

肺炎克雷伯菌血流感染耐药及死亡的危险因素分析

马李平¹, 冯旰珠^{1*}, 杜兴冉²

(¹南京医科大学第二附属医院呼吸科,²感染科,江苏 南京 210011)

[摘要] **目的:**探索碳氢霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)血流感染的危险因素及肺炎克雷伯菌血流感染患者的死亡危险因素。**方法:**回顾性分析 2009 年 1 月—2014 年 12 月南京医科大学第二附属医院住院的 91 例肺炎克雷伯菌血流感染患者的病例资料。通过卡方检验等方法确定 CRKP 产生的危险因素,通过 Logistic 回归确定肺炎克雷伯菌血流感染死亡的危险因素。**结果:**CRKP 组血流感染患者合并肺炎($P=0.016$)、有创机械通气($P=0.048$)及入住 ICU($P=0.017$)的比例明显高于 SKP 组及 ESBLKP 组。单因素 Logistic 回归分析发现 WIC 评分 ≥ 3 分、恶性肿瘤、肾功能不全、低蛋白血症、深静脉置管、有创机械通气、入住 ICU、Pitt 菌血症评分 ≥ 6 分是肺炎克雷伯菌血流感染患者的死亡危险因素。多因素 Logistic 回归分析发现 Pitt 菌血症评分 ≥ 6 分($OR=509.891, P < 0.001$)是肺炎克雷伯菌血流感染患者死亡的独立危险因素。**结论:**患者合并肺炎、进行有创机械通气及入住 ICU 是产生 CRKP 血流感染的危险因素;Pitt 菌血症评分 ≥ 6 分是肺炎克雷伯菌血流感染患者死亡的独立危险因素。

[关键词] 血流感染;肺炎克雷伯菌;Pitt 菌血症评分

[中图分类号] R563.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)12-1466-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20161213

Analysis of risk factors of drug resistance and death of Klebsiella pneumoniae bloodstream infection

Ma Liping¹, Feng Ganzhu^{1*}, Du Xingran²

(¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210011, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the risk factors of bloodstream infection in patients with hydrocarbon resistant Klebsiella pneumoniae (CRKP) and the risk factors of death in patients with Klebsiella pneumoniae bloodstream infection. **Methods:** Clinical data from 91 patients with Klebsiella pneumonia bloodstream infection were analyzed in the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from December 2009 to January 2014. The risk factors of CRKP were determined by the chi square test, and the risk factors for the death of Klebsiella pneumoniae bloodstream infection were determined by Logistic regression. **Results:** In CRKP group, proportion of bloodstream infected patients complicated by pneumonia ($P=0.016$), invasive mechanical ventilation ($P=0.048$) and ICU ($P=0.017$) was significantly higher than that in the SKP group and ESBLKP group. Univariate logistic regression analysis showed that WIC score ≥ 3 , malignant tumor, renal function insufficiency, hypoproteinemia, deep vein set tube, with invasive mechanical ventilation, ICU admission, Pitt bacteremia score ≥ 6 were the risk factors of death in patients with Klebsiella pneumoniae bloodstream infection. Multivariate logistic regression analysis showed that Pitt bacteremia score ≥ 6 points ($OR=509.891, P < 0.001$) was an independent risk factor of patients died of Klebsiella pneumoniae bloodstream infection. **Conclusion:** With pneumonia, invasive mechanical ventilation and ICU stay were risk factors for CRKP-producing bloodstream infection; Pitt bacteremia score ≥ 6 was the independent risk factor of patients died of Klebsiella pneumoniae bloodstream infection.

[Key words] bloodstream infection; klebsiella pneumonia; pitt bacteremia score

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(12): 1466-1470]

血流感染是感染性疾病的最严重表现之一,广

谱抗菌药物的广泛应用仍不能明显降低其发生率
和病死率。肺炎克雷伯菌引起的血流感染(BSI)发生
率在近几年明显增高,是革兰氏阴性菌血流感染的
第二大最常见原因^[1]。为明确碳氢霉烯耐药的肺炎

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81470209)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhu1635253@163.com

