

ICU耐碳青霉烯类抗菌药物鲍曼不动杆菌肺部感染危险因素分析

姜凤丽^{1,2*},董亚琳^{1#},刘冬²,张晋²(1.西安交通大学医学院第一附属医院,西安 710061;2.宝鸡市中心医院,陕西宝鸡 721008)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4077-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.15

摘要 目的:探讨重症监护室(ICU)耐碳青霉烯类抗菌药物鲍曼不动杆菌(CRAB)肺部感染的危险因素。方法:采用回顾性研究方法,收集宝鸡市中心医院ICU 2012年6月—2014年6月鲍曼不动杆菌(Ab)肺部感染患者105例,其中CRAB组患者81例,对碳青霉烯类抗菌药物敏感Ab(CSAb)组患者24例,对发生CRAB肺部感染的危险因素采用单因素分析及多因素Logistic多元回归分析。结果:单因素分析发现,分离出Ab前ICU住院天数、ICU总住院天数、呼吸衰竭、低蛋白血症、机械通气、机械通气天数、分离出Ab前15 d内碳青霉烯类抗菌药物的使用及联合应用抗菌药物、C反应蛋白检测异常、降钙素原检测异常与ICU CRAB肺部感染的发生显著相关;多因素分析显示,分离出Ab前ICU住院天数、分离出Ab前15 d内使用碳青霉烯类抗菌药物、分离出Ab前行机械通气、分离出Ab前患者低蛋白血症为Ab感染的独立危险因素。结论:入住ICU的高危患者,应结合危险因素,尽早采取措施,合理防治CRAB肺部感染。

关键词 鲍曼不动杆菌;耐碳青霉烯;危险因素

Analysis of Risk Factors for Lung Infection of CRAB in ICU

JIANG Feng-li^{1,2}, DONG Ya-lin¹, LIU Dong², ZHANG Jin²(1. The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University Medical College, Xi'an 710061, China; 2. Baoji Municipal Central Hospital, Shaanxi Baoji 721008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss the risk factors for lung infection of CRAB in ICU, and to provide reference for clinical diagnosis and treatment. METHODS: The univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were conducted with the method of case-control study, in which the clinical data of 105 cases of lung infection of CRAB in ICU were collected from our hospital during Jun. 2012 to Jun. 2014, with the 81 cases of CRAB and 24 cases of CSAb. RESULTS: The univariate analysis showed that those factors were significantly correlated with lung infection of CRAB in ICU, such as ICU hospitalization days before isolation of Ab, total stay in ICU, respiratory failure, hypoproteinemia, mechanical ventilation, mechanical ventilation days, the application of carbapenem antimicrobial agents and combined use of antimicrobial agents within 15 days before isolation of Ab, abnormal C-reactive protein detection, abnormal procalcitonin detection. The multivariate analysis showed that ICU hospitalization days before isolation of Ab, the application of carbapenem antimicrobial agents within 15 days before isolation of Ab, mechanical ventilation, hypoproteinemia were the independent risk factors of CRAB. CONCLUSIONS: Based on risk factors, the measures should be taken for high-risk patients as soon as possible in ICU to prevent and treat lung infection of CRAB.

KEYWORDS *Acinetobacter baumannii*; Carbapenem-resistant; Risk factor

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, Ab)为非发酵性阴性杆菌,可长期在医院内定植,是引起医院感染的重要病原菌。美国院内感染监测(NNIS)资料显示,Ab为院内感染第4位的病原菌,其感染部位最常见于肺部^[1]。而重症监护室(Intensive care unit, ICU)患者具有病情危重、有创操作多、免疫功能相对低下的特点,更是Ab感染的高发区。原卫生部2011年全国细菌耐药监测(Mohnarlin)报告显示^[2],Ab为ICU检出率最高的病原菌,占到ICU全部检出病原菌的21.9%,同时其耐药情况也较为严重,对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率达77.3%。耐碳青霉烯类抗菌药物鲍曼不动杆菌(Carbapenem resistance *acinetobacter baumannii*, CRAB)对其他抗菌药物也

基本都耐药,患者往往陷入无药可选的境地,如何防治CRAB感染已经成为临床面临的瓶颈。本文回顾性分析了宝鸡市中心医院(以下简称“我院”)ICU 2012年6月—2014年6月Ab感染患者的病历资料,探讨CRAB肺部感染的危险因素,旨在为临床合理应用抗菌药物和感染防控提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集我院ICU 2012年6月—2014年6月Ab肺部感染患者105例作为研究对象,依据患者痰培养药敏试验结果,将患者分为CRAB组与对碳青霉烯类抗菌药物敏感Ab(Carbapenem sensitive *acinetobacter baumannii*, CSAb)组,其中CRAB组81例,CSAb组24例。

