

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.15.028

嗜麦芽窄食单胞菌感染相关死亡危险因素分析*

蒙光义¹,王冬晓^{2△},王春媚³,王广钊¹,丘丹萍¹,张勇昌¹

(1. 广西壮族自治区玉林市第一人民医院,广西 玉林 537000; 2. 广西壮族自治区玉林市妇幼保健院,广西 玉林 537000; 3. 广西壮族自治区南宁市第二人民医院,广西 南宁 530031)

摘要:目的 探讨嗜麦芽窄食单胞菌(SMA)感染相关死亡的危险因素。方法 选取某三级综合医院2018年至2019年收治的SMA感染患者289例,根据患者临床转归结局分为死亡组(41例)和生存组(248例),收集两组患者可能与SMA感染死亡相关的一般资料,包括性别、年龄、基础疾病状态、是否入住重症监护室、快速序贯器官衰竭(qSOFA)评分、是否伴发脓毒血症、多器官功能障碍综合征(MODS)、低蛋白血症和低氧血症、是否混合其他细菌感染、抗菌药物治疗情况等,采用单因素分析法筛选SMA感染相关死亡的可能危险因素,采用多因素Logistic回归模型分析SMA感染相关死亡的独立危险因素。结果 符合诊断标准的289例患者中,SMA感染相关的总体病死率为14.19%(41/289)。单因素分析结果显示,qSOFA=3分,进行机械通气,合并心血管疾病,伴发脓毒血症、MODS、低蛋白血症,混合其他细菌感染,使用碳青霉烯类抗菌药物与SMA感染相关死亡显著相关($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,qSOFA评分=3分[OR=4.760,95%CI(1.646,13.765), $P=0.004$],合并心血管疾病[OR=5.421,95%CI(1.365,21.525), $P=0.016$],伴发脓毒血症[OR=2.913,95%CI(1.027,8.264), $P=0.044$],伴发MODS[OR=3.605,95%CI(1.404,9.258), $P=0.008$],伴发低蛋白血症[OR=2.895,95%CI(1.304,6.424), $P=0.009$]是SMA感染相关死亡的独立危险因素。结论 临床积极和综合诊治脓毒血症、MODS和低蛋白血症,降低qSOFA评分,改善心血管疾病状态,有利于降低SMA感染的死亡率。

关键词:嗜麦芽窄食单胞菌;感染;死亡;危险因素

中图分类号:R95;R978.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)15-0121-04

Risk Factors Related to Death Induced by *Stenotrophomonas maltophilia* Infection

MENG Guangyi¹, WANG Dongxiao², WANG Chunmei³, WANG Guangzhao¹, QIU Danping¹, ZHANG Yongchang¹

(1. The First People's Hospital of Yulin, Yulin, Guangxi, China 537000; 2. The Maternal and Child Health Care Hospital of Yulin, Yulin, Guangxi, China 537000; 3. The Second People's Hospital of Nanning, Nanning, Guangxi, China 530031)

Abstract: Objective To investigate the risk factors related to the death induced by *Stenotrophomonas maltophilia* (SMA) infection. **Methods** A total of 289 patients infected with SMA in a tertiary general hospital from 2018 to 2019 were selected and divided into the death group (41 cases) and the survival group (248 cases) according to different clinical outcomes. The general data of patients in the two groups that might be related to the death induced by SMA infection were collected, including sex, age, basic disease status, whether admitted to the intensive care unit, score of quick sequential organ failure assessment (qSOFA), whether concomitant with sepsis, multiple organ dysfunction syndrome (MODS), hypoproteinemia and hyoxemia, whether co-infected with other bacteria, antibacterial therapy and so on. The univariate analysis was used to screen the possible risk factors related to the death induced by SMA infection, and the multivariate Logistic regression model was used to analyze the independent risk factors related to the death induced by SMA infection. **Results** Among 289 patients whose disease met the diagnostic criteria, the overall mortality related to the SMA infection was 14.19% (41/289). The univariate analysis showed that the qSOFA score = 3 points, mechanical ventilation, complicated with cardiovascular disease, concomitant with sepsis, MODS and hypoproteinemia, co-infected with other bacteria and use of carbapenem antibiotics were significantly related to the death induced by SMA infection ($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that qSOFA score = 3 points [OR=4.760, 95%CI (1.646, 13.765), $P=0.004$], complicated with cardiovascular disease [OR=5.421, 95%CI (1.365, 21.525), $P=0.016$], concomitant with sepsis [OR=2.913, 95%CI (1.027, 8.264), $P=0.044$], concomitant with MODS [OR=3.605, 95%CI (1.404, 9.258), $P=0.008$] and concomitant with hypoproteinemia [OR=2.895, 95%CI (1.304, 6.424), $P=0.009$] were independent risk factors related to the death induced by SMA infection. **Conclusion** We should diagnosis and treat sepsis, MODS and hypoproteinemia actively, decrease qSOFA score and improve the cardiovascular disease status in the clinic, which is helpful to decrease the mortality of patients infected with SMA.

