

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.03.002

耐碳青霉烯类肠杆菌感染的危险因素分析和列线图预测模型的构建*

张俊, 栾和伟, 闵敏, 陈寅[△]

江苏大学附属句容医院检验科, 江苏镇江 212400

摘要:目的 探讨该院住院患者耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)的耐药特征和危险因素,以及建立列线图模型预测患者发生 CRE 感染的可能性。方法 回顾性选取 2018 年 7 月至 2023 年 2 月江苏大学附属句容医院住院患者中发生 CRE 感染的 81 例患者(81 株 CRE)作为 CRE 组,按 1:1 原则随机选取同期确诊为碳青霉烯类药物敏感的肠杆菌科细菌(CSE)感染患者 81 例(81 株 CSE)作为 CSE 组。分析 CRE 组患者标本来源和菌种分布;比较两组患者的基本信息、基本健康状况、侵入性操作史、抗菌药物使用情况等临床资料;采用多因素 Logistic 回归模型分析住院患者发生 CRE 感染的影响因素;绘制发生 CRE 感染的列线图预测模型,并采用校准曲线进行模型性能评估。结果 检出 CRE 的标本主要为痰液标本[72.84%(59/81)],菌株以肺炎克雷伯菌最多见[46.91%(38/81)]。多因素 Logistic 回归分析结果显示感染前 3 个月内手术、感染前使用碳青霉烯类药物、感染前使用加酶抑制剂、合并心脑血管疾病及感染前半年内住院次数 ≥ 2 次是发生 CRE 感染的危险因素($P < 0.05$),依此建立该院住院患者发生 CRE 感染的列线图模型。内部验证结果显示,列线图模型预测 CRE 感染的 C-index 为 0.898(95%CI:0.849~0.948)。结论 本研究构建的列线图模型对该院住院患者发生 CRE 感染有较好的预测作用,有助于临床早期筛查 CRE 感染的高风险患者,医务人员可据此制订个体化防治策略,从而降低 CRE 感染的可能。

关键词:耐碳青霉烯类肠杆菌; 危险因素; 列线图; 预测模型

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)03-0294-05

Risk factor analysis of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and construction of a nomogram prediction model*ZHANG Jun, LUAN Hewei, MIN Min, CHEN Yin[△]

Department of Laboratory Medicine, Jurong Hospital Affiliated to Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212400, China

Abstract: Objective To investigate the infection resistance characteristics and risk factors of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the hospital inpatients, as well as to establish a nomogram model to predict the possibility of CRE infection in patients. **Methods** Eighty-one patients who developed CRE infections (81 strains of CRE) among hospitalized patients in Jurong Hospital Affiliated to Jiangsu University from July 2018 to February 2023 were retrospectively selected as the CRE group, and 81 patients with carbapenem-sensitive Enterobacteriaceae (CSE) bacterial infections (81 strains of CSE) diagnosed during the same period were randomly selected as the CSE group according to 1:1 principle. The source of specimens and strain distribution of patients in the CRE group were analyzed; the basic information, basic health status, history of invasive operation, antimicrobial drug use and other clinical data of patients in the two groups were compared; the risk factors for the occurrence of CRE infection in hospitalized patients were analyzed by multivariate Logistic regression model; a nomogram model of CRE infection was plotted, and the model performance was evaluated by calibration curves. **Results** CRE infections were detected mainly in sputum specimens[72.84%(59/81)], with *Klebsiella pneumoniae* being the most common strain[46.91%(38/81)]. The results of multivariate Logistic regression analysis showed that surgery within 3 months prior to infection, use of carbapenems prior to infection, use of additive enzyme inhibitors prior to infection, comorbidity with cardiovascular and cerebral vascular diseases, and hospitalization frequency ≥ 2 in the six months prior to infection were the risk factors for the occurrence of CRE infections ($P < 0.05$), and accordingly, the model of a nomogram prediction for the occurrence of CRE infections in patients admitted to this hospital was established. Internal validation

* 基金项目:江苏大学 2021 年度临床医学科技发展基金项目(JLY2021096)。

作者简介:张俊,女,副主任技师,主要从事感染性疾病应用方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:381167399@qq.com。

results showed that the C-index of the nomogram model for predicting CRE infection was 0.898(95% CI: 0.849—0.948). **Conclusion** The nomogram model constructed in this study has a good predictive effect on the occurrence of CRE infection in inpatients of the hospital, which helps to screen patients at high risk of CRE infection at an early clinical stage, according to which medical staff can develop individualized prevention and control strategies and reduce the possibility of CRE infection.

