

# 多重耐药菌感染呼吸机相关性肺炎的危险因素及预后分析

尹燕燕 刘爱贤

**【摘要】目的** 分析神经重症康复患者多重耐药菌(MDRO)感染呼吸机相关性肺炎(VAP)的危险因素及1年预后。**方法** 收集2020年12月至2022年9月首都医科大学附属北京康复医院神经重症康复病房住院的神经重症康复患者共248例,入院时患者无明显全身感染,根据住院期间是否被诊断为MDRO感染VAP分为病例组(80例)和对照组(168例)。各观察指标中计量资料呈正态分布者采取两个独立样本 $t$ 检验,非正态分布者采取非参数检验。计数资料采用卡方检验。经单因素分析后有统计学差异的指标为自变量,住院期间是否诊断MDRO感染VAP为因变量,行多因素Logistic回归分析神经重症康复患者MDRO感染VAP的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评估各危险因素预测住院期间获得MDRO感染VAP的价值。绘制生存曲线比较病例组与对照组患者1年生存率。**结果** 符合入组条件的神经重症患者共248例,住院期间明确为MDRO感染的VAP患者(病例组)80例(32.26%),168例(67.74%)患者未诊断MDRO感染VAP(对照组)。两组患者年龄( $Z = 0.221$ 、 $P = 0.026$ )、GCS评分( $Z = 3.153$ 、 $P = 0.002$ )、发病至入院前时间( $Z = 2.238$ 、 $P = 0.025$ )、入院时血红蛋白( $Z = 2.502$ 、 $P = 0.012$ )、使用机械通气( $\chi^2 = 18.750$ 、 $P < 0.001$ )、慢性肾功能不全病史( $\chi^2 = 7.394$ 、 $P = 0.007$ )、静脉使用抑酸药( $\chi^2 = 8.556$ 、 $P = 0.003$ )、使用中心静脉导管(CVC)( $\chi^2 = 15.262$ 、 $P < 0.001$ )和单次气管切开套管囊上引流量( $\chi^2 = 17.908$ 、 $P < 0.001$ ),差异有统计学意义。多因素Logistic回归分析显示:使用机械通气( $OR = 2.514$ 、95% $CI$ : 1.326~4.767、 $P = 0.005$ ),使用CVC( $OR = 2.400$ 、95% $CI$ : 1.210~4.759、 $P = 0.012$ ),GCS评分( $OR = 0.845$ 、95% $CI$ : 0.766~0.932、 $P = 0.001$ )和单次气管切开套管囊上引流量( $OR = 2.323$ 、95% $CI$ : 1.494~3.613、 $P = 0.032$ )均为神经重症康复患者MDRO感染VAP的独立危险因素。ROC曲线显示预测MDRO感染VAP的危险因素:机械通气时间、中心静脉导管使用时间、GCS评分和单次气管切开套管囊上引流量的灵敏度分别为43.7%、37.5%、68.7%和86.2%,特异性分别为94.0%、91.1%、54.8%和53.0%;曲线下面积分别为0.687、0.632、0.623和0.728,最佳截断值分别为96 h、16 d、8和2.8 ml。生存曲线Log-rank检验显示,病例组较对照组1年生存率较低,差异有统计学意义( $\chi^2 = 39.004$ 、 $P < 0.001$ )。**结论** 缩短机械通气时间、减少非必要导管日、促醒、减少气管切开套管囊上引流量可有效预防神经重症患者MDRO感染VAP。

**【关键词】** 多重耐药菌感染呼吸机相关性肺炎;神经重症康复;危险因素;预后

**Risk factors and prognosis of ventilator-associated pneumonia infected by multidrug-resistant organism** Yin Yanyan, Liu Aixian. Neurorehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Beijing 100144, China

Corresponding author: Liu Aixian, Email: Lax721@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the risk factors and one-year prognosis of ventilator-associated pneumonia (VAP) infected by multidrug-resistant organism (MDRO) in patients treated in severe neurological rehabilitation ward. **Methods** Total of 248 patients with severe neurological rehabilitation who were hospitalized in the neurological intensive care rehabilitation unit of Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University from December 2020 to September 2022 were collected. There were no obvious systemic infection at admission. They were divided into case group (80 cases) and control group (168 cases) according

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.02.004

基金项目:首都卫生发展科研专项(No. 2024-2-2251);首都医科大学附属北京康复医院2020-2022年科技发展专项(No. 2020-027)

