

DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233184

论著·医院感染监测专题

第三代头孢菌素耐药大肠埃希菌血流感染风险预测模型的建立及验证

刘春林, 陈萍, 杜燕娇, 吴清念, 蔡甜

(华南理工大学附属第六医院检验科, 广东 佛山 528200)

[摘要] **目的** 建立第三代头孢菌素耐药(3GCR)大肠埃希菌血流感染预测模型并验证。**方法** 回顾性选取 2014 年 1 月—2021 年 12 月某医院大肠埃希菌血流感染患者 494 例作为研究对象, 其中 434 例作为建模组, 60 例作为验证组, 依据是否对第三代头孢菌素(头孢噻肟)耐药, 将研究对象分成 3GCR 组和第三代头孢菌素敏感(3GCS)组。记录研究对象临床资料、实验室结果, logistic 回归分析筛选独立危险因素, 构建列线图, 并验证模型准确性。**结果** logistic 回归分析显示, 侵入性操作($OR = 19.482, 95\%CI: 11.434 \sim 33.194$)、使用头孢菌素($OR = 1.843, 95\%CI: 1.070 \sim 3.173$)、高水平降钙素原($OR = 1.272, 95\%CI: 1.159 \sim 1.396$)和高水平 C 反应蛋白($OR = 1.006, 95\%CI: 1.002 \sim 1.011$)是发生 3GCR 大肠埃希菌血流感染的独立危险因素。据此建立列线图模型, Hosmer-Lemeshow 法显示建模组 $P = 0.562$, 验证组 $P = 0.742$, 该模型有较好的拟合度。列线图在建模组和验证组的受试者工作特征(ROC)曲线下面积分别为 0.883($95\%CI: 0.851 \sim 0.914$)、0.857($95\%CI: 0.807 \sim 0.907$), 显示该模型有较好的区分度。决策曲线分析显示该预测模型价值较高。**结论** 基于侵入性操作、使用头孢菌素、PCT 和 CRP 水平的预测模型区分是否为 3GCR 菌株具有一定的实用价值。

[关键词] 第三代头孢菌素耐药; 大肠埃希菌; 血流感染; 风险预测模型

[中图分类号] R181.3⁺2 R378.2⁺1

Construction and validation of the prediction model for the bloodstream infection caused by third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli*

LIU Chun-lin, CHEN Ping, DU Yan-jiao, WU Qing-nian, CAI Tian (Department of Laboratory Medicine, The Sixth Affiliated Hospital, South China University of Technology, Foshan 528200, China)

[Abstract] **Objective** To construct and validate the prediction model for the third-generation cephalosporin-resistant (3GCR) *Escherichia coli* (*E. coli*) bloodstream infection. **Methods** 494 patients with *E. coli* bloodstream infection in a hospital from January 2014 to December 2021 were selected as studied subjects, of which 434 cases were divided as the modeling group and 60 cases as the validation group. According to 3GCR resistance, subjects were classified into the 3GCR group and the third-generation cephalosporin sensitive (3GCS) group. Clinical data and laboratory results of the subjects were recorded, and the independent risk factors were screened by logistic regression analysis. Nomogram was constructed to validate the accuracy of the model. **Results** Logistic regression analysis showed that invasive operation ($OR = 19.482, 95\%CI: 11.434 - 33.194$), use of cephalosporin ($OR = 1.843, 95\%CI: 1.070 - 3.173$), high level procalcitonin ($OR = 1.272, 95\%CI: 1.159 - 1.396$) and high level C-reactive protein (CRP, $OR = 1.006, 95\%CI: 1.002 - 1.011$) were independent risk factors for 3GCR *E. coli* bloodstream infection. Nomograph model was constructed. The Hosmer-Lemeshow method showed good fitting results of the model with the modeling group $P = 0.562$ and the validation group $P = 0.742$. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of the modeling group and validation group were 0.883 ($95\%CI: 0.851 - 0.914$) and

