

·临床研究·

恶性肿瘤患者多重耐药菌医院感染风险预测模型的开发及验证

邱晓娟 章圣泽 陈如 辜娜 徐细领

[摘要] **目的** 建立并验证恶性肿瘤患者多重耐药菌(MDRO)医院感染风险的预测模型。**方法** 回顾性分析2017年10月至2023年4月期间在温州市人民医院接受恶性肿瘤治疗的患者数据。采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归模型进行MDRO的预测变量筛选。基于这些因子,应用多因素logistic回归分析构建了列线图预测模型。使用C指数和校准曲线评估预测模型的区分度和一致性。**结果** LASSO回归筛选出由年龄、经皮胸膜引流管、营养风险筛查(NRS)-2002评分和抗菌药物使用天数等4个预测因子构成的列线图预测模型。该模型在建模组和验证组的C指数分别为0.74和0.77,表明该模型具有较高的区分能力。校准图显示,该模型预测的概率与实际概率之间具有良好的一致性。**结论** 本研究建立的列线图模型是一个具有临床应用价值的个体化预测模型,可帮助医务人员早期识别恶性肿瘤MDRO医院感染的高危患者。

[关键词] 恶性肿瘤; 多重耐药菌; 医院感染; 预测模型; 列线图

Development and validation of a prediction model for the risk of hospital-acquired multidrug-resistant bacterial infections in patients with malignant tumors QIU Xiaojuan, ZHANG Shengze, CHEN Ru, et al. Department of Hematology Oncology, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, China.

[Abstract] **Objective** To develop and validate a nomogram model to predict the risk of hospital-acquired infection by multidrug-resistant organisms (MDRO) in patients with malignant tumors. **Methods** This study retrospectively analyzed the data of patients who received malignant tumor treatment in Wenzhou People's Hospital from October, 2017 to April, 2023. The least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression model was used to select variables and determine the best predictive factors included in the nomogram. Based on these factors, a nomogram prediction model was constructed using multivariate logistic regression analysis. The C-index and calibration curve were used to evaluate the discrimination and calibration of the prediction model. **Results** The LASSO regression selected four predictive factors to construct the nomogram prediction model including age, percutaneous pleural drainage tube placement, NRS-2002 score, and days of antimicrobial drug use. The C-index of the development cohort and 0.77 in the validation cohort was 0.74 and 0.77, respectively, indicating high discriminative ability. Calibration plots demonstrated good consistency between predicted probabilities and actual probabilities. **Conclusion** The nomogram model established in this study is a clinically valuable individualized prediction model, which can help to identify high-risk patients of hospital-acquired infection by MDRO in patients with malignant tumors.

[Key words] malignant tumor; multidrug-resistant organisms; hospital-acquired infection; prediction model; nomogram

恶性肿瘤患者由于免疫功能低下等因素,更易

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.005.009

作者单位: 325000 浙江温州, 温州市人民医院血液肿瘤科(邱晓娟、徐细领), 肾内科(章圣泽), 内分泌科(陈如), 神经内科(辜娜)

发生医院感染,尤其是多重耐药菌(multidrug-resistant organisms, MDRO)的感染,给临床治疗带来了巨大的挑战^[1,2]。建立科学合理的预测模型,评估患者发生MDRO医院感染的风险,可以有效地预防和控制这类感染,为临床决策提供依据^[3]。目前,关于

恶性肿瘤患者 MDRO 医院感染的预测模型的研究还比较少,且多数研究缺乏直观和便捷的图形展示,不利于临床医生和患者的理解和使用。列线图是一种基于多因素回归分析的预测模型,其优点是将复杂的回归方程转变为简单且可视化的图形,使预测模型的结果更具有可读性^[4]。

本研究的目的是开发和验证一个基于列线图的预测模型,用于评估恶性肿瘤患者发生 MDRO 医院感染的风险,从而为恶性肿瘤患者发生 MDRO 医院感染的预防和控制提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用单中心回顾性研究的设计,研究对象为2017年10月至2023年4月期间在温州市人民医院接受恶性肿瘤治疗的患者,包括化疗、放疗、手术或其他治疗方式。纳入标准为:①年龄 ≥ 18 岁;②住院时间 ≥ 48 h;③有完整的临床资料和细菌培养结果。排除标准为:①入院时已有 MDRO 感染或定植;②有免疫缺陷性疾病或接受器官移植;③有重复住院记录。本研究得到了本院的伦理委员会的审核批准,并对患者的个人信息进行了保密处理。