1.2 资料收集

采用回顾性研究方法,收集患者以下临床资料:(1)一般情况:包括年龄、性别、感染前住院时间(ICU/非ICU)、总住院

* 主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0917-3397540。E-mail: zjifengli@hotmail.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:029-85323243。E-mail: dongyalin@medmail.com

时间(ICU/非ICU);(2)基础状况:慢性肺病、糖尿病、心脑血管病、呼吸衰竭、肠外营养;(3)辅助检查:血白蛋白、C反应蛋白、降钙素原;(4)侵入性操作:机械通气、留置胃管、深静脉置管;(5)药物使用情况:H₂受体阻滞药、糖皮质激素、青霉素类、第一/二代头孢菌素、第三/四代头孢菌素、喹诺酮类、碳青霉烯类,抗菌药物联用情况、抗菌药物使用疗程。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。单因素分析:对计量资料采用 t 检验,计数资料采用 $\bar{x} \pm s$ 检验。 $P < 0.05$ 示差异具有统计学意义。多因素分析:将单因素分析中有显著性差异的变量纳入Logistic多元回归分析,计算优势比(OR)及95%可信区间(IC)。

2 结果

2.1 单因素分析

单因素分析结果显示,分离出Ab前ICU住院天数、ICU总住院天数、呼吸衰竭、低蛋白血症、C反应蛋白检测异常、降钙素原检测异常、机械通气、机械通气天数、分离出Ab前15 d内碳青霉烯类抗菌药物的使用及联合应用抗菌药物为CRAb肺部感染的危险因素,见表1。

2.2 多因素Logistic多元回归分析

多因素Logistic多元回归分析显示,分离出Ab前ICU住院天数、分离出Ab前15 d内使用碳青霉烯类抗菌药物、分离出Ab前行机械通气、分离出Ab前患者低蛋白血症为Ab感染的独立危险因素,见表2。

3 讨论

Ab可通过多种机制获得耐药并且具有强大的定植能力,因此易迅速获得耐药性并广泛克隆传播,目前耐药Ab已呈世界性流行趋势^[3]。而随着广谱抗菌药物的广泛使用,院内CRAb感染日渐增多^[4],多项研究表明,CRAb感染相对CSAb感染住院时间明显延长、死亡率也显著增加^[5-6]。对于CRAb感染患者的治疗能够选择的药物极为有限,因此探索CRAb感染的危险因素,预防CRAb感染显得尤为重要。

国外文献认为,Ab感染的常见危险因素包括:长时间住院、入住ICU、接受机械通气、侵入性操作、抗菌药物暴露以及严重基础疾病等^[7]。本研究探讨了CRAb在ICU患者中肺部感染的危险因素,多因素Logistic多元回归分析发现,感染CRAb前ICU住院天数为CRAb肺部感染的独立危险因素。入住ICU天数从三个方面对于患者感染CRAb产生影响:一方面说明患者基础疾病较为严重,免疫力较为低下,抗细菌定植或侵袭的能力较弱;另一方面长期入住ICU也使获得院内感染几率增加;此外,由于碳青霉烯类抗菌药物在ICU广泛使用,入住ICU时间较长也会一定程度增加碳青霉烯类抗菌药物的使用疗程,诱发耐药性。Jang TN等^[8]报道,Ab感染患者的ICU住院天数比未发生Ab感染的患者长8.7 d。国内资料显示,泛耐药Ab患者ICU住院天数明显延长^[9]。本研究结果与其一致。

多因素Logistic多元回归分析发现,分离出Ab前15 d内碳青霉烯类抗菌药物使用是ICU CRAb肺部感染发生的独立危险因素。碳青霉烯类抗菌药物的使用可诱导Ab对其产生

表1 ICU CRAb肺部感染危险因素的单一因素分析[例(%)]

Tab 1 Univariate analysis for risk factors of hospital acquired lung infection of CRAb in ICU[case(%)]