Key words: *Stenotrophomonas maltophilia*; infection; death; risk factor

嗜麦芽窄食单胞菌(SMA)是一种毒力和致病性均较弱的非发酵革兰阴性需氧菌,易诱发免疫力低下或

*基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题[Z20190787]。

第一作者:蒙光义,男,硕士,副教授,副主任药师,研究方向为临床药学与合理用药,(电子信箱)gxmu-mgy@163.com。

△通信作者:王冬晓,女,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学与合理用药,(电话)0775-2306215(电子信箱)gxylwdx@163.com。

入住重症监护室(ICU)患者肺部、血流、腹腔等部位的感染^[1]。中国细菌耐药监测网(CHINET)显示,2019年SMA的分离率占有所有细菌的2.49%,占非发酵革兰阴性杆菌的10.5%,居临床分离不发酵糖菌的第3位,仅次于鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌,已成为医院感染的重要病原菌^[2-3]。但由于SMA对碳青霉烯类和氨基苷类等多种抗菌药物天然耐药,且易获得外源性耐药基因而导致多重耐药^[4-5]。故临床可用于治疗SMA感染的药物甚少,且严重影响预后。据报道,SMA感染的病死率为21%~69%^[6]。本研究中采用多因素Logistic回归模型分析了SMA感染相关死亡的危险因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取某三级综合医院2018年至2019年收治的临床资料完整的SMA感染患者,收集患者的一般资料,共20项,包括性别、年龄、是否入住ICU,快速序贯器官衰竭(qSOFA)评分,是否进行机械通气;是否合并肺部疾病(包括肺部感染、支气管扩张或哮喘等)、心血管疾病(包括高血压或动脉粥样硬化性心血管疾病)和2型糖尿病;是否伴发脓毒血症、多器官功能障碍综合征(MODS)、低蛋白血症、低氧血症;是否混合其他细菌感染,治疗过程是否使用糖皮质激素、碳青霉烯类抗菌药物、第3代头孢菌素、氟喹诺酮类抗菌药物;是否联用抗菌药物抗感染,抗感染疗程和住院总时间。

1.2 方法

感染诊断标准:参照《医院感染诊断标准(试行)》^[7]、《中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共识》^[8],同时参考病历记录和出院诊断,结合患者的临床感染症状、血液生化影像学等辅助检查、感染部位分离出SMA(排除同一病例相同部位重复分离的菌株),评估和诊断为SMA感染。无临床感染症状则判定为定植菌或污染菌。

纳入标准:临床资料完整;病程记录或出院诊断中有明确临床感染诊断;感染部位送检标本培养确认分离得到SMA菌株。

排除标准:SMA社区感染;定植菌;污染菌(仅培养阳性,无临床表现)。

病例选择与分组:参考纳入与排除标准,最终选取SMA感染患者289例,根据临床转归结局分为死亡组(41例)和生存组(248例)。收集两组患者可能与SMA感染死亡相关的20项一般资料,采用单因素分析和多因素Logistic回归模型分析SMA感染相关死亡的危险因素。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。采用单因素分析

法筛选SMA感染相关死亡的可能危险因素,计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。以死亡为因变量,以单因素分析中差异有显著性意义的危险因素为自变量,行多因素非条件Logistic回归分析,计算每个危险因素的优势比(OR)和95%置信区间(CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SMA感染相关的总体病死率

共选取符合诊断标准的患者289例,其中男207例,女82例,SMA感染相关的总体病死率为14.19%(41/289)。

2.2 SMA分离的标本来源

289例SMA感染患者中,SMA菌株的标本主要来源为肺部系统、泌尿系统、外伤组织,提示SMA感染以肺部系统感染为主,其次为泌尿系统感染和外伤组织。结果见表1。肺部系统感染患者中41例死亡,占17.37%(41/236)。

