

碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染 风险预测模型的开发和验证

金珊珊 周芳庆 魏东坡 郑晶晶 陈常兴 王瑞兰

南京医科大学附属上海市第一人民医院(上海交通大学医学院附属上海市第一人民医院)急诊
危重病科,上海 200080

通信作者:王瑞兰, Email: wangyusun@hotmail.com

【摘要】 目的 开发并验证用于预测碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)患者血流感染(BSI)风险的模型。**方法** 检索 PubMed、Cochrane 图书馆和 Embase 数据库从建库至 2022 年 7 月发表的与 CRKP-BSI 危险因素相关的文献并进行筛选,提取纳入研究中具有统计学意义的 CRKP-BSI 危险因素的相对危险度(RR)进行合并,根据所有危险因素的权重建立 CRKP-BSI 风险预测模型。通过外部验证队列评估模型性能,纳入 2016 年 1 月至 2022 年 1 月在上海市第一人民医院住院期间确诊 CRKP 感染患者作为验证队列,对每例患者的临床数据进行风险预测并计算风险评分;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)衡量预测的准确性;根据最佳截断值将 CRKP 感染患者分为中低风险组和高风险组,比较两组间 CRKP-BSI 发生率。**结果** 共有 16 篇文献组成衍生队列,其中 6 篇为回顾性队列研究,10 篇为病例对照研究。共纳入 6 475 例诊断为 CRKP 感染的患者,其中 1 306 例患者发生 CRKP-BSI,发生率为 20.2%。CRKP-BSI 风险预测模型的危险因素包括心血管疾病、严重的中性粒细胞减少症或免疫抑制状态、重症监护病房(ICU)住院史、既往住院史、碳青霉烯类抗菌药物暴露、氨基糖苷类抗菌药物暴露、抗真菌药物暴露、气管插管或气管切开术、机械通气、血液透析、中心静脉置管、留置导尿管、CRKP 定植、其他非感染部位 KP 阳性。所有危险因素均按其权重评分,最高分 173.5 分。验证队列共纳入 230 例 CRKP 感染患者,其中 41 例 CRKP 感染患者进展为 CRKP-BSI。外部验证显示,该模型预测 CRKP-BSI 发生风险的曲线下面积(AUC)=0.783 [95% 置信区间(95%CI)为 0.689~0.876],最佳截断值为 81.25 分,敏感度为 75.6%,特异度为 81.0%。根据最佳截断值将 230 例 CRKP 感染患者分为中低风险组(163 例)和高风险组(67 例)。与中低风险组相比,高风险组患者 CRKP-BSI 发生率明显更高[64.2%(43/67)比 4.9%(8/163);RR=13.175 (95%CI 为 5.920~29.319), $P<0.001$]。**结论** 该模型利用 14 个常用临床参数来预测 CRKP-BSI 的发生风险,具有良好的预测能力,可辅助临床医生早期识别高危患者。

【关键词】 细菌耐药性; 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌; 血流感染; 预测模型; Meta 分析

基金项目: 国家自然科学基金(82472218); 国家临床重点专科建设项目(Z155080000004); 四大慢病重大专项(2023ZD0506502); 上海市卫生健康系统重点扶持学科建设项目(2023ZDFC0102)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241014-00840

Development and validation of a prediction model for bloodstream infection caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Jin Shanshan, Zhou Fangqing, Wei Dongpo, Zheng Jingjing, Chen Changxing, Wang Ruilan

Department of Critical Care Medicine, Shanghai General Hospital of Nanjing Medical University (Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine), Shanghai 200080, China

Corresponding author: Wang Ruilan, Email: wangyusun@hotmail.com

【Abstract】 Objective To develop and validate a predictive model for the risk of bloodstream infection (BSI) caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP). **Methods** A literature search was conducted in PubMed, Cochrane Library, and Embase databases from inception to July 2022 to identify studies reporting statistically significant risk factors for CRKP-BSI. Relative risks (RR) were extracted and pooled. Based on factor weights, a risk-scoring model was established. For external validation, hospitalized CRKP-infected patients from January 2016 to January 2022 at Shanghai First People's Hospital were included. Clinical data were used to calculate individual risk scores. The predictive accuracy was assessed using receiver operator characteristic curve (ROC curve). Patients were stratified into low-to-intermediate-risk and high-risk groups based on the optimal cut-off, and CRKP-BSI incidence was compared between groups. **Results** The literatures related to the risk factors of CRKP-BSI published from database inception to July 2022 was retrieved and screened from PubMed, Cochrane Library, and Embase. Fourteen risk factors were included in the scoring model: cardiovascular disease, severe neutropenia or immunosuppression, intensive care unit (ICU) stay history, prior hospitalization, carbapenem exposure, aminoglycoside exposure, antifungal exposure, endotracheal intubation or tracheostomy, mechanical ventilation, hemodialysis, central venous catheter, indwelling urinary catheter, CRKP colonization, and *Klebsiella pneumoniae* positivity at non-infection sites. The total score ranged

from 0 to 173.5 points. In the validation cohort of 230 CRKP-infected patients, 41 developed CRKP-BSI. The model yielded an area under the curve (AUC) of 0.783 (95%CI was 0.689–0.876). The optimal cut-off was 81.25 points, with sensitivity of 75.6% and specificity of 81.0%. Based on this cut-off, 163 patients were categorized as low-to-intermediate risk and 67 patients as high risk. The incidence of CRKP-BSI in the high-risk group was significantly higher than in the low-to-intermediate-risk group [64.2% (43/67) vs. 4.9% (8/163); $RR = 13.175$ (95%CI was 5.920–29.319), $P < 0.001$].

