

· 评价与分析 ·

# 神经外科术后产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶肺炎克雷伯菌感染的危险因素分析

钱玲烨 郑光辉 史一君 李国歌 Rasha Alsamani Osman 张国军

首都医科大学附属北京天坛医院检验科, 北京 100070

通信作者: 张国军, Email: tiantanzgj@163.com

**【摘要】** 目的 探究神经外科术后产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌感染的危险因素。方法 收集 2012 年 1 月至 2019 年 5 月在某医院接受神经外科手术术后感染肺炎克雷伯菌的患者病历资料。选取 15 个临床变量,通过多因素 Logistic 分析患者术后感染的危险因素。结果 72 例术后感染患者中,共分离出肺炎克雷伯菌菌株 91 株,其中产 ESBLs 肺炎克雷伯菌 42 株。多因素 Logistic 分析显示,呼吸机的使用[ $OR(95\%CI)=20.627(2.795\sim 152.233)$ ]和开颅手术[ $OR(95\%CI)=13.658(1.618\sim 115.298)$ ]是神经外科术后产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染的独立危险因素。结论 神经外科术后产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染可导致严重后果,呼吸机的使用和开颅手术作为其独立危险因素,应予重视。

**【关键词】** 克雷伯菌,肺炎; $\beta$ -内酰胺酶类;术后感染;危险因素

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20200326-00092

## Risk factors of infection after neurosurgery induced by extended-spectrum $\beta$ -lactamases producing *Klebsiella pneumoniae*

Qian Lingye, Zheng Guanghui, Shi Yijun, Li Guoge, Rasha Alsamani Osman, Zhang Guojun

Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Zhang Guojun, Email: tiantanzgj@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the risk factors of post-neurosurgical infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) producing *Klebsiella pneumoniae*. **Methods** Clinical data of patients confirmed post-neurosurgical infection with *Klebsiella pneumoniae* in one hospital from January 2012 to May 2019 was collected. A total of 15 clinical variables were extracted and evaluated to find the risk factors of postoperative infection by multivariate Logistic analysis. **Results** There were 91 strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated from 72 patients with post-neurosurgical infection, including 42 strains of ESBLs producing *Klebsiella pneumoniae*. Multivariate Logistic analysis showed that use of ventilator ( $OR=20.627, 95\%CI: 2.795-152.233$ ) and craniotomy ( $OR=13.658, 95\%CI: 1.618-115.298$ ) were independent risk factors that caused infection after neurosurgery induced by ESBLs producing *Klebsiella pneumoniae*. **Conclusions** Postoperative infection induced by ESBLs producing *Klebsiella pneumoniae* may lead to serious consequences. As the independent risk factors of the infection, use of ventilator and craniotomy should be paid attention clinically.

**【Key words】** *Klebsiella pneumoniae*;  $\beta$ -lactamases; Postoperative infection; Risk factor

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20200326-00092

神经外科术后感染是一种手术后的严重并发症,可能导致严重的神经功能障碍甚至死亡<sup>[1-2]</sup>,其发病率范围为 0.7%~8.9%,且通常发展中国家高于发达国家<sup>[3-4]</sup>。肺炎克雷伯菌引起的医院内感染的发

病率和死亡率都较高<sup>[5]</sup>。近年来随着广谱抗菌药物特别是第三代头孢菌素的广泛应用,肺炎克雷伯菌的临床分离率日益增加,特别是超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)菌株的增加,其耐药性日趋严重,给临床治

疗带来极大的困难,因此了解神经外科术后感染产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的风险因素具有重要的临床意义。本文以某医院神经外科术后感染肺炎克雷伯菌的患者作为研究对象,分析感染产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的风险因素,报道如下。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选取 2012 年 1 月至 2019 年 5 月某医院神经外科收治的进行手术并根据诊断标准确定为术后感染肺炎克雷伯菌的患者。所有患者均签署知情同意书。

