血液透析相关性肺炎患者发生多药耐药菌感染的危险因素分析

石娅妮，张黎黎
（重庆市涪陵中心医院老年病科，重庆 408000）

摘要：目的 探讨血液透析相关性肺炎（HDAP）患者发生多药耐药菌（MDRB）感染的危险因素。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 12 月收治的 105 例 HDAP 患者的临床资料。根据细菌培养结果分为 MDRB 组（n = 24）和非 MDRB 组（n = 81）。采用多因素 Logistic 回归分析检验 HDAP 患者并发 MDRB 感染的危险因素，采用受试者工作特征（ROC）曲线分析危险因素预测 MDRB 感染的效能。**结果** 105 例中，细菌培养阳性 53 例（50.48%），其中 MDRB 24 例；最常见阳性菌是金黄色葡萄球菌（17 例，16.19%），其次是肺炎克雷伯菌（11 例，10.47%）和肺炎链球菌（9 例，8.57%）。多因素 Logistic 回归分析显示，近 3 个月内曾住院［比值比（OR）= 2.951，95% 可信区间（CI）：1.022 ～ 8.518，P = 0.045）］和肺炎严重程度指数（PSI）评分（OR = 1.023，95% CI：1.005 ～ 1.041，P = 0.011）是 HDAP 患者发生 MDRB 感染的独立危险因素。ROC 曲线分析显示，联合 PSI 评分≥ 147 分和近 3 个月内曾住院预测 MDRB 感染的敏感性为 83.3%，特异性为 59.3%，阳性预测值 37.7%，阴性预测值 92.3%。**结论** HDAP 患者近 3 个月内曾住院和 PSI ≥ 147 分，应注意防治 MDRB 感染。

关键词：血液透析相关性肺炎；多药耐药菌；肺炎严重程度指数；影响因素
中图分类号：R563.1；R378　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188(2018)12-0821-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.12.006

Risk factors for multidrug resistant bacteria infection in patients with hemodialysis-associated pneumonia

SHI Ya-ni, ZHANG Li-li
(*Department of Geriatric, Fuling Central Hospital of Chongqing, Chongqing 408000, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the risk factors for multidrug resistant bacteria（MDRB） infection in the patients with hemodialysis-associated pneumonia（HDAP）. ***Methods*** A total of 105 patients with HDAP were enrolled in this study. Based on the results of germiculture, the patients were divided into MDRB group（n=24） and non-MDRB group（n=81）. Multivariate Logistic regression analysis was used to examine the risk factors for MDRB infection in the patients with HDAP, and the receiver operating characteristics（ROC） curve was used to analyze the risk factors for predicting MDRB infection. ***Results*** The germicultures in 53（50.48%） of 105 HDAP patients were positive, among which 24 cases were MDRB. The most common positive bacteria were *Staphylococcus aureus*（17 cases, 16.19%）, *Klebsiella pneumoniae*（11 cases, 10.47%） and *Streptococcus pneumoniae*（9 cases, 8.57%）. Multivariate Logistic regression analysis showed that the hospitalization in the last 3 months（OR=2.951, 95% CI: 1.022～8.518, P=0.045） and the pneumonia severity index（PSI） score（OR=1.023, 95% CI: 1.005～1.041, P=0.011） were independent risk factors for the MDRB infection in HDAP patients. The analysis of ROC curve for the prediction of the PSI score ≥147 points combined with hospitalization in the last 3 months showed that the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value were 83.3%, 59.3%, 37.7% and 92.3% respectively. ***Conclusion*** For the patients with HDAP, they should prevent from MDRB infection if they have been hospitalized in the last 3 months and their PSI scores are more than 147 points.