1.2 诊断标准 MDRO 的定义及判定标准参照《多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识》^[7]。医院感染的定义及判定标准参照《医院感染诊断标准》^[8]。

1.3 方法 根据发生的医院感染是否为 MDRO,将在住院期间发生 MDRO 医院感染的患者纳入 MDRO 组,敏感菌导致的医院感染患者纳入非 MDRO 组。通过电子病历系统和医院感染实时监控系统收集两组患者的资料,资料包括:年龄、性别、吸烟史、饮

酒史、潜在癌症类型、留置导管或存在其他装置(胆道支架、留置导尿管、中心静脉导管、经皮胸膜引流管、经皮腹部引流管、术后引流以及鼻胃管)、癌症分期、主要合并症(慢性阻塞性肺疾病、肝脏疾病、糖尿病、中枢神经系统疾病以及慢性肾脏疾病)、营养风险筛查(nutritional risk screening, NRS)-2002 评分、Barthel 指数、近一个月内诊疗史(手术史、化疗史、皮质类固醇治疗以及使用抗生素天数)、实验室检查结果(血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数以及白蛋白)。NRS-2002 评分以3分为界值, <3 分为无营养风险, ≥ 3 分为存在营养风险^[5,6]。

1.4 统计学方法 本研究使用 R 3.6.1 软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差或中位数(四分位数)表示,采用 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验;计数资料比例(%)表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。研究对象按照 3:1 的比例随机分为建模组和验证组。首先,在建模组中通过最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归模型筛选变量^[9],并基于 LASSO 筛选的变量构建列线图预测模型。模型的区分能力、一致性分别通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积、校准曲线进行评估。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的特征 本研究最终共纳入 524 名恶性肿瘤患者,其中建模组 393 例,验证组 131 例。在建模组中,326 例患者发生 MDRO 导致的医院感染,67 例患者发生非 MDRO 导致的医院感染。建模组中 MDRO 组和非 MDRO 组的临床特征比较见表 1。

表 1 建模组 MDRO 和非 MDRO 患者的临床特征比较

变量	非 MDRO 组($n=67$)	MDRO 组($n=326$)
人口学资料		
年龄/岁	59.00(48.00, 65.00)	68.00(56.00, 75.00)
男性/例(%)	30(44.78)	176(53.99)
吸烟史/例(%)	5(7.46)	23(7.06)
饮酒史/例(%)	2(2.99)	14(4.29)
潜在癌症类型/例(%)		
头颈部癌	4(5.97)	18(5.52)
肺癌	15(22.39)	78(23.93)
食道癌-胃肠道癌	5(7.46)	17(5.21)
结肠癌和直肠癌	7(10.45)	35(10.74)
肝胆胰腺癌	12(17.91)	42(12.88)
乳腺癌	0	5(1.53)