作者单位:100144 北京,首都医科大学附属北京康复医院神经康复中心

通信作者:刘爱贤,Email: lax721@163.com

to whether diagnosed with VAP infected by MDRO during hospitalization. Two independent sample *t* tests were taken for the measurement data with normal distribution and Mann-Whitney *U* tests were taken for the measurement data with non-normal distribution. The classified data were analyzed by *Chi-square* analysis. The indicators with significant differences in univariate analysis were independent variables, and the diagnosis of VAP infected by MDRO during hospitalization was the dependent variable. Multivariate Logistic regression analysis was performed to find the risk factors of VAP infected by MDRO in patients with severe neurological rehabilitation. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to assess the value of risk factors to predict the acquisition of VAP caused by MDRO during hospitalization. Survival curves were drawn to compare one-year survival rates between VAP group and control group. **Results** Among the 248 patients with severe neurological conditions eligible for enrollment, 80 patients (32.26%) were confirmed of VAP with MDRO during hospitalization (case group), and 168 patients (67.74%) were undiagnosed (control group). The age ( $Z = 0.221$ ,  $P = 0.026$ ), GCS score ( $Z = 3.153$ ,  $P = 0.002$ ), time from onset to admission ( $Z = 2.238$ ,  $P = 0.025$ ), hemochrome at admission ( $Z = 2.502$ ,  $P = 0.012$ ), use of mechanical ventilation ( $\chi^2 = 18.750$ ,  $P < 0.001$ ), history of chronic renal insufficiency ( $\chi^2 = 7.394$ ,  $P = 0.007$ ), intravenous use of acid inhibitors ( $\chi^2 = 8.556$ ,  $P = 0.003$ ), use of central vein catheter (CVC) ( $\chi^2 = 15.262$ ,  $P < 0.001$ ) and single drainage volume of subglottic secretion (DVSS) ( $\chi^2 = 17.908$ ,  $P < 0.001$ ) between the two groups were all significantly different. Multivariate Logistic regression analysis indicated: mechanical ventilation (MV) ( $OR = 2.514$ , 95%*CI*: 1.326-4.767,  $P = 0.005$ ), use of CVC ( $OR = 2.400$ , 95%*CI*: 1.210-4.759,  $P = 0.012$ ), GCS score ( $OR = 0.845$ , 95%*CI*: 0.766-0.932,  $P = 0.001$ ), and DVSS ( $OR = 2.323$ , 95%*CI*: 1.494-3.613,  $P = 0.032$ ) were independent risk factors for VAP infected by MDRO in patients with severe neurological conditions. ROC curves showed the predicting risk factors for MDRO infection with VAP: the sensitivity of time of MV, time of CVC, GCS and DVSS were 43.7%, 37.5%, 68.7% and 86.2%; and the specificity of them were 94.0%, 91.1%, 54.8% and 53.0%; the areas under the curve of them were 0.687, 0.632, 0.623 and 0.728; and the optimal cut-off values were 96 h, 16 d, 8 min and 2.8 ml, respectively. Comparative survival analysis by Log-rank test displayed that the VAP group infected by MDRO had a lower one-year survival rate than the control group, with significant differences ( $\chi^2 = 39.004$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusions** Shortening the time of mechanical ventilation, reducing unnecessary catheter days, promoting wakefulness and reducing DVSS could effectively prevent VAP infected by MDRO in patients with severe neurological conditions.

**【Key words】** Ventilator-associated pneumonia infected by multidrug-resistant bacteria; Severe neurological rehabilitation; Risk factor; Prognosis

呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 是导致危重症患者致死致残的主要原因, 国外报道VAP发生率为6%~52%或(1.58~52.7)/1 000机械通气日, 病死率为14%~50%, 如病原菌为多重耐药菌 (multidrug resistant organism, MDRO) 则病死率高达76%, 归因病死率为20%~30%。我国多重耐药菌感染VAP发生率为20.9%~55.8%或28.9/1 000机械通气日, 病死率为19.4%~51.6%<sup>[1-2]</sup>。神经重症患者无论是脑外伤、脑肿瘤术后、脑血管病、缺血缺氧性脑病, 均可导致意识障碍、卧床、呼吸肌无力、吞咽功能障碍等功能缺陷, 故神经重症康复病房是呼吸机相关性肺炎的好发场所, 由于患者病情危重, 免疫功能低下, 侵入性操作多, 长期使用广谱抗生素等原因, 神经重症康复病房也是医院MDRO感染重灾区。既往较多研究关注ICU患者发生MDRO感染的危险因素, 但此类患者病情稍稳定转至康复医院后病情反复及预后如何是众多感染控制专家关注的热点。首

都医科大学附属北京康复医院神经重症康复病房主要接收经抢救治疗生命体征基本平稳的神经重症患者, 以意识障碍、肢体活动障碍、吞咽言语障碍、脱机困难等为主要表现; 伴发肺部感染的概率较高, 其卧床时间长, 大量使用抗菌药物, 免疫功能低下, 为MDRO感染的高危人群<sup>[3]</sup>。康复治疗涉及较高频次的人员接触、设备共用等可加剧MDRO扩散风险<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨神经重症康复病房MDRO感染VAP的危险因素, 及此类患者的预后分析并提出防控措施, 旨在减少神经重症康复患者康复过程中的MDRO感染困扰, 减少抗菌药物的应用, 缩短住院时间, 降低住院费用。现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2020年12月1日~2022年9月1日于首都医科大学附属北京康复医院神经重症康复病房康复的

