

· 临床研究 ·

多重耐药肺炎克雷伯杆菌院内感染患者预后预测 列线图模型的构建及验证

范帅华¹, 吴圣^{1,2}, 林金兰^{1,2}, 牟向东^{1,3}, 郭军^{1,4}

1. 清华大学临床医学院, 北京 100089;
2. 清华大学附属北京清华长庚医院感控疾控办公室, 北京 102218;
3. 清华大学附属北京清华长庚医院呼吸与危重症医学科, 北京 102218;
4. 清华大学附属北京清华长庚医院老年医学科, 北京 102218

摘要: **目的** 探索多重耐药肺炎克雷伯杆菌(MDR-KP)院内感染患者预后的影响因素,并构建预后预测的列线图模型。**方法** 收集北京市某三级医院2016年12月至2020年12月所有发生MDR-KP院内感染的病例168例,根据预后分为死亡组41例和生存组127例,使用Lasso回归分析得到关联强度较高的危险因素,将其纳入基于R语言的“rms”包进行分析并构建模型。**结果** Lasso回归分析显示,年龄 ≥ 80 岁、抢救史、感染前30d呼吸机使用史、感染前30d输血史、感染前3个月手术史、感染前30d胸腔穿刺史、感染部位位于肺部及下呼吸道为MDR-KP感染患者发生死亡的独立危险因素,分析得到相应的列线图预测模型。模型在训练集和测试集中ROC曲线下面积(AUC)分别为0.834(95%CI: 0.753~0.915)、0.744(95%CI: 0.590~0.897)。**结论** 根据模型评估数据及图表,该MDR-KP院内感染预后预测的列线图预测模型具有较好的检验效能及拟合优度,有助于临床早期识别不良预后患者,尽早采取相关临床干预措施。

关键词: 多重耐药肺炎克雷伯杆菌; 院内感染; 列线图模型; 预后预测

中图分类号: R563.1 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2023)07-1033-05

Construction and validation of a nomogram model for predicting prognosis in patients with nosocomial infection due to multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*

FAN Shuaihua*, WU Sheng, LIN Jinlan, MU Xiangdong, GUO Jun

* School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 100089, China

Corresponding author: GUO Jun, E-mail: junguo_med@tsinghua.edu.cn

Abstract: Objective To explore the prognostic influencing factors of patients with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* (MDR-KP) nosocomial infection and to construct a nomogram model for prognosis prediction. **Methods** A total of 168 cases of MDR-KP nosocomial infection in a tertiary hospital in Beijing from December 2016 to December 2020 were selected and divided into death group ($n=41$) and survival group ($n=127$) according to prognosis. Lasso logistic regression was performed to obtain the risk factors of higher correlation with prognosis of the patients, which was incorporated into the “rms” package based on R language for analysis and model construction. **Results** Lasso regression analysis showed that age ≥ 80 years, rescue history, ventilator use and blood transfusion 30 days before infection, surgical history 3 months before infection, chest puncture 30 days before infection and infection in the lungs and lower respiratory tract were the independent risk factors for death outcome in patients with MDR-KP. Based on the above risk factors, the corresponding nomogram model was constructed for prediction. The area under the ROC curve (AUC) in the training set and test set for modelling were 0.834(95%CI: 0.753–0.915) and 0.744(95%CI: 0.590–0.897), respectively. **Conclusion** The nomogram model for prognosis prediction of MDR-KP nosocomial infection has good test efficiency and goodness of fit, which helps to identify patients with poor prognosis in early clinical stage and

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.07.014

通信作者: 郭军, E-mail: junguo_med@tsinghua.edu.cn

出版日期: 2023-07-20

take relevant clinical intervention measures as soon as possible.