Conclusion The model, based on 14 routinely available clinical parameters, demonstrated good performance in predicting CRKP-BSI risk and may assist clinicians in early identification of high-risk patients.

【Key words】 Antimicrobial resistance; Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; Bloodstream infection; Predictive model; Meta-analysis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82472218); National Clinical Key Specialty Construction Project (Z155080000004); Four Major Chronic Diseases Major Project (2023ZD0506502); Shanghai Health Commission Key Discipline Support Project (2023ZDFC0102)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241014-00840

在过去 10 年内,碳青霉烯类耐药肠杆菌科(carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*, CRE),尤其是肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP),在全球范围内构成的威胁逐年增加。碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)可引起多种感染,包括尿路感染、肺炎、中枢神经感染、腹腔内感染、血流感染(blood stream infection, BSI)。CRKP-BSI 可累及院内感染高危人群,导致较高的院内病死率^[1-3],延长住院时间,增加住院费用。微生物感染的诊断金标准为血培养,但结果回报需要 48 ~ 72 h,不能满足早期微生物诊断的需要。宏基因组二代测序技术(metagenomics next generation sequencing, mNGS)不依赖传统的微生物培养,但数据分析依赖专业技术人员,且价格昂贵,并不适用于大规模临床预测^[4-5]。鉴于现有诊断预测手段的缺陷,利用临床常见参数开发 CRKP-BSI 的预测模型是必要的。本研究纳入 16 项研究分析 CRKP-BSI 感染患者的危险因素,并确定了 14 个 CRKP-BSI 的危险因素,通过对上述危险因素合并分析,开发感染预测模型;同时利用临床真实数据建立验证队列进行模型验证,旨在评价上述危险因素作为 CRKP-BSI 风险评估工具的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究人群

1.1.1 衍生队列

1.1.1.1 文献检索策略:通过电子检索 PubMed、Cochrane 图书馆和 Embase 数据库,检索时间为从建库至 2022 年 7 月,检索与 CRKP-BSI 危险因素相关的文献,主要检索词为“Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae*”“Bloodstream Infections”“risk factors”。

1.1.1.2 文献纳入标准:① 基于原始数据的前瞻性或回顾性队列研究或病例对照研究;② 报告 CRKP-BSI 的危险因素,并以相对危险度(relative

risk, RR)或优势比(odds ratio, OR)和对应的 95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)形式呈现数据。

1.1.1.3 文献排除标准:① 综述、评论和社论;② 无法获取的文章;③ 动物实验;④ 无法提取数据的其他研究。

1.1.1.4 数据提取与质量评估:由两位作者分别筛选所有标题和摘要,独立判断文献是否符合纳入标准。对于无法通过摘要判断的文献,则阅读全文进行筛选。若筛选过程中出现分歧,研究团队通过与高级研究员协商达成共识。文献的筛选和纳入不受发表语言的限制。使用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)^[6]评估每项研究的偏倚风险,NOS 评分 0 ~ 9 分,纳入的文章得分 ≥ 6 分,分数越高,质量越高。

1.1.2 验证队列

1.1.2.1 研究对象:纳入 2016 年 1 月至 2022 年 1 月在上海市第一人民医院住院期间确诊 KP 感染的患者作为验证队列,排除感染后 24 h 内死亡或临床病历缺失的患者。

1.1.2.2 CRKP-BSI 定义:采集的血培养样本首次培养出 KP,且药敏检测显示对所有碳青霉烯类抗菌药物耐药,则被定义为 CRKP-BSI^[7]。

1.1.2.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,已获得上海市第一人民医院伦理委员会批准(审批号:2024-435),并在国际前瞻性系统综述注册库(International Prospective Register of Systematic Reviews, PROSPERO)注册(注册号:CRD42022358160)。

1.2 统计学分析

1.2.1 Meta 分析:采用 Stata 15.0 软件进行统计分析,提取每项研究中 CRKP 感染的危险因素对应的 RR 值和 95%CI,根据统计量 I^2 评价异质性水平,25%、50% 和 75% 分别代表小、中和高异质性。当

异质性检验显示无显著性时,应用固定效应模型($P>0.1$ 和 $I^2<50\%$),否则采用随机效应模型。敏感性分析用于评价结果的稳健性。检验水准 α 值取双侧 0.05。

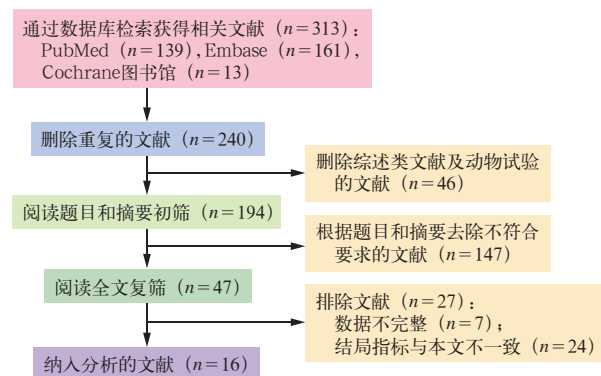
1.2.2 模型开发:① 预测模型中使用的危险因素均选自衍生队列文献;② 提取每个危险因素的 RR 值和 95% CI ,然后计算相应的合并 RR 。使用合并 RR 及其各自的 95% CI 计算每个危险因素的 β 系数。借鉴 Sullivan 等^[8]推荐的分类点系统,得分= β 系数 $\times 10$ (四舍五入 1 位小数)。通过对预测模型中的所有危险因素进行评分建立风险评分系统,汇总每个危险因素的分数以计算总分,较高的累积评分表明 CRKP-BSI 的发生风险较高。