患者。

纳入标准：①均为神经重症康复病房的住院康复患者；②年龄 $\geq 18$ 岁；③均符合中华医学会呼吸病学分会感染学组于2018年更新的《中国成人医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南（2018版）》<sup>[5]</sup>，诊断依据为：患者存在人工气道48 h后胸部影像学检查可见新发或进展性浸润性病变、磨玻璃影，并至少符合下列标准2项以上：①发热（体温高于 $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）；②气道出现脓性分泌物；③外周血白细胞计数异常（ $> 10.0 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$ ）。④家属同意参与该研究；⑤临床资料完整。

排除标准：①入住神经重症康复病房时感染尚未完全控制的患者；②ICU住院期间48 h内出院或者死亡的患者；③无人工气道的患者；④合并恶性肿瘤、血液系统疾病或免疫功能缺陷症的患者；⑤患者家属拒绝参与该研究者。

研究经本院医学伦理委员会批准通过（审批号：2020bkky047）；所有标本采集及资料调查均取得患者及其家属知情同意并签字确认。

## 二、研究方法

记录患者人口学证据：性别、年龄、慢性肺部疾病、糖尿病、高血压、心血管疾病、慢性肾脏病病史；患者此次入院时GCS评分、治疗过程中是否使用机械通气（记录具体使用时间）、是否中心静脉导管（central vein catheter, CVC）（记录具体使用时间）、白蛋白水平、血红蛋白水平、入院时细菌培养为阳性、是否使用静脉抑酸制剂、是否使用糖皮质激素、发病至入本院前的住院时间，单次气管切开套管囊上引流量（住院有气管切开的患者气囊压维持在 $25\sim 30\text{ cmH}_2\text{O}$ ，每4 h进行1次囊上吸引，引流量用注射器衡量）。

患者住院康复过程中出现VAP临床表现，给予经气管切开留取痰培养3次，首先进行常规涂片并进行低倍镜观察，当每个视野中的中性粒细胞数高于25个且上皮细胞数低于10个或二者比值高于 $2.5:1$ 时认定为合格标本，将标本接种于培养基在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下恒温培养48 h，挑取合格菌落进行菌种鉴定，鉴定仪器为法国生物梅里埃公司生产的VITEK-2 Compact全自动微生物鉴定系统，采用世界卫生组织（World Health Organization, WHO）推荐的K-B纸片扩散法或最小抑菌浓度法对分离菌株进行药敏试验，依据美国临床实验室标准化协

会的标准<sup>[6]</sup>对试验结果进行判定，根据《医疗机构耐药菌MDR、XDR和PDR的国际标准化定义专家建议》<sup>[7]</sup>对MDRO感染进行判定，监测的MDRO包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）、耐万古霉素肠球菌（vancomycin-resistant *Enterococci*, VRE）、产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶（extended spectrum beta-lactamases, ESBLs）肠杆菌、耐碳青霉烯类药物肠杆菌（carbapenem resistant *Enterobacterium*, CRE）、多重耐药/泛耐药铜绿假单胞菌（multidrug-resistant/pan-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDR/PDR-PA）和耐碳青霉烯类药物鲍曼不动杆菌（carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CR-AB）。

根据患者住院康复过程中是否发生MDRO感染的VAP分为病例组和对照组。

## 三、统计学处理

应用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析，连续性变量进行正态性检验，本研究中计量资料（年龄、GCS评分、发病至入院前时间）均不符合正态分布，以中位数（四分位数）[M (P25, P75)]表示。计量资料不符合正态分布者采用非参数秩和检验（Mann-Whitney *U*检验）；计数资料（性别、是否机械通气、是否糖尿病、是否有高血压、是否有COPD、是否有慢性肾功能不全、是否使用糖皮质激素、是否使用CVC、是否使用静脉抑酸药）采用例数（%）进行描述，率的比较采用卡方分析或者Fisher's精确概率法；应用Logistic回归分析来评估病例组与对照组之间有差异的变量与诊断MDRO感染VAP的相关性。通过计算受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线下面积（area under the curve AUC）来评估引入方程的变量的预测能力。采用DeLong等<sup>[8]</sup>方法两两两两比较单次气管切开套管囊上引流量（drainage volume of subglottic secretion (DVSS)、格拉斯哥评分（Glasgow coma score, GCS）、使用CVC时间和机械通气（mechanical ventilation, MV）时间ROC曲线的曲线下面积，分别比较各自变量对住院期间诊断MDRO感染VAP的预测能力。生存分析：本研究的起始事件为入本院，随访事件为1年（365 d），终点事件为365 d内的死亡。应用Log-rank检验行住院期间病例组和对照组患者生存曲线比较。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料

自2020年12月1日至2022年9月1日共有276例≥18岁的脑损伤患者入本科室住院康复，其中28例因入院时存在感染（其中1例24 h内出院，1例无人工气道，1例伴有血液病）而被排除在外。248例（89.86%）入院时无明确感染证据的患者，入院后康复过程中明确诊断MDRO感染的VAP患者共80例（32.26%），见表1。其中革兰阴性菌感染者占97.5%（78例），居前3位的耐药菌分别为铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌。

