

• 论 著 •

ICU 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院获得性肺炎危险因素分析*

方清永,李迎丽[△],邱景富

(重庆医科大学公共卫生与管理学院,重庆 400016)

摘要:目的 了解耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)医院获得性肺炎(HAP)的危险因素,以制订防控措施,降低医院感染的发生率。方法 收集重庆某三甲医院重症医学科(ICU)2014 年 1 月至 2016 年 3 月肺炎克雷伯菌感染的 HAP 患者 73 例,以 27 例 CRKP 感染者为 CRKP 观察组,46 例对碳青霉烯类敏感的肺炎克雷伯菌(CSKP)感染者为 CSKP 对照组,进行单因素分析和多因素 Logistic 回归分析。结果 单因素分析结果显示,CRKP HAP 的危险因素有感染前抗菌药物使用 ≥ 7 d、感染前使用碳青霉烯类抗菌药物、机械通气天数 ≥ 7 d、急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分)等 11 项因素。多因素 Logistic 回归分析结果显示,感染前使用碳青霉烯类抗菌药物、机械通气天数 ≥ 7 d、APACHE II 评分是 CRKP HAP 的独立危险因素。结论 CRKP HAP 的独立危险因素为感染前使用碳青霉烯类抗菌药物、机械通气天数 ≥ 7 d、APACHE II 评分。合理应用抗菌药物,减少机械通气,做好手卫生,是降低 CRKP HAP 发生率的有效措施。

关键词:肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯类; 医院获得性肺炎; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.003

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)19-2663-03

Risk factors of hospital-acquired pneumonia due to Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the ICU*

FANG Qingyong, Li Yingli[△], Qiu Jingfu

(School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To understand the risk factors of hospital-acquired pneumonia(HAP) due to Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP), and propose prevention and control measures to reduce the incidence of hospital infection rate. **Methods** A total of *Klebsiella pneumoniae* infection 73 patients with HAP, who were treated in the ICU of a tertiary hospital in Chongqing from January 2014 to March 2016 were included. The 27 cases with CRKP were assigned as case group, 46 cases with Carbapenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae*(CSKP) were included as control group. Univariate and the multivariate Logistic regression analysis was performed for the risk factors. **Results** Univariate analysis showed that, before infection, the use of antimicrobial agents ≥ 7 days, Carbapenems, mechanical ventilation ≥ 7 days, APACHE II score, and at least 11 factors were the risk factors for CRKP HAP. Multivariate Logistic regression analysis showed that, Carbapenems, and mechanical ventilation ≥ 7 days before infection and APACHE II score was an independent risk factor of CRKP HAP. **Conclusion** Carbapenems, and mechanical ventilation ≥ 7 days before infection and APACHE II score are the independent risk factors for CRKP HAP. Rational use of antibiotics, reducing mechanical ventilation and doing good hand hygiene are effective measures to reduce the incidence of CRKP HAP.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenems; hospital-acquired pneumonia; risk factors

近年来,随着抗菌药物使用的增加,多重耐药细菌的感染也逐渐增多,已成为一个关乎全人类健康的重要问题^[1]。肺炎克雷伯菌作为一种条件致病菌,在医疗机构内部或者医疗机构之间广泛传播,它增加了碳青霉烯类耐药菌株的出现概率,并给抗菌药物的选择带来了巨大压力^[2-3]。本研究旨在识别耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)感染的医院获得性肺炎(HAP)的危险因素,以预防和治疗 CRKP 感染,降低医院感染率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2014 年 1 月至 2016 年 3 月入住重庆某三甲医院重症医学科(ICU)发生肺炎克雷伯菌感染的 HAP 患者 79 例为研究对象。剔除临床资料不全、年龄 <18 岁、入住 ICU <48 h 的病例 6 例,共 73 例纳入研究对象。其中,确诊的 27 例感染 CRKP 的 HAP 患者为 CRKP 观察组,46 例对碳青霉烯类敏感的肺炎克雷伯菌(CSKP)感染者为 CSKP 对照组。27 例 CRKP 观察组中,男性占 70.37%(19/27),女性占 29.63%(8/27);46 例 CSKP 对照组中,男性占 84.78%(39/46),女性占 15.22%(7/

46),两组性别相比,差异无统计学意义($\chi^2=2.165, P=0.141$)。CRKP 观察组平均年龄为(55.85 $\pm$ 18.16)岁,CSKP 对照组平均年龄(60.46 $\pm$ 16.13)岁,两组年龄相比,差异无统计学意义($t=2.165, P=0.265$)。具有可比性。

1.2 仪器与试剂 参照 2015 年美国临床和实验室标准化协会(CLSI)推荐的纸片扩散法(K-B),以及 VITEK-2 全自动细菌分析系统检测细菌的最小抑菌浓度(MIC)法进行抗菌药物敏感性试验。

1.3 方法 回顾性调查 CRKP 观察组和 CSKP 对照组两组患者的临床资料:基本资料、感染前实验室检查、感染情况、病原菌及耐药情况、感染前抗菌药物使用、感染前侵入性操作、急性生理和慢性健康评分(APACHE II 评分)等因素,并进行病例对照研究。