Key words: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; risk factors; nomogram; predicting model

肠杆菌科细菌感染已经成为近年来我国常见的门、急诊和住院患者细菌感染的主要致病菌类型,常引起肺部感染、血流感染及尿路感染等^[1]。碳青霉烯类抗菌药物因其独特的分子结构对革兰阳性菌和革兰阴性菌均具有有效的杀菌作用,故被广泛用于治疗细菌感染^[2]。由于碳青霉烯类抗菌药物的大量使用,耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)检出率不断增多,全世界不同地区均有相关暴发病例的报道。由于 CRE 传播速度快、耐药率高、病死率高^[3],其引发的感染已经成为一场威胁全球健康的公共危机^[4]。碳青霉烯类耐药机制主要包含碳青霉烯酶水解 β -内酰胺酶、外排泵的高度表达、孔蛋白突变引起的膜通透性变化以及青霉素结合蛋白(PBP)对抗菌药物的亲和力下降^[5]。由于其复杂的耐药机制,目前 CRE 的治疗仍缺乏有效的手段,增加了患者的病死率^[6],给临床治疗带来巨大的挑战。本研究以本院近几年住院患者中检出 CRE 感染患者为研究对象,回顾性分析 CRE 感染患者的菌株分布和危险因素,探索控制 CRE 感染的关键,通过将危险因素转化为可视化图形建立预测模型来满足临床个体化定量评估筛查的需求,以期早期识别、早期防控,有效遏制细菌耐药和传播,从而降低临床 CRE 感染率和病死率。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 回顾性选择 2018 年 7 月至 2023 年 2 月在本院住院期间发生 CRE 感染的 81 例患者(81 株 CRE)作为 CRE 组,同时按 1:1 原则随机选取同期确诊碳青霉烯类药物敏感的肠杆菌科细菌(CSE)感染的住院患者 81 例(81 株 CSE)作为 CSE 组,进行回顾性对照分析。纳入标准:(1)细菌感染诊断参照《医院感染诊断标准(试行)》^[7]中的相关标准。(2)入院时间 ≥ 48 h。(3)临床资料完整。排除标准:(1)混合其他病原菌感染。(2)同一患者重复检出。(3)入院前已发生 CRE 感染。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过医院病历系统收集入组的住院患者的临床资料,包括(1)患者的基本信息:住院号、性别、年龄、科室;(2)基本健康状况:既往疾病史(心脑血管疾病、肾功能不全、糖尿病、高血压、肿瘤);(3)侵入性操作史:留置导尿管、留置胃管、感染前 3 个月内手术史、机械通气、留置中央静脉导管;(4)感

染前抗菌药物使用情况:碳青霉烯类药物、三代头孢菌素、加酶抑制剂、喹诺酮类药物的使用情况;(5)感染前半年内住院次数。

1.2.2 病原菌培养、鉴定及药敏试验 将临床采集的患者痰液、血液、尿液、脓液等标本送至检验科微生物室进行病原微生物培养,菌株的分离、培养均严格按照《全国临床检验操作规程》(第 4 版)^[8]中的相关要求进行操作。使用郑州安图生物有限公司生产的血琼脂平板、巧克力平板进行细菌分离培养,使用法国生物梅里埃公司生产的 Vitek 2-Compact 系统的 GN 鉴定卡进行微生物鉴定,使用 GN13 药敏卡测定肠杆菌科细菌对青霉素类、 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂、头孢菌素类、头霉素类、单环类、碳青霉烯类、氨基糖苷类、喹诺酮类、磺胺类和其他类共计 19 种临床抗菌药物的最低抑菌浓度(MIC),根据美国临床与实验室标准协会(CLSI)最新标准进行药敏试验结果的判断。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析住院患者发生 CRE 感染的影响因素。采用 R 语言 4.2.2 版本的“rms”程序包绘制列线图,“rmda”程序包绘制校准曲线来评估模型的预测效能。

2 结果

2.1 CRE 的来源标本及分布情况 本研究 81 株 CRE 来源标本主要为痰液标本 59 份(72.84%)、中段尿标本 10 份(12.35%)和全血标本 7 份(8.64%),还有少量分泌物标本 3 份(3.70%)和引流液标本 2 份(2.47%)。

2.2 CRE 感染菌株种类及分布情况 81 株 CRE 中肺炎克雷伯菌 38 株(46.91%)、大肠埃希菌 17 株(20.99%)、阴沟肠杆菌 10 株(12.35%)、产气肠杆菌 8 株(9.88%)、黏质沙雷菌 5 株(9.88%),产酸克雷伯菌、弗氏柠檬酸杆菌和解鸟氨酸拉乌尔菌各 1 株(各占 1.23%)。

