

文章编号 1006-8147(2023)05-0536-07

论著

# 临床患者碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌感染及死亡危险因素分析

只隽媛,陈倩倩,孔海芳,李静,田彬,胡志东

(天津医科大学总医院医学检验科,天津 300052)

**摘要** 目的:探究临床患者碳青霉烯类耐药肠杆菌目(CRE)细菌感染及感染患者死亡相关危险因素,并对 CRE 感染进行预测分析。方法:回顾性分析 2021 年 4 月—11 月 112 例 CRE 感染患者的临床资料,以同期 112 例碳青霉烯类敏感肠杆菌目细菌(CSE)感染患者作为对照组,分析 CRE 菌株分布特征及耐药性,单因素分析住院患者 CRE 感染的危险因素及感染 CRE 患者死亡的危险因素。通过二元 Logistic 回归分析方法,分析患者 CRE 感染的独立危险因素及感染 CRE 患者死亡的独立危险因素。并将独立危险因素中的连续变量进行受试者工作特征(ROC)曲线分析,以评估该因素预测住院患者感染 CRE 的效能。结果:CRE 感染多见于重症监护病房(ICU),以呼吸道标本为主,肺炎克雷伯菌最常见。单因素分析显示,泌尿系统疾病( $\chi^2=4.074, P<0.05$ )、实体恶性肿瘤( $\chi^2=11.687, P<0.05$ )、气管插管机械辅助通气( $\chi^2=32.749, P<0.05$ )、气管切开( $\chi^2=30.701, P<0.05$ )、留置静脉导管( $\chi^2=14.613, P<0.05$ )、留置动脉导管( $\chi^2=6.298, P<0.05$ )、尿管( $\chi^2=4.464, P<0.05$ )、胃管( $\chi^2=15.076, P<0.05$ )、碳青霉烯类药物暴露史( $\chi^2=39.703, P<0.05$ )、 $\beta$  内酰胺酶抑制剂暴露史( $\chi^2=58.810, P<0.05$ )、非碳青霉烯类药物联合用药( $\chi^2=39.938, P<0.05$ )、三代头孢暴露史( $\chi^2=5.098, P<0.05$ )、入院时急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分( $U=4\ 367.000, P<0.05$ )、APACHE II 评分 $\geq 11$ 分( $\chi^2=4.210, P<0.05$ )、中性粒细胞百分数( $t=12.648, P<0.05$ )、淋巴细胞百分数( $U=4\ 205.000, P<0.05$ )、粒淋比( $U=3\ 241.000, P<0.05$ )、凝血酶原时间( $t=7.802, P<0.05$ )、活化部分凝血活酶时间( $U=3\ 662.000, P<0.05$ )、D-二聚体( $U=2\ 616.000, P<0.05$ )等与住院患者感染 CRE 相关。年龄( $U=625.500, P<0.05$ )、年龄 $\geq 78$ 岁( $\chi^2=17.824, P<0.05$ )、心脑血管疾病( $\chi^2=9.737, P<0.05$ )、留置静脉导管( $\chi^2=5.379, P<0.05$ )、尿素( $U=606.000, P<0.05$ )、肌酐( $U=788.000, P<0.05$ )、尿酸( $U=714.500, P<0.05$ )等因素与 CRE 感染患者死亡相关。多因素分析显示,泌尿系统疾病( $OR=14.222, 95\%CI: 1.474\sim 137.270$ )、留置静脉导管( $OR=8.735, 95\%CI: 1.620\sim 47.083$ )、碳青霉烯类药物暴露史( $OR=11.520, 95\%CI: 2.781\sim 47.716$ )、 $\beta$  内酰胺酶抑制剂暴露史( $OR=5.763, 95\%CI: 1.368\sim 24.280$ )、非碳青霉烯类药物联合用药( $OR=8.705, 95\%CI: 2.114\sim 35.841$ )、中性粒细胞百分数( $OR=1.083, 95\%CI: 1.026\sim 1.142$ )、凝血酶原时间( $OR=1.714, 95\%CI: 1.109\sim 2.648$ )为住院患者感染 CRE 的独立危险因素。年龄 $\geq 78$ 岁( $OR=26.831, 95\%CI: 2.745\sim 262.287$ )和患有心脑血管疾病( $OR=28.427, 95\%CI: 2.379\sim 339.668$ )为 CRE 感染患者死亡的独立危险因素。将感染 CRE 的独立危险因素中的连续变量中性粒细胞百分数、凝血酶原时间进行 ROC 曲线分析,中性粒细胞百分数的曲线下面积(AUC)为 0.645,高于凝血酶原时间的 AUC(0.598),最佳截断值为 69.45,对应敏感性和特异性分别为 75.5%和 52.2%。结论:住院患者感染 CRE 的独立危险因素有:患有泌尿系统疾病、留置静脉导管、碳青霉烯类药物暴露史、 $\beta$  内酰胺酶抑制剂暴露史、非碳青霉烯类药物联合用药、中性粒细胞百分数和凝血酶原时间。CRE 感染患者死亡的独立危险因素有:年龄 $\geq 78$ 岁及患有心脑血管疾病。中性粒细胞百分数对住院患者感染 CRE 有一定的预测价值。

