

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.021

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.021

系统性红斑狼疮患者产超广谱 β 内酰胺酶大肠埃希菌感染的流行病学趋势及风险预测模型建立

祝燕萍, 林海, 李敏

(上海交通大学医学院附属仁济医院检验科, 上海 200001)

[摘要] 目的: 探讨系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者产超广谱 β 内酰胺酶(extended spectrum β -lactamase, ESBL)大肠埃希菌感染的流行病学趋势及风险因素, 并建立可靠的预测模型。方法: 纳入2012年1月至2017年12月收治的感染大肠埃希菌的SLE患者。分析其感染的流行病学趋势及抗菌药物敏感性变化, 同时根据多变量分析明确患者感染的高危因素并建立风险预测模型。结果: 研究期间自SLE患者中分离出大肠埃希菌384株, 其中产ESBL为212株(55.2%), 菌株主要分离自泌尿系统标本(44.3%)。碳青霉烯类抗菌药物及阿米卡星对于产ESBL大肠埃希菌具有良好的抗菌活性(敏感性>80%)。经多变量分析提示11项ESBL大肠埃希菌感染风险因素, 包括每日泼尼松剂量大于30 mg(OR=5.48; 95%CI 3.12~13.72)、低补体3水平(OR=2.17; 95%CI 1.62~6.71)、医院获得性感染(OR=4.12; 95%CI 1.98~8.85)及ICU住院治疗(OR=4.16; 95%CI 2.08~11.92)等。基于11项风险因素建立的预测模型准确性为85%, 受试者工作曲线下面积为0.831(95%CI 0.755~0.892)。结论: SLE患者产ESBL大肠埃希菌感染率逐年增加, 且伴有高度耐药; 建立的风险预测模型准确性高, 可以应用于临床高危SLE患者的筛查。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 感染; 超广谱 β 内酰胺酶; 预测模型; 大肠埃希菌

Infections caused by extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* in systemic lupus erythematosus patients: Prevalence and predictive model

ZHU Yanping, LIN Hai, LI Min

(Department of Laboratory Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200001, China)

Abstract **Objective:** To investigate the prevalence and risk factors of infections caused by extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* (*E. coli*) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients and develop a predictive model. **Methods:** Three hundred and eighty-four consecutive SLE patients with *E. coli* infection

收稿日期 (Date of reception): 2018-07-23

通信作者 (Corresponding author): 李敏, Email: ruth_limmin@126.com

基金项目 (Foundation item): 上海市卫生和计划生育委员会科研课题 (201840006)。This work was supported by the Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, China (201840006).

were enrolled in this retrospective case control study from January 2012 to December 2017. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern were analyzed. Multivariate analysis was performed by binary logistic regression model to determine the risk factors and the predictive model was developed based on it. **Results:** Of the total 384 isolates of *E. coli* tested, 212 (55.2%) produced ESBL. The majority of these isolates were from urine (44.3%). Carbapenems and amikacin had good activity against ESBL producing *E. coli* (>80%). Eleven variables were identified as independent risk factors for ESBL producing *E. coli* infection including daily prednisone dose >30 mg (OR=5.48; 95%CI 3.12–13.72), low C3 levels (OR=2.17; 95%CI 1.62–6.71), nosocomial acquired infection (OR=4.12; 95%CI 1.98–8.85), etc. The model developed to predict ESBL producing *E. coli* infection was effective, with the area under the receiver operating characteristic curves of 0.831 (95%CI 0.755–0.892). **Conclusion:** The prevalence of ESBL producing *E. coli* is increasing with high antibiotics resistance in patients with SLE. The model reveals excellent predictive performance and exhibits a good discrimination.

Keywords systemic lupus erythematosus; infection; extended spectrum β -lactamase; predictive model; *Escherichia coli*

感染性疾病是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者主要的并发症及死亡原因之一。据统计,在SLE确诊后的5年,约30%患者可能继发感染性疾病,且病死率高达40%^[1]。为控制SLE疾病活动需要使用免疫抑制药及激素治疗,使得宿主自身抗菌能力进一步下降,若导致感染的病原菌为多重耐药,如产超广谱 β 内酰胺酶(extended spectrum β -lactamase, ESBL)大肠埃希菌,则病死率甚至可高达50%^[2]。