1.2.3 模型验证:使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。利用验证队列验证风险预测模型的可行性,对每例患者的临床数据进行风险预测,计算总分,总分代表 CRKP-BSI 的发生风险,分数越高表明 CRKP-BSI 发生的可能性越高。同时绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),计算曲线下面积(area under curve, AUC)、敏感度、特异度和最佳截断值,衡量预测准确性;根据最佳截断值,将 CRKP 感染患者分为中低风险组和高风险组,比较两组患者的 CRKP-BSI 发生率。

2 结果

2.1 队列描述

2.1.1 衍生队列:最终纳入 16 篇文献^[7, 9-23],具体检索过程见图 1。16 篇文献中,6 篇为回顾性队列研究,10 篇为病例对照研究。对 16 篇文献组成的衍生队列的患者数据进行基线分析(表 1),共纳入 6 475 例诊断为 CRKP 感染的患者,其中男性占 46.5%;年龄 20~90 岁;68.75% 来自中国,31.25% 来自印度、意大利、希腊和以色列;1 306 例患者发生 CRKP-BSI,发生率为 20.2%。衍生队列共包含 26 项危险因素,包括男性、恶性肿瘤、肝硬化、糖尿病、慢性肾脏疾病、高血压、心血管疾病、呼吸系统



注: CRKP 为碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌, BSI 为血流感染

图 1 CRKP-BSI 预测模型的开发和验证研究
衍生队列的文献筛选流程

表 1 CRKP-BSI 风险预测模型的开发和验证研究中衍生队列的基本信息和危险因素

文献作者	发表年份 (年)	国家	研究 设计	研究时间	样本量 (例)	年龄(年, $\bar{x}\pm s$ 或范围)	场所	危险因素
Cao 等 ^[7]	2022	中国	回顾性	2016 年 1 月至 2020 年 12 月	84	37~64	单中心	⑨⑬⑭
Liu 等 ^[9]	2022	中国	回顾性	2018 年 1 月至 2020 年 12 月	74	62.00 $\pm$ 15.83	单中心	⑪⑬⑱
Liang 等 ^[10]	2022	中国	回顾性	2010 至 2018 年	56	0~61	多中心	⑫⑲
Chen 等 ^[11]	2022	中国	回顾性	2011 年 1 月至 2020 年 12 月	29	0~100	单中心	⑥⑪⑬
Hsu 等 ^[12]	2021	中国	前瞻性	2017 年 10 月至 2019 年 12 月	36	58.74~75.39	单中心	①③⑬⑳
Gupta 等 ^[13]	2021	印度	前瞻性	2014 年 8 月至 2015 年 7 月	85	42~65	单中心	①④⑩⑪⑫⑬⑮⑯⑰⑲⑳㉑㉒㉓㉔
Zhang 等 ^[14]	2020	中国	回顾性	2017 年 1 月至 2018 年 12 月	22	33~59	单中心	⑩⑲⑳
Yuan 等 ^[15]	2020	中国	回顾性	2017 年 7 月至 2018 年 7 月	98	55 $\pm$ 17	单中心	①②③⑤⑦⑧⑨⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑲⑳㉑㉒㉓㉔
Li 等 ^[16]	2020	中国	回顾性	2014 年 1 月至 2019 年 6 月	164	56	单中心	⑬⑲⑳㉑㉒
Zheng 等 ^[17]	2018	中国	回顾性	2014 年 1 月至 2016 年 12 月	59	69.90 $\pm$ 16.68	单中心	④⑫⑬⑲⑳㉑
Xiao 等 ^[18]	2018	中国	回顾性	2013 年 1 月至 2015 年 12 月	135	59.1 $\pm$ 15.4	单中心	⑧⑩⑫⑬⑲
Zheng 等 ^[19]	2017	中国	回顾性	2013 年 1 月至 2014 年 12 月	31	57.60 $\pm$ 14.78	单中心	①②③④⑤⑥⑦⑬⑮⑯⑲⑳㉑㉒㉓㉔
Papadimitriou-Oliveris 等 ^[20]	2017	希腊	回顾性	2012 至 2015 年	139	58.7 $\pm$ 10.4	单中心	①②④⑤⑦⑧⑬⑭⑮⑯⑰⑲⑳㉑
Papadimitriou-Oliveris 等 ^[21]	2014	希腊	回顾性	26 个月	48	58.2 $\pm$ 16.0	单中心	⑬⑰
Giannella 等 ^[22]	2014	意大利	前瞻性	2012 年 1 月至 2013 年 12 月	143	52~75	多中心	⑩⑪㉑
Hussein 等 ^[23]	2013	爱尔兰	回顾性	2006 至 2008 年	103	51.4 $\pm$ 17.0	单中心	①②③⑤⑪⑬⑮⑯⑰⑲⑳㉑㉒㉓㉔

