

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.12.017
文章编号: 1005-8982 (2022) 12-0096-05

临床研究·论著

结合血清谷氨酰胺水平变化建立 aSAH 患者的 医院获得性感染预测模型*

吕爱宾, 吴世甜, 胡英明, 方剑波, 张开鑫
(黄山市人民医院 神经外科, 安徽 黄山 245000)

摘要: 目的 探讨肠内营养治疗的动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者血清谷氨酰胺(Gln)水平变化与医院获得性感染(HAI)之间的关系。**方法** 选取2015年11月—2019年8月黄山市人民医院神经外科收治的aSAH患者115例,根据住院期间有无HAI分为感染组和未感染组。比较两组入院第1天与第2天血浆C反应蛋白、白蛋白差值和Gln下降率等临床资料,应用多因素Logistic回归分析患者发生HAI的相关因素,构建影响因素的列线图模型并验证。**结果** 两组患者性别、住院时间、Hunt和Hess分级、BMI、收缩压、高血压、动脉瘤部位比较,差异无统计学意义($P>0.05$),感染组年龄、糖尿病比例高于未感染组($P<0.05$)。两组患者白蛋白差值、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖比较,差异无统计学意义($P>0.05$),感染组CRP差值、Gln下降率均高于未感染组($P<0.05$),血红蛋白低于未感染组($P<0.05$)。逐步多因素Logistic回归分析结果显示,CRP差值 [$OR=1.750(95\% CI: 1.148, 2.668)$] 和Gln下降率 [$OR=2.219(95\% CI: 1.536, 3.207)$] 为aSAH患者发生HAI的独立危险因素($P<0.05$),血红蛋白 [$OR=0.930(95\% CI: 0.886, 0.976)$] 为独立保护因素($P<0.05$)。列线图预测HAI的一致性指数为0.920(95% CI: 0.876, 0.939)。**结论** 接受肠内营养治疗的aSAH患者Gln下降率与HAI相关,结合Gln水平动态变化所构建的列线图具有良好的HAI预测价值。

关键词: 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; 血清谷氨酰胺水平; 预测效能; 医院获得性感染
中图分类号: R741.05 **文献标识码:** A

Establishing a prediction model for HAI in aSAH patients via combining the variation in the serum level of glutamine*

Ai-bin Lv, Shi-tian Wu, Ying-ming Hu, Jian-bo Fang, Kai-xin Zhang
(Department of Neurosurgery, Huangshan People's Hospital, Huangshan, Anhui 245000, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between the variation in the serum level of glutamine (Gln) and the hospital-acquired infection (HAI) in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) patients treated with enteral nutrition. **Methods** A total of 115 aSAH patients treated in our hospital from November 2015 to August 2019 were included and divided into HAI group and non-HAI group according to whether they developed HAI during the hospitalization. The clinical data, including the differences of the plasma levels of C-reactive protein (Δ CRP), albumin (Δ ALB), and tumor necrosis factor- α (Δ TNF- α) as well as the decline rate of Gln between the first day and the second day after admission, were compared between the two groups. The multivariable Logistic regression analysis was performed to determine the factors associated with the occurrence of HAI, and the nomogram model was established and validated. **Results** There was no difference in the sex composition, length of hospital stay, the grade of Hunt and Hess Scale, body mass index (BMI), systolic pressure, proportion of patients with hypertension, or the location of the aneurysms ($P > 0.05$), while the age was older and the prevalence of

收稿日期: 2022-01-15

* 基金项目: 安徽省自然科学基金(No.1308085MH174)

diabetes mellitus was higher in the HAI group compared with the non-HAI group ($P < 0.05$). There was no difference in Δ ALB, total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol or fasting blood glucose ($P > 0.05$). The Δ CRP, Δ TNF- α and the decline rate of Gln in the HAI group were higher than those in the non-HAI group ($P < 0.05$), and the hemoglobin level in the HAI group was lower than that in the non-HAI group ($P < 0.05$). The multivariable Logistic regression analysis revealed that Δ CRP [$\hat{OR} = 1.750$ (95% CI: 1.148, 2.668)] and the decline rate of Gln [$\hat{OR} = 2.219$ (95% CI: 1.536, 3.207)] were independent risk factors for the occurrence of HAI in aSAH patients ($P < 0.05$), while hemoglobin [$\hat{OR} = 0.930$, (95% CI: 0.886, 0.976)] was an independent protective factor ($P < 0.05$). The consistency index of the nomogram for predicting the occurrence of HAI was 0.920 (95% CI: 0.876, 0.939). **Conclusions** The decline rate of Gln in aSAH patients treated with enteral nutrition correlates with the occurrence of HAI. The nomogram model established via combining the variation in the Gln level exhibits a great predictive value for the occurrence of HAI.