项目	CRAb(n=81)	CSAb(n=24)	统计值	P
患者一般情况				
年龄,岁	61.74±15.41	64.17±14.58	$t=0.685$	0.495
性别(男/女),例	45/36	14/10	$t=0.058$	0.081
分离出Ab前住院天数($\bar{x} \pm s$),d	10.22±6.42	8.25±2.94	$t=1.457$	0.148
分离出Ab前ICU住院天数($\bar{x} \pm s$),d	6.48±3.23	4.88±2.07	$t=2.294$	0.024
总住院天数($\bar{x} \pm s$),d	18.46±10.67	16.75±9.01	$t=0.712$	0.478
ICU总住院天数($\bar{x} \pm s$),d	12.22±5.99	9.42±4.61	$t=2.112$	0.037
分离出Ab前患者基础状况				
慢性肺病	29(35.8%)	9(37.5%)	$t=0.023$	0.879
糖尿病	11(9.9%)	5(20.8%)	$t=0.754$	0.385
心脑血管病	37(45.7%)	16(67.7%)	$t=3.262$	0.071
呼吸衰竭	57(70.4%)	11(45.8%)	$t=3.262$	0.027
低蛋白血症	52(64.2%)	7(29.2%)	$t=9.229$	0.002
合并其他病原菌感染	23(28.4%)	4(16.7%)	$t=1.333$	0.248
需进行肠外营养	69(85.2%)	17(70.8%)	$t=2.531$	0.109
意识状态昏迷	47(58.0%)	11(45.8%)	$t=1.113$	0.291
分离出Ab前15 d内实验室检查指标情况				
C反应蛋白检测异常($\bar{x} \pm s$),mg/L	75(92.6%)	19(79.2%)	$t=3.558$	0.059
C反应蛋白值	44.06±23.58	31.65±22.63	$t=2.286$	0.024
降钙素原检测异常($\bar{x} \pm s$),ng/ml	53(65.4%)	9(37.5%)	$t=5.974$	0.015
降钙素原检测值	1.62±2.24	0.43±0.42	$t=2.579$	0.011
分离出Ab前侵入性操作情况				
机械通气	75(92.6%)	17(70.8%)	$t=8.081$	0.004
机械通气天数($\bar{x} \pm s$),d	4.67±3.09	3.08±2.87	$t=2.241$	0.027
留置胃管	74(91.4%)	19(79.2%)	$t=4.188$	0.041
深静脉置管	14(17.28%)	7(29.2%)	$t=4.188$	0.201
手术治疗	16(19.8%)	6(25.0%)	$t=0.308$	0.574
分离出Ab前15 d内药物使用情况				
H ₂ 受体阻滞药	62(76.5%)	14(58.3%)	$t=3.071$	0.080
糖皮质激素	29(35.8%)	5(20.8%)	$t=1.895$	0.169
青霉素类	26(32.1%)	4(16.7%)	$t=2.160$	0.142
第一/二代头孢菌素	18(22.2%)	7(29.2%)	$t=2.160$	0.483
第三/四代头孢菌素	37(45.7%)	16(66.7%)	$t=1.152$	0.283
喹诺酮类	19(23.5%)	4(16.7%)	$t=0.499$	0.480
碳青霉烯类	55(67.9%)	3(12.5%)	$t=22.983$	0.000
联合应用抗菌药物	47(58.0%)	7(29.2%)	$t=6.172$	0.013
抗菌药物使用疗程($\bar{x} \pm s$),d	8.69±4.38	8.17±4.40	$t=0.515$	0.607

表2 ICU CRAb肺部感染危险因素的多因素Logistic多元回归分析

Tab 2 Logistic regression analysis for risk factors of hospital acquired lung infection of CRAb

危险因素	OR值	95%CI	P
分离出Ab前ICU住院天数	1.675	1.269~2.210	0.001
分离出Ab前15 d内使用碳青霉烯类抗菌药物	7.199	1.775~29.192	0.006
分离出Ab前行机械通气	3.191	2.310~24.316	0.000
分离出Ab前患者低蛋白血症	4.699	1.339~16.488	0.016

获得性耐药,耐药机制主要包括抗菌药物灭活酶的产生、外膜孔蛋白的通透性下降、外排泵的高度表达以及药物作用靶位的改变等,且这些机制的相互作用可引起耐药性的进一步加强^[3]。Cunha BA等^[10]研究认为,亚胺培南属高耐药潜能药物,诱发细菌耐药性的产生与用量无关,应限制其临床应用。Giamairellou H^[11]报道认为,分离出Ab前使用碳青霉烯类抗菌药物是诱导CRAb产生的危险因素,与本研究结果一致。西班牙某

项报道也发现碳青霉烯类抗菌药物的大量使用可引起 CRAb 感染爆发,而随着对于碳青霉烯类抗菌药物使用的限制能够使细菌耐药性降低^[12]。因此,控制碳青霉烯类抗菌药物的使用对于预防 CRAb 的发生具有重要意义。

多因素 Logistic 多元回归分析发现,低蛋白血症是 ICU CRAb 肺部感染发生的危险因素。血清白蛋白是人体细胞外液中含有量最多的蛋白质,低蛋白水平会影响到人体的免疫力,同时长期的低蛋白状态可引起全身组织不同程度的水肿,其中肺部水肿可致微循环障碍,加重局部营养不良,纤毛自净功能减退,使得局部免疫力进一步降低,易导致肺部感染的发生。同时,感染时由于分解代谢增加、合成减少、分布异常、半衰期缩短及蛋白丢失性肠病等因素,亦会引起血清白蛋白值进一步下降^[13]。国内也有研究认为,低蛋白水平为多耐药 Ab 肺部感染的危险因素,与本研究结果相似^[14]。同时也有研究显示^[15],低蛋白水平时,往往提示病情危重,预后较差。因此,无论是预防感染或是改善患者预后,均应积极纠正患者低蛋白水平。

