

病原菌培养阴性脓毒症患者的临床特征及死亡风险因素分析

——一项基于 MIMIC-IV 数据库资料的单中心回顾性队列研究

欧启添¹ 蔡耿鑫² 周媛³ 温妙云¹

¹ 广东省人民医院(广东省医学科学院)重症医学科, 广州 510080; ² 华南理工大学医学院, 广东广州 510006; ³ 南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510515

通信作者: 温妙云, Email: wenmiaoyun041105@163.com

【摘要】 目的 对比病原菌培养阳性脓毒症(CPS)与培养阴性脓毒症(CNS)患者的特征和结局,以了解培养阴性对预后的影响,并探讨其可能的死亡风险因素。**方法** 采用回顾性队列研究方法,以从美国重症监护医学信息数据库IV v0.4(MIMIC-IV v0.4)中筛选出的脓毒症患者作为研究对象。根据确诊脓毒症前后 24 h 内病原菌培养结果将患者分为 CPS 组和 CNS 组,比较两组患者的一般资料、病情资料及医疗操作等。在 3 个回归模型下,应用 Logistic 回归法分析 CNS 与住院病死率的关系。利用卡方分析及中介效应分析探讨初始抗菌药物治疗和 90 d 内抗菌药物使用史对 CNS 患者住院病死率的影响。**结果** 共 8 587 例脓症患者纳入最终分析,其中 CPS 组 5 483 例, CNS 组 3 104 例。与 CPS 组相比, CNS 组患者年龄更小[岁: 68(56, 79)比 70(58, 81)],序贯器官衰竭评分(SOFA)及入重症监护病房(ICU)24 h 内进行机械通气、肾脏替代治疗和使用血管升压素比例更高[SOFA 评分(分): 3(2, 5)比 3(2, 4),机械通气: 48.61%(1 509/3 104)比 39.25%(2 152/5 483),肾脏替代治疗: 13.69%(425/3 104)比 9.68%(531/5 483),血管升压素: 15.79%(490/3 104)比 13.44%(737/5 483)],且 ICU 住院时间更长[d: 5(3, 10)比 3(2, 6)],住院病死率更高[25.00%(776/3 104)比 18.53%(1 016/5 483)],差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);但两组在性别分布、入 ICU 类型、简化急性生理学评分 II(SAPS II)、查尔森合并症指数(CCI)评分等方面差异均无统计学意义。经过多种因素校正后, CNS 是患者院内死亡的危险因素[优势比(OR)=1.441, 95% 可信区间(95% CI)为 1.273~1.630, $P < 0.001$]。卡方分析及中介效应分析结果显示,初始抗菌药物治疗对 CNS 患者住院病死率升高没有显著影响,而 90 d 内抗菌药物使用史是 CNS 患者院内死亡的危险因素(OR =1.683, 95% CI 为 1.328~2.134, $P < 0.05$), CNS 在 90 d 内抗菌药物使用史及院内死亡中的中介效应显著($Z=5.302$, $P < 0.001$),中介效应占比为 7.58%。**结论** CNS 患者较 CPS 患者病情更重,预后更差。既往 90 d 内使用过抗菌药物可能与 CNS 患者住院病死率升高有关,但并不能完全解释 CNS 高病死率的原因。

【关键词】 脓毒症; 病原菌培养阴性; 住院病死率; MIMIC

基金项目: 广东省广州市科技计划项目(202102080253); 广东省人民医院“广东省杰出青年医学人才”配套科研项目(KJ012019452)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210525-00780

Analysis of clinical features and risk factors for mortality in patients with culture-negative sepsis: a single-center retrospective cohort study based on MIMIC-IV

Ou Qitian¹, Cai Gengxin², Zhou Yuan³, Wen Miaoyun¹

¹Department of Critical Care Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangzhou 510080, Guangdong, China; ²School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510006, Guangdong, China; ³Second Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

Corresponding author: Wen Miaoyun, Email: wenmiaoyun041105@163.com

【Abstract】 Objective To compare the characteristics and outcomes of culture-positive sepsis (CPS) with culture-negative sepsis (CNS) patients in order to understand the impact of CNS on prognosis and explore the possible risk factors for mortality. **Methods** A retrospective cohort study was conducted. Patients with sepsis were identified from the Medical Information Mart for Intensive Care database-IV v0.4 (MIMIC-IV v0.4). Patients were divided into CPS and CNS groups according to the culture results within 24 hours before and after the diagnosis of sepsis. General information, baseline characteristics, and medical operation data between CNS and CPS groups were compared. Logistic regression analysis was used to calculate the relationship between CNS and in-hospital mortality under three regression models. *Chi-square* analysis and mediation analysis were used to analyze the effect of initial antibiotic and prior antibiotic use within 90 days on the in-hospital mortality of CNS. **Results** A total of 8 587 patients with sepsis were enrolled in the final analysis,

