

神经外科患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌肺部感染的影响因素与经济负担分析

苏丹¹, 周冉¹, 沈爱宗^{1*}

(1. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)药剂科, 安徽 合肥 230001)

[作者简介]苏丹(1982-), 女, 汉族, 硕士, 副主任药师, 主要从事抗感染临床药学研究。E-mail: sudan422@126.com

[通讯作者]沈爱宗(1969-), 男, 汉族, 硕士, 主任药师, 主要从事医院药学与药事管理。E-mail: 1649441800@qq.com

[摘要]目的 探讨和分析某三甲医院神经外科患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者的临床特点及其经济负担, 以便制定有效方案进行感染的预防干预且减轻患者的经济负担。

方法 选取2018年1月—2019年10月以来某三甲医院收治的神经外科患者为研究对象, 比较分析耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者的基本情况及住院费用与住院天数。 **结果**

神经外科耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者多为中老年男性(平均年龄 58.83 ± 13.98 , 男性占68.30%), 格拉斯哥昏迷指数(感染组 7.07 ± 3.11 、非感染组 9.46 ± 3.61 , $P=0.002$)

普遍较低。在治疗过程中进行气管切开(感染组39、非感染组8, $P<0.001$)、机械通气(感染组32、非感染组12, $P<0.001$)操作的例数增多。感染组患者住院总费用

136247.45(79243.86,185037.09)元, 非感染组患者费用47979.24(20528.15, 73469.33)元, 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌肺部感染经济负担为88268.21(25679.52,130001.45)元, 耐

碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染延长了神经外科患者的住院时间22.37(3.50,34.00)天。 **结论** 神经外科耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者较非感染者格拉斯哥昏迷指数(GCS)较

低, 住院天数延长, 经济负担加重, 治疗过程中采用气管切开、机械通气等侵袭性操作增加了感染几率。

[关键词]: 神经外科; 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌; 肺部感染; 影响因素; 经济负担

Influencing factors and economic burden of carbapenem resistant klebsiella pneumoniae pulmonary infection in neurosurgical patients

SU Dan¹, LU Huai-wei², ZENG Qing-ya³, SHEN Ai-zong^{1*}

(1.Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China; 2.Dept. of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China; 3. College of Pharmacy, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China)

[Abstract] Objective To explore and analyze the clinical characteristics and economic burden of carbapenem resistant klebsiella pneumoniae infection in neurosurgical patients of a third grade hospital, so as to develop effective programs for infection prevention and intervention and reduce the economic burden of patients. **Methods** Neurosurgical patients admitted to a third grade hospital for neurosurgery from January 2018 to October 2019 were selected as the research objects, and the basic information of pulmonary infection of klebsiella pneumoniae resistant to carbapenems and the hospitalization expenses and length of stay in the two groups were compared through the analysis of the matched neurosurgical patients. **Results** Patients with carbapenem resistant klebsiella pneumoniae infection in neurosurgery were mostly middle-aged and elderly males (mean age 58.83 ± 13.98 , with males accounting for 68.30%). The Glasgow coma scale (7.07 ± 3.11 in the infected group and 9.46 ± 3.61 in the non-infected group, $P = 0.002$) was generally lower. Tracheotomy (infected group 39, non-infected group 8, $P < 0.001$) and mechanical ventilation (infected group 32, non-infected group 12, $P < 0.001$) increased the number of cases during the treatment. The total hospitalization expenses of patients in the infection group were RMB 136247.45 (79243.86, 185037.09), RMB 47979.24 (20528.15, 73469.33) in the non-infection group, and RMB 88268.21 (25679.52, 130001.45) in the economic burden of carbapenem resistant klebsiella pneumoniae pulmonary infection. Carbapenem - resistant klebsiella pneumoniae pulmonary infection prolonged the hospital stay of neurosurgical patients by 22.37 (3.50, 34.00) days. **Conclusion** Patients with carbapenem resistant klebsiella pneumoniae infection in neurosurgery had lower Glasgow coma scale than non-infected patients, longer hospitalization days, and increased economic burden. Invasive operations such as tracheotomy and mechanical ventilation during treatment increased the risk of infection.