Key words: hemodialysis-associated pneumonia; multidrug resistant bacteria; pneumonia severity index; influencing factor

收稿日期：2018-08-29；**修回日期**：2018-09-12
作者简介：石娅妮，硕士，研究方向：急性肺损伤的诊断和治疗。
通信作者：张黎黎，硕士，研究方向：心肺康复，细菌抗生素耐药的研究。

近年来慢性肾功能衰竭发病率不断增加，而肾脏供体有限，大部分患者只能接受透析治疗以维持生命[1]。血液透析作为慢性肾功能衰竭患者的首要治疗方法，虽可明显改善患者预后，降低患者死亡率，但作为一种侵入性治疗方法，长期使用会导致诸多并发症[2]。血液透析相关性肺炎（HDAP）就是其中之一。HDAP是导致患者死亡的主要原因[3]，研究表明，HDAP与普通人肺部感染相比，其病死率为后者的14～16倍[4]。

血液透析虽然能够将体内毒素排出体外，但同时也造成一部分血液透析患者体内存在微炎症状态，使该类患者肺部感染的概率增高。同时，由于内环境稳态失调，代谢紊乱，且常常合并其他严重疾病，血液透析患者一般处于慢性免疫抑制状态[5-6]，并发多药耐药菌（MDRB）感染概率也明显增加[7]。本文探讨HDAP患者并发MDRB感染的危险因素，为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

纳入2015年1月至2017年12月我院收治的HDAP住院患者105例，其中男68例，女37例；年龄48～85岁，中位年龄72岁。HDAP符合2005年美国胸科协会/美国感染疾病协会（ATS/IDSA）成人医院获得性肺炎指南的定义，即最近30 d内接受过血液透析治疗的肺炎，且持续性血液透析≥3 d/周，除外卫生保健相关性肺炎（HCAP）其他相关危险因素者[12]。肺炎诊断标准：具有下呼吸道感染的症状和体征，胸部影像学检查存在新的浸润表现。排除标准：入院时未进行血液透析治疗；因肺炎导致器官功能衰竭进行透析治疗；入院48 h内并发院内获得性肺炎；腹膜透析；10 d内再次入院；其他医院住院超过48 h转入。

1.2 分组与判断标准

采用痰、气管吸出物、支气管肺泡灌洗液和血液进行细菌培养。呼吸道相关标本采用半定量方式培养。在没有其他感染源情况下，血液培养阳性菌认为是病原体。根据细菌培养结果，将患者分为MDRB组和非MDRB组。

1.2.1 MDRB病原体判定

根据“MDR、XDR、PDR多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议”判断MDRB病原体[8]。

1.2.2 抗生素治疗不当

经验性抗生素治疗无效，或不在病原体药敏试验抗菌谱范围之内[9]。

1.2.3 初始抗生素治疗失败

为初始治疗期间患者死亡，或治疗48 h后因临床疗效不稳定需要更换抗生素[10]。

1.3 分析指标

比较分析两组临床特征、肺炎的严重程度、病原体、抗生素及临床结果。肺炎的严重程度采用CURB-65评分及肺炎严重性指数（PSI）评估[11]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 18.0软件进行数据处理及分析。非正态分布计量资料采用中位数（四分位间距）描述，采用Mann-Whitney U检验和Kruskal-Wallis H检验；计数资料采用χ^2检验和Fisher确切概率法检验。采用多因素Logistic回归分析检验HDAP患者并发MDRB肺炎的危险因素。采用受试者工作特征（ROC）曲线分析危险因素最佳预测值。

2 结果

2.1 细菌培养结果

105例患者中，细菌培养阳性53例（50.48%）。最常见阳性菌是金黄色葡萄球菌［17例，16.19%；其中甲氧西林敏感7例，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）10例］，其次是肺炎克雷伯菌（11例，10.47%）和肺炎链球菌（9例，8.57%）。另外，铜绿假单胞菌7例（6.67%）、鲍曼不动杆菌6例（5.71%）、产超广谱β-内酰胺酶-肺炎克雷伯杆菌3例（2.86%）。53例细菌培养阳性中，MDRB 24例（22.86%）。

2.2 HDAP患者并发MDRB感染的危险因素

单因素分析显示，管饲喂养、近3个月内曾住院、重症肺炎、休克、入住ICU、PSI评分、抗生素

使用不当、初始抗生素治疗失败与 HDAP 患者并发 MDRB 感染有关（$P<0.05$ 或 $P<0.01$，表 1）。另外，MDRB 肺炎病死率以及住院期间全因病死率均明显高于非 MDRB 肺炎（$P<0.05$ 或 $P<0.01$，表 1）。

