

ICU 肺炎克雷伯杆菌感染患者住院 28 天死亡的危险因素

廖秋霞¹ 冯志² 陈小莉¹ 林建东¹ 林海榕¹

福建医科大学附属第一医院¹ 重症医学科;² 胸外科, 福建福州 350004

摘要 目的:探讨 ICU 肺炎克雷伯杆菌感染患者住院 28 d 死亡的危险因素并构建其预测模型。方法:回顾性收集确诊肺炎克雷伯杆菌感染的患者,根据患者住院 28 d 的结局分为死亡组和存活组,通过单因素和多因素 Logistic 回归分析肺炎克雷伯杆菌感染患者住院 28 d 死亡的危险因素,用列线图(Nomogram)绘制预测模型,并用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验判断模型的稳定性。并将预测模型与序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学与慢性健康状况评估评分Ⅱ(APACHEⅡ)相比较,绘制受试者工作特性(ROC)曲线,判别模型的预测价值。将各预测因子分值相加得到总分,分为低、中、高危组,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,预测各组的平均生存时间。结果:共纳入 177 例 ICU 肺炎克雷伯杆菌感染患者,其中死亡组 43 例,存活组 134 例。死亡组入 ICU 第 1 天的 SOFA 评分、APACHEⅡ评分高于存活组。死亡组患者在低蛋白血症、中性粒细胞减少、急性肾损伤、感染性休克的发生率高于存活组($P < 0.05$)。其中中性粒细胞减少($OR: 8.035, 95\% CI: 0.460 \sim 140.409$)、低蛋白血症($OR: 1.830, 95\% CI: 0.772 \sim 4.336$)、急性肾损伤($OR: 4.207, 95\% CI: 1.588 \sim 11.141$)、感染性休克($OR: 7.290, 95\% CI: 2.957 \sim 17.975$),构建了赤池信息准则值最小的预测模型。预测模型的 ROC 曲线下面积为 0.8494,大于 SOFA 评分(0.7012)和 APACHEⅡ评分(0.6724)。预测模型总分 < 12 分的患者为低危组,12~18 分为中危组, > 18 分为高危组。绘制 Kaplan-meier 生存曲线,低、中、高危组的平均生存时间分别为 27.2、23.9、17.8 d($P < 0.001$)。结论:低蛋白血症、中性粒细胞减少、急性肾损伤、感染性休克是 ICU 肺炎克雷伯杆菌感染患者住院 28 d 死亡的危险因素,据此构建的模型可用于预测患者住院 28 d 预后。

关键词 肺炎克雷伯杆菌感染; 住院 28 d 死亡; 危险因素; 预测模型

中图分类号 R563.1⁺1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240119

肺炎克雷伯杆菌是一种条件致病菌,可引起全身多个部位的感染^[1]。2020 中国耐药菌监测提示肺炎克雷伯杆菌占分离肠杆菌科细菌的 32.3%,细菌的耐药率也逐年升高^[2]。耐碳青霉烯肺炎克雷伯杆菌不仅对碳青霉烯类抗生素耐药,还对多种抗生素耐药^[3,4]。重症监护室(ICU)空间有限,且患者病情危重,容易引起交叉传播甚至爆发感染,导致肺炎克雷伯杆菌的感染率和死亡率居高不下^[5]。本研究对 ICU 肺炎克雷伯杆菌感染患者进行回顾性研究,确定其 28 d 死亡的危险因素并构建其预后的预测模型,报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:回顾性收集 2017 年 12 月-2020 年 9 月入住福建医科大学附属第一医院 ICU 肺炎克雷伯杆菌感染患者的病历资料。纳入标准:第 1 次痰、血、尿培养为肺炎克雷伯杆菌阳性并确定感染的患者,将未 28 d 痊愈出院者作为 28 d 痊愈出院者处理。排除标准:①年龄 < 18 岁;②在普通病房已