1.4 统计学处理 本研究将调查问卷双人双份录入 EpiData 3.1 版后,导入 SPSS19.0 进行统计分析。单因素分析:正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较,非正态分布

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(31071093,3117012);重庆市科委攻关基金资助项目(CSTC,2011AB5092)。

作者简介:方清永,男,在读硕士,主要从事医院感染疾病的流行病学研究。 [△] 通信作者, E-mail:150563687@qq.com。

资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数 Mann-Whitney U 检验进行比较;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法。将单因素分析中有统计学意义 ($P<0.05$) 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,计算比值比 (OR) 和 95% 可信区间 (CI),筛选出 CRKP HAP 独立的危险因素。所有统计分析检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 单因素分析 单因素分析结果显示,感染前抗菌药物使

用 ≥ 7 d、感染前使用碳青霉烯类抗菌药物、机械通气天数 ≥ 7 d、APACHE II 评分等 11 项因素,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示,感染前使用碳青霉烯类抗菌药物、机械通气天数 ≥ 7 d、APACHE II 评分是 CRKP HAP 的独立危险因素,见表 2。

表 1 HAP 患者 CRKP 观察组和 CSKP 对照组单因素分析

相关因素	CRKP 观察组 (n=27)	CSKP 对照组 (n=46)	χ^2/t	P
基础疾病[n(%)]				
心血管疾病	10(37.04)	11(23.91)	1.430	0.232
慢性肺病	10(37.04)	5(10.87)	7.136	0.008 ^a
肾功能不全	10(37.04)	5(10.87)	7.136	0.008 ^a
肝功能不全	5(18.52)	3(6.52)	1.431	0.232
糖尿病	7(25.93)	4(8.70)	3.947	0.047 ^a
多发伤	6(22.22)	16(34.78)	1.275	0.259
感染前清蛋白<30 g/L[n(%)]	15(55.56)	17(36.96)	2.391	0.122
合并其他感染[n(%)]	25(92.59)	40(86.96)	0.127	0.722
感染前抗菌药物使用情况[n(%)]				
单用	23(85.19)	37(80.43)	0.262	0.609
二联	17(62.96)	15(32.61)	6.367	0.012 ^a
三联及以上	14(51.85)	8(17.39)	9.596	0.002 ^a
青霉素类[n(%)]				
第 1 代头孢菌素	0(0.00)	3(6.52)	0.554	0.457
第 2 代头孢菌素	9(33.33)	17(65.38)	0.097	0.755
第 3 代头孢菌素	3(11.11)	10(21.74)	0.687	0.407
第 4 代头孢菌素	3(11.12)	1(2.17)	1.182	0.277
舒巴坦/他唑巴坦制剂	17(62.96)	16(34.78)	5.455	0.020 ^a
喹诺酮类	5(18.52)	8(7.39)	0.000	1.000
氨基糖苷类	3(11.11)	3(6.52)	0.061	0.804
碳青霉烯类	17(63.96)	7(15.21)	17.575	0.000 ^a
抗真菌药	9(33.33)	8(17.39)	2.420	0.120
万古霉素	10(37.04)	9(19.57)	2.698	0.101
感染前抗菌药物使用 ≥ 7 d[n(%)]	16(72.73)	12(44.44)	3.960	0.047 ^a
感染前侵袭性操作[n(%)]				
机械通气天数 ≥ 7 d	18(66.67)	13(28.26)	10.271	0.001 ^a
气管切开	19(70.37)	27(58.70)	0.995	0.319
深静脉置管	23(85.16)	37(80.43)	0.038	0.845
导尿管	26(96.30)	44(95.65)	0.000	1.000
胃管	25(92.59)	42(91.30)	0.000	1.000
引流管	18(66.67)	32(69.57)	0.066	0.797
手术	16(59.26)	32(69.57)	0.802	0.370
APACHE II 评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	24.26 $\pm$ 7.38	19.39 $\pm$ 6.07	3.052	0.003 ^a
感染前住院时间[M(P_{25}, P_{75}),d]				
住院天数	14.00(7.00,24.00)	10.00(4.75,16.25)		>0.05
ICU 住院天数	10.00(6.00,21.00)	5.50(3.00,12.50)		0.023 ^{ab}

注:^a $P<0.05$;^b 为非正态分布,采用 Mann-Whitney U 检验比较,其余计量资料采用 t 检验比较,计数资料采用 χ^2 检验比较。

表 2 HAP 患者 CRKP 感染多因素 Logistic 回归分析						
相关因素	<i>b</i>	<i>SB</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
碳青霉烯类抗菌药物	2.189	0.682	10.304	0.001	8.928	2.346~33.983
机械通气天数 ≥ 7 d	1.635	0.658	6.170	0.013	5.128	1.412~18.624
APACHE II 评分	0.103	0.048	4.512	0.034	1.108	1.008~1.218
肾功能不全	1.465	0.883	2.756	0.097	4.329	0.767~24.417
常数项	-6.218	1.603	15.047	0.000	0.002	—

