

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.06.013

# 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染风险预测模型的构建

熊琴<sup>1,2</sup>, 王震宇<sup>1△</sup>, 宋涛<sup>2</sup>1. 武汉科技大学医学院公共卫生与预防, 湖北武汉 430065; 2. 湖北省襄阳市  
第一人民医院检验科, 湖北襄阳 441000

**摘要:**目的 探讨耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)感染的危险因素及应用 Rstudio 统计学软件建立列线图预测模型, 并进行验证。**方法** 回顾性分析 2021 年 1 月至 2022 年 4 月入住襄阳市第一人民医院发生肺炎克雷伯菌感染的 494 例患者的临床资料, 在二元 Logistic 回归分析的基础上建立风险预测模型, 并通过 Rstudio 统计软件建立列线图模型, 采用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线、临床决策曲线评价模型并通过验证组验证模型。**结果** 抗菌药物使用时间 $\geq 4$  d、机械通气 $\geq 96$  h、住院时间 $> 30$  d、入院时已经存在肺部感染以及碳青霉烯类药物的使用均是住院患者发生 CRKP 感染的独立危险因素( $P < 0.05$ )。CRKP 风险评估模型在建模组和验证组数据中 ROC 曲线的曲线下面积(AUC)分别为 0.775(95%CI: 0.720~0.830)和 0.766(95%CI: 0.710~0.822)。校准曲线显示该模型具有较好的校准度。临床决策曲线显示该模型有较好的临床效用。**结论** 基于上述 5 个危险因素构建的风险预测模型能较为准确地预测住院患者 CRKP 感染风险, 可对 CRKP 感染高危人群进行有效识别。

**关键词:**肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯类耐药; 危险因素; 预测模型; 列线图

中图法分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)06-0771-05

## Construction of risk prediction model for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection

XIONG Qin<sup>1,2</sup>, WANG Zhenyu<sup>1△</sup>, SONG Tao<sup>2</sup>

1. Public Health and Prevention, School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430065, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xiangyang Municipal First People's Hospital, Xiangyang, Hubei 441000, China

**Abstract: Objective** To explore the risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*(CRKP) infection, and to construct a nomogram prediction model with the Rstudio statistical software and conduct the verification. **Methods** The clinical data of 494 inpatients with *Klebsiella pneumoniae* infection treated in Xiangyang Municipal First People's Hospital from January 2021 to April 2022 were retrospectively analyzed. The nomogram predictive model was built by the Rstudio statistical software on the basis of binary Logistic regression analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve and clinical decision curve were adopted to evaluate the model and the model was verified by the validation group. **Results** The antimicrobial drugs use time  $\geq 4$  d, mechanical ventilation  $\geq 96$  h, hospitalization  $> 30$  d, lung infection existence at admission and carbapenem drugs use were the independent risk factors for CRKP infection occurrence. The area under the curve (AUC) of ROC curve of the risk assessment model in the data of the model construction group and validation group were 0.775 (95%CI: 0.720-0.830) and 0.766 (95%CI: 0.710-0.822) respectively. The calibration curve showed that the model has a better calibration degree and the clinical decision curve showed the good clinical utility of the model. **Conclusion** The risk prediction model constructed based on the above mentioned five risk factors could accurately predict the risk of CRKP in the inpatients and could effectively identify the people with high risk of CRKP infection.

**Key words:** *Klebsiella pneumoniae*; carbapenem-resistant; risk factor; predictive model; nomogram

碳青霉烯类抗菌药物对绝大多数  $\beta$ -内酰胺酶的稳定性好、抗菌活性也较强, 常作为肠杆菌科细菌感染治疗的特效药物<sup>[1]</sup>。耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)是指对亚胺培南、美罗培南等碳青霉烯类抗

菌药物中的任意一种耐药的革兰阴性杆菌, 可引起医院内感染。2014—2019 年全国细菌耐药监测网(CHINET)显示 CRKP 检出率持续上升, 从 2014 年的 6.4% 上升至 2019 年的 10.9%<sup>[2]</sup>。有研究报道