确诊感染肺炎克雷伯菌的患者。

2. 方法:共纳入 ICU 肺炎克雷伯感染患者 177 例(男 146,女 31),根据患者住院 28 d 是否死亡,分为死亡组 43 例和存活组 134 例。收集患者的临床资料,包括性别、年龄、基础疾病、感染来源、肺炎克雷伯杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药性、操作记录(深静脉穿刺、手术史、气管插管、连续性肾脏代替治疗)、抗生素治疗史、查尔森合并症指数(Charlson comorbidity index,CCI),入 ICU 第 1 天序贯器官衰竭(sequential organ failure assessment,SOFA)评分、急性生理学与慢性健康状况评估(acute physiology and chronic health evaluation,APACHE)Ⅱ评分、实验室指标(白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、降钙素原、C 反应蛋白、乳酸、氧合指数、肌酐、凝血功能等)、急性肾损伤、感染性休克、住院时间、住 ICU 时间等。

3. 相关定义与结局指标:感染性休克定义为脓毒症合并低血压,即使接受充分的液体复苏,仍然需要升压药物维持血压,合并血乳酸 $> 2 \text{ mmol/L}$ ^[6]。

急性肾损伤是指符合以下任 1 项:①血肌酐 48 h 内升高≥26.5 μmol/L;②血肌酐在 7 d 内升高达基线值的 1.5 倍;③尿量<0.5 mL/(kg·h),持续 6h^[7]。统计住院 28 d 死亡率、住院时间、住 ICU 时间。

4. 统计学分析:采用 StataSE 15.0 统计学软件。连续变量符合正态分布用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;不符合正态分布,用 M(Q₁,Q₃)表示,采用曼惠特尼秩和检验(mann whitney U test);采用多因素 Logisitic 回归分析 ICU 肺炎克雷伯杆菌感染患者 28 d 死亡的危险因素,选择赤池信息准则(akaike information criterion,AIC)值最小的模型,绘制列线图(Nomogram)使预测模型可视化,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic ,ROC)曲线评价模型的判别能力、Hosmer-Lemeshow 检验确定模型的稳定性,决策曲线分析法(decision curve analysis,DCA)分析模型的临床实用价值。根据模型评分将患者分为低、中、高危组,绘制 3 组 Kaplan-meier 生存曲线。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线特征:住院 28 d 内死亡 43 例(24.3%),死亡组患者恶性肿瘤病史、中性粒细胞减少、低蛋白血症、深静脉置管史、连续性肾脏代替治疗(contin-

ous renal replacement treatment,CRRT)史、入 ICU 第 1 天的 SOFA、APACHE II 评分,降钙素原、白介素-6、肌酐水平、急性肾损伤的发生率、感染性休克的发生率高于存活组(*P* 均<0.05)。死亡组患者血红蛋白、氧合指数(oxygenation index,PaO₂/FiO₂)、D 二聚体水平、住院时间、住 ICU 时间明显低于存活组(*P* 均<0.05)。2 组患者在耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌(carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae,CRKP)、肺炎克雷伯杆菌感染的来源为医院获得性、白细胞计数、C 反应蛋白、活化凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time,APTT)无差别(*P* 均>0.05),见表 1。

2. 住院 28d 死亡危险因素 Logisitic 回归分析及模型建立:将死亡组和存活组的临床资料筛选后进行单因素和多因素 Logisitic 回归分析,中性粒细胞减少(*OR*: 8. 035,95% *CI*:0. 460 ~ 140. 409)、低蛋白血症(*OR*:1. 830,95% *CI*:0. 772 ~ 4. 336)、急性肾损伤(*OR*:4. 207,95% *CI*:1. 588 ~ 11. 141)、感染性休克(*OR*:7. 290,95% *CI*:2. 957 ~ 17. 975)是 4 个危险因素,见表 2。据此构建了 AIC 最小的预测模型(*AIC* = 146. 030),模型的方程式是 $P = 1/[1 + \exp[-(-3.373 + 2.084X_1 + 0.604X_2 + 1.437X_3 + 1.987X_4)]]$,见表 3。