续表 表 1 建模组 MDRO 和非 MDRO 患者的临床特征比较

变量	非 MDRO 组(<i>n</i> =67)	MDRO 组(<i>n</i> =326)
泌尿生殖道癌	8(11.94)	52(15.95)
妇科癌症	11(16.42)	45(13.80)
其他	5(7.46)	34(10.43)
癌症分期/例(%)		
Ⅰ期	11(16.42)	36(11.04)
Ⅱ期	14(20.90)	68(20.86)
Ⅲ期	10(14.93)	58(17.79)
Ⅳ期	32(47.76)	164(50.31)
留置导管或存在其他装置/例(%)		
胆道支架	5(7.46)	13(3.99)
输尿管支架	5(7.46)	26(7.98)
留置导尿管	39(58.21)	172(52.76)
中心静脉导管	32(47.76)	204(62.58)
经皮胸膜引流管	8(11.94)	21(6.44)
经皮腹部引流管	26(38.81)	98(30.06)
术后引流	27(40.30)	110(33.74)
鼻胃管	9(13.43)	68(20.86)
主要合并症/例(%)		
慢性阻塞性肺疾病	1(1.49)	7(2.15)
肝脏疾病	7(10.45)	30 (9.20)
糖尿病	7(10.45)	74(22.70)
中枢神经系统疾病	6(8.96)	38(11.66)
慢性肾脏疾病	1(1.49)	11(3.37)
Barthel 指数/例(%)		
极严重功能障碍	10(14.93)	79(24.24)
严重功能障碍	5(7.46)	39(11.96)
中度功能障碍	17(25.37)	73(22.39)
轻度功能障碍	30(44.78)	104(31.90)
完全自理	5(7.46)	31(9.51)
NRS-2002 评分/例(%)		
<3 分	60(89.55)	232(71.17)
≥3 分	7(10.45)	94(28.83)
近一个月内诊疗史/例(%)		
手术史	32(47.76)	117(35.89)
化疗史	31(46.27)	128(39.26)
皮质类固醇治疗	3(4.48)	15(4.60)
使用抗菌药物天数/d	12.00(8.00, 19.00)	17.00(10.00, 27.00)
实验室检查结果		
血红蛋白/g/L	103.00(93.00,118.00)	102(89.00,115.00)
血小板计数/×10 ⁹ /L	213.00(139.00,294.00)	197.00(138.00,273.00)
白细胞计数/×10 ⁹ /L	6.90(5.40, 9.80)	6.9(5.10, 9.90)
中性粒细胞计数/×10 ⁹ /L	5.10(3.70, 6.90)	5.10(3.70, 7.30)
淋巴细胞计数/×10 ⁹ /L	1.10(0.70, 1.55)	1.10(0.70, 1.50)
白蛋白/g/L	34.10(31.10, 38.40)	33.95(30.10, 37.90)

由表1可见,建模组中MDRO组与非MDRO组性别、吸烟史、饮酒史、潜在癌症类别、癌症分期、胆道支架、输尿管支架、留置导尿管、经皮胸膜引流管、经皮腹部引流管、术后引流、鼻胃管、慢性阻塞性肺疾病、肝脏疾病、中枢神经系统疾病、慢性肾脏疾病、Barthel指数、手术史、化疗史、皮质类固醇治疗、血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数以及白蛋白比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=1.89、0.01、0.24、3.98、1.68、1.54、0.02、0.66、2.46、1.97、1.05、1.95、0.12、0.10、0.41、0.67、6.30、3.33、1.13、0.01, Z 分别=0.75、0.38、0.33、0.82、0.81, Z 分别=-1.18、-0.65、-0.04、-0.29、-0.03、-0.87, P 均>0.05);两组患者在中心静脉导管、糖尿病、NRS-2002评分、年龄以及使用抗菌药物天数指标比较,差异均有统计学意义(χ^2 分别=5.09、5.10、9.84, Z 分别=-4.57、-3.00, P 均<0.05)。

2.2 预测变量筛选 为了降低预测因素的维度,采用LASSO回归算法对自变量进行筛选。经过

LASSO分析,保留了4个具有非零系数的变量,分别是年龄、经皮胸膜引流管、NRS-2002评分和抗菌药物使用天数,见封三图6。

2.3 列线图模型的构建 利用LASSO回归筛选出的4个非零系数的变量构建多因素logistic回归模型,发现年龄、经皮胸膜引流管、NRS-2002评分和抗菌药物使用天数是影响恶性肿瘤患者MDRO医院感染的独立危险因素,具体见表2。

表2 恶性肿瘤患者MDRO医院感染的多因素logistic回归分析

变量	β	S.E.	Wald	OR	95%CI	P
年龄	0.04	0.01	17.50	1.04	1.02~1.06	<0.05
经皮胸膜引流管	-1.11	0.47	5.60	0.33	0.13~0.83	<0.05
NRS-2002评分 (≥ 3 分)	1.29	0.43	8.94	3.62	1.56~8.40	<0.05
使用抗菌药物天数	0.04	0.01	7.05	1.04	1.01~1.06	<0.05