CRKP感染后30 d内病死率高达24.5%<sup>[3]</sup>,而导致CRKP感染的因素众多,但目前研究多基于众多风险指标的单因素或多因素分析,尚未对模型进行有效的验证与临床效用评价。本研究通过回顾性分析CRKP患者感染的相关危险因素,建立CRKP感染预测列线图模型,并对该模型进行校准度及临床效用评价,帮助临床识别高危患者,提供精准的抗菌药物治疗方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2021年1月至2022年4月襄阳市第一人民医院住院患者临床送检标本中分离出的非重复的494株肺炎克雷伯菌。纳入标准:(1)患者年龄 $\geq 18$ 岁;(2)检出肺炎克雷伯菌;(3)患者首次培养阳性的分离菌株纳入本次研究;(4)住院时间 $\geq 48$  h且 $\leq 90$  d。排除标准:(1)临床资料不全;(2)入院48 h以内感染者。研究期间符合纳入标准,且发生肺炎克雷伯菌感染( $>1$ 次)的患者,取其第一次感染结果进行分析。

将2021年1—12月肺炎克雷伯菌感染的372例患者作为建模组,2022年1—4月肺炎克雷伯菌感染的122例患者作为验证组。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细菌鉴定与药敏试验

按《临床微生物标本和送检指南》<sup>[4]</sup>规范采集、运送标本,并于标本采集后2 h内送至实验室。细菌的分离与培养参照第4版《全国临床检验操作规程》<sup>[5]</sup>。细菌鉴定采用质谱仪(德国布鲁克公司)进行鉴定,药敏试验使用BD Phoenix M50全自动微生物鉴定及药敏分析仪,药敏结果参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)文件2021年标准进行判定<sup>[6]</sup>,药敏试验折点厄他培南最低抑菌浓度(MIC)  $\geq 2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或亚胺培南 MIC  $\geq 4$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,美罗培南 MIC  $\geq 4$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,满足任意一项则判定为CRKP。根据检出的病原菌是否对碳青霉烯类抗菌药物耐药,分为CRKP组和碳青霉烯类敏感肺炎克雷伯菌(CSKP)组。质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC25923、粪肠球菌 ATCC29212,均购自国家卫生健康委员会临床检验中心。

#### 1.2.2 临床资料的收集

临床相关信息及检验指标的采集均从襄阳市第一人民医院电子病历系统中收集,包括患者性别、年龄、入住科室、标本类型、住院时间、基础疾病、侵入性操作、抗菌药物使用种类、抗菌药物使用时间、意识、血清总蛋白和清蛋白相关检测指标。低蛋白血症是指血浆总蛋白和血浆清蛋白的减少,判断标准是血清总蛋白 $<60$  g/L或者清蛋白 $<35$  g/L。

#### 1.2.3 模型构建及验证

对建模组数据先进行单因素分析,将差异有统计学意义的变量纳入二分类 Logistic 回归分析,采用 Back-Wald 法筛选变量,建立回

归方程。利用构建的风险预测模型对建模组和验证组生成预测概率,以患者是否发生CRKP感染为状态变量,以患者的预测概率为检验变量,采用受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)评价模型的区分能力。在验证组中,将预测概率与实际感染状况进行比较,绘制ROC曲线。采用 Hosmer-Lemeshow 检验评价模型的校准能力。应用 Rstudio 统计学软件绘制校准曲线及临床决策曲线评价模型的校准度及临床效用,并绘制列线图呈现模型。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验;计数资料以频数和率表示,比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 确切概率法检验;检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。模型构建:采用二分类 Logistic 回归分析构建感染风险预测模型。模型评价:采用 ROC 曲线的 AUC 评价模型的区分度,  $\text{AUC}>0.70$  提示模型区分度较好。采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型的校准能力,  $P>0.05$  提示模型符合程度较好,采用校准曲线可视化 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果。基于自变量的回归系数,应用 Rstudio 统计软件呈现列线图预测模型。绘制临床决策曲线评价模型的临床效用。

