

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2015.10.005

· 论 著 ·

耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌血流感染患者危险因素及预后

黄文治, 乔 甫, 王妍潼, 尹维佳, 宗志勇

(四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 探讨住院患者血流感染耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)的危险因素及预后。**方法** 采用病例对照研究,回顾性收集某院 2010—2013 年 CRAB 血流感染患者 163 例,并以同期 68 例对碳青霉烯类敏感的鲍曼不动杆菌(CSAB)血流感染患者作为对照,进行危险因素及预后分析。**结果** CRAB 血流感染的独立危险因素是感染前入住重症监护病房(ICU)[OR 及 OR95%CI:1.27(5.55~22.89)]及入住过急诊室[OR 及 OR95%CI:3.57(1.67~7.62)]。鲍曼不动杆菌(AB)血流感染患者 28 d 生存率 CRAB 为 66.17%,而 CSAB 为 96.95%,CRAB 组患者的生存率低于 CSAB 组($\chi^2 = 15.71, P < 0.001$)。影响 AB 血流感染预后的独立危险因素包括感染 CRAB(HR95%CI:3.01~67.28)、血液病(HR95%CI:3.77~25.97)、心功能不全(HR95%CI:2.10~20.41)、入住 ICU(HR95%CI:1.01~5.28)及年龄(HR95%CI:1.01~1.04)。**结论** 感染前入住 ICU 以及入住过急诊室是 CRAB 血流感染的危险因素,CRAB 血流感染是影响患者预后的危险因素。

[关键词] 鲍曼不动杆菌;血流感染;耐碳青霉烯类抗生素;耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌;危险因素;预后
[中图分类号] R181.3⁺2 R378.99 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2015)10-0668-04

Risk factors and prognosis of patients with bloodstream infection due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

HUANG Wen-zhi, QIAO Fu, WANG Yan-tong, YIN Wei-jia, ZONG Zhi-yong (West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective** To explore the risk factors and prognosis of hospitalized patients with bloodstream infection due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB). **Methods** 163 patients with CRAB bloodstream infection from 2010 to 2013 were conducted retrospective case-control study, 68 patients with bloodstream infection due to carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* (CSAB) during the same period were as control group. **Results** The independent risk factors for CRAB bloodstream infection were stay in intensive care unit(ICU) (OR, 1.27[95%CI,5.55-22.89]) and emergency department(OR,3.57 [95%CI,1.67-7.62]) before infection. Patients with CRAB bloodstream infection had lower 28-day survival rate than those with CSAB bloodstream infection (66.17% vs 96.95%, $\chi^2 = 15.71, P < 0.001$). The independent risk factors for influencing prognosis of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection were infection of CRAB (HR 95% CI,3.01-67.28), blood disease(HR 95%CI, 3.77-25.97), cardiac insufficiency(HR 95%CI,2.10-20.41), stay in ICU(HR 95%CI, 1.01-5.28), and age(HR 95%CI,1.01-1.04). **Conclusion** The independent risk factors for CRAB bloodstream infection are stay in ICU and emergency department before infection, CRAB bloodstream infection is risk factor for influencing prognosis of patients.

[Key words] *Acinetobacter baumannii*; bloodstream infection; carbapenems; carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; risk factor; prognosis

[Chin Infect Control,2015,14(10):668-671]