[收稿日期] 2022-08-01

[基金项目] 广东省医学科研基金项目(B2021428)

[作者简介] 刘春林(1985-),男(汉族),广东省韶关市人,主管检验师,主要从事细菌耐药机制研究。

[通信作者] 蔡甜 E-mail: liuchunalone@163.com

0.857 (95%CI: 0.807 - 0.907) respectively, indicating that the model has good discrimination. The decision curve analysis showed that the prediction model was of high value. **Conclusion** The predictive model based on invasive manipulation, use of cephalosporins, PCT and CRP levels has certain practical value in distinguishing 3GCR strain.

[Key words] third-generation cephalosporin resistance; *Escherichia coli*; bloodstream infection; risk prediction model

大肠埃希菌是引起血流感染(bloodstream infection,BSI)最常见的病原菌^[1]。据研究^[2-4]报道,第三代头孢菌素耐药(third-generation cephalosporin resistance,3GCR)大肠埃希菌感染发生率为40%~60%,其感染可导致患者住院时间延长,医疗费用增加及病死率上升,因此建立预测模型区分是否为耐药菌株,有助于临床提早干预,改善患者预后。本研究拟建立并验证3GCR大肠埃希菌BSI预测模型,为临床治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2014年1月—2021年12月在某院住院首次确诊大肠埃希菌BSI患者494例作为研究对象。其中,2014年1月—2020年12月的434例作为建模组,2021年1—12月的60例作为验证组。根据是否对第三代头孢菌素(代表性药物:头孢噻肟)耐药,将研究对象分成3GCR组和第三代头孢菌素敏感(third-generation cephalosporin sensitive,3GCS)组。BSI诊断标准参照2001年卫生部颁布的《医院感染诊断标准(试行)》^[5];排除标准:年龄<18岁,住院时间<24h,从外院转诊患者(在外院诊断BSI),复数感染菌等。本课题符合医学伦理学标准,且属于回顾性研究,未对研究对象实施任何干预措施,经医院伦理委员会审查豁免知情同意。

1.2 临床资料 通过医院电子病历系统收集研究对象获得血培养阳性涂片结果前的基本资料,包括年龄、性别、基础疾病、住院时间、用药史、微生物培养药敏结果、炎症指标等。

1.3 菌株鉴定及药敏试验 采集研究对象静脉血20 mL,分别注入BD需氧瓶和厌氧瓶各10 mL,BD9120全自动血培养仪检测。菌株鉴定及药敏检测使用Phoenix100全自动细菌鉴定药敏仪。药敏判定标准参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)文件,质控菌株为大肠埃希菌ATCC 25922、铜绿假单胞菌ATCC 27853,购自国家卫生健康委临床检验中心。

1.4 炎症指标检测 收集研究对象就诊时或入院24 h内炎症指标检测结果。C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)检测采用免疫比浊法,检测仪器AU5800,试剂由北京利德曼生化有限公司提供;降钙素原(procalcitonin,PCT)检测采用酶联免疫荧光法,检测仪器VIDAS,试剂由法国生物梅里埃公司提供。

1.5 相关因素定义 基础疾病包括糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、肝胆疾病、肾功能不全、心功能不全等;抗菌药物使用情况指入院前30 d内全身性给药 ≥ 2 d,药物种类包括头孢菌素类、碳青霉烯类、 β -内酰胺酶抑制剂等;侵入性操作包括留置导尿管、中心静脉管、气管插管等。

