

获得性多重耐药菌感染与呼吸机相关肺炎关联性的巢式病例对照研究

陈文森 李松琴 张苏明 刘波 张艳红 许平 张翔 宋燕波 张卫红

【摘要】 目的 验证ICU患者呼吸机相关性肺炎(VAP)与多重耐药菌感染(MDRO)的关联。方法 通过医院感染实时监测系统,前瞻性实时追踪某医院ICU建立的人工气道患者发生VAP情况。研究队列列为2013年1月1日至12月31日建立人工气道的所有患者。采用巢式病例对照研究设计,采用多因素logistic回归分析比较两组间获得性MDRO的差异。结果 共有142例VAP及342例非VAP患者进入研究。两组间患者入院天数、入住ICU天数、机械通气天数的差异有统计学意义(P 值均 ≤ 0.001)。相对于MDRO阴性患者,MDRO定植或者感染者发生VAP的风险增大3.05倍(调整 $OR=4.05$, $95\%CI: 2.51 \sim 5.46$)。VAP患者中,相对于MDRO阴性患者,MDRO阳性患者机械通气天数、抗菌药物使用天数显著增加(P 值均 < 0.001)。结论 ICU机械通气患者中MDRO定植和感染显著增加VAP的发病风险,导致患者住院时间延长,加剧用药选择难度。

【关键词】 呼吸机相关性肺炎; 多重耐药菌

Multivariate analysis on the association between acquired multi-drug resistant organism infection and ventilator-associated pneumonia: evidence from a nested case-control study of eight ICUs Chen Wensen, Li Songqin, Zhang Suming, Liu Bo, Zhang Yanhong, Xu Ping, Zhang Xiang, Song Yanbo, Zhang Weihong. The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zhang Weihong, Email: metrischen@126.com

This work was supported by grants from the Jiangsu Province Projects of Preventive Medicine Research (No. Y2012046) and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (No. JX10231801).

【Abstract】 Objective The aim of this study was to explore the association between acquired multi-drug resistant organism (MDRO) and ventilator-associated pneumonia (VAP) in patients hospitalized at the intensive care unit (ICU). **Methods** Real-time monitoring system for hospital infection was used to track VAP patients. The period of study was from January 1, 2013 to December 31, 2013. Both a nested case-control study design and logistic multivariable regression model were performed to explore the association. **Results** A total of 142 VAP cases and 342 non-VAP controls were available in this study. Duration of Hospital stay, ICU stay and mechanical days were statistically significant between the case and the control group ($P \leq 0.001$). Compared with MDRO negative patient, the MDRO colonization or infection patients showed an 3.05-time increase on the risk of VAP (adjusted $OR=4.05$, $95\% CI: 2.51-5.46$). Remarkably, MDRO-positive patients were significantly associated with increased duration of mechanical ventilation and antimicrobial drug use ($P < 0.001$). **Conclusion** MDRO colonized and infection patients would significantly increase the risks of VAP, with prolonged hospitalization and ICU stay. Effective measures should be taken to promote and control patient's safety at the hospital.

【Key words】 Ventilator-associated pneumonia; Multi-drug resistant organism

ICU是多重耐药菌(MDRO)重要储存库,而MDRO感染已成为重要公共卫生问题。在ICU中机械通气患者人工气道的建立是最常见的侵入性操

作。呼吸机相关肺炎(VAP)是气管插管或气管切开患者在接受机械通气48 h后发生的肺炎,而撤机、拔管48 h内出现的肺炎,仍属VAP^[1],为ICU机械通气患者最常见的感染性疾病。VAP可显著延长患者住院时间和ICU留治时间,导致增加抗菌药物使用量,增加患者死亡率,严重影响重症患者预后。目前国内外对VAP患者是否合并MDRO感染的研究较少^[2]。为此,本研究采用病例对照研究,运用多因

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.11.023

基金项目:江苏高校优势学科建设工程项目(JX10231801);江苏省卫生厅预防医学课题(Y2012046)

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院

通信作者:张卫红, Email: metrischen@126.com

素分析 VAP 感染与获得性 MDRO 之间的关联。

对象与方法

1. 研究设计:本研究为巢式病例对照研究。选择 2013 年 1 月 1 日至 12 月 31 日 8 个 ICU 所有接受有创机械通气的患者为研究队列。所有患者在入 ICU 后 24 h 内均送检标本(痰、肺泡灌洗液、保护性毛刷或血标本等),以明确 MDRO 携带状态,排除社区获得性肺炎的患者,并在 MDRO 阳性和阴性组中选择病例和对照。