including 5 483 patients in the CPS group and 3 104 patients in the CNS group. Compared with the CPS group, the patients in the CNS group were younger [years old: 68 (56, 79) vs. 70 (58, 81)], had higher sequential organ failure assessment (SOFA) score and higher proportion of using mechanical ventilation, renal replacement therapy and vasopressin within 24 hours after intensive care unit (ICU) admission [SOFA score: 3 (2, 5) vs. 3 (2, 4), mechanical ventilation: 48.61% (1 509/3 104) vs. 39.25% (2 152/5 483), renal replacement therapy: 13.69% (425/3 104) vs. 9.68% (531/5 483), vasopressin: 15.79% (490/3 104) vs. 13.44% (737/5 483)], longer length of ICU stay [days: 5 (3, 10) vs. 3 (2, 6)] and higher in-hospital mortality [25.00% (776/3 104) vs. 18.53% (1 016/5 483)], with significant differences (all $P < 0.01$). However, there was no significant difference in gender, ICU type, simplified acute physiology score II (SAPS II), and Charlson comorbidity index (CCI) score between the two groups. After adjustment for multiple confounding factors, CNS was still a risk factor for in-hospital mortality [odds ratio (OR) = 1.441, 95% confidence interval (95%CI) was 1.273–1.630, $P < 0.001$]. The results of *Chi*-square analysis and mediation analysis showed that the initial antibiotic had no significant effect on the higher in-hospital mortality of CNS, while the prior use of antibiotics within 90 days was related to higher in-hospital mortality of CNS (OR = 1.683, 95%CI was 1.328–2.134, $P < 0.05$). The mediating effect of CNS in prior antibiotic use within 90 days and in-hospital death was significant ($Z = 5.302$, $P < 0.001$), accounting for 7.58%. **Conclusions** Compared with CPS, CNS was more severe and had a worse prognosis. Prior use of antibiotics within 90 days may be related to the higher in-hospital mortality of CNS patients, but it could not fully explain the high mortality of CNS.

[Key words] Sepsis; Culture-negative; In-hospital mortality; MIMIC

Fund program: Guangzhou Science and Technology Project of Guangdong Province of China (202102080253); GDPH Scientific Research Funds for Leading Medical Talents and Distinguished Young Scholars in Guangdong Province of China (KJ012019452)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210525-00780

脓毒症是宿主对感染的反应失调导致的危及生命的器官功能障碍综合征,是导致患者死亡的重要原因^[1]。有效的抗菌药物治疗可降低脓毒症患者病死率,目前证据大多支持对脓毒症患者经验性使用广谱抗菌药物治疗^[2-3]。有些患者尽管根据脓毒症 3.0 标准诊断为脓毒症,但缺乏病原菌培养阳性结果,约 28%~49% 的患者未查出感染病因^[4-6]。“培养阴性”的脓毒症提示宿主对循环中的细菌成分产生了应答。尽管缺乏病原菌培养阳性结果,但这些根据临床表现及诊断标准仍然诊断为脓毒症的患者,即病原菌培养阴性脓毒症 (culture-negative sepsis, CNS) 患者,可能是一类特殊的群体。近年来对 CNS 预后的研究结论不同^[4-5, 7]。我们假设 CNS 与病原菌培养阳性脓毒症 (culture-positive sepsis, CPS) 具有不同的临床特征和预后,是脓毒症的特殊表型,故本研究中比较了 CPS 与 CNS 患者的特征和结局,以了解培养阴性对预后的影响,并探讨其中可能的原因。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性队列研究方法,从美国重症监护医学信息数据库 IV v0.4 (Medical Information Mart for Intensive Care database-IV v0.4, MIMIC-IV v0.4) 中筛选出脓毒症患者作为研究对象。MIMIC-IV 是由麻省理工学院计算生理学实验室发布的免费公开的重症监护数据集,第 4 版包含了 2008 至 2019 年美国马萨诸塞州波士顿贝斯以色列女执事医疗中心收治的 69 619 例患者的重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 住院信息。

1.1.1 纳入标准:① 脓毒症患者:根据脓毒症 3.0

标准,即感染 + 序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) ≥ 2 分诊断^[8];② 多次入住 ICU 的患者仅纳入首次 ICU 住院信息。