[收稿日期] 2015-07-08

[作者简介] 黄文治(1985-),男(汉族),甘肃省兰州市人,公卫医师,主要从事多重耐药研究。

[通信作者] 尹维佳 E-mail:525989261@qq.com

2012 年全国医院感染横断面调查结果^[1]显示, 鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*, AB) 引起的医院感染构成为 10.61%, 在所有病原体中排第 4 位。而耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 也已经成为重大的公共卫生问题, 世界各地均有关于 CRAB 暴发流行的报道。一旦患者感染病原菌对碳青霉烯类抗生素耐药, 则抗菌药物的选取会变得非常棘手, 可能导致患者住院时间延长、医疗费用增加, 造成严重的社会经济负担^[2]。如何防治 CRAB 感染已成为一个临床难题, 而深入分析感染的危险因素则能够为临床防治 CRAB 感染提供理论依据。但关于血流感染患者感染 CRAB 是否增加患者病死率仍存在争议^[3-4], 因此, 本研究希望能够明确 CRAB 感染的危险因素及其对患者预后的影响, 现将相关结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 四川大学华西医院 2010—2013 年血培养 AB 阳性并确诊感染的 231 例住院患者, 其中 CRAB 感染 163 例, 碳青霉烯类敏感 AB(CSAB) 患者 68 例。

1.2 研究方法 回顾性收集 2010—2013 年 CRAB 血流感染患者的相关资料, 以同时期内所有 CSAB 血流感染患者作为对照, 分析感染 CRAB 的独立危险因素, 分析引起 AB 血流感染患者死亡的独立危险因素。

1.2.1 相关定义 血液病包括白血病、再生障碍性贫血、淋巴瘤和多发性骨髓瘤等。针对性使用抗菌药物定义为血培养送检时的经验性用药或血培养报告后 2 d 内的治疗性用药中至少有 1 种是对检出 AB 敏感的抗菌药物。死亡是指粗死亡, 即患者住院期间任何原因引起的死亡。鉴于我国实际情况, 有一部分患者在病情恶化、治疗无望的情况下放弃继续治疗, 选择自动出院, 本研究将此部分患者和医院死亡的患者统称为预后不良。

1.2.2 资料收集 通过自行设计的调查表收集患者临床资料, 主要包括以下方面: 患者人口学特征(性别和年龄)、医院事件(是否住急诊室、6 个月内是否住院、是否外院转入、是否入住 ICU、感染后住院时间、总住院时间、是否分离出其他多重耐药菌等)、基础疾病(高血压、糖尿病、肾功能不全、呼吸衰竭、心功能不全、肿瘤、血液病、结核、胰腺炎)、侵入性

操作(手术情况、是否使用呼吸机、导尿管及中心静脉导管以及插管、拔管时间)、药敏结果、抗菌药物治疗(是否针对性使用抗菌药物)和预后(是否死亡以及是否预后不良)。通过 Lis 检验系统收集 AB 的药敏结果, 判断是否为 CRAB 以及是否为针对性用药。

1.3 统计分析 应用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计分析, CRAB 感染危险因素单因素分析, 如变量为分类变量采用 χ^2 检验, 为连续性变量采用秩和检验或 t 检验; 多因素分析采用二分类 logistic 回归模型。CRAB 和 CSAB 患者病死率比较采用 log-rank 检验, 并基于 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 对感染 AB 患者预后的危险因素分析采用 Cox 比例风险模型。

2 结果

2.1 一般情况 CRAB 组和 CSAB 组患者年龄分别为 (52.82 ± 22.50) 岁和 (50.26 ± 21.45) 岁, 经统计学分析差异无统计学意义 ($t = 0.82, P = 0.42$); 男性分别为 110(67.48%)、52(76.47%) 例, 两组性别构成比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.85, P = 0.17$), 具有可比性。

2.2 感染 CRAB 的危险因素分析 将基础疾病、医院事件, 以及侵入性操作 3 部分所有变量分别作为单因素分析变量纳入研究, 结果发现 CRAB 感染危险因素包括患者有呼吸衰竭、肿瘤、胰腺炎, 住院前入住过急诊室、由外院转入, 感染前入住 ICU、住院时间长、使用有创呼吸机、导尿管及中心静脉导管共 10 个变量。将单因素分析有统计学意义的变量再进行了 logistic 多因素回归分析(向前法), 结果显示住院前入住过急诊室以及感染前入住 ICU 是 CRAB 感染的独立危险因素, 且模型经 Hosmer-Lemeshow 检验, $P = 0.91$, 拟合良好。见表 1~2。