多因素 Logistic 回归分析显示，近 3 个月内曾住院［比值比（OR）＝2.951，95% 可信区间（CI）：1.022 ～ 8.518，$P=0.045$）］和 PSI 评分（OR ＝ 1.023，95% CI：1.005 ～ 1.041，$P=0.011$）是 HDAP 患者并发 MDRB 感染的独立危险因素。

2.3 HDAP 患者并发 MDRB 感染的预测因子

图 1 显示，PSI 评分预测 MDRB 感染的最佳截断值是 147 分，曲线下面积（AUC）为 0.718（95% CI：0.593 ～ 0.842；$P=0.001$），PSI 评分≥ 147 分预测 MDRB 感染的敏感性为 54.1%，特异性为 85.1%，阳性预测值为 52.0%，阴性预测值为 86.2%。联合指标（PSI 评分≥ 147 分联合近 3 个月内曾住院）预测 MDRB 感染的 AUC 为 0.764（95% CI：0.652 ～ 0.875，$P<0.001$），预测 MDRB 感染的敏感性为 83.3%，

表 1　HDAP 患者并发 MDRB 感染危险因素的单因素分析

Table 1　Single factor analysis of risk factors for MDRB infection in HDAP patients

影响因素	总体（n=105）	MDRB 组（n=24）	非 MDRB 组（n=81）	P 值
年龄/岁	72（61～76）	73（62～79）	71（61～76）	0.699
性别（男/女）/例	68/37	15/9	53/28	0.792
首次透析至发生肺炎时间/月	30（11～69）	21（10～74）	34（12～69）	0.115
透析原因/例				
糖尿病	60	14	46	0.893
高血压	57	11	46	0.344
肾小球肾炎	6	1	5	＞0.999
其他	20	3	17	0.526
管饲喂养/例	9	5	4	0.028
近3个月内曾住院/例	42	16	26	0.002
重症肺炎/例	37	13	24	0.027
呼吸衰竭/例	47	14	33	0.128
休克/例	15	7	8	0.040
入住ICU/例	22	10	12	0.005
机械通气/例	6	3	3	0.131
影像学检查/例				
多肺叶受累	73	20	53	0.094
胸膜渗出	33	6	27	0.440
白细胞计数/$\times10^9\cdot L^{-1}$	11.2（7.4～15.0）	13.2（8.2～18.6）	10.7（7.2～15.0）	0.104
C 反应蛋白/$mg\cdot L^{-1}$	85（37～151）	94（48～160）	71（37～147）	0.164
降钙素原/$\mu g\cdot ml^{-1}$	1.1（0.4～5.9）	1.7（0.5～6.8）	0.9（0.3～5.6）	0.071
PSI 评分/分	123（105～145）	148（120～181）	118（99～139）	0.001
CURB-65 评分/分	2（1～2）	2（1～3）	2（1～2）	0.572
抗生素治疗/例				
使用不当	21	15	6	＜0.001
更换抗生素	40	13	27	0.065
初始抗生素治疗失败	29	11	18	0.023
抗生素使用时间/d	12（10～15）	12（9～22）	12（10～15）	0.401
肺炎病死率/n（%）	8（7.62）	6（25.00）	2（2.47）	＜0.001
住院期间全因病死率/n（%）	11（10.48）	6（25.00）	5（6.17）	0.016

特异性为 59.3%，阳性预测值为 37.7%，阴性预测值为 92.3%。

根据 PSI 评分≥ 147 分和近 3 个月曾住院治疗两个 MDRB 感染风险因素，将患者分为低危组、中危组和高危组，高危组 MDRB 感染率高于中、低危组（$P < 0.05$，表 2）。