克雷伯菌血流感染的危险因素及肺炎克雷伯菌血流感染患者的死亡危险因素。本研究对本院近 5 年 91 例肺炎克雷伯菌血流感染住院患者的病例和预后进行回顾性分析。

1 对象和方法

1.1 对象

2009 年 1 月—2014 年 12 月在南京医科大学第二附属医院确诊发生肺炎克雷伯菌血流感染的住院患者为本研究的研究对象。入组标准:血培养分离出肺炎克雷伯菌,同时体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$,可伴有寒战,合并下列情况之一:①有入侵门户或者迁移病灶;②有全身中毒症状而无明显感染灶;③有皮疹或出血点、肝脾肿大、血液中性粒细胞增多伴有核左移,且无其他原因可解释;④收缩压 $<90\text{ mmHg}$ 或较原收缩压下降 40 mmHg 以上。多次发生血流感染的住院患者,仅将第一次发生肺炎克雷伯菌血流感染的资料纳入分析,合并其他细菌血流感染及自动出院的病例予以排除。最终纳入本研究患者共 91 例。

收集患者年龄、性别、人住单元;基础疾病:肺炎、高血压、糖尿病、脑梗死、烧伤、肾功能不全、恶性肿瘤、消化系统感染(胆囊炎、胆管炎、肝脓肿、胰腺炎、肠炎)等;住院天数、1 年前是否有住院史、院内感染指患者入院 48 h 后发生的血流感染、低蛋白血症、是否血透、是否入住 ICU、有创机械通气、深静脉置管、其他导管包括胃管、鼻胆管、导尿管;外科手术、其他有创操作包括胃镜、经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)、经皮肝穿刺术、腹腔穿刺术、胸腔穿刺术。血培养 24 h 内的 Pitt 菌血症评分^[2]评估病情严重程度,Charlson 合并症指数评分(WIC 评分)^[3]评估患者合并症情况。

1.2 方法

1.2.1 血培养及菌株鉴定

可疑血流感染的患者在畏寒寒颤或发热期间,抽取静脉血,成人标本分别注入需氧瓶与厌氧瓶,婴幼儿标本注入需氧瓶,由专人立即送至微生物室。采用 Bact/Alert 3D 全自动血培养仪,若培养 5 d 无微生物生长则判定为阴性。用 VITEK-2compact 全自动微生物鉴定仪初步鉴定菌种。并且进行看家基因 *gyrA* 和 *parC* 基因扩增与测序,经 GenBank 比对进一步确认为肺炎克雷伯菌^[4]。

1.2.2 药敏试验

药物敏感性检测采用 K-B 纸片扩散法,MH 琼脂和药敏纸片均为英国 OXOID 公司产品,结果根

据 2011 年美国 CLSI 的标准进行抗菌药物敏感性判断^[5]。根据对抗菌药物的敏感性,肺炎克雷伯菌分为碳氢霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌(Carbapenem-resistant *K. pneumoniae*, CRKP),产超广谱 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌(extended-spectrum β -lactamase-producing *K. pneumoniae*, ESBLKP)和敏感的肺炎克雷伯菌(susceptible *K. pneumoniae*, SKP)^[6]。

1.3 统计学方法

使用 SPSS21.0 统计学软件进行数据统计分析。计量资料表示为均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$),正态分布资料组间均值比较采用单因素 ANOVA 分析,计数资料采用卡方检验或 Fisher 确切概率法进行分析;死亡危险因素采用单因素 Logistic 回归和多因素 Logistic 回归分析。对 Pitt 菌血症评分进行受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析,寻找最佳截断点(cut-off 值),以此截断点为分界值进行单因素分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

91 例肺炎克雷伯菌血流感染患者的临床资料纳入分析,其中,男 60 例,女 31 例。年龄 0~94,平均年龄(55.62 ± 27.14)岁。其中新生儿 10 例,60 岁以上 48 例(52.7%)。患者分布在多个科室,前 5 位分别是消化科 21 例(23.1%),儿科 14 例(15.4%),ICU 13 例(14.3%),呼吸科 7 例(7.7%),普外科 7 例(7.7%)。

2.2 SKP、ESBLKP 与 CRKP 血流感染患者临床资料的比较

本研究共分离 SKP 菌株 57 例(62.6%),ESBLKP 24 例(26.4%),CRKP 10 例(11.0%)。收集 3 组患者临床资料,进行统计学分析。结果表明 CRKP 组患者合并肺炎、进行有创机械通气及入住 ICU 的比例均明显高于其他两组($P < 0.05$)。其他资料(如 WIC 评分、近 30 d 用过抗生素、Pitt 菌血症评分)等在 3 组间比较均无统计学差异($P > 0.05$,表 1)。