1.1.2 排除标准:① 非入 ICU 24 h 内确诊的脓毒症患者;② 非细菌性脓毒症患者。

1.1.3 伦理学:本研究是对经过预先获得机构审查委员会批准的匿名公开数据库的资料进行分析,符合医学伦理学标准,并通过了广东省人民医院伦理审查委员会的审批 (审批号: KY-Q-2021-211-01)。研究人员已完成美国国立卫生研究院的在线培训课程,并获得相关授权证书 (证书编号: 36163294)。

1.2 相关定义:CNS 定义为确诊脓毒症前后 24 h 内细菌培养未分离出任何病原菌的脓毒症,排除可能由于污染引起的血液中的病原菌 (凝固酶阴性葡萄球菌、棒状杆菌、除炭疽芽孢杆菌外芽孢杆菌属、微球菌属、痤疮丙酸杆菌)^[9]及痰液中的病原菌 (白色念珠菌)^[10]。合适的抗菌药物使用定义为患者在确诊后 24 h 内接受至少 1 种对病原微生物敏感的抗菌药物;若病原微生物对抗菌药物耐药或患者未接受抗菌药物治疗,则认为未进行合适的抗菌药物治疗。

1.3 分组及资料收集:根据脓毒症确诊前后 24 h 内病原菌培养结果将患者分为 CNS 组及 CPS 组。

1.3.1 一般资料:年龄、性别、种族、入 ICU 类型及 ICU 住院时间。

1.3.2 病情资料:入 ICU 24 h 内 SOFA 评分、简化急性生理学评分 II (simplified acute physiology score II, SAPS II)、查尔森合并症指数 (Charlson comorbidity index, CCI) 评分及合并症 (慢性肺部疾病、充血性心

力衰竭、高血压、肾功能不全、肝脏疾病和糖尿病)。

1.3.3 医疗操作资料:入 ICU 24 h 内机械通气、肾脏替代治疗和血管升压素使用情况, 90 d 内抗菌药物使用史及本次 ICU 住院期间抗菌药物使用情况。

1.4 统计学分析:使用 SPSS 25.0 软件分析数据。由于连续性变量均呈非正态分布,故采用中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示;分类变量用例(率)表示。所有数据的缺失值均小于 2%,采用总体人群的中位数代替。对连续性变量的组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验;对分类变量的组间比较采用 χ^2 检验。根据 Logistic 回归分析向后法及临床意义筛选出与住院病死率相关的混杂因素,将混杂程度超过 5% 的变量视为混杂因素,在 3 个回归模型下应用 Logistic 回归分析计算 CNS 与住院病死率关系的优势比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI)。使用逐步回归法分析 90 d 内抗菌药物使用史、CNS 与院内死亡三者间的相关关系以及“90 d 内抗菌药物使用史→CNS→院内死亡”路径中 CNS 的中介效应。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较(表 1):根据纳入及排除标准,共筛选出脓毒症患者 8 587 例,其中 CPS 组 5 483 例(占 63.85%), CNS 组 3 104 例(占 36.15%)。与 CPS 组相比, CNS 组患者年龄更小, SOFA 评分、合并肝脏疾病及入 ICU 24 h 内使用机械通气、肾脏替代治疗和血管升压素比例更高, ICU 住院时间更长,且住院病死率更高,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.01$);而两组患者在性别分布、入 ICU 类型、SAPS II 评分、CCI 评分及合并慢性肺部疾病、充血性心力衰竭、高血压、肾功能不全、糖尿病等一般资料方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 CNS 与住院病死率的关系:根据 Logistic 回归分析向后法并结合临床意义共筛选出 12 个可能的混杂因素,随后计算各自的混杂程度,仅 SOFA 评分及机械通气的混杂程度超过 5%(表 2),确定为混杂因素。表 3 显示了未校正和多因素校正后 CNS 与住院病死率的关系,结果显示,在 3 个模型中均观察到 CNS 患者的死亡风险更高。

2.3 CNS 导致住院病死率升高的原因分析

2.3.1 初始抗菌药物治疗对 CNS 患者住院病死率的影响:在 3 104 例 CNS 患者中,有 430 例在入 ICU 24 ~ 48 h 获得了阳性的病原菌培养结果。将 CPS 组