纳入标准<sup>[6-7]</sup>:(1)脑脊液(CSF)培养为肺炎克雷伯菌;(2)至少有下列临床表现中的一种:发热、头痛、脑膜刺激征、颈项强直、颅神经损伤、应激反应或全身感染症状;(3)CT 或 MR 示脑内弥漫性水肿硬膜增厚强化或者脑室系统扩张;(4)血液检查:血常规白细胞高于  $10 \times 10^9 / L$ ,或中性粒细胞比例超过 80%;(5)至少有下列 CSF 检验中的一种:CSF 白细胞总数  $> 1\ 000 \times 10^6 / L$  或多核白细胞数  $> 70\%$ ,CSF 蛋白含量  $> 0.45\ g/L$ ,CSF 葡萄糖  $< 2.6\ mmol/L$ 。对于确定感染肺炎克雷伯菌患者,用氨曲南或头孢他啶最低抑菌浓度(MICs) $> 1\ mg/L$  的菌株进行 ESBLs 产生的初步筛选。ESBL 表型确证的具体方法依据 2019 年临床和实验室标准协会(CLSI)标准<sup>[8]</sup>:头孢他啶或头孢噻肟,加入克拉维酸后,抑菌圈直径与不加克拉维酸的抑菌圈相比,增大值  $\geq 5\ mm$  时,判定为产 ESBLs。基于上述方法将患者分为产 ESBLs 肺炎克雷伯菌组和不产 ESBLs 肺炎克雷伯菌组。

排除标准:(1)未满 18 周岁;(2)经神经外科手术后存活  $< 7\ d$ ;(3)未经手术出院的患者;(4)未留院进行抗感染治疗以及病历资料不全者。

数据库中提取符合条件的病例信息。记录患者的常规资料(年龄,性别)、住院时间、高血压、手术切口类型、脑室外引流(EVD)、腰大池引流(LD)、呼吸机的使用、脑脊液漏、开颅手术、菌血症、ICU 入

住、医院获得性肺炎、恶性肿瘤和感染所致死亡率这 15 项特征。此外,记录患者的临床治疗情况,包括接受预防性抗菌药物、经验性抗菌药物、目标性抗菌药物治疗,以及患者结局<sup>[9-10]</sup>。

### 二、患者临床治疗及结局

抗菌药物治疗分为 3 类:(1)预防性抗菌药物:在患者进行神经外科手术前 0.5 h 使用抗菌药物;(2)经验性抗菌药物:在患者在微生物学药敏试验结果之前使用抗菌药物;(3)目标性抗菌药物:在患者微生物学药敏试验结果确定后使用一致的抗菌药物。至少治疗结束后 7 d 进行评估。患者结局定义:(1)好转治愈(发热完全缓解,临床体征及其他相关检查显示);(2)感染所致死亡(有活跃的临床证据导致的死亡);(3)非感染所致死亡(死亡在感染发生后,但死亡原因非感染)。

### 三、统计学分析

使用 WHONET 5.5 和 Stata V15.0 进行统计分析。非正态分布的计量资料用  $M(Q_R)$  表示,采用 Wilcoxon rank-sum 检验进行分析;而计数资料以例数和率表示,采用  $\chi^2$  检验进行分析。采用单因素分析计算所有变量的  $P$  值,当单因素分析中一个因素  $P < 0.10$  时将其纳入进行多因素 Logistic 回归分析,显著性定义为  $P < 0.05$ 。

## 结 果

### 一、患者感染情况

2012 年 1 月至 2019 年 5 月研究期间共有 91 例神经外科术后感染肺炎克雷伯菌的患者,其中 9 例年龄  $< 18$  岁,1 例住院时间  $< 7\ d$ ,9 例患者临床信息不全,均被排除在本研究之外,其余 72 例患者纳入研究。72 例患者中,33 例感染产 ESBLs 肺炎克雷伯菌,39 例感染不产 ESBLs 肺炎克雷伯菌。

### 二、发病风险的单因素分析

表 1 可见,神经外科术后感染产 ESBLs 肺炎克雷伯菌患者中,住院时间 33.0(26.0,48.0) d,伴有高血压和医院获得性肺炎者分别占 24.2%和 51.5%,呼吸机使用率、开颅手术发生率、EVD 率和 I 类切

口率分别为 78.8%、87.9%、54.5%和 57.6%，术后入住 ICU 观察者占 66.7%，均高于不产 ESBLs 组 ( $Z=-2.148$ ,  $\chi^2=5.461$ 、26.301、26.650、20.079、7.552、