多因素 Logistic 多元回归分析发现,分离出 Ab 前行机械通气是 ICU CRAb 肺部感染发生的危险因素。机械通气会损伤气道黏膜,使气道纤毛黏液系统的清除能力降低,同时上呼吸道感染及定植的细菌更易进入下呼吸道,此外在呼吸机管道等装置上也可能会有 Ab 的定植,这些都会增加 CRAb 肺部感染发生的可能性。Souli M 等^[16]研究认为,机械通气与泛耐药 Ab 的发生显著相关,同时国内文献也认为,机械通气时间越长泛耐药 Ab 感染的危险性越高^[9];有研究认为^[17],机械通气的时间每延长一天,呼吸道感染的危险性会增加 1%。因此,应尽量缩短机械通气时间,必要时以无创呼吸机予以替代。

综上,对于 ICU CRAb 肺部感染往往面临无药可选的境地,且患者住院时间延长,预后较差。因此,识别及预防 CRAb 感染的发生具有重要意义,且应积极改善患者基础状态,提高其免疫力,积极补充白蛋白对抗低蛋白血症;尽量减少不必要的侵入操作,缩短机械通气时间;降低患者在 ICU 的入住时间;合理使用抗菌药物,特别是碳青霉烯类抗菌药物,以减少药物筛选压力。同时,也应强化医护人员手卫生意识,注意对于病房环境及医疗器械的消毒,严格执行无菌操作,通过一系列措施控制 CRAb 的感染。

参考文献

[1] National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. report data summary from January 1992 though June 2004, issued October 2004[J]. *Am J Infect Control*, 2004, 32(8):470.

[2] 肖永红,李兰娟.卫生部全国细菌耐药监测(Mohnarlin)报告[M].天津:天津科学技术出版社,2013:226.

[3] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacterbaumannii: emergence of a successful pathogen[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21: 538.

[4] Kuo SC, Chang SC, Wang HY, et al. Emergence of exten-

sively drug resistant Acinetobacterbaumannii complex over 10 years: Nationwide data from the Taiwan data from the taiwan surveillance of antimicrobial resistance (TSAR) program[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 28(12):200.

[5] Zheng YL, Wan YF, Zhou LY, et al. Risk factors and mortality of patients with nosocomial carbapenem-resistant Acinetobacterbaumannii Pneumonia[J]. *Am J Infect Control*, 2013, 41(7):e59.

[6] Dent LL, Marshall DR, Prata S, et al. Multidrug resistant Acinetobacterbaumannii: a descriptive study in a city hospital[J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 7(10):196.

[7] Munoz-Price LS, Robert AW. Acinetobacter Infection[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358:1 271.

[8] Jang TN, Lee SH, Huang CH, et al. Risk factors and impact of nosocomial Acinetobacterbaumannii bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case control study[J]. *J Hosp Infect*, 2009, 73(2):143.

[9] 刘成军,龙江海,李静,等.儿科重症监护室 27 例广泛耐药鲍曼不动杆菌医院获得性肺炎的危险因素分析[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2013, 42(2):219.

[10] Cunha BA. Effective antibiotic resistance control strategies [J]. *Lancet*, 2001, 357:1307213081.

[11] Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. Acinetobacterbaumannii: a universal threat to public health? [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32(2):106.

[12] Corbella X, Montero A, Pujol M, et al. Emergence and rapid spread of Carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant Acinetobacterbaumannii[J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(11):4 086.

[13] Taleda H, Ishihama K, Fu Kui T, et al. Significance of rapid turnover proteins in protein-losing gastroenteropathy [J]. *Hepato-gastroenterology*, 2003, 50(54):1 963.

[14] 李智勇,杨红燕,翁绳凤,等.老年人多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的危险因素分析[J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(4):368.

[15] Lee CS, Min IS, Hwang JH, et al. Clinical significance of hypo-albuminemia in outcome of patients with scrub typhus[J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10:216.

[16] Souli M, Galani I, Giamarellou H, et al. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe[J]. *Euro Surveill*, 2008, 13(47):1.

[17] 邹小冬,毛小平,刘泰玲,等.重症监护病房机械通气患者下呼吸道感染的病原菌及耐药性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2006, 16(3):352.

(收稿日期:2015-01-31 修回日期:2015-04-13)

(编辑:李 劲)