### 二、病例组和对照组患者的基本临床资料

两组患者的基本临床资料比较可见，住院期间诊断病例组与对照组的性别构成未见明显差异。诊断MDRO感染的VAP组患者年龄高于对照组，差异有统计学意义（ $Z = -0.221$ 、 $P = 0.026$ ）。MDRO感染的VAP组患者GCS评分更低，发病至入院前时间更长，入院时血红蛋白水平更低，未能成功脱机的患者更多，具有慢性肾功能不全病史的患者更多，使用静脉抑酸药，使用CVC，单次DVSS量多的患者占比更高，差异均具有统计学意义（ $P$ 均<

0.05）。两组患者损伤部位、是否有高血压病史，是否有糖尿病病史，是否有慢性阻塞性肺疾病病史，入院时白蛋白水平，入院后是否使用静脉糖皮质激素差异无统计学意义（ $P$ 均> 0.05），见表2。

### 三、MDRO感染VAP多因素Logistic回归分析

将在单因素分析中有统计学意义的自变量均引入Logistic方程，年龄、是否有慢性肾功能不全病史、入院时血红蛋白、是否使用静脉抑酸药、是否有CVC、从发病到转入本院的时长、是否使用机械通气、GCS评分和DVSS，删除最大 $P$ 值的

表1 MDRO 感染分布

MDRO	例数 (%)
多重耐药铜绿假单胞菌	32 (40.00)
多重耐药鲍曼不动杆菌	20 (25.00)
多重耐药肺炎克雷伯菌	16 (20.00)
多重耐药粘质沙雷菌	1 (1.25)
多重耐药嗜麦芽窄食单胞菌	3 (3.75)
多重耐药肺炎克雷伯菌 + 多重耐药铜绿假单胞菌	1 (1.25)
多重耐药肺炎克雷伯菌 + 多重耐药鲍曼不动杆菌	3 (3.75)
多重耐药铜绿假单胞菌 + 多重耐药鲍曼不动杆菌	2 (2.50)
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	2 (2.50)

表2 病例组和对照组患者的基本临床资料

指标	非MDRO组 (168例)	MDRO组 (80例)	统计量	$P$ 值
性别 [男 (%) ]	121 (72.02)	55 (68.75)	$\chi^2 = 0.282$	0.595 <sup>a</sup>
年龄 [M (P25, P75), 岁]	63 (53, 70)	67.5 (57, 75)	$Z = -0.221$	0.026
损伤部位 [例 (%) ]			$\chi^2 = 0.316$	0.989 <sup>b</sup>
大脑皮层	52 (30.95)	27 (33.75)		
基底节丘脑	45 (26.79)	20 (25.00)		
脑干	20 (11.90)	9 (11.25)		
小脑	3 (1.79)	1 (1.25)		
弥漫损伤	48 (28.57)	23 (28.75)		
GCS评分 [M (P25, P75) ]	9 (7, 12)	7 (6, 10)	$Z = -3.153$	0.002
发病至入院前时间 [M (P25, P75), d]	34 (21.00, 51.50)	41 (29.00, 67.00)	$Z = -2.238$	0.025
入院血红蛋白 [M (P25, P75) ]	110 (97.00, 122.75)	103 (93.00, 116.75)	$Z = -2.502$	0.012
入院白蛋白 [M (P25, P75) ]	34 (31.35, 37.48)	34 (31.10, 36.23)	$Z = -0.781$	0.435
机械通气 [例 (%) ]	45 (26.79)	44 (55.00)	$\chi^2 = 18.750$	< 0.001 <sup>a</sup>
糖尿病 [例 (%) ]	35 (20.83)	21 (26.25)	$\chi^2 = 0.910$	0.340 <sup>a</sup>
高血压 [例 (%) ]	116 (69.05)	58 (72.50)	$\chi^2 = 0.309$	0.579 <sup>a</sup>
COPD [例 (%) ]	0 (0.00)	1 (1.25)	—	0.323 <sup>c</sup>
慢性肾功能不全 [例 (%) ]	7 (4.17)	11 (13.75)	$\chi^2 = 7.394$	0.007 <sup>b</sup>
使用糖皮质激素 [例 (%) ]	8 (4.76)	7 (8.75)	$\chi^2 = 0.896$	0.344
应用静脉抑酸药 [例 (%) ]	39 (23.21)	33 (41.25)	$\chi^2 = 8.556$	0.003 <sup>a</sup>
CVC [例 (%) ]	32 (19.05)	34 (42.50)	$\chi^2 = 15.262$	< 0.001 <sup>a</sup>
单次DVSS (1/2/3) * (例)	117/41/10	34/33/13	$\chi^2 = 17.908$	< 0.001 <sup>a</sup>