表 1 存活组和死亡组的特征

变量	存活组(<i>n</i> = 134)	死亡组(<i>n</i> = 43)	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
女性[例(%)]	18 (13.4)	13 (30.2)	6.3597	0.012
年龄[岁,M(Q ₁ ,Q ₃)]	63.0(52.0, 72.0)	67.0(53.0, 77.0)	-1.901	0.057
年龄≥60 岁[例(%)]	71 (53.0)	30 (69.8)	3.7421	0.053
COPD[例(%)]	6 (4.5)	3 (7.0)	0.4213	0.455
高血压[例(%)]	81 (60.4)	26 (60.5)	0.000	0.998
恶性肿瘤[例(%)]	13 (9.7)	10 (23.3)	5.290	0.021
冠心病[例(%)]	8 (6.0)	5 (11.6)	1.5313	0.310
糖尿病[例(%)]	35 (26.1)	11 (25.6)	0.0049	0.944
脑梗死[例(%)]	36 (26.9)	10 (23.3)	0.2205	0.639
中性粒细胞减少[例(%)]	1 (0.7)	3 (7.0)	5.7211	0.045
低蛋白血症[例(%)]	46 (34.3)	28 (65.1)	12.6835	<0.001
慢性肾功能不全[例(%)]	10 (7.5)	6 (14.0)	1.6680	0.224
心功能不全[例(%)]	12 (9.0)	5 (11.6)	0.2678	0.564
深静脉置管[例(%)]	60 (44.8)	28 (65.1)	5.3874	0.020
手术史[例(%)]	66 (49.3)	21 (48.8)	0.0023	0.962
气管插管[例(%)]	100 (74.6)	35 (81.4)	0.8240	0.364
CRRT[例(%)]	100 (74.6)	35 (81.4)	4.5563	0.033
CRKP[例(%)]	90 (67.2)	35 (81.4)	3.1777	0.075
医院获得性感染[例(%)]	121(90.3)	41(95.3)	1.0705	0.300
CCI[分,M(Q ₁ ,Q ₃)]	4.00 (2.00, 6.00)	5.00 (3.00, 7.00)	-1.815	0.070
SOFA 评分[分,M(Q ₁ ,Q ₃)]	5.00 (4.00, 7.00)	7.00 (5.00,11.00)	-3.998	<0.001
APACHE II 评分[分,M(Q ₁ ,Q ₃)]	16.00 (13.00, 20.00)	20.00 (17.00, 24.00)	-3.404	<0.001

续表

变量	存活组(<i>n</i> = 134)	死亡组(<i>n</i> = 43)	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
实验室指标[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]				
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	10.58 (7.97, 14.60)	9.57 (7.57, 14.78)	0.226	0.821
血小板计数(×10 ⁹ /L)	184.00 (136.00, 270.00)	147.00 (89.00, 203.00)	2.507	0.012
血红蛋白(g/L)	107.00 (88.00, 127.00)	92.00 (74.00, 119.00)	2.025	0.043
降钙素原(ng/mL)	0.46 (0.12, 2.44)	3.46 (0.97, 7.76)	−4.126	<0.001
C 反应蛋白(mg/L)	69.40 (30.76, 90.00)	85.50 (35.38, 90.00)	−0.963	0.336
白介素-6(pg/mL)	23.99 (11.41, 138.90)	329.50 (149.45,1191.55)	−2.109	0.035
乳酸(mmol/L)	1.80 (1.40, 2.96)	3.00 (1.52, 3.90)	−1.798	0.072
PaO ₂ /FiO ₂	300.00 (250.00, 354.00)	243.00 (177.00,300.00)	2.469	0.014
肌酐(μmol/L)	72.25 (54.00, 103.20)	155.00 (60.40, 211.90)	−3.486	<0.001
APTT(s)	32.45 (26.00, 41.05)	37.70 (30.90, 45.50)	−1.901	0.057
D 二聚体(mg/L)	3.26 (1.75, 6.53)	7.02 (2.99, 11.57)	−2.169	0.030
器官功能障碍[例(%)]				
急性肾损伤	48 (35.8)	35 (81.4)	27.1509	<0.001
感染性休克	29 (21.6)	34 (79.1)	46.8326	<0.001
住院时间[d, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	21.00 (13.00, 29.00)	16.00 (11.00, 21.00)	3.233	0.001
住 ICU 时间[d, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	19.00 (12.00, 26.00)	13.00 (11.00, 18.00)	3.36	<0.001