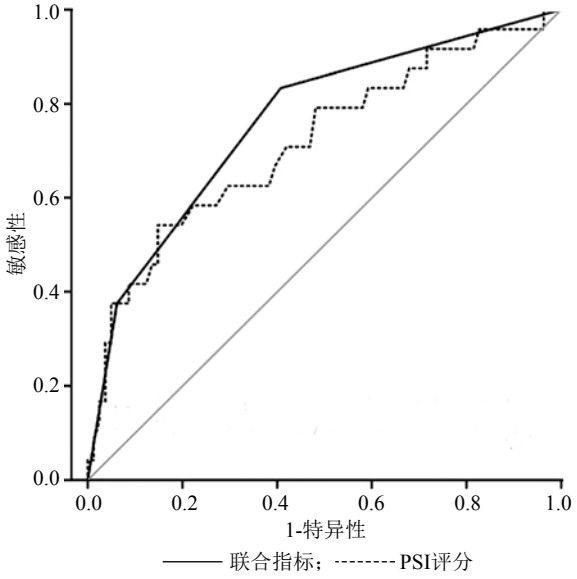


图 1 预测 HDAP 患者并发 MDRB 感染的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve of MDRB infection in HDAP patients

表 2 不同危险度的 HDAP 患者并发 MDRB 感染情况
Table 2 MDRB infection rate in HDAP patients with different risk

组别	危险因素	MDRB 感染情况/n(%)
低危组(n=52)	PSI 评分＜147分且近3个月内未住院	4(7.69)
中危组(n=39)	PSI 评分≥147分或近3个月内曾住院	11(28.21)*
高危组(n=14)	PSI 评分≥147分且近3个月内曾住院	9(61.29)*△

与低危组相比，*P<0.05；与中危组相比，△P<0.05
vs the low risk group, *P<0.05; *vs* the middle risk group, △P<0.05

3 讨论

HDAP 患者并发 MDRB 感染率高，病死率较普通肺炎明显升高[13]。本研究结果显示，22.86% 的 HDAP 患者并发 MDRB 感染。目前，很少有研究关注 HDAP 患者并发 MDRB 感染的实际风险。血液透析治疗患者常合并不同程度的免疫缺陷，经常需要持续医疗干预。与一般人群相比，血液透析患者的这些特点可能导致 MDRB 感染风险增高，而与血液透析本身无关[14]。文献报道很多 HDAP 细菌培养阴性，MDRB 检出率在 5.6% ～ 35.4%，MRSA、铜绿假单胞菌及鲍曼不动杆菌的检出率分别在 0% ～ 27.5%、1.6% ～ 16.7% 和 0% ～ 4.2%[15-16]。本研究结果显示，检出 MDRB 感染中，以金黄色葡萄球菌（16.19%，其中 MRSA 9.52%）为主，其次是肺炎克雷伯菌（10.47%）、肺炎链球菌（8.57%）、铜绿假单胞菌（6.67%）及鲍曼不动杆菌（5.71%）等。提示，HDAP 患者并发 MDRB 检出率的范围较广，具体原因尚不清楚，可能与选定的人群有关[17]。

此外，本研究发现近 3 个月内曾住院治疗、PSI 评分≥ 147 分是 HDAP 患者并发 MDRB 感染的独立危险因素。在此基础上，笔者提出了一个简单的预测方案确定 HDAP 患者感染 MDRB 的风险，具有一定的预测价值。研究结果显示，联合指标（PSI 评分≥ 147 分联合近 3 个月内曾住院）预测 MDRB 感染的 AUC 为 0.764(95% CI：0.652 ～ 0.875，P < 0.001)，提示使用这两种危险因素的预测 HDAP 患者感染 MDRB 的风险具有中等区分能力。这与之前研究结果类似[18]。PSI 评分基于 20 个临床变量，将患者分为五个风险类别。虽然 PSI 评分可以很好地预测肺炎病死率，但需多个临床及实验室参数，使用比较复杂。此外，PSI 评分是为了识别低病死率肺炎患者而开发的，从而低估肺炎的严重程度，如Ⅰ或Ⅱ类肺炎可能需要门诊治疗，Ⅲ类风险可能需要短期门诊或住院治疗和监测，而Ⅳ、Ⅴ类应住院治疗。PSI 评分≥ 147 分属于Ⅴ类风险，需住院治疗。研究表明，合并基础疾病、侵入性操作、抗菌药物用药时间及住院时间过长、化疗周期增多均会增加患者 MDRB 感染的机会[19]。因此，对于近期曾住院治疗、PSI 评分≥ 147 分的 HDAP，临床应密切注意 MDRB 感染。