2.3 CRE 组和 CSE 组患者临床资料比较 CRE 组和 CSE 组患者性别及合并心脑血管疾病、留置导尿管、留置胃管、感染前 3 个月内有手术史、机械通气、留置中央静脉导管、感染前使用碳青霉烯类药物、感染前使用三代头孢菌素、感染前使用加酶抑制剂和感染前半年内反复住院次数 ≥ 2 次的比例比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.4 多因素 Logistic 回归分析住院患者发生 CRE 感染的影响因素 以患者是否发生 CRE 感染为因变量(赋值:发生=1,未发生=0),以表 1 中差异有统计学意义的指标作为自变量[性别(赋值:男=1,女=0)、存在心脑血管疾病(赋值:有=1,无=0)、留置导尿管(赋值:有=1,无=0)、留置胃管(赋值:有=1,无=0)、感染前 3 个月内手术史(赋值:有=1,无=0)、机械通气(赋值:有=1,无=0)、留置中央静脉导管(赋值:有=1,无=0)、感染前使用碳青霉烯类药物(赋

值:有=1,无=0)、感染前使用三代头孢菌素(赋值:有=1,无=0)、感染前使用加酶抑制剂(赋值:有=1,无=0)及半年内反复住院次数(赋值:≥2 次=1,<2 次=0)]为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示感染前 3 个月内手术、感染前使用碳青霉烯类药物、感染前使用加酶抑制剂、合并心脑血管疾病及感染前半年内住院次数≥2 次是导致住院患者发生 CRE 感染的危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 1 CRE 组和 CSE 组患者临床资料[n(%)]

组别	n	性别		年龄(岁)	
		男	女	<65	≥65
CRE 组	81	59(72.84)	22(27.16)	26(32.10)	55(67.90)
CSE 组	81	46(56.79)	35(43.21)	29(35.80)	52(64.20)
χ^2		4.513		0.248	
P		0.034		0.619	

组别	n	合并基础疾病				
		心脑血管疾病	肾功能不全	糖尿病	高血压	肿瘤
CRE 组	81	41(50.62)	8(9.88)	64(79.01)	42(51.85)	15(18.52)
CSE 组	81	20(24.69)	6(7.41)	57(70.37)	38(46.91)	14(17.28)
χ^2		11.221	0.311	1.588	0.395	0.042
P		0.001	0.577	0.208	0.530	0.838

组别	n	侵入性操作				
		留置导尿管	留置胃管	感染前 3 个月内手术	机械通气	留置中央静脉导管
CRE 组	81	44(54.32)	50(61.73)	34(41.98)	36(44.44)	31(38.27)
CSE 组	81	23(28.40)	18(22.22)	11(13.58)	12(14.81)	13(16.05)
χ^2		10.917	24.220	14.955	15.754	9.620
P		0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002

组别	n	感染前抗菌药物使用				感染前半年内住院次数	
		碳青霉烯类药物	三代头孢菌素	加酶抑制剂	喹诺酮类药物	<2 次	≥2 次
CRE 组	81	24(29.63)	38(46.91)	59(72.84)	18(22.22)	31(38.27)	50(61.73)
CSE 组	81	1(1.23)	23(28.40)	17(20.99)	9(11.11)	71(87.65)	10(12.35)
χ^2		11.542	5.822	39.065	3.479	35.736	
P		0.001	0.016	<0.001	0.062	<0.001	

表 2 多因素 Logistic 回归分析住院患者发生 CRE 感染的影响因素

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
感染前 3 个月内手术	1.148	0.523	4.823	0.028	3.151	1.131~8.744
感染前使用碳青霉烯类药物	2.920	1.140	6.557	0.010	18.537	1.983~173.233
感染前使用加酶抑制剂	1.594	0.447	12.747	<0.001	4.925	2.053~11.818
合并心脑血管疾病	0.914	0.455	4.037	0.045	2.493	1.023~6.079
感染前半年内住院次数≥2 次	2.159	0.485	19.83	<0.001	8.659	3.348~22.390
常量	-2.311	0.401	33.168	<0.001	0.099	—