注：\* 单次 DVSS (1/2/3) : 1: < 3 ml, 2: 3 ~ 5 ml, 3: > 5 ml; <sup>a</sup>: Pearson  $\chi^2$  检验, <sup>b</sup>: 连续校正  $\chi^2$  检验, <sup>c</sup>: Fisher's 确切概率法

自变量，至剩余是否使用CVC、是否使用机械通气、GCS评分和DVSS共4个自变量时，拟合优度监测HL统计量 ( $\chi^2 = 5.929$ 、 $P = 0.655$ )，可以认为包含入院时GCS评分、是否有CVC、有无机械通气、单次气管切开套管囊上引流量此4个自变量的方程很好地拟合了原始数据，见表3。

结果显示患者住院期间使用CVC、机械通气（尚未成功脱机），低GCS评分和DVSS增加为住院期间获得耐药菌感染VAP的独立危险因素。

#### 四、可引入Logistic回归方程的自变量预测MDRO感染VAP的ROC曲线

多因素回归分析中可引入回归方程的指标：

MV时间 (h)，CVC使用时间 (d)，GCS评分，DVSS (ml) 为自变量，住院期间是否诊断MDRO感染VAP为因变量，绘制ROC曲线并比较各自变量对结局指标（住院期间是否诊断MDRO感染VAP）的预测价值，见图1和表4。

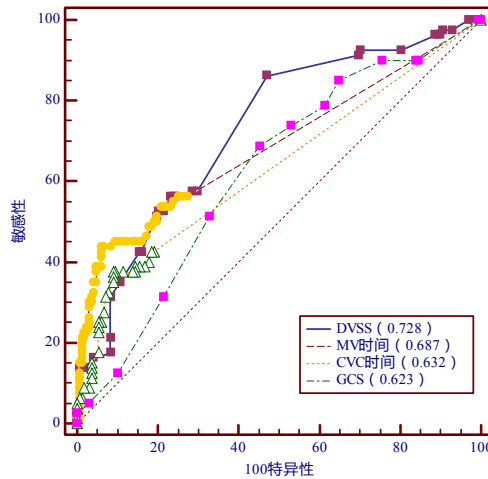
#### 五、病例组与对照组患者的生存曲线

诊断MDRO感染的VAP与对照组患者1年结局比较：1年随访时对照组死亡15例，诊疗过程中明确诊断耐药菌感染肺炎患者死亡34例。病例组与对照组行生存分析，Log-rank检验比较两组生存率结果显示： $\chi^2 = 39.004$ 、 $P < 0.001$ ，见图2。

表3 神经重症康复患者发生MDRO的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95%CI	P值
使用CVC	0.875	0.349	6.277	2.400	1.210~4.759	0.012
MV	0.922	0.326	7.973	2.514	1.326~4.767	0.005
GCS	-0.168	0.050	11.307	0.845	0.766~0.932	0.001
单次DVSS (1/2/3)	0.843	0.225	13.995	2.323	1.494~3.613	0.032
常量	-1.181	0.550	4.605	0.307	—	0.032

注：单次 DVSS (1/2/3)：1：< 3 ml，2：3 ~ 5 ml，3：> 5 ml；“—”：无相关数据



注：DVSS：气管切开套管囊上引流量；MV时间：机械通气使用时间，CVC时间：中心静脉导管使用时间；GCS：格拉斯哥昏迷评分。DVSS vs. CVC时间： $Z = 2.043$ 、 $P = 0.0411$ ；DVSS vs. GCS： $Z = 2.152$ 、 $P = 0.0314$ ；DVSS vs. MV时间： $Z = 0.833$ 、 $P = 0.4051$ ；CVC时间 vs. GCS： $Z = 0.171$ 、 $P = 0.8646$ ；CVC时间 vs. MV时间： $Z = 1.511$ 、 $P = 0.1309$ ；GCS vs. MV时间： $Z = 1.162$ 、 $P = 0.2452$

图1 各危险因素预测MDRO感染VAP的ROC曲线

表4 各危险因素对MDRO感染VAP的预测价值

预测因素	Cut-off	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值	阴性预测值
DVSS (ml)	2.80	86.20	53.00	1.83	0.26
GCS评分	8.00	68.70	54.80	1.52	0.57
CVC时间 (d)	16.00	37.50	91.10	4.20	0.69
MV时间 (h)	96.00	43.70	94.00	7.35	0.60