**关键词** 碳青霉烯类耐药肠杆菌目;住院患者;分布特征;危险因素

中图分类号 R446

文献标志码 A

## Analysis of risk factors of carbapenem-resistant Enterobacterales infection and death in clinical patients

ZHI Di-yuan, CHEN Qian-qian, KONG Hai-fang, LI Jing, TIAN Bin, HU Zhi-dong

(Department of Medical Laboratory, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract Objective:** To explore the risk factors of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) infection in clinical patients and death of infected patients, and to analyze the predictive value of CRE infection. **Methods:** A retrospective method was used to select the clinical data of 112 cases with CRE from April to November 2021. And 112 cases with carbapenem-sensitive Enterobacterales (CSE) infection in the same period were taken as the control group. The distribution and drug resistance of CRE strains was analyzed. And the risk factors of CRE infection and death of infected patients were analyzed by univariate analysis. The independent risk factors of CRE infection and death of infected patients were analyzed by binary Logistic regression analysis. The continuous variables among independent risk factors were analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve to evaluate the effectiveness of this factor in predicting CRE infection in hospitalized patients. **Results:** CRE infection was common in intensive care unit (ICU), mainly in respiratory tract specimens, and Kleb-

作者简介 只隽媛(1984-),女,副主任技师,硕士在读,研究方向:临床检验诊断;通信作者:胡志东, E-mail: huzhidong27@163.com。

siella pneumoniae was the most common pathogen. A univariate analysis showed that, urinary system diseases ( $\chi^2=4.074, P<0.05$ ), solid malignancy ( $\chi^2=11.687, P<0.05$ ), endotracheal intubation and mechanical ventilation ( $\chi^2=32.749, P<0.05$ ), tracheotomy ( $\chi^2=30.701, P<0.05$ ), indwelling venous catheter ( $\chi^2=14.613, P<0.05$ ), indwelling arterial catheter ( $\chi^2=6.298, P<0.05$ ), urinary catheter ( $\chi^2=4.464, P<0.05$ ), gastric tube ( $\chi^2=15.076, P<0.05$ ), exposure history of Carbapenem ( $\chi^2=39.703, P<0.05$ ), exposure history of  $\beta$ -lactamase inhibitors ( $\chi^2=58.810, P<0.05$ ), non carbapenem combination therapy ( $\chi^2=39.938, P<0.05$ ), exposure history of third and fourth generation cephalosporins ( $\chi^2=5.098, P<0.05$ ), Acute Physiology and Chronic Health evaluation Scoring System II (APACHE II) at admission ( $U=4\ 367.000, P<0.05$ ), APACHE II  $\geq 11$  ( $\chi^2=4.210, P<0.05$ ), neutrophil percentage ( $t=12.648, P<0.05$ ), lymphocyte percentage ( $U=4\ 205.000, P<0.05$ ), granulocyte to lymphocyte ratio ( $U=3\ 241.000, P<0.05$ ), prothrombin time ( $t=7.802, P<0.05$ ), activated partial thromboplastin time ( $U=3\ 662.000, P<0.05$ ), D-dimer ( $U=2\ 616.000, P<0.05$ ) were related to CRE infection in hospitalized patients. Age ( $U=625.500, P<0.05$ ), age  $\geq 78$  ( $\chi^2=17.824, P<0.05$ ), cardiovascular and cerebrovascular diseases ( $\chi^2=9.737, P<0.05$ ), indwelling venous catheter ( $\chi^2=5.379, P<0.05$ ), urea ( $U=606.000, P<0.05$ ), creatinine ( $U=788.000, P<0.05$ ), uric acid ( $U=714.500, P<0.05$ ) were related to the death of CRE-infected patients. Multivariate analysis showed that urinary system diseases ( $OR=14.222, 95\%CI: 1.474-137.270$ ), indwelling venous catheter ( $OR=8.735, 95\%CI: 1.620-47.083$ ), exposure history of carbapenem ( $OR=1.520, 95\%CI: 2.781-47.716$ ), exposure history of  $\beta$ -lactamase inhibitors ( $OR=5.763, 95\%CI: 1.368-24.280$ ), non carbapenem combination therapy ( $OR=8.705, 95\%CI: 2.114-35.841$ ), neutrophil percentage ( $OR=1.083, 95\%CI: 1.026-1.142$ ), prothrombin time ( $OR=1.714, 95\%CI: 1.109-2.648$ ) were independent risk factors for CRE infection in hospitalized patients. Age  $\geq 78$  ( $OR=26.831, 95\%CI: 2.745-262.287$ ) and cardiovascular and cerebrovascular diseases ( $OR=28.427, 95\%CI: 2.379-339.668$ ) were independent risk factors for death in CRE-infected patients. The ROC curve analysis of the continuous variable neutrophil percentage and prothrombin time among the independent risk factors of CRE infection showed that the area under the curve (AUC) of neutrophil percentage was 0.645, higher than the AUC of prothrombin time (0.598). The optimal cut-off value was 69.45, and the corresponding sensitivity and specificity were 75.5% and 52.2%, respectively. **Conclusion:** Independent risk factors of CRE infection in hospitalized patients include urinary system disease, indwelling venous catheter, carbapenem drug exposure history, exposure history of  $\beta$ -lactamase inhibitors, non carbapenem combination therapy, neutrophil percentage and prothrombin time. The independent risk factors for death of infected patients with CRE are age  $\geq 78$  and suffering from cardiovascular and cerebrovascular diseases. Neutrophil percentage has a certain predictive value for the infection of CRE in hospitalized patients.