表 1 不同病原菌培养结果两组脓毒症患者临床特征比较

指标	CPS 组 ($n=5\ 483$)	CNS 组 ($n=3\ 104$)	Z/χ^2 值	P 值
年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	70(58, 81)	68(56, 79)	-6.198	<0.001
年龄分布[例(%)]			39.826	<0.001
18~25 岁	57(1.04)	44(1.42)		
26~44 岁	395(7.20)	276(8.89)		
45~64 岁	1 600(29.18)	994(32.02)		
65~79 岁	1 865(34.02)	1 070(34.47)		
80~85 岁	762(13.90)	381(12.28)		
>85 岁	804(14.66)	339(10.92)		
男性[例(%)]	2 869(52.33)	1 593(51.32)	0.801	0.371
种族[例(%)]			19.729	<0.001
亚洲人种	149(2.72)	77(2.48)		
黑色人种	591(10.78)	338(10.89)		
白色人种	3 801(69.32)	2 038(65.66)		
其他	942(17.18)	651(20.97)		
入 ICU 类型[例(%)]			0.690	0.876
CCU	977(17.82)	574(18.49)		
MICU	1 739(31.72)	968(31.18)		
MICU/SICU	1 311(23.91)	738(23.78)		
SICU	1 456(26.55)	824(26.55)		
疾病严重程度评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]				
SOFA 评分	3(2, 4)	3(2, 5)	-6.049	<0.001
SAPS II 评分	40(32, 49)	40(32, 51)	-1.171	0.242
CCI 评分	6(4, 8)	6(4, 8)	-0.330	0.741
合并症[例(%)]				
慢性肺部疾病	1 320(24.07)	805(25.93)	3.681	0.055
充血性心力衰竭	1 560(28.45)	928(29.90)	2.012	0.156
高血压	3 131(57.10)	1 725(55.57)	1.889	0.169
肾功能不全	1 361(24.82)	751(24.19)	0.421	0.516
肝脏疾病	893(16.29)	642(20.68)	26.094	<0.001
糖尿病	1 732(31.59)	966(31.12)	0.201	0.654
24 h 内医疗操作 [例(%)]				
机械通气	2 152(39.25)	1 509(48.61)	71.089	<0.001
肾脏替代治疗	531(9.68)	425(13.69)	32.173	<0.001
血管升压素	737(13.44)	490(15.79)	8.896	0.003
ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	3(2, 6)	5(3, 10)	-17.707	<0.001
住院死亡[例(%)]	1 016(18.53)	776(25.00)	50.241	<0.001

注: CPS 为病原菌培养阳性脓毒症, CNS 为病原菌培养阴性脓毒症, ICU 为重症监护病房, CCU 为冠心病监护病房, MICU 为内科重症监护病房, SICU 为外科重症监护病房, SOFA 为序贯器官衰竭评分, SAPS II 为简化急性生理学评分 II, CCI 为查尔森合并症指数

患者的病原菌培养结果与 CNS 组入 ICU 24 ~ 48 h 培养阳性患者的病原菌培养结果进行比较发现(表 4), 两组病原菌均以革兰阳性菌(Gram-positive bacteria, G^+ 菌)为主,其中 CPS 组 G^+ 菌以耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)占比最高,其次为凝固酶阳性金黄色葡萄球菌;而 CNS 组中占比最高的为肠球菌属。两组革兰阴性菌(Gram-negative bacteria, G^- 菌)中均以大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌为主。

表 2 CNS 患者病原菌培养阴性与住院病死率关系的潜在混杂因素分析

混杂因素	OR(95%CI)	P 值	混杂程度 (%)
未校正任何混杂因素	1.466(1.318 ~ 1.629)	<0.001	
校正年龄	1.515(1.362 ~ 1.686)	<0.001	-3.23
校正种族	1.444(1.298 ~ 1.606)	<0.001	1.53
校正 ICU 类型	1.468(1.320 ~ 1.633)	<0.001	-0.14
校正 SOFA 评分	1.356(1.216 ~ 1.512)	<0.001	8.13
校正 SAPS II 评分	1.522(1.355 ~ 1.709)	<0.001	-3.65
校正 CCI 评分	1.465(1.316 ~ 1.631)	<0.001	0.06
校正高血压	1.466(1.318 ~ 1.630)	<0.001	0.00
校正肝脏疾病	1.415(1.270 ~ 1.575)	<0.001	3.63
校正糖尿病	1.465(1.318 ~ 1.629)	<0.001	0.07
校正机械通气	1.387(1.245 ~ 1.544)	<0.001	5.70
校正肾脏替代治疗	1.407(1.263 ~ 1.567)	<0.001	4.19
校正血管升压素	1.453(1.296 ~ 1.629)	<0.001	0.88

注:CNS 为病原菌培养阴性脓毒症,ICU 为重症监护病房,SOFA 为序贯器官衰竭评分, SAPS II 为简化急性生理学评分 II, CCI 为查尔森合并症指数, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间;空白代表无此项