Keywords: aneurysmal subarachnoid hemorrhage; glutamine; predictive performance; hospital-acquired infection

蛛网膜下腔出血是神经外科常见病,具有预后差、高致残率、高病死率的特点,85%的患者由颅内动脉瘤破裂引起^[1-2],又称为动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)。aSAH患者常具有年龄大、罹患基础疾病、免疫力差、住院时间长的特点^[3],因此易患医院获得性感染(hospital acquired infection, HAI),增加了原发病的救治难度^[4-5]。近年来谷氨酰胺(Glutamine, Gln)、血红蛋白、白蛋白等营养指标较降钙素原(Procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)等炎症指标更能发挥术后或院内HAI的预测作用^[6]。Gln是病理状态下重要的营养物质之一,研究表明即使给予脑卒中患者营养支持,其血浆Gln水平仍旧降低,提示高代谢下Gln需求量大大增加^[6]。据此,本文拟探讨aSAH患者Gln等营养相关指标的变化与HAI的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年11月—2019年8月黄山市人民医院神经外科收治的115例aSAH患者。纳入标准:①符合《中国蛛网膜下腔出血诊治指南2019》^[7]中aSAH诊断标准;②年龄30~75岁;③Hunt和Hess分级II~IV级;④首次蛛网膜下腔出血发作,发病至入院时间 ≤ 24 h;⑤前白蛋白 < 280 mg/L;⑥满足肠内营养治疗条件^[8]。排除标准:①入院48h内发生感染及住院 < 3 d死亡;②伴严重心、肝、肾功能不全,免疫系统疾病,以及入院前伴社区性感染性疾病;③起病时间和既往史不详;④非动脉瘤原因所

致的蛛网膜下腔出血,以及合并动静脉瘘、脑肿瘤。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

所有患者行减压、脱水、止血等对症治疗,严格卧床,符合手术或介入治疗指征者可行相应治疗。记录患者血浆炎症因子和营养相关指标水平:①入院时血红蛋白;②治疗前与治疗第2天CRP、白蛋白的差值;③Gln下降率, Gln下降率=(治疗前Gln-治疗后第2天Gln)/治疗前Gln。

1.2.1 肠内营养治疗 所有患者通过胃十二指肠给予肠内营养,首日予300~500mL生理盐水,若患者无明显不适,第2天开始予肠内营养液。肠内营养液控制在38~42℃,4mL/min,每日能量摄入105~130kJ/kg。肠内营养液中添加Gln(浙江海力生生物科技股份有限公司)12.5g/L。肠内营养治疗持续7d。

1.2.2 白蛋白治疗 所有患者接受人血白蛋白注射液(德国Biotest Pharma GmbH公司)治疗,每日静脉滴注10g,持续5~7d;

1.2.3 血清Gln测定 Gln试剂盒购自上海瑞齐生物科技有限公司。入院后第1~3天每日早晨抽取患者静脉血5mL,肝素抗凝后离心,取血浆冻于-80℃冰箱保存。采用高效液相色谱法检测血浆Gln水平,严格按说明书操作。

1.2.4 HAI 记录入院时不存在、也不处于潜伏期,入院后48h至出院后48h内发生HAI病例数,出院后48h电话或门诊随访。呼吸道感染:患者出现发热、咳嗽、痰多等症状,检查结果示血象升高、痰

培养(+)等;泌尿道感染:患者伴有尿路刺激征,尿常规示尿中白细胞、红细胞增多、尿亚硝酸盐试验(+);胃肠道感染:出现腹痛、腹泻、呕吐等症状,大便常规示白细胞计数(+).