**Key words** carbapenem-resistant Enterobacterales; inpatients; distribution characteristics; risk factors

目前,细菌耐药已成为全球公共卫生领域的重大挑战,其中碳青霉烯类耐药肠杆菌目(carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE)细菌引起的感染形势最为严峻<sup>[1-2]</sup>。碳青霉烯类药物是治疗多重耐药革兰阴性杆菌所致感染最有效的抗菌药物之一,随着该类药物的广泛使用,CRE菌株的检出率呈逐年上升趋势。中国CHINET细菌耐药监测网显示,肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率从2005年的3.0%和2.9%上升到2021年的23.1%和24.4%<sup>[1]</sup>。通常CRE菌株还携带对其他抗菌药物耐药的基因,使其呈现广泛耐药甚至全耐药,令临床抗感染治疗面临无药可用的困境。相比于碳青霉烯类敏感的肠杆菌目(carbapenem sensitive Enterobacterales, CSE)细菌,CRE感染会导致更长的住院时间、更高的治疗难度及病死率<sup>[3-5]</sup>。从感染源头寻找感染的危险因素是限制CRE传播的主要手段,从源头采取积极防范和预防措施可大概率控制感染的发生,减少患者负担。本研究通过病例对照研究方法来探讨住院患者CRE感染的临床分布特征和危险因素及感染CRE患者死亡的危险因素,并通过对连续变量的分

析,达到预测CRE感染的目的,为医院内感染的防控提供依据。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 本研究采用1:1设计病例-对照回顾性研究,通过医学信息系统收集2021年4月—11月感染CRE住院患者的临床资料112例,随机选取同时期确诊为CSE感染住院患者112例。CRE患者纳入标准:(1)同一患者选用首次培养阳性的菌株。(2)CRE定义:满足以下任意1个条件:①对亚胺培南、美罗培南、厄他培南或多利培南任何一种碳青霉烯类抗生素耐药者。对于天然对亚胺培南敏感性降低的细菌(如摩根菌属、变形杆菌属和普罗威登菌属等),需参考除亚胺培南外的其他碳青霉烯类抗生素的药敏结果。②产生碳青霉烯酶<sup>[1]</sup>。药敏试验参照2021年美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)-M100判定标准对亚胺培南、美罗培南或厄他培南一种或多种耐药。(3)临床资料完整者。排除标准:(1)同一患者重复送检菌株。(2)临床资料、数据不完整者。(3)非院内感染者。

1.2 仪器与试剂 采用法国梅里埃 MALDI-TOF MS 质谱仪进行菌种鉴定,采用 VITEK-2 COMPACT 全自动微生物鉴定分析仪及其配套药敏卡进行药敏试验。结果判断依据 CLSI 2021 年 M100 推荐标准<sup>[6]</sup>,采用头孢哌酮的折点判读头孢哌酮/舒巴坦药敏结果。黏菌素折点采用 EUCAST 推荐标准。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC700603 及铜绿假单胞菌 ATCC27853,以上均购自国家卫生健康委临床检验中心。