注: ①为男性, ②为恶性肿瘤, ③为肝硬化, ④为糖尿病, ⑤为慢性肾脏疾病, ⑥为高血压, ⑦为心血管疾病, ⑧为呼吸系统疾病, ⑨为实体器官移植, ⑩为严重中性粒细胞减少症或免疫抑制状态, ⑪为重症监护病房(ICU)住院史, ⑫为既往住院史, ⑬为碳青霉烯类抗菌药物暴露, ⑭为 β -内酰胺类抗菌药物暴露, ⑮为喹诺酮类抗菌药物暴露, ⑯为第 3 代头孢菌素类抗菌药物暴露, ⑰为氨基糖苷类抗菌药物暴露, ⑱为抗真菌药物暴露, ⑲为气管插管或气管切开术, ⑳为机械通气, ㉑为血液透析, ㉒为中心静脉置管, ㉓为留置导尿管, ㉔为既往手术史, ㉕为 CRKP 定植, ㉖为其他非感染部位 KP 阳性; CRKP 为碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌, BSI 为血流感染, KP 为肺炎克雷伯菌

疾病、实体器官移植、严重的中性粒细胞减少症或免疫抑制状态、重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院史、既往住院史、碳青霉烯类抗菌药物暴露、 β -内酰胺类抗菌药物暴露、喹诺酮类抗菌药物暴露、第3代/第4代头孢菌素类抗菌药物暴露、氨基糖苷类抗菌药物暴露、抗真菌药物暴露、气管插管或气管切开术、机械通气、血液透析、中心静脉置管、留置导尿管、既往手术史、CRKP定植、其他非感染部位KP阳性。

2.1.2 验证队列：验证队列最终纳入230例CRKP感染患者，流程图见图2。230例CRKP感染患者中，男性139例，女性91例；年龄(64 ± 17)岁；41例发展为CRKP-BSI，而患者普遍存在免疫抑制、合并慢性疾病(如恶性肿瘤、肝硬化、糖尿病等)，多接受各种类型抗菌药物、机械通气、气管插管、血液净化、中心静脉导管或留置导尿管等侵入性治疗(表2)。

2.2 衍生模型：从衍生队列的26项潜在危险因素中，筛选出与CRKP-BSI发生显著相关且具有统计学意义的14项危险因素纳入最终预测模型，包括心血管疾病、严重的中性粒细胞减少症或免疫抑制状态、ICU住院史、既往住院史、碳青霉烯类抗菌药物暴露、氨基糖苷类抗菌药物暴露、抗真菌药物暴露、气管插管或气管切开术、机械通气、血液透析、中心静脉置管、留置导尿管、CRKP定植、其他非感染部位KP阳性，森林图见图3。CRKP-BSI风险预测评分系统见表3。14项危险因素异质性评估结果显示

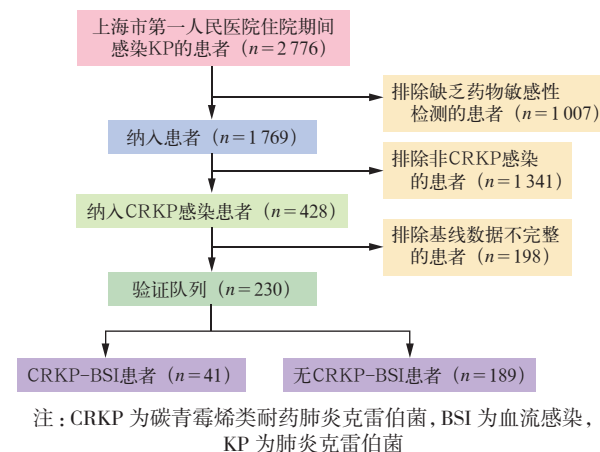


图2 CRKP-BSI 风险预测模型的开发和验证研究中验证队列的患者筛选过程

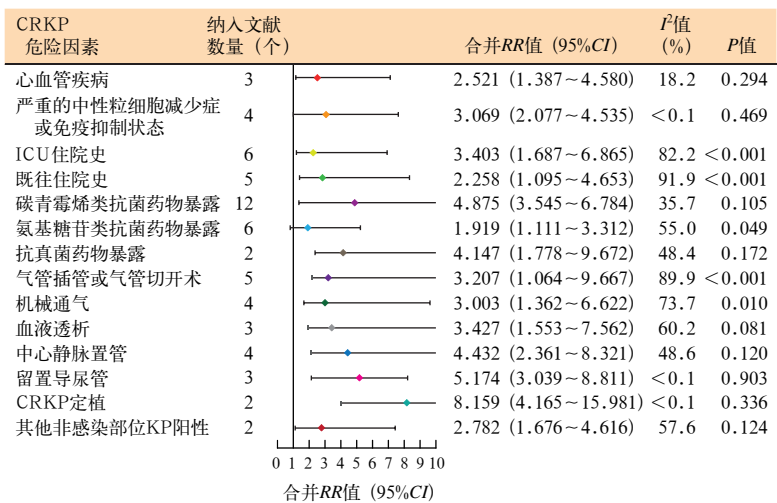
$I^2 \leq 25\%$ ，表明研究间变异较小，结果一致性较高，支持采用随机效应模型进行数据合并。敏感性分析表明，逐项剔除任何单项研究后，合并效应值与 I^2 均未出现显著变化，表明模型结论稳健可靠。