Key words: neurosurgery; carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae; pulmonary infection; influencing factors; economic burden

肺炎克雷伯菌 (klebsiella pneumoniae, Kpn) 是引起医院获得性肺炎、血流感染主要

[键入文字]

的病原菌^[1]，尤其是在新生儿、老年人、肿瘤患者、血液病患者等免疫力下降，或长期使用抗生素导致菌群失调人群中易感染。碳青霉烯类抗生素因其对质粒介导的超广谱 β -内酰胺酶、头孢菌素酶具有高度的稳定性、抗菌谱广、抗菌活性强是目前治疗产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌感染最有效的抗生素。然而随着该类药物被广泛应用，近年来多中心耐药监测显示肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物的耐药率逐年上升，在耐碳青霉烯肠杆菌科细菌中占主导地位^[2]。因此患者在感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae*,CRKP)后不仅危害生命健康而且存在无抗菌药物可用的情况，极大的增加了患者经济负担。神经外科收治患者病情大多为急性危重期患者且病情发展迅速，多为颅脑外伤致出血、脑血管疾病等，治疗时需进行侵入性操作导致细菌入侵，同时误吸及气道分泌物积聚，病人昏迷卧床排痰困难，因而使得神经外科患者肺部感染概率要比其他病房患者高^[3]。本文选取了 41 例符合条件的神经外科患者，分析耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者基本情况、临床表现以及 CRKP 感染所带来的经济负担。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2018 年 1 月—2019 年 10 月以来某三甲医院收治的所有神经外科患者为研究对象，通过医院管理信息系统（HIS 系统）查阅病历获取患者的基本信息、实验室检查结果和费用信息，对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌肺部感染患者和非感染患者进行 1: 1 匹配，共匹配 41 对。配对条件：均为神经外科患者，感染组与非感染组患者性别无差异，入院第一诊断、疾病严重程度均无差异，未发生肺部感染的标准进行匹配，当有多个对照符合标准时优先选择出院诊断相近的，舍弃未匹配成功的病例。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：（1）年龄 ≥ 18 岁；（2）在神经外科住院时间 >48 h；（3）临床资料完整；（4）耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染诊断参照《2012 年美国疾病预防控制中心耐碳青霉烯类肠杆菌控制指南》^[4]。

排除标准：（1）未出院或死亡；（2）资料缺失患者；（3）抗感染疗程太短。

1.3 方法

对神经外科 CRKP 患者的感染情况进行目的性监测，肺部感染参照原卫生部《医院感染诊断标准》^[5]通过医院 HIS 系统查阅病历收集患者一般人口学资料、疾病诊疗信息（入出院诊断、住院天数、治疗方式、疾病史等）、住院费用等。根据微生物实验室药敏试验结果，当某患者的痰液样本中肺炎克雷伯菌至少对美罗培南、亚胺培南或厄他培南其中之一耐药时，即判定该患者为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌肺部感染。

[键入文字]

1.4 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料表示为平均值±标准差，采用 t 检验；偏态分布的计量资料采用非参数秩和检验表示为中位数[M25%，M75%]；计数资料用例数或百分比表示，采用卡方检验；P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 神经外科耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者的基本情况分析

在匹配的两组患者中，神经外科耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者的格拉斯哥昏迷指数（感染组 7.07±3.11、非感染组 9.46±3.61，P=0.002）偏低。在治疗过程中进行气管切开（感染组 39、非感染组 8，P<0.001）、机械通气（感染组 32、非感染组 12，P<0.001）操作的例数明显增加，患者是否合并有高血压疾病（感染组 17、非感染组 26，P=0.0047）感染组和非感染组有差异，见表 1。

表 1 神经外科耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者的基本情况

Table 1 Basic information of patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in neurosurgery

影响因素		感染组 (n=41)	非感染组 (n=41)	P 值
性别	男	28	28	1.000
	女	13	13	
年龄 (岁)		58.83±13.98	54.71±12.17	0.158
手术方式 (例)	开放	32	22	1.000
	介入	3	0	
手术级别 (例)	二	10	5	1.000
	三	23	16	
	四	2	1	
ASA(分)		3.57±0.92	3.41±1.30	0.582
GCS(分)		7.07±3.11	9.46±3.61	0.002
气管切开(例)		39	8	<0.001
机械通气(例)		32	12	<0.001
高血压 (例)		17	26	0.047
糖尿病 (例)		3	4	0.693
冠心病 (例)		5	1	0.090
吸烟 (例)		4	1	0.166