16.119 和 9.242,  $P$  均 $<0.05$  或 0.01)。

表 2 显示,大多数患者在手术前接受了抗菌药物预防性治疗,使用联合抗菌药物进行经验及确定

表 1 神经外科术后感染肺炎克雷伯菌患者发病风险因素的单因素分析

变量	不产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染者(n=39)	产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染者(n=33)	统计值	P 值
年龄[岁, $M(Q_R)$ ]	41.0(31.0, 50.0)	41.0(30.0, 53.0)	-0.074 <sup>a</sup>	>0.05
性别[例(%)]			0.130 <sup>b</sup>	>0.05
男	22(56.4)	20(60.6)		
女	17(43.5)	13(39.1)		
住院时间[d, $M(Q_R)$ ]	26.0(20.0, 40.0)	33.0(26.0, 48.0)	-2.148 <sup>a</sup>	<0.05
高血压[例(%)]	2(5.1)	8(24.2)	5.461 <sup>b</sup>	<0.05
手术切口类型[例(%)]			16.119 <sup>b</sup>	<0.01
I 类切口	5(12.8)	19(57.6)		
II 类切口	34(87.1)	14(42.4)		
脑室外引流[例(%)]	9(23.1)	18(54.5)	7.552 <sup>b</sup>	<0.01
腰大池引流[例(%)]	26(66.7)	20(60.6)	0.285 <sup>b</sup>	>0.05
呼吸机的使用[例(%)]	7(18.0)	26(78.8)	26.650 <sup>b</sup>	<0.01
脑脊液漏[例(%)]	11(28.2)	6(18.2)	0.996 <sup>b</sup>	>0.05
开颅手术[例(%)]	14(35.9)	29(87.9)	20.079 <sup>b</sup>	<0.01
菌血症[例(%)]	10(25.6)	11(33.3)	0.512 <sup>b</sup>	>0.05
入住 ICU[例(%)]	12(30.8)	22(66.7)	9.242 <sup>b</sup>	<0.01
医院获得性肺炎[例(%)]	0(0)	17(51.5)	26.301 <sup>b</sup>	<0.01
恶性肿瘤[例(%)]	7(18.0)	11(33.3)	2.256 <sup>b</sup>	>0.05

注:ESBLs:超广谱  $\beta$ -内酰胺酶;<sup>a</sup>:Z 值;<sup>b</sup>: $\chi^2$  值

表 2 神经外科术后感染肺炎克雷伯菌患者的临床治疗和结局

临床治疗及结局	不产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染者(n=39)	产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染者(n=33)	$\chi^2$ 值	P 值
预防性抗菌药物			7.797	>0.05
未使用	4(10.2)	7(21.2)		
使用	35(13.3)	26(18.1)		
经验性抗菌药物			13.866	>0.05
无	4(10.3)	1(3.0)		
单一抗菌药物	8(20.5)	7(21.2)		
两种抗菌药物组合	24(61.5)	21(63.6)		
三种抗菌药物组合	3(7.7)	4(12.1)		
目标性抗菌药物			11.077	>0.05
单一抗菌药物	5(12.8)	5(15.2)		
两种抗菌药物组合	28(71.8)	21(63.6)		
三种抗菌药物组合	6(15.4)	7(21.2)		
患者结局			13.930	<0.01
好转治愈	31(79.5)	16(48.5)		
非感染所致死亡	3(7.7)	0(0)		
感染所致死亡	5(12.8)	17(51.5)		

注:ESBLs:超广谱  $\beta$ -内酰胺酶

性的治疗在此类患者中较为多见。产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染患者组由感染所致的死亡率为 51.5%，明显高于不产 ESBLs 组 ( $\chi^2=13.930$ ,  $P<0.01$ )。

### 三、与感染相关的危险因素

选取  $P<0.10$  的指标进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示呼吸机的使用 ( $OR=20.627$ ,  $95\%CI: 2.795\sim 152.233$ ) 和开颅手术 ( $OR=13.658$ ,  $95\%CI: 1.618\sim 115.298$ ) 为产 ESBLs 肺炎克雷伯菌引起的神经外科术后感染的相对独立危险因素。见表 3。

表 3 神经外科术后产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染危险因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$	$s_e$	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR(95%CI)
呼吸机使用	3.027	1.020	2.970	0.003	20.627(2.795~152.233)
开颅手术	2.614	1.088	2.400	0.016	13.658(1.618~115.298)