## 2 结果

### 2.1 基础数据

#### 2.1.1 CRKP 检出情况

建模组中CRKP感染84例,感染率为22.58%;验证组中CRKP感染30例,感染率为24.60%。

#### 2.1.2 CRKP 临床分布

在检出的114株CRKP中,神经内科检出的CRKP占比最高[58.77%(67/114)],其次为重症监护室[20.18%(23/114)]、神经外科[15.79%(18/114)]、肾病内科[2.63%(3/114)]、心血管内科[1.75%(2/114)]、泌尿外科[0.88%(1/114)]检出的CRKP所占比例较低。在检出的114株CRKP中,痰液和支气管肺泡灌洗液检出的CRKP占比最高[78.95%(90/114)],其次是尿液[8.77%(10/114)]、血液[7.02%(8/114)]、引流液[2.63%(3/114)]、分泌物[1.75%(2/114)]、胸腔积液、腹水检出的CRKP占比最低[0.88%(1/114)]。

### 2.2 危险因素分析

#### 2.2.1 单因素分析

结果显示,住院时间 $>30$  d、肺部感染、中心静脉置管、气管插管/切开、机械通气 $\geq 96$  h、抗菌药物使用种类与时间、碳青霉烯类药物使用及有低蛋白血症的比例在CRKP组与CSKP组患者间差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

#### 2.2.2 多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中差异有统计学意义的9个变量(住院时间 $>30$  d、入院时已存在肺部感染、机械通气 $\geq 96$  h、抗菌药物使用时间 $\geq 4$  d、碳青霉烯类药物的使用、气管插管/切开、抗菌药物使用种类 $\geq 3$ 种、低蛋白血症、中心静脉置管)

进行赋值(均以是=1,否=0),以是否发生 CRKP 感染为因变量,纳入二分类 Logistic 回归分析,采用 Back-Wald 法逐步筛选变量,最终进入模型的变量有 5 个,住院时间>30 d、入院时已存在肺部感染、机械通气≥96 h、抗菌药物使用时间≥4 d 以及碳青霉烯类药物的使用均是住院患者发生 CRKP 感染的独立危险因素( $P<0.05$ )。CRKP 下呼吸道医院感染患者风险预测模型:  $\text{Logit}(P) = -4.398 + 0.651X_1 + 0.631X_2 + 0.939X_3 + 1.947X_4 + 0.718X_5$ ,  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$  分别表示住院时间>30 d、入院时已存在肺部感染、机械通气≥96 h、抗菌药物使用时间≥4 d、碳青霉烯类药物使用。见表 2。

表 1 建模组 CRKP 医院感染单因素分析(n)

因素	CRKP 组 (n=84)	CSKP 组 (n=288)	$\chi^2$	P
性别			0.195	0.658
男	63	209		
女	21	79		
年龄			0.815	0.367
≥60 岁	64	205		
<60 岁	20	83		
住院时间			12.790	<0.001
>30 d	38	72		
≤30 d	46	216		
高血压			1.187	0.276
有	58	216		
无	26	72		
冠心病			0.344	0.557
有	16	47		
无	68	241		
糖尿病			0.049	0.825
有	22	72		
无	62	216		
入院时肺部感染			7.246	0.007
有	36	79		
无	48	209		
中心静脉置管			12.295	<0.001
有	64	158		
无	20	130		
气管插管/切开			10.586	0.001
有	63	159		
无	21	129		
留置胃管			1.786	0.181
有	72	228		
无	12	60		
留置导尿管			1.952	0.162
有	74	235		
无	10	53		

续表 1 建模组 CRKP 医院感染单因素分析(n)

因素	CRKP 组 (n=84)	CSKP 组 (n=288)	$\chi^2$	P
机械通气≥96 h			21.735	<0.001
有	71	163		
无	13	125		
抗菌药物使用种类			16.258	<0.001
≥3 种	74	188		
<3 种	10	100		
抗菌药物使用时间			18.772	<0.001
≥4 d	82	221		
<4 d	2	67		
碳青霉烯类药物的使用			25.580	<0.001
是	44	68		
否	40	220		
低蛋白血症			7.675	0.006
有	63	168		
无	21	120		
意识			1.983	0.159
昏迷	47	136		
清醒	37	152		

