

中老年急性白血病患者医院感染预测模型构建及验证

王瑜^{1,2}, 黄纯兰², 鞠梅¹

(1.西南医科大学 护理学院,四川 泸州 646000;
2.西南医科大学附属医院 血液内科,四川 泸州 646000)

【摘要】 目的 构建中老年急性白血病患者医院感染预测模型并验证,以期减少该类人员并发医院感染风险提供参考。**方法** 回顾性收集某综合性三级甲等医院2018年6月至2021年6月收治的≥45岁的急性白血病患者613例的病历资料,将纳入研究患者随机抽取70%(429例)作为训练集构建预测模型,30%(184例)进行内部验证。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线下面积评估模型临床效能,并将预测模型以公式和列线图形式呈现。**结果** 613例患者中有100例发生了医院感染,感染率约为16.3%。不同一般情况(年龄、性别、住院时长等)、实验室指标水平(中性粒细胞绝对值、粒细胞缺乏持续时间等)及治疗措施(化疗、合并激素治疗等)的中老年急性白血病患者在是否发生院内感染上的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),住院时长、化疗、粒细胞缺乏持续时间、中心静脉置管、侵入性操作等是独立危险因素(均 $P<0.05$),而年龄和经验性抗感染治疗是保护性因素(均 $P<0.05$)。预测模型的ROC曲线下面积为0.8997,内部验证的ROC曲线下面积为0.8704。**结论** 构建的模型可以作为有效采取措施预防中老年急性白血病患者发生医院感染的参考依据,值得推广。

【关键词】 急性白血病;医院感染;预测模型

doi:10.3969/j.issn.2097-1826.2023.02.008

【中图分类号】 R473.55 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2097-1826(2023)02-0033-05

Construction and Validation of Nosocomial Infection Prediction Model in Middle-aged and Elderly Patients with Acute Leukemia

WANG Yu^{1,2}, HUANG Chunlan², JU Mei¹ (1.School of Nursing, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China; 2.Department of Hematology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China)

Corresponding author:JU Mei, Tel:0830-8819623

【Abstract】 Objective To construct and analyze of nosocomial infection prediction model in middle-aged and elderly patients with acute leukemia(AL), and to provide reference for reducing the risk of nosocomial infection.**Methods** The medical records of 613 patients with acute leukemia aged ≥ 45 years from June 2018 to June 2021 in a general tertiary A hospital were retrospectively collected.70% (429 cases) of the included patients were randomly selected as the training set to construct the prediction model, and 30% (184 cases) were internally validated.The area under the receiver operating characteristic(ROC) curve was used to assess the model clinical efficacy, and the prediction model was presented as a formula and nomogram.**Results** 100 of the 613 patients had nosocomial infection during hospitalization, the infection rate was about 16.3%. There were statistically significant differences in nosocomial infection among middle-aged and elderly AL patients with different general conditions (age, gender, length of hospital stay, etc.), laboratory indexes (absolute neutrophil value, duration of granulocyte deficiency, etc.) and therapeutic measures (chemotherapy, combined with hormone therapy, etc.) (all $P<0.05$).Length of stay, chemotherapy, duration of granulocytosis, central venous catheterization, and invasive procedures were independent risk factors (all $P<0.05$), while age and empirical anti-infective therapy were protective factors (all $P<0.05$).The area under ROC curve of the prediction model was 0.8997, and the area under ROC curve of internal verification was 0.8704.**Conclusions** The established model can be used as a reference for effective measures to prevent nosocomial infection in middle-aged and elderly patients with acute leukemia.

【Key words】 acute leukemia; nosocomial infection; prediction model

【收稿日期】 2022-06-28 **【修回日期】** 2022-11-29

[Mil Nurs, 2023, 40(02): 33-37]

【基金项目】 四川省科技厅计划项目(2020YJ0339);泸州市健康社会工作研究课题(JK-2022-45)