注: ESBLs: 超广谱  $\beta$ -内酰胺酶

## 讨 论

神经外科术后感染是医院内获得性感染的重要组成部分, 也是患者预后不良的重要原因之一。在感染的病原菌分布中, 肠杆菌占据着重要的地位, 尤其是肺炎克雷伯菌<sup>[1]</sup>, 其具有强侵袭性、高毒性、高转移率、易产生耐药等特点, 对患者造成了严重的危害<sup>[12-13]</sup>。

关于神经外科术后感染相关的风险因素, 不同研究包含的人群、数据、标准等方面不同, 使得结果有差异。有报道, EVD、LD、糖尿病是神经外科术后感染的风险因素<sup>[14]</sup>。Korinek 等<sup>[15]</sup>在 4 578 例开颅手术研究中发现, 脑脊液漏、男性、手术诊断、外科医生、早期二次手术、手术持续时间和缺乏预防是神经外科术后感染的独立风险因素。于晓晨等<sup>[16]</sup>研究认为 EVD、格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分、术后脑脊液漏、手术时间是引起颅内感染的风险因素, 但目前鲜有研究探讨产 ESBLs 肺炎克雷伯菌引起的神经外科术后感染的风险因素。本研究确定了 8 项与产 ESBLs 肺炎克雷伯菌引起的神经外科术后感染有关的因素, 经多因素分析认为呼吸机的使用和

开颅手术是独立风险因素。有研究发现, 呼吸机相关肺炎在神经外科手术患者中的发生率较高约为 70%, 是神经外科手术后的一大挑战<sup>[17]</sup>。神经外科术后感染合并呼吸机相关肺炎会引起巨大的临床风险, 可能原因是患者经高级抗生素治疗后自身免疫力下降, 不足以抵抗病原菌, 不能直接入侵患者中枢神经系统的产 ESBLs 肺炎克雷伯菌造成合并感染, 具体原因有待证实。

众多研究均显示开颅手术后手术部位感染的发生率很高, 且脑膜炎是最常见的感染类型<sup>[18]</sup>。神经外科术后的感染特别是开颅手术后手术部位的感染, 直接影响预后, 增加发病率和死亡率, 延长住院时间。Yaita<sup>[19]</sup>等在神经外科术后感染患者案例中发现 EVD 和人工硬脑膜可能是产 ESBLs 肺炎克雷伯菌入侵的风险因素, 这与本文的发现一致。患者经历了开颅手术或术后需要采用呼吸机进行辅助呼吸, 通常意味着其自身免疫力的下降, 易发生术后感染, 医生通常会采用高阶抗生素(如三代头孢菌素)预防感染, 这容易导致如产 ESBLs 肺炎克雷伯菌等耐药菌感染的现象, 因而产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染在这部分患者中更为多见。总的来说, 与感染不产 ESBLs 肺炎克雷伯菌相比, 术后感染产 ESBLs 肺炎克雷伯菌可能导致更加严重的后果, 带来更困难的治疗, 也可能导致死亡率的增加, 在患者使用呼吸机和经历开颅手术时, 应做好防护, 减少产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的感染。但目前仍没有对产 ESBLs 肺炎克雷伯菌引起的神经外科术后感染的详细研究分析, 大规模临床研究仍需进行。

本研究仍有不足之处。因患者信息不完全, 可能会出现统计偏差。其次, 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染患者数量有限, 最终纳入研究患者例数较少, 可能导致代表性不强。此外, 本研究为所有患者均来自于某医院, 为一项单中心研究。尽管存在局限, 但本研究在一定程度上获得了产 ESBLs 肺炎克雷伯菌引起的神经外科术后感染的风险因素, 可以对临床上预防此类感染提供一定的参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突