2.2 CRKP 对常用抗菌药物的耐药情况

感染组共分离 CRKP 42 株。药敏试验显示，CRKP 对阿米卡星、复方新诺明的耐药率最低，均为 42.86%，对庆大霉素和妥布霉素的耐药率均为 80.95%；对其他药物耐药率均较高，为 90.48%~100%，见表 2。

[键入文字]

[键入文字]

表 2 CRKP 对常用抗菌药物的耐药情况 (n=42)
 Table 2 Resulance of CRKP to commonly used antibiotics (n=42)

抗菌药物 Antibiotibcs	耐药株数 Strains	耐药率 (%) Probablity (%)
阿米卡星	18	42.86%
氨曲南	42	100.00%
头孢他啶	42	100.00%
环丙沙星	38	90.48%
头孢曲松	42	100.00%
头孢替坦	42	100.00%
头孢唑林	42	100.00%
头孢吡肟	42	100.00%
庆大霉素	34	80.95%
妥布霉素	34	80.95%
亚胺培南	42	100.00%
左氧氟沙星	38	90.48%
氨苄西林舒巴坦	42	100.00%
复方磺胺甲噁唑	18	42.86%

2.3 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌肺部感染经济负担

感染组患者住院总费用 136247.45 (79243.86,185037.09) 元, 非感染组患者费用 47979.24 (20528.15, 73469.33) 元, 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌肺部感染经济负担为 88268.21(25679.52,130001.45)元, 差异有统计学意义 (P<0.001)。感染组在大部分项目的医疗支出上均高于非感染组 (P<0.001)。其中, 在西药费上的差值最大, 高达 36048.26(6746.80,60315.27)元, 而在中成药、中草药费用以及伙食费用上差异却不明显。住院时间上, 感染组患者为 42(23, 13, 54.25)天, 非感染组患者为 19.71 (12.50, 23.50) 天, 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌肺部感染延长了患者的住院时间, 差异有统计学意义 (P<0.001), 见表 3。

表 3 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌肺部感染经济负担分析 (元)
Table 3 Economic burden analysis of carbapenem resistant klebsiella pneumoniae pulmonary infection (yuan)

项目	感染组 (n=41)	非感染组 (n=41)	经济负担	Z 值	P 值
总费用	136247.45 (79243.86,185037.09)	47979.24 (20528.15, 73469.33)	88268.21(25679.52,130001.45)	-5.411	<0.001
西药总费用	55030.71 (22366.53, 75753.55)	18982.44 (5831.79, 24708.08)	36048.26(6746.80,60315.27)	-5.040	<0.001
中成药	31.91 (0.00, 3.65)	5.50 (0.00, 20.30)	26.41(0.00,0.00)	-1.958	0.050
诊察费	1073.27 (553.50, 1363.50)	453.91 (284.25, 553.00)	619.36(121.00,958.00)	-5.328	<0.001
中草药	1.51 (0.00, 32.43)	0.00 (0.00, 0.00)	1.51(0.00,0.00)	-1.000	0.317
床位费	2561.22 (1200.00, 2994.00)	934.12 (379.50, 1336.50)	1627.10(427.50,2201.5)	-5.138	<0.001
护理费	9028.61 (3376.00,13160.50)	1537.71 (469.00, 1373.50)	7490.90(1851.50,12013.50)	-6.543	<0.001
检查费	9437.95 (5379.25,13518.38)	3243.53 (1429.88, 4198.25)	6194.42(1375.60,8416.35)	-5.254	<0.001
治疗费	19605.51(8561.25,25816.25)	4073.74 (776.50, 5647.50)	15531.77(3258.25,23707.50)	-5.875	<0.001
手术费	4247.05(860.00,5489.37)	2510.50 (23.17, 4598.75)	1736.55(-295.00,4406.25)	-2.769	0.006
化验费	8698.92(3873.40,10813.00)	2121.10 (870.50, 2617.13)	6577.82(1637.00,8103.05)	-6.089	<0.001
输血费	823.96(0.00,921.25)	40.49 (0.00, 254.25)	783.48(0.00,756.50)	-3.198	0.001
输氧费	1947.09(837.25,2814.37)	363.10 (51.25, 599.38)	1583.99(607.50,2452.75)	-6.461	<0.001
材料费	22917.8(9679.29,31985.15)	10106.63 (360.44, 19275.52)	12811.16(-1251.53,29231.69)	-4.326	<0.001
其他	225.1(96.00, 302.67)	99.59 (42.75, 132.50)	125.51(1.00,215.50)	-3.993	<0.001
伙食费	624.17(86.25, 701.25)	501.68 (138.75, 577.50)	134.73(-292.50,303.00)	-0.387	0.698
住院天数	42(23, 13, 54.25)	19.71 (12.50, 23.50)	22.37(3.50,34.00)	-5.038	<0.001