注: COPD 是慢性阻塞性肺疾病

表 2 ICU 肺炎克雷伯杆菌感染患者住院 28d 死亡的 logistic 回归分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
年龄	1.021	0.998-1.044	0.069	—	—	—
恶性肿瘤	2.821	1.136 ~ 7.006	0.026	—	—	—
中性粒细胞减少	9.975	1.010 ~ 98.562	0.049	8.035	0.460 – 140.409	0.153
血小板计数	0.995	0.991 ~ 0.999	0.013	—	—	—
血红蛋白	0.985	0.972 ~ 0.999	0.032	—	—	—
低蛋白血症	3.571	1.736 ~ 7.347	0.001	1.830	0.772 – 4.336	0.170
CCI	1.127	0.991 ~ 1.283	0.069	—	—	—
SOFA 评分	1.279	1.139 ~ 1.435	<0.001	—	—	—
APACHEII 评分	1.100	1.042 ~ 1.160	0.001	—	—	—
深静脉置管	2.302	1.128 ~ 4.700	0.022	—	—	—
CRRT	2.597	1.058 ~ 6.378	0.037	—	—	—
CRKP	2.139	0.916 ~ 4.997	0.079	—	—	—
急性肾损伤	7.839	3.366 ~ 18.255	<0.001	4.207	1.588 ~ 11.141	0.004
感染性休克	13.678	5.894 ~ 31.745	<0.001	7.290	2.957 ~ 17.975	<0.001

注: " — "是指多因素 Logisitic 回归分析向后逐步法,被剔除的因素

表 3 ICU 肺炎克雷伯杆菌感染患者住院 28d 死亡的预测模型

变量	β 值	<i>S. E</i> 值	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值	95% <i>CI</i>
中性粒细胞减少(<i>X</i> ₁)	2.084	1.460	1.43	0.153	−0.777 ~ 4.945
低蛋白血症(<i>X</i> ₂)	0.604	0.440	1.37	0.170	−0.258 ~ 1.467
急性肾损伤(<i>X</i> ₃)	1.437	0.497	2.89	0.004	0.463 ~ 2.411
感染性休克(<i>X</i> ₄)	1.987	0.460	4.31	<0.001	1.084 ~ 2.889
常量	−3.373	0.515	−6.55	<0.001	−4.381 ~ −2.364

注: $P = 1/[1 + \exp[- (- 3.373 + 2.084X_1 + 0.604X_2 + 1.437X_3 + 1.987X_4)]]$

3. 预测模型的 Nomogram 图:将多因素回归分析得到的预测模型,通过 StataSE 15.0 软件做出 Nomogram图,得出感染性休克 9.5 分,急性肾损伤 6.9 分,低蛋白血症 2.9 分,中性粒细胞减少 10 分,模型总分(0~29.3)分。将各项得分相加得总分,总分对应 ICU 肺炎克雷伯杆菌感染患者住院 28 d 死亡的预测概率,见图 1。

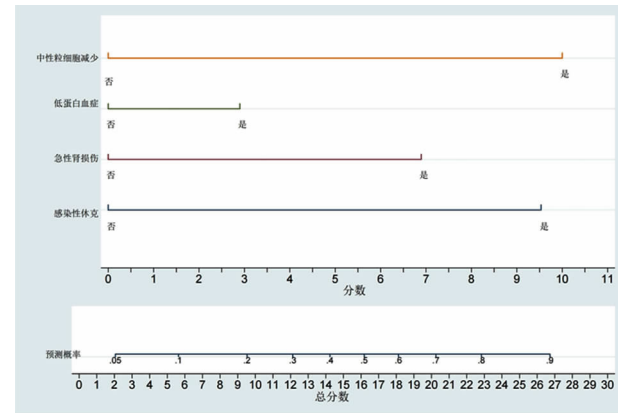


图 1 死亡预测模型的 Nomogram 图

图 2 示预测模型的 Hosmer - Lemeshow 检验 ($\chi^2=4.72, P=0.787$),提示模型拟合度较好。预测模型 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.8494 (95% CI: 0.7785~0.9202),见图 3。决策曲线分析图提示该模型临床实用性好,见图 4。

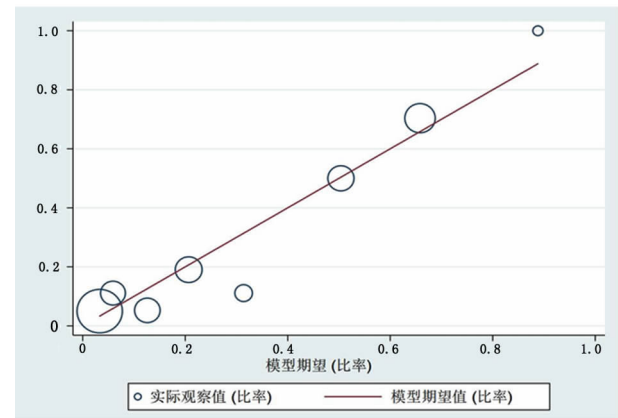


图 2 预测模型 Hosmer - Lemeshow 图

4. 预测模型与 SOFA 评分、APACHE II 评分比较:预测模型的 ROC 曲线 AUC 为 0.8494,入 ICU 第 1 天 SOFA 的 ROC 曲线 AUC 为 0.7012,APACHE II 评分 ROC 曲线 AUC 为 0.6724,说明预测模型的预测价值较入 ICU 第 1 天 SOFA、APACHE II 评分高,见图 5。