1.6 统计学分析 应用SPSS 17.0软件包处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以百分比表示,组间比较采用 t 检验或 U 检验,率的比较采用 χ^2 检验,采用非条件logistic回归分析筛选变量,应用R软件rms包建立列线图,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,模型的拟合优度采用Hosmer-Lemeshow检验,nricens包绘制决策曲线,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基线资料 本研究建模组434例,平均年龄(60.04 \pm 21.34)岁,男性占59.21%;验证组60例,平均年龄(59.23 \pm 18.63)岁,男性占63.33%,两组基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 建模组大肠埃希菌耐药性比较 建模组434例中,3GCR组212例,3GCS组222例。药敏结果显示,建模组整体对青霉素类、第一、二代头孢菌素耐药率较高($> 30\%$),对氨基糖苷类、 β -内酰胺酶抑制剂、碳青霉烯类耐药率低($< 10\%$);3GCR组对青霉素类、头孢菌素类、喹诺酮类药物的耐药率高于3GCS组,但两组对氨基糖苷类、 β -内酰胺酶抑制剂、碳青霉烯类仍保持高度活性,见表2。

表 1 两组患者基本资料

Table 1 Basic information of two groups of patients

指标	建模组 (n = 434)	验证组 (n = 60)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.04 ± 21.34	59.23 ± 18.63	0.285	0.771
住院日数($\bar{x} \pm s$, d)	3.07 ± 2.33	2.97 ± 2.15	0.457	0.619
性别(男/女, 例)	257/177	38/22	0.371	0.542
基础疾病[例(%)]				
糖尿病	119(27.42)	13(21.67)	0.891	0.345
慢性阻塞性肺疾病	109(25.12)	12(20.00)	0.746	0.388
肝胆疾病	130(29.95)	15(25.00)	0.624	0.430
肾功能不全	127(29.26)	13(21.67)	1.498	0.221
心功能不全	83(19.12)	10(16.67)	0.208	0.648

表 2 大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

Table 2 Antimicrobial resistance rates of *Escherichia coli* (%)

抗菌药物	建模组 (n = 434)	3GCR 组 (n = 212)	3GCS 组 (n = 222)
氨苄西林	83.64	100	68.01
哌拉西林/他唑巴坦	5.76	11.79	0
头孢唑林	62.44	100	26.58
头孢呋辛	56.91	100	15.77
头孢噻肟	48.85	100	0
头孢他啶	25.58	52.36	0
头孢吡肟	22.12	45.28	0
氨基曲南	32.02	64.62	0.90
美罗培南	1.15	2.36	0
亚胺培南	1.61	2.83	0.45
庆大霉素	27.65	38.68	17.12
阿米卡星	2.07	4.25	0
环丙沙星	45.39	61.32	30.18

2.3 建模组单因素分析 3GCR 组住院日数、侵入性操作、使用头孢菌素、PCT 水平、CRP 水平高于 3GCS 组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 两组患者年龄、性别、是否合并基础疾病、 β -内酰胺酶抑制剂及碳青霉烯类抗生素使用情况比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 3。

2.4 建模组多因素分析 以大肠埃希菌是否对头孢噻肟耐药为因变量(耐药 = 1, 敏感 = 0), 将单因素分析有统计学差异的变量进行 logistic 回归分析, 结果显示, 侵入性操作 ($OR = 19.482, 95\% CI: 11.434 \sim 33.194$)、使用头孢菌素 ($OR = 1.843, 95\%$

$CI: 1.070 \sim 3.173$)、高水平 PCT ($OR = 1.272, 95\% CI: 1.159 \sim 1.396$) 和高水平 CRP ($OR = 1.006, 95\% CI: 1.002 \sim 1.011$) 是发生 3GCR 大肠埃希菌 BSI 的独立危险因素。见表 4。