2.3 ROC 曲线分析 Pitt 菌血症评分对肺炎克雷伯菌血流感染患者的死亡预测分析

通过受试者工作曲线分析(ROC 曲线)Pitt 菌血症评分对肺炎克雷伯菌血流感染患者的死亡进行预测,结果发现,Pitt 菌血症评分 ≥ 6 分可以作为死亡的预测因素,其敏感度为 80.0%,特异度为 93.4%,曲线下面积 0.959,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 SKP、ESBLKP与CRKP肺炎克雷伯菌株一般资料的比较

Table 1 Comparison of the general data of SKP、ESBLKP and CRKP Klebsiella pneumonia isolates [n(%)]

一般资料	SKP(n=57)	ESBLKP(n=24)	CRKP(n=10)	P值
年龄(岁)	57.95 ± 23.37	49.04 ± 31.52	55.62 ± 27.14	0.389
男性	39(68.42)	15(62.50)	6(60.00)	0.803
WIC评分(分)	2.49 ± 1.88	2.54 ± 2.20	2.20 ± 2.20	0.897
糖尿病	18(31.58)	5(20.83)	2(20.00)	0.604
恶性肿瘤	11(19.29)	9(37.50)	4(40.00)	0.128
高血压	19(33.33)	6(25.00)	3(30.00)	0.887
脑梗死	14(24.56)	3(12.50)	2(20.00)	0.543
肾功能不全	10(17.54)	0(0.00)	1(10.00)	0.669
肺炎	24(42.11)	10(41.67)	9(90.00)	0.016
消化系统感染	17(29.82)	5(20.83)	0(0.00)	0.106
住院天数(d)	20.67 ± 19.21	31.17 ± 26.69	26.80 ± 18.45	0.125
1年前有住院史	20(35.88)	10(41.67)	6(60.00)	0.322
近30d用过抗生素	15(26.32)	9(37.50)	5(50.00)	0.263
院内感染	21(36.84)	14(58.33)	6(60.00)	0.125
低蛋白血症(<30 mg/L)	40(70.18)	13(54.17)	8(80.00)	0.245
血透	8(14.04)	2(14.29)	0(0.00)	0.689
深静脉置管	15(26.32)	4(16.67)	5(50.00)	0.148
其他导管	26(45.61)	15(62.50)	5(50.00)	0.407
外科手术	11(19.29)	8(33.33)	1(10.00)	0.282
其他有创操作	8(14.04)	3(12.50)	1(10.00)	1.000
有创机械通气	5(8.78)	4(16.67)	5(50.00)	0.048
入住ICU	8(14.04)	2(8.33)	5(50.00)	0.017
Pitt菌血症评分(分)	2.67 ± 2.89	2.83 ± 2.87	4.50 ± 3.66	0.202

2.4 肺炎克雷伯菌血流感染的死亡危险因素分析

91例中,病情好转者76例(83.5%),院内死亡15例(16.5%),对死亡组与存活组患者的多项指标进行单因素 Logistic 回归分析。结果提示 WIC 评分 ≥ 3 分、恶性肿瘤、肾功能不全、低蛋白血症、深静脉置管、有创机械通气、入住ICU、Pitt菌血症评分 ≥ 6 分是肺炎克雷伯菌血流感染的病死率相关危险因素($P < 0.05$,表2)。

将单因素分析差异有统计学意义的相关因素($P < 0.05$)纳入多因素 Logistic 回归分析,Pitt菌血症评分 ≥ 6 分是肺炎克雷伯菌血流感染死亡的独立危险因素(表3)。

3 讨论

本研究显示,肺炎克雷伯菌血流感染广泛分布于全院各科室,其首位的为消化科,考虑与患者的肝胆系统感染,消化系统恶性肿瘤及本院消化科行 ERCP 等各种侵袭性操作较多等有关。其次为儿科,儿童,尤其是婴幼儿,免疫系统等各方面发育尚未成熟,导致小儿对病原菌易感性增加,加之静脉营养,广谱抗生素的应用,侵入性操作技术的开展,儿

科血流感染的发病率居医院科室排名前5位,这与吴安华等的研究一致^[7]。再次为ICU,考虑ICU患者常合并多种基础疾病,病情重,多数患者有深静脉导管留置、气管插管或气管切开等,血流感染的发生率高。