虽然新型抗菌药物研发及病原学分子检测技术不断发展,但在过去20年SLE患者继发感染性疾病后的病死率并未呈现明显下降趋势^[3]。尤其是作为多重耐药菌的产ESBL肠杆菌科细菌感染,其诊治过程仍存在较多难点。因此,对于此类疾病建立准确的临床预测模型有利于准确识别及做好针对性预防及治疗工作,进而改善预后。据此,本研究团队力争在既往大数据分析的基础上,了解SLE患者产ESBL大肠埃希菌感染的流行病学趋势,分析其感染的高危因素,进而建立准确的诊断预测模型,为临床上对于此类患者的准确筛选提供帮助。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究以2012年1月1日至2017年12月31日上海交通大学医学院附属仁济医院风湿免疫科(住院床位90张,包括16张ICU床位)收治的大肠埃希菌感染的SLE患者为研究对象。纳入标准:患者符合美国风湿病学会的诊断标准^[4],确诊为SLE;年龄>18岁。排除标准:患者在住院期间继发产大肠埃希菌以外的其他病原菌导致的多重感染。

感染类型分为肺部感染、皮肤软组织感染、血流感染及泌尿系统感染,各感染诊断标准均参照欧洲感染及微生物学会制定的指南^[5]。医院获得性感染定义为患者入院时未处于疾病潜伏期,且在入院48 h后发生的感染^[6]。本研究将社区获得性感染及医院获得性感染均包含在内,且将患者分为产ESBL大肠埃希菌感染组及非产ESBL大肠埃希菌感染组。

1.2 方法

1.2.1 研究对象数据采集

经住院患者电子病历信息库系统提取研究期间发生大肠埃希菌感染的SLE患者信息。包括患者性别、年龄、感染类型、每日激素用量、是否使用免疫抑制药、既往抗菌药物暴露史、导管植入史及是否存在ICU住院史等。根据医院检验科生化分析系统提取与SLE相关的检测指标:补体C3水平(低补体C3水平定义为检测浓度<0.80 g/L),抗ds-DNA水平(阳性定义为结合率>20%)。

1.2.2 菌种鉴定及ESBL检测

大肠埃希菌均由梅里埃VITEK 2 Compact全自动药敏分析及细菌鉴定系统完成。药敏结果(敏感、中介及耐药)按照2017年美国临床和实验室标准协会制定的折点标准进行判读(CLSI, M100-S27)。ESBL确认试验为使用头孢他啶克拉维酸(30 μ g, 10 μ g)及头孢他啶纸片(30 μ g),以及头孢噻肟克拉维酸(30 μ g, 10 μ g)与头孢噻肟纸片(30 μ g)。分别测量2种纸片联合克拉维酸及单独药物的抑菌环直径。联合克拉维酸和不联合克拉维酸的抑菌环直径相差 ≥ 5 mm可确认为产ESBL菌株^[7]。

使用大肠埃希菌ATCC25922作为质控菌株, 且以纳入患者分离出的第一株大肠埃希菌作为研究对象。

1.3 统计学处理

使用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。所有分类资料以频率及百分比表示, 分类变量指标可比性分析采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组之间的可比性分析采用独立样本的t检验。非正态分布的计量资料以四分位数间距表示, 采用Mann-Whitney U检验。采用多元logistic回归行相关危险度分析并计算95%CI。通过独立风险因素进行预测模型建立, 并通过Medical Calculator 15.0绘制受试者工作特征(receiver operation characteristic, ROC)曲线, 通过计算曲线下面积(area under the curve, AUC)评估准确性。所有检验为双侧检验, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 产ESBL大肠埃希菌的流行病学趋势及药敏结果分析

6年研究期间共纳入大肠埃希菌感染的SLE患者384名, 经菌株检测212(55.2%)例为产ESBL菌株, 其检出率由2012年的47.8%上升至2017年的66.7%, 呈不断上升趋势。212例产ESBL大肠埃希菌来源为: 94例分离自中段尿标本、42例分离自痰标本、24例分离自血标本及52例分离自其他标本(表1)。

经药敏结果分析: 384株大肠埃希菌中, 80%菌株对于碳青霉烯类抗菌药物敏感, 氨基糖苷类中的阿米卡星(89.6%)及酶抑制剂复合制剂中的哌拉西林他唑巴坦(82.1%)也呈现出较好的敏感性(表2)。