【作者简介】 王瑜, 硕士在读, 护师, 电话:0830-3165351

【通信作者】 鞠梅, 电话:0830-8819623

急性白血病(acute leukemia, AL)属于造血干细胞恶性克隆性疾病^[1], 可出现贫血、感染、出血等

临床表现,严重时危及生命^[2-5]。合并医院感染是急性白血病患者化疗后严重不良事件(severity adverse event, SAE),可极大增加其死亡率。许凤玲等^[6]研究显示,在儿童急性淋巴细胞白血病中,感染相关 SAE 发生率高达 70%。有研究^[7]显示,AL 患者是医院感染的高发人群,其医院感染率可高达 28%以上。李书坛等^[8]研究表明,中老年患者医院感染发生率显著升高,严重影响患者生活质量。国内现在已有大量关于 AL 影响因素的研究,但尚未对中老年患者进行针对性探讨,目前亦无学者探讨如何构建 AL 患者医院感染的风险预测模型。本研究通过回顾性分析,旨在探讨该人群发生医院感染的影响因素,构建风险预测模型并进行临床效能验证,以帮助医护人员减少 AL 患者并发医院感染的风险,改善患者预后和生存质量。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用便利抽样法选取 2018 年 6 月至 2021 年 6 月泸州市某三级甲等医院血液科收治的 ≥45 岁 AL 患者为研究对象,多次入院患者收集最近一次住院信息。纳入标准:(1)参照《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南》(2017 年版)^[9]和《成人急性淋巴细胞白血病诊疗规范》(2018 年版)^[10]标准,符合 AL 的诊断;(2)参照国家卫健委最新发布的医院感染诊断标准,符合医院感染的诊断^[11-13];(3)年龄 ≥45 岁;(4)临床病历资料完整。排除标准:合并严重呼吸道疾病。最终纳入符合标准患者共 613 例。

1.2 研究指标 (1)患者的一般情况,如年龄、性别、住院时长、白血病临床分型、危险度分层、有无基础心肺疾病、有无糖尿病、吸烟史等。其中,危险度分层指急性髓系白血病和急性淋巴细胞白血病的预后危险度分级,二者均分为低危、中危和高危 3 组,标准参照《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南》(2017 年版)^[9]和《成人急性淋巴细胞白血病诊疗规范》(2018 年版)^[10]。(2)实验室指标,如中性粒细胞绝对值、粒细胞缺乏持续时间、血红蛋白浓度水平、血小板计数等;(3)治疗情况,如是否化疗、是否合并激素治疗、是否经验性抗感染治疗、是否入住层流病室、有无中心静脉置管、有无侵入性操作等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 和 R 4.1.0 统计软件,计数资料采用例数和百分比表示,采用 χ^2 检验,Lasso 回归进行指标筛选,Logistic 回归用于感染的独立影响因素判断和风险预测模型构建^[14]。采用交叉验证法选择合适的正则化参数 λ ,回归系

数非 0 的变量纳入预测模型^[15]。随机抽取 70% (429 例)样本作为训练集构建预测模型,剩余 30% (184 例)进行内部验证,应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价模型的预测效能。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象一般情况 613 例患者中,男 320 例(52.2%)、女 293 例(47.8%);年龄 45~90 岁,中位年龄 57(50,66)岁。有 100 例患者在住院期间发生了医院感染,感染率约为 16.3%。感染部位以上呼吸道最为常见,共 39 例(39.0%);其次是胃肠道感染,共 10 例(10.0%);败血症[9 例(9.0%)]和泌尿道感染[8 例(8.0%)]也比较多见。

2.2 中老年急性白血病患者医院感染单因素分析

不同年龄、性别、住院时长、危险程度分层以及是否有吸烟史的中老年 AL 患者在是否发生院内感染上的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);不同中性粒细胞绝对值、粒细胞缺乏持续时间、血红蛋白浓度水平以及血小板计数的 AL 患者,其医院感染差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);是否化疗、合并激素治疗、经验性抗感染治疗、入住层流床、中心静脉置管、侵入性操作的 AL 患者,其医院感染差异亦均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 中老年急性白血病患者医院感染单因素分析

因素	未感染组 (n=513)	感染组 (n=100)	χ^2	P
患者一般情况				
年龄[岁,n(%)]			11.421	0.003
45~59	265(79.1)	70(20.9)		
60~74	205(88.7)	26(11.3)		
≥75	43(91.5)	4(8.5)		
性别[n(%)]			4.055	0.044
男	277(86.6)	43(13.4)		
女	236(80.5)	57(19.5)		
住院时长[t/d,n(%)]			115.133	<0.001
3~15	260(97.4)	7(2.6)		
16~30	161(86.1)	26(13.9)		
≥31	92(57.9)	67(42.1)		
白血病类型[n(%)]			0.143	0.705
ALL	125(82.8)	26(17.2)		
AML	388(84.0)	74(16.0)		
危险程度分层[n(%)]			21.865	<0.001
低危组	11(91.7)	1(8.3)		
中危组	248(91.2)	24(8.8)		
高危组	253(77.2)	75(22.8)		
基础心肺疾病[n(%)]			0.041	0.839
无	411(83.5)	81(16.5)		
有	102(84.3)	19(15.7)		
糖尿病[n(%)]			3.266	0.071
无	464(82.9)	96(17.1)		
有	49(92.5)	4(7.5)		
吸烟史[n(%)]			6.563	0.010
无	386(81.6)	87(18.4)		
有	132(90.7)	13(9.3)		