表 3 建模组患者临床资料单因素分析

Table 3 Univariate analysis on clinical data of patients in the modeling group

指标	3GCR 组 (n = 212)	3GCS 组 (n = 222)	$\chi^2/t/z$	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.50 ± 17.20	60.74 ± 16.07	1.724	0.085
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	101.44 ± 57.20	83.19 ± 55.14	3.385	0.001
住院日数($\bar{x} \pm s$, d)	3.29 ± 2.77	2.84 ± 1.73	2.034	0.041
性别(男/女)	134/78	123/99	2.733	0.098
基础疾病[例(%)]				
糖尿病	63(29.72)	56(25.23)	1.099	0.294
慢性阻塞性肺疾病	61(28.77)	48(21.62)	2.949	0.086
肝胆疾病	56(26.42)	74(33.33)	2.474	0.116
肾功能不全	57(26.89)	70(31.53)	1.130	0.288
心功能不全	48(22.64)	35(15.77)	3.315	0.069
侵入性操作[例(%)]	54(25.47)	33(14.86)	7.898	0.005
抗菌药物使用情况 [例(%)]				
头孢菌素类	150(70.75)	129(58.11)	7.554	0.006
β -内酰胺酶抑制剂	114(53.77)	102(45.95)	2.658	0.103
碳青霉烯类	69(32.55)	57(25.68)	2.694	0.101
PCT [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	2.29 (0.78, 5.68)	1.02 (0.50, 2.25)	-6.587	<0.001

表 4 建模组 logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis on patients in the modeling group

指标	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
侵入性操作	2.969	0.272	119.288	<0.001	19.482	11.434~33.194
头孢菌素类	0.611	0.277	4.860	0.027	1.843	1.070~3.173
高水平 PCT	0.241	0.048	25.705	<0.001	1.272	1.159~1.396
高水平 CRP	0.006	0.002	7.445	0.006	1.006	1.002~1.011
常量	-3.016	0.380	63.087	<0.001	-	-

2.5 3GCR 预测模型的建立及验证 依据建模组筛选的独立危险因素, 应用 R 软件建立预测模型, 见图 1。采用 Hosmer-Lemeshow 法检测评价预测模型的拟合优度, 结果显示, 建模组 $P = 0.562$, 验证组 $P = 0.742$, 该模型有较好的拟合度。建模组、验证组

列线图的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为0.883(95% CI:0.851~0.914)、0.857(95% CI:0.807~0.907),显

示该模型有较好的区分度,见图 2。通过绘制决策曲线分析显示该预测模型价值较高,见图 3。

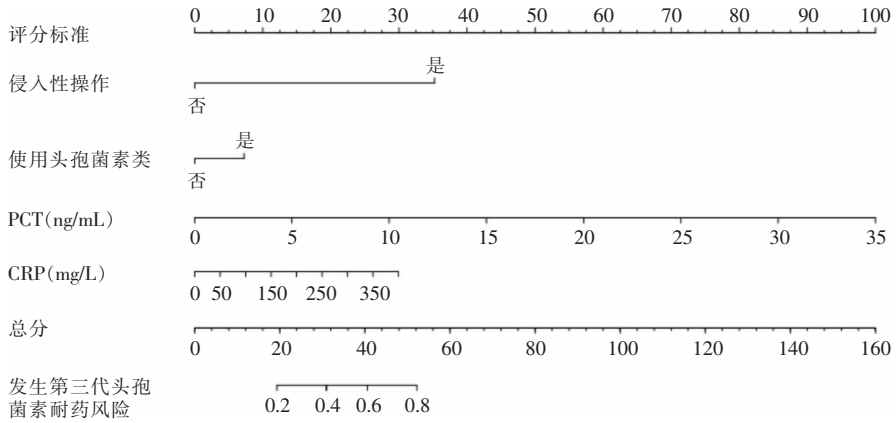


图 1 预测 3GCR 大肠埃希菌的列线图

Figure 1 Nomogram for predicting third-generation cephalosporin-resistant *E. coli*

