31.43	11	91.67
头孢哌酮/舒巴坦	8	18.60	5	14.29	1	8.33
氨基曲南	42	97.67	13	37.14	11	91.67
阿米卡星	30	69.77	1	2.86	10	83.33
左氧氟沙星	34	79.07	15	42.86	11	91.67
环丙沙星	43	100.00	12	34.29	12	100.00
美罗培南	42	97.67	25	71.43	10	83.33
亚胺培南	43	100.00	29	82.86	10	83.33
替加环素	0	0	35	100.00	0	0
磺胺甲噁唑	19	44.19	35	100.00	3	25.00

表 3 MRSA 菌株耐药性分析

项目	抗菌药物						
	青霉素 G	红霉素	左氧氟沙星	庆大霉素	克林霉素	四环素	万古霉素
MRSA1	+	+	+	-	+	-	-
MRSA2	+	+	-	+	+	-	-
MRSA3	+	+	+	+	+	-	-
MRSA4	+	+	-	-	+	-	-

+: 耐药; -: 敏感。

表 4 神经康复病房 MDROs 肺部感染单因素分析

续表 4 神经康复病房 MDROs 肺部感染单因素分析

项目	调查例数 (n=427)	感染例数 (n=79)	感染率 (%)	χ^2	P
年龄				5.807	0.016
<65 岁	186	44	23.66		
≥65 岁	241	35	14.52		
性别				5.189	0.023
男	283	61	21.55		
女	144	18	12.50		
意识水平				1.761	0.184
清醒	312	53	16.99		
不清	115	26	22.61		
糖尿病				0.158	0.691
有	85	17	20.00		
无	342	62	18.13		
血清清蛋白				22.171	<0.001
<40 g/L	151	46	30.46		
≥40 g/L	276	33	11.96		
入住 ICU 史				18.581	<0.001
有	91	31	34.07		

项目	调查例数 (n=427)	感染例数 (n=79)	感染率 (%)	χ^2	P
无	336	48	14.29		
机械通气史				29.068	<0.001
有	85	33	38.82		
气管切开				62.168	<0.001
有	33	23	69.70		
无	394	56	14.21		
胃管				20.277	<0.001
有	150	45	30.00		
无	277	34	12.27		
尿管				29.931	<0.001
有	156	50	32.05		
无	271	29	10.70		
抗菌药物使用时间				27.103	<0.001
≤7 d	251	67	26.69		
>7 d	176	12	6.82		

表 5 神经康复病房 MDROs 感染多因素分析

影响因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
抗菌药物使用时间>7 d	2.241	0.371	39.493	0.000	9.405	4.545~19.460
清蛋白<40 g/L	0.837	0.317	6.981	0.008	2.311	1.241~4.301
气管切开	1.677	0.478	12.280	0.000	5.348	2.094~13.662

OR: 比值比; 95%CI: 95%置信区间。

3 讨 论

MDROs 感染呈逐年增加态势,是公共卫生领域的挑战之一^[4]。本研究在神经康复病房进行,虽然转入神经康复病房的患者病情相对稳定,但是因中枢神经损伤导致的肢体功能低下、多种并发症、抵抗力差等会增加 MDROs 感染风险。由于神经康复病房的互动性质,如共享治疗设施、与治疗师/护士密切接触等,加大了病菌的传播机会^[5]。

本研究发现,神经康复病房肺部感染患者 MDROs 检出率为 18.50%(79/427),革兰氏阴性菌占比高达 95.79%(91/95),革兰氏阳性菌仅占 4.21%(4/95),未见真菌感染。MDROs 构成比由高到低依次为鲍曼不动杆菌(45.26%)、铜绿假单胞菌(36.84%)、肺炎克雷伯菌(12.64%)、金黄色葡萄球菌(MRSA)(4.21%)、阴沟肠杆菌(1.05%)。程晓增等^[6]报道,在神经外科病房中,MDR 金黄色葡萄球菌占比为 15.5%。HEUDORF 等^[5]人研究发现,MRSA 发生率在接受神经康复治疗的患者中仅为 1.3%,这与本研究结果类似。根据相关数据显示,中国 MRSA 患病率已从 2005 年的 69.0%下降到 2017 年的 35.3%^[7]。

虽然革兰氏阴性菌是 MDROs 肺部感染的主要菌种,但不同分离株的抗菌药物敏感度不同。例如,鲍曼不动杆菌主要对哌拉西林、头孢菌素和碳青霉烯类耐药,但对头孢哌酮/舒巴坦类、替加环素和磺胺类药物敏感。铜绿假单胞菌对替加环素和磺胺类药物的耐药率为 100%,对碳青霉烯类药物的耐药率也超过 70%。肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类、氨基糖苷类、阿米卡星、左氧氟沙星、头孢曲松和哌拉西林耐药率为 100%。近年来,耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌,尤其是 MDR 肺炎克雷伯菌的检出率不断增加,逐渐成为威胁患者生命的重要菌种,引起全球范围的关注^[8]。由于碳青霉烯类通常被认为是严重肺炎克雷伯菌感染最后选择的抗菌药物,如果出现耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌,治疗将变得非常困难^[9]。国内学者发现,接触碳青霉烯类药物是耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的主要危险因素之一^[10]。因此,限制使用碳青霉烯类药物有助于减少 MDROs 的产生。