续表 1

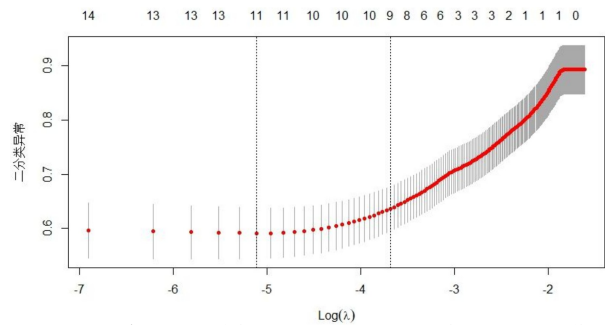
因素	未感染组 (n=513)	感染组 (n=100)	χ^2	P
实验室指标				
中性粒细胞绝对值水平 [$\times 10^9/L, n(\%)$]			24.501	<0.001
<0.5	265(77.2)	78(22.8)		
0.5~1.5	118(90.1)	13(9.9)		
>1.5	131(93.6)	9(6.4)		
粒细胞缺乏持续时间 [t/d, n(%)]			72.092	<0.001
≤ 7	402(91.6)	37(8.4)		
8~14	58(67.4)	28(32.6)		
≥ 15	53(60.2)	35(39.8)		
血红蛋白浓度水平 [$\rho_B/g \cdot L^{-1}, n(\%)$]			10.054	0.018
0~29	5(83.3)	16(16.7)		
30~59	81(77.1)	24(22.9)		
60~89	304(82.6)	64(17.4)		
≥ 90	123(91.8)	11(8.2)		
血小板计数水平 [$\times 10^9/L, n(\%)$]			14.573	0.002
≤ 19	230(78.5)	63(21.5)		
20~49	119(88.1)	16(11.9)		
50~99	61(82.4)	13(17.6)		
≥ 100	103(92.8)	8(7.2)		
治疗情况				
化疗[n(%)]			45.320	<0.001
否	265(94.6)	15(5.4)		
是	248(74.5)	85(25.5)		
合并激素治疗[n(%)]			9.212	0.002
否	430(85.8)	71(14.2)		
是	83(74.1)	29(25.9)		
经验性抗感染治疗[n(%)]			4.490	0.034
否	213(80.1)	53(19.9)		
是	300(86.5)	47(13.5)		
入住层流病房[n(%)]			43.083	<0.001
否	447(88.2)	60(11.8)		
是	61(62.3)	45(37.7)		
中心静脉置管[n(%)]			57.663	<0.001
否	324(93.6)	22(6.4)		
是	189(70.8)	78(29.2)		
侵入性操作[n(%)]			13.921	<0.001
否	482(85.3)	83(14.7)		
是	31(64.6)	17(35.4)		

2.3 指标筛选及风险预测模型构建 将单因素分析中有统计学意义的指标纳入 Lasso 回归模型,结果显示最小化均方误差(mean square error, MSE)的 λ 值为 0.006 030 151。MSE 值随 $\log(\lambda)$ 的变化情况如图 1 所示, λ 值为 0.025 125 63 时,年龄、住院时长、危险度分层、血红蛋白浓度水平、粒细胞缺乏持续时间、中心静脉置管、侵入性操作、化疗、经验性抗感染治疗 9 个变量被保留下来,见图 2。