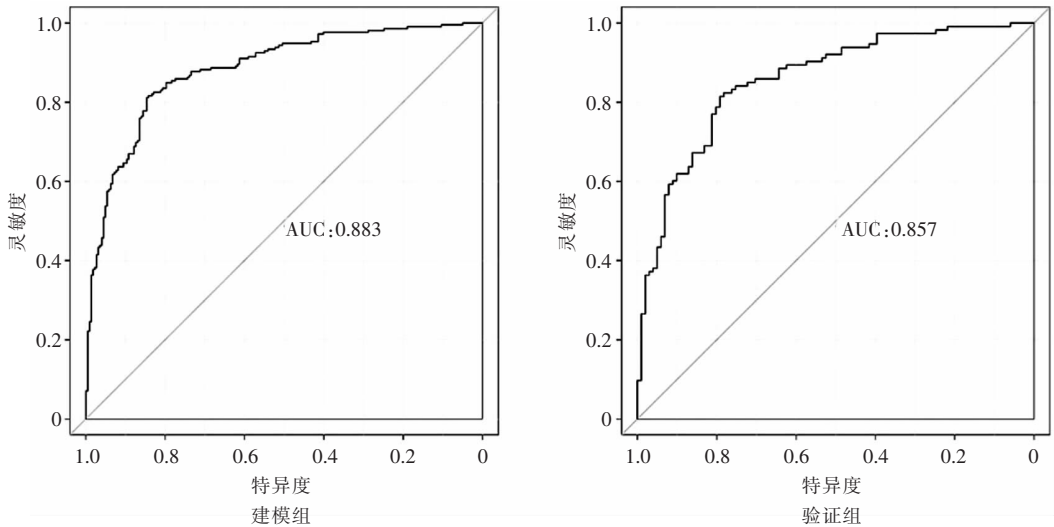


图 2 建模组和验证组列线图的 ROC 曲线分析

Figure 2 ROC curve analysis on the nomograms of modeling group and validation group

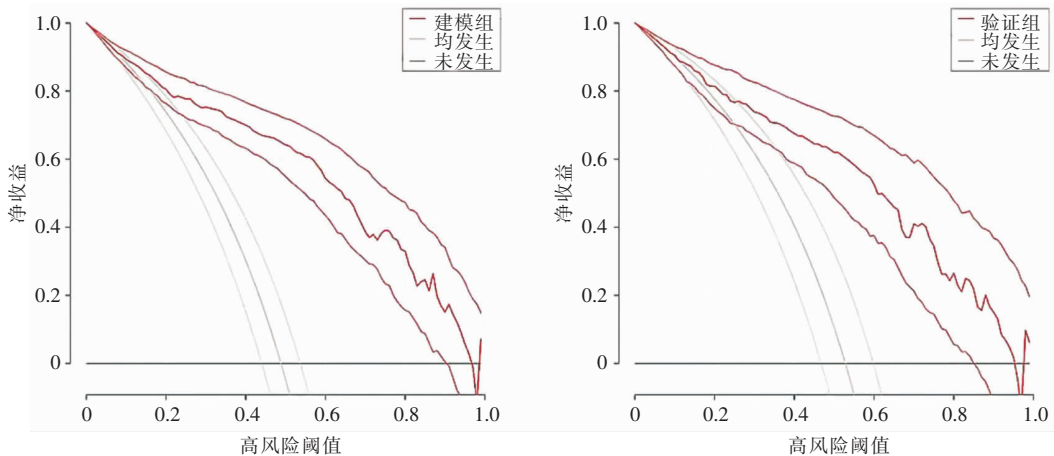


图 3 建模组和验证组列线图的决策曲线分析

Figure 3 Decision curve analysis on the nomograms of modeling group and validation group

3 讨论

研究^[6-7]显示,3GCR 大肠埃希菌的耐药机制主要包括产超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamases, ESBLs)、AmpC 酶和主动外排等,其中,国内以 ESBLs 基因 CTX-M 型为主。因此,本研究选择头孢噻肟耐药大肠埃希菌,数据可能更具代表性。药敏结果显示,BSI 大肠埃希菌对青霉素类、第一/二代头孢菌素耐药率较高($>30\%$),对氨基糖苷类、 β -内酰胺酶抑制剂、碳青霉烯类耐药率较低($<10\%$);3GCR 组对青霉素类、头孢菌素类、喹诺酮类药物的耐药率高于 3GCS 组,与相关报道结果^[8-9]基本一致。