表 3 CNS 患者病原菌培养阴性与住院病死率关系的 Logistic 回归分析

回归模型	OR(95%CI)	P 值
模型 1	1.466(1.318 ~ 1.629)	<0.001
模型 2	1.296(1.161 ~ 1.446)	<0.001
模型 3	1.441(1.273 ~ 1.630)	<0.001

注:CNS 为病原菌培养阴性脓毒症, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间;模型 1 未校正任何混杂因素;模型 2 仅校正序贯器官衰竭评分(SOFA)及机械通气;模型 3 校正所有可能的混杂因素,包括年龄、种族、入重症监护病房(ICU)类型、SOFA 评分、简化急性生理学评分 II (SAPS II)、查尔森合并症指数(CCI)评分、高血压、肝脏疾病、糖尿病、机械通气、肾脏替代治疗、血管升压素

表 4 CPS 组患者与 CNS 组入 ICU 24 ~ 48 h 病原菌培养阳性患者培养分离的主要病原菌分布

CPS 组 (n=6 941)		CNS 组 (n=509)	
主要病原菌	菌株数 [株 (%)]	主要病原菌	菌株数 [株 (%)]
G ⁺ 菌	4 017 (57.87)	G ⁺ 菌	307 (60.31)
MRSA	1 181 (17.01)	肠球菌属	91 (17.88)
凝固酶阳性金黄色葡萄球菌	879 (12.66)	凝固酶阳性金黄色葡萄球菌	56 (11.00)
肠球菌属	495 (7.13)	凝固酶阴性葡萄球菌	40 (7.86)
凝固酶阴性葡萄球菌	241 (3.47)	MRSA	29 (5.70)
草绿色链球菌	142 (2.05)	B 组 β 链球菌	11 (2.16)
G ⁻ 菌	2 924 (42.13)	G ⁻ 菌	202 (39.69)
大肠埃希菌	1 329 (19.15)	大肠埃希菌	78 (15.32)
肺炎克雷伯菌	435 (6.27)	肺炎克雷伯菌	38 (7.47)
铜绿假单胞菌	220 (3.17)	铜绿假单胞菌	28 (5.50)
奇异变形杆菌	195 (2.81)	奇异变形杆菌	9 (1.77)
脆弱拟杆菌	188 (2.71)	阴沟肠杆菌	8 (1.57)

注:CPS 为病原菌培养阳性脓毒症,CNS 为病原菌培养阴性脓毒症,ICU 为重症监护病房,G⁺ 菌为革兰阳性菌,MRSA 为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,G⁻ 菌为革兰阴性菌;仅列出同一菌种内占比排名前 5 位的病原菌

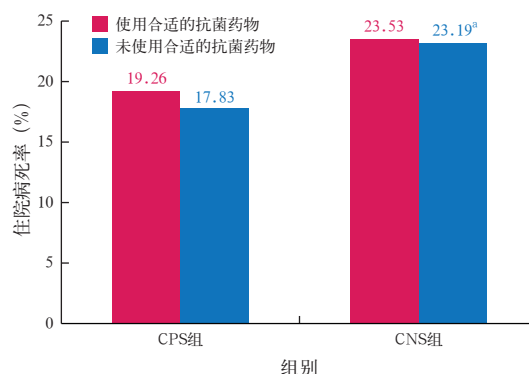
表 5 显示,CPS 组 5 483 例患者中有 4 729 例在确诊后 24 h 内使用了抗菌药物,根据后续培养得到的病原菌药敏试验结果来看,有 2 679 例患者使用了合适的抗菌药物;而 CNS 组 430 例入 ICU 24 ~ 48 h 病原菌培养阳性的患者中,仅 187 例在确诊后 24 h 内使用了抗菌药物,且只有 85 例患者使用了合适的抗菌药物。

表 5 CPS 组患者与 CNS 组入 ICU 24 ~ 48 h 病原菌培养阳性患者初始抗菌药物使用情况

组别	例数	确诊 24 h 内使用抗菌药物 [例 (%)]	使用合适的抗菌药物 [例 (%)]	未使用合适的抗菌药物 [例 (%)]
CPS 组	5 483	4 729 (86.25)	2 679 (48.86)	2 804 (51.14)
CNS 组	430	187 (43.49)	85 (19.77)	345 (80.23)