1.3 资料收集 查阅相关文献后<sup>[7-11]</sup>搜集入选患者的临床资料,包括年龄、性别、住院科室、标本类型、菌名;基础疾病(高血糖、心脑血管疾病、消化系统疾病、泌尿系统疾病、呼吸系统疾病、实体恶性肿瘤、血液系统疾病);感染前住院时间(指首次检出 CRE/CSE 的住院时间);侵袭性操作(气管插管机械辅助通气、气管切开、留置静脉导管、留置动脉导管、留置尿管、留置胃管、留置引流管);药物暴露史(碳青霉烯类药物暴露史、 $\beta$  内酰胺酶抑制剂暴露史、非碳青霉烯类药物联合用药史、三四代头孢类药物暴露史);入院时急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II 评分);实验室检查(中性粒细胞百分数、淋巴细胞百分数、粒细胞与淋巴细胞比值(粒淋比, NLR)、血小板、尿素、肌酐、尿酸、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、D-二聚体等 35 项)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS23.0 统计软件进行统计分析,连续变量采用  $K-S$  检验,正态计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,非正态计量资料采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料采用例数(百分比)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。多因素分析采用二元 Logistic 回归分析,计算危险因素的优势比(OR)和 95% 置信区间(CI)。将独立危险因素中的连续变量进行受试者工作特征(ROC)曲线分析,计算 ROC 曲线下面积(AUC),采用 Youden 指数找出最佳截断值,并计算敏感性、特异性等指标。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CRE 患者资料临床分布特征

2.1.1 科室分布 在 112 株 CRE 标本中,各科重症监护病房(ICU)52 例(46.43%),神经外科和急诊科各 10 例(8.93%),血液内科、普外科和康复科各 9 例(8.04%),神经内科、老年医学科各 4 例(3.57%),呼吸内科 2 例(1.79%),消化内科、心血管外科、感染科各 1 例(0.89%)。

2.1.2 标本来源 在 112 株 CRE 标本中,呼吸道来

源标本 77 例(68.75%),其中痰标本 72 例(64.29%),肺泡灌洗液 5 例(4.46%);泌尿道标本 15 例(13.39%);引流液标本 8 例(7.14%);血液标本 7 例(6.25%);伤口分泌物 2 例(1.79%);肛周拭子 1 例(0.89%)。

2.1.3 菌株构成 在 112 株 CRE 标本中,肺炎克雷伯菌 83 株(74.11%),大肠埃希菌 13 株(11.61%),阴沟肠杆菌 8 株(7.14%),弗氏柠檬酸杆菌 4 株(3.57%),产酸克雷伯菌、产气肠杆菌和无丙二酸柠檬酸杆菌各 1 株(0.89%)。

2.1.4 CRE 菌株的药物敏感性分布 在 112 株 CRE 菌株中,对头孢呋辛酯、阿莫西林/克拉维酸、头孢西丁、头孢曲松、替卡西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦、头孢呋辛钠的耐药率均为 100%。其余药物敏感性结果见表 1。

表 1 112 株 CRE 菌株的药物敏感性分析

Tab 1 Drug sensitivity analysis of 112 CRE strains

药物	敏感		中介		耐药	
	株数	敏感率 (%)	株数	中介率 (%)	株数	耐药率 (%)
阿米卡星	57	50.9	2	1.8	53	47.3
妥布霉素	28	25.0	9	8.0	73	65.2
头孢吡肟	5	4.5	0	0	107	95.5
头孢哌酮/舒巴坦	1	0.9	1	0.9	110	98.2
头孢他啶	2	1.8	0	0	110	98.2
黏菌素	109	97.3	0	0	3	2.7
氨基糖苷	8	7.1	0	0	104	92.9
环丙沙星	9	8.0	3	2.7	100	89.3
多西环素	36	32.1	10	8.9	66	58.9
米诺环素	30	26.8	21	18.8	61	54.5
替加环素	72	64.3	25	22.3	15	13.4
厄他培南	1	0.9	3	2.7	108	96.4
美罗培南	6	5.4	0	0	106	94.6
亚胺培南	4	3.6	2	1.8	106	94.6
复方新诺明	47	42.0	0	0	65	58.0
左氧氟沙星	7	6.3	8	7.1	97	86.6

注:CRE:耐碳青霉烯类肠杆菌目

2.2 住院患者 CRE 感染单因素分析 单因素分析结果显示,泌尿系统疾病、实体恶性肿瘤、气管插管机械辅助通气、气管切开、留置静脉导管、留置动脉导管、尿管、胃管、碳青霉烯类药物暴露史、 $\beta$  内酰胺酶抑制剂暴露史、非碳青霉烯类药物联合用药、三四代头孢暴露史、入院时 APACHE II 评分、APACHE II 评分  $\geq 11$  分、中性粒细胞百分数、淋巴细胞百分数、粒淋比、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、D-二聚体等 20 项因素均与住院患者感染 CRE 相关。预后结局与 CRE 感染亦高度相关,见表 2。



表2 住院患者 CRE 感染单因素分析[ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]Tab 2 Univariate analysis of CRE infection in hospitalized patients[ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