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 和 R 语言 3.6 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;等级资料以频数表示,比较用秩和检验;影响因素的分析采用逐步多因素 Logistic 回归模型;构建列线图预测模型,以一致性指数(C-index)量化模型的预测性能,行 Bootstrap 内部验证,绘制校正曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	住院时间/(d, $\bar{x} \pm s$)	Hunt 和 Hess 分级/例(%)		
					II 级	III 级	IV 级
感染组	42	13/29	56.62 \pm 11.41	13.66 \pm 2.54	8(19.05)	19(45.24)	15(35.71)
未感染组	66	16/50	51.36 \pm 10.40	13.98 \pm 2.05	17(25.76)	26(39.39)	23(34.85)
$\chi^2 / t / Z$ 值		0.588	2.467	-0.720		-0.469	
P 值		0.433	0.015	0.473		0.639	

组别	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	高血压/例(%)	糖尿病/例(%)	动脉瘤部位/例(%)		
					前交通动脉	大脑中动脉	颈内动脉或后交通动脉
感染组	20.51 \pm 3.57	147.58 \pm 19.65	28(66.67)	14(33.33)	15(35.71)	5(11.90)	22(52.38)
未感染组	19.88 \pm 5.24	145.39 \pm 20.34	51(77.27)	11(16.67)	20(30.30)	5(7.58)	41(62.12)
t / χ^2 值	0.684	0.553	1.470	4.001		1.169	
P 值	0.495	0.582	0.225	0.045		0.557	

2.2 两组患者实验室指标比较

两组患者白蛋白差值、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者 CRP 差值、Gln 下降率、血红蛋白比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),感染组 CRP 差值、Gln 下降率高于未感染组,血红蛋白低于未感染组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 发生 HAI 的多因素 Logistic 回归分析

以患者是否发生 HAI 为因变量,以单因素分析中有统计学意义的各指标为自变量,行逐步多因素 Logistic 回归分析,变量赋值无糖尿病=0,有糖尿病=1,其他计量资料采用连续性变量实测值。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

截止随访结束共有 7 例失访,最终纳入 108 例患者,其中感染组 42 例,未感染组 66 例。患者均经血管介入治疗,术后病情稳定。感染组患者中呼吸道感染 23 例(54.76%),泌尿道感染 12 例(28.57%),胃肠道感染 7 例(16.67%),治疗后均好转。两组患者性别、住院时间、Hunt 和 Hess 分级、BMI、收缩压、高血压、动脉瘤部位比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者年龄、糖尿病例数比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),感染组年龄大于未感染组,糖尿病患者数多于未感染组。见表 1。

引入水准为 0.05,排除水准为 0.10。结果:CRP 差值 [$\hat{OR}=1.750(95\% \text{ CI}: 1.148, 2.668)$]和 Gln 下降率 [$\hat{OR}=2.219(95\% \text{ CI}: 1.536, 3.207)$]是 aSAH 患者发生 HAI 的独立危险因素($P < 0.05$),血红蛋白 [$\hat{OR}=0.930(95\% \text{ CI}: 0.886, 0.976)$]是 aSAH 患者发生 HAI 的保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 建立列线图模型与验证

将发生 HAI 的影响因素纳入列线图中,列线图模型敏感性为 92.86%(95% CI: 0.875, 0.976),特异性为 90.91%(95% CI: 0.863, 0.935),预测 HAI 相关因素的 C-index 为 0.920(95% CI: 0.876, 0.939),校正曲线显示列线图模型预测 HAI 的效能较好。见图 1、2。

表 2 两组患者实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	白蛋白差值/(g/L)	总胆固醇/(mmol/L)	甘油三酯/(mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)
感染组	42	7.93 ± 2.12	6.10 ± 1.96	2.11 ± 0.64	0.72 ± 0.22
未感染组	66	8.82 ± 2.49	6.23 ± 1.85	2.03 ± 0.49	0.76 ± 0.18
t 值		-1.916	-0.348	0.733	-1.032
P 值		0.058	0.729	0.465	0.305

组别	低密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)	CRP 差值/(mg/L)	空腹血糖/(mmol/L)	Gln 下降率/%	血红蛋白/(g/L)
感染组	4.03 ± 1.43	9.73 ± 2.60	6.83 ± 1.42	16.45 ± 5.37	116.75 ± 18.48
未感染组	3.62 ± 1.18	7.57 ± 2.45	6.92 ± 1.51	8.14 ± 2.65	133.76 ± 24.74
t 值	1.620	4.361	-0.309	10.707	-3.826
P 值	0.108	0.000	0.758	0.000	0.000

