

本文引文格式:杨武斌,杨会,甘露,等.住院患者多重耐药菌肺部感染的危险因素分析及列线图模型的构建[J].右江民族医学院学报,2024,46(5):676-680.

【论著与临床报道】

住院患者多重耐药菌肺部感染的危险因素分析及列线图模型的构建

杨武斌¹,杨会¹,甘露²,魏广强²,唐金凤³

- 重庆市高新区人民医院临床药学办公室,重庆 400039;
- 重庆建设医院药剂科,重庆 400050;
- 重庆市人口和计划生育科学技术研究院/国家卫健委出生缺陷与生殖健康重点实验室,重庆 400020)

摘要:目的 探讨住院患者肺部多重耐药菌(multidrug-resistant organisms, MDROs)感染风险预测模型的构建及模型预测效能的评价。方法 收集肺部感染住院患者380例作为建模组(MDROs组139例、非MDROs组241例),150例作为外部验证组(MDROs组47例、非MDROs组103例)。以多因素Logistic回归分析,筛选住院患者MDROs发生的独立危险因素,将有统计学意义的因素纳入列线图预测模型的构建并对其进行多中心验证。结果 Logistic回归分析结果显示,长期卧床、呼吸衰竭、重症肺炎、住院时长 ≥ 2 周、吸痰、气管插管、留置导尿管、留置引流管是住院患者MDROs肺部感染的独立危险因素。基于独立危险因素构建列线图模型,建模组和验证组AUC值分别为0.840、0.897;且Hosmer-Lemeshow检验表明模型拟合差异无统计学意义($P > 0.05$),校准曲线斜率接近1,校准曲线的预测概率与实际概率相近,说明预测模型有较好的校准能力。结论 构建住院患者肺部MDROs感染风险预测模型具有一定的临床意义,能够针对可控因素进行早期个体化干预。

关键词:肺部感染;住院患者;多重耐药菌;列线图;危险因素

中图分类号:R63 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2024)05-0676-05
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.05.005

Risk factors analysis and nomogram model construction for multidrug-resistant organisms pulmonary infection in hospitalized patients

YANG Wubin¹, YANG Hui¹, GAN Lu², WEI Guangqiang², TANG Jinfeng³

- Clinical Pharmacy Office, Chongqing High-Tech Zone People's Hospital, Chongqing 400039, China;
- Pharmacy Department, Chongqing Jianshe Hospital, Chongqing 400050, China;
- Chongqing Population and Family Planning Science and Technology Research Institute/Key Laboratory of Birth Defects and Reproductive Health, Chongqing 400020, China)

Abstract: **Objective** To explore the construction of a risk prediction model for multidrug-resistant organisms (MDROs) pulmonary infection in hospitalized patients and evaluate the predictive efficiency of the model. **Methods** A total of 380 hospitalized patients with pulmonary infections were collected as the modeling group (139 in the MDROs group and 241 in the non-MDROs group), and 150 patients were included as the external validation group (47 in the MDROs group and 103 in the non-MDROs group). Multivariate Logistic

基金项目:重庆市九龙坡区基础研究与成果转化科技计划项目(2023-02-033-Z)

第一作者:杨武斌,主管药师,研究方向:临床药学、临床模型构建,E-mail:yangwubinhome@163.com

通讯作者:魏广强,副主任药师,研究方向:药事管理、临床模型构建,E-mail:442060027@qq.com

regression analysis was conducted to screen for independent risk factors for MDROs in hospitalized patients, statistically significant factors were included in the construction of a nomogram chart prediction model and subjected to multicenter validation. **Results** Logistic regression analysis revealed that long-term bed rest, respiratory failure, severe pneumonia, hospitalization duration ≥ 2 weeks, sputum aspiration, tracheal intubation, indwelling urinary catheter, and indwelling drainage tube were independent risk factors for MDROs pulmonary infection in hospitalized patients. A nomogram model was constructed based on these independent risk factors, with AUC values of 0.840 and 0.897 for the modeling and validation groups, respectively. The Hosmer-Lemeshow test showed no statistically significant difference in model fit ($P > 0.05$). The slope of the calibration curve was close to 1, and the predicted probabilities on the calibration curve were similar to the actual probabilities, indicating good calibration ability of the prediction model. **Conclusion** The construction of a risk prediction model for MDROs pulmonary infection in hospitalized patients has certain clinical significance and can facilitate early individualized interventions targeting controllable factors.