2.2 纳入对象的临床特征比较

根据大肠埃希菌中ESBL的检出情况, 将384例患者分为产ESBL组及非产ESBL组。由于SLE好

发于女性患者, 且激素水平与其发病存在高度相关性^[8], 因此, 本研究纳入的患者女性比例高达96.1%。产ESBL组平均年龄为49.52岁, 非产ESBL组年龄平均47.91岁。入住ICU患者大肠埃希菌感染后ESBL检出率显著高于普通病房患者(16.5% vs 6.4%, $P=0.002$)。在产ESBL组中, 既往1年存在肠杆菌科细菌感染或定植史、医院获得性感染及存在导管植入史患者所占比例显著高于非产ESBL组($P<0.05$)。产ESBL组患者住院期间的全因病死亡率是非产ESBL组患者的两倍以上(12.7% vs 5.2%, $P=0.012$, 表3)。

分析SLE疾病情况发现: 产ESBL大肠埃希菌感染组患者SLEDAI评分及发生感染时每日服用的激素(醋酸泼尼松)量明显高于非产ESBL组($P<0.001$)。低补体C3水平患者比例在两组中的所占比例差异亦有统计学意义(76.9% vs 52.9%, $P<0.001$)。SLE病程及淋巴细胞总量情况于两组之间的差异无统计学意义($P>0.05$, 表4)。

发生感染性疾病前30 d SLE患者抗菌药物暴露史见表5。产ESBL大肠埃希菌感染患者氨基糖苷类、氟喹诺酮类及三代头孢菌素类抗菌药物暴露史明显高于非产ESBL组患者($P<0.05$)。

2.3 产ESBL大肠埃希菌感染高危因素分析

对于纳入的384名患者行高危因素分析, 所有变量经多因素回归分析检测, 结果提示13项因素与之相关。经进一步校正分析, 系统性红斑狼疮疾病活动度评分表(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI)评分 >15 (OR=4.05; 95%CI 2.18~9.36)、发生感染时泼尼松每日总剂量 >30 mg(OR=5.48; 95%CI 3.12~13.72)、低补体C3水平(OR=2.17; 95%CI 1.62~6.71)及医院获得性感染(OR=4.12; 95%CI 1.98~8.85)等11项指标是发生产ESBL大肠埃希菌感染的独立风险因素($P<0.05$)。前30 d氟喹诺酮类抗菌药物暴露史及SLE活动累及血液系统为非独立风险因素(表6)。

表1 两组大肠埃希菌的标本分布情况

Table 1 Sample distribution of the two groups

| 组别 | n | 标本分类/[例(%)] | | | | | | |
|---------|-----|-------------|----------|----------|-----------|----------|---------|-----------|
| | | 痰 | 经插管吸引物 | 支气管肺泡灌洗液 | 中段尿 | 伤口分泌物 | 脓液 | 血液 |
| 产ESBL组 | 212 | 42 (19.8) | 14 (6.6) | 20 (9.4) | 94 (44.3) | 10 (4.7) | 4 (3.8) | 24 (11.3) |
| 非产ESBL组 | 172 | 34 (19.8) | 6 (3.5) | 14 (8.1) | 80 (46.5) | 10 (5.8) | 4 (2.3) | 24 (14.0) |
| P | | 0.994 | 0.522 | 0.754 | 0.038 | 0.989 | 0.876 | 0.583 |

表2 两组药敏结果分析

Table 2 Analysis of drug susceptibility results in the two groups

| 组别 | n | 抗菌药物/[例(%)] | | | | | | |
|---------|-----|-------------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|------------|
| | | 氨苄西林 | 哌拉西林 | 氨苄西林舒巴坦 | 哌拉西林他唑巴坦 | 环丙沙星 | 左氧氟沙星 | 头孢呋辛 |
| 产ESBL组 | 212 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 26 (12.3) | 174 (82.1) | 20 (9.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 非产ESBL组 | 172 | 46 (27.8) | 54 (31.4) | 94 (54.7) | 172 (100.0) | 90 (52.3) | 70 (40.7) | 114 (66.3) |
| P | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

| 组别 | n | 抗菌药物/[例(%)] | | | | | | | | | |
|---------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------|
| | | 头孢他啶 | 头孢噻肟 | 氨曲南 | 阿米卡星 | 庆大霉素 | 磷霉素 | 复方新诺明 | 厄他培南 | 美罗培南 | 亚胺培南 |
| 产ESBL组 | 56 (26.4) | 80 (37.7) | 88 (41.5) | 190 (89.6) | 100 (47.2) | 138 (65.1) | 58 (27.4) | 172 (81.1) | 206 (97.2) | 206 (97.2) | |
| 非产ESBL组 | 172 (100.0) | 146 (84.9) | 172 (100.0) | 164 (95.3) | 114 (66.3) | 172 (100.0) | 82 (47.7) | 172 (100.0) | 172 (100.0) | 172 (100.0) | |
| P | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.23 | 0.008 | <0.001 | 0.004 | <0.001 | 0.254 | 0.254 |