本文尚有几个局限性。首先，本文是回顾性研究，

由于结果中缺失数据的影响尚不清楚，我们的研究可能会出现偏倚。第二，本研究样本量偏少，影响结论可靠性。第三，患者中位年龄为 72 岁。老年人感染更多，与年龄有关的免疫系统重塑在 HDAP 发展中起着重要作用[20]。虽然本文结果显示年龄与 HDAP 患者并发 MDRB 感染无明显相关性，但结果可能偏向于老年人群。显然，今后的研究需要大样本、前瞻性研究来证实我们的结果。

4 结论

HDAP 患者如近 3 个月内曾住院且 PSI ≥ 147 分，应注意并发 MDRB 感染危险。

参考文献：

[1] 肖月, 隋宾艳, 赵琨. 我国终末期肾病现状及透析技术的应用、费用及支付情况分析[J]. 中国卫生政策研究, 2011, 4(5): 29-33.

[2] 李明, 郭玲. 血液透析中并发症的临床分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(12): 756-756.

[3] 康丽霞, 张翠轻, 刘连幸, 等. 糖尿病肾病患者血液透析肺部感染病原菌特点及相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(4): 496-498.

[4] Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal diseases[J]. Chest, 2001, 120(6): 1883-1887.

[5] 杨敏, 蒋红樱, 何振坤, 等. 肠内营养对老年尿毒症透析患者免疫功能及氧化应激状态研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(32): 4566-4569.

[6] 赵大奎, 丁娟, 朱美松. 脾多肽对慢性肾脏病尿毒症期患者免疫功能的影响[J]. 中国基层医药, 2017, 24(6): 920-923.

[7] 王晓梅, 潘恬, 许晓妹, 等. 血液透析长期留置导管出口处病原菌分布及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(11): 2440-2442.

[8] 李春辉, 吴安华. MDR、XDR、PDR多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(1): 62-64.

[9] Micek ST, Kollef KE, Reichley RM, *et al*. Health careassociated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(10): 3568-3573.

[10] Maruyama T, Fujisawa T, Okuno M, *et al*. A new strategy for healthcare-associated pneumonia: a 2-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(10): 1373-1383.

[11] 李星晶, 王鹏, 沈芳, 等. 肺炎严重度指数和 CURB-65 评分对老年社区获得性肺炎雨后评估的比较[J]. 中华全科医师杂志, 2014, 13(2): 133-134.

[12] Hospital-Acquired Pneumonia Guideline Committee of the American Thoracic Society Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and healthcare-associated pneumonia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 388-416

[13] Kawasaki S, Aoki N, Kikuchi H, *et al*. Clinical and microbiological evaluation of hemodialysis-associated pneumonia (HDAP): should HDAP be included in healthcare-associated pneumonia?[J]. J Infect Chemother, 2011, 17(5): 640-645.

[14] Wang PH, Wang HC. Risk factors to predict drug-resistant pathogens in hemodialysis-associated pneumonia[J]. Bio Med Cent Infect Dis, 2016, 16: 377-377.

[15] Taylor SP, Taylor BT. Health care-associated pneumonia in haemodialysis patients: clinical outcomes in patients treated with narrow versus broad spectrum antibiotic therapy[J]. Respirology, 2013, 18(2): 364-368.

[16] Lee JH, Moon JC. Clinical characteristics of patients with hemodialysis-associated pneumonia compared to patients with non-hemodialysis community-onset pneumonia[J]. Respir Med, 2016, 111: 84-90.

[17] Chalmers JD, Rother C, Salih W, *et al*. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(3): 330-339.

[18] Jung JY, Park MS, Kim YS, *et al*. Healthcare-associated pneumonia among hospitalized patients in a Korean tertiary hospital[J]. Bio Med Cent Infect Dis, 2011, 11: 61.

[19] 高云阁, 王社论, 张瑞萍, 等. 老年肿瘤患者多药耐药革兰阴性杆菌肺炎的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(11): 2196-2198.

[20] Fuentes E, Fuentes M, Alarcón M, *et al*. Immune system dysfunction in the elderly[J]. An Acad Bras Cienc, 2017, 89(1): 285-299.

（责任编辑：赵绪韬）