2. 病例及对照的选择:将所有接受有创机械通气 48 h 后发生 VAP 的患者为病例^[1],选择接受有创通气但未发生 VAP 的患者为对照。按照 1:2 或者 1:3 选择对照,匹配对照的条件为性别、年龄(±5 岁)、疾病危重程度(参考前卫生部《医院感染监测规范》中的评分标准)及入院科室相同 4 个因素。纳入标准:①建立人工气道(气管插管或气管切开)的患者;②符合 VAP 诊断年龄 ≥ 18 岁患者;③机械通气 > 48 h。排除标准:①气管插管/切开 48 h 内死亡或自动出院的患者;②面罩吸氧,或无创呼吸机使用患者;③社区肺炎(重症肺炎、肺部感染或慢性阻塞性肺气肿急性发作等)患者。

3. 试验菌株及其鉴定:参考本医院既往目标监测数据,主要观察 5 种 MDRO,即多耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)、多耐药铜绿假单胞菌(MDR-PA)、耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)。菌株培养按临床检验操作规程常规方法,经法国生物梅里埃 Vitek 2 Compact 鉴定到种。采用美国临床实验室标准化委员会(CLSI)推荐的 Kirby-Bauer 法(K-B 纸片琼脂扩散法)进行药物敏感试验。药敏纸片由英国 OXOID 公司提供。

4. 实时监测:建立的“实时监测系统”能够对医院感染相关因素进行主动、连续和系统的监测分析,可从多个资源点持续监测和分析患者数据,从而自动的捕获相关信息,包括感染患者之间的空间位置关系分析,提示医院感染相关事件。监测信息包括 ICU 床位数、患者护士比、ICU 患者数、插管方式、呼吸机使用天数、周转率、主诊断疾病、侵入性操作、基础疾病、感染者药敏情况等。本研究由双人进行质控,包括信息的提取和诊断的确认,实现对信息采集及后期数据分析的有效质控。

5. 统计学分析:利用 StepWise 方法建立 logistic 回归模型,进出模型的标准分别为 $P=0.2$ 、 $P=$

0.05。连续性变量先用 Q-Q 法进行正态分析,若符合正态分布则选用 t 检验,否则选择 Mann-Whitney U 检验,且用四分位间距表示,分类变量用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。用 SAS v9.1.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) 软件进行分析。

结 果

1. 一般情况:本研究共纳入 142 例病例和 342 例对照。正态性分析显示,年龄、住院时间、ICU 入住天数、机械通气时间均为非正态分布。秩和检验显示,病例组和对照组间住院时间、ICU 入住天数、机械通气时间的差异均有统计学意义($P \leq 0.001$)。未检测到两组间年龄、性别的差异有统计学意义(P 值分别为 0.103 和 0.338),且未发现患者入院诊断和基础疾病间的差异有统计学意义,说明两组人群均衡可比。因所有 ICU 机械通气的患者均强制要求口腔护理(q6h)、床头抬高 $30^\circ \sim 45^\circ$ (除非禁忌)、手卫生、床单元清洁等集束化措施,故本研究未将此列入危险因素分析(表 1)。

表 1 病例和对照组一般情况

变 量	病例组 (n=142)	对照组 (n=342)	统计量	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) ^a	62.96 ± 17.30	59.75 ± 18.14	-1.629	0.103
性别 ^b			0.918	0.338
男	99	223		
女	43	119		
总住院天数($\bar{x} \pm s$) ^a	38.72 ± 30.35	29.74 ± 42.13	-5.793	<0.001
ICU 入住天数($\bar{x} \pm s$) ^a	28.56 ± 28.04	16.23 ± 31.67	-7.818	<0.001
机械通气天数($\bar{x} \pm s$) ^a	15.74 ± 17.81	8.44 ± 19.33	-3.399	0.001
主诊断疾病 ^b				
肿瘤	24	74	1.15	0.284
多发性创伤	19	56	0.65	0.421
心肺复苏术后	11	37	1.06	0.303
呼吸衰竭	15	32	0.17	0.683
MODS	12	23	0.45	0.505
重型颅脑外伤	11	28	0.03	0.871
肠梗阻	9	8	4.73	0.030
脑出血、梗死	13	30	0.02	0.893
肝移植术后	10	23	0.02	0.900
中枢神经系统感染	9	14	1.12	0.291
重症胰腺炎	5	9	0.28	0.595
其他	4	8	0.09	0.758
基础疾病 ^b				
高血压	35	74	0.15	0.696
糖尿病	25	54	0.24	0.623
肿瘤	18	60	0.07	0.784
心功能不全	20	56	0.40	0.528
肾功能不全	13	42	0.97	0.324
肝硬化	19	41	0.18	0.672
其他	12	15	3.15	0.076