以中老年 AL 患者是否合并医院感染为因变量,以 Lasso 回归筛选出的年龄、住院时长、危险度分层、血红蛋白浓度水平、粒细胞缺乏持续时间、中心静脉置管、侵入性操作、化疗、经验性抗感染治疗为自变量,构建 Logistic 风险预测模型,见表 2。

$$P = e^X / (1 + e^X), \text{其中 } e \text{ 为自然对数, } X = -6.471 -$$

$0.799 \times a_1 + 1.189 \times a_2 + 0.696 \times a_3 - 0.524 \times a_4 + 0.793 \times a_5 + 0.793 \times a_6 + 1.033 \times a_7 + 1.384 \times a_8 - 2.037 \times a_9$ 。X 为联合预测因子, $a_1 \sim a_9$ 对应 9 个指标。住院时长较长、粒细胞缺乏时间长、中心静脉置管、侵入性操作、化疗是影响中老年急性白血病患者发生医院感染的独立危险因素(均 $P < 0.05$);而接受经验性抗感染治疗、年龄 ≥ 60 岁是保护因素(均 $P < 0.05$)。



注:图中两条竖线分别代表最小化 MSE 的 λ 值和 $\lambda + 1se$ 值

图 1 交叉验证结果

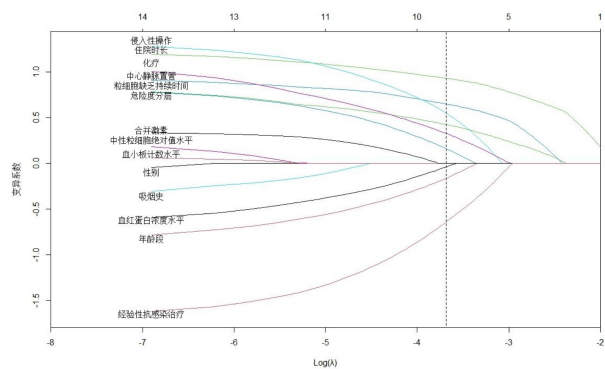


图 2 惩罚项对系数的压缩结果

2.4 临床效能评估 训练集预测模型的 ROC 曲线下面积为 0.8997 (95%CI: 0.8611~0.9384);测试集内部验证的 ROC 曲线下面积为 0.8704 (95%CI: 0.8071~0.9337),提示中老年 AL 合并医院感染风险预测模型的预测效能较好,见图 3。

2.5 列线图展示模型预测结果 本研究将最终进入预测模型的 9 个指标以列线图的形式表达出来,见图 4。列线图中每一个危险因素的具体情况对应相应的分值,将模型中 9 项指标的分值相加后得到总分,然后在所得总分的位置向下画垂直线,垂直线与“感染率”坐标交点的位置所对应的数值即为中老年 AL 患者医院感染风险率。

3 讨论

3.1 中老年 AL 患者医院感染现状 中老年患者因自身多系统机能衰退,在合并 AL 时,相比同病种其他年龄段人群更容易发生医院感染。在对其他合

并症进行治疗时,多会出现感染情况,如骨折术后长期卧床导致压力性损伤,部分患者因术后坠积性肺炎也有不同程度的感染症状。在本研究中,≥45岁的AL患者医院感染发生率为16.3%,较黄莉等^[7]、李书坛等^[8]研究报道低,说明随着医疗技术提升、病

房环境改善及医院感染管理工作加强,医院感染控制情况越来越好。本研究显示,中老年AL患者医院感染部位主要以呼吸道为主,其中上呼吸道感染最为常见,这和其他针对中老年人群医院感染的研究结果类似,可能与中老年患者咳痰能力下降有关。

表2 多因素 Logistic 分析结果

项 目	<i>b</i>	<i>Sb</i>	Wald χ^2	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
常数项	-6.471	1.919	11.371	—	—	0.0007
年龄	-0.799	0.322	6.157	0.202	0.057~0.714	0.0130
住院时长	1.189	0.288	17.044	10.783	3.483~33.374	<0.0001
危险度分层	0.696	0.374	3.463	4.025	0.928~17.456	0.0628
血红蛋白浓度水平	-0.524	0.314	2.785	0.207	0.033~1.317	0.0953
粒细胞缺乏持续时间	0.793	0.230	11.888	4.883	1.984~12.016	0.0006
中心静脉置管	0.793	0.377	4.424	2.211	1.056~4.627	0.0353
侵入性操作	1.033	0.520	3.946	2.810	1.014~7.790	0.0470
化疗	1.384	0.494	7.849	3.991	1.516~10.503	0.0051
经验性抗感染治疗	-2.037	0.419	23.635	0.130	0.057~0.296	<0.0001