因素	CSE 组( $n=112$ )	CRE 组( $n=112$ )	$\chi^2/t/U$	$P$
性别				
男	78(69.64)	78(69.64)	0.083	0.773
女	34(30.36)	21(18.75)		
年龄(岁)	66.79 $\pm$ 16.24	68.73 $\pm$ 15.61	0.836	0.361
感染前住院时间(d)	20.00(11.00,48.00)	20.50(8.50,50.75)	6 007.500	0.585
结局			16.973	0.000
死亡	4(3.57)	26(23.21)		
存活	10(8.93)	86(76.79)		
高血糖	38(33.93)	36(32.14)	0.081	0.776
心脑血管疾病	67(59.82)	64(57.14)	0.165	0.684
消化系统疾病	14(12.50)	10(8.93)	0.747	0.388
泌尿系统疾病	4(3.57)	13(11.61)	4.074	0.044
呼吸系统疾病	8(7.14)	5(4.46)	0.735	0.391
实体恶性肿瘤	9(8.04)	28(25.00)	11.687	0.001
血液系统疾病	14(12.50)	6(5.36)	3.514	0.061
侵袭性操作				
气管插管机械辅助通气	16(14.29)	56(50.00)	32.749	0.000
气管切开	0(0.00)	27(24.11)	30.701	0.000
留置静脉导管	24(21.43)	51(45.54)	14.613	0.000
留置动脉导管	20(17.86)	36(32.14)	6.298	0.012
留置尿管	36(32.14)	51(45.54)	4.464	0.035
留置胃管	18(16.07)	44(39.29)	15.076	0.000
留置引流管	12(10.71)	8(7.14)	0.878	0.349
药物暴露				
碳青霉烯类药物	28(25.00)	75(66.96)	39.703	0.000
$\beta$ 内酰胺酶抑制剂	34(30.36)	91(81.25)	58.810	0.000
非碳青霉烯类联合用药	20(17.86)	66(58.93)	39.938	0.000
三四代头孢	30(26.79)	46(41.07)	5.098	0.024
入院指标				
APACHE II 评分	12.50(9.00~15.00)	14.00(11.00~21.00)	4 367.000	0.000
APACHE II 评分 $\geq$ 11 分	72(64.29)	86(76.79)	4.210	0.040
中性粒细胞(%)	68.27 $\pm$ 17.14	76.40 $\pm$ 16.93	12.648	0.000
淋巴细胞(%)	39.30(33.98,61.95)	11.50(6.20,19.90)	4 205.000	0.000
粒淋比	11.50(6.20,19.90)	6.86(3.61,13.70)	3 241.000	0.000
血小板	198.50(138.50,272.75)	181.50(134.50,269.50)	5 983.000	0.551
尿素	6.40(4.60,8.30)	6.70(4.80,11.70)	4 788.000	0.126
肌酐	70.00(48.00,98.00)	70.50(48.50,103.75)	5 799.000	0.762
尿酸	331.00(230.00,431.00)	293.00(199.00,422.50)	4 694.000	0.125
凝血酶原时间	12.00 $\pm$ 1.30	12.97 $\pm$ 3.08	7.802	0.006
活化部分凝血活酶时间	29.30(27.60,30.300)	30.20(27.30,32.20)	3 662.000	0.043
D-二聚体	1 658.84(601.00,2 380.00)	2 973.18(769.00,4 689.75)	2 616.000	0.047

注:CSE:碳青霉烯类敏感肠杆菌目细菌;CRE:耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌;APACHE II 评分:急性生理学及慢性健康状况评分系统

2.3 住院患者 CRE 感染多因素分析 将单因素分析中具有统计学差异的因素进行单因素 Logistic 回归分析,将其中  $P<0.05$ ,  $OR>1$  的因素进行多因素 Logistic 回归分析,见表 3。结果显示,泌尿系统疾病、留置

静脉导管、碳青霉烯类药物暴露史、 $\beta$  内酰胺酶抑制剂暴露史、非碳青霉烯类药物联合用药、中性粒细胞百分数、凝血酶原时间为住院患者感染 CRE 的独立危险因素。

表 3 住院患者 CRE 感染多因素 Logistic 回归分析

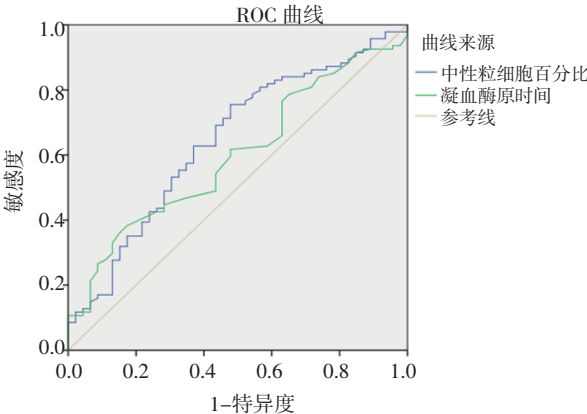
Tab 3 Multivariate Logistic regression of the CRE infection in hospitalized patients