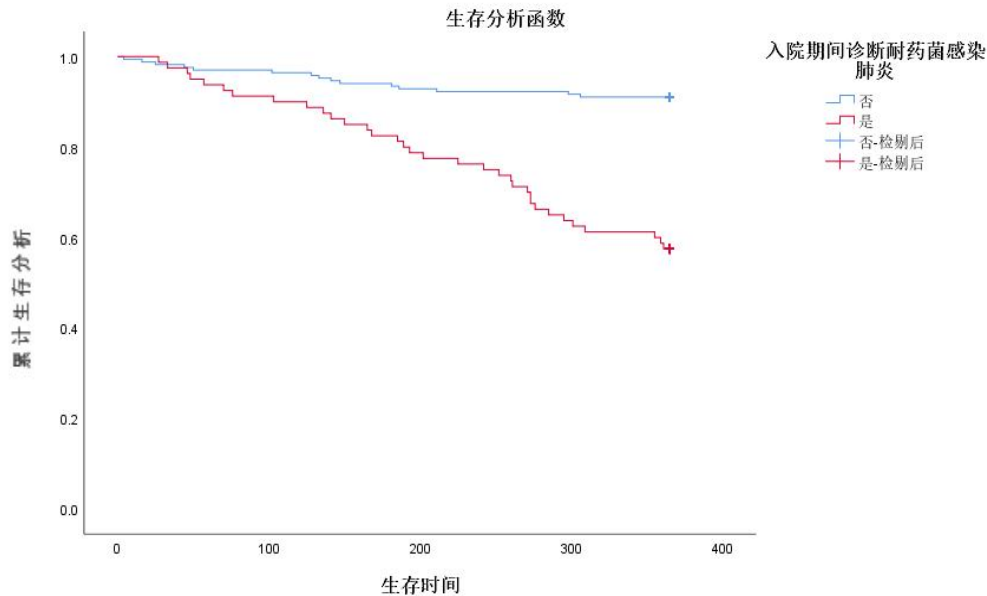


图2 是否发生MDRO感染VAP的生存曲线

## 讨 论

近一个世纪以来, 抗菌药物在人类战胜感染性疾病过程中发挥了至关重要的作用, 但是日益增多的MDRO感染问题给广大临床工作者带来了严峻考验。神经科患者因中枢神经功能严重受损表现为意识障碍、吞咽障碍以及气道保护能力下降等症状, 肺部感染风险较普通科室明显升高。本院神经重症康复病房主要接收全国各地三甲医院ICU经抢救治疗生命体征基本平稳的患者。但前期抢救治疗过程中多经历了如气管插管、气管切开、深静脉置管、留置胃管和导尿管留置等有创操作, 有些患者发生MDRO感染, 如住院期间再次出现MDRO感染, 不但会中断康复进程, 而且会给患者家属及社会带来沉重经济负担。故本研究旨在探讨本院神经重症康复病房MDRO感染VAP的危险因素, 制定合理可靠的防控流程及措施, 提高本科室院内感染防控水平。

研究发现于本院神经重症康复病房康复的神经损伤患者于ICU住院期间MDRO感染VAP的发病率为32.26%, 较既往研究中普通ICU的耐药菌感染VAP发病率高<sup>[9-11]</sup>。主要原因考虑为本院的神经重症康复患者多数均来自于各三甲医院ICU, 即使来本院住院时感染已经控制, 有患者已经存在耐药菌定植, 当免疫功能下降时会再次出现MDRO感染。另外, 5年来随着重症患者抢救技术的进步, 侵入性操作增加, 广谱抗菌药物应用增加, 耐药菌

呈增长趋势<sup>[12-13]</sup>。2022年卜春红等<sup>[14]</sup>研究发现ICU中VAP耐药菌感染率在62.00%。该发生率显著高于本院的原因主要是本研究主要分析气管切开患者MDRO感染VAP的发生率, 研究对象更为宽泛。

分析MDRO感染VAP的危险因素, 引起临床医生和医院感染控制部门的足够重视, 减少MDRO感染VAP的发生是本研究目的所在。卜春红等<sup>[14]</sup>、周媛媛<sup>[15]</sup>及纪玉红等<sup>[16]</sup>均发现机械通气延长为MDRO感染肺炎的独立危险因素。然而在神经康复病房, 蒋玮等<sup>[17]</sup>发现低蛋白血症、气管切开和抗菌药物使用时间延长均为肺部MDRO感染的危险因素。本研究发现低GCS评分、气管切开套管气囊上的引流量增加、使用CVC、机械通气延长均为MDRO感染VAP的独立危险因素。低GCS评分代表较为严重的意识障碍, 气管切开囊上引流量增加代表吞咽功能障碍, 同既往研究一致<sup>[18]</sup>。未能成功脱机可能会导致一些外源性因素导致VAP, 如呼吸机管路中耐药菌定植, 在患者免疫功能下降时, 可导致耐药菌肺炎。虽然使用CVC本身跟耐药菌感染肺炎不相关, 但使用CVC代表了近期循环不稳定, 或者可能出现抗菌药物相关性腹泻或者消化道出血而需使用CVC, 提示病情不稳定及免疫功能低下, 故近期使用CVC的患者也能预测近期MDRO感染VAP的可能性更大。另有研究表明, 多种广谱抗菌药物的应用是住院期间MDRO感染VAP的危险因素<sup>[19]</sup>, 碳青霉烯类药物的暴露也是发生MDRO感染的危险因素<sup>[20]</sup>, 但本科室患者住院前在上级医院住院治疗