Keywords: Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*; Nosocomial infection; Nomogram model; Prognostic prediction

院内感染是指住院患者在医院内获得的感染,包括住院期间发生的感染和在医院内获得、出院后发生的感染。肺炎克雷伯菌(*K. pneumoniae*)属于肠杆菌科,是目前最重要的多重耐药菌之一。据全国细菌耐药监测网数据显示,肺炎克雷伯菌是第二大院内感染高发的病原体之一,分离率为13.9%~14.4%^[1]。2020年的一项研究表明,在许多亚洲国家,肺炎克雷伯菌对公共卫生的威胁日益增加^[2]。据计算,每年在欧盟内发生426 277例由抗生素耐药细菌引起的医疗保健相关感染,欧盟每年因抗生素耐药细菌死亡的人数为33 110人^[3]。因此,对多重耐药肺炎克雷伯杆菌(multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, MDR-KP)院内感染预后的相关研究就显得尤为重要。

目前,此类研究多使用统计学分析方法,logistic回归分析是其中重要的一类。列线图预测模型是一种将回归模型可视化的模型方法,将相关度较高的危险因素纳入列线图模型,将其对结局事件的贡献度可视化,根据评分评估患者发生预期事件的概率,目前已大量应用于各种临床预测模型的构建^[4-6]。本研究旨在构建MDR-KP院内感染预后预测的列线图模型,以便于早期识别不良预后的患者,及早采取相关措施针对性防治。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集北京市某三级医院2016年12月至2020年12月所有发生MDR-KP院内感染的病例168例,包括碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(CRE)、超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)等所有可检测到的耐药表型,并根据预后分为死亡组41例和生存组127例。院内感染诊断标准参考卫生部颁布的《医院感染诊断标准(试行)》^[7]。纳入标准:(1)根据《医院感染诊断标准(试行)》确认为院内感染;(2)根据培养结果确定为耐药肺炎克雷伯杆菌;(3)病例资料、检验及检查结果完备,可查询。本研究仅回顾性收集患者临床资料,且时间跨度较大,不涉及患者任何治疗及安全的风险,不泄露患者隐私,已获医院研究项目知情同意豁免。

1.2 耐药信息获得方法 参考《全国临床检验操作规程》^[8]对获取的临床标本进行菌株分离培养,采用VITEK-2 AST-GN13药敏卡(法国生物梅里埃公司)对分离出的菌株进行检测,采取MIC法进行药物敏

感试验,药敏试验结果按照美国国家和临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)2012标准判读。

1.3 数据收集 根据文献查询及临床经验,回顾性收集医院信息管理系统(HIS)的电子病历及检验、检查结果中需要的相关资料,包括基本信息(年龄、性别等)、基础疾病(高血压、糖尿病、心脏疾病、肝脏疾病等)、侵入性操作(气管插管、气管切开、胃管留置、尿管留置等)、抗生素使用、感染部位等信息,探讨可能影响预后的相关危险因素。

1.4 统计学方法 计数资料使用例(%)表示。应用Rstudio 2022.07.1编程软件进行Lasso回归分析,从中筛选相关度较高的危险因素纳入下一步分析;使用Rstudio 2022.07.1编程软件构建列线图预测模型:将单因素分析筛选出的危险因素导入Rstudio软件,使用R语言中的“rms”包构建MDR-KP院内感染预后情况的列线图预测模型。绘制列线图模型的受试者工作特征曲线(ROC),曲线下面积(AUC)评估模型的区分度,使用抽样进行内部验证检验模型预测性能;分别制作训练集及测试集的标准校正曲线以评估模型的校准度,并进行Hosmer-Lemeshow(H-L)拟合优度检验以验证模型拟合性;绘制训练集及测试集的临床决策曲线(DCA)评估模型的临床获益度。

2 结果

2.1 菌株分布 本研究共收集MDR-KP院内感染病例168例,包括生存组127例和死亡组41例。198例中,标本来源占比最高的是痰液54例(32.1%)和尿液54例(32.1%),继而依次是血液29例(17.3%)、腹腔14例(8.3%)、其他组织来源13例(7.7%)、消化道4例(2.4%),见图1。其中,78.6%来源于50岁以上的患者(132/168),50%来源于65岁以上的患者(84/168),18.5%来源于80岁以上的患者(31/168)。其中,78.6%来源于50岁以上的患者(132/168),50%来源于65岁以上的患者(84/168),18.5%来源于80岁以上的患者(31/168)。