3 讨论

3.1 神经外科患者并发 CRKP 肺部感染的相关因素

感染是神经外科患者的常见并发症，肺部感染尤为常见^[6]。通过上述感染组患者与非感染组患者的比较分析，医院感染的发生不仅增加患者治疗难度，同时还会增加巨大的经济负担^[7, 8]。神经外科患者呼吸道感染因素较为复杂：神经相关疾病因素、基础疾病与健康状态、干预治疗措施为主要的三大相关因素。本次研究纳入考虑上述三大因素，其结果显示气管切开、机械通气等侵袭性操作均对 CRKP 感染患者有一定的影响，与报道结果一致^[9]。有创性操作容易在管腔壁内形成细菌，使得耐药菌易产生，机械通气又减弱上呼吸道的咳嗽反射、纤毛运动以及黏膜屏障等一系列正常功能。除肺部感染外，神经外科患者因为意识不清楚、有创性操作多、病情严重等原因常常会发生中枢神经系统感染、尿路感染、血流感染等其他部位的感染，临床应加强有关预防管理。

3.2 感染防控措施的建议

医院医护人员的感染防控措施比如手卫生、消毒、无菌操作等不到位也是感染的主要原因^[10]。因此建议神经外科对并发肺部感染的护理、治疗、器械的相关预防措施如下：

- (1) 对容易感染的患者应根据病情做好评估，一旦发生感染及时处理；
- (2) 合理控制机

[键入文字]

械通气时间^[11]，降低呼吸机相关性肺炎的发生率；（3）神经外科重症患者做好气道切开手术的切口护理防止感染，同时减少气道分泌物防止误吸，体位引流、呼吸锻炼肺部功能等方法均有可能助于患者早期康复；（4）对患者进行的各项护理操作严格执行无菌操作，消毒隔离，手口保持清洁卫生，对吸痰器、气管插管等物品器械进行严格消毒减少外源性污染；（5）保持病房环境清洁，医务人员与探视亲属人数都应控制。

3.3 CRKP 感染的药物治疗

肺炎克雷伯菌为医院感染重要革兰氏阴性菌，神经外科患者因为术后免疫力低下较易感染肺炎克雷伯菌。碳青霉烯类抗菌药物是肺炎克雷伯菌感染后的主要治疗药物，但是由于 CRKP 播散，碳青霉烯类抗菌药物治疗效果受到影响^[12]。肺炎克雷伯杆菌对碳青霉烯类抗菌药物产生耐药的机制主要包括：细菌产生碳青霉烯酶、基因突变致膜孔蛋白丢失、抗菌药物的穿透减少、作用靶位改变、流出泵的主动外排机制和细菌生物被膜形成等^[13]。本研究中，CRKP 对阿米卡星、复方新诺明的耐药率最低，均为 42.86%，对庆大霉素和妥布霉素的耐药率均为 80.95%；对其他药物耐药率均超过 90.48%，对于我院神经外科 CRKP 肺部感染患者，可选择联合应用既往用药较少的氨基糖苷类药物阿米卡星或磺胺类药物磺胺甲噁唑。各个医院应根据特定抗菌谱，医务人员根据药物敏感性试验、病原学标本培养等结果来选择抗菌药物治疗，以实施个体化给药方案，降低细菌耐药率和减缓多重耐药菌的产生。