时,均已经使用过多种广谱抗菌药物,多数已经使用包括碳青霉烯类在内的多种限制级抗菌药物,故本研究不再把既往使用过抗菌药物作为MDRO感染的危险因素。本研究显示,低蛋白血症并非MDRO感染VAP的独立危险因素,原因为多数患者住院治疗时可以输注白蛋白以纠正低蛋白血症。虽然贫血在病例组和对照组间有显著差异,但并非MDRO感染VAP的独立危险因素,原因考虑为目前血源较为紧张,贫血提示病情复杂和反复以及营养状态较差,故两组差异有统计学意义,但改善营养状态后贫血即可改善,故未得出贫血为MDRO感染VAP的独立危险因素。杨钧等<sup>[21]</sup>还发现既往使用糖皮质激素为ICU患者VAP的独立危险因素,而本研究未得出类似结论,原因考虑本科患者既往使用糖皮质激素通常为单次使用,最多不超过3 d,连续使用糖皮质激素3 d以上患者较少。病例组中慢性肾脏病患者比例较高,但合并慢性肾功能不全的患者占比较低,故未得出慢性肾功能不全病史为耐药菌感染的独立危险因素。另有研究发现,非ICU科室的MDRO多来源于院内或者院外的输入<sup>[22]</sup>,故本研究将发病至入本院康复的时间作为危险因素之一纳入分析,考虑患者发病至本院康复的时间越长代表患者病情越复杂,可能在上一家医院就诊时已发生MDRO感染,本身有耐药菌定植,虽然入院时未培养出来,但身体免疫功能下降时再次出现耐药菌感染。但最终并未证明其为此次住院耐药菌感染VAP的独立危险因素,考虑为原发病及其导致的功能缺陷如严重意识障碍、吞咽障碍、肌无力导致未能成功脱机及深静脉依赖等仍为院内耐药菌感染肺炎的独立危险因素,与住院时间长、本身有耐药菌定植相比更加重要。

本研究通过ROC曲线将严重意识障碍、吞咽障碍、依赖呼吸机和依赖CVC 4个因素预测院内耐药菌感染肺炎的价值进行比较,其中DVSS为0.728,其预测耐药菌感染的截断值为2.8 ml,每4 h回抽囊上引流量 > 2.8 ml,提示MDRO感染VAP风险增加。DVSS增加代表患者吞咽功能处理口水能力下降,故导致误吸感染风险较大,口腔分泌物误吸可以增加VAP发生率<sup>[23]</sup>;既往有类似研究使用声门下气囊上吸引可以减少VAP发生率<sup>[18]</sup>,以及专业口腔护理可减少ICU内VAP发生率。呼吸机使用时间预测耐药菌感染的曲线下面积为0.687,呼吸机使用 > 96 h,耐药菌肺炎感染可能较大。既

往研究<sup>[14-15, 24]</sup>表明机械通气 > 7 d,耐药菌感染肺炎发生率明显增加,本研究截断值为96 h,因本研究多数患者为间断脱机,96 h可能为4 d及1周甚至10 d。机械通气可破坏患者气道黏膜完整性,引起气道分泌物酸碱度异常,免疫球蛋白合成减少,导致MDRO更易入侵肺部造成肺部感染。CVC时间预测院内耐药菌感染肺炎的曲线下面积为0.632,截断值为16 d。GCS评分预测院内耐药菌感染肺炎的曲线下面积为0.623,截断值为8分。但DVSS较GCS和CVC使用时间有较强的预测能力,而DVSS和机械通气时间差异无统计学意义。以上可得出吞咽功能障碍导致的误吸对神经科患者耐药菌感染肺炎的影响最大。针对误吸所致MDRO感染VAP增加,加强口腔护理<sup>[23]</sup>,监测气囊压<sup>[25]</sup>,床头抬高30°~45°,肠管喂养<sup>[26]</sup>以及唾液管理等均为今后重症康复医生研究热点。

本研究对耐药菌感染肺炎和对照组患者随访1年,两组患者生存曲线差异有统计学意义。病例组患者死亡34例,对照组患者死亡15例。故神经损伤导致意识障碍、四肢瘫、吞咽言语困难的患者反复感染可能性较大,一旦出现MDRO感染VAP,病死率较对照组患者显著升高。

综上,已有研究针对ICU患者提出组合治疗方案以预防VAP发生<sup>[27]</sup>,但目前尚无针对预防神经重症康复患者MDRO感染VAP的相关建议。本研究发现DVSS增加,未能成功脱机,依赖CVC,严重意识障碍均为神经重症康复患者MDRO感染VAP的独立危险因素,且严重影响了此类患者预后。神经重症康复患者相关研究有待进一步深入,建立包括口水管理、喂养方式选择等可能减少误吸的方法以减少MDRO感染VAP的发生,从而改善神经重症康复患者的中远期预后。