表 3 发生 HAI 的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI	
						下限	上限
CRP 差值	0.560	0.215	6.776	0.009	1.750	1.148	2.668
血红蛋白	-0.072	0.025	8.626	0.003	0.930	0.886	0.976
Gln 下降率	0.797	0.188	18.011	0.000	2.219	1.536	3.207

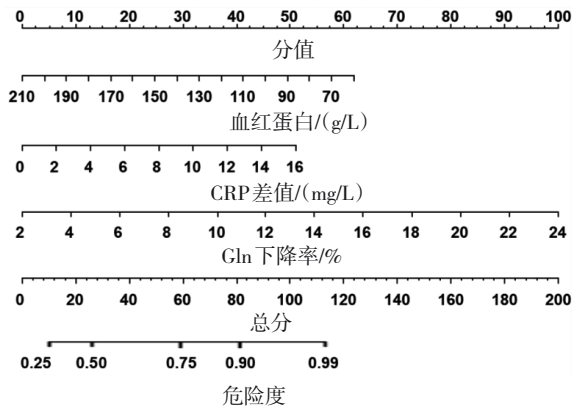


图 1 预测 aSAH 患者发生 HAI 的列线图模型

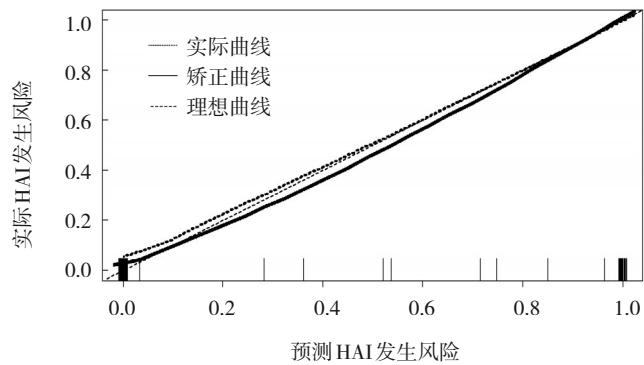


图 2 校正曲线图

3 讨论

HAI 是蛛网膜下腔出血患者的常见并发症^[9], 发病率是同期其他疾病的 10 倍^[10], 因此防治感染是蛛网膜下腔出血治疗过程中的重点工作之一。Gln 是人体中含量最多的非必需氨基酸, 活跃于免疫功能和应激反应中。许多疾病可引起 Gln 缺乏^[11], 使免疫力下降、蛋白质代谢紊乱、肠黏膜功能受损, 感染风险也随之上升^[12]。

Gln 水平反映患者营养水平, 并与负氮平衡、免疫调节、炎症反应程度息息相关^[13-15]。本研究中感染组 Gln 下降率高于未感染组, Gln 下降率为 aSAH 患者

发生 HAI 的独立危险因素。当患者处于高代谢、摄食不足、蛋白质大量分解的状态时, 机体对 Gln 的需求量增加, BLAAUW 等^[16]报道 59% ICU 患者入院时 Gln 水平较低, 且其水平与感染、疾病严重程度标志物相关。该结论阐述了疾病本身对 Gln 的消耗, 同时这也是本研究中 aSAH 患者即使接受了含 Gln 的肠内营养治疗, 其水平仍可降低的主要原因, 但当前 Gln 与 HAI 的关联机制尚不完全明确。在动物研究中发现, 对肺部感染肺炎克雷伯菌的大鼠应用含有 Gln 的全胃肠外营养, 观察到 Gln 可提高大鼠肺的抗感染能力, 降低炎症因子水平, 减轻感染对机体造成的损

伤^[17]。而在人体中, Gln 也发挥着抗感染的作用, Gln 下降可使呼吸道和肠道黏膜屏障功能减退, 升高病原体易感性。这些结论说明或可从巩固黏膜屏障功能和改善免疫的角度解释 Gln 与感染的关联^[18]。CRUZAT 等^[19]提到 Gln 参与淋巴细胞增殖及中性粒细胞杀菌等免疫活动中, 当机体处于感染或高分解状态时, 免疫细胞消耗 Gln 的速率与葡萄糖相似甚至超过。提示 Gln 消耗程度与感染之间的相关性, 而非单一的 Gln 水平, 尤其是在接受含 Gln 的肠内营养治疗患者中, 监测 Gln 动态水平或可带来更多信息。