基于这4个独立危险因素,利用R软件开发了预测恶性肿瘤患者MDRO医院感染的风险列线图模型,见图1。

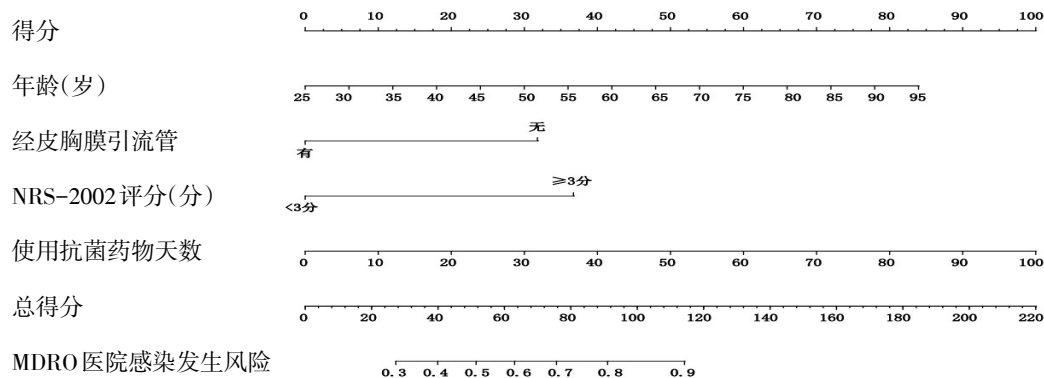


图1 预测恶性肿瘤患者MDRO医院感染的风险列线图模型

2.4 列线图模型的区分度见图2

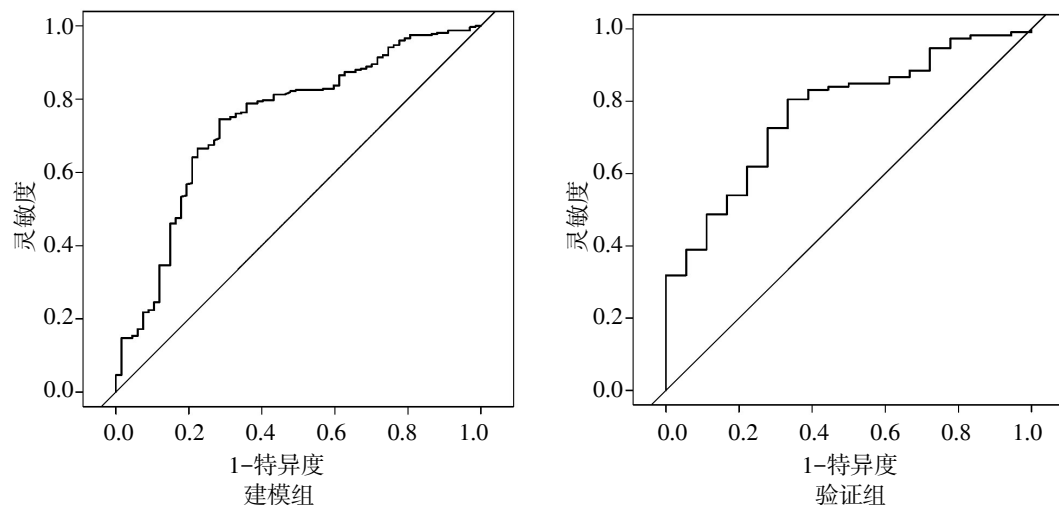


图2 恶性肿瘤患者MDRO医院感染列线图模型的ROC曲线

由图 2 可见,该预测模型在建模组和验证组的 C-index 分别为 0.74 和 0.77,说明其具有较高的区分

能力。

2.5 列线图模型的一致性见图 3

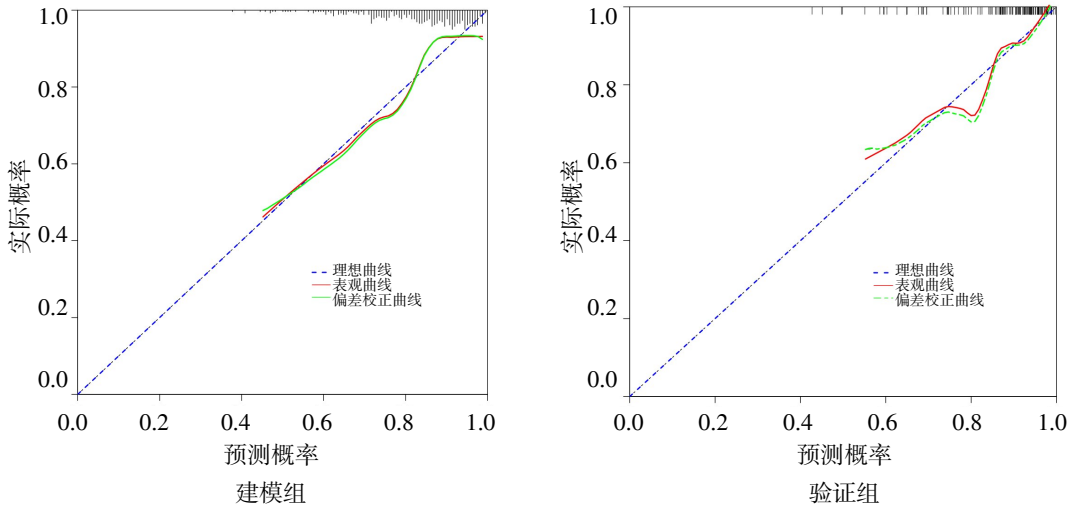


图 3 恶性肿瘤患者 MDRO 医院感染列线图模型的校准曲线

由图 3 可见,建模组及验证组的校准图形均显示该模型具有良好的 consistency。

3 讨论

MDRO 医院感染是一种严重的医疗问题,对恶性肿瘤患者的预后和生存质量有不利影响。因此,建立一个有效的预测模型,能够帮助临床医护人员及时识别高危患者,采取相应的预防和控制措施,减少 MDRO 感染的发生率和相关的医疗费用。

本研究采用了 LASSO 回归算法对预测因子进行筛选,这是一种广泛应用于高维数据分析的方法,可以有效地避免过拟合,提高模型的稳健性和泛化能力^[9,10]。在 LASSO 回归中,通过引入一个惩罚项,使得一些系数收缩为零,从而实现变量的选择和降维。本次研究通过 LASSO 回归筛选出了 4 个与 MDRO 感染风险相关的变量,分别是年龄、经皮胸膜引流管、NRS-2002 评分和抗菌药物使用天数。基于这 4 个变量构建了列线图预测模型。