2.3 验证预测模型 利用建立的模型计算建模组和验证组的预测概率,将预测概率作为检验变量,实际感染情况作为状态变量,预测模型在建模组应用的 AUC 为 0.775(95%CI:0.720~0.830, $P<0.001$ ),见图 1; Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验,得到  $\chi^2 = 9.081$ , $P=0.336$ ,采用 Rstudio 统计学软件绘制校准曲线,可见它围绕 45°斜线摆动表明结果概率与预测概率之间具有良好的一致性,见图 2。利用预测模型得到的 ROC 曲线中,约登指数为 0.436,灵敏度为 71.4%,特异度为 72.2%。以相同的方法在验证组中绘制 ROC 曲线,结果显示 AUC 为 0.766(95%CI:0.710~0.822, $P<0.001$ )。见图 3。

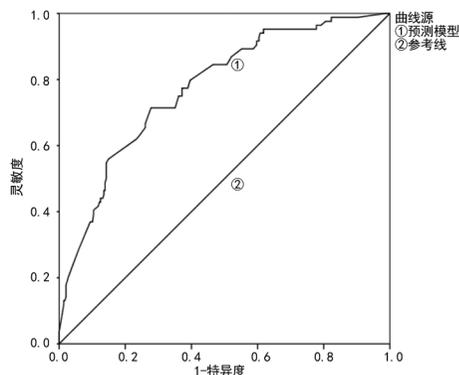


图 1 预测模型在建模组应用的 ROC 曲线

2.4 列线图呈现预测模型 基于建立的回归方程中自变量的回归系数,应用 R 语言统计软件“rms”包呈现列线图预测模型。在实际应用中,可在列线图中根

据预测因子找到所对应的分值,将各个预测因子的分数相加即为总分,总分所对应到的 CRKP 医院感染风险轴上的值即为该患者获得 CRKP 感染的可能性。例如,住院时间>30 d(33.8 分),入院时不存在肺部感染(0 分),机械通气≥96 h(49 分),抗菌药物使用

天数≥4 d(100 分),碳青霉烯类药物的使用(38 分),各项预测指标的累计得分为 33.8+0+49+100+38=220.8 分,总得分对应的 CRKP 感染率为 0.46(46%)。见图 4。

表 2 纳入模型的危险因素及有关参数的估计值

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	OR 的 95%CI	P
住院时间>30 d	0.651	0.279	5.467	1.918	1.111~3.311	0.019
入院时已存在肺部感染	0.631	0.278	5.158	1.880	1.090~3.242	0.023
机械通气≥96 h	0.939	0.347	7.336	2.558	1.296~5.305	0.007
抗菌药物使用时间≥4 d	1.947	0.747	6.797	7.005	1.621~30.268	0.009
碳青霉烯类药物的使用	0.718	0.282	6.505	2.051	1.181~3.561	0.011
常数	-4.398	0.769	32.700	0.012	/	<0.001