Key words: pulmonary infection; hospitalized patients; multidrug-resistant organisms; nomogram; risk factors

多重耐药菌 (multidrug-resistant organisms, MDROs) 的产生主要与细菌突变及抗生素的过度使用有关,其感染患者病情复杂,临床治疗也较为困难^[1]。近年来由于抗生素的过量暴露、检测水平的提升等,MDROs 检出率及细菌耐药率逐年上升^[2]。据近几年数据统计,MDROs 感染后死亡率为 20%~70%,导致 MDROs 感染死亡的因素较多,例如肺部感染后抗生素的不合理使用、侵入性操作频率增加等都可能增大患者 MDROs 感染的风险^[3-4]。评估患者 MDROs 感染的危险因素,不仅可以提供有针对性的预防,还可以提高经验性治疗的准确性,避免过度使用广谱抗生素,减少额外的经济成本,降低死亡率^[5]。尽管近年来对 MDROs 进行了一些深入的研究,但目前的研究大多基于对众多风险指标的单因素或多因素分析,预测 MDROs 感染没有统一的评分标准,难以客观评估患者 MDROs 感染的风险和有效的个性化治疗方案^[6]。而列线图模型是建立在多因素回归分析的基础上,将多个预测指标进行整合,根据模型中各个影响因素对结局变量的贡献程度,给每个影响因素进行赋分,最后通过总评分与结局事件发生概率之间的函数转换关系,从而计算出该个体结局事件的预测值^[7]。为探究住院患者发生肺部 MDROs 感染的危险因素,给临床制定相关预防措施提供科学依据,本研究纳入住院患者的基础疾病、基本情况、药物应用和侵入性操作等临床资料,采用 Logistic 回归分析 MDROs 感染的独立危险因素,并基于危险因素建立列线图预测模型。

1 资料与方法

1.1 资料 收集 2023 年 8 月至 2024 年 4 月在重庆市高新区人民医院和重庆建设医院治疗的痰培养阳性的肺部感染患者 530 例。纳入标准:①病历资料完整,且年龄 > 18 周岁患者;②所有病例均符合社区获得性

肺炎或医院获得性肺炎的诊断标准^[8-9],MDROs 的确定基于相关指南;③痰液标本质量合格;④痰培养检测出的病原菌类型及抗生素耐药状况明确。对于多次发生 MDROs 感染的只分析其首次感染;多次住院患者只记录研究期间首次感染时的住院情况。排除标准:①感染后未接受治疗即死亡;②医疗失误所致死亡;③来自同一患者的重复病例或重复分离株。随机抽取 150 例作为验证组,其余 380 例作为建模组,建模组用于构建预测模型,验证组用于模型外部验证。将建模组中数据分为 MDROs 组和非 MDROs 组,MDROs 组 139 例,其中男 106 例,女 33 例;非 MDROs 组 241 例,其中男 166 例,女 75 例。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 根据研究目的通过医院电子病历系统收集所有研究对象的临床资料。具体纳入资料包括:基本信息、住院时长、抗菌药物使用种类及时长、有无侵入性操作、有无合并症或基础疾病、其他部位感染、抗菌药物使用情况及用药时间、痰培养结果、生化等资料。数据收集工作由专人完成。

1.2.2 细菌分离培养与鉴定 严格按照《全国临床检验操作规程》^[10]进行操作,药敏试验判断标准参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)推荐要求^[11],用药敏分析仪进行细菌鉴定和药敏试验,试验结果根据 CLSI 指南要求进行判定。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析,计数资料采用构成比或百分比表示。组间比较采用 χ^2 检验。R 软件构建列线图模型,ROC 曲线评估模型区分度,校准曲线评估模型拟合度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MDROs 检出情况 530 例患者共检出感染病原

