

临床药师基于颅内肿瘤患者切除术后感染风险列线图模型的药学服务模式探讨

王阿明, 尹存林, 胡晔, 黄磊* (盐城市第一人民医院药学部, 江苏 盐城 224005)

摘要: 目的 探讨神经外科颅内肿瘤患者术后感染危险因素及风险列线图模型的建立, 基于该模型筛选重点人群实施药学服务。方法 回顾性分析2020年1月—2021年12月盐城市第一人民医院神经外科行颅内肿瘤切除术患者的病历资料, 通过单因素分析和多因素 Logistic 回归分析得到术后感染的危险因素, 建立相关列线图预测模型。结果 共收集288例有效病历, 其中发生术后感染91例(31.60%)。多因素 Logistic 分析提示住院总天数(≥ 20 d)、留置导尿管(≥ 21 d)及机械通气是术后发生感染的独立危险因素($P < 0.05$)。基于以上独立危险因素构建的风险列线图模型, ROC 曲线下面积为0.986(95%CI: 0.972~1.000)。结论 颅内肿瘤切除术后感染风险的列线图模型预测效能良好, 可筛选出术后感染的高危患者, 基于该模式实施重点人群药学服务是切实可行的。

关键词: 颅内肿瘤; 术后感染; Logistic 回归; 列线图; 药学服务

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)10-1383-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222049

引用本文: 王阿明, 尹存林, 胡晔, 等. 临床药师基于颅内肿瘤患者切除术后感染风险列线图模型的药学服务模式探讨[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(10): 1383-1387.

Discussion on Pharmaceutical Care Model of Clinical Pharmacists Based on Nomogram Model of Infection Risk After Resection of Intracranial Tumor Patients

WANG Aming, YIN Cunlin, HU Ye, HUANG Lei* (Department of Pharmacy, Yancheng First People's Hospital, Yancheng 224005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the risk factors of postoperative infection in neurosurgical patients with intracranial tumors and construct the nomogram model, and to screen key populations based on this model to implement pharmaceutical care. **METHODS** The medical records of patients who underwent intracranial tumor resection in the Department of Neurosurgery of Yancheng First People's Hospital from January 2020 to December 2021 were retrospectively analyzed, the risk factors of postoperative infection were obtained by univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis, and a relevant nomogram prediction model was established. **RESULTS** A total of 288 valid medical records were collected, including 91 cases(31.60%) of postoperative infection. Multivariate Logistic analysis suggested that the total length of hospital stay(≥ 20 d), indwelling catheter(≥ 21 d), and mechanical ventilation were independent risk factors for postoperative infection($P < 0.05$). The risk nomogram model constructed based on the above independent risk factors had an area under the ROC curve of 0.986 (95% CI: 0.972–1.000). **CONCLUSION** The nomogram model for predicting the risk of postoperative infection after intracranial tumor resection has good predictive power and can screen out patients with postoperative infection. It is feasible to implement pharmaceutical care for key populations based on this model.

KEYWORDS: intracranial tumor; postoperative infection; Logistic regression; nomogram; pharmaceutical care

颅内肿瘤是神经外科常见的疾病之一, 可造成脑功能损害, 严重影响患者的身心健康, 甚至危及生命^[1-2]。目前手术仍是其主要治疗方式。神经外科手术患者具有病情重、手术复杂、伴有意识障碍等特点, 且手术会破坏中枢神经系统的解剖结构, 病原菌容易侵入脑组织, 导致术后感染

的发生^[3-5]。术后感染影响了患者康复, 甚至导致原发疾病恶化, 延长患者住院时间, 增加患者经济负担和痛苦^[6]。抗菌药物的合理应用可以有效控制术后感染的发生。临床药师作为抗菌药物管理的一员, 可以在临床查房、会诊时与临床医师一起制定治疗方案, 开展抗菌药物合理使用宣教,

作者简介: 王阿明, 女, 硕士, 主管药师
825585002@qq.com

E-mail: 644153119@qq.com

*通信作者: 黄磊, 男, 硕士, 主管药师

E-mail:

指导临床合理使用抗菌药物。列线图模型能整合各类危险因素，个体化预测临床事件发生风险^[7]。临床药师参与调查分析颅内肿瘤患者术后发生感染相关危险因素，构建预测术后感染风险模型，通过该模型指导临床降低术后感染率及规范围手术期抗菌药物的合理应用，同时也为临床药师在临床开展药学服务提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 资料来源

通过 HIS 系统收集 2020 年 1 月—2021 年 12 月在盐城市第一人民医院择期行手术治疗的颅内肿瘤患者 288 例。术后感染诊断标准参照国家卫生部颁发的《医院感染诊断标准(试行)》^[8]。纳入标准：①符合颅内肿瘤的诊断标准^[9]，且择期行手术治疗；②住院天数>3 d；③术前无感染症状；④病历信息完整。排除标准：①术前感染；②急诊手术；③住院天数≤3 d；④死亡病例；⑤信息缺失。

1.2 方法

通过 HIS 系统对所有纳入患者病历资料进行收集，内容主要包括：①一般资料包括姓名、性别、年龄、诊断、术前住院时间、住院总天数、基础疾病等。②手术相关情况包括手术名称、手术持续时间、出血量、术前预防用药时间、术中是否有抗菌药物追加、有无侵袭性操作(气管插管、导尿管等)、是否入住 ICU、手术部位引流管的位置及留置时间等。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件对收集的数据进行分析，再采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

单因素分析有统计学意义的指标纳入多因素分析，通过二元多因素 Logistic 回归分析筛选出独立危险因素。独立危险通过 R 语言软件包和 RMS 程序包构建术后感染风险列线图模型。再作列线图模型预测术后感染风险的 ROC 曲线，计算曲线下面积(area under curve, AUC)，评估列线图模型区分度。

2 结果

2.1 颅内肿瘤患者术后感染的发生率

共纳入 288 例行手术治疗的颅内肿瘤患者，其中男性 111 例，女性 177 例；年龄 12~84 岁，平均(50.25±12.38)岁。术后感染组 91 例，非感染组 197 例，术后感染的发生率为 31.60%。

2.2 术后感染组与非感染组单因素分析结果

单因素分析结果显示，术后感染组与非感染组在术前住院天数(≥ 8 d)、住院总天数(≥ 20 d)、手术时长(>4 h)、术中追加抗菌药物、手术部位引流管植入数量(≥ 2 根)、留置导尿管(≥ 21 d)、机械通气、入住 ICU、合并糖尿病和呼吸系统基础疾病方面存在显著性差异($P<0.05$)，结果见表 1。

表 1 颅内肿瘤患者术后感染单因素分析结果

Tab. 1 Results of univariate analysis of postoperative infection in patients with intracranial tumor

相关因素		感染组 (n=91)/例(%)	非感染组 (n=197)/例(%)	χ^2 值	P 值
性别	男	37(40.66)	74(37.56)	0.252	0.616
	女	54(59.34)	123(62.44)		
年龄/岁	<60	49(53.85)	102(51.78)	1.459	0.227
	≥ 60	42(46.15)	95(48.22)		
术前住院天数/d	<8	70(76.92)	171(86.8)	4.448	0.035
	≥ 8	21(23.08)	26(13.2)		
住院总天数/d	<20	10(10.99)	109(55.33)	50.475	0.000
	≥ 20	81(89.01)	88(44.67)		
手术次数/次	1	89(97.8)	196(99.49)	1.725	0.189
	≥ 2	2(2.20)	1(0.51)		
手术时长>4 h	是	28(30.77)	118(59.90)	21.131	0.000
	否	63(69.23)	79(40.10)		
术前预防给药时间 (0.5~1 h)	是	60(65.93)	138(70.05)	0.491	0.483
	否	31(34.07)	59(29.95)		
术中追加抗菌药物	是	34(37.36)	41(20.81)	8.853	0.003
	否	57(62.64)	156(79.19)		
术中出血量/mL	≤ 300	60(65.93)	145(73.60)	1.785	0.182
	>300	31(34.07)	52(26.40)		
白蛋白水平/g·L ⁻¹	>40	42(46.15)	95(48.22)	0.107	0.744
	≤ 40	49(53.85)	102(51.78)		
引流管数量/根	1	86(94.51)	195(98.98)	5.266	0.022
	≥ 2	5(5.49)	2(1.02)		
留置导尿管天数/d	≥ 21	21(23.08)	7(3.55)	27.033	0.000
	<21	70(76.92)	190(96.45)		
机械通气	有	21(23.08)	3(1.52)	187.018	0.000
	无	70(76.92)	194(98.48)		
入住 ICU	是	5(5.49)	1(0.51)	7.589	0.006
	否	86(94.51)	196(99.49)		
糖尿病	有	24(26.37)	24(12.18)	9.025	0.003
	无	67(73.63)	173(87.82)		
心血管疾病	有	23(25.27)	44(22.34)	0.301	0.583
	无	68(74.73)	153(77.66)		
呼吸系统疾病	有	7(7.69)	2(1.02)	9.167	0.002
	无	84(92.31)	195(98.98)		