2.3 模型验证：ROC 曲线显示(图4)，验证队列中模型预测CRKP-BSI发生风险的AUC为0.783(95%CI为0.689~0.876)。基于最大约登指数，CRKP-BSI风险预测模型的最佳截断值为81.25分，敏感度为75.6%，特异度为81.0%。根据最佳截断值分组，中低风险组163例，高风险组67例。与中低风险组相比，高风险组患者CRKP-BSI发生率明显更高〔64.2%(43/67)比4.9%(8/163)； $RR=13.175$ (95%CI为5.920~29.319)， $P<0.001$ 〕。

表2 CRKP-BSI 风险预测模型的开发和验证研究中验证队列 CRKP 感染患者的基线特征比较

变量	总数 (n=230)	无 CRKP-BSI (n=189)	CRKP-BSI (n=41)	χ^2/t 值	P 值	变量	总数 (n=230)	无 CRKP-BSI (n=189)	CRKP-BSI (n=41)	χ^2 值	P 值
男性〔例(%)〕	139(60.4)	118(62.4)	21(51.2)	-1.331	0.183	喹诺酮类抗菌药物 暴露〔例(%)〕	36(15.7)	26(13.8)	10(24.4)	1.702	0.089
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	64 $\pm$ 17	63 $\pm$ 16	66 $\pm$ 20	1.105	0.270	第3代/第4代头孢菌素类 抗菌药物暴露〔例(%)〕	76(33.0)	58(30.7)	18(43.9)	1.633	0.103
恶性肿瘤〔例(%)〕	64(27.8)	52(27.5)	12(29.3)	0.226	0.820	氨基糖苷类抗菌药物 暴露〔例(%)〕	79(34.3)	56(29.6)	23(56.1)	3.297	0.001
肝硬化〔例(%)〕	65(28.3)	47(24.9)	18(43.9)	2.476	0.014	抗真菌药物暴露〔例(%)〕	49(21.3)	37(19.6)	12(29.3)	1.374	0.169
糖尿病〔例(%)〕	104(45.2)	83(43.9)	21(51.2)	0.849	0.394	气管插管或气管切开术 〔例(%)〕	85(37.0)	61(32.3)	24(58.5)	3.215	0.002
慢性肾脏疾病〔例(%)〕	69(30.0)	52(27.5)	17(41.5)	1.771	0.077	机械通气〔例(%)〕	77(33.5)	60(31.7)	17(41.5)	1.194	0.232
高血压〔例(%)〕	115(50.0)	90(47.6)	25(61.0)	1.552	0.121	血液透析〔例(%)〕	77(33.5)	53(28.0)	24(58.5)	3.854	<0.001
心血管疾病〔例(%)〕	78(33.9)	62(32.8)	16(39.0)	0.760	0.446	中心静脉置管〔例(%)〕	106(46.1)	82(43.4)	24(58.5)	1.769	0.078
呼吸系统疾病〔例(%)〕	63(27.4)	50(26.5)	13(31.7)	0.681	0.494	留置导尿管〔例(%)〕	102(44.3)	79(41.8)	23(56.1)	1.674	0.095
实体器官移植〔例(%)〕	31(13.5)	23(12.2)	8(19.5)	1.247	0.212	既往手术史〔例(%)〕	46(20.0)	34(18.0)	12(29.3)	1.639	0.102
严重的中性粒细胞减少症或 免疫抑制状态〔例(%)〕	79(34.3)	58(30.7)	21(51.2)	2.534	<0.012	CRKP 定植〔例(%)〕	79(34.3)	60(31.7)	19(46.3)	1.789	0.074
ICU 住院史〔例(%)〕	95(41.3)	73(38.6)	22(53.7)	1.777	<0.076	其他非感染部位 KP 阳性〔例(%)〕	73(31.7)	45(23.8)	28(68.3)	5.934	<0.001
既往住院史〔例(%)〕	107(46.5)	83(77.6)	24(58.5)	1.705	<0.089						
碳青霉烯类抗菌药物 暴露〔例(%)〕	102(44.3)	70(37.0)	32(78.0)	5.028	<0.001						
β -内酰胺类抗菌药物 暴露〔例(%)〕	42(18.3)	32(16.9)	10(24.4)	1.119	0.262						

注：ICU 为重症监护病房，CRKP 为碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌，BSI 为血流感染，KP 为肺炎克雷伯菌

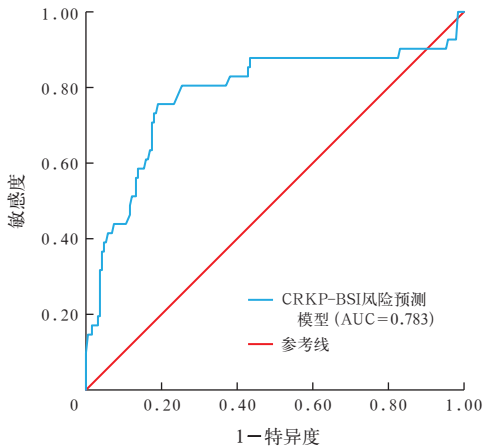


注: CRKP 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌, BSI 为血流感染, ICU 为重症监护病房, RR 为相对危险度, 95%CI 为 95% 置信区间