表1 289例SMA感染患者的标本来源

Tab.1 Specimen sources of 289 patients infected with SMA

标本来源	例数	构成比(%)
肺部系统(支气管肺泡灌洗液+气管导管+气管吸物+痰+胸腔积液)	236	81.66
泌尿系统(穿刺尿+穿刺液+尿液)	22	7.61
外伤组织(伤口分泌物、坏死组织)	21	7.27
腹部系统(胆汁+腹腔积液)	6	2.08
血液系统(静脉血+中心导管)	3	1.04
神经系统(脑脊液)	1	0.35

2.3 单因素分析

单因素分析结果显示,qSOFA评分=3分,进行机械通气,合并心血管疾病,伴发脓毒血症、MODS、低蛋白血症,混合其他细菌感染,使用碳青霉烯类抗菌药物与SMA感染相关死亡显著相关($P < 0.05$)。结果见表2。

2.4 多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中与SMA感染相关死亡存在显著相关的8项危险因素进行自变量赋值,其中qSOFA评分“=3分”赋值为1,“≤2分”赋值为0;其余7项危险因素,“是”均赋值为1,“否”均赋值为0。以死亡结局为因变量,进行多因素非条件Logistic回归分析。结果显示,qSOFA评分=3分,合并心血管疾病,伴发脓毒血症、MODS、低蛋白血症是SMA感染相关死亡的独立危险因素。结果见表3。

3 讨论

一项Meta分析^[9]结果显示,入院时急性生理学和慢性健康状况评价II(APACHE II)评分>20分、入住

表 2 SMA 感染相关死亡危险因素的单因素分析

Tab.2 Univariate analysis of risk factors related to the death induced by SMA infection

危险因素		死亡组(n = 41)		生存组(n = 248)		χ^2 值	P 值	危险因素		死亡组(n = 41)		生存组(n = 248)		χ^2 值	P 值
		例数	构成比(%)	例数	构成比(%)					例数	构成比(%)	例数	构成比(%)		
性别	男	34	82.93	173	69.76	3.002	0.083	伴发低蛋白血症	是	22	53.66	59	23.79	15.560	0.000
	女	7	17.07	75	30.24				否	19	46.34	189	76.21		
年龄	≥ 70 岁	24	58.54	118	47.58	1.690	0.194	伴发低氧血症	是	10	24.39	37	14.92	2.317	0.128
	< 70 岁	17	41.46	130	52.42				否	31	75.61	211	85.08		
入住 ICU	是	13	31.71	56	22.58	1.612	0.204	混合其他细菌感染	是	28	68.29	127	51.21	4.129	0.042
	否	28	68.29	192	77.42			感染	否	13	31.71	121	48.79		
qSOFA 评分	= 3 分	36	87.80	111	44.76	26.086	0.000	使用糖皮质激素	是	6	14.63	23	9.27	1.120	0.290
	≤ 2 分	5	12.20	137	55.24			激素	否	35	85.37	225	90.73		
进行机械通气	是	36	87.80	139	56.05	14.854	0.000	使用碳青霉烯类抗菌药物	是	30	73.17	128	51.61	6.598	0.010
	否	5	12.20	109	43.95				否	11	26.83	120	48.39		
合并肺部疾病	是	38	92.68	196	79.03	3.415	0.065	使用第 3 代头孢菌素	是	31	75.61	180	72.58	0.164	0.686
	否	3	7.32	52	20.97				否	10	24.39	68	27.42		
合并心血管疾病	是	38	92.68	188	75.81	4.930	0.026	使用氟喹诺酮类抗菌药物	是	24	58.54	130	52.42	0.529	0.467
	否	3	7.32	60	24.19				否	17	41.46	118	47.58		
合并 2 型糖尿病	是	16	39.02	105	42.34	0.159	0.690	联用抗菌药物	是	25	60.98	141	56.85	0.244	0.621
	否	25	60.98	143	57.66			抗感染	否	16	39.02	107	43.15		
伴发脓毒血症	是	13	31.71	23	9.27	16.236	0.000	抗感染疗程	≥ 5 d	13	31.71	84	33.87	0.074	0.786
	否	28	68.29	225	90.73				< 5 d	28	68.29	164	66.13		
伴发多器官功能障碍综合征	是	16	39.02	23	9.27	26.675	0.000	住院总时间	≥ 15 d	38	92.68	219	88.31	0.312	0.576
	否	25	60.98	225	90.73				< 15 d	3	7.32	29	11.69		

注:qSOFA 评分为快速序贯器官衰竭评分,依据动脉收缩压 ≤ 100 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)、呼吸频率 ≥ 22 次/分、意识改变 3 项指标进行评分。表 3 同。

Note:qSOFA score refers to the quick sequential organ failure assessment score,with three indexes including systolic blood pressure ≤ 100 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), respiratory rate ≥ 22 times/min and change of consciousness as reference (for Tab.2-3).