2.2 Lasso回归分析 对可能相关的危险因素进行Lasso回归分析,绘图搜寻最佳回归参数(图2),绘制参数收敛曲线(图3),得到最佳的Lambda值,完成Lasso回归分析。结果显示(表1),年龄 ≥ 80 岁、抢

救史、感染前30 d呼吸机使用史、感染前30 d输血史、感染前3个月手术史、感染前30 d胸腔穿刺史、感染部位位于肺部及下呼吸道是相关度较高、可纳入模型分析的危险因素。

2.3 列线图模型 根据Lasso回归分析结果,将年龄 ≥ 80 岁、抢救史、感染前30 d呼吸机使用史、感染前30 d输血史、感染前3个月手术史、感染前30 d胸腔穿刺史、感染部位位于肺部及下呼吸道纳入logistic回归模型,构建MDR-KP院内感染预后情况的列线图预测模型(图4)。根据列线图,得出个体每个预测指标对应的分数值(points),得出各分数和的总分(total points)后,与总分相对应的预测概率为MDR-KP院内感染患者发生死亡结局的概率。

2.4 列线图模型效能评估

2.4.1 ROC曲线 将总体数据按照7:3(训练集数据占70%)的比例进行切分,用训练集数据构建列线图模型,绘制训练集和测试集数据在模型中的ROC曲线(图5,TP为真正例,FP为假正例),可见列线图模型预测度在接受范围内,在训练集中AUC为0.834,95%CI为(0.753~0.915);在测试集中AUC为0.744,95%CI为(0.590~0.897)。

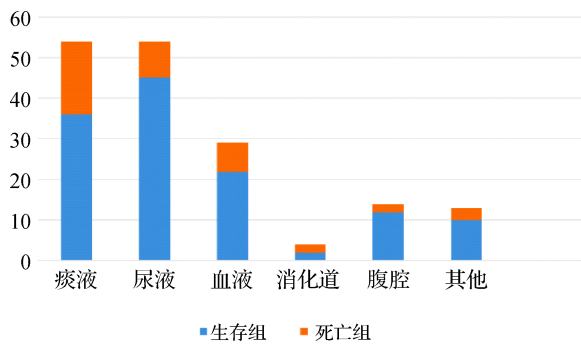


图1 生存组与死亡组标本来源
Fig. 1 Origin coordinates of specimens in survival group and death group

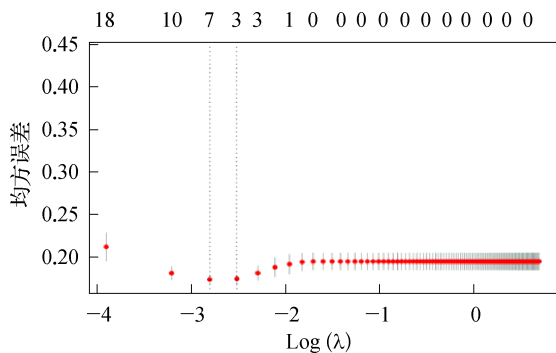


图2 Lasso回归参数分析
Fig. 2 Lasso regression parameter analysis

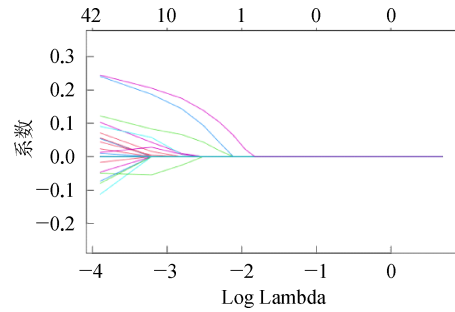


图3 Lasso回归参数收敛曲线
Fig. 3 Lasso regression parameter convergence curve

表1 Lasso回归各危险因素赋值情况
Tab. 1 Lasso regression for each risk factor assignment

因素	Lasso回归赋值
80岁及以上	0.143 3
抢救史	0.174 8
感染前30 d呼吸机使用史	0.066 1
感染前30 d输血史	0.009 7
感染前3个月手术史	-0.025 3
感染前30 d胸腔穿刺史	0.006 8
感染部位位于肺部及下呼吸道	0.007 2