表3 两组大肠埃希菌感染的SLE患者临床特征比较

Table 3 Comparison of clinical characteristics between the two groups

| 组别 | n | 年龄/岁 | 性别(女)/[例(%)] | 住院期间收治于ICU/[例(%)] | 住院时间/d | 入院前90 d内存在住院史/[例(%)] | 既往1年存在肠杆菌科细菌感染或定植史/[例(%)] |
|---------|-----|--------------|--------------|-------------------|------------|----------------------|---------------------------|
| 产ESBL组 | 212 | 49.52 ± 8.21 | 206 (97.2) | 35 (16.5) | 11.3 ± 4.2 | 40 (18.9) | 37 (17.5) |
| 非产ESBL组 | 172 | 47.91 ± 9.83 | 163 (94.8) | 11 (6.4) | 10.5 ± 5.6 | 33 (19.2) | 6 (3.5) |
| P | | 0.098 | 0.227 | 0.002 | 0.111 | 0.937 | <0.001 |

| 组别 | 机械通气≥48 h/[例(%)] | 深静脉置管≥48 h/[例(%)] | 留置导尿管≥48 h/[例(%)] | 养老院住院史/[例(%)] | 医院获得性感染/[例(%)] | 病死率/% |
|---------|------------------|-------------------|-------------------|---------------|----------------|-------|
| 产ESBL组 | 19 (8.9) | 29 (13.7) | 27 (12.7) | 33 (15.7) | 41 (19.3) | 12.7 |
| 非产ESBL组 | 6 (3.5) | 18 (10.5) | 8 (4.7) | 11 (6.4) | 18 (10.5) | 5.2 |
| P | 0.031 | 0.339 | 0.006 | 0.005 | 0.026 | 0.012 |

表4 两组患者SLE疾病情况比较

Table 4 Comparison of SLE status between the two groups

| 组别 | n | 发生感染时SLE的疾病活动情况/[例(%)] | | | SLE患病时间/月 | 免疫抑制剂使用/[例(%)] |
|---------|-----|------------------------|-----------|----------|-------------|----------------|
| | | 狼疮性肾炎 | 血液系统活动 | 中枢神经系统活动 | | |
| 产ESBL组 | 212 | 42 (19.8) | 24 (11.3) | 7 (3.3) | 42.5 ± 11.3 | 45 (21.2) |
| 非产ESBL组 | 172 | 32 (18.6) | 9 (5.2) | 3 (1.7) | 40.2 ± 14.7 | 23 (13.4) |
| P | | 0.766 | 0.034 | 0.341 | 0.084 | 0.045 |

| 组别 | 发生感染时每日泼尼松剂量/mg | Anti-dsDNA阳性/[例(%)] | 低补体C3水平/[例(%)] | 淋巴细胞减少症(<1 000/mL)/[例(%)] | SLEDAI评分 |
|---------|-----------------|---------------------|----------------|---------------------------|------------|
| 产ESBL组 | 28.4 ± 7.3 | 146 (68.9) | 163 (76.9) | 74 (34.9) | 11.4 ± 5.3 |
| 非产ESBL组 | 10.6 ± 3.2 | 112 (65.1) | 91 (52.9) | 49 (28.5) | 5.2 ± 2.1 |
| P | <0.001 | 0.436 | <0.001 | 0.181 | <0.001 |