因素	$\beta$	SE	Wald( $\chi^2$ )	P	OR	95%CI
泌尿系统疾病	2.655	1.157	5.267	0.022	14.222	1.474~137.270
留置静脉导管	2.167	0.860	6.358	0.012	8.735	1.620~47.083
CA 类药物暴露史	2.444	0.725	11.362	0.001	11.520	2.781~47.716
$\beta$ 内酰胺酶抑制剂	1.751	0.734	5.697	0.017	5.763	1.368~24.280
非 CA 类药物联合用药	2.164	0.722	8.981	0.003	8.705	2.114~35.841
中性粒细胞百分数	0.079	0.027	8.476	0.004	1.083	1.026~1.142
凝血酶原时间	0.539	0.222	5.895	0.015	1.714	1.109~2.648

2.4 独立危险因素对 CRE 感染的预测价值 将住院患者感染 CRE 的独立危险因素中的中性粒细胞百分数、凝血酶原时间进行 ROC 曲线分析,见图 1,表 4。由结果可见,中性粒细胞百分数的 AUC 为 0.645,高于凝血酶原时间的 AUC(0.598)。当中性粒细胞百分数截断值为 69.45 时,其预测住院患者感染 CRE 的敏感性为 75.5%,特异性为 52.2%。

2.5 住院患者感染 CRE 死亡危险因素单因素分析 112 例 CRE 感染患者中,死亡 26 例,病死率为 23.21%。单因素分析显示,年龄、年龄 $\geq 78$  岁、心脑血管疾病、留置静脉导管、尿素、肌酐、尿酸等因素与 CRE 感染患者死亡相关,见表 5。

2.6 住院患者感染 CRE 死亡危险因素多因素分析 将死亡危险单因素分析中具有统计学差异的



注:ROC:受试者工作特征

图 1 中性粒细胞百分数、凝血酶原时间的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve of neutrophil percentage and prothrombin time

表 4 中性粒细胞百分数、凝血酶原时间预测住院患者感染 CRE 的 ROC 曲线分析

Tab 4 ROC curve analysis of neutrophil percentage and prothrombin time in predicting CRE infection in hospitalized patients

指标	AUC	最佳截断值	敏感度	特异度	95%CI
中性粒细胞百分数	0.645	69.45	75.5	52.2	0.565~0.724
凝血酶原时间	0.598	12.65	38.3	82.6	0.517~0.680

因素进行单因素 Logistic 回归分析,其中  $P<0.05$ ,  $OR>1$  的因素进行多因素 Logistic 回归分析,见表 6。结果显示,年龄 $\geq 78$  岁和患有心脑血管疾病为 CRE 感染患者死亡的独立危险因素。

表 5 CRE 感染患者死亡单因素分析[ $n(\%)$ , $\bar{x}\pm s$ , $M(P_{25},P_{75})$ ]

Tab 5 Univariate analysis of death in patients with CRE infection[ $n(\%)$ , $\bar{x}\pm s$ , $M(P_{25},P_{75})$ ]

因素	存活组( $n=86$ )	死亡组( $n=26$ )	$\chi^2$ /t/U	P
性别 男	58(67.44)	20(76.92)	0.849	0.468
女	28(32.56)	6(23.08)		
年龄(岁)	70.00(58.75,75.00)	79.50(66.00,87.5)	625.500	0.023
年龄 $\geq 78$ 岁	12(13.95)	14(53.85)	17.824	0.000
感染前住院时间(d)	25.00(14.00,53.75)	21.00(11.00,89.00)	878.000	0.784
高血糖	24(27.91)	12(46.15)	3.048	0.081
心脑血管疾病	47(54.65)	23(88.46)	9.737	0.002
消化系统疾病	7(8.14)	3(11.54)	0.284	0.594
泌尿系统疾病	8(9.30)	5(19.23)	1.918	0.166
呼吸系统疾病	3(3.49)	2(7.69)	0.827	0.363
实体恶性肿瘤	7(8.14)	2(7.69)	0.005	0.941
血液系统疾病	4(4.65)	2(7.69)	0.364	0.546
侵袭性操作				
气管插管机械辅助通气	42(48.84)	14(53.85)	0.200	0.654
气管切开	22(25.58)	5(19.23)	0.440	0.507
留置静脉导管	34(39.53)	17(65.38)	5.379	0.020
留置动脉导管	26(30.23)	10(38.46)	0.563	0.453
留置尿管	37(43.02)	14(53.85)	0.853	0.356
留置胃管	36(41.86)	8(30.77)	1.030	0.310
留置引流管	6(6.98)	2(7.69)	0.015	0.901