## 参 考 文 献

- [1] Valentini LG, Casali C, Chatenoud L, et al. Surgical site infections after elective neurosurgery: a survey of 1747 patients[J]. *Neurosurgery*, 2008, 62 (1):88–95. DOI: 10.1227/01.NEU.0000311065.95496.C5.
- [2] Reichert MC, Medeiros EA, Ferraz FA. Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: incidence, evolution, and risk factors[J]. *Am J Infect Control*, 2002, 30(3):158–164. DOI: 10.1067/mic.2002.119925.
- [3] Ma YF, Wen L, Zhu Y. Prospective study evaluating post-operative central nervous system infections following cranial surgery[J]. *Br J Neurosurg*, 2019, 33(1):80–83. DOI: 10.1080/02688697.2018.1519112.
- [4] Zhan R, Zhu Y, Shen Y, et al. Post-operative central nervous system infections after cranial surgery in China: incidence, causative agents, and risk factors in 1,470 patients[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33 (5):861–866. DOI: 10.1007/s10096-013-2026-2.
- [5] Ku YH, Chuang YC, Chen CC, et al. *Klebsiella pneumoniae* isolates from meningitis: epidemiology, virulence and antibiotic resistance[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):6634. DOI: 10.1038/s41598-017-06878-6.
- [6] Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections[J]. *Am J Infect Control*, 1992, 20(5):271–274. DOI: 10.1016/s0196-6553(05)80201-9.
- [7] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者感染诊治专家共识(2017)[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(21): 1607–1614. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.21.005.  
Neurosurgery Branch of Chinese Medical Association, China Neurosurgery Critical Care Management Cooperation Group. Expert consensus on diagnosis and treatment of infection in severe neurosurgery patients in China (2017)[J]. *Chin Med J*, 2017, 97 (21):1607–1614. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.21.005.
- [8] Yagel Y, Nativ H, Riesenber K, et al. Outcomes of UTI and bacteriuria caused by ESBL vs non-ESBL *Enterobacteriaceae* isolates in pregnancy: a matched case-control study [J]. *Epidemiol Infect*, 2018, 146(6):771–774. DOI: 10.1017/S0950268818000365.
- [9] Fang C, Zhu T, Zhang P, et al. Risk factors of neurosurgical site infection after craniotomy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Infect Control*, 2017, 45(11):123–123. DOI: 10.1016/j.ajic.2017.06.009.
- [10] Guanghui Z, Jing L, Guojun Z, et al. Epidemiology and risk factors of neurosurgical bacterial meningitis/encephalitis induced by carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*[J]. *J Infect Chemother*, 2020, 26(1): 101–106. DOI: 10.1016/j.jiac.2019.07.023.
- [11] 石鼎, 李兰娟. 人体微生态与感染性疾病的研究进展[J]. *生命科学*, 2017, 29(7):624–629. DOI: 10.13376/j.cbls/2017085.  
Shi D, Li LJ. Research advances in the human microbiota and infectious diseases [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2017, 29(7):624–629. DOI: 10.13376/j.cbls/2017085.
- [12] Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005–2014[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(1):9–14. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.001.
- [13] Lev AI, Astashkin EI, Kislichkina AA, et al. Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2012–2016 that differ by antibiotic resistance genes and virulence genes profiles[J]. *Pathog Glob Health*, 2018, 112(3):142–151. DOI: 10.1080/20477724.2018.1460949.
- [14] Chen C, Zhang B, Yu S, et al. The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in China: a retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):101961. DOI: 10.1371/journal.pone.0101961.
- [15] Korinek AM, Golmard JL, Elcheick A, et al. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4,578 patients[J]. *Br J Neurosurg*, 2005, 19(2):155–162. DOI: 10.1080/02688690500145639.
- [16] 于晓晨, 张永辉, 林琳. 神经外科术后颅内感染的危险因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(11): 27–29. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.11.009.  
Yu XC, Zhang YH, Lin L. Analysis of risk factors of postoperative intracranial infection in neurosurgery department[J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2017, 20 (11):27–29. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.11.009.
- [17] Sachdeva D, Singh D, Loomba P, et al. Assessment of surgical risk factors in the development of ventilator-associated pneumonia in neurosurgical intensive care unit patients: Alarming observations[J]. *Neurol India*, 2017, 65(4):779–784. DOI: 10.4103/neuroindia.NI\_814\_16.
- [18] Torres S, Perdiz LB, Medeiros EA. Incidence of surgical site infection after craniotomy: comparison between three months and twelve months of epidemiological surveillance[J]. *Braz J Infect Dis*, 2018, 22(5):433–437. DOI: 10.1016/j.bjid.2018.08.001.
- [19] Yaita K, Komatsu M, Oshiro Y, et al. Postoperative meningitis and epidural abscess due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a case report and a review of the literature[J]. *Intern Med*, 2012, 51(18):2645–2648. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.8068.

(收稿日期:2020-03-26)