图 3 基于衍生队列构建的 CRKP-BSI 风险预测模型中各危险因素预测 CRKP 患者发生 BSI 的森林图

表 3 CRKP-BSI 风险预测评分系统					
危险因素	β 系数	得分 (分)	危险因素	β 系数	得分 (分)
心血管疾病	0.92	9.0	气管插管或气管切开术	1.17	12.0
严重的中性粒细胞减少症或免疫抑制状态	1.12	11.0	机械通气	1.10	11.0
ICU 住院史	1.22	12.0	血液透析	1.23	12.0
既往住院史	0.81	8.0	中心静脉置管	1.49	15.0
碳青霉烯类抗菌药物暴露	1.58	16.0	留置导尿管	1.64	16.0
氨基糖苷类抗菌药物暴露	0.65	6.5	CRKP 定植	2.10	21.0
抗真菌药物暴露	1.42	14.0	其他非感染部位 KP 阳性	1.02	10.0

注: 风险评估模型的最高分为 173.5 分; CRKP 为碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌, BSI 为血流感染, ICU 为重症监护病房, KP 为肺炎克雷伯菌



注: CRKP 为碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌, BSI 为血流感染, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为曲线下面积

图 4 CRKP-BSI 风险预测模型预测 CRKP 患者发生 BSI 的 ROC 曲线

3 讨论

由于有限的抗菌药物和感染患者的危重状态, CRKP 感染已成为临床实践中真正令人担忧的问题。中国细菌耐药监测网 (China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET) 数据显示, KP 对美罗培南的耐药率从 2005 年的 2.9% 增加至 2023 年的 30.0%。CRKP 感染患者住院期间的医疗费用高于碳青霉烯类敏感的 KP 感染患者^[24]。在全球范围内, CRKP-BSI 患者的病死率为 39%~82%, 高于其他革兰阴性菌 BSI 患者^[25-27]。CRKP-BSI 感染的控制和治疗具有挑战性, 可导致患者发生多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 甚至死亡^[28]。本研究衍生队列

中纳入的研究阐述了目前大部分 CRKP 危险因素的内容^[6-21], 但既往研究的结果并不完全一致, 因此本研究将已发表的研究结果进行整合。本研究验证队列共纳入 2 776 例 KP 感染患者, 其中排除了 1 007 例缺失药物敏感性试验的患者, 这些患者传统培养阴性, 诊断依赖分子检测〔如聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR)、基因芯片或其他核酸扩增技术〕, 这类诊断虽确保了快速确认感染, 但未能提供传统培养和抗菌药物敏感性试验 (如最小抑菌浓度测试) 所需的药敏谱数据, 导致无法纳入药敏分析, 故排除了此部分患者。

本研究最终确认 14 项与 CRKP-BSI 发生相关的独立危险因素, 其中严重基础疾病 (如心血管疾病及严重的中性粒细胞减少症或免疫抑制状态) 被认为是 CRKP-BSI 发生的独立危险因素。心血管疾病较少作为危险因素被报道, 在 Yuan 等^[15]的研究中, 心血管疾病仅在单因素分析中被识别为 CRKP-BSI 的危险因素。在评估 BSI 风险时, 急性心力衰竭被认为是不可控的因素, 心血管疾病与脓毒症之间相互影响并存在因果关系。由心力衰竭等心血管疾病引起的肺水肿可能是导致肺部感染的主要原因^[29], 而肺部感染患者在免疫力低下时可能进一步发展为 BSI^[18]。同时, 中性粒细胞减少的患者若伴有耐药菌引发的菌血症, 则死亡风险增加^[30]。本研究显示, 免疫抑制状态下的 CRKP 感染患者发生 BSI 的风险是非中性粒细胞减少状态患者的 3.069 倍。ICU 住院史和既往住院史也与 BSI 的发生密切相关。

一项前瞻性观察队列研究指出,在医疗相关机构住院的患者更容易发生 BSI^[31]。自 20 世纪 90 年代以来,KP 已成为医院获得性 BSI 的重要病原菌。KP 作为耐药基因的重要储存库和传播载体,可在医院环境中传播^[32]。与碳青霉烯类敏感 KP 引起的 BSI 相比,ICU 住院患者更容易发生 CRKP-BSI($OR=3.9$, $95\%CI$ 为 $1.8 \sim 8.9$, $P<0.05$)^[33]。本研究的结论与既往研究一致,ICU 住院史和既往住院史是主要危险因素(OR 分别为 3.403 ($95\%CI$ 为 $1.687 \sim 6.865$)、 2.258 ($95\%CI$ 为 $1.095 \sim 4.653$))。治疗 CRKP 感染往往需要联合用药,但耐药问题使药物的选择面临挑战。在 ICU 住院前几天接触抗菌药物(包括碳青霉烯类和氨基糖苷类)及抗真菌药物与发生 BSI 独立相关^[9, 33-34],且大多数暴露发生在 ICU 住院前 90 d 内。碳青霉烯类、氨基糖苷类和抗真菌药物的暴露增加了 CRKP-BSI 的发生风险,不恰当使用抗菌药物可能加速耐药性的发展。侵入性操作(如气管插管或气管切开、机械通气、血液透析、中心静脉置管和留置导尿管)也与 BSI 相关。Reunes 等^[35]发现,静脉插管与 BSI 患者不良预后相关。Zhang 等^[36]指出,因 BSI 死亡的患者较存活患者更常接受侵入性操作,如中心静脉置管、血液透析、气管插管或气管切开(均 $P<0.001$),其中接受机械通气患者的预后较未机械通气者更差($P<0.001$)。既往研究提示,CRKP 定植患者的感染风险是无定植患者的 3.3 倍,KP 定植与 BSI 之间的关联已得到证实^[37-38],可能与使用抗菌药物或医疗环境有关^[39-40]。为有效应对 CRKP-BSI,需制定严格的抗菌药物使用策略、谨慎决策侵入性操作,并加强对置管患者的管理,尤其是血管内导管。