## 参 考 文 献

- [1] 黄英姿主编.重症医学[M].1版.北京:人民卫生出版社,2017:145-151.
- [2] Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults a narrative review[J]. Intensive Care Med,2020,46(5):888-906.
- [3] 印夏微.康复科多重耐药菌感染现状分析及预防控制对策[J].系统医学,2021,6(10):191-194.
- [4] Boonstra MB, Spijkerman DC M, Voor AF, et al. An outbreak of ST307 extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* in a rehabilitation center: an unusual source and route of transmission[J]. Infect Control Hosp Epidemiol,2020,41(1):31-36.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人医院获得性肺炎与

- 呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(4):255-280.
- [6] Sumit R, Debabrata D, Nidhima A. Introducing the new face of CLSI M100 in 2023: An explanatory review[J]. Indian J Med Microbiol,2023,46:100432.
- [7] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug resistant, extensively drug-resistant and pandrug resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. Clin Microbiol Infect,2012,18(3):268-281.
- [8] DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach[J]. Biometrics 1988,44(3):837-845.
- [9] Vanhems P, Benet T, Voirin N, et al. Early-onset ventilator-associated Pneumonia incidence in intensive care units: a surveillance based study[J]. BMC Infect Dis,2011,11(6):236-245.
- [10] Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, et al. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia[J]. Indian J Crit Care Med,2011,15(2):96-101.
- [11] 王莹, 孙春梅, 贾云华. ICU患者多重耐药菌感染及危险因素分析[J]. 医院管理论坛,2021,38(10):45-48.
- [12] Gu D, Dong N, Zheng Z, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Chinese hospital: a molecular epidemiological study[J]. Lancet Infect Dis,2018,18(1):37-46.
- [13] Rodríguez-Villodres Á, Martín-Gandul C, Peñalva G, et al. Prevalence and risk factors for multidrug-resistant organisms colonization in long-term care facilities around the world: a review[J]. Antibiotics,2021,10(6):680.
- [14] 卜春红, 滑立伟, 付强, 等. ICU呼吸机相关性肺炎病原菌分布情况及多重耐药菌感染的危险因素调查研究[J]. 河北医学,2022,28(7):1166-1172.
- [15] 周媛媛, 周珏, 许飏, 等. 某中医院重症监护病房医院感染现状及患者预后分析[J]. 实用临床医药杂志,2023,27(10):117-123.
- [16] 纪玉红, 司晓盼, 李文华. ICU老年患者下呼吸道多重耐药肺炎克雷伯菌感染的危险因素分析及对预后的影响[J]. 国际呼吸杂志,2021,41(24):1859-1864.
- [17] 蒋玮, 谭波涛, 文思阳, 等. 神经康复病房肺部多重耐药菌感染的病原学特点及影响因素分析[J]. 重庆医学,2023,54(4):497-501.
- [18] Pozuelo-Carrascosa DP, Herráiz-Adillo Á, Alvarez-Bueno C, et al. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: an overview of systematic reviews and an updated meta-analysis[J]. Eur Respir Rev,2020,29(155):190107.
- [19] Hellyer TP, McAuley DF, Walsh TS, et al. More research is required to understand factors influencing antibiotic prescribing in complex conditions like suspected ventilator-associated pneumonia[J]. Ann Transl Med,2020,8(13):840.
- [20] 谢海雄, 张韵. 碳青霉烯类药物暴露对鲍曼不动杆菌感染多重耐药及预后影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(2):140-145.
- [21] 杨钧, 王海燕, 梁惠, 等. 重症医学科呼吸机相关性肺炎危险因素的前瞻性研究[J]. 中华急诊医学杂志,2014,23(11):1239-1243.
- [22] 李占结, 张永祥, 周苏明, 等. 非重症监护病房多重耐药菌感染来源及分布[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2022,16(1):1-8.
- [23] Choi MI, Han SY, Jeon HS, et al. The influence of professional oral hygiene care on reducing ventilator-associated pneumonia in trauma intensive care unit patients[J]. Br Dent J,2022,232(4):253-259.
- [24] 王娜, 王丰容, 刘芦珊. 急诊病房脑卒中相关性肺炎的因素及预后分析[J]. 中国康复理论与实践,2017,23(8):932-936.
- [25] 刘悦, 张博寒, 王艳玲, 等. 持续与间断气囊压力监控在机械通气病人中应用效果比较的Meta分析[J]. 护理研究,2021,35(5):823-831.
- [26] Hu L, Peng K, Huang X, et al. Ventilator-associated pneumonia prevention in the Intensive care unit using Postpyloric tube feeding in China (VIP study): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials,2022,23(1):478.
- [27] Da Rocha Gaspar MD, Antunes Rinaldi EC, Guetter Mello R, et al. Impact of evidence-based bundles on ventilator-associated pneumonia prevention: A systematic review[J]. Infect Dev Ctries,2023,17(2):194-201.

(收稿日期: 2023-10-27)

(本文编辑: 孙荣华)

尹燕燕, 刘爱贤. 多重耐药菌感染呼吸机相关性肺炎的危险因素及预后分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2024,18(2):83-90.