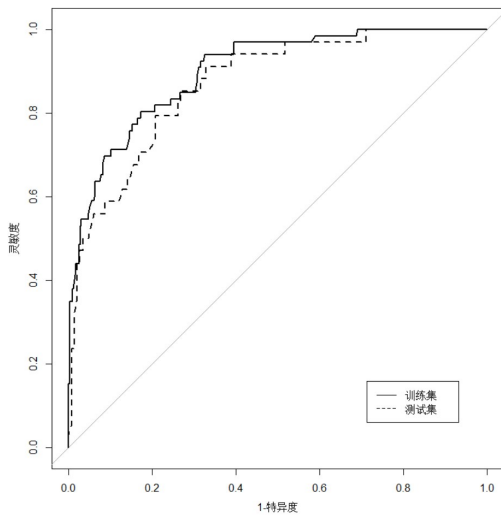


图3 训练集和测试集的 ROC 曲线

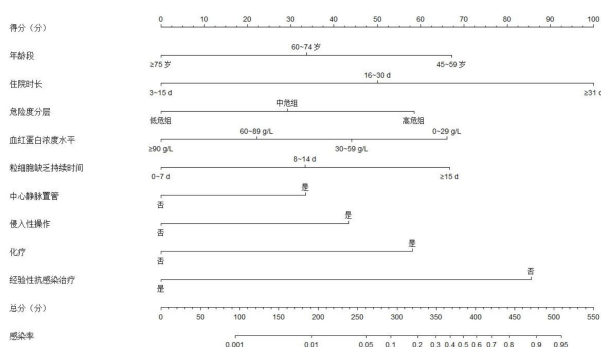


图4 预测模型列线图

3.2 中老年急性白血病患者院感危险因素分析

3.2.1 经验性抗感染治疗 经验性抗感染治疗是在尚未取得病原学检验结果时,根据患者临床症状与

疾病既往的循证医学研究结果为依据采用的抗感染治疗策略,可避免因等待病原学检验结果而延误治疗。患者在接受经验性抗感染治疗后院感发生率较未行治疗者明显偏低,说明在中老年急性白血病患者院感防控工作中,医生要不断积累经验,根据AL患者具体情况给予经验性抗感染治疗。

3.2.2 住院时长与危险度分层 住院时间>1个月的患者,医院感染概率明显增高;高危组的患者更容易发生医院感染,这与现有研究^[16]结果一致。医院人流量大,病房环境复杂且相对较为封闭,增加了住院患者医院感染的发生率^[17]。做好病房清洁消毒工作,针对化疗后处于骨髓抑制期粒细胞缺乏患者,有条件的医疗机构可以让其入住单人病房或层流病室,加强高危患者的保护性隔离;医护人员治疗护理尽量集中,减少反复开合层流病室垂帘带来的感染风险增加;医护人员治疗前后及治疗过程中要加强保护隔离,避免交叉感染;加强健康宣教,提高高危患者的自我防护意识。

3.2.3 粒细胞缺乏持续时间 目前,急性白血病的治疗仍主要以化疗为主,化疗药物对骨髓有抑制作用从而直接导致患者中性粒细胞减少,使得机体防御功能严重下降,感染概率极大增加。因此,中性粒细胞可作为中老年急性白血病患者住院期间的重点检测指标,可有效预测感染发生率^[17-18]。对于化疗患者,可提前安排入住单人病房或层流洁净病床,同时固定有经验的家属陪护,嘱其做好生活用品消毒工作,加强饮食卫生。

3.2.4 侵入性操作 已有研究^[19]显示,侵入性操作因有创性以及器械表面病原菌残留、无菌操作不规

范、操作管道长时间留在体内引起黏膜组织损伤都可能导致医院感染风险的增加。医护人员应严格无菌操作,规范操作前、中、后的预防措施。医院可以设立侵入性操作监管平台,严格各项操作指标。中心静脉置管为化疗患者输液提供了便利,同时保护患者外周浅静脉免受化疗药物刺激。但中心静脉置管作为有创操作,可能导致导管相关感染,因此,应严格遵守血管导管相关感染预防管理要求,置管环境要符合《医院消毒卫生标准》中的Ⅱ类要求,护理人员要及时评估导管相关感染的危险因素,加强对患者及家属的健康宣教^[20],尽量避免不必要的感染发生。