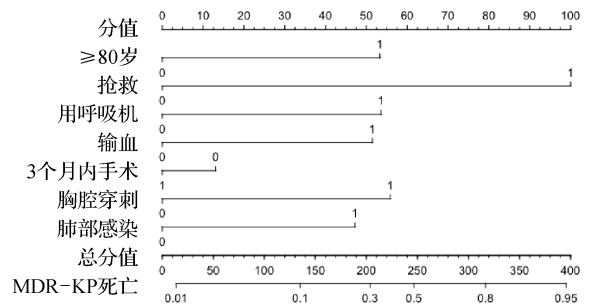
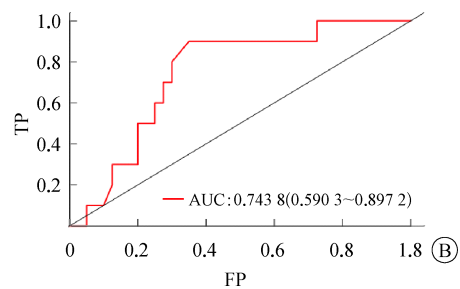
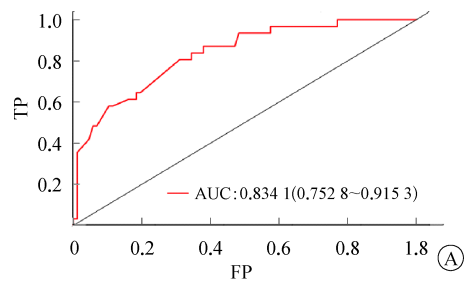


图4 MDR-KP院内感染预后情况的列线图预测模型
Fig. 4 Nomogram prognostic model of MDR-KP nosocomial infection