注:—表示无数据。

2.5 住院患者发生 CRE 感染的危险因素列线图模型的建立 采用表 2 中差异有统计学意义的自变量构建类预测模型： $Z = 1.148 \times X_{\text{感染前3个月内手术}} + 2.920 \times X_{\text{感染前使用碳青霉烯类药物}} + 1.594 \times X_{\text{感染前使用加酶抑制剂}} + 0.914 \times X_{\text{合并心脑血管疾病}} + 2.159 \times X_{\text{感染前半年内住院次数} \geq 2\text{次}}$ - 2.311。基于上述筛选的危险因素构建住院患者发生 CRE 感染的列线图模型，结果显示：各危险因素对应的分值自上而下依次为 40、100、55、31、74 分。各个因素的分值相加得到总分对应患病的风险，总分越高，住院患者发生 CRE 感染的可能性就越大。见图 1。如果 1 名合并心脑血管疾病的患者，感染前使用加酶抑制剂药物，其发生 CRE 感染的概率是 0.549。

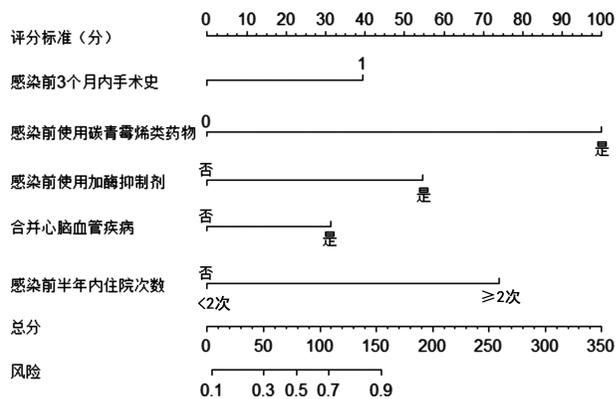


图 1 预测患者发生 CRE 感染的列线图模型

2.6 列线图模型的校准曲线 采用 Bootstrap 法进行内部验证，结果显示：列线图模型校准曲线 C-index 为 0.898(95%CI: 0.849~0.948)，校准曲线与标准曲线拟合度良好，表明该模型与预测数据吻合度较好。见图 2。

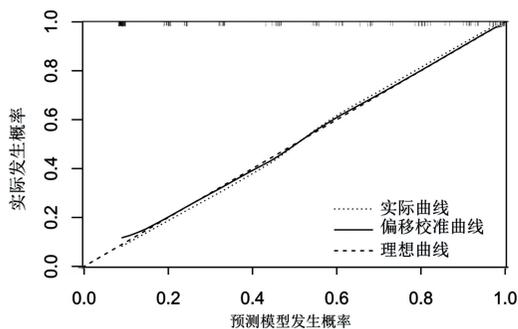


图 2 列线图预测模型的校准曲线

3 讨论

肠杆菌科细菌是人体肠道的定殖菌，一般情况下不致病，当人体免疫力低下时，其作为条件致病菌易发生医院内感染，主要包含肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌和产气肠杆菌等^[9-10]。近年来由于抗菌药物的广泛使用，耐药细菌的检出率逐年升高，CRE 因其致死率高、传播速度快引起临床广泛的关注。

本研究显示本院检出的 CRE 来源的标本主要为

痰液，其次为中段尿、全血，也有少量的分泌物和引流物，表明 CRE 是呼吸道感染的主要致病菌，与既往其他医院的研究结果一致^[11-12]。本研究 81 株 CRE 中前 3 位耐药菌株分别是肺炎克雷伯(46.91%)、大肠埃希菌(20.99%)和阴沟肠杆菌(12.35%)，与我国 CHINET 细菌耐药性检测数据一致^[13-15]。

既往有研究已证实，发生 CRE 感染的危险因素包括感染前使用抗菌药物^[16]、侵入性操作治疗^[17]、使用免疫抑制剂、住院时间长、入住科室和老年人群^[18-19]等，不同的研究人群、不同的科室感染 CRE 的危险因素存在一定的差异。本院作为一所综合性医院，利用多因素 Logistic 回归筛选本院住院患者发生 CRE 感染的危险因素，结果显示感染前 3 个月内手术、感染前使用碳青霉烯类药物、感染前使用加酶抑制剂、合并心脑血管疾病及感染前半年内住院次数 ≥ 2 次是影响本院住院患者发生 CRE 感染的危险因素 ($P < 0.05$)。分析其原因可能为感染前 3 个月内手术作为一种侵入性操作治疗，一方面会破坏身体的固有屏障增加感染的风险，另一方面也会在操作过程中直接侵入耐药菌。感染前使用碳青霉烯类药物和加酶抑制剂会在一定程度上增加 CRE 的感染风险，可能与抗菌药物的不合理使用有关，这就直接导致机体正常菌群的失调同时可能诱导耐药的发生。合并心脑血管疾病导致患者机体抵抗力降低、病情加重，容易延长住院时间。医院环境中存在通过空气和医务人员接触传播的定植耐药菌，感染前半年内多次住院会增加感染发生的风险。