表5 SLE患者发生大肠埃希菌感染前30 d抗菌药物暴露情况比较

Table 5 Antibiotics prescription within 30 d before the patients infected by *E. coli*

| 组别 | n | 抗菌药物/[例(%)] | | | | | | | | | |
|---------|-----|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|---------------|
| | | 氨基糖苷类 | 碳青霉烯类 | 复方新诺明 | 青霉素类 | 氟喹诺酮类 | 第一代头孢菌素类 | 第二代头孢菌素类 | 第三代头孢菌素类 | 第四代头孢菌素类 | β内酰胺类酶抑制剂复合制剂 |
| 产ESBL组 | 212 | 81 (38.2) | 60 (28.3) | 16 (7.5) | 28 (13.2) | 67 (31.6) | 7 (3.3) | 11 (5.2) | 55 (25.9) | 26 (12.3) | 37 (17.5) |
| 非产ESBL组 | 172 | 27 (15.7) | 38 (22.1) | 21 (12.2) | 19 (11.0) | 38 (22.1) | 4 (2.3) | 7 (4.1) | 18 (10.5) | 17 (9.9) | 39 (22.6) |
| P | | <0.001 | 0.165 | 0.124 | 0.521 | 0.038 | 0.568 | 0.606 | <0.001 | 0.462 | 0.202 |

表6 多元回归分析产ESBL大肠埃希菌感染的高危风险因素

Table 6 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for ESBL producing *E. coli*

| 变量 | Adjusted OR | 95%CI | P |
|------------------------------------|-------------|------------|--------|
| 住院期间收治于ICU | 4.16 | 2.08~11.92 | <0.001 |
| 既往1年存在肠杆菌科细菌感染或定植史 | 8.15 | 5.12~21.71 | <0.001 |
| 机械通气≥48 h | 2.19 | 1.12~5.93 | 0.032 |
| 留置导尿管≥48 h | 2.98 | 2.01~9.84 | 0.003 |
| 养老院住院史 | 1.89 | 1.03~4.03 | 0.037 |
| 医院获得性感染 | 4.12 | 1.98~8.85 | <0.001 |
| SLE累及血液系统 | 1.71 | 1.19~4.03 | 0.085 |
| 发生感染时每日泼尼松剂量/(mg·d ⁻¹) | | | |
| 0 | 0.87 | 0.19~1.58 | 0.682 |
| <7.5 | 2.01 | 0.82~3.91 | 0.428 |
| 7.5~30 | 2.98 | 0.67~7.94 | 0.253 |
| >30 | 5.48 | 3.12~13.72 | 0.017 |
| SLEDAI评分 | | | |
| 0~4 | 0.69 | 0.47~0.87 | 0.098 |
| 5~9 | 1.07 | 0.81~2.83 | 0.064 |
| 10~14 | 2.84 | 1.07~5.62 | 0.061 |
| >15 | 4.05 | 2.18~9.36 | 0.028 |
| 低补体C3水平 | 2.17 | 1.62~6.71 | 0.016 |
| 发生感染前30 d抗菌药物暴露史 | | | |
| 氨基糖苷类 | 3.19 | 1.37~7.03 | 0.023 |
| 氟喹诺酮类 | 2.26 | 0.98~5.02 | 0.607 |
| 第三代头孢菌素类 | 5.28 | 2.06~13.93 | <0.001 |

2.4 产ESBL大肠埃希菌感染的风险建模

以经校正后多元回归得出的11项独立风险因素为基础, 建立风险预测模型。两组患者累积风险因素的分布见表7。产ESBL组患者均存在风险因素累积, 且主要集中于5~9项, 非产ESBL组无患者

风险因素累积大于10项, 主要集中于2~4项。经绘制ROC, 计算AUC为0.831 (95%CI 0.755~0.892, $P<0.001$; 图1)。不同风险因子累积量对于预测的效度列于表8, 最佳截断点为≥5项风险因素, 其对应准确性为85%。

表7 大肠埃希菌感染患者累积风险因素分布

Table 7 Distribution of cumulative risk factors for *E. coli* infected patients

| 组别 | n | 风险因子数量/[例(%)] | | | | | | | | | | | | 总计 |
|---------|-----|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | |
| 产ESBL组 | 212 | 0 (0.0) | 3 (12.5) | 7 (16.3) | 12 (23.1) | 17 (45.9) | 23 (65.7) | 41 (83.7) | 49 (80.3) | 29 (90.6) | 21 (91.3) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 212 (55.2) |
| 非产ESBL组 | 172 | 18 (100.0) | 21 (87.5) | 36 (83.7) | 40 (76.9) | 20 (54.1) | 12 (34.3) | 8 (16.3) | 12 (19.7) | 3 (9.4) | 2 (8.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 172 (44.8) |
| 合计 | | 18 | 24 | 43 | 52 | 37 | 35 | 49 | 61 | 32 | 23 | 7 | 3 | 384 |