续表 5

因素	存活组( <i>n</i> =86)	死亡组( <i>n</i> =26)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
药物暴露				
碳青霉烯类药物	54(62.79)	21(80.77)	2.917	0.088
$\beta$ 内酰胺酶抑制剂	73(84.88)	18(69.23)	3.211	0.073
非碳青霉烯类联合用药	51(59.30)	15(57.69)	0.021	0.884
三四代头孢	25(29.07)	5(19.23)	0.985	0.321
入院指标				
APACHE II 评分	14.00(10.50, 19.50)	15.00(13.00, 23.00)	871.500	0.103
中性粒细胞(%)	74.41±15.92	76.35±20.27	0.000	0.985
淋巴细胞(%)	11.75(6.76, 20.15)	9.45(5.28, 18.63)	1 010.500	0.459
粒淋比	6.50(3.52, 13.32)	8.06(3.93, 16.67)	1 021.000	0.504
血小板	180.50(137.50, 274.00)	192.00(114.00, 262.75)	1 059.500	0.687
尿素	6.25(4.70, 9.43)	10.30(6.05, 22.05)	606.000	0.002
肌酐	63.50(46.25, 89.75)	79.00(56.00, 205.75)	788.000	0.032
尿酸	266.00(196.25, 404.25)	372.00(272.50, 466.50)	714.500	0.032
凝血酶原时间	13.01±3.25	12.85±2.61	0.050	0.823
活化部分凝血活酶时间	31.08±12.99	32.64±6.73	0.325	0.570
D 二聚体	1 449.00(688.00, 4945.50)	1 856.50(925.00, 4614.00)	640.00	0.428

注: CSE: 碳青霉烯类敏感肠杆菌目; CRE: 耐碳青霉烯类肠杆菌目; APACHE II 评分: 急性生理学及慢性健康状况评分系统

表 6 CRE 感染患者死亡多因素 Logistic 回归分析

Tab 6 Multivariate Logistic regression analysis of death in patients with CRE infection

因素	$\beta$	SE	Wald( $\chi^2$ )	<i>P</i>	OR	95%CI
年龄≥78 岁	3.290	1.163	7.998	0.005	26.831	2.745~262.287
心脑血管疾病	3.347	1.266	6.995	0.008	28.427	2.379~339.668

### 3 讨论

本研究中住院患者 CRE 感染的好发部位以呼吸道为主,其次依次为泌尿、腹腔和血流。感染科室以 ICU、神经外科和血液内科为主。肺炎克雷伯菌在标本菌株构成中占比最大。CRE 菌株对碳青霉烯类药物以外的临床常用抗生素普遍耐药率高,这些均与国内相关报道一致<sup>[12-14]</sup>。

肠杆菌目细菌是人体肠道中的主要定植菌,可引起身体多部位的感染<sup>[15-17]</sup>,在抗菌药物的选择压力下,极易产生 CRE 菌株<sup>[18]</sup>。在本研究中,通过单因素分析发现碳青霉烯类药物暴露史、 $\beta$  内酰胺酶抑制剂暴露史、非碳青霉烯类药物联合用药、三四代头孢暴露史均与住院患者感染 CRE 相关。这与国内外的相关研究均一致<sup>[9,19-20]</sup>。但张昭勇等<sup>[17]</sup>研究表明,联合使用抗生素并非 CRE 感染的危险因素。

医院内各种病原微生物较多,机体对致病菌的易感性与其防御功能相关。高龄患者本身基础疾病多,加之各种侵袭性操作破坏了患者完整的黏膜屏障,机体内部与外界相通,增加了 CRE 感染风险。在本研究中,气管插管机械辅助通气、气管切开、留置动/静脉导管、留置尿管、留置胃管等因素均为 CRE

感染的危险因素,且留置静脉导管是其独立危险因素。然而性别、年龄与 CRE 感染不相关,此结论与国内其他研究并不相符<sup>[8-9]</sup>。此外,患者结局与感染 CRE 高度相关。

本次研究还纳入了 APACHE II 评分、中性粒细胞百分数、淋巴细胞百分数、粒淋比、血小板、尿素、肌酐、尿酸、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、D-二聚体等计量资料,旨在分析危险因素的同时,通过数值变化达到预测 CRE 感染的目的。分析发现,中性粒细胞百分数截断值为 69.45 时,预测住院患者感染 CRE 的敏感性为 75.5%,特异性为 52.2%,为预测住院患者感染 CRE 提供了一条新的途径。在 CRE 感染的患者体内,各种原因导致的中性粒细胞数量的增加和淋巴细胞数量的减少,使中性粒细胞百分数升高,本研究结果显示,当住院患者中性粒细胞百分数>69.45 时,可能更易感染 CRE。另外凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、D-二聚体均与 CRE 感染相关,可能是因为感染 CRE 的住院患者多为危重症患者,因用药或疾病原因存在凝血功能紊乱或障碍等情况。

本研究中,年龄≥78 岁、患有心脑血管疾病、留置静脉导管、尿素、肌酐、尿酸等因素是 CRE 感染患者死亡的危险因素,且年龄≥78 岁、患有心脑血管疾病为其独立危险因素。随着年龄的增长,患者抗病能力不断减弱,CRE 感染患者始终处于应急状态,蛋白质消耗增大最终转变成尿素,加之长期用药造成 CRE 患者肾功能损伤。