年龄是一个重要的危险因素,随着年龄的增加,患者的免疫功能下降,更易感染 MDRO。经皮胸膜引流管是一个保护因素,可能是因为经皮胸膜引流管可以有效地排出胸腔积液,减少感染的机会^[11]。NRS-2002 评分是一个常用的营养风险评估工具,评分越高,表示患者的营养状况越差,更容易发生 MDRO 感染^[6]。抗菌药物使用天数是一个显著的危险因素,过度或不合理地使用抗菌药物,会导致 MDRO 的选择性压力,增加耐药菌的产生^[12]。这 4 个预测因子在临床实践中都是可行的和准确的,可以通过简单的问

询、检查或实验室检测获得,不需要额外的成本或时间。

目前,关于恶性肿瘤患者 MDRO 医院感染的预测模型的研究还比较少,且多数研究缺乏直观和便捷的图形展示,不利于临床医生和患者的理解和使用。本研究所构建的模型采用了列线图的形式,可以直观地展示患者的风险分值和概率,方便操作和应用^[4]。此外,该模型包含的预测因子较少,这也使得本次研究的模型更加简洁和实用。

本研究也存在一些局限性。首先,本研究是一个单中心回顾性研究,样本量有限,可能存在选择偏倚和混杂因素的影响,需要在多中心前瞻性研究中对模型进行进一步的验证和优化。其次,本研究只考虑了部分预测因子,可能忽略了一些潜在的预测因子,如多重耐药菌环境传播因素等,需要在未来的研究中探索更多的预测因子,提高模型的预测能力。最后,本研究只评估了模型的区分度和一致性,没有评估模型的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值等指标,需要在未来的研究中对模型的诊断效能进行更全面的评价。

综上所述,本研究构建列线图模型用于评估恶性肿瘤患者 MDRO 感染风险,具备高预测力与临床价值。该模型有助于医护人员识别高危患者,改善恶性肿瘤患者预后与生存质量。