2.3 多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示，住院天数(≥ 20 d)、留置导尿管(≥ 21 d)、机械通气是颅内肿瘤术后感染的独立危险因素($P<0.05$)，见表 2。

表 2 颅内肿瘤患者术后感染多因素 Logistic 回归分析结果

Tab. 2 Results of multivariate Logistic regression analysis of postoperative infection in patients with intracranial tumor

相关因素	回归系数	标准误差	Wold	P 值	OR 值	95% CI	
						下限	上限
住院天数(≥20 d)	2.285	1.115	4.197	0.04	9.822	1.104	87.393
留置导尿管(≥21 d)	7.022	1.348	27.127	0.000	1 121.077	79.803	15 749.031
机械通气	9.158	1.524	36.114	0.000	9 485.419	478.586	187 997.986

2.4 预测术后感染列线图风险模型的建立与验证

根据多因素 Logistic 回归分析筛选出的独立危险因素,采用 Rstudio 软件中的 RMS 程序包将上述结果进行可视化处理,建立相关列线图预测模型,见图 1。随后采用 CARET 程序包运用 Bootstrap 法进行内部验证,通过对原始数据重复抽样 1 000 次进行内部验证, Hosmer-Lemeshow 检验 $\chi^2=1.633$, $P=0.442$,提示预测曲线与标准曲线趋于一致,见图 2。采用 SPSS 作 ROC 曲线,得到 ROC 曲线下 AUC 值为 0.986(95%CI: 0.972~1),灵敏度为 0.934,特异度为 0.975,此时约登指数最大为 0.909,见图 3。同时以 2022 年 1 月—2022 年 10 月神经外科行颅内肿瘤切除术的 144 例患者(纳入、排除标准同建模组)为验证组对模型进行外部验证,其术后感染患者为 43 例(29.86%),其 C-index 为 0.823,表明模型较为准确, Hosmer-Lemeshow 检验 $\chi^2=0.171$, $P=0.918$,模型的拟合优度较高。

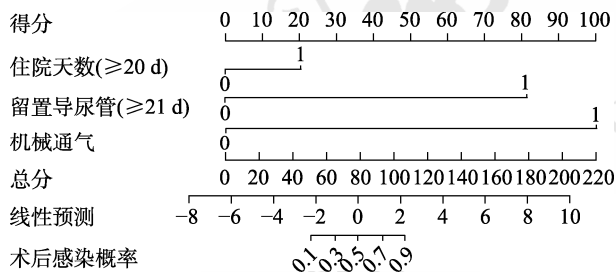


图 1 预测颅内肿瘤患者术后发生感染的列线图模型

Fig. 1 Nomogram model for predicting postoperative infection in patients with intracranial tumors