长时间应用抗菌药物在杀灭病原体的同时,也起

到了筛选优势菌的作用。本研究结果显示,抗菌药物使用>7 d 是感染患者发生 MDROs 感染的独立影响因素,这与 RENK 等^[11]的研究结果相吻合。接受长时间的抗菌药物治疗,MDROs 感染或定植的风险会提高 4 倍以上,而短程抗菌药物治疗的引发 MDROs 感染的概率更低。一旦确诊患者发生 MDROs 感染,应及时早用药,且根据临床证据适时降阶梯治疗。

蛋白质营养不良常导致患者免疫能力低下,使感染严重程度增加。而良好的营养状态有利于免疫系统的重建,增强机体的病原微生物抵抗能力^[12]。低清蛋白血症可能会增加药物的表观总分布容积和清除率,这将转化为较低的抗菌暴露量,特别是对于时间依赖性抗菌药物,其会导致有效药物浓度下降,诱导耐药产生。有学者提出,清蛋白水平低是老年 MDROs 感染患者死亡的危险因素^[13]。本研究结果显示,血清清蛋白水平<40 g/L 是引起患者发生 MDROs 感染的独立危险因素(OR=2.311)。因此,要关注患者营养状态,早期进行营养管理的多学科介入。对于有吞咽功能障碍的患者,早期、规范地进行吞咽功能训练,选择合适的途径进行营养供给,重视供给成分结构的合理性,保证蛋白质的摄入,是神经康复病房医护人员的工作重点。

有研究发现,气管切开是下呼吸道发生 MDROs 感染的独立危险因素^[14]。气管切开后,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的感染和定植危险性增加^[9]。本研究也证实了这一发现。气管切开患者发生 MDROs 肺部感染的风险较对照组高 5.348 倍。可能原因是气管造口管增加了气流阻力和呼吸功,减少了空气加湿和加热,从而促进了黏膜改变和感染。因此,早期拔管尤为重要。积极的综合康复治疗(肢体活动、体位管理、肺康复等)不仅能增加呼吸肌力量,还可通过增加肺活量、促进峰值咳嗽流量来促进排痰,进一步减少反复的肺部感染^[15]。

近年来,三甲医院的神经康复病房逐步向重症、早期康复拓展,MDROs 感染的防控形势更加复杂、严峻。长时间应用抗菌药物、营养状况差、气管切开是引起 MDROs 感染的独立危险因素。早期积极介入吞咽和肺康复训练,重视营养管理,合理使用抗菌药物可以有效降低 MDROs 患病率。本研究结论对于

指导临床康复诊疗措施有一定指导意义,由于是单中心研究,后续需要开展更大规模的流行病学调查。

参考文献

- [1] 印夏微. 康复科多重耐药菌感染现状分析及预防控制对策[J]. 系统医学, 2021, 6(10): 191-194.
- [2] BOONSTRA M B, SPIJKERMAN D C M, VOOR A F, et al. An outbreak of ST307 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* in a rehabilitation center; an unusual source and route of transmission [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2020, 41(1): 31-36.
- [3] 黄勋, 邓子德, 倪语星. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1): 1-9.
- [4] RODRIGUEZ-VILLODRES A, MARTIN-GANDUL C, PENALVA G, et al. Prevalence and risk factors for multidrug-resistant organisms colonization in long-term care facilities around the world: a review [J]. *Antibiotics*, 2021, 10(6): 680.
- [5] HEUDORF U, FARBER D, MISCHLER D, et al. Multiresistente Erreger in Rehabilitationseinrichtungen im Rhein-Main-Gebiet, Deutschland, 2014 [J]. *Rehabilitation*, 2015, 54(5): 339-345.
- [6] 程晓增, 万大海. 神经外科肺炎患者多重耐药菌感染病原学及危险因素分析[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(6): 604-610.
- [7] HU F, ZHU D, WANG F, et al. Current status and trends of antibacterial resistance in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(Suppl 2): S128-134.
- [8] TACCONELLI E, CARRARA E, SAVOLDI A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): 318-327.
- [9] JIAO Y, QIN Y, LIU J, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study [J]. *Pathog Glob Health*, 2015, 109(2): 68-74.
- [10] ZHU W, YUAN Z, ZHOU H. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020, 9(1): 1-13.
- [11] RENK H, STOLL L, NEUNHOEFFER F, et al. Suspicion of respiratory tract infection with multi-drug-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and risk factors from a Paediatric Intensive Care Unit [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 1-9.
- [12] ALEXANDER M, TURNBAUGH P J. Deconstructing mechanisms of diet-microbiome-immune interactions [J]. *Immunity*, 2020, 53(2): 264-276.
- [13] 庞天义, 满德强, 常群. 老年肺部感染住院患者合并多重耐药菌感染的危险因素探讨及风险 Nomogram 模型的建立 [J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(12): 1-6.
- [14] CHEN G, XU K, SUN F, et al. Risk factors of multidrug-resistant bacteria in lower respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2020, 2020: 7268519.
- [15] ILARIA Z, ROBERTO V, ROBERTO M, et al. Early rehabilitation reduces time to decannulation in patients with severe acquired brain injury: a retrospective study [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 559.
- [16] (收稿日期: 2022-05-29 修回日期: 2023-01-03)
- (上接第 496 页)
- [18] SHEEAN P M, KILKUS J M, LIU D, et al. Incident hyperglycemia, parenteral nutrition administration and adverse outcomes in patients with myeloma admitted for initial auto-SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(8): 1117-1122.
- [19] GONZALES F, BRUNO B, ALARCON FUENTES M, et al. Better early outcome with enteral rather than parenteral nutrition in children undergoing MAC allo-SCT [J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6): 2113-2121.
- (收稿日期: 2022-06-30 修回日期: 2022-11-09)