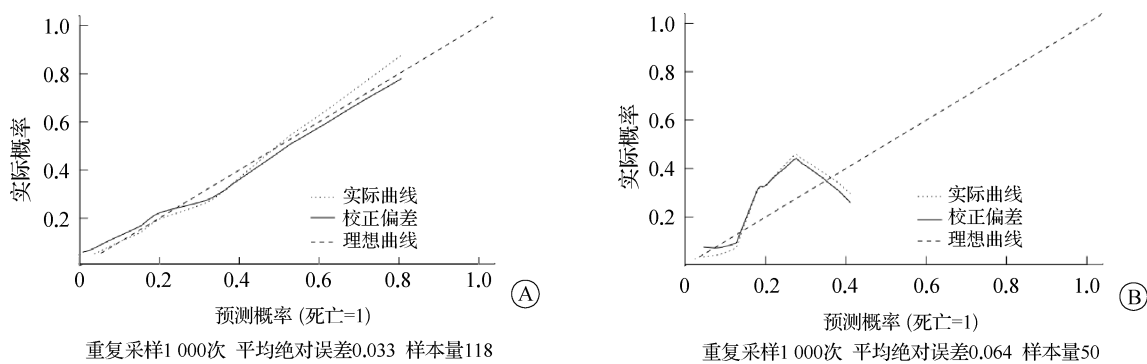


注: A为训练集;B为测试集。

图5 训练集及测试集ROC曲线
Fig. 5 ROC curve of training set and test set

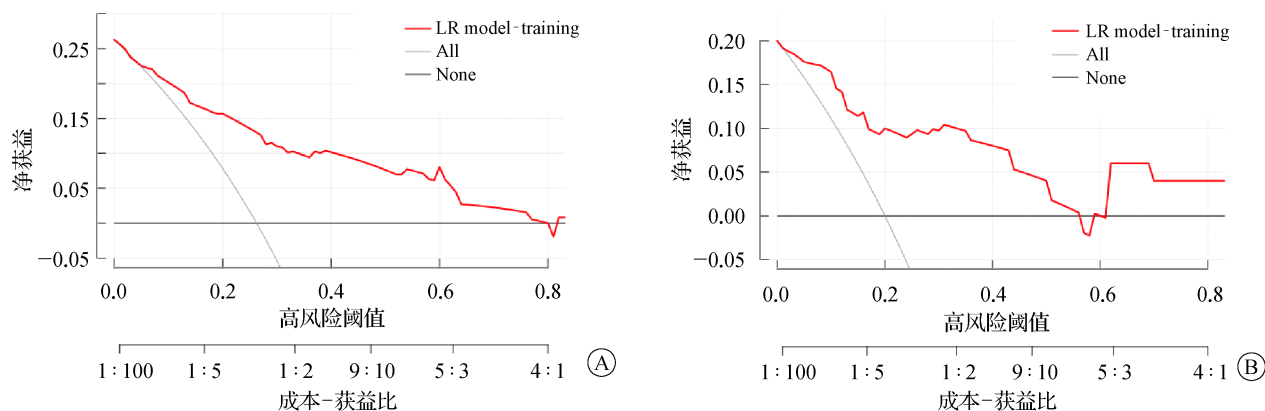
2.4.2 标准校正曲线 绘制训练集和测试集标准校正曲线。如图6所示,曲线均围绕参考线分布,属于拟合度较优的预测模型,有一定的使用价值。Hosmer-Lemeshow(H-L)拟合优度检验结果显示,训练集 χ^2 值为6.770, P 值为0.562;测试集 χ^2 值为3.336, P 值为0.912。

2.4.3 DCA 绘制训练集和测试集的DCA。如图7所示,可见在训练集和测试集中 logistic 回归模型均有明显临床获益,即使用 logistic 回归列线图模型对预后情况进行预测、干预对此类患者有明显的临床获益,减少死亡发生。



注: A 为训练集;B 为测试集。

图6 训练集及测试集标准校正曲线
Fig. 6 Training set and test set standard correction curve



注: A 为训练集;B 为测试集。浅灰色线(All)表示对所有危险因素均进行干预的临床获益情况,黑色线(None)表示对所有因素均不进行干预的临床获益情况,红色线(LR model、LR model_validation)表示仅对列线图中因素进行干预的临床获益情况,其曲线越靠近右上方,表示临床获益越多。

图7 训练集及测试集 DCA
Fig. 7 Training set and test set clinical decision curve

3 讨论

肺炎克雷伯菌是一种人类共生和机会性病原体,在过去几十年中已成为院内感染的主要病原体,可引起伤口、呼吸道、泌尿道和胸腔积液的多重感染^[9-12]。由于对多种抗生素具有耐药性的菌株的出现和传播,肺炎克雷伯菌感染的抗菌治疗变得越来越困难^[12]。预计到2050年全球将有1000万人因多重耐药菌感染而死亡^[13-14]。研究表明,现阶段多重耐药菌相关的死亡人数呈逐年增加趋势,2015年欧洲有33000人死于多重耐药菌感染相关的疾病^[15]。因此,对

MDR-KP 院内感染不良预后的预防就显得尤为重要。

本研究回顾性分析了北京某三级医院近5年MDR-KP 院内感染病例,经过 Lasso 回归分析对原始数据的危险因素进行筛选,将年龄 ≥ 80 岁、抢救史、感染前30d呼吸机使用史、感染前30d输血史、感染前3月手术史、感染前30d胸腔穿刺史、感染部位位于肺部及下呼吸道作为独立危险因素纳入列线图预测模型,构建出的列线图模型更加直观的对各危险因素进行赋值,使用评分的方式计算MDR-KP 患者发生不良预后的概率,更加直观、便捷。模型效能评估发现,其在训练集和验证集中的AUC分别为0.834