2.3 生存曲线 以是否死亡作为结局变量, 做生存曲线图结果显示, CRAB 血流感染患者 28 d 生存率为 66.17%, 而 CSAB 血流感染患者 28 d 生存率为 96.95%; log-rank 检验显示, CRAB 组患者的生存率低于 CSAB 组 ($\chi^2 = 15.71, P < 0.001$)。见图 1。

2.4 AB 感染患者预后的危险因素分析 以是否死亡作为结局变量, 应用 Cox 回归模型分析 AB 感染患者预后的危险因素, 结果显示影响患者死亡的独立危险因素包括年龄的增加、CRAB 感染、血液病、心功能不全, 以及入住 ICU, 而保护因素为针对性使用抗菌药物及手术治疗 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 CRAB 感染单因素分析(例,%)

Table 1 Univariate analysis on CRAB infection (No. of cases, %)

项目	CRAB (n=163)	CSAB (n=68)	χ^2/Z	P
基础疾病				
糖尿病	20(12.27)	7(10.29)	0.18	0.67
高血压	38(23.31)	12(17.65)	0.91	0.34
呼吸衰竭	17(10.43)	1(1.47)	5.36	0.02
肾功能不全	25(15.34)	8(11.76)	0.50	0.48
心功能不全	6(3.68)	2(2.94)	0.00	1.00
肿瘤	11(6.75)	14(20.59)	9.52	0.002
结核病	1(0.61)	0(0.00)	-	1.00
血液病	9(5.52)	3(4.41)	0.00	0.98
胰腺炎	36(22.09)	5(7.35)	7.13	0.008
医院事件				
入住急诊室	84(51.53)	13(19.12)	20.70	<0.001
外院转入	90(55.21)	17(25.00)	17.62	<0.001
近 6 个月住院	136(83.44)	50(73.53)	3.00	0.08
感染前入住 ICU	125(76.69)	14(20.59)	63.01	<0.001
感染前住院时间(d)*	14(20)	6(13)	-2.91	0.004
同时分离出其他多重耐药菌	46(28.22)	12(17.65)	2.85	0.09
感染前侵入性操作				
手术	14(8.59)	7(10.29)	0.17	0.68
使用有创呼吸机	132(80.98)	23(33.82)	48.34	<0.001
使用导尿管	150(92.02)	43(63.24)	28.94	<0.001
使用中心静脉导管	91(55.83)	12(17.65)	28.31	<0.001
预后				
死亡	53(32.52)	3(4.41)	20.64	<0.001
预后不良	90(55.21)	8(11.76)	37.09	<0.001

* :感染前住院时间比较采用秩和检验,结果以中位数(四分位间距)显示

表 2 CRAB 感染患者多因素 logistic 分析

Table 2 Multivariate logistic analysis on patients with CRAB infection

	β	S.E	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
入住急诊室	1.27	0.39	10.79	0.001	3.57(1.67~7.62)
感染前入住 ICU	2.42	0.36	44.88	<0.001	11.27(5.55~22.89)
常数项	-0.73	0.25	8.54	0.003	0.48

表 3 AB 感染患者预后的危险因素分析(Cox 回归)

Table 3 Risk factors for influencing prognosis in patients with *A. baumannii* infection(Cox regression)

	β	S.E	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
年龄	0.02	0.01	8.82	0.003	1.02(1.01~1.04)
CRAB	2.66	0.79	11.21	0.001	14.22(3.01~67.28)
心功不全	1.88	0.58	10.47	0.001	6.54(2.10~20.41)
血液病	2.29	0.49	21.64	<0.001	9.89(3.77~25.97)
入住 ICU	0.84	0.42	3.91	0.048	2.31(1.01~5.28)
手术治疗	-0.74	0.33	5.20	0.02	0.48(0.25~0.90)
针对性使用抗菌药物	-0.89	0.30	9.15	0.002	0.41(0.23~0.73)