本文观察到 Gln 水平与 HAI 的相关性, 并将 HAI 相关因素纳入预后预测模型, 所得模型的 C-index 为 0.920 (95% CI: 0.876, 0.939), 说明 Gln 下降率联合 CRP 和血红蛋白对 HAI 的预测效能较好。同时也提示在临床工作中, 除了炎症指标, 增强对 Gln 和血红蛋白等营养指标的关注可带来更多感染预测信息, 帮助医师实现有效预防。然而本研究仍存在不足之处, 首先样本较少, 其次未对 HAI 患者 Gln 水平及其利用率之间的关系进行探讨, 有待扩充样本和纳入 Gln 日消耗量以丰富内容。

综上所述, 接受肠内营养治疗的 aSAH 患者 Gln 水平变化与发生 HAI 相关, 结合 Gln 下降率所建立的列线图模型可为预测 HAI 提供理论帮助。

参 考 文 献 :

- [1] 吕军, 代丽, 梁胜, 等. 纤维蛋白原血小板平均体积在动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者预后评估中的应用[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(7): 1164-1166.
- [2] NEIFERT S N, CHAPMAN E K, MARTINI M L, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the last decade[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(3): 428-446.
- [3] RASS V, HELBOK R. Early brain injury after poor-grade subarachnoid hemorrhage[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(10): 78.
- [4] LI K, BARRAS C D, CHANDRA R V, et al. A review of the management of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2019, 126: 513-527.
- [5] WANG J, JI Y Y, JIANG L D, et al. Analysis of factors influencing hospital-acquired infection in postoperative patients with intracranial aneurysm[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 332.
- [6] BADJATIA N, RYAN A, CHOI H A, et al. Relationship between nutrition intake and outcome after subarachnoid hemorrhage: results from the international nutritional survey[J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36(10): 1141-1148.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12): 1006-1021.
- [8] 中华医学会神经外科学分会. 神经外科重症管理专家共识 (2013 版)[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(23): 1765-1779.
- [9] CHAUDHRY S R, KAHLERT U D, KINFELT T M, et al. Elevated systemic IL-10 levels indicate immunodepression leading to nosocomial infections after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) in patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1569.
- [10] 曾湖, 徐立新, 陈华, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者围手术期内并发医院感染风险列线图模型的构建与验证[J]. *中国脑血管病杂志*, 2021, 18(10): 679-688.
- [11] BELTRÁN CHAIDEZ Y L, REYES BARRETERO D Y, FLORES MERINO M V, et al. Effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery[J]. *Nutr Hosp*, 2019, 36(1): 5-12.
- [12] SHARIATPANAH Z V, ESLAMIAN G, ARDEHALI S H, et al. Effects of early enteral glutamine supplementation on intestinal permeability in critically ill patients[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2019, 23(8): 356-362.
- [13] 李笑蕾, 韩琳. 谷氨酰胺联合序贯肠内营养治疗对重症脑梗死病人营养状态与预后的影响[J]. *安徽医药*, 2020, 24(9): 1871-1875.
- [14] SMEDBERG M, HELLEBERG J, NORBERG Å, et al. Plasma glutamine status at intensive care unit admission: an independent risk factor for mortality in critical illness[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 240.
- [15] WU J M, HO T W, LAI I R, et al. Parenteral glutamine supplementation improves serum albumin values in surgical cancer patients[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(2): 645-650.
- [16] BLAAUW R, NEL D G, SCHLEICHER G K. Plasma glutamine levels in relation to intensive care unit patient outcome[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 402.
- [17] 白雪冬, 秦永新, 毕丽岩. 谷氨酰胺对肺部感染肺炎克雷伯菌大鼠的保护作用[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(18): 2721-2725.
- [18] APOSTOLOPOULOU A, HAIDICH A B, KOFINA K, et al. Effects of glutamine supplementation on critically ill patients: focus on efficacy and safety. An overview of systematic reviews [J]. *Nutrition*, 2020, 78: 110960.
- [19] CRUZAT V, MACEDO ROGERO M, NOEL KEANE K, et al. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1564.

(李科 编辑)

本文引用格式: 吕爱宾, 吴世甜, 胡英明, 等. 结合血清谷氨酰胺水平变化建立 aSAH 患者的医院获得性感染预测模型[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(12): 96-100.

Cite this article as: LV A B, WU S T, HU Y M, et al. Establishing a prediction model for HAI in aSAH patients via combining the variation in the serum level of glutamine[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(12): 96-100.