表 3 SMA 感染相关死亡危险因素的多因素 Logistic 回归分析
Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors related to the death induced by SMA infection

危险因素	β 值	χ^2 值	OR	95%CI	P 值
常量	-6.075	40.977	0.002		0.000
qSOFA 评分 = 3 分	1.560	8.295	4.760	(1.646,13.765)	0.004
伴发脓毒血症	1.069	4.039	2.913	(1.027,8.264)	0.044
混合其他细菌感染	0.716	2.682	2.046	(0.869,4.821)	0.101
伴发多器官功能障碍综合征	1.282	7.103	3.605	(1.404,9.258)	0.008
进行机械通气	0.564	0.980	1.758	(0.575,5.372)	0.322
伴发低蛋白血症	1.063	6.830	2.895	(1.304,6.424)	0.009
使用碳青霉烯类抗菌药物	0.046	0.011	1.047	(0.436,2.513)	0.918
合并心血管疾病	1.690	5.773	5.421	(1.365,21.525)	0.016

ICU 时间 > 7 d、住院时间、合并免疫功能缺陷性疾病、进行机械通气、气管插管、气管切开、中心静脉置管、留置鼻胃管、使用糖皮质激素、使用碳青霉烯类抗菌药物、使用 β -内酰胺酶抑制剂、使用氨基苷类抗菌药物、使用糖肽类抗菌药物、使用抗菌药物 ≥ 3 种是 SMA 医院感染的危险因素($P < 0.05$)。本研究结果显示,qSOFA

评分 = 3 分($OR = 4.760, P = 0.004$),合并心血管疾病($OR = 5.421, P = 0.016$),伴发脓毒血症($OR = 2.913, P = 0.044$),伴发 MODS($OR = 3.605, P = 0.008$),伴发低蛋白血症($OR = 2.895, P = 0.009$)均是 SMA 感染相关死亡的独立危险因素。

脓毒血症为 SMA 感染相关死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。在早期进行干预,可避免过度治疗、护理等造成的资源浪费和人员不足等情况,降低病死率,减少治疗费用等^[10]。因 SMA 感染等原因导致的 MODS,严重影响患者的生存及预后。有研究证实,MODS 患者出现全身炎症反应是一个从轻到重缓慢发展的过程,机体衰竭器官每增加 1 个,死亡率会增加 20%,故尽早有效判别和治疗 SMA 感染能防止并发症发生,改善预后^[11]。胡田雨等^[12]纳入 SMA 感染非重复患者 54 例,其中 6 例死亡患者的共同特征为伴有先天性心脏病等基础疾病,经验性用药临床疗效较差,且细菌培养阳性后未及时根据药物敏感试验结果调整治疗方案,导致病情迅速进展,最终因 MODS 死亡。

低蛋白血症是SMA感染相关死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。SMA感染患者白蛋白消耗多,建议重症感染和感染性休克时,使用亲水药物增加负荷剂量。低蛋白血症时,部分高蛋白结合率抗菌药物的分布和代谢可能受到较大影响,而影响药物治疗效果^[13]。故及时适当补充蛋白质,纠正低蛋白血症,有利于提高患者的免疫功能和药物治疗效果,减少SMA感染相关死亡的风险。

合并心血管疾病是SMA感染相关死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。我国心血管疾病患病人群众多,明确心血管疾病与SMA感染相关死亡的关系意义重大,有利于为临床治疗SMA感染提供新思路。

qSOFA评分=3分是SMA感染相关死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。qSOFA用于了解患者在危重情况下,机体疾病的严重程度,可指导临床治疗和评价患者的预后生存期。研究显示,降低qSOFA评分,防控动脉血压和呼吸频率,控制高频率致感染的因素,同时加强支持疗法,改善患者全身状况,提高免疫力,有利于减少SMA感染相关死亡的风险^[14]。

SMA主要引起下呼吸道感染,还引起泌尿系统感染、伤口感染、血流感染。血流感染由于基础疾病严重、机械通气侵袭性操作需长期使用抗菌药物。加强医疗器械的消毒灭菌,避免交叉感染,合理选择抗菌药物和对症治疗是治疗SMA感染的关键,复方磺胺甲噁唑-甲氧苄啶为治疗首选药物,联合用药首选复方磺胺甲噁唑和替卡西林克拉维酸钾。