因此,应尽早诊断和治疗 CRKP-BSI,以控制感染进展。基于对队列研究和病例对照研究的 Meta 分析,本研究建立了一个简单且实用性强的风险预测模型,该模型能利用 14 个常见参数可靠地区分中低风险人群与高风险人群,验证队列显示该模型具有较高的预测价值。医生可定期评估 CRKP 感染患者的 BSI 风险,而无需额外检查或治疗,而高风险患者则建议进行更密集地检查和早期干预。

本研究存在局限性:① 纳入的 16 篇研究在研究设计和数据收集方面存在异质性。部分研究通过亚组分析和敏感性分析降低了异质性,但某些危险因素的研究数量有限,可能导致结果偏倚。未来将纳入更多研究以减少偏倚。② 关于其他临床变量

在 BSI 发生中的作用仍存在较大不确定性,但缺乏相关的队列研究,因此模型无法考虑这些变量。在临床实践中使用该风险预测模型还需进一步评估其是否能改善临床结局。

综上所述,本研究开发了一个 CRKP-BSI 风险预测模型,并验证了模型的有效性。该模型利用临床易获得的参数建立,不依赖新型检测技术,节省了经济和时间成本,可用于辅助临床医生评估患者 CRKP-BSI 的发生风险。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 金珊珊:研究的构思与设计、实施研究、采集数据、数据分析与解释、起草论文初稿;周芳庆:研究设计与实施、协助数据采集与整理;魏东坡:数据分析与解释、统计学支持、技术指导;郑晶晶:数据采集与整理、实验技术与材料支持;陈常兴:协助数据收集与分析、行政与技术支持;王瑞兰:研究总体设计与方案制定、指导研究的实施、数据分析、对论文进行重要知识性内容的修改与定稿、研究经费支持

参考文献

- [1] Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and future of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) infections [J]. *Antibiotics* (Basel), 2019, 8 (3): 122. DOI: 10.3390/antibiotics8030122.
- [2] Bartsch SM, McKinnell JA, Mueller LE, et al. Potential economic burden of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) in the United States [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23 (1): 48. e9-48. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.09.003.
- [3] Stewardson AJ, Marimuthu K, Sengupta S, et al. Effect of carbapenem resistance on outcomes of bloodstream infection caused by *Enterobacteriaceae* in low-income and middle-income countries (PANORAMA): a multinational prospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19 (6): 601-610. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30792-8.
- [4] Wensel CR, Pluznick JL, Salzberg SL, et al. Next-generation sequencing: insights to advance clinical investigations of the microbiome [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132 (7): e154944. DOI: 10.1172/JCI154944.
- [5] Paramita RI, Nelwan EJ, Fadilah F, et al. Genome-based characterization of *Escherichia coli* causing bloodstream infection through next-generation sequencing [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (12): e0244358. DOI: 10.1371/journal.pone.0244358.
- [6] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25 (9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [7] Cao ZB, Yue CC, Kong QX, et al. Risk factors for a hospital-acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: a five-year retrospective study [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 641-654. DOI: 10.2147/IDR.S342103.
- [8] Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Study risk score functions [J]. *Stat Med*, 2004, 23 (10): 1631-1660. DOI: 10.1002/sim.1742.
- [9] Liu C, Liu L, Jin MM, et al. Molecular epidemiology and risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in Wuhan, China [J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42 (1): 68-76. DOI: 10.1007/s11596-021-2480-5.
- [10] Liang XX, Chen P, Deng BG, et al. Outcomes and risk factors of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant and non-carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 3161-3171. DOI: 10.2147/IDR.S367588.
- [11] Chen YL, Chen Y, Liu PJ, et al. Risk factors and mortality for elderly patients with bloodstream infection of carbapenem resistance