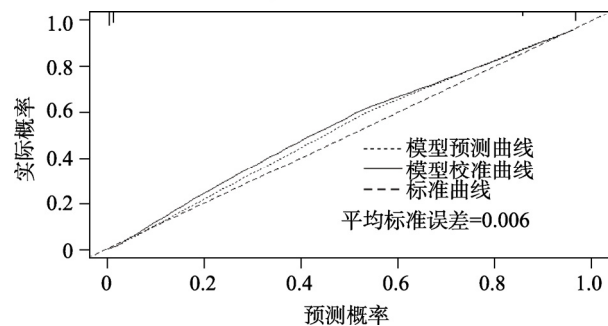


图 2 模型校准图形

Fig. 2 Model calibration pattern

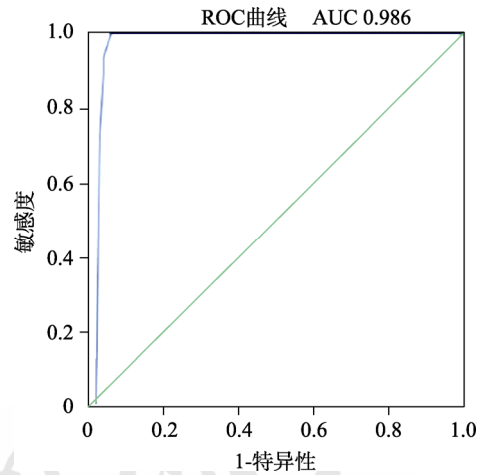


图 3 预测模型的 ROC 曲线

Fig. 3 ROC curve for the prediction model

3 讨论

3.1 术后感染的发生情况及危险因素分析

由于脑部结构的复杂性导致神经外科手术往往具有手术时间长、难度大、患者住院时间长等特点,从而该类术后患者继发院内感染的风险较高。本研究显示,笔者所在医院神经外科颅内肿瘤切除术患者术后感染率为 31.60%,高于周芸等^[10]的报道。针对该类术后感染人群进行分析,其中术前住院天数(≥8 d)、住院总天数(≥20 d)、手术时长(>4 h)、术中抗菌药物追加、手术部位引流管植入数量(≥2 根)、留置导尿管(≥21 d)、机械通气、入住 ICU、合并糖尿病和呼吸系统基础疾病在感染人群与非感染人群中存在显著性差异($P<0.05$)。故对于存在上述高危感染风险的人群,临床药师在进行药学服务的过程中应重点关注该类人群,有针对性进行抗菌药物指导,以进一步避免术后感染的发生。

对上述高危感染因素进行二元 Logistic 回归分析发现,住院总天数(≥20 d)、留置导尿管(≥21 d)、机械通气是术后发生感染的独立危险因素。对独立危险因素进行分析,长时间院内治疗与术后继发感染具有相关性,住院时间延长,医院感染的概率增加^[11]。本研究中单因素分析结果

也提示,术前住院天数 ≥ 8 d与术前住院 < 8 d的患者在术后感染率方面有显著差异。因此,应及时安排手术,减少患者术前等待时间。对于择期手术的患者,可以在门诊完善术前检查等准备工作,确保入院后尽早进行手术。留置导尿管引起尿路感染的发生率在10%左右,留置时间 > 7 d的人群更易发生感染,其发生感染的原因大多数是因为导尿管的插入破坏了尿道本身的生理屏障,导致大量细菌上行至膀胱、肾盂,甚至进入血液而引起感染^[12]。同时大量细菌在导尿管表面富集,形成生物膜,进一步影响患者的免疫力而导致患者感染发生。机械通气可能会损伤呼吸道黏膜上皮细胞,而气管切开会减弱患者的吞咽反射和咳嗽反射,不能及时清除气道分泌物,容易发生细菌植入,增加感染的机会^[13]。机械通气时间越长,继发肺部感染可能性会增加。