菌 610 株,建模组中 MDROs 感染 139 例,感染率为 36.57%;验证组中 MDROs 感染 47 例,感染率为 31.33%。MDROs 种类依次为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、黏质沙雷菌。以肺炎克雷伯菌(61.03%)、铜绿假单胞菌(15.15%)和鲍曼不动杆菌(9.40%)检出为主。

2.2 危险因素单因素分析 建模组中的 MDROs 组和非 MDROs 组的基线资料比较,380 例住院患者 MDROs 感染率为 36.57%。两组患者吸烟史、长期卧床、呼吸衰竭、糖尿病、脑血管疾病、重症肺炎、治疗相关因素、侵入性操作、营养不良比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 建模组 MDROs 组和非 MDROs 组的单因素分析

因素	MDROs 组 (n=139)	非 MDROs 组 (n=241)	χ^2	P
性别			2.360	0.125
男	106(76.26)	166(68.88)		
女	33(24.74)	75(31.12)		
年龄/岁			0.949	0.330
<60	40(28.78)	81(33.61)		
≥60	99(71.22)	160(66.39)		
吸烟史	56(40.29)	71(29.46)	4.644	0.031
药物过敏史	20(14.39)	23(9.54)	2.062	0.151
手术史	47(33.81)	62(25.73)	2.818	0.093
长期卧床	53(38.13)	61(25.31)	6.897	0.009
慢性阻塞性肺疾病	54(38.85)	80(33.20)	1.234	0.267
呼吸衰竭	73(52.52)	80(33.20)	13.685	<0.001
肺源性心脏病	13(9.35)	12(4.98)	2.743	0.098
冠心病	26(18.71)	45(18.67)	0.000	0.994
心律失常	28(20.14)	59(24.48)	0.939	0.332
心力衰竭	15(10.79)	14(5.81)	3.104	0.078
糖尿病	35(25.18)	40(16.60)	4.099	0.043
高血压	66(47.48)	92(38.17)	3.144	0.076
消化道出血	20(14.39)	23(9.54)	2.062	0.151
消化道溃疡	27(19.42)	35(14.52)	1.551	0.213

表 1(续) 建模组 MDROs 组和非 MDROs 组的单因素分析

因素	MDROs 组 (n=139)	非 MDROs 组 (n=241)	χ^2	P
脑血管疾病	67(48.20)	81(33.61)	7.893	0.005
肝肾功能不全	28(20.14)	35(14.52)	2.014	0.156
其他部位感染	30(21.58)	36(14.94)	2.712	0.100
休克	7(5.04)	10(4.15)	0.162	0.687
其他部位原发肿瘤	19(13.67)	23(9.54)	1.526	0.217
动脉硬化	20(14.39)	26(10.79)	1.074	0.300
重症肺炎	49(35.25)	45(18.67)	13.016	<0.001
住院时长≥2 周	113(81.29)	149(61.83)	15.607	<0.001
抗菌药物使用种类≥2 种	74(53.24)	80(33.20)	14.692	<0.001
抗菌药物使用时长≥2 周	94(67.63)	103(42.74)	21.870	<0.001
治疗中吸痰	99(71.22)	92(38.17)	38.515	<0.001
气管插管	60(43.17)	35(14.52)	38.572	<0.001
留置胃管	73(52.52)	91(37.76)	7.827	0.005
留置导尿管	79(56.83)	68(28.22)	30.440	<0.001
深静脉置管	26(18.71)	21(8.71)	8.119	0.004
留置引流管	20(14.39)	9(3.73)	14.195	<0.001
营养不良	19(13.67)	12(4.98)	8.885	0.003

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

2.3 MDROs 感染的多因素分析 在建模组中,住院患者 MDROs 感染发生风险的 Logistic 回归分析以 MDROs 感染是否发生(1=是,0=否)为因变量,以吸烟史、长期卧床、呼吸衰竭、糖尿病、脑血管疾病、重症肺炎、治疗相关因素、有创操作、营养不良等单因素分析差异显著的变量作为自变量。进一步将这些自变量纳入多因素 Logistic 回归分析,采用向前步进法逐步筛选变量,最终进入模型的变量有:长期卧床、呼吸衰竭、重症肺炎、住院时长≥2 周、吸痰、气管插管、留置导尿管、留置引流管,以上进入模型的变量均为住院患者发生 MDROs 感染的独立危险因素($P < 0.01$),见表 2。