注:/表示无数据。

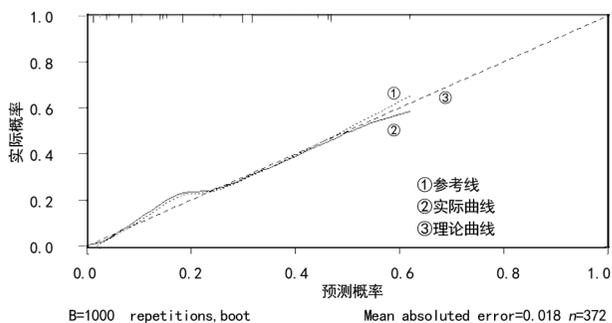


图 2 验证建模组回归方程的校准曲线

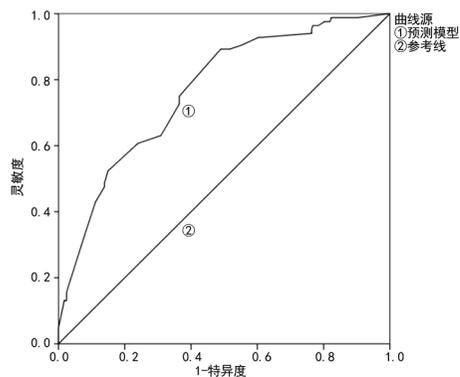


图 3 预测模型在验证组应用的 ROC 曲线

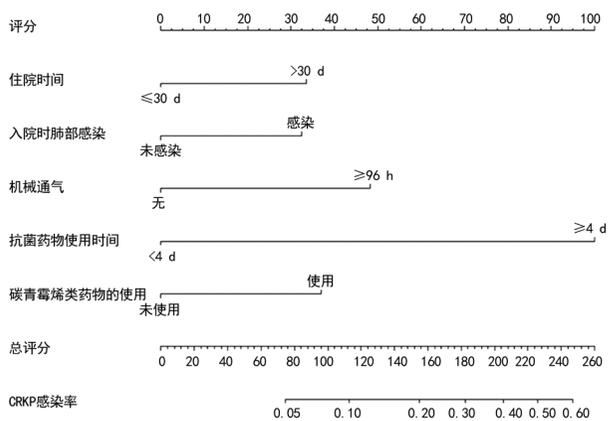


图 4 预测住院患者 CRKP 医院感染的列线图模型

2.5 临床决策曲线评价模型的临床效用 临床决策曲线分析用于确定在临床中使用预测模型来告知临床决策是否利大于弊。从图 5 中可以看出,当概率落在 0.2~0.6 的阈概率,可以获得较高的临床效用。

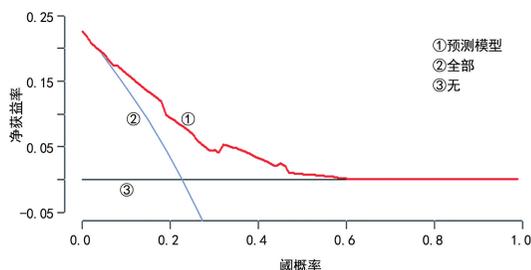


图 5 临床决策曲线用于验证模型的净获益

### 3 讨论

1997 年在苏格兰东北部首次报道了 CRKP 感染<sup>[7]</sup>,目前,它已在世界范围内被发现,并构成了日益严重的公共卫生威胁。本研究在建模组和验证组中,CRKP 感染率分别为 22.58%和 24.60%;中国耐药细菌检测网也显示 2018 年肺炎克雷伯菌对亚胺培南耐药率高达 25.0%,对美罗培南耐药率高达 26.3%<sup>[8]</sup>。

本研究显示,在检出的 114 株 CRKP 中,神经内科 CRKP 所占比例明显高于其他临床科室。神经内科的重症患者普遍具有以下特点:高龄、疾病进展迅速、常伴有复杂病症。患者在住院期间常伴有神经功能障碍、意识障碍且治疗期间侵入性诊疗操作较多,但其抵抗力较低、自身免疫力下降,因此这一病患群体始终是医院感染,特别是多重耐药菌感染的高危人群<sup>[9]</sup>。以往的临床研究表明,大多数的高血压导致脑出血患者在微创手术后容易因各种因素导致肺部感染,如昏迷、肺误吸、长时间卧床等,从而导致患者病情恶化,甚至死亡<sup>[10]</sup>。高血压脑出血合并肺部感染患者可能存在插管时间较长、格拉斯哥昏迷评分过