注:CPS 为病原菌培养阳性脓毒症,CNS 为病原菌培养阴性脓毒症,ICU 为重症监护病房

对两组患者住院病死率进行对比发现(图 1),无论是否使用了合适的抗菌药物,脓症患者住院病死率均相似,组内差异无统计学意义(均 $P>0.05$);但无论是否使用了合适的抗菌药物,CNS 组患者的住院病死率均较 CPS 组高。



注:CPS 为病原菌培养阳性脓毒症,CNS 为病原菌培养阴性脓毒症,ICU 为重症监护病房;与 CPS 组比较,^a $P<0.05$

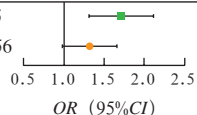
图 1 CPS 组患者与 CNS 组入 ICU 24 ~ 48 h 病原菌培养阳性患者不同初始抗菌药物治疗情况下住院病死率的比较

2.3.2 90 d 内抗菌药物使用史对 CNS 患者住院病死率的影响:分别获取两组患者 90 d 内抗菌药物的使用情况(不含院外使用)发现,CPS 组患者中有 483 例(8.81%)90 d 内使用过抗菌药物;而 CNS 组有 513 例(16.53%)90 d 内使用过抗菌药物,使用比例显著高于 CPS 组($P<0.05$)。提示使用抗菌药物与 CNS 有关。

CPS 组 90 d 内使用过抗菌药物患者住院病死率为 26.50% (128/483),未使用过抗菌药物患者住院病死率为 17.76% (888/5 000);校正所有混杂因素后回归分析显示(图 2),90 d 内抗菌药物使用史对 CPS 患者住院病死率影响不显著($OR=1.290$, 95%CI 为

0.994 ~ 1.675, $P=0.056$)。CNS 组 90 d 内使用过抗菌药物患者住院病死率为 37.62% (193/513), 未使用过抗菌药物患者的住院病死率为 22.50% (583/2 591); 校正所有混杂因素后回归分析显示 (图 2), 90 d 内抗菌药物使用史为 CNS 患者住院病死率升高的危险因素 ($OR=1.683$, 95% CI 为 1.328 ~ 2.134, $P<0.05$)。

组别	例数 (例)	OR (95%CI)	P 值
CNS 组	3 104	1.683 (1.328 ~ 2.134)	<0.05
CPS 组	5 483	1.290 (0.994 ~ 1.675)	0.056



注: CPS 为病原菌培养阳性脓毒症, CNS 为病原菌培养阴性脓毒症, OR 为优势比, 95% CI 为 95% 可信区间

图 2 不同病原菌培养结果两组脓症患者 90 d 内抗菌药物使用史与院内死亡风险关系的森林图

进一步分析 CNS 患者 90 d 内抗菌药物使用史与院内死亡间的中介效应, 结果显示 (表 6), 90 d 内抗菌药物使用史对院内死亡的总体效应有统计学意义 ($c=0.129$, $P<0.001$); Sobel 检验结果显示, CNS 在 90 d 内抗菌药物使用史及院内死亡中的中介效应显著 ($Z=5.302$, $P<0.001$), 中介效应占比为 7.58%。

表 6 CNS 在患者 90 d 内抗菌药物使用史及院内死亡中的中介效应检验

标准化回归方程	回归系数检验		
	s_x	t 值	P 值
$Y=0.129X$	0.014	9.43	<0.001
$M=0.174X$	0.016	10.80	<0.001
$Y=0.119X+0.056M$	0.014	8.68	<0.001
M	0.009	6.09	<0.001

注: Y 为院内死亡, X 为 90 d 内抗菌药物使用史, M 为病原菌培养阴性脓毒症 (CNS)

3 讨论

尽管对脓毒症的研究不断深入, 但脓毒症患者的病死率仍维持在 15% ~ 60% 的高水平^[11-12]。根据最新的脓毒症 3.0 诊断标准, 即存在感染证据以及 SOFA 评分 ≥ 2 分可诊断为脓毒症。然而, 有相当一部分脓症患者病原菌培养结果持续呈阴性, 本研究中 CNS 占比为 36.15% (3 104/8 587), 其他文献报道的比例大多为 28% ~ 48%, 且不同国家间比例各异^[4-6]。关于病原菌培养阴性率高的问题, 在既往的文献中已经讨论了几种可能的原因, 包括采样前的抗菌药物治疗、病原学标本不易取得 (如肝脓肿标本)、运输问题、培养技术问题以及对非感染患者的误诊等^[13]。如果忽略误诊部分, CNS 除表面上的技术问题外, 是否还可能是一个特殊的脓毒症群体, 具有与病原菌培养阳性患者不同的临床特点和预后?