表 2 肺部 MDROs 感染的多因素 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
长期卧床	1.071	0.312	11.749	0.001	2.917	1.582~5.380
呼吸衰竭	0.965	0.295	10.719	0.001	2.624	1.473~4.676
重症肺炎	1.032	0.308	11.227	0.001	2.808	1.535~5.136
住院时长≥2 周	0.949	0.313	9.218	0.002	2.584	1.400~4.770
治疗中吸痰	1.208	0.271	19.920	<0.001	3.346	1.969~5.686
气管插管	1.222	0.305	16.005	<0.001	3.392	1.865~6.172
留置导尿管	0.883	0.281	9.838	0.002	2.417	1.393~4.196
留置引流管	1.404	0.529	7.040	0.008	4.073	1.443~11.491
常量	-4.226	0.509	69.049	<0.001	0.015	

2.4 住院患者发生 MDROs 感染的列线图模型构建 依据 8 个独立危险因素构建列线图预测模型,结果显示,所述住院时长在<2 周对应分值为 0 分,≥2 周对应分值为 65 分;存在长期卧床得分 50.5 分;存在呼

吸衰竭得分 45 分;存在重症肺炎得分 67.5 分;存在治疗中吸痰得分 92.5 分;存在气管插管得分 77.5 分;存在留置导尿管得分 85 分;存在留置引流管得分 95.5 分,见图 1。

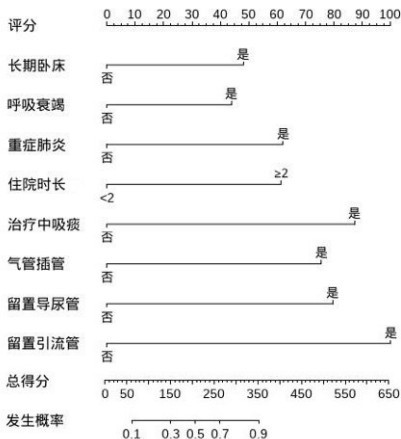
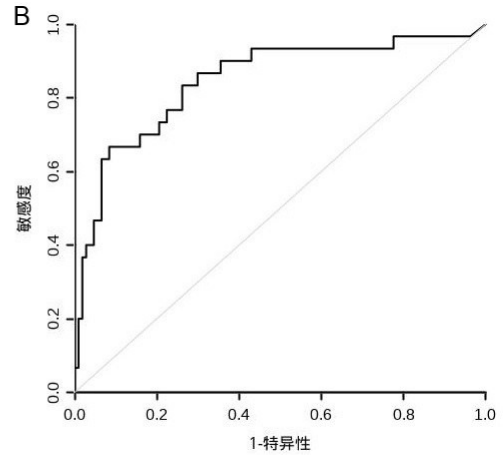
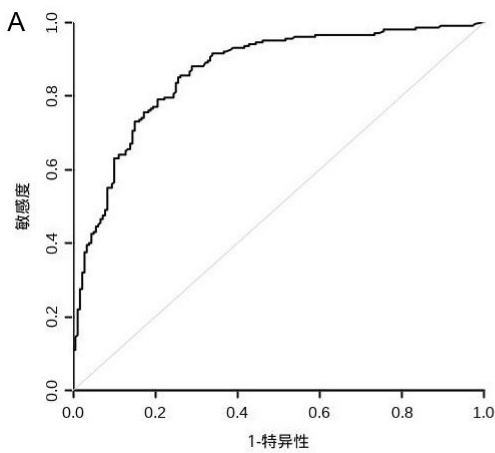