(95% CI: 0.753 ~ 0.915)、0.744 (95% CI: 0.590 ~ 0.897),其 AUC 均在0.7 以上,提示其有较好的预测性能。此外,通过绘制训练集和测试集的标准校正曲线并进行 H-L 拟合优度检验(其 P 值均在0.05 以上),发现列线图模型对数据的拟合有统计学意义。绘制 DCA 曲线发现,使用本模型进行预测的临床预后情况明显优于不使用模型,因此提示对此类患者有可观的临床获益,对临床预测有一定的参考价值。

本研究构建了 MDR-KP 院内感染预后情况的列线图预测模型,经过模型预测性能及拟合优度检验,发现其预测性能较好,有一定的临床应用前景。相较于传统的危险因素分析方法,列线图模型更加直观,更便于临床使用。然而,本研究作为一项单中心的回顾性研究,样本量偏小,且训练集与测试集均来自同一总体,未能进行外部验证对模型进行进一步的评估,期待更大样本量、多中心的研究进一步探讨此类列线图模型的构建,为 MDR-KP 院内感染的预后预测提供更多的早期参考指标。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 全国细菌耐药监测网.全国细菌耐药监测网 2014—2019 年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志,2021,20(1): 15-30. China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Antimicrobial resistance of bacteria: surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2014-2019 [J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(1): 15-30.
- [2] Effah CY, Sun TW, Liu SH, et al. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2020, 19(1): 1.
- [3] Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(1): 56-66.
- [4] Zhang LM, Zhang F, Xu FS, et al. Construction and evaluation of a sepsis risk prediction model for urinary tract infection [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 671184.
- [5] Guo Q, Wu MX, Li HW, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for myocardial infarction patients in intensive care units: a retrospective cohort study [J]. BMJ Open, 2020, 10(12): e040291.
- [6] Dong YM, Sun J, Li YX, et al. Development and validation of a nomogram for assessing survival in patients with COVID-19 pneumonia [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(4): 652-660.
- [7] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001,81(5): 314-320. Ministry of Health, the People's Republic of China. Diagnostic criteria for nosocomial infection (proposed) [J]. Natl Med J China, 2001, 81(5): 314-320.
- [8] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[M].3 版.南京: 东南大学出版社,2006:315-317. Medical Secretary, Ministry of Health, the People's Republic of China. National guide to clinical laboratory procedures [M]. 3rd ed. Nanjing: Southeast University Press, 2006: 315-317.
- [9] Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002 [J]. Public Health Rep, 2007, 122(2): 160-166.
- [10] Khairy RMM, Mahmoud MS, Shady RR, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital-acquired infections: concomitant analysis of antimicrobial resistant strains [J]. Int J Clin Pract, 2020, 74(4): e13463.
- [11] Li ML, Wang XL, Wang JH, et al. Infection-prevention and control interventions to reduce colonisation and infection of intensive care unit-acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a 4-year quasi-experimental before-and-after study [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2019, 8: 8.
- [12] Vock I, Tschudin-Sutter S. Persisting intrahospital transmission of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and challenges for infection control [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2019, 40(8): 904-909.
- [13] Lim JM, Singh SR, Duong MC, et al. Impact of national interventions to promote responsible antibiotic use: a systematic review [J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(1): 14-29.
- [14] Thorpe KE, Joski P, Johnston KJ. Antibiotic-resistant infection treatment costs have doubled since 2002, now exceeding \$ 2 Billion annually [J]. Health Aff (Millwood), 2018, 37(4): 662-669.
- [15] Gasser M, Zingg W, Cassini A, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in Switzerland [J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(1): 17-18.

收稿日期: 2022-10-26 修回日期: 2023-02-13 编辑: 王宇