目前关于 CNS 特征和预后的研究不多, 且结果相悖。2013 年, Phua 等^[4]针对 1 001 例严重脓症患者进行的前瞻性观察研究表明, 与 CPS 患者相比, CNS 患者的平均病死率更低, 住院时间更长, 多器官功能衰竭发生率更低。基于美国国家住院样本数据库 (Nationwide Inpatient Sample, NIS) 中 680 万例严重脓症患者资料的研究显示, 与 CPS 患者相比, CNS 患者有更多的合并症、终末器官功能障碍和更高的病死率^[5]。本研究中观察到 CNS 患者较 CPS 患者器官损伤程度更严重, 需要机械通气、肾脏替代治疗及使用血管升压素的比例更高, 而且住院病死率也更高, 这些特征与 Phua 等^[4]的研究结论相悖, 这可能与样本量、地理位置、患者诊断标准等因素有关。此外, 本研究与基于美国 NIS 数据库的观察结论相似, 但该数据库中两组患者病死率 (CNS 为 34.6%, CPS 为 22.7%) 明显高于本研究结果 (CNS 为 25.00%, CPS 为 18.53%)。NIS 数据库纳入的为 2000 至 2010 年所有年龄段脓症患者, 而本研究纳入的是 2008 至 2019 年成人脓症患者, 病死率降低及年龄分布可能是导致这一差异的重要原因^[11, 14-15]。

在 CNS 与病死率的相关关系上, 本研究中观察到 CNS 患者的住院病死率高于 CPS 患者, 在多变量和多模型调整后, CNS 仍然是院内死亡的危险因素。CNS 与死亡风险增加的相关关系可能间接来源于 CNS 更严重的疾病严重程度, 即对于更严重的脓症患者, 在初始接诊时门急诊临床医师更倾向于早期使用抗菌药物, 使用时机可能在获取理想病原学标本之前, 而更早的抗菌药物暴露导致培养阳性率下降。因 MIMIC 数据库无门急诊用药数据, 因此无法探讨抗菌药物暴露时间与病原学采样时间的关系, 还需要更多证据支持。

为探讨 CNS 病死率较 CPS 高的原因, 本研究中还分析了两组病原菌和抗菌药物使用的区别。CNS 组使用入 ICU 24 ~ 48 h 留取的标本, 两组病原学培养结果的主要区别在于 MRSA 和肠球菌属占比的差异 (CNS 组分别为 5.70%、17.88%, CPS 组分别为 17.01%、7.13%)。肠球菌属广泛分布于环境和消化道, 即使应用抗菌药物常常也能存留^[16]。本研究中未接受合适抗菌药物治疗的 CNS 患者采用的是入 ICU 24 ~ 48 h 留取的标本, 此时患者大多已接受过抗菌药物治疗, 可能造成肠球菌属比例增高。对病原学药敏试验结果和使用的抗菌药物进行分析后发现, CNS 组初始使用合适抗菌药物比例远低于 CPS

组(19.77% 比 48.86%),但并未发现初始使用不合适的抗菌药物与病死率增高相关。既往几项研究结果也支持此结论:英国一项前瞻性观察研究显示,G⁻菌血症的死亡预测因子为年龄、合并症、疾病严重程度等,但与初始不合适的经验性抗菌药物治疗无关^[17];Anderson 等^[18]报告的 1 470 例社区医院菌血症患者中,未发现不合适的抗菌药物治疗与病死率增加有显著相关性。合理的解释是:即使初始不合适的经验性抗菌药物治疗不会增加死亡风险,针对 CPS 也能根据早期病原学和药敏试验结果及时调整抗感染治疗方案,但对于 CNS 则因持续缺乏病原学及药敏试验指导,造成合适治疗延迟和病死率升高。

本研究中还观察到 90 d 内抗菌药物使用史与 CNS 患者病死率升高之间存在相关关系。前文已述 CNS 与院内死亡风险增高有关,而抗菌药物使用史是病原菌培养阴性的重要因素。中介效应分析显示,90 d 抗菌药物使用史对院内死亡存在直接效应,CNS 在这两者之间存在部分中介效应(7.58%),即“90 d 内抗菌药物使用史→CNS→院内死亡”路径可成立,90 d 内抗菌药物使用史对院内死亡的影响有小部分是通过 CNS 实现的。既往抗菌药物暴露史可通过增加患者感染多重耐药菌的机会,从而增加住院病死率^[19-20]。既往抗菌药物暴露史也可能与患者基础疾病多、免疫状况低下相关,这些都是脓毒症患者预后不良的危险因素。