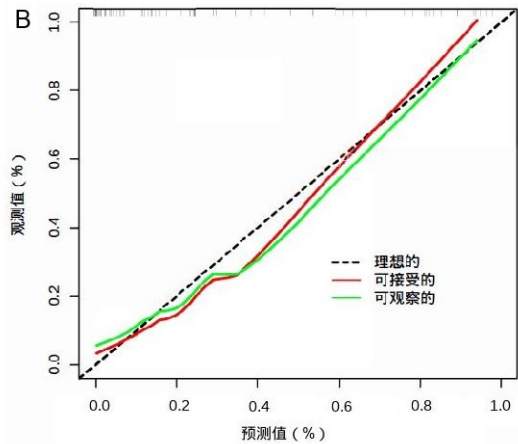
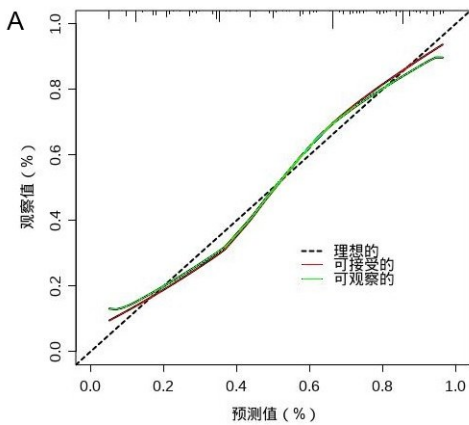
图 1 列线图预测模型

2.5 列线图预测模型的验证 预测模型于建模组进行内部验证,将验证组数据代入模型进行外部验证,且所有验证均经 1 000 次 bootstrap 自抽样。建模组内部验证 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.840 > 0.75 (95% CI :0.799~0.880);外部验证 AUC 为 0.897 (95% CI :0.848~0.947),见图 2;采用校准曲线评估模型拟合度,结果显示模型在验证中预测与观测具有良好一致性,Hosmer-Lemeshow 检验表明模型拟合无显著性差异 ($P > 0.05$),见图 3。



注:A.内部验证;B.外部验证。

图 2 列线图预测模型内部验证和外部验证的 ROC 曲线



注:A.内部验证;B.外部验证。

图 3 列线图预测模型内部验证和外部验证的校准曲线

3 讨论

研究报道^[12],肺部感染在临床感染性疾病中居首位,尤其是细菌感染。根据 WHO 的预测,MDROs 感染越来越多,将超过癌症、心血管疾病等成为全世界的主要死亡原因^[13]。目前临床对 MDROs 感染缺乏有效药物,严重危害到患者,特别是住院患者的生命安

全,给临床抗感染治疗带了严峻挑战^[14]。为此,找出影响住院患者发生肺部 MDROs 感染的危险因素在指导临床治疗中具有重要作用。

本研究显示,在检出的 610 株感染病原菌,肺部 MDROs 感染住院患者普遍具有以下特点:长期卧床、反复使用抗生素、免疫低下及伴有复杂病症。以往的

临床研究表明,大多数的肺部感染患者容易因各种因素导致 MDROs 感染,如长期卧床、气管插管等侵入性诊疗操作、抗生素使用疗程长等^[15-16]。主要原因可能是长期卧床的患者发生压疮、感染等并发症的可能性较高,亦引起营养不良、机体抵抗力下降,难以抵御外界病原体的侵袭,同时自身正常的菌群失调,增加肺部感染的可能性^[17];气管插管可使患者侵袭部位直接与外界环境相通,上呼吸道屏障功能减弱,细菌可直接侵入肺内,破坏了患者机体内本就存在的较弱生理防御屏障,增加了患者感染、耐药甚至死亡的风险^[18];抗生素使用疗程过长,细菌产生钝化酶,药物作用靶位突变,同时导致体内敏感菌被杀灭或抑制、菌群失调,定植于气道黏膜的多重耐药菌在机体抵抗力下降时引起感染^[4];患者不能自主排痰也是危险因素,痰液易附着在管道上形成痰栓造成痰液引流不畅,从而引起耐药菌在肺内的繁殖,应注意吸痰^[19]。因此,在临床治疗过程中,有必要规范侵入性操作和抗生素的使用,避免抗生素的滥用。