5. Kaplan-meier 生存曲线:(< 12)分的患者为

低危组,(12~18)分为中危组,(> 18)分为高危组。绘制 Kaplan-meier 生存曲线,低、中、高危组的平均生存时间分别为 27.2、23.9、17.8 d (Log-rank 检验:卡方值 80.3, $P<0.001$),见图 6。

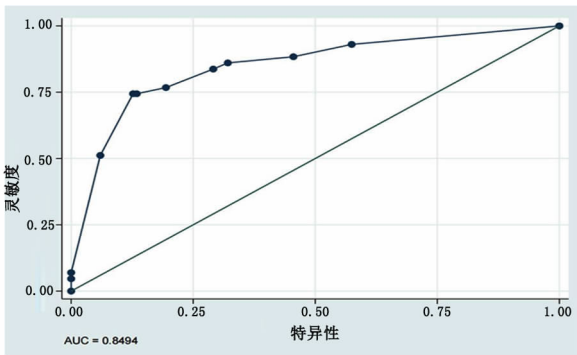


图 3 预测模型的 ROC 曲线图

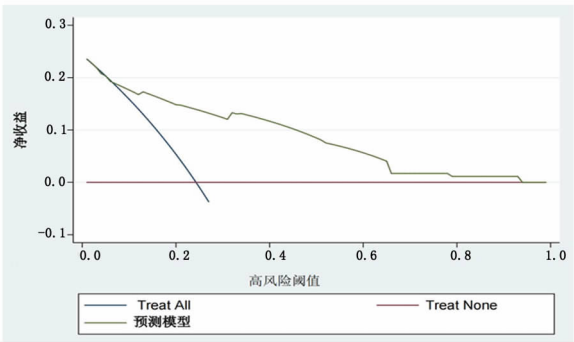


图 4 预测模型的决策曲线分析图

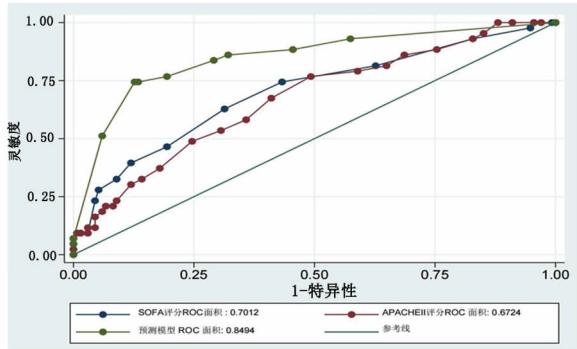


图 5 预测模型与 SOFA 评分、APACHE 评分的 ROC 曲线比较

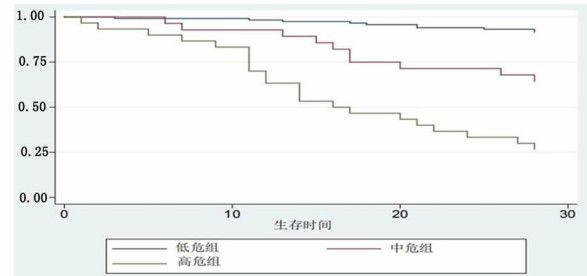


图 6 预测模型低、中、高危组住院 28d 的 Kaplan-meier 生存曲线图

讨 论

本研究显示感染性休克、急性肾损伤、低蛋白血症、中性粒细胞减少是 ICU 肺炎克雷伯杆菌感染患者住院 28 d 死亡的危险因素。考虑原因如下:①感染性休克可迅速引起多个脏器衰竭。多项研究结果也证实感染性休克是肺炎克雷伯杆菌感染患者死亡的危险因素^[8~10];②急性肾损伤与不良的临床结局相关^[11]。考虑肺炎克雷伯杆菌感染患者发生急性肾损伤后,容易引起少尿、电解质紊乱、心律失常、心力衰竭、肺水肿等,加速患者死亡;③发生低蛋白血症的患者,往往免疫力低下,容易继发多种感染。边伟帅等^[12]发现低蛋白血症是 CRKP 感染的独立危险因素,如果不及时干预,可导致感染加重,甚至死亡。④中性粒细胞减少患者,细胞免疫功能低下,容易引起严重的肺炎克雷伯杆菌感染,抗生素效果欠佳,能导致病情迅速进展,增加患者死亡风险。