参考文献

1 Amanati A, Sajedianfard S, Khajeh S, et al. Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiolo-

- gy, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 636.
- 2 Himmelsbach V, Knabe M, Ferstl PG, et al. Colonization with multidrug-resistant organisms impairs survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(6): 1465–1472.
 - 3 Chen Y, Chen X, Liang Z, et al. Epidemiology and prediction of multidrug-resistant bacteria based on hospital level[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2022, 29: 155–162.
 - 4 Tan PY, Huo M, Zhou XH, et al. Development and validation of a nomogram for predicting the risk of nursing home-acquired pneumonia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(22): 8276–8288.
 - 5 Jabłońska B, Mrowiec S. Nutritional status and its detection in patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Nutrients*, 2023, 15(8): 1991.
 - 6 Cao J, Xu H, Li W, et al. Nutritional assessment and risk factors associated to malnutrition in patients with esophageal cancer[J]. *Curr Probl Cancer*, 2021, 45(1): 100638.
 - 7 黄勋, 宗志勇, 刘正印, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. *中国感染控制杂志*, 2015, 14(1): 1–9.
 - 8 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[S]. *中华医学杂志*, 2001, 87(5): 61–67.
 - 9 Narala S, Li SQ, Klimas NK, et al. Application of least absolute shrinkage and selection operator logistic regression for the histopathological comparison of chondrodermatitis nodularis helices and hyperplastic actinic keratosis[J]. *J Cutan Pathol*, 2021, 48(6): 739–744.
 - 10 Ito M, Kuga Y, Yamagishi T, et al. Evaluation of secondary ions related to plant tissue using least absolute shrinkage and selection operator[J]. *Biointerphases*, 2020, 15(2): 021010.
 - 11 Redden MD, Chin TY, van Driel ML. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3(3): CD10651.
 - 12 Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: A systematic review[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(2): 228–235.

(收稿日期 2023-11-10)

(本文编辑 葛芳君)

(上接第395页)

参考文献

- 1 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16): e147–239.
- 2 Baman JR, Ahmad FS. Heart failure[J]. *JAMA*, 2020, 324(10): 1015.
- 3 Pourafkari L, Tajlil A, Nader N D. Biomarkers in diagnosing and treatment of acute heart failure[J]. *Biomark Med*, 2019, 13(14): 1235–1249.
- 4 Hulot JS, Masurkar N. miRNA-based therapeutics for heart failure: Why not? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(15): 1801–1803.
- 5 Kennel PJ, Schulze PC. A review on the evolving roles of MiRNA-based technologies in diagnosing and treating heart failure[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3191.
- 6 Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. Congestion in heart failure: A contemporary look at physiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(10): 641–655.
- 7 Lakshmi S, Hughes TA, Priya S. Exosomes and exosomal RNAs in breast cancer: A status update[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 144: 252–268.
- 8 Xie Y, Hang JZ, Zhang N, et al. Clinical significance of MiR-27a expression in serum exosomes in patients with heart failure[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 67(5): 324–331.
- 9 Li RX, Hu ZH, Wang ZY, et al. miR-125a-5p promotes gastric cancer growth and invasion by regulating the Hippo pathway[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(12): e24078.
- 10 Li W, Dong Y, Wang KJ, et al. Plasma exosomal miR-125a-5p and miR-141-5p as non-invasive biomarkers for prostate cancer[J]. *Neoplasma*, 2020, 67(6): 1314–1318.
- 11 Xu X, Tao Y, Niu Y, et al. miR-125a-5p inhibits tumorigenesis in hepatocellular carcinoma[J]. *Aging*, 2019, 11(18): 7639–1662.
- 12 Zhang YL, Zhang DH, Lv J, et al. MiR-125a-5p suppresses bladder cancer progression through targeting FUT4 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1039–1047.
- 13 Ning SF, Chen YS, Li SR, et al. Exosomal miR-99b-5p secreted from mesenchymal stem cells can retard the progression of colorectal cancer by targeting FGFR3[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(8): 2901–2917.

(收稿日期 2023-11-14)

(本文编辑 葛芳君)