与其他的预测模型展示方式相比,列线图更加直观、形象,可以基于总得分合并多个概率尺度,来将多个独立因素包含在一个列线图中^[2,20]。本研究对肺部 MDROs 感染建立了量化的风险评估模型,并用列线图呈现模型,可基于个体因素来实现个体化预测,在日常实践中有较大的应用价值。本研究设置了验证组,用同样的模型对验证组进行 MDROs 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 0.840 和 0.897,模型亦具有较好的区分度和校准度,表明模型可用于临床诊疗活动,具有良好的临床应用价值。本研究存在一定局限性:第一,本研究的预测模型只是初步研究,有待多中心验证后进行修正及完善;第二,因医院地理位置原因,就诊人群代表性不足,易导致结果出现一定地域性差异;第三,痰培养阳性的病例信息是从 HIS 系统中收集,仍存在不可避免的选择性偏倚。本预测模型旨在补充而非取代临床医生的临床判断,未对患者感染 MDROs 感染后的预后进行探讨,有待于下一步完善。

参考文献:

[1] 于佳,黄艾弥,李莉珊,等.胸外科老年患者术后肺部多重耐药菌感染临床特征及危险因素[J].中国感染控制杂志,2023,22(8):932-938.

[2] 刘小婷,杨欢,姚红,等.碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染死亡风险预测模型的建立及其对患者预后的预测价值研究[J].中国全科医学,2020,23(30):3789-3797.

[3] 瞿恒娟,吴顺谊,黄小伟,等.脑梗死后遗症期合并社区获得性肺炎患者影像学特点及预后风险评分模型的构建与验证[J].中国医药导报,2023,20(30):24-31.

[4] 曹大龙,王井,段友红,等.呼吸重症监护室肺部多重耐药革兰阴性菌感染的危险因素分析[J].安徽医学,2021,42(10):1101-1105.

[5] 李慧,李媛媛,张培,等.腹膜透析相关性腹膜炎患者发生多重耐药菌感染的危险因素与临床结局[J].安徽医科大学学报,2023,58(6):1025-1029.

[6] 彭玲,寸月娥,袁艳玲,等.综合重症监护病房老年患者多重耐药菌感染危险因素分析及预测模型建立[J].老年医学与保健,2022,28(1):54-58.

[7] 龚娇,孙恒昌,胡波.列线图在肿瘤风险预测和预后评估中的应用[J].中华检验医学杂志,2020,43(6):614-618.

[8] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.成人社区获得性肺炎基层诊疗指南(2018年)[J].中华全科医师杂志,2019,18(2):117-126.

[9] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(4):255-280.

[10] 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.

[11] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 31sted. CLSI supplement M100 [S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2021.

[12] CACHAFEIRO PIN AI, VILLAVERDE PIÑEIRO L. Addressing the at-home care needs of patients with multidrug-resistant bacteria: what should we do? [J]. Eur J Hosp Pharm, 2023, 31(1): 85.

[13] PEZZANI M D, TORNIMBENE B, PESSOA-SILVA C, et al. Methodological quality of studies evaluating the burden of drug-resistant infections in humans due to the WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System target bacteria [J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(5): 687-696.

[14] 陈素明,单斌,王晓明,等.2018—2020年多中心多重耐药药肠杆菌的流行病学特征及耐药性分析[J].中国抗生素杂志,2021,46(11):1031-1037.

[15] 刘海萍,韩蕾,王洪亮,等.神经外科合并肺部感染患者多重耐药菌感染的危险因素分析[J].检验医学与临床,2022,19(20):2737-2741,2746.

[16] 王鹏,宋秋鸣.预测重症肺炎患者发生鲍曼不动杆菌多重耐药的风险列线图模型建立[J].中国抗生素杂志,2022,47(4):399-404.

[17] 王瑶,李慧玲,陈颖,等.住院患者获得碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌感染的危险因素分析及列线图的构建[J].中国医院药学杂志,2020,40(17):1825-1830.

[18] 张肖杰.老年长期卧床患者压疮发生的相关因素及护理[J].中国老年保健医学,2019,17(3):123-125.

[19] 刘平香,沈湘波,欧政.某院高龄肺部感染患者多重耐药菌的检出情况及其危险因素分析[J].抗感染药学,2023,20(11):1199-1202.

[20] 洪跃玲,杨相梅.无创机械通气患者医院获得性肺炎相关危险因素分析[J].重庆医科大学学报,2017,42(1):58-62.

收稿日期:2024-05-03;修回日期:2024-06-15