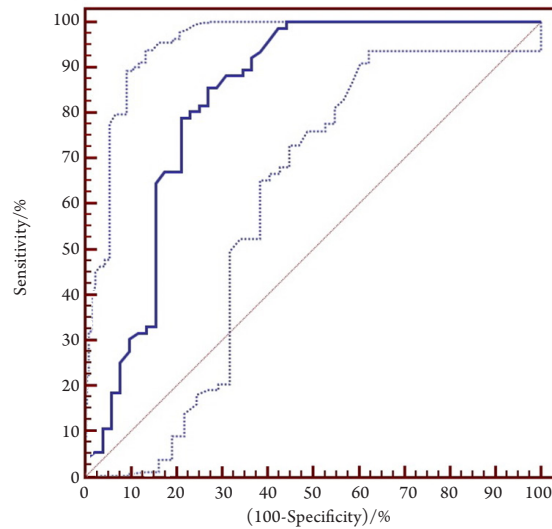


图1 产ESBL大肠埃希菌感染预测模型的受试者工作曲线

Figure 1 Receiver-operating characteristic curves for the model in predicting extended-spectrum β -lactamase producing *E. coli* infection

表8 不同截断点对于预测产ESBL大肠埃希菌感染的准确性判断

Table 8 Performance of the models for predicting ESBL producing *E. coli* at different cutoff values

| 累积风险因素 | 真阳性 | 假阳性 | 真阴性 | 假阴性 | 敏感性 | 特异性 | 阳性预测值 | 阴性预测值 | 准确性 |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-------|-----|
| ≥ 1 | 212 | 154 | 18 | 0 | 100 | 11 | 58 | 100 | 60 |
| ≥ 2 | 209 | 133 | 39 | 3 | 99 | 23 | 61 | 93 | 65 |
| ≥ 3 | 202 | 97 | 75 | 10 | 95 | 44 | 68 | 86 | 72 |
| ≥ 4 | 190 | 57 | 115 | 22 | 90 | 67 | 77 | 84 | 79 |
| ≥ 5 | 173 | 37 | 153 | 39 | 82 | 79 | 82 | 78 | 85 |
| ≥ 6 | 150 | 25 | 147 | 62 | 71 | 86 | 86 | 70 | 77 |
| ≥ 7 | 109 | 17 | 155 | 103 | 51 | 90 | 87 | 60 | 69 |
| ≥ 8 | 60 | 5 | 167 | 162 | 27 | 97 | 92 | 51 | 59 |
| ≥ 9 | 31 | 2 | 170 | 181 | 15 | 99 | 94 | 48 | 52 |
| ≥ 10 | 10 | 0 | 172 | 202 | 5 | 100 | 100 | 46 | 47 |
| ≥ 11 | 3 | 0 | 172 | 209 | 2 | 100 | 100 | 45 | 46 |

3 讨论

产ESBL大肠埃希菌的流行病学趋势因国家、地区、医疗机构及宿主基础疾病情况的差异而不同。虽然已经有部分研究^[9-10]分析了收治于ICU患者的肠杆菌科感染,但针对于免疫受损宿主,如SLE患者的相关研究尚未完善。本研究分析6年数据,发现在SLE患者中产ESBL大肠埃希菌检出率逐年升高,由2012年的47.8%上升至2017年的66.7%,且明显高于2017年本院其他科室ESBL的检出率[ICU(36.2%)、血液科(41.3%)、消化内科(35.9%)]。由于治疗多重耐药细菌可供选择的抗菌药物有限,且治愈率不佳,伴有不良的远期预后,此增高趋势需引起高度重视,规范抗菌药物合理应用及医院感染管理工作的改善需进一步加强。

6年的大肠埃希菌抗菌药物敏感性分析提示产ESBL菌株抗菌药物选择性进一步狭窄,仅碳青霉烯类及氨基糖苷类中的阿米卡星存在较高的敏感性,哌拉西林他唑巴坦(敏感性82.1%)及磷霉素(敏感性65.1%)可以作为治疗备选药物。2016年世界卫生组织^[11]已经提出:针对如产ESBL肠杆菌、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌等多重耐药菌的检出率不断上升,需要加速新型抗菌药物的研发。但加强抗菌药物合理应用的管理仍然是减低多重耐药菌增长趋势的基石。