心脑血管疾病泛指由于高血脂症、动脉粥样硬化、高血压等所导致的心脏、大脑及全身组织发生的缺血性或出血性疾病,具有高患病率、高致残率和高死亡率的特点<sup>[21]</sup>。该疾病在我国疾病死亡原因中位居第1位,也是成年人致残的首要原因<sup>[22]</sup>。患有心脑血管疾病是CRE感染患者死亡的独立危险因素,其原因可能是患者机体因疾病本身所导致的免疫系统衰退,对病原微生物的抵抗力减弱和疾病本身所具有的较高病死率<sup>[23]</sup>。

鉴于上述分析,高龄患者一旦发生感染,治疗困难、预后较差,并发症多、死亡率高,应尽可能避免CRE感染。对于合并以上危险因素的患者,临床应慎重选择治疗方案,减少侵袭性操作、采取严格的抗菌药物使用管理、减少肾脏损害。加强CRE的监测和控制,尽可能采取CRE主动筛查,如直肠拭子、肛周拭子和粪便筛查等,对于筛查阳性者,应采取接触隔离措施、提高手卫生依从性、增加环境消毒频次等院感防控举措,遏制CRE的院内传播流行。

#### 参考文献:

- [1] 喻华,徐雪松,李敏,等. 肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识(第二版)[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(4): 463-474.
- [2] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2021年CHINET中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521-530.
- [3] 陈慧君,朱齐兵,叶丽君,等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的分布及耐药性分析[J]. 中国医药, 2020, 15(6): 953-956.
- [4] LUTGRING J D. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: an emerging bacterial threat[J]. Semin Diagn Pathol, 2019, 36(3): 182-186.
- [5] 于佳,张静,李莉珊,等. ICU患者耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染特征及危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2022(21): 3215-3219.
- [6] CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. M100-S31. Wayne, PA: CLSI, 2021: 40.
- [7] 罗锋,胡龙华,蒋满香,等. 某医院ICU患者耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染的危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(12): 1780-1783.
- [8] 杨慧,郑国军,陈敏,等. 某院2016—2021年耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌感染危险因素分析[J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(12): 156-162.
- [9] 闫力煜,黎毅敏. 重症监护病房中耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染相关危险因素的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(7): 89-94.
- [10] VANLOON K, VOORIN 'THOLT A F, VOSM C. A systematic review and meta-analyses of the clinical epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 62(1): e01730-17.
- [11] PREDIC M, DELANO J P, TREMBLAY E, et al. Evaluation of patient risk factors for infection with carbapenem-resistant enterobacteriaceae[J]. Am J Infect Control, 2020, 48(9): 1028-1031.
- [12] 曹洋,刘坤,杨雪松,等. 某三级综合医院住院患者耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌分布特征[J]. 中国消毒学杂志, 2019, 36(6): 414-418, 421.
- [13] 李进,黎敏,刘雯瑜,等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的耐药特征及基因分型[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(24): 3681-3684.
- [14] 程巧巧,徐元宏,汪波. 合肥某院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药基因及毒力因子分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(22): 3373-3377, 3382.
- [15] 车辉娟,康梅. 医院获得性耐碳青霉烯类肠杆菌科下呼吸道感染临床特征及危险因素分析[J]. 四川医学, 2019, 40(11): 1114-1118.
- [16] 李晨,苏海滨,刘晓燕,等. 肝硬化合并医院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌血流感染患者临床特点及预后的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(12): 1560-1564.
- [17] 张昭勇,高波,李显东,等. VAP患者CRE医院感染分子流行病学特征及影响因素[J]. 山东医药, 2019, 59(25): 31-35.
- [18] MARIAPPAN S, SEKAR U, KAMALANATHAN A. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes[J]. Int J Appl Basic Med Res, 2017, 7(1): 32-39.
- [19] ULGERTOPRAK N, AKGUL O, BILGIN H, et al. Frequency and associated factors for carbapenem-non-susceptible bacteroides fragilis group bacteria colonization in hospitalized patients: case control study in a university hospital in Turkey[J]. Indian J Med Microbiol, 2021, 39(4): 518-522.
- [20] 李鹏,李轶,张付华,等. 耐碳青霉烯类肠杆菌医院感染风险分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(11): 2417-2419.
- [21] 王冬菊. 心脑血管疾病流行概况及主要影响因素[J]. 预防医学论坛, 2016, 22(1): 71-75.
- [22] 《中国脑卒中防治报告2019》编写组.《中国脑卒中防治报告2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272-281.
- [23] 李宁,陈小会,周晖,等. 血液系统恶性肿瘤与实体肿瘤患者碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌定植分布特点及主动筛查评价[J]. 浙江医学, 2022, 44(7): 729-732.

(2023-01-11 收稿)