注:^a为非正态分布,统计量为 Z 值,采用 Mann-Whitney U 检验;^b统计量为 χ^2 值,检验水准 $\alpha=0.05$

2. MDRO 与 VAP 关联的多因素分析: 建立 logistic 回归模型, 年龄、性别、疾病危重程度、ICU 入住天数和机械通气时间进入模型。VAP 患者中 MDRO 阳性为 94 例 (66.2%), 对照组为 118 例 (34.5%), 两组间的差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。研究显示 MDRO 定植或感染可增加 VAP 患病率 3.05 倍 (调整 $OR = 4.05$, $95\% CI: 2.51 \sim 5.46$) (表 2)。

表 2 MDRO 与 VAP 的关联的多因素分析

MDRO	病例组($n=142$)		对照组($n=342$)		OR 值 (95%CI)	调整 OR 值 (95%CI)*
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)		
阳性	94	66.2	118	34.5	3.72	4.05
阴性	48	33.8	224	65.5	(2.46 ~ 5.62)	(2.51 ~ 5.46)

注: *用年龄、性别、疾病危重程度、ICU 入住天数和机械通气时间进行调整, 检验水准 $\alpha = 0.05$

3. 病例组不同 MDRO 状态的机械通气时间和抗菌药物使用时间分析: 研究显示, 病例组中 MDRO 阳性患者机械通气时间、抗菌药物使用时间要显著长于 MDRO 阴性患者 ($P < 0.001$)。见表 3。

表 3 不同 MDRO 状态 VAP 患者机械通气和抗菌药物使用时间分析

变 量	病例组($n=142$)		P 值
	MDRO(+)	MDRO(-)	
机械通气时间(d)	18(7 ~ 32)	3(2 ~ 9)	<0.001
抗菌药物使用时间(d)	28(18 ~ 42)	16(10 ~ 22)	<0.001

注: 机械通气时间、抗菌药物使用时间均为非正态分布, 采用中位数 (四分位数) 表示, 并利用 Mann-Whitney U 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$

讨 论

本研究采用巢式病例对照设计, MDRO 状态在 VAP 诊断前已经明确, 且对照分别来自同一组 (MDRO 阳性组和阴性组), 通过医院感染实时监测系统及时提取数据, 做到 VAP 早诊断, 患者临床信息采集有效及时, 降低了选择和信息偏倚。

本研究发现 MDRO 定植或感染后, 有创机械通

气的患者 VAP 发生率显著增加 (3.05 倍)。证据表明^[3], MDRO 可长期 (数天至数月) 定植于环境和人体表。机械通气由于建立了人工气道, 使患者下呼吸道直接开放, 干扰呼吸道正常屏障机制和生理功能, 增加了 MDRO 感染发生 VAP 的可能。

在 MDRO 阳性者中, VAP 患者的机械通气时间显著延长、抗菌药物使用时间也显著延长, 且因 MDRO 造成的难治性肺部感染, 增加了临床用药选择难度。本研究仅采用秩和检验方式分析 MDRO 不同状态下的 VAP 患者机械通气时间和抗菌药物使用时间的差异, 未对混杂因子 (年龄、性别、疾病危重程度、入住科室等) 进行分层和调整, 其结论还需大样本流行病学研究验证。

本研究采用“频数匹配”方式, 是为避免过度匹配带来的偏倚, 研究中选择年龄 (± 5 岁)、性别、入院科室、病情危重程度相同 4 个因素进行匹配对照, 经过统计学检验, 病例组和对照组均衡可比。在研究中, 也发现患者的基础疾病、主诊断疾病的差异无统计学意义, 表明组间均衡可比。为避免对照选择偏倚, 研究中排除了社区获得性肺炎, 且采用 StepWise 方式建立模型, 运用 logistic 回归分析方法调整危险度, 有效控制了混杂因子。但本研究并未对一些常见因素如口腔护理等引入分析。

参 考 文 献

- [1] Chen YQ. Ventilator-associated pneumonia and ventilator-bundle [J]. Chin J Nurs, 2010, 45(3): 197-200. (in Chinese)
陈永强. 呼吸机相关性肺炎与呼吸机集束干预策略 [J]. 中华护理杂志, 2010, 45(3): 197-200.
- [2] Liu B, Li SQ, Zhang SM, et al. Risk factors of ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit: a systematic review and meta-analysis [J]. J Thorac Dis, 2013, 5(4): 525-531.
- [3] Kampf G, Kramer A. Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs [J]. Clin Microbiol Rev, 2004, 17(4): 863-893.

(收稿日期: 2014-06-30)

(本文编辑: 张林东)