列线图模型是一类在多因素 Logistic 回归模型的基础上可以整合多个危险因素预测指标的图形，可以形象、直观地评估个体患者发生 CER 感染的风险，有效识别高危患者，以加强对患者的动态监测并促进治疗方案的调整^[20-21]。本研究基于上述筛选的危险因素构建本院住院患者发生 CRE 感染的列线图模型，医务人员可通过简单的作图快速计算出患者的感染风险。使用校准曲线验证构建模型的效能，校准曲线 C-index 为 0.898(95%CI: 0.849~0.948)，校准曲线趋于理想曲线，表明模型有较好的预测效能。医务人员可使用该模型筛选高危群体，根据患者的各项指标情况，采取相应的干扰措施以降低总分值，如加强医务人员的日常无菌规范化操作、严格抗菌药物的使用、关爱合并基础疾病免疫力低下患者，同时及早进行微生物筛查，对于肠道定植患者及早单间隔离，避免发生医院内感染。

本研究存在一定的不足：首先，研究组纳入的数据来源单一，且样本量有限，不一定能代表整体。其次，纳入预测本院住院患者发生 CRE 感染的因素有

限。再次,模型的验证未使用外部数据,难以避免其过拟合现象。故该模型还需要多中心、大规模数据进一步进行验证和完善。

综上所述,临床应对感染前 3 个月内手术、感染前使用碳青霉烯类药物、感染前使用加酶抑制剂、合并心脑血管疾病及感染前半年内住院次数 ≥ 2 次的住院患者予以高度重视,警惕其发生 CRE 感染。根据上述危险因素绘制的列线图模型能够有效地预测本院住院患者发生 CRE 感染的风险,有助于临床早期筛查 CRE 感染的高风险患者,据此医务人员可制订个体化防治策略,从而降低 CRE 感染的风险。

参考文献

- [1] GOFMAN N, TO K, WHITMAN M, et al. Successful treatment of ventriculitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with i. v. ceftazidime-avibactam and intrathecal amikacin [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75 (13): 953-957.
- [2] MELETIS G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2016, 3(1): 15-21.
- [3] NEUNER E A, YEH J Y, HALL G S, et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 69 (4): 357-362.
- [4] 马成雪, 梁胜男, 田赛, 等. 碳青霉烯类耐药肠杆菌的耐药传播机制及全球流行分布情况 [J]. *中国消毒学杂志*, 2021, 38(9): 699-704.
- [5] ZOU H, XIONG S J, LIN Q X, et al. CP-CRE/non-CP-CRE stratification and CRE resistance mechanism determination help in better managing CRE bacteremia using Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam-Avibactam [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 3017-3027.
- [6] ADAMS D J, SUSI A, NYLUND C M. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes of patients hospitalized in the US military health system with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection [J]. *Am J Infect Control*, 2020, 48(6): 644-649.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.
- [8] 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: 115.
- [9] 杨红梅, 陶建敏, 魏甜, 等. 2015—2019 年上海某中西医结合医院住院患者碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌耐药性分析 [J]. *检验医学*, 2021, 36(1): 87-91.
- [10] 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.
- [11] 刘红栓, 蔡阳平, 张庆, 等. ICU 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的流行病学特点及耐药性分析 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(4): 536-538.
- [12] 只棣媛, 陈倩倩, 孔海芳, 等. 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 [J]. *天津医科大学学报*, 2023, 29(5): 536-542.
- [13] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(5): 481-491.
- [14] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(3): 241-251.
- [15] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(1): 1-10.
- [16] ULGER T 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.
- [17] 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, 32(21): 3215-3219.
- [18] 吴忻晶, 屈芬芬, 李婷, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌血流感染危险因素分析及列线图预测模型构建 [J]. *传染病信息*, 2022, 35(5): 457-462.
- [19] 李津锋, 董亚辉, 白言声, 等. 消化内科老年重症患者医院感染 CRE 感染特征及有关危险因素分析 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(12): 2142-2146.
- [20] ZHANG J, LIU W, SHI W, et al. A nomogram with six variables is useful to predict the risk of acquiring Carbapenem-resistant microorganism infection in ICU patients [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 852761.
- [21] LI S W, ZHANG J, TANG H L, et al. Establishment of nomograms for the prediction of useful hearing loss in patients with neurofibromatosis type 2 [J]. *J Neurooncol*, 2021, 155(3): 373-381.

(收稿日期: 2023-05-13 修回日期: 2023-12-02)