注：—表示此项无数据

3 讨 论

本次研究显示,感染前使用碳青霉烯类抗菌药物是 CRKP 感染的独立危险因素(*OR*=8.928),与 Gagliotti 等^[4]的报道一致。碳青霉烯类抗菌药物如亚胺培南、美罗培南等是最常用和最有效治疗肺炎克雷伯菌感染的抗菌药物之一。自 1997 年美国首次报道以来,国内外肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药率大幅增加,有的高达 8 倍以上,并且已有 CRKP 感染的暴发事件发生^[5-6]。CRKP 感染使碳青霉烯类、 β -内酰胺类抗菌药物失去疗效,导致可供选择的抗菌药物有限,甚至无药。目前,国际上建议使用替加环素或多黏菌素进行治疗^[7]。感染前抗菌药物使用 ≥ 7 d 与 CRKP 感染有关,Kofteridis 等^[8]的研究表明长时间使用抗菌药物是 CRKP 感染的独立危险因素。长时间使用抗菌药物使细菌突变的概率变大,获得耐药质粒的可能性增加,抗菌药物的选择作用使敏感菌株死亡,耐药菌株存活,耐药率增加。

机械通气天数 ≥ 7 d 是 CRKP HAP 的独立危险因素(*OR*=5.128),与 Jiao 等^[9]的研究一致。机械通气是 ICU 最常见的治疗手段之一,能有效改善患者的各项生理指标,及时挽救患者生命。但长期机械通气导致气道黏膜损伤,降低机体抵抗力,可引发患者多种并发症,引起患者感染性肺炎发病率和病死率显著增加^[10]。细菌可长时间寄居在呼吸机管路的通道内,形成生物膜,阻挡抗菌药物的渗透,对抗菌药物敏感性降低,耐药性增加,CRKP 感染的风险加大。对于机械通气患者,尽可能尽早脱机,重点做好手卫生、口腔护理、床头抬高等《呼吸机相关性肺炎诊断、预防与治疗指南》^[11]的防控措施要求。多项研究表明,感染前 ICU 住院时间是 CRKP HAP 的危险因素^[12-13]。ICU 作为各种病原菌的聚集地,主要通过接触进行传播,发生交叉感染。ICU 住院时间越长,可能接受广谱抗菌药物治疗的时间越长、种类越多,CRKP 感染的概率越大。

APACHE II 评分作为急性生理和慢性健康状况的综合性评分系统,对各项指标进行量化评估。反映了患者入住 ICU 时,各项生理指标的最差值以及心血管、肝功能等各器官的功能状态,对患者的治疗 and 预后具有重要的参考作用。本次研究表明 APACHE II 评分是 CRKP HAP 的独立危险因素(*OR*=1.108),与 Hu 等^[14]的研究结果不同。APACHE II 评分高的患者往往年龄较大,基础状态差,病情重,抵抗力差,更易感染 CRKP。对于这类患者应该加强关注,重点防控医院感染的发生,改善预后。

本次研究对 CRKP HAP 患者的危险因素进行分析,对于以后预防和控制相关感染找到切入点,提供理论依据。同时,可以不断完善研究,在后续研究中扩宽研究对象范围,增加样本量,完善试验步骤,更精确、更有效地为临床提供防治措施。总的来说,对 CRKP HAP 的防控已经成为一个全球问题,合理应用抗菌药物,减少机械通气的应用,做好手卫生,是降低医院感染发生率的有效手段。

参考文献

[1] Debby BD, Ganor O, Yasmin M, et al. Epidemiology of

carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(8): 1811-1817.

[2] Van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 75(2): 115-120.

[3] 中华医学会呼吸病学会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 现代实用医学, 2002, 14(3): 160-161.

[4] Gagliotti C, Giordani S, Ciccarese V, et al. Risk factors for colonization with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hospital: a matched case-control study[J]. Am J Infect Control, 2014, 42(9): 1006-1008.

[5] Jin Y, Shao C, Li J, et al. Outbreak of multidrug resistant NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* from a neonatal unit in Shandong Province, China[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119571.

[6] 王鹏鲲, 陈定强, 俞辉. 多重耐药肺炎克雷伯菌中碳青霉烯酶的检测和分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(24): 3423-3425.

[7] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria[J]. Lancet Infect Dis, 2009, 9(4): 228-236.

[8] Kofteridis DP, Valachis A, Dimopoulou D, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization: a case-control study[J]. J Infect Chemother, 2014, 20(5): 293-297.

[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] 刘海燕, 肖平, 李金林, 等. 持续声门下吸引在预防呼吸机相关性肺炎中的效果研究[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(1): 95-96.

[11] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 1994, 52(6): 51-52.

[12] Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*[J]. Am J Infect Control, 2012, 40(5): 421-425.

[13] Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Hosp Infect, 2013, 83(4): 307-313.

[14] Hu Y, Ping Y, Li L, et al. A retrospective study of risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among ICU patients[J]. J Infect Dev Ctries, 2016, 10(3): 208-213.