APACHE II 评分是 ICU 常用的评估病死率的指标。本研究结果显示死亡组 APACHE II 评分明显高于存活组,单因素回归分析 APACHE II 是 ICU 肺炎克雷伯杆菌感染患者住院 28d 死亡的危险因素,这与 Li Yuanyuan 等^[13]的研究结果相一致。Dai Guanqun 等^[14]研究也证实了 APACHE II 评分与患者的住院死亡率相关。SOFA 评分越高,预后越差。本研究发现 SOFA 评分与患者肺炎克雷伯杆菌感染患者住院 28d 死亡率相关,这与 Papadimitriou-Olivgeris 等^[15]研究结果相一致。本研究发现预测模型的 ROC 曲线 AUC 大于 APACHE II 评分、SOFA 评分,说明预测模型的诊断效能较 APACHE II 评分、SOFA 评分好,且 APACHE II 评分、SOFA 评分评估的指标多,比较繁琐。本预测模型只有 4 个指标,容易掌握并能快速判断患者死亡的风险。本研究是单中心的回顾观察性研究,样本量有限,还需要多中心,大样本的研究去验证该模型。

参 考 文 献

- 1 Tang M,Kong X,Hao J,et al. Epidemiological characteristics and formation mechanisms of multidrug resistant hypervirulent klebsiella pneumoniae[J]. Front Microbiol,2020,11:581543.
- 2 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测

- [J]. 中国感染与化疗杂志,2021,21(4):377-387.
- 3 Shao C,Wang W,Liu S,et al. Molecular epidemiology and drug resistant mechanism of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae in Elderly Patients With Lower Respiratory Tract Infection[J]. Front Public Health,2021,9:669173.
- 4 刘拥荣,贺立飞,余亚敏等. 114 株耐碳氢酶肺炎克雷伯杆菌耐药表型及基因分析[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(1):29-32.
- 5 Zeng L,Yang C,Zhang J,et al. An outbreak of carbapenem resistant klebsiella pneumoniae in an intensive care unit of a major teaching hospital in chongqing China[J]. Front Cell Infect Microbiol,2021,11:656070.
- 6 Singer M,Deutschman CS,Seymour CW,et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA,2016,315(8):801-810.
- 7 Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract,2012,120(4):c179-184.
- 8 Chang H,Wei J,Zhou W,et al. Risk factors and mortality for patients with Bloodstream infections of Klebsiella pneumoniae during 2014-2018: Clinical impact of carbapenem resistance in a large tertiary hospital of China[J]. J Infect Public Health,2020,13(5):784-790.
- 9 Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Georgakopoulou A, et al. Mortality of pandrug-resistant klebsiella pneumoniae bloodstream infections in critically ill patients: a retrospective cohort of 115 episodes[J]. Antibiotics(Basel),2021,10(1):76-83.
- 10 Qian Y,Bi Y,Liu S,et al. Predictors of mortality in patients with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection: a meta -analysis and a systematic review[J]. Ann Palliat Med,2021,10(7):7340-7350.
- 11 Kaddourah A,Basu RK, Bagshaw SM, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults[J]. N Engl J Med,2017,376(1):11-20.
- 12 边伟帅,陈炜,古旭云,等. 人工气道患者碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌感染的相关因素分析[J]. 中华危重病急救医学,2020,32(11):1324-1330.
- 13 Li Y,Li J,Hu T,et al. Five-year change of prevalence and risk factors for infection and mortality of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection in a tertiary hospital in North China[J]. Antimicrob Resist Infect Control,2020,9(1):79-92.
- 14 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.
- 15 Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Bartzavali C, et al. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2017,36(7):1125-1131.

(2022-03-30 收稿 2024-01-13 修回)