- Klebsiella pneumoniae*: a 10-year longitudinal study [J]. BMC Geriatr, 2022, 22 (1): 573. DOI: 10.1186/s12877-022-03275-1.
- [12] Hsu JY, Chuang YC, Wang JT, et al. Healthcare-associated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Risk factors, mortality, and antimicrobial susceptibility, 2017–2019 [J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120 (11): 1994–2002. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.04.014.
- [13] Gupta P, Bollam N, Mehta Y, et al. Risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in a tertiary-care hospital in India [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2021, 42 (11): 1418–1420. DOI: 10.1017/ice.2020.1280.
- [14] Zhang PP, Wang J, Hu HB, et al. Clinical characteristics and risk factors for bloodstream infection due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients with hematologic malignancies [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 3233–3242. DOI: 10.2147/IDR.S272217.
- [15] Yuan YH, Wang JJ, Yao ZH, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections and outcomes [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 207–215. DOI: 10.2147/IDR.S223243.
- [16] Li YY, Li JH, Hu T, et al. Five-year change of prevalence and risk factors for infection and mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a tertiary hospital in North China [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2020, 9 (1): 79. DOI: 10.1186/s13756-020-00728-3.
- [17] Zheng SH, Cao SJ, Xu H, et al. Risk factors, outcomes and genotypes of carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: a three-year retrospective study in a large tertiary hospital in Northern China [J]. Infect Dis (Lond), 2018, 50 (6): 443–451. DOI: 10.1080/23744235.2017.1421772.
- [18] Xiao TT, Yu W, Niu TS, et al. A retrospective, comparative analysis of risk factors and outcomes in carbapenem-susceptible and carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: tigecycline significantly increases the mortality [J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 595–606. DOI: 10.2147/IDR.S153246.
- [19] Zheng X, Wang JF, Xu WL, et al. Clinical and molecular characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2017, 6: 102. DOI: 10.1186/s13756-017-0256-2.
- [20] Papadimitriou-Oliveris M, Fligou F, Bartzavali C, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36 (7): 1125–1131. DOI: 10.1007/s10096-017-2899-6.
- [21] Papadimitriou-Oliveris M, Marangos M, Christofidou M, et al. Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit [J]. Scand J Infect Dis, 2014, 46 (9): 642–648. DOI: 10.3109/00365548.2014.923106.
- [22] Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20 (12): 1357–1362. DOI: 10.1111/1469-0691.12747.
- [23] Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Hosp Infect, 2013, 83 (4): 307–313. DOI: 10.1016/j.jhin.2012.10.012.
- [24] Huang WZ, Qiao F, Zhang YY, et al. In-hospital medical costs of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Clin Infect Dis, 2018, 67 (suppl_2): S225–S230. DOI: 10.1093/cid/ciy642.
- [25] Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO), Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo GITMO. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy [J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50 (2): 282–288. DOI: 10.1038/bmt.2014.231.
- [26] Tang YS, Xu C, Xiao H, et al. Gram-negative bacteria bloodstream infections in patients with hematological malignancies: the impact of pathogen type and patterns of antibiotic resistance: a retrospective cohort study [J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 3115–3124. DOI: 10.2147/IDR.S322812.
- [27] Zhang Y, Guo LY, Song WQ, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *K. pneumoniae* bloodstream infection and predictors of mortality in Chinese paediatric patients [J]. BMC Infect Dis, 2018, 18 (1): 248. DOI: 10.1186/s12879-018-3160-3.
- [28] Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases [J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13 (9): 785–796. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
- [29] Yong T, Lili Y, Wen Y, et al. Pulmonary edema and hemorrhage, possible causes of pulmonary infection and respiratory failure in the early stage of lower spinal cord injury [J]. Med Hypotheses, 2012, 79 (3): 299–301. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.05.013.
- [30] Ben-Chetrit E, Eldaim MA, Bar-Meir M, et al. Associated factors and clinical outcomes of bloodstream infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* during febrile neutropenia [J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 53 (4): 423–428. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.12.003.
- [31] PROBAC REPI/GEIH-SEIMC/SAEI Group. Revisiting the epidemiology of bloodstream infections and healthcare-associated episodes: results from a multicentre prospective cohort in Spain (PRO-BAC Study) [J]. Int J Antimicrob Agents, 2021, 58 (1): 106352. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106352.
- [32] Wyres KL, Holt KE. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria [J]. Curr Opin Microbiol, 2018, 45: 131–139. DOI: 10.1016/j.mib.2018.04.004.
- [33] Soares de Moraes L, Gomes Magalhães GL, Material Soncini JG, et al. High mortality from carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection [J]. Microb Pathog, 2022, 167: 105519. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105519.
- [34] Gouel-Cheron A, Swihart BJ, Warner S, et al. Epidemiology of ICU-onset bloodstream infection: prevalence, pathogens, and risk factors among 150,948 ICU patients at 85 U.S. hospitals [J]. Crit Care Med, 2022, 50 (12): 1725–1736. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005662.
- [35] Reunes S, Rombaut V, Vogelaers D, et al. Risk factors and mortality for nosocomial bloodstream infections in elderly patients [J]. Eur J Intern Med, 2011, 22 (5): e39–e44. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.02.004.
- [36] Zhang SG, Yang ZY, Sun LM, et al. Clinical observation and prognostic analysis of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 577244. DOI: 10.3389/fcimb.2020.577244.
- [37] Parm Ü, Metsvaht T, Sepp E, et al. Mucosal surveillance cultures in predicting Gram-negative late-onset sepsis in neonatal intensive care units [J]. J Hosp Infect, 2011, 78 (4): 327–332. DOI: 10.1016/j.jhin.2011.03.025.
- [38] Guilhen C, Miquel S, Charbonnel N, et al. Colonization and immune modulation properties of *Klebsiella pneumoniae* biofilm-dispersed cells [J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2019, 5 (1): 25. DOI: 10.1038/s41522-019-0098-1.
- [39] Miller BM, Johnson SW. Demographic and infection characteristics of patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in a community hospital: development of a bedside clinical score for risk assessment [J]. Am J Infect Control, 2016, 44 (2): 134–137. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.09.006.
- [40] Li Y, Shen H, Zhu C, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections among ICU admission patients in central China: prevalence and prediction model [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 9767313. DOI: 10.1155/2019/9767313.

(收稿日期: 2024-10-14)

(本文编辑: 张耘菲)