本研究中,未显示使用碳青霉烯类抗菌药物、第3代头孢菌素和糖皮质激素是SMA感染相关死亡的独立危险因素。但有研究显示,广谱抗菌药物的长期大量使用是SMA医院感染最重要的医源性因素^[8]。石磊等^[15]研究了2017年中南大学湘雅医院综合ICU SMA感染的危险因素,多因素Logistic回归分析结果显示,使用头孢菌素+酶抑制剂、碳青霉烯类抗菌药物和糖肽类抗菌药物是SMA医院感染的独立危险因素。吕军等^[16]研究发现,使用含 β -内酰胺酶抑制剂抗菌药物($OR = 2.015$)、使用碳青霉烯类抗菌药物($OR = 2.249$)和入住ICU > 7 d ($OR = 2.216$)也是SMA医院感染的独立危险因素。由于SMA对碳青霉烯类和多数头孢菌素类、青霉素类抗菌药物天然耐药,但临床应用此类广谱抗菌药物在杀灭其他病原体的同时,可能筛选出SMA等优势菌种。本研究中发现,较高比例的SMA感染患者联合使用了万古霉素、利奈唑胺、替加环素或深部抗真菌等特殊使用级抗菌药物,提示SMA感染患者病情的严重性和复杂性,以及可能存在混合细菌感染等情况。提示临床使用特殊使用级抗菌药物效果不佳时,需要重点关注SMA感染的可能。此外,在ICU中的侵袭性操作是SMA感染的重要因素,特别是机械通气。气管插管或气管切开导

致呼吸道黏膜屏障破坏,为SMA的定植和感染创造了有利的内部条件。准确诊断SMA感染,合理应用抗菌药物,减少在ICU的各种侵袭性操作,有利于减少SMA感染和死亡的风险。

参考文献

- [1] SUMIDA K, CHONG Y, MIYAKE N, et al. Risk Factors Associated with *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia: A Matched Case - Control Study[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0133731.
- [2] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019年CHINET三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3): 233 - 243.
- [3] 蒙光义, 王冬晓, 彭评志, 等. 嗜麦芽窄食单胞菌临床感染与治疗的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2020, 35(4): 618 - 623.
- [4] ALQAHTANI JM. Emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* nosocomial isolates in a Saudi children's hospital. Risk factors and clinical characteristics[J]. Saudi Med J, 2017, 38(5): 521 - 527.
- [5] XUN M, ZHANG Y, LI BL, et al. Clinical characteristics and risk factors of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in a hospital in northwest China[J]. J Infect Dev Ctries, 2014, 8(8): 1000 - 1005.
- [6] JEON YD, JEONG WY, KIM MH, et al. Risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(31): e4375.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 关于印发医院感染诊断标准(试行)的通知[EB/OL]. (2001-11-07)[2021-11-05]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/37cad8d95582456d8907ad0405f3bd4c.shtml>.
- [8] 周华, 李光辉, 卓超, 等. 中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(16): 1203 - 1213.
- [9] 王芳, 鲁巧云, 胡凤琪, 等. 医院感染嗜麦芽窄食单胞菌危险因素Meta分析[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(2): 131 - 136.
- [10] 张欢, 刘剑萍, 彭磊, 等. 简化MEOWS预警对孕妇脓毒血症临床结局的影响研究[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(8): 1271 - 1275.
- [11] 刘清岳. 联合大剂量阿米卡星治疗多重耐药铜绿假单胞菌感染并MODS 1例及文献复习[J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8(3): 184 - 185.
- [12] 胡田雨, 曲俊彦, 谢轶, 等. 嗜麦芽窄食单胞菌感染的危险因素及耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(2): 112 - 115.
- [13] 马志超, 杜鹏强, 孙弋, 等. 临床药师参与重症感染合并肾功能亢进和低蛋白血症患者的药学实践[J]. 药品评价, 2020, 17(6): 7 - 9.
- [14] 刘加军, 刘春晓, 郭秀英. 嗜麦芽窄食单胞菌感染152例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(4): 389 - 393.
- [15] 石磊, 吴安华, 曹岚, 等. 重症监护病房嗜麦芽窄食单胞菌医院感染的危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(5): 403 - 409.
- [16] 吕军, 张昭勇. 嗜麦芽窄食单胞菌医院感染危险因素及预后分析[J]. 湖北医药学院学报, 2014, 33(6): 556 - 560.

(收稿日期: 2021-12-29; 修回日期: 2022-02-20)