低、神经功能缺损严重等问题,从而引发 CRKP 感染。

CRKP 的出现主要是碳青霉烯酶基因广泛获得的结果,碳青霉烯类药物滥用也促进了这一上升趋势。DAI 等<sup>[11]</sup>在多变量分析中,碳青霉烯类药物的使用与碳青霉烯类耐药性独立相关;吴迪等<sup>[12]</sup>采用 Meta 分析 CRKP 感染的危险因素,23 个独立危险因素中抗菌药物应用时间 $\geq 7$  d 呈高度相关性;本研究也得出碳青霉烯类药物的使用是住院患者发生 CRKP 感染的独立危险因素。合理应用抗菌药物,并及时根据药敏结果调整用药,可有效减少细菌对碳青霉烯类药物的耐药性。马永驰等<sup>[13]</sup>和张莉等<sup>[14]</sup>均认为机械通气时间是 CRKP 感染的危险因素,本研究多因素分析得出相同的结论。机械通气时,有创操作可能会损伤气道上皮细胞,破坏机体自然防御功能,增加病原菌黏附、定植的可能性,阻碍了部分抗菌药物的有效渗透,增加 CRKP 感染发生的风险<sup>[15]</sup>。医务人员应严格遵循无菌技术,减少有创操作治疗,缩短呼吸机使用时长。

本研究对 CRKP 院内感染建立了量化的风险评估模型,并用列线图呈现模型,与传统的预测模型相比,列线图更加直观、形象,可根据个体的各因素取值水平实现个体化预测,在日常实践中有更大的应用价值<sup>[16]</sup>。为了检验模型的稳定性和代表性,本研究设置了验证组,用同样的模型对验证组进行 CRKP 感染风险评估,绘制 ROC 曲线。结果显示建模组和验证组的 AUC 达 0.775 和 0.766,表明该模型具有较好的区分度;同时采用校准曲线和临床决策曲线评价模型的校准度及临床效用,结果显示该模型可用于临床诊疗活动中,具有较好的临床应用价值。

然而本研究仍存在一些不足,对 CRKP 感染风险评估模型只进行了初步的研究,为单中心研究,未进行多中心的研究与验证,该模型有待多中心验证后进行修正及完善。此外,本研究未对患者感染 CRKP 后病情严重程度及预后进行探讨,有待于下一步完善。

## 参考文献

[1] DIENE S M,ROLAIN J M. Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter species[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(9): 831-838.

[2] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 15-31.

[3] 程秦,沈宁,郑佳佳,等. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌肺炎患者死亡相关因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34

(14): 1703-1706.

- [4] 临床微生物标本采集和送检指南[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(20): 3192-3200.
- [5] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 736-920.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 31st. CLSI supplement M100 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2021.
- [7] MACKENZIE F M, FORBES K J, DORAI-JOHN T, et al. Emergence of a carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae[J]. Lancet (London, England), 1997, 350(9080): 783.
- [8] HU F, GUO Y, YANG Y, et al. Resistance reported from china antimicrobial surveillance network (chinnet) in 2018 [J]. Eur J Clin Microbiol Infect, 2019, 38(12): 2275-2281.
- [9] 杜洁. 对神经内科监护室重症患者耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)筛查的相关研究[D]. 荆州:长江大学, 2020.
- [10] ZHENG Y, WANG X, LIU J, et al. A community-based study of the correlation of hemorrhagic stroke occurrence with meteorologic factors[J]. Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(10): 2323-2330.
- [11] DAI G, XU Y, KONG H, et al. Risk factors for carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae infection and associated clinical outcomes[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 7276-7281.
- [12] 吴迪,贡鑫然,杨美涛,等. ICU 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染危险因素的 Meta 分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(15): 2241-2248.
- [13] 马永驰,汤丽莉,王雪敏. ICU 内碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染的危险因素及预测模型的建立[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(7): 1030-1034.
- [14] 张莉,陈媛,王义俊,等. 重症监护室患者耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(23): 2459-2463.
- [15] AGYEMAN A A, BERGEN P J, RAO G G, et al. A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 55(1): 105833.
- [16] CHEN Y, YING S, JIANG L, et al. A novel nomogram for predicting risk factors and outcomes in bloodstream infections caused by klebsiella pneumoniae [J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 1317-1328.

(收稿日期:2022-07-26 修回日期:2023-01-16)