本研究中,对SKP、ESBLKP与CRKP三种不同的肺炎克雷伯菌株的患者临床资料进行比较,发现CRKP组患者合并肺炎、有创机械通气、入住ICU的比例明显高于其他两组($P < 0.05$)。探讨其可能的原因:有创机械通气和入住ICU患者多为病情危重、多器官受累、住院时间长、一般长时间使用广谱抗菌药物、各种侵入性操作多有关,更易产生CRKP肺炎克雷伯菌株。因此,必须采用集束化预防措施减少ICU感染的发生率^[8]。

本研究中,使用Charlson合并症指数评分评估患者的合并症情况,Charlson合并症指数(Charlson weighted index of comorbidities, WIC)评分^[4]是基于19种基础疾病的评分系统,在单因素分析中,死亡组WIC评分 ≥ 3 分者比例显著高于生存组($P < 0.05$),显示肺炎克雷伯菌血流感染WIC评分 ≥ 3 分的患者预后越差,既往也曾有研究表明脓毒症患者WIC评

表 2 单因素 Logistic 回归分析肺炎克雷伯菌血流感染的死亡危险因素

Table 2 Single factor Logistic regression analysis of the risk factors of death in patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection

因素		生存组(n=76)	死亡组(n=15)	OR(95%CI)	P 值
年龄 ≥ 60	是/否	39/37	9/6	1.423(0.461~4.391)	0.539
性别	男/女	51/25	9/6	0.735(0.236~2.296)	0.597
WIC 评分 ≥ 3 分	是/否	16/60	8/7	4.286(1.351~13.597)	0.013
糖尿病	是/否	21/55	4/11	0.952(0.273~3.324)	0.935
恶性肿瘤	是/否	16/60	8/7	4.286(1.351~13.597)	0.013
高血压	是/否	24/52	4/11	0.788(0.227~2.729)	0.707
脑梗死	是/否	17/59	2/13	0.544(0.110~2.601)	0.437
肾功能不全	是/否	8/68	5/10	4.250(1.159~15.589)	0.029
肺炎	是/否	37/39	6/9	0.703(0.228~2.168)	0.539
消化系统感染	是/否	21/55	1/14	0.187(0.023~1.513)	0.116
住院天数 ≥ 30 d	是/否	15/61	3/12	1.017(0.254~4.064)	0.981
一年前有住院史	是/否	28/48	9/6	2.722(0.087~8.468)	0.084
院内感染	是/否	33/43	8/7	1.489(0.490~4.524)	0.482
低蛋白血症(<30 mg/l)	是/否	47/29	14/1	8.638(1.078~69.206)	0.042
血透	是/否	9/67	1/14	0.532(0.062~4.541)	0.564
深静脉置管	是/否	15/61	9/6	6.100(1.879~19.799)	0.003
其他导管	是/否	36/40	10/5	2.222(0.694~7.118)	0.179
外科手术	是/否	16/60	4/11	1.364(0.383~4.857)	0.632
其他有创操作	是/否	9/67	4/11	1.861(0.439~7.886)	0.399
有创机械通气	是/否	9/67	5/10	3.722(1.036~13.378)	0.044
入住 ICU	是/否	6/70	7/8	7.437(2.128~25.992)	0.002
Pitt 菌血症评分 ≥ 6 分	是/否	7/69	14/1	138.000(15.715~1 211.821)	<0.001
SKP	是/否	47/29	10/5	1.234(0.383~3.972)	0.724
ESBLKP	是/否	21/55	3/12	0.655(0.168~2.555)	0.542
CRKP	是/否	8/68	2/13	1.308(0.249~6.872)	0.751

表 3 多因素 Logistic 回归分析肺炎克雷伯菌血流感染患者的死亡危险因素

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of the risk factors of death in patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection

危险因素	B	P	OR	95%CI
WIC 评分 ≥ 3 分	0.782	0.608	2.185	0.111~43.187
恶性肿瘤	2.130	0.221	8.413	0.278~254.981
慢性肾功能不全	1.074	0.425	2.928	0.209~40.977
低蛋白血症(<30 mg/L)	0.914	0.576	2.494	0.101~61.639
深静脉置管	-1.782	0.306	0.168	0.006~5.094
有创通气	-1.230	0.417	0.292	0.015~5.677
入住 ICU	1.093	0.610	2.983	0.045~198.040
Pitt 菌血症评分 ≥ 6 分	6.234	<0.001	509.891	18.176~14 303.742
常量	-2.969	0.110	0.051	