3.4 CRKP 感染的经济性负担分析

本研究结果显示，最显著的是西药费增多，而中草药、中成药费用却无明显差异，这可能跟医院对于感染选取的治疗措施有关。根据患者病例首页显示西药费用中抗菌药物占很大一部分的比例，抗菌药物预防性使用以及发生 CRKP 肺部感染后抗菌药物的大量使用也会引起患者菌群失调造成其他部位感染的风险，患者成为高危感染人群促使多药耐药菌的产生，患者往往会预后不佳^[14]。患者一旦发生医院感染，就会采取相应抗感染治疗措施、病原微生物检测等进行控制，但又由于患者的疾病诊断、感染程度、病原菌不同，所引起的经济负担难免存在差异^[15]。与神经外科非感染组患者相比，耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者的格拉斯哥昏迷指数较低，治疗过程中采用的气管切开、机械通气等侵袭性操作增加了感染几率，同时由于肺部发生耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染增加了患者医疗费用，延长住院天数，大大加重经济负担。同时，由于本调查统计的数据均来自于一家三级甲等医院，结果可能受地域、医疗资源等限制，不能推广至其他地区。随着各地区的医疗、经济水平的提高，还有许多医院感染监测系统正在不断建设完善中，相信不久便可以在不同医院之间建立数据共享，这将更有利于感染的监测管理，制定出更为有效的治疗方

[键入文字]

案^[16, 17]。加强对神经外科患者发生耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌肺部感染影响因素的识别与掌握,多学科协作以及丰富抗感染经验有助于及时对患者进行治疗和护理干预,防止感染使神经外科病人病情加重的同时最大限度地减轻患者及家人的经济负担。

参考文献

- [1] 余倩. 临床感染患者耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌耐药机制及毒力研究[D]. 天津医科大学,2016.
- [2] 陈靖宇, 孙恒彪, 尤旭, 等. 临床分离耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌同源性及耐药基因携带研究[J]. 中国消毒学杂志,2020,37(07):484-487.
- [3] 胡新. 基于Logistic回归的神经外科住院患者医院感染危险因素预测[J]. 中国消毒学杂志, 2020,37(08):591-594.
- [4] Amit S, Mishali H, Kotlovsky T, et al. Bloodstream infections among carriers of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: etiology, incidence and predictors[J]. *Clin Microbiol Infect*,2015,21(1):30-34.
- [5] 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志,2001(05):61-67.
- [6] 徐挺, 董子龙, 陈建良. 神经外科患者并发肺部感染的相关因素分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(02):179-182.
- [7] Suda S, Aoki J, Shimoyama T, et al. Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor functional outcome and mortality[J]. *J Neurol*,2018,265(2):370-375.
- [8] Arefian H, Vogel M, Kwetkat A, et al. Economic Evaluation of Interventions for Prevention of Hospital Acquired Infections: A Systematic Review[J]. *PLoS One*,2016,11(1):e146381.
- [9] 张雯, 李传伟, 刘刚, 等. 重症监护病房耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染情况的临床分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2017,10(01):5-9.
- [10] 贾会学, 侯铁英, 李卫光, 等. 中国68所综合医院医院感染的经济损失研究[J]. 中国感染控制杂志,2016,15(09):637-641.
- [11] 陈琴芬, 刘进, 田达, 等. 重症颅脑损伤术后呼吸机相关性肺炎病原菌及PCT、CRP变化[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(15):2335-2338.
- [12] 毛映涵. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌院内流行及替加环素耐药机制研究[D]. 浙江大学,2019.
- [13] 余微兰, 郭粤霞, 李祥, 等. 肺炎克雷伯菌耐亚胺培南的现状及其机制[J]. 中国医院药学杂志, 2017,37(21):2210-2215.
- [14] 唐洪影. 临床感染患者分离耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌临床特征及分子流行病学研究[D]. 天津医科大学,2019.

[键入文字]

[15] 曾凌, 邓琼, 刘鹏, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染危险因素的Meta分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(18):4093-4097.

[16] 王鹏, 丁丽丽, 刘运喜, 等. 区域化医院感染监测平台数据挖掘分析及应用[J]. 中国数字医学,2018,13(02):48-50.

[17] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020,20(01):1-10.