综上所述,CNS 患者疾病严重程度较 CPS 患者更重,器官功能不全比例较 CPS 患者更高。在不同模型调整不同协变量后,CNS 均与更高的死亡风险相关。疾病严重程度、90 d 内抗菌药物使用史是 CNS 患者死亡风险增高的部分原因。但本研究依然存在一些局限性:首先,这是一项单中心研究,数据来源于一美国一家医院 10 年的数据,研究结果可能无法推广到其他人群^[21],应在其他队列进行验证;其次,本研究中脓毒症诊断标准是脓毒症 3.0,而该标准识别脓毒症的效力有限,CNS 患者中可能有一部分并无严重感染,本研究暂无法排除这部分患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [2] Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock [J]. Chest, 2009, 136 (5): 1237-1248. DOI: 10.1378/chest.09-0087.

- [3] Paul M, Shani V, Muchtar E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54 (11): 4851-4863. DOI: 10.1128/AAC.00627-10.
- [4] Phua J, Ngerng W, See K, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis [J]. Crit Care, 2013, 17 (5): R202. DOI: 10.1186/cc12896.
- [5] Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture-negative severe sepsis: nationwide trends and outcomes [J]. Chest, 2016, 150 (6): 1251-1259. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1460.
- [6] Kethireddy S, Bilgili B, Sees A, et al. Culture-negative septic shock compared with culture-positive septic shock: a retrospective cohort study [J]. Crit Care Med, 2018, 46 (4): 506-512. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002924.
- [7] Thorndike J, Kollef MH. Culture-negative sepsis [J]. Curr Opin Crit Care, 2020, 26 (5): 473-477. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000751.
- [8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [9] Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, et al. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: a comprehensive update on the problem of blood culture contamination and a discussion of methods for addressing the problem [J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 33 (1): e00009-19. DOI: 10.1128/CMR.00009-19.
- [10] Baum GL. The significance of *Candida albicans* in human sputum [J]. N Engl J Med, 1960, 263: 70-73. DOI: 10.1056/NEJM.196007142630204.
- [11] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. N Engl J Med, 2003, 348 (16): 1546-1554. DOI: 10.1056/NEJMoa022139.
- [12] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29 (7): 1303-1310. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00002.
- [13] Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, et al. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50 (6): 814-820. DOI: 10.1086/650580.
- [14] Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012 [J]. JAMA, 2014, 311 (13): 1308-1316. DOI: 10.1001/jama.2014.2637.
- [15] Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (1): 15-21. DOI: 10.1097/01.ccm.0000194535.82812.ba.
- [16] Sillanpää J, Prakash VP, Nallapareddy SR, et al. Distribution of genes encoding MSCRAMMs and Pili in clinical and natural populations of *Enterococcus faecium* [J]. J Clin Microbiol, 2009, 47 (4): 896-901. DOI: 10.1128/JCM.02283-08.
- [17] Fitzpatrick JM, Biswas JS, Edgeworth JD, et al. Gram-negative bacteraemia; a multi-centre prospective evaluation of empiric antibiotic therapy and outcome in English acute hospitals [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 (3): 244-251. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.034.
- [18] Anderson DJ, Moehring RW, Sloane R, et al. Bloodstream infections in community hospitals in the 21st century: a multicenter cohort study [J]. PLoS One, 2014, 9 (3): e91713. DOI: 10.1371/journal.pone.0091713.
- [19] Goodman KE, Lessler J, Cosgrove SE, et al. A clinical decision tree to predict whether a bacteremic patient is infected with an extended-spectrum β -lactamase-producing organism [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63 (7): 896-903. DOI: 10.1093/cid/ciw425.
- [20] 胥萍瑶,倪苏娇,张开炯,等.恶性肿瘤患者ESKAPE病原菌血流感染临床特征和危险因素分析[J].四川大学学报(医学版), 2020, 51 (4): 567-572. DOI: 10.12182/20200760506.
- Xu PY, Ni SJ, Zhang KJ, et al. Clinical characteristics and risk factors of ESKAPE pathogens bloodstream infection in cancer patients [J]. J Sichuan Univ (Med Sci Ed), 2020, 51 (4): 567-572. DOI: 10.12182/20200760506.
- [21] 李开源,冯聪,贾立静,等. MIMIC 数据库在急诊医学临床研究过程中运用的思考[J].中华危重病急救医学, 2018, 30 (5): 494-496. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.021.
- Li KY, Feng C, Jia LJ, et al. Discussion of the implementation of MIMIC database in emergency medical study [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (5): 494-496. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.021.

(收稿日期: 2021-05-25)