本研究表明:ICU住院的SLE患者,产ESBL大肠埃希菌检出率明显高于普通病房患者,且此结果与既往研究^[12]相符。由于入住ICU患者病情危重、部分存在短时间内多种抗菌药物暴露史,且合并基础疾病治疗需要,往往需要使用激素及免疫抑制药,对于此类高危患者,做好医院感染防控工作的难度远大于普通病房。因此,ICU往往作为医院感染防控的重点科室,并被认为是产生多重耐药菌的源头^[13]。

侵袭性操作如气管插管或导尿管置管等使患者皮肤黏膜屏障的完整性受损,使患者与产ESBL大肠埃希菌感染的患者接触或与环境中被此类细菌污染的物体接触后获得感染的机会大大增加^[14]。本研究发现:气管插管有创机械通气及留置导尿管均为发生产ESBL大肠埃希菌感染的高危风险因素。因此,对于重症SLE患者,有必要做好每日导管使用的评估,尽早拔除不必要的留置导管,以降低医院获得性感染的机会。

SLE患者免疫功能低下,其继发感染性疾病

后,往往炎症反应更强,且病情危重。因此,对于此类患者往往需要经验性给予足量的抗菌药物,以便覆盖可能的病原菌。然而,近年来的流行病学研究^[11]表明:不加限制的抗菌药物使用是加速耐药菌产生的元凶之一。近些年自SLE合并感染性疾病患者中分离出的产ESBL大肠埃希菌呈不断上升趋势,许多研究^[15-19]曾试图通过病例对照研究明确既往抗菌药物使用与产ESBL菌株感染之间的关系,但由于纳入研究的患者基础疾病不同、样本量的差异及对照组选择上的差异,造成研究结果并不相同。本研究针对于SLE患者,且样本量充足,经过多因素回归分析提示:30 d前存在氨基糖苷类药物及碳青霉烯类药物暴露史均为继发产ESBL大肠埃希菌感染的高危风险因素之一。

SLE疾病活动及治疗方案也是导致细菌耐药的风险因素。在SLE治疗过程中,激素的使用剂量(每日剂量及累积剂量)均被视为导致病原菌多重耐药的风险因素之一^[20]。本研究提示:每日泼尼松剂量 >30 mg是发生产ESBL病原菌感染的高危因素。免疫抑制药如环磷酰胺等可以同时干扰宿主的细胞免疫及体液免疫^[21],有可能作为导致细菌多重耐药的风险因素,但本研究并没有获得具有统计学意义的结果,需要今后对不同免疫抑制药之间进一步的亚组分析来明确。此外,SLE疾病活动导致SLEDAI评分增高及宿主补体水平消耗或缺失^[22]。SLEDAI评分 >15 表明SLE处于严重的活动阶段,此时需要较大剂量的激素使用甚至冲击以控制疾病的活动程度,本研究证明其也是发生产ESBL大肠埃希菌感染的高危因素之一。

本研究共得出11项SLE患者发生产ESBL大肠埃希菌感染的独立风险因素,其中有些也适用于普通患者群体,如治疗期间ICU住院史、既往1年肠杆菌科细菌感染或定植史及医院获得性感染等。也有一些风险因素针对于SLE疾病及治疗自身,这些风险因素不但增加了SLE患者感染的风险,也加速了细菌多重耐药(如产ESBL)的机会。基于此11项风险因素建立的预测模型经ROC验证,具有较高的准确性。若以 ≥ 5 项累积风险因素作为折点,则AUC为0.831,准确性高达85%。本研究高危因素11项中存在3项SLE患者的特定因素,包括SLEDAI评分 >15 、发生感染时每日泼尼松剂量 >30 mg以及补体C3降低等,可能限制了此模型在其他患者中的应用价值,需进一步加深基于其他8项通用危险因素结合不同病种高危患者特

定风险因素的预测模型建立研究, 以降低整体人群的感染风险, 提高治愈率。随着SLE合并感染的患者中产ESBL大肠埃希菌分离率不断上升, 迫切需要建立一个快速准确的模型, 以早期识别此类高危患者, 同时提高经验性抗菌药物使用的准确性, 从而改善预后。本研究通过对于SLE继发大肠埃希菌感染患者的大样本数据分析而建立的风险预测模型已被证实准确性高, 可以早期准确筛查高危患者, 指导抗菌药物合理及靶向性应用, 减少耐药菌发生及传播, 值得临床应用与推广。