本研究中,相比 3GCS 组,侵入性操作和使用头孢菌素的比例在 3GCR 组更高,同时可观察到高水平炎症指标。logistic 回归分析显示,侵入性操作、使用头孢菌素、PCT 和 CRP,能够预测 3GCR 细菌。Moghnieh 等^[10]报道,发热伴粒细胞缺乏血液病 BSI 患者接受广谱抗生素治疗疗程 ≥ 4 d 更容易产生 3GCR 细菌。在社区获得性大肠埃希菌 BSI 人群中,3GCR 菌株的危险因素包括住院史、过去 15 d 内抗菌药物的使用和留置导管等^[11]。此外,Sunjaya 等^[12]报道,自发性细菌性腹膜炎患者中,3GCR 细菌与医院感染、近期抗生素的使用和肝癌有关。这些结果均提示,患者接受侵入性操作、用药史与 3GCR 细菌感染密切相关。

基于侵入性操作、使用头孢菌素类抗生素、PCT 和 CRP 四个指标,本研究应用 R 软件建立列线图,并预测 3GCR 大肠埃希菌 BSI AUC 为 0.883,验证组 AUC 为 0.857,具有一定的实用价值。模型参数获取容易,列线图直观,能够对患者进行分层与治疗。Tang 等^[13]报道,预测 BSI 恶性肿瘤患者的死亡评分指标包括高 Pitt 菌血症评分和抗菌药物的不适当使用等,预测模型 AUC 为 0.876。基于男性、机械通气、用药史等指标的模型能够预测患者感染碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌的风险^[14],而基于血培养结果阳性时间的模型能够较好地预测大肠埃希菌 BSI 患者的预后^[15],AUC 为 0.837。本研究加入炎症指标 CRP、PCT 建立预测模型,首先因为两者是临床常见炎症指标,尤其是 PCT,对 BSI 有重要鉴别诊断价值^[16],对鉴别是否为耐药菌也具有一定的价值^[17-18];其次,CRP 和 PCT 在临床实验室较为普及,主要采用量子点标记技术、酶联免疫荧光法、

免疫比浊法等,出具报告时间 <1 h,能够满足临床需求^[19]。

本研究也存在不足之处。第一,本研究采用的是回顾性方法,临床资料的收集可能存在偏倚;第二,模型仅进行内部验证且样本量较小,后续仍需增加样本量、多中心验证模型的准确性。

综上所述,本研究基于侵入性操作、使用头孢菌素、CRP 和 PCT 水平建立预测是否为耐药菌的模型,可能对早期经验治疗更有帮助,有助于临床医生快速对患者进行分层,给予适当抗生素治疗,提高治愈率,同时减少耐药菌产生。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Quan JJ, Zhao DD, Liu LL, et al. High prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in community-onset bloodstream infections in China[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(1): 273–280.
- [2] MacKinnon MC, Sargeant JM, Pearl DL, et al. Evaluation of the health and healthcare system burden due to antimicrobial-resistant *Escherichia coli* infections in humans: a systematic review and Meta-analysis[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2020, 9(1): 200.
- [3] Wang JC, Zhou MQ, Hesketh T, et al. Mortality associated with third generation cephalosporin-resistance in *Enterobacteriaceae* infections: a multicenter cohort study in Southern China[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(11): 1481–1487.
- [4] Lester R, Maheswaran H, Jewell CP, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance in Malawi: protocol for a prospective observational study of the morbidity, mortality and economic cost of third-generation cephalosporin resistant bloodstream infection[J]. Wellcome Open Res, 2020, 5: 29.
- [5] 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.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnostic criteria for nosocomial infections(proposed)[J]. National Medical Journal of China, 2001, 81(5): 314–320.
- [6] Zhao SJ, Wu YJ, Dai Z, et al. Risk factors for antibiotic resistance and mortality in patients with bloodstream infection of *Escherichia coli*[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(5): 713–721.
- [7] Mark DG, Hung YY, Salim Z, et al. Third-generation cephalosporin resistance and associated discordant antibiotic treatment in emergency department febrile urinary tract infections [J]. Ann Emerg Med, 2021, 78(3): 357–369.
- [8] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年细