3.2.5 年龄 年龄在既往研究^[8]中作为危险因素存在,但本研究显示,≥60岁的老年人相比45~59岁的中年人医院感染率较低,可能与化疗方案的强度有关。中年人的化疗方案往往较老年人更强,老年人的化疗方案通常强度较低,且未使用联合化疗方案,从而降低了对呼吸道黏膜和消化道黏膜的损伤程度。

3.3 预测模型效能分析 中老年AL患者自身免疫力低下,发生院内感染概率比普通人更高,有效预防该人群发生院内感染具有重要意义。本研究利用临床病例数据构建风险预测模型对中老年AL患者发生院内感染进行预测。结果显示风险预测模型的ROC曲线下面积>0.75,表明预测模型区分能力和鉴别度具有可信性,可有效预测中老年AL患者医院感染发生风险,为临床采取预防措施提供参考。

4 小结

本研究显示中老年AL患者发生医院感染的危险因素为住院时长、粒细胞缺乏时间长、中心静脉置管、侵入性操作和化疗,并构建了风险预测模型,可为预防该人群发生院内感染提供参考依据。本研究同时也存在一定局限性,如研究数据来源于既往病历系统,可能在导入数据时出现偏差;院内感染影响因素十分复杂,本研究仅分析了儿种常见因素,结果可能发生偏倚,后续研究应尽可能全面纳入院内感染可能的影响因素进行分析。

【参考文献】

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
[2] PORTER S N, MAGEE J A. PRKCH regulates hematopoietic stem cell function and predicts poor prognosis in acute myeloid leukemia[J]. Exp Hematol, 2017(53): 43-47.
[3] GURSEL G, HAKAN G, HALUK D, et al. Extramedullary re-

lapses of acute leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical features, cumulative incidence, and risk factors[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 54(4): 595-600.
[4] MARGOLSKEE E, MIKITA G, REA B, et al. A reevaluation of erythroid predominance in acute myeloid leukemia using the updated WHO 2016 Criteria[J]. Mod Pathol, 2018, 31(6): 873-880.
[5] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405.
[6] 许凤玲, 管贤敏, 温贤浩, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病化疗相关严重不良反应的临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(8): 828-833.
[7] 黄莉, 姚红霞, 林丽娥, 等. 急性白血病患者医院感染病原菌分布及影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(17): 2631-2634.
[8] 李书坛, 唐柳, 陈晓敏, 等. 成人急性髓系白血病患者化疗后发生院内感染影响因素及其防治对策研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(2): 412-416.
[9] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3): 177-182.
[10] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发原发性肺癌等18个肿瘤诊疗规范(2018年版)的通知[EB/OL]. [2022-05-21]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=b21802b199814ab7b1219b87de0cae51>.
[11] 王静娜. 急性白血病患者医院感染危险因素调查及直接经济损失研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.
[12] 白丽娜. 成人急性白血病合并医院感染回顾性分析[D]. 石河子: 石河子大学, 2013.
[13] 刘慧卿. 急性白血病并血流感染危险因素及临床特点分析[J]. 中国保健营养, 2014(6): 103-105.
[14] 康文博, 王洪源. Lasso-logistic模型在医院下呼吸道感染预测中的应用[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(7): 619-624.
[15] 张沂今, 魏夏琰, 陆嘉琦, 等. Lasso回归: 从解释到预测[J]. 心理科学进展, 2020, 28(10): 1777-10002-10004.
[16] 徐娜, 李娜, 于昊, 等. 急性白血病患者院内感染危险因素的调查研究[J]. 中国卫生产业, 2016, 13(32): 163-165.
[17] 丁蓉芳, 孙树梅. 急性白血病患者医院感染病原菌及危险因素分析[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(5): 325-328.
[18] TRIPATHY K, MITTAL K, VENKATESH P, et al. Treatment of unilateral zone I cytomegalovirus retinitis in acute lymphoblastic leukemia with oral valganciclovir and intravitreal ganciclovir[J]. Oman J Ophthalmol, 2017, 10(3): 250-252.
[19] 王莹, 邓澜, 谈宜斌, 等. 基于风险矩阵的重症医学科医院感染风险评估指标体系[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(10): 913-917.
[20] 国家卫生健康委办公厅医政医管局. 血管导管相关感染预防与控制指南(2021版)[EB/OL]. [2022-04-14]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202103/dad04cf7992e472d9de1fe6847797e49.shtml>.

(本文编辑: 郁晓路)