参考文献

- Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies[J]. *Lupus*, 2013, 22(12): 1286-1294.
- Ozgunes I, Erben N, Kiremitci A, et al. The prevalence of extended-spectrum beta lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in clinical isolates and risk factors[J]. *Saudi Med J*, 2006, 27(5): 608-612.
- Ray S, Anand D, Purwar S, et al. Association of high mortality with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive cultures in community acquired infections[J]. *J Crit Care*, 2017, 44: 255-260.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1982, 25(11): 1271-1277.
- Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(Suppl 1): 1-55.
- Ocampo W, Geransar R, Clayden N, et al. Environmental scan of infection prevention and control practices for containment of hospital-acquired infectious disease outbreaks in acute care hospital settings across Canada[J]. *Am J Infect Control*, 2017, 45(10): 1116-1126.
- Akinci E, Vahaboglu H. Minor extended-spectrum beta-lactamases[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8(11): 1251-1258.
- Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(22): 2110-2121.
- Nakamura K, Kaneko M, Abe Y, et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* transmitted through breast milk sharing in a neonatal intensive care unit[J]. *J Hosp Infect*, 2016, 92(1): 42-46.
- Szel B, Reiger Z, Urban E, et al. Successful elimination of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing nosocomial bacteria at a neonatal intensive care unit[J]. *World J Pediatr*, 2017, 13(3): 210-216.
- Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): 318-327.
- Li DX, Sick-Samuels AC, Suwantarat N, et al. Risk Factors for Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Carriage Upon Pediatric Intensive Care Unit Admission[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2018, 39(1): 116-118.
- Alves M, Lemire A, Decre D, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in the intensive care unit: acquisition does not mean cross-transmission[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 147.
- Boyer A, Couallier V, Clouzeau B, et al. Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae nosocomial acquisition in an intensive care unit: A time series regression analysis[J]. *Am J Infect Control*, 2015, 43(12): 1296-1301.
- Johnson SW, Anderson DJ, May DB, et al. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae on hospital admission[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013, 34(4): 385-392.
- Martinez JA, Aguilar J, Almela M, et al. Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteraemia[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(5): 1082-1085.
- Wener KM, Schechner V, Gold HS, et al. Treatment with fluoroquinolones or with beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella* species in hospitalized patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(5): 2010-2016.
- 施善芬, 黎良达, 单爱琴, 等. 系统性红斑狼疮患者医院感染危险因素分析及干预对策[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(3): 583-585.
- SHI Shanfen, LI Liangda, SHAN Aiqin, et al. Analysis of clinical risk factors and intervention countermeasures of nosocomial infections in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2017, 27(3): 583-585.
- 秦岭, 邱志锋, 谢静, 等. 系统性红斑狼疮合并机会性感染的疾病谱及其外周血淋巴细胞亚群特点分析[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(1): 32-36.
- QIN Ling, QIU Zhifeng, XIE Jing, et al. Opportunistic infection in systemic lupus erythematosus patients: the disease spectrum and the characteristics of peripheral lymphocyte subsets[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2018, 57(1): 32-36.
- Lin CH, Hung PH, Hu HY, et al. Infection-related hospitalization and risk of end-stage renal disease in patients with systemic lupus

- erythematosus: a nationwide population-based study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(10): 1683-1690.
21. Tipton CM, Hom JR, Fucile CF, et al. Understanding B-cell activation and autoantibody repertoire selection in systemic lupus erythematosus: A B-cell immunomics approach[J]. *Immunol Rev*, 2018, 284(1): 120-131.
22. Touma Z, Gladman DD, Ibañez D, et al. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 Responder Index-50 enhances the ability of SLE Responder Index to identify responders in clinical trials[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(11): 2395-2399.

本文引用: 祝燕萍, 林海, 李敏. 系统性红斑狼疮患者产超广谱β内酰胺酶大肠埃希菌感染的流行病学趋势及风险预测模型建立[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(10): 2183-2191. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.021

Cite this article as: ZHU Yanping, LIN Hai, LI Min. Infections caused by extended spectrum β-lactamase producing *Escherichia coli* in systemic lupus erythematosus patients: Prevalence and predictive model[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(10): 2183-2191. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.021