3.2 预测术后感染风险的列线图模型的建立及效能验证

列线图(又称诺莫图)是建立在多因素回归模型的基础上,将多个不同预测指标进行结合,采用刻度线段,在一个平面内体现各个变量之间的相互关系^[14]。通过其可以预测临床事件发生风险,方便医务人员合理地控制各种临床事件的发生。已有各项研究^[15-18]表明,列线图模型可用于预测老年胰腺炎患者并发腹腔感染、老年患者使用抗菌药物发生不良反应、肿瘤患者静脉血栓风险等各种临床事件风险。本研究基于 Logistic 回归分析得出住院总天数(≥ 20 d)、留置导尿管(≥ 21 d)、机械通气这3项为神经外科颅内肿瘤切除术后感染独立危险因素,从而建立用于预测神经外科颅内肿瘤手术患者术后感染风险的列线图模型,量化该类患者术后感染风险。对该列线图模型进行验证,ROC 曲线提示其曲线下面积(AUC)为0.986(95%CI: 0.972~1.000),同时通过外部数据对模式进行了外部认证,得出 C-index 为0.823,表明模型较为准确, Hosmer-Lemeshow 检验 $\chi^2=0.171(P=0.918)$,模型的拟合优度较高,故该模型预测术后颅内感染准确度良好,具有临床推广应用价值。

3.3 临床药师基于术后感染风险的列线图模型进行药学干预的思考

围术期抗菌药物的管理是临床药师及医院管理工作中常常需要面对的问题,如何有效地进行围术期抗菌药物干预是临床药师在日常工作中需

要思考的问题。传统的围术期抗菌药物使用,临床药师是参考相关指南或标准来进行干预的,但临床医师常认为既往他们就是这样做的,而且以取得了比较好的疗效为由,否定药师对于相关围术期抗菌药物使用的建议,从而干预成效甚微。而基于列线图,以该科室既往数据为依据,筛选出其独立危险因素及潜在的危险因素,更直观地指导临床将处于不同状态水平的危险因素与术后感染风险相关联,将患者进行分层管理,对于低危患者围术期抗菌药物使用按照相关指南推荐使用,对于该类患者临床医师采用延长围术期预防用药时间进行药学干预,以降低不必要的预防用药疗程。而对于高危患者,药师及时建议临床重点关注并进行全程化药学监护,对于该类患者应严格执行术前0.5~1 h给予预防性抗菌药物,同时对于手术时间长的患者,术中严格追加抗菌药物,临床药师可以提醒临床预防用药时间可适当延长,术后及时监测患者的体温、实验室检查变化情况,一旦出现疑似感染的征兆时,尽快诊断和治疗。同时通过合理化的治疗,及时评估患者是否符合出院标准,进一步减少该类患者住院总时间。对于存在呼吸机辅助呼吸患者,加强患者口腔护理,并进行相关仪器养护,对于呼吸机管道应当72 h更换消毒1次,在使用过程中做好呼吸道管理,及时辅助排痰,同时应用胃肠动力药物防止患者误吸^[19],及时评估撤机指征,减少呼吸机使用时间。对于存在留置导尿管的患者^[20],在进行导尿管维护时应严格执行手卫生及相关操作流程,每天评估留置导尿管的必要性,尽可能缩短留置导尿管的时间。通过该模型的建立,根据其感染危险程度将患者进行分层,并进行个体化管理,联合药学、临床及护理进一步降低术后感染的发生率及规范围术期抗菌药物的合理使用。

总而言之,本研究基于住院天数、留置导尿管、机械通气这几项术后感染的独立危险因素,建立的预测神经外科患者术后感染风险的列线图模型具有良好的区分度与精准度,可实现个体化预测术后感染风险,指导筛选术后感染高风险患者。但本研究为单中心研究,样本量相对较小,且还有许多影响术后感染的因素未考虑到,下一步应增加患者样本量,考虑更多可能影响术后感染的高危风险,完善预测神经外科颅内肿瘤患者术后感染风险的列线图模型。通过该模型,可以