- 菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 15 - 30.
- China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Antimicrobial resistance of bacteria; surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2014 - 2019 [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(1): 15 - 30.
- [9] Liang T, Xu C, Cheng Q, et al. Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes of bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in hematologic malignancy: a retrospective study from central south China [J]. Microb Drug Resist, 2021, 27(6): 800 - 808.
- [10] Moghnieh R, Estaitieh N, Mugharbil A, et al. Third generation cephalosporin resistant *Enterobacteriaceae* and multidrug resistant Gram-negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia adult cancer patients in Lebanon, broad spectrum antibiotics use as a major risk factor, and correlation with poor prognosis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2015, 5: 11.
- [11] Lin WP, Huang YS, Wang JT, et al. Prevalence of and risk factor for community-onset third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* bacteremia at a medical center in Taiwan[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 245.
- [12] Sunjaya DB, Lennon RJ, Shah VH, et al. Prevalence and predictors of third-generation cephalosporin resistance in the empirical treatment of spontaneous bacterial peritonitis[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1499 - 1508.
- [13] Tang YS, Cheng Q, Yang Q, et al. Prognostic factors and scoring model of hematological malignancies patients with bloodstream infections[J]. Infection, 2018, 46(4): 513 - 521.
- [14] Richter SE, Miller L, Needleman J, et al. Risk factors for development of carbapenem resistance among Gram-negative rods [J]. Open Forum Infect Dis, 2019, 6(3): ofz027.
- [15] Zhang Q, Gao HY, Li D, et al. A TTP-incorporated scoring model for predicting mortality of solid tumor patients with bloodstream infection caused by *Escherichia coli*[J]. Support Care Cancer, 2022, 30(1): 413 - 421.
- [16] 张潇茵, 刘静, 徐炳欣, 等. 肾功能受损对细菌性血流感染患者降钙素原的影响[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(1): 64 - 68.
- Zhang XH, Liu J, Xu BX, et al. Effect of renal function impairment on procalcitonin in patients with bacterial bloodstream infection [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2019, 18(1): 64 - 68.
- [17] 石丽峰, 袁月, 童忆, 等. 血流感染中耐药菌与敏感菌 PCT 水平的差异研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(20): 4610 - 4613.
- Shi LF, Yuan Y, Tong Y, et al. Differences of procalcitonin (PCT) between drug-resistant bacteria and drug-sensitive bacteria in bloodstream infections[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2017, 27(20): 4610 - 4613.
- [18] Chen Q, Ma GF, Cao HJ, et al. Risk factors and diagnostic markers for *Escherichia coli* bloodstream infection in older patients[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2021, 93: 104315.
- [19] Wu RX, Chiu CC, Lin TC, et al. Procalcitonin as a diagnostic biomarker for septic shock and bloodstream infection in burn patients from the Formosa Fun Coast dust explosion[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2017, 50(6): 872 - 878.

(本文编辑: 翟若南、左双燕)

本文引用格式:刘春林, 陈萍, 杜燕娇, 等. 第三代头孢菌素耐药大肠埃希菌血流感染风险预测模型的建立及验证[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(2): 136 - 141. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233184.

Cite this article as: LIU Chun-lin, CHEN Ping, DU Yan-jiao, et al. Construction and validation of the prediction model for the bloodstream infection caused by third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli*[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(2): 136 - 141. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233184.