ICU:重症监护病房;B:系数值;OR:优势比;95%CI:95%可信区间。

分分值越高预后越差^[9]。恶性肿瘤患者血流感染死亡率更高,考虑恶性肿瘤患者本身免疫力低下,合并血流感染容易引起血压下降,甚至休克和 DIC,从而导致病死率增加。慢性肾功能不全患者同样免疫力低下,病死率高。血清白蛋白降低可导致抗体合成的各种酶减少,同时酶的活性降低,最终机体免

疫力下降,血流感染机会增加;需用机械通气的患者及入住 ICU 患者本身病情危重,血流感染后病死率更高。本研究发现,细菌的耐药性对预后无明显影响,CRKP 也未增加患者的病死率,这一结论与 Bhavnani 等^[10]研究结果一致,与 Ben-David 等的研究不一致^[6,11]。既往较多的研究结果显示 CRKP 感

染是患者死亡的危险因素,本研究未得出这样结论,可能与本研究病例数较少,且 CRKP 只有 10 例有关。

本研究中评估血流感染起始的疾病严重程度,使用 Pitt 菌血症评分(Pitt bacteraemia score),在血流感染死亡率预测上 Pitt 菌血症评分比 APACHE 评分更好^[5],分值越高,病情越重,对 ROC 曲线的最佳敏感性和特异性的分析得出,Pitt 菌血症评分 ≥ 6 分患者死亡的危险性增加,单因素 Logistic 回归分析提示 Pitt 菌血症评分 ≥ 6 分是肺炎克雷伯菌血流感染死亡的危险因素之一,多因素 Logistic 回归分析得出结论,Pitt 菌血症评分 ≥ 6 分是肺炎克雷伯菌血流感染死亡的独立危险因素,国外曾有学者研究发现 Pitt 菌血症评分 ≥ 4 分是革兰氏阴性菌血流感染死亡的独立危险因素^[12],国内也有学者研究提示高 Pitt 菌血症评分是铜绿假单胞菌败血症死亡的独立危险因素^[13],本研究首次发现 Pitt 菌血症评分 ≥ 6 分的肺炎克雷伯菌血流感染死亡危险增加,这提醒我们肺炎克雷伯菌血流感染患者对其进行 Pitt 菌血症评分,若分值大于 6 分提示患者预后不佳。

[参考文献]

- [1] 李光辉,朱德妹,汪复,等. 2010 年中国 CHINET 血流感染的病原菌分布及耐药性 [J]. 中国感染与化疗杂志,2012,12(4):251-258
- [2] Rhee JY,Kwon KT,Ki HK,et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis:a comparison of the Pitt bacteremia score and APACHE II scoring systems[J]. Shock,2009,31(2):146-150
- [3] Charlson ME,Pompei P,Ales KL,et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation[J]. J Dis,1987,40:373-383
- [4] 孙伏喜,冯旰珠,姚静,等. 泛耐药肺炎克雷伯菌血液分离株耐药机制研究 [J]. 中国抗生素杂志,2014,39(5):365-369
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [S]. Twenty-first Informational Supplement,2011,M100-S21
- [6] Ben-David D,Kordevani R,Keller N,et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections[J]. Clin Microbiol Infect,2012,18(1):54-60
- [7] 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
- [8] 徐方林,邹颈,李峰,等. 重症监护病房中心静脉导管相关性感染集束化预防措施的临床意义[J]. 中国危重病急救医学,2010,22:559-560
- [9] Dreiherr J,Almog Y,Sprung CL,et al. Temporal trends in patient characteristics and survival of intensive care admissions with sepsis:a multicenter analysis[J]. Crit Care Med,2012,40(3):855-860
- [10] Bhavnani SM,Ambrose PG,Craig WA,et al. Outcomes evaluation of patients with ESBL- and non-ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods:report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program[J]. Diagn Microbiol Infect Dis,2006,54:231-236
- [11] Cordery RJ,Roberts CH,Cooper SJ,et al. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit;antibiotic management and clinical outcome [J]. J Hosp Infect 2008,68:108-115
- [12] Al-Hasan MN,Lahr BD,Eckel-Passow JE,et al. Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection[J]. Clin Microbiol Infect,2013,19(10):948054
- [13] 刘刚,蔡绍曦,耿穗娜,等. 铜绿假单胞菌败血症预后因素分析[J]. 中华医院感染学杂志. 2010,20(6):870-872

[收稿日期] 2016-06-23