探讨基于该模型实施药学服务前后颅内肿瘤术后感染率的变化、术后感染的影响因素的变化、抗菌药物使用合理率的变化,指导临床进一步合理使用抗菌药物。

REFERENCES

- [1] BANAN R, HARTMANN C. The new WHO 2016 classification of brain tumors-what neurosurgeons need to know[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159(3): 403-418.
- [2] LONG C, ZHANG H, DONG W L, et al. Effects of remimazolam combined with scalp nerve block on early rehabilitation after intracranial aneurysm clipping[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 2021, 40(12): 835-838.
- [3] WANG Y L, HONG C X, ZHANG X Y, et al. Clinical characteristics, risk factors and countermeasures for postoperative nosocomial infections in neurosurgery department patients[J]. *Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志)*, 2018, 28(9): 1384-1387.
- [4] ZHAO S J, ZHAO M, XU X, et al. Etiological characteristics and risk factors for postoperative intracranial infections in patients with brain tumor[J]. *Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志)*, 2017, 27(21): 4916-4918, 4934.
- [5] RUBELI S L, D'ALONZO D, MUELLER B, et al. Implementation of an infection prevention bundle is associated with reduced surgical site infections in cranial neurosurgery[J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 47(2): E3.
- [6] ZHOU H, WANG F, LI J P, et al. Clinical characteristics and risk factors of nosocomial infections in neurosurgical patients[J]. *Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志)*, 2018, 28(19): 2969-2972.
- [7] DIVANI A A, HEVESI M, PULIVARTHI S, et al. Predictors of nosocomial pneumonia in intracerebral hemorrhage patients: A multi-center observational study[J]. *Neurocrit Care*, 2015, 22(2): 234-242.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.
- [9] ZHAO J Z, ZHOU D B. *Neurosurgery[M]*. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014.
- [10] ZHOU Y, TANG S Q, DENG Q, et al. Risk factors for postoperative healthcare-associated infection in neurosurgical patients undergoing intracranial tumor removal[J]. *Chin J Infect Control(中国感染控制杂志)*, 2016, 15(8): 592-594.
- [11] LU Y X, REN N, WU A H, et al. Analysis of risk factors of nosocomial infection in patient in department of internal neurology[J]. *Chin J Infect Control(中国感染控制杂志)*, 2008, 7(1): 29-31.
- [12] WANG L J, SU N, ZHAO Y M. Risk factors and prevention of indwelling catheter associated urinary tract infection[J]. *Chin J Exp Clin Infect Dis(Electr Edit)[中华实验和临床感染病杂志(电子版)]*, 2016, 10(4): 489-491.
- [13] XUE Y, WANG J, PENG W S, et al. Establishment of a nomogram model for individualized prediction of risk of ventilator pneumonia in ICU mechanically ventilated patients[J]. *Anhui Med J(安徽医学)*, 2022, 43(2): 150-155.
- [14] XIONG Z C, DENG G Z, HUANG X J, et al. Score for the survival probability in metastasis breast cancer: A nomogram-based risk assessment model[J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(4): 1260-1269.
- [15] HU S Y, WANG P, WANG S, et al. Risk factors and risk nomogram model of abdominal infection in elderly patients with acute pancreatitis[J]. *China Med(中国医药)*, 2022, 17(3): 420-424.
- [16] LIU J, LIU Y. Analysis on risk factors of adverse drug reactions of antibiotics in elderly inpatients and establishment of risk nomogram model[J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China(中国医院用药评价与分析)*, 2021, 21(1): 109-112.
- [17] WANG L, WEI S C, ZHOU B H, et al. A nomogram model to predict the venous thromboembolism risk after surgery in patients with gynecological tumors[J]. *Thromb Res*, 2021(202): 52-58.
- [18] WANG F C, CHANG W, NIE S L, et al. Predicting medication nonadherence risk in the Chinese type 2 diabetes mellitus population - establishment of a new risk nomogram model: A retrospective study[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(9): 3000605211042502.
- [19] ZONG X M, WANG M K. Effect of care bundle on preventing neonatal ventilator-associated pneumonia[J]. *Chin J Infect Control(中国感染控制杂志)*, 2016, 15(4): 266-268.
- [20] WANG W L, ZHU Z, TAN X J, et al. Summary of the best evidence for prevention and nursing of catheter-related urinary tract infections in patients with long-term indwelling catheters[J]. *J Nurs Train(护士进修杂志)*, 2019, 34(16): 1473-1477.

收稿日期: 2022-06-07

(本文责编: 蔡珊珊)