HR:风险比

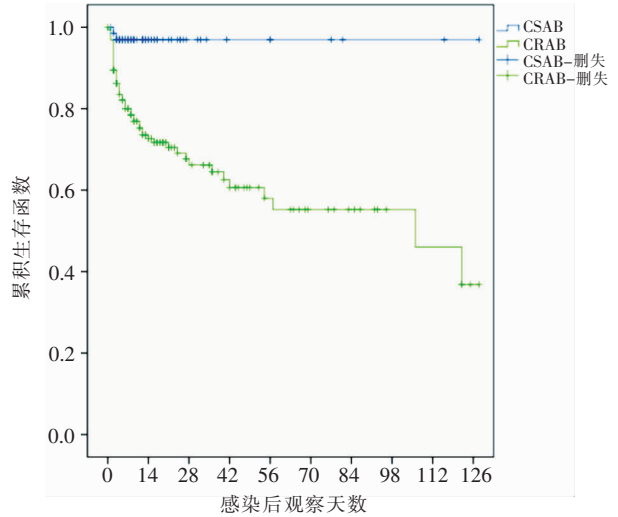


图 1 CRAB 及 CSAB 血流感染患者生存曲线

Figure 1 Survival curves of patients with CRAB and CSAB bloodstream infection

3 讨论

AB 为医院感染重要的条件致病菌,其具有分布广、生存力强、耐药率高、传播性强等特点,被称为“革兰阴性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌”^[5]。CHINET 16 所教学医院 2013 年监测结果^[5]显示,AB 对亚胺培南耐药率达 62.8%,且治疗可选取的抗菌药物极为有限,甚至需要使用多粘菌素等毒性较高的抗菌药物,给临床治疗带来了严峻的挑战,因此,预防 CRAB 感染尤为重要。

本研究探讨了 CRAB 血流感染患者的危险因素,多因素 logistic 回归分析发现,感染前入住 ICU 是感染 CRAB 的独立危险因素,入住 ICU 感染 CRAB 的风险增加 11.27 倍。主要是因为入住 ICU 的患者病情通常均较重,而且抵抗力低下,容易继发多种感染,李文青等^[6]研究显示 2011 年分离的 1 141 株 CRAB 以 ICU 所占比例最高,为 56.0%;ICU 中大多数患者使用高效广谱抗菌药物,抗菌药物不仅改变了咽部、消化道等处的定植菌,同时也可能削弱宿主对感染的免疫反应;CRAB 广泛分布于 ICU 地面、物体表面(床栏、拖把、墙壁、治疗车、麻醉及呼吸治疗器械等处),以及工作人员脸、手部,其生存力强,在 ICU 环境中存活可达数月,容易引起医院交叉传播,甚至暴发流行。鲍容等^[7]发现上海市三级医院 ICU CRAB 检出率为 17.7%,ICU 环境中普遍存在 CRAB 污染。1992 年西班牙一所医院 ICU 出现 CRAB 感染,于是关闭所有 ICU 并彻底消毒,同时限制碳青霉烯类抗生素的使用,结果

AB 的感染明显减少^[8],本院也有类似经验,春节期间关闭 ICU 并进行彻底清洁消毒后,CRAB 分离数量明显减少。Otter 等^[9]研究发现使用过氧化氢蒸汽消毒灭菌后 3 个月内 ICU 均无新发的 AB 感染患者,这也提示过氧化氢蒸汽消毒灭菌可能为一种有效地控制 ICU 内新发 AB 的措施。

而入住急诊室是感染 CRAB 的另一个独立危险因素($OR = 3.57$),本院急诊室人员密集、危重患者多,住院部病床压力大,导致急诊患者周转速度低,一旦环境清洁消毒未到位或者工作人员手卫生依从性欠佳便可能引起 CRAB 流行。因此,需重点关注 ICU、急诊室等重点科室的多重耐药菌防控工作,加强对保洁人员/护士环境清洁消毒效果的监测,以及医务人员手卫生依从性的监管,以切断医院感染传播链,控制外源性感染的交叉传播。

本研究并未发现侵入性操作等因素为感染 CRAB 的独立危险因素,可能由于对照组选取的为 CSAB 血流感染的患者,其中有相当一部分人接受了侵入性操作治疗;也可能是由于同一个患者会接受不止一项侵入性操作,这些因素可能会有交互作用,导致最终的结果未进入回归方程。

本组研究发现,患者一旦发生 CRAB 血流感染则预后通常较差,CRAB 引起的粗死亡率为 32.52%,与国外文献报道^[10]一致;而不良预后率 $>50\%$,这个合并指标可能更符合我国实际情况,因其包括了治疗无效而自动出院的患者,这部分患者往往是病情恶化,治疗无望,家属最终选择放弃治疗,虽未在医院死亡,但可以确定的是预后必然不良。而 CRAB 组病死率高于 CSAB 组,由此表明 CRAB 感染引起的危害性极大,须早期采取措施防患于未然。

目前,国内外对 CRAB 感染是否是导致患者死亡的独立危险因素仍然存在争议^[3-4]。Kwon 等^[3]研究发现将抗菌药物不合理使用这一变量从模型剔除后,耐亚胺培南的 AB(IRAB)和患者死亡有关($P < 0.05$);而 Jamulitrat 等^[4]通过多因素分析控制混杂变量后发现患者感染 IRAB 并不会导致患者死亡增加($P < 0.05$)。本研究 Cox 多因素回归结果支持 Kwon 等的结论,即排除其他可能的混杂因素影响后,CRAB 感染是导致患者死亡的危险因素,且 HR 达 14.22,表明相对于 CSAB 患者其死亡风险提高 13 倍多。本研究发现的其余增加死亡风险的危险因素包括年龄的增长、心功能不全、血液病,以及入住 ICU。针对性使用抗菌药物和手术治疗则可降低患者发生死亡的风险。

由于是回顾性研究,本研究仍存在一些不足之处,护理因素以及治疗方案的差异等可能具有潜在的混杂作用;另外研究仅在一所医院内进行,无多中心合作,可能会使结果的外推受限。

综上所述,CRAB 感染的独立危险因素为感染前入住 ICU 及急诊室;CRAB 感染患者病死率高于 CSAB 感染患者;对碳青霉烯类耐药是 AB 感染患者死亡的独立危险因素。

[参考文献]

- [1] 吴安华,文细毛,李春辉,等. 2012 年全国医院感染现患率与横断面抗菌药物使用率调查报告[J]. 中国感染控制杂志, 2014,13(1):8-15.
- [2] Young LS, Sabel AL, Price CS. Epidemiologic, clinical, and economic evaluation of an outbreak of clonal multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a surgical intensive care unit.[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007, 28(11): 1247-1254.
- [3] Kwon KT, Oh WS, Song JH, et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter baumannii*[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(3):525-530.
- [4] Jamulitrat S, Thongpiyapoom S, Suwalak N. An outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* at Songklanagarind Hospital: the risk factors and patient prognosis[J]. J Med Assoc Thai, 2007,90(10):2181-2191.
- [5] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2014,14(5):365-374.
- [6] 李文青,吴伟元,卢月梅,等. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌连续 11 年耐药谱动态观察[J]. 实用预防医学,2013,20(7):860-862.
- [7] 鲍容,胡必杰,周昭彦,等. ICU 环境中耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌污染的调查[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(12): 1664-1666.
- [8] Corbella X, Montero A, Pujol M, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* [J]. J Clin Microbiol, 2000, 38(11): 4086-4095.
- [9] Otter JA, Yezli S, Schouten MA, et al. Schouten hydrogen peroxide vapor decontamination of an intensive care unit to remove environmental reservoirs of multidrug-resistant gram-negative rods during an outbreak[J]. Am J Infect Control, 2010,38(9):754-756.
- [10] Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